

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 270 531 A5

 4(51) C 07 D 401/12
 C 07 D 401/14
 C 07 F 9/09

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

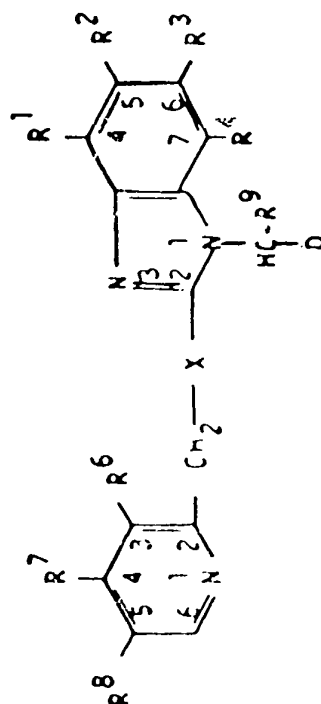
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 309 270 2	(22)	20.11.87	(44)	02.08.89
(31)	8604998-8	(32)	21.11.86	(33)	SE
	8605551-4		23.12.86		
	8704049-9		16.10.87		

- (71) siehe (73)
 (72) Almingær, Tomas B, SE; Bergman, Rolf A., SE; Bundgaard, Hans, DK; Lindberg, Per L., SE; Sundén Gunnell E., SE
 (73) Aktiebolaget Hässle, Mölndal, SE
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Benzimidazolen

(55) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Benzimidazolen, die für die Verwendung in der Humanmedizin und Veterinärmedizin zu Präparaten mit der Magensäure hemmenden Wirkung verarbeitet werden und gute Wasserlöslichkeit haben. Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden Benzimidazole der allgemeinen Formel und physiologisch verträgliche Salze hiervon hergestellt. Formel.



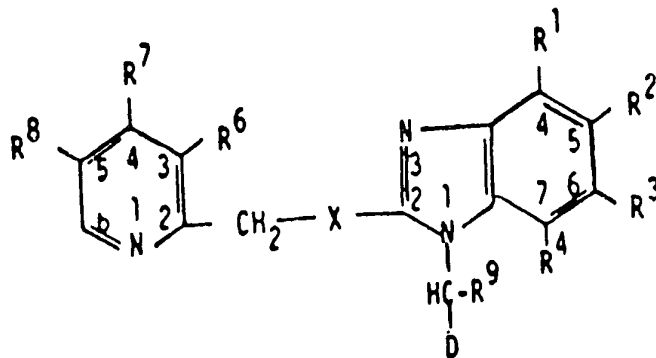
30

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Benzimidazolen der allge-
 35 meiner Formel

1.

5



I

10 und physiologisch verträglicher Salze hiervon, worin

X -S- oder -SO- bedeutet,

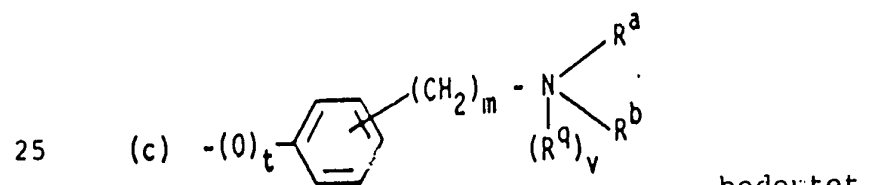
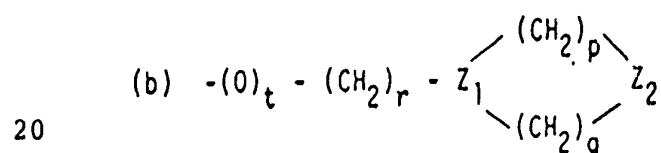
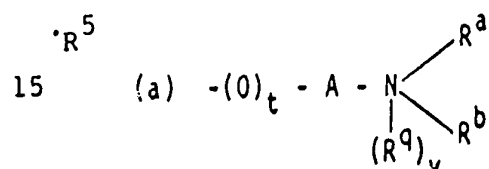
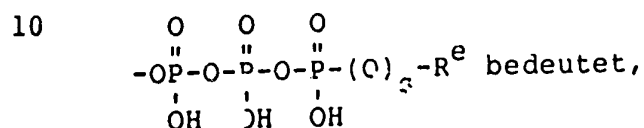
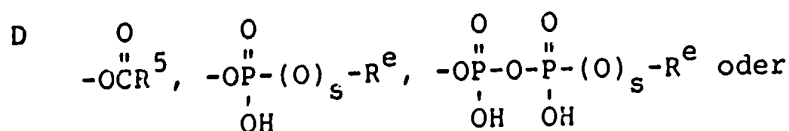
R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und

15

- (a) H
- (b) Alkyl mit 1 bis 8, besonders 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- (c) Alkoxy mit 1 bis 8, besonders 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
- (d) Alkoxyalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil,

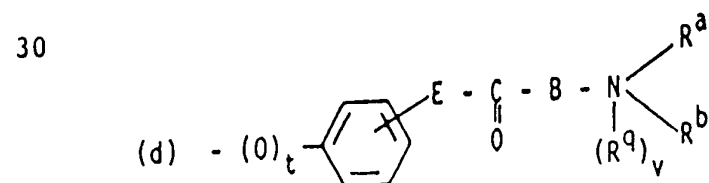
- 1 (e) Alkoxyalkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil,
(f) Halogen,
(g) -CN,
5 (h) -CF₃,
(i) -NO₂,
(j) -CCF₃,
(k) Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,
(l) Alkylsulfinyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,
10 (m) Arylthio, -sulfinyl, -sulfonyl, -sulfonyloxy, -oxysulfonyl, -sulfonamido oder -aminosulfonyl, wobei jede Arylgruppe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die gleich oder verschieden sind und Halogen, CF₃, (C₁₋₅)-Alkyl oder (C₁₋₅)-Alkoxy bedeuten,
15 (n) Arylalkyl oder Arylalkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den Alkyl- bzw. Alkoxyteilen, wobei der Arylteil gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die gleich oder verschieden sind und Halogen, CF₃, (C₁₋₅)-Alkyl oder (C₁₋₅)-Alkoxy bedeuten,
20 (o) Aryl oder Aryloxy, wobei jede Arylgruppe gegebenenfalls mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die gleich oder verschieden sind und Halogen, CF₃, (C₁₋₅)-Alkyl oder (C₁₋₅)-Alkoxy bedeuten,
25 (p) Halogenalkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 11, besonders 1 bis 6 Halogenatomen oder
(q) Hydroxyalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet oder
(r) R¹ und R², R² und R³ oder R³ und R⁴ zusammen mit den benachbarten Kohlenstoffatomen im Benzimidazolring einen
30 oder mehrere 5-, 6- oder 7-gliedrige Ringe bilden, die jeweils gesättigt oder ungesättigt sein können und 0 bis 3 Heteroatome aus der Gruppe N, S und O enthalten können, wobei jeder Ring gegebenenfalls mit 1 bis 10, zweckmäßig 1 bis 6, besonders 1 bis 4 Substituenten substituiert sein kann, die Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Halogen bedeuten oder wobei zwei oder vier der erwähnten Substituenten zusammen ein oder zwei Oxo-
- 35

- 1 gruppen ($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$) bilden können, wobei, wenn R^1 und R^2 , R^2
 und R^3 oder R^3 und R^4 zusammen mit den benachbarten Koh-
 lenstoffatomen im Benzimidazolring zwei Ringe bilden,
 5 die Ringe miteinander kondensiert sein können,

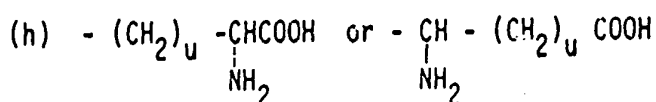
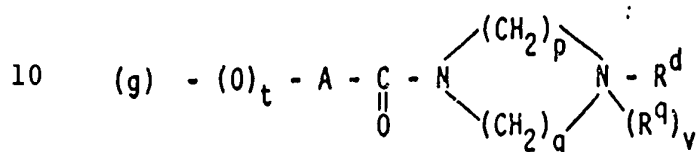
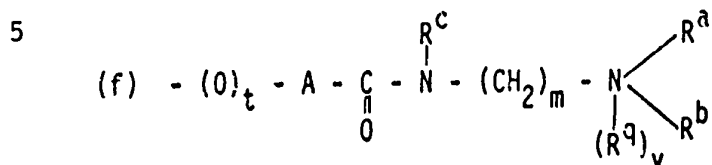
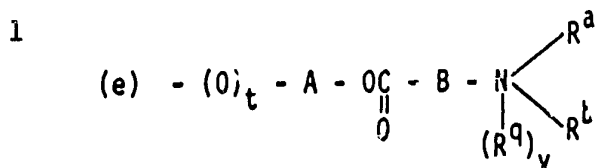


bedeutet,

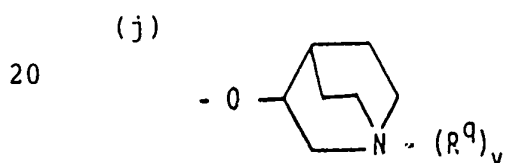
worin der Substituent an der Phenylgruppe in meta- oder
 in para-Stellung steht,



- 35 worin der Substituent an der Phenylgruppe in meta- oder
 in para-Stellung steht,



15
(i) mono- oder dicarboxysubstituiertes 2-, 3- oder 4-Pyridinyl oder mono- oder dicarboxysubstituiertes 2-, 3- oder 4-Pyridinyloxy oder



bedeutet,

- R^6 (a) H,
25 (b) Alkyl mit 1 bis 8, besonders 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
(c) Alkoxy mit 1 bis 8, besonders 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder
(d) Halogen bedeutet,

- 30
 R^8 (a) H
(b) Alkyl mit 1 bis 8, besonders 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
(c) Alkoxy mit 1 bis 8, besonders 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
35 (d) Halogen,
(e) Arylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil bedeutet,

- 1 R⁷ (a) H,
 (b) Alkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen,
 (c) Alkoxy mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen,
 (d) Alkoxyalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem
 5 Alkylteil,
 (e) Alkoxyalkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem
 Alkylteil,
 (f) Aryloxy, wobei die Arylgruppe gegebenenfalls durch
 1 oder 2 Substituenten substituiert ist, die gleich
 10 oder verschieden sind und Halogen, CF₃, (C₁₋₃)-Alkyl
 oder (C₁₋₃)-Alkoxy bedeuten,
 (g) Arylalkyl oder Arylalkoxy mit 1 bis 7 Kohlenstoffato-
 men im Alkyl- bzw. Alkoxyteil, wobei der Arylteil ge-
 gegebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten substitu-
 15 iert ist, die gleich oder verschieden sind und Halo-
 gen, CF₃, (C₁₋₃)-Alkyl oder (C₁₋₃)-Alkoxy bedeuten,
 (h) Alkenyloxy mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen im Alkenyl-
 teil,
 (i) Alkinyloxy mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen im Alkinyl-
 20 teil,
 (j) Alkylthio mit 1 bis 7, vorzugsweise 1 bis 3 Kohlen-
 stoffatomen im Alkylteil,
 (k) Arylthio oder Arylalkylthio mit 1 bis 3 Kohlenstoff-
 atomen, vorzugsweise 1 Kohlenstoffatom im Alkylteil,
 25 (l) Dialkylamino mit 1 bis 7, vorzugsweise 1 bis 3 Koh-
 lenstoffatomen in jedem der Alkylteile,
 (m) Morpholino,
 (n) Piperidino,
 (o) N-Methylpiperazino,
 30 (p) Pyrrolidino,
 (q) Fluoralkoxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis
 9 Fluoratomen bedeutet oder

R⁶ und R⁷ oder R⁷ und G⁸ zusammen mit den benachbarten Koh-
 35 lenstoffatomen im Pyridinring einen 5- oder 6-gliedrigen ge-
 sättigten oder ungesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls
 Sauerstoff, Schwefel oder ein gegebenenfalls alkyliertes
 Stickstoffatom enthalten kann,

- 1 R^9 (a) H oder
(b) Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R^{10} (a) Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
5 (b) Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder
(c) Aryl bedeutet,
- A (a) geradkettiges oder verzweigt-kettiges (C_{1-8}) -Alkylen,
(b) (C_{3-7}) -Cycloalkylen oder
10 (c) (C_{4-9}) -Alkylen, das eine Cycloalkylengruppe enthält,
bedeutet,
- E (a) $-(CH_2)_m-$ oder
(b) $-CH-$
15 $\begin{array}{c} | \\ R^f \end{array}$ bedeutet,
- E (a) $-O-$ oder
(b) $-NH-$ bedeutet,
- 20 Z_1 (a) $-CH<$ oder
(b) $-N<$ bedeutet,
- Z_2 (a) $-CH_2-$,
- 25 (b) $-NR^d (R^q)_v-$,
(c) $-S-$ oder
(d) $-O-$ bedeutet,
- R^a, R^b, R^c, R^d und R^q gleich oder verschieden sind und
30 (a) H,
(b) (C_{1-6}) -Alkyl bedeuten,
- R^e (a) H,
(b) (C_{1-6}) -Alkyl oder
35 (c) Aryl- (C_{0-3}) -alkyl, wobei die Arylgruppe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die gleich oder verschieden sind und Halogen, CF_3 , NO_2 , (C_{1-5}) -Alkyl oder (C_{1-5}) -Alkoxy bedeuten, ist,

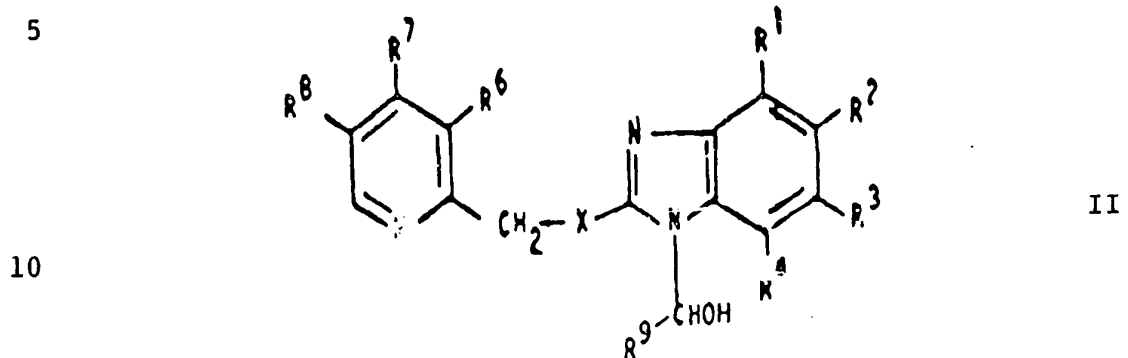
- 1 R^f die Seitenkette einer Aminosäure ist,
 m eine der ganzen Zahlen 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8
 ist,
 p eine der ganzen Zahlen 1, 2, 3 oder 4 ist,
 5 q eine der ganzen Zahlen 1, 2, 3 oder 4 ist,
 r eine der ganzen Zahlen 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ist,
 s 0 oder 1 ist,
 t 0 oder 1 ist,
 u 1 oder 2 ist und
 10 v 0 oder 1 ist

und wobei die Gruppe D, wenn sie eine oder zwei Carbon-
 säuregruppen oder eine phosphorhaltige Gruppe enthält,
 vorzugsweise in der Form eines mono-, di-, tri- oder te-
 15 tetraionischen Salzes, das ein physiologisch verträgliches
 Gegenkation enthält, vorliegt und, wenn eine Aminofunkti-
 on enthalten ist, in der Form eines Ammoniumsalzes ($v = 1$;
 der Stickstoff ist positiv geladen) mit einem physio-
 logisch verträglichen Gegenanion oder in der Form eines
 20 freien Amins ($v = 0$) vorliegen kann; wobei im Falle, wenn
 R^5 die Seitenkette von Asparaginsäure ($u = 1$) oder Gluta-
 minsäure ($u = 2$) wie in h) ist, R^5 auch in einer zwitter-
 ionischen Form vorliegen kann; wobei weiterhin A (C_{3-7})-
 Cycloalkylen oder (C_{4-9})-Alkylen, das eine Cycloalkylen-
 25 gruppe enthält, ist, wenn die folgenden Bedingungen
 gleichzeitig erfüllt sind:

- (a)
- $$R^5 \text{ ist } -(O)_t - \underset{\substack{| \\ (R^q)_v}}{A} - N \begin{array}{l} \diagup R^a \\ \diagdown R^b \end{array}$$
- 30
- (b) R^a ist H, (C_{1-3})-Alkyl
 (c) R^b ist H, (C_{1-3})-Alkyl
 (d) v ist 0, oder R^q ist H, und v ist 1;

35 und wobei schließlich eine oder beide der Gruppen R^6 und
 R^8 Halogen sind, wenn R^7 Dialkylamino, Morpholino oder
 Piperidino bedeutet, gekennzeichnet dadurch, daß

- 1 A. für die Herstellung einer Verbindung der Formel I, wo-
 5 rin D R^5COO bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen
 Formel II

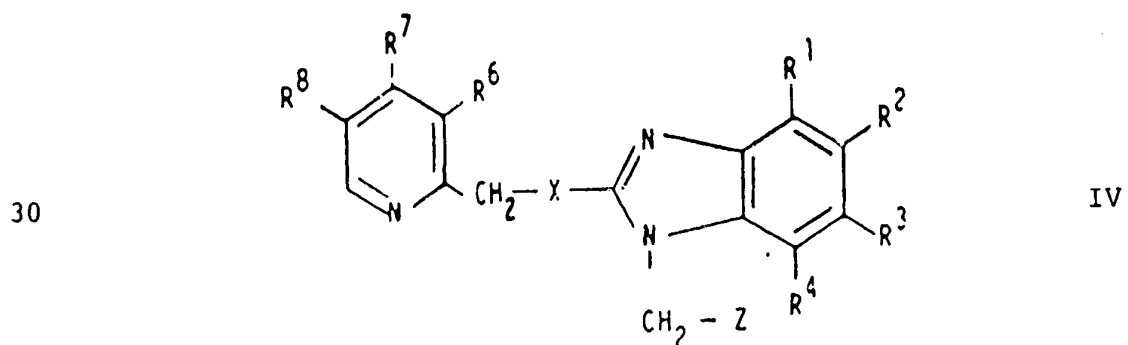


- 15 worin $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9$ und X wie oben
 in Verbindung mit Formel I definiert sind, mit einer
 Verbindung der allgemeinen Formel III



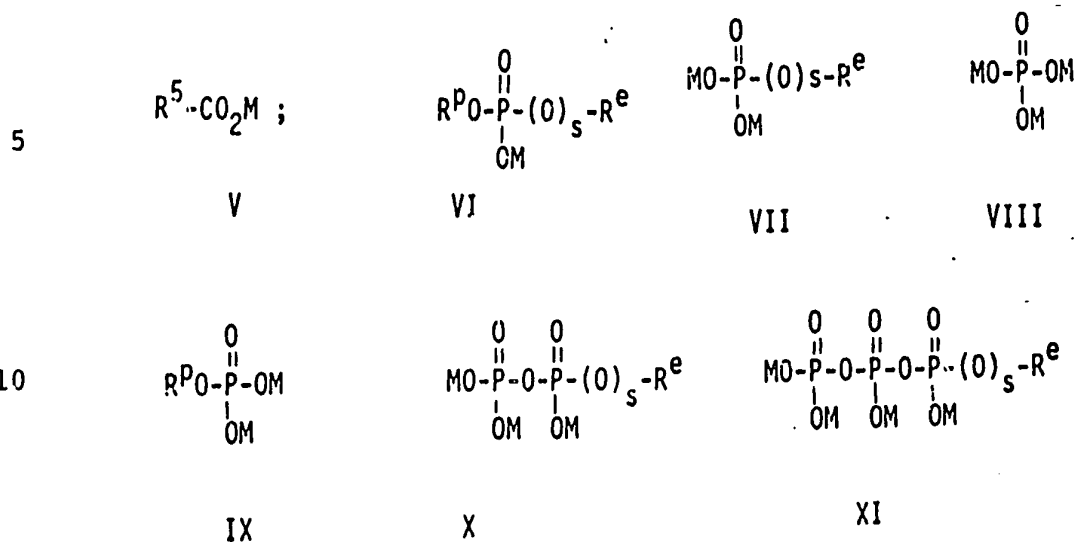
- 20 oder einem aktivierten Derivat hiervon, worin R^5 wie
 oben in Verbindung mit der Formel I definiert ist, um-
 gesetzt wird, oder

- 25 B. eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



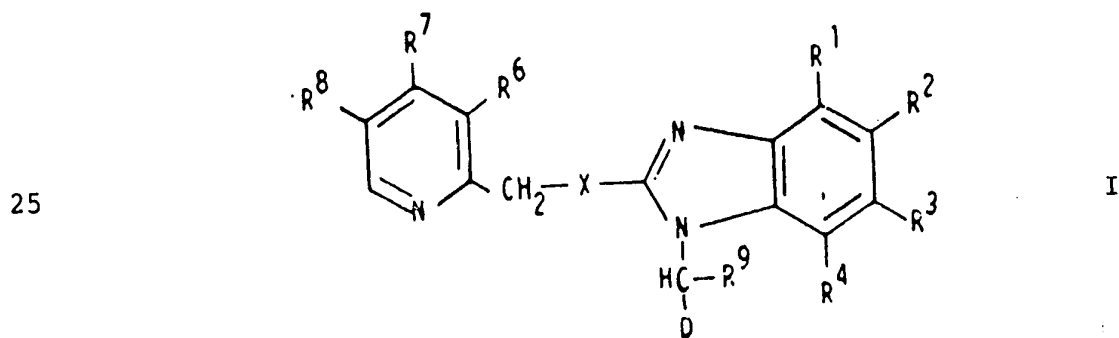
- 35 worin $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8$ und X wie oben in
 Verbindung mit der Formel I definiert sind, und Z ein
 Halogenatom, wie Cl, oder eine hiermit funktionell
 äquivalente Gruppe bedeutet, mit einer Verbindung ei-

1 ner der Formeln V, VI, VII, VIII, IX, X oder XI:



15 worin s, t, R^5 , R^a und R^e wie oben in Verbindung mit der Formel I definiert sind und M ein Gegenion bedeuten, umgesetzt wird oder

20 C. eine Verbindung der allgemeinen Formel I

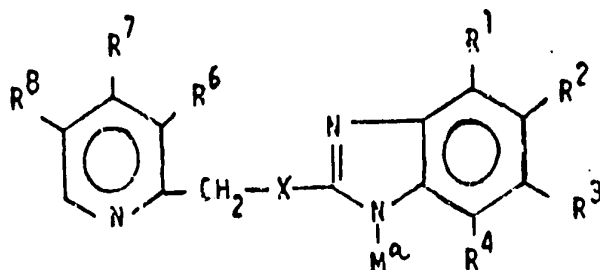


30 worin X S ist und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und D die gleiche Bedeutung wie in Verbindung mit der Formel I haben, oxidiert wird oder

35 D. eine Verbindung der allgemeinen Formel IIA

1

5

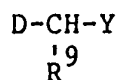


IIA

10

worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und X wie oben in Verbindung mit der Formel I definiert sind und M^a entweder ein Metallkation, wie Na^+ , K^+ , Li^+ oder Ag^+ oder ein quaternäres Ammoniumion, wie Tetrabutylammoniumion, ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XII

15



XII

20

worin D und R^9 wie oben in Verbindung mit der Formel I definiert sind und Y ein Halogenatom, wie Cl, Br oder I, oder eine hiermit funktionell äquivalente Gruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

E. eine Schutzgruppe in dem Substituenten D entfernt wird,

25

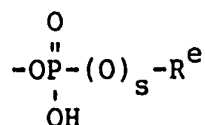
wonach bei den Produkten der Methoden A bis E gegebenenfalls Schutzgruppen entfernt werden oder die erhaltenen Verbindungen in ein Salz oder ein optisches Isomeres überführt werden.

30

2. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_{1-4}) -Alkyl, (C_{5-6}) -Cycloalkyl, (C_{1-4}) -Alkoxy, (C_{1-2}) -Alkoxy- (C_{1-2}) -alkyl, (C_{1-2}) -Alkoxy- (C_{1-2}) -alkoxy, Halogen, CF_3 , (C_{2-4}) -Alkanoyl, Arylcarbonyl, (C_{1-2}) -Alkoxy-carbonyl, Aryl- (C_{1-3}) -alkoxy, Aryl, Halogen- (C_{1-4}) -alkoxy, Hydroxy- (C_{1-4}) -alkyl, (C_{2-4}) -Alkanoyl- (C_{1-3}) -alkyl

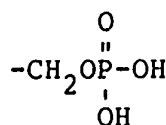
- 1 bedeuten oder R^2 und R^3 zusammen mit den Ringkohlenstoff-
atomen einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten, sauer-
stoffhaltigen oder karbozyklischen Ring bilden, der gege-
benenfalls durch 1 bis 6 Substituenten substituiert sein
5 kann, wobei diese gleich oder verschieden sind und Halo-
genatome, (C_{1-2}) -Alkylgruppen oder, wenn zwei Substituen-
ten zusammengerommen sind, eine Oxogruppe bedeuten.
3. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß
10 man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen R^1 , R^2 , R^3
und R^4 H, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy
mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten.
4. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß
15 man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen R^1 , R^2 , R^3
und R^4 alle H bedeuten.
5. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß
20 man Ausgangsverbindungen verwendet, worin R^1 , R^3 und R^4
bedeuten und R^2 OCH_3 ist oder R^1 , R^2 und R^4 H bedeuten
und R^3 OCH_3 ist.
6. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß
25 man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen R^7 Alkyl mit
1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 8 Kohlen-
stoffatomen bedeutet.
7. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß
30 man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen R^9 H ist.
8. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß
man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen D $-OCOR^5$
ist, worin R^5 wie oben definiert ist.
35
9. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß
man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen D die allge-
meine Formel

1



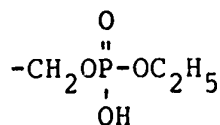
5 hat oder Alkalimetallsalze hiervon bedeutet, worin s und R^e wie oben definiert sind.

10 10. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen der Substituent in der Stellung 1 des Benzimidazolkerns die Formel



15

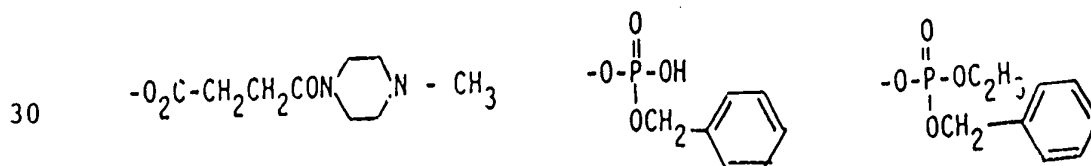
oder



20

hat oder ein Alkalimetallsalz hiervon ist.

25 11. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen R⁹ H ist und D eine der Formeln



besitzt.

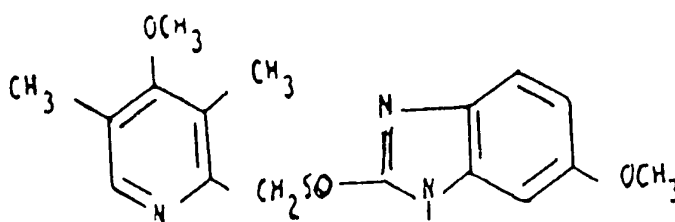
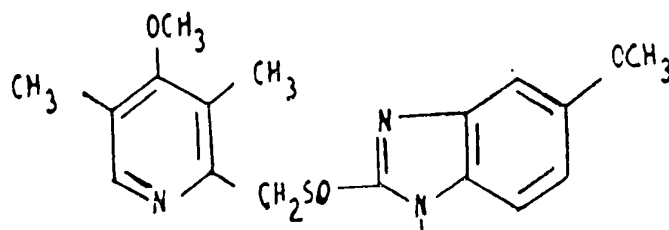
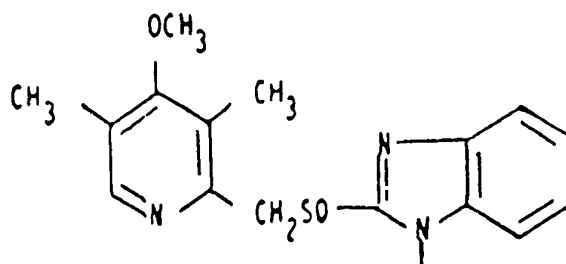
35 12. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen der Pyridinteil 3,5-Dimethyl-4-methoxy-, 3-Methyl-4-methoxy-, 5-Ethyl-4-methoxy-, 4-Methoxy-, 4-Ethoxy-, 4-Isoprop-

- oxy-, 3,5-Dimethyl-, 3,4-Dimethyl-, 4,5-Dimethyl-, 3-Methyl-4-(2,2,2-trifluor)-ethoxy-, 3,4-Dimethoxy-, 4,5-Dimethoxy-, 3-Methyl-4-ethylthio-, 3-Methyl-4,5-dimethoxy-, 3,4,5-Trimethyl-, 3-Ethyl-4-methoxy-, 3-n-Propyl-4-methoxy-, 3-Isopropyl-4-methoxy- oder 3-tert-Butyl-4-methoxy-substituiert ist.

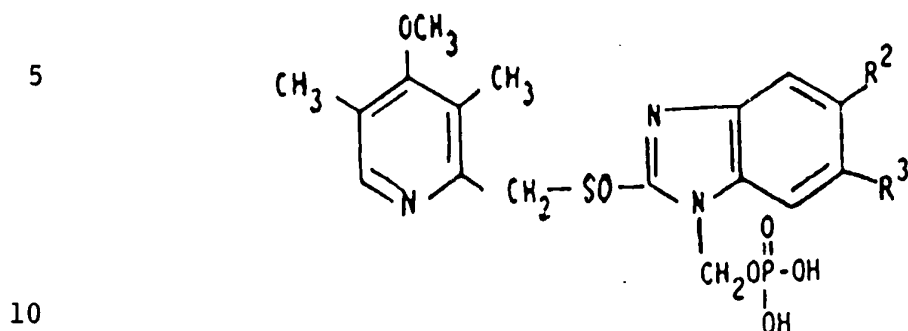
13. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen der Pyridinteil 3,5-Dimethyl-4-methoxy-, 3-Methyl-4-methoxy-, 4-Methoxy-, 4-Ethoxy- oder 4-Isopropoxy-substituiert ist.

14. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen X SO bedeutet, R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die Bedeutung des Anspruches 2 haben, D die Bedeutung des Anspruches 9 hat, R^6 und R^8 CH_3 bedeuten und R^7 OCH_3 bedeuten.

15. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen der Pyridinylmethylsulfinylbenzimidazolrest eine der folgenden Formeln hat:

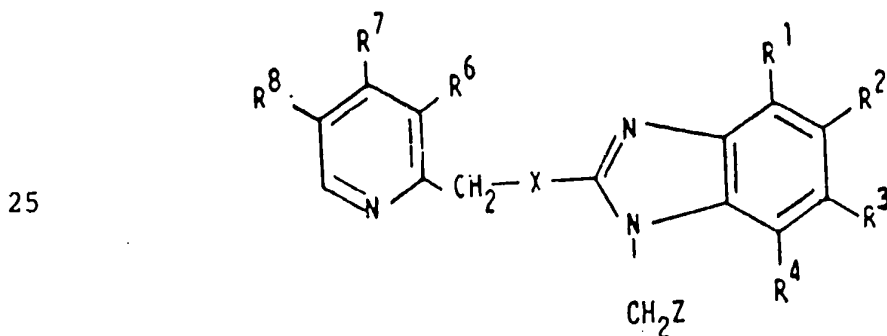


- 1 16. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß
man eine Verbindung der allgemeinen Formel



oder ein mono- oder diionisches Salz hiervon, das ein
physiologisch verträgliches Gegenkation enthält, her-
stellt, worin eine der Gruppen R^2 und R^3 ein Wasser-
stoffatom und jeweils die andere eine OCH_3 -Gruppe bedeu-
tet.

17. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß
man als Ausgangsverbindung eine solche der allgemeinen
Formel



verwendet, worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 und R^8 wie oben
definiert sind und Z ein Halogenatom, wie Cl, Br oder
I bedeutet.

1 Verfahren zur Herstellung von Benzimidazolen

Anwendungsgebiet der Erfindung

5

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Benzimidazole können für die Verwendung in der Humanmedizin und Veterinärmedizin zu Präparaten verarbeitet werden, die die Magensäuresekretion exogen oder endogen stimulieren.

10

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Benzimidazolderivate für die Hemmung der Magensäuresekretion sind in zahlreichen Patenten beschrieben. Unter diesen können die GB-PS 1 500 043, die GB-PS 1 525 958, die US-PS 4 182 766, die EP-PS 0 005 129 und die BE-PS 890 024 erwähnt werden. Benzimidazolderivate, die für die Verwendung bei der Behandlung oder Verhinderung spezieller Magen-Darm-Entzündungen vorgeschlagen werden, sind in der EP-A-0 045 200 beschrieben. N-substituierte 2-(Pyridylalkylensulfinyl)-benzimidazole sind in der EP-A-0 176 308 beschrieben.

Für bestimmte pharmazeutische Anwendungsformen besteht ein großer Bedarf an hoher Wasserlöslichkeit der zu verwendenden Verbindung. Beispielsweise für Formulierungen für intravenöse und intramuskuläre Injektion ist die Dosis in einem kleinen Volumen eines wäßrigen Mediums zu lösen. Dies erfordert natürlich eine hohe Wasserlöslichkeit. Eine hohe Wasserlöslichkeit ist jedoch oftmals ein großer Vorteil auch in anderen Fällen, z. B. für orale Formulierungen.

Die Verbindungen nach dem Stand der Technik haben allgemein eine geringe Wasserlöslichkeit, die eine Herstellung einer solch hochkonzentrierten Wasserlösung, wie sie für intravenöse und intramuskuläre Injektionen erforderlich ist, nicht erlaubt. Beispielsweise haben die in der europäischen Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnummer 0 176 308 beschriebenen Verbindungen, die N-substituierte Benzimidazol-

1 derivate darstellen, niedrige Wasserlöslichkeit und sind so
nicht geeignet für die oben erwähnte parenterale Verwendung.

Ziel der Erfindung

5

Ziel der Erfindung ist die Herstellung neuer die Magensäure-
sekretion exogen oder endogen stimulierender Verbindungen,
die bei der Verhinderung und Behandlung peptischer Geschwüre
verwendet werden können.

10

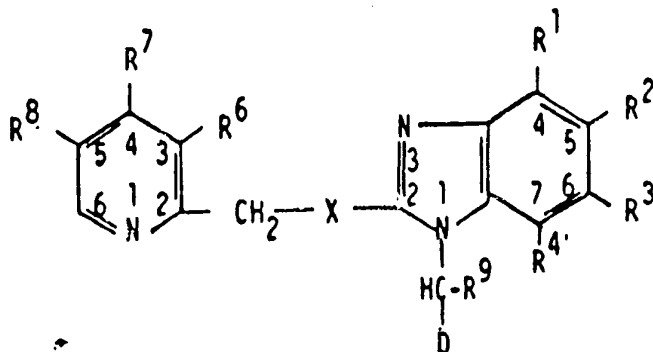
Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung
von Verbindungen mit die Magensäuresekretion von Säugetieren
15 einschließlich Menschen hemmenden Verbindungen mit hoher
Wasserlöslichkeit.

Diese Verbindungen sind Benzimidazole der allgemeinen Formel

I

20



25

und physiologisch verträgliche Salze derselben, worin

30

X -S- oder -SO- bedeutet,

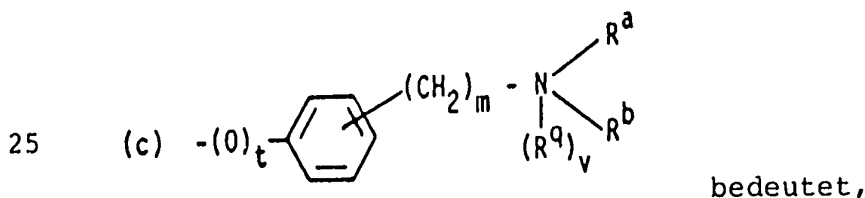
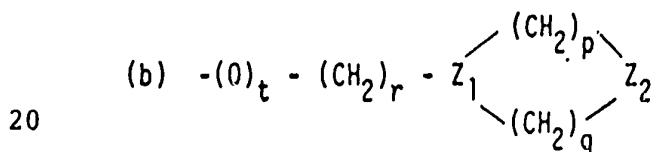
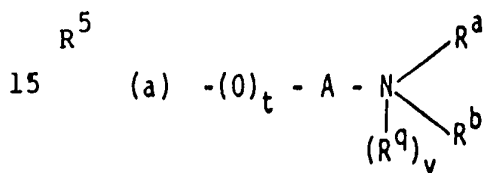
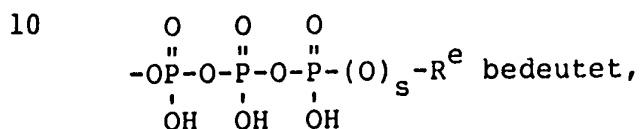
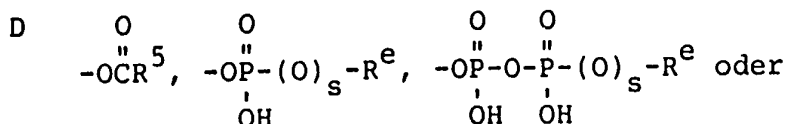
R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und

(a) H

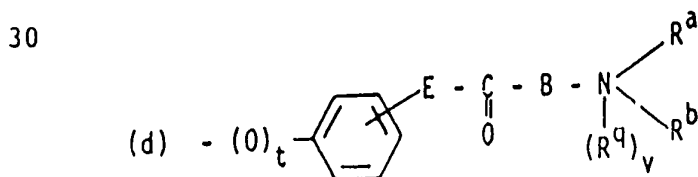
- 35 (b) Alkyl mit 1 bis 8, besonders 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
(c) Alkoxy mit 1 bis 8, besonders 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
(d) Alkoxyalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem Al-
kylteil,

- 1 (e) Alkoxyalkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil,
(f) Halogen,
(g) -CN,
5 (h) -CF₃,
(i) -NO₂,
(j) -COR¹⁰,
(k) Alkylthio mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,
(l) Alkylsulfinyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,
10 (m) Arylthio, -sulfinyl, -sulfonyl, -sulfonyloxy, -oxysulfonyl, -sulfonamido oder -aminosulfonyl, wobei jede Arylgruppe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die gleich oder verschieden sind und Halogen, CF₃, (C₁₋₅)-Alkyl oder (C₁₋₅)-Alkoxy bedeuten,
15 (n) Arylalkyl oder Arylalkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in den Alkyl- bzw. Alkoxyteilen, wobei der Arylteil gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die gleich oder verschieden sind und Halogen, CF₃, (C₁₋₅)-Alkyl oder (C₁₋₅)-Alkoxy bedeuten,
20 (o) Aryl oder Aryloxy, wobei jede Arylgruppe gegebenenfalls mit 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die gleich oder verschieden sind und Halogen, CF₃, (C₁₋₅)-Alkyl oder (C₁₋₅)-Alkoxy bedeuten,
25 (p) Halogenalkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 11, besonders 1 bis 6 Halogenatomen oder
(q) Hydroxyalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet oder
(r) R¹ und R², R² und R³ oder R³ und R⁴ zusammen mit den benachbarten Kohlenstoffatomen im Benzimidazolring einen
30 oder mehrere 5-, 6- oder 7-gliedrige Ringe bilden, die jeweils gesättigt oder ungesättigt sein können und 0 bis 3 Heteroatome aus der Gruppe N, S und O enthalten können, wobei jeder Ring gegebenenfalls mit 1 bis 10, zweckmäßig 1 bis 6, besonders 1 bis 4 Substituenten substituiert sein kann, die Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Halogen bedeuten oder wobei zwei oder vier
35 der erwähnten Substituenten zusammen ein oder zwei Oxo-

1 gruppen ($-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$) bilden können, wobei, wenn R^1 und R^2 , R^2
 und R^3 oder R^3 und R^4 zusammen mit den benachbarten Koh-
 5 lenstoffatomen im Benzimidazolring zwei Ringe bilden,
 die Ringe miteinander kondensiert sein können,

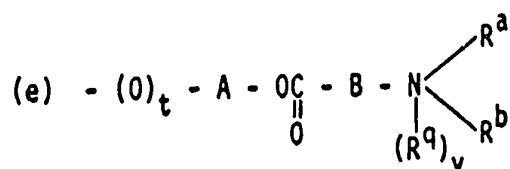


worin der Substituent an der Phenylgruppe in meta- oder
 in para-Stellung steht,

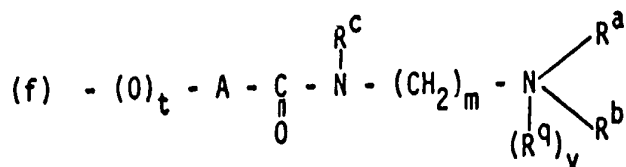


35 worin der Substituent an der Phenylgruppe in meta- oder
 in ara-Stellung steht,

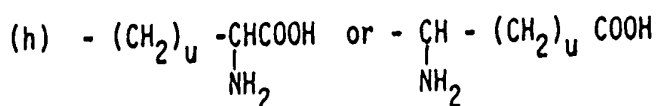
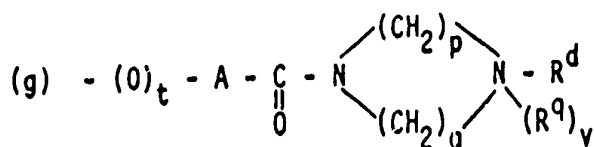
1



5



10

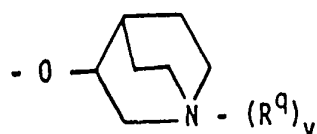


15

(i) mono- oder dicarboxysubstituiertes 2-, 3- oder 4-Pyridinyl oder mono- oder dicarboxysubstituiertes 2-, 3- oder 4-Pyridinyloxy oder

(j)

20



bedeutet,

R⁶ (a) H,

25 (b) Alkyl mit 1 bis 8, besonders 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

(c) Alkoxy mit 1 bis 8, besonders 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder

(d) Halogen bedeutet,

30

R⁸ (a) H,

(b) Alkyl mit 1 bis 8, besonders 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

(c) Alkoxy mit 1 bis 8, besonders 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

35

(d) Halogen,

(e) Arylalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil bedeutet,

- 1 R⁷ (a) H,
(b) Alkyl mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen,
(c) Alkoxy mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen,
(d) Alkoxyalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem
5 Alkylteil,
(e) Alkoxyalkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem
Alkylteil,
(f) Aryloxy, wobei die Arylgruppe gegebenenfalls durch
1 oder 2 Substituenten substituiert ist, die gleich
10 oder verschieden sind und Halogen, CF₃, (C₁₋₃)-Alkyl
oder (C₁₋₃)-Alkoxy bedeuten,
(g) Arylalkyl oder Arylalkoxy mit 1 bis 7 Kohlenstoffato-
men im Alkyl- bzw. Alkoxyteil, wobei der Arylteil ge-
gebenenfalls durch 1 oder 2 Substituenten substitu-
15 iert ist, die gleich oder verschieden sind und Halo-
gen, CF₃, (C₁₋₃)-Alkyl oder (C₁₋₃)-Alkoxy bedeuten,
(h) Alkenyloxy mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen im Alkenyl-
teil,
(i) Alkinyloxy mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen im Alkinyl-
20 teil,
(j) Alkylthio mit 1 bis 7, vorzugsweise 1 bis 3 Kohlen-
stoffatomen im Alkylteil,
(k) Arylthio oder Arylalkylthio mit 1 bis 3 Kohlenstoff-
atomen, vorzugsweise 1 Kohlenstoffatom im Alkylteil,
25 (l) Dialkylamino mit 1 bis 7, vorzugsweise 1 bis 3 Koh-
lenstoffatomen in jedem der Alkylteile,
(m) Morpholino,
(n) Piperidino,
(o) N-Methylpiperazino,
30 (p) Pyrrolidino,
(q) Fluoralkoxy mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis
9 Fluoratomen bedeutet oder

R⁶ und R⁷ oder R⁷ und G⁸ zusammen mit den benachbarten Koh-
35 lenstoffatomen im Pyridinring einen 5- oder 6-gliedrigen ge-
sättigten oder ungesättigten Ring bilden, der gegebenenfalls
Sauerstoff, Schwefel oder ein gegebenenfalls alkyliertes
Stickstoffatom enthalten kann,

- 1 R^9 (a) H oder
(b) Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

- R^{10} (a) Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,
5 (b) Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder
(c) Aryl bedeutet,

- A (a) geradkettiges oder verzweigt-kettiges (C_{1-8})-Alkylen,
(b) (C_{3-7})-Cycloalkylen oder
10 (c) (C_{4-9})-Alkylen, das eine Cycloalkylengruppe enthält,
bedeutet,

- B (a) $-(CH_2)_m-$ oder
(b) $-CH-$
15 $\begin{array}{c} | \\ R^f \end{array}$ bedeutet,

- E (a) $-O-$ oder
(b) $-NH-$ bedeutet,

- 20 Z_1 (a) $-CH<$ oder
(b) $-N<$ bedeutet,

- Z_2 (a) $-CH_2-$,
25 (b) $-NR^d (R^q)_v-$,
(c) $-S-$ oder
(d) $-O-$ bedeutet,

- R^a, R^b, R^c, R^d und R^q gleich oder verschieden sind und
30 (a) H,
(b) (C_{1-6})-Alkyl bedeuten,

- R^e (a) H,
(b) (C_{1-6})-Alkyl oder
35 (c) Aryl- (C_{0-3}) -alkyl, wobei die Arylgruppe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Substituenten substituiert ist, die gleich oder verschieden sind und Halogen, CF_3 , NO_2 , (C_{1-5})-Alkyl oder (C_{1-5})-Alkoxy bedeuten, ist,

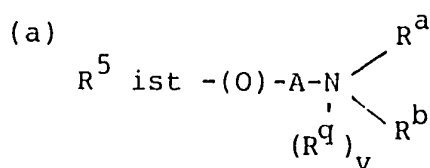
- 1 R^f die Seitenkette einer Aminosäure ist,
 m eine der ganzen Zahlen 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 ist,
 p eine der ganzen Zahlen 1, 2, 3 oder 4 ist,
 q eine der ganzen Zahlen 1, 2, 3 oder 4 ist,
 5 r eine der ganzen Zahlen 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ist,
 s 0 oder 1 ist,
 t 0 oder 1 ist,
 u 1 oder 2 ist und R^u ist,
 v 0 oder 1 ist,

10

- wobei die Gruppe D, wenn sie ein oder zwei Carbonsäuregruppen oder eine phosphorhaltige Gruppe enthält, vorzugsweise in der Form eines mono-, di-, tri- oder tetraionischen Salzes, das ein physiologisch verträgliches Gegenkation enthält, vorliegt und, wenn eine Aminofunktion enthalten ist, in der Form eines Ammoniumsalzes ($v = 1$; der Stickstoff ist positiv geladen) mit einem physiologisch verträglichen Gegenanion sein kann oder in der Form eines freienamins ($v = 0$) vorliegen kann. Im Falle, daß R^5 die Seitenkette von 20 Asparaginsäure ($u = 1$) oder Glutaminsäure ($u = 2$) in h) ist, kann R^5 auch in zwitterionischer Form vorliegen. Dabei ist

- (1) A (C_{3-7})-Cycloalkylen oder (C_{4-9})-Alkylen, das eine Cycloalkylengruppe enthält, wenn die folgenden Bedingungen gleichzeitig erfüllt sind:

25



30

- (b) R^a ist H, (C_{1-3})-Alkyl,
 (c) R^b ist H, (C_{1-3})-Alkyl,
 (d) v ist 0, oder R^q ist H, und v ist 1,

- 35 (2) eine oder beide der Gruppen R^6 und R^8 sind Halogen, wenn R^7 Dialkylamino, Morpholino oder Piperidino ist.

Es sei darauf hingewiesen, daß die Ausdrücke "Alkyl" und

- 1 "Alkoxy" geradkettige, verzweigt-kettige und zyklische Strukturen einschließlich Cycloalkylalkyl bzw. Cycloalkylalkoxy einschließen.
- 5 Die Anzahl der Kohlenstoffatome in einem bestimmten Rest ist in dieser Beschreibung entweder ausdrücklich angegeben oder in abgekürzter Form in Klammern aufgeführt, wie (C₁₋₃)-Alkyl.
- 10 Die Verbindungen der Erfindung, die Sulfoxide sind, haben ein asymmetrisches Zentrum im Schwefelatom, d. h. diese Verbindungen existieren als zwei optische Isomere (Enantiomere), oder wenn sie auch ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, haben die Verbindungen zwei oder
- 15 mehr diastereomere Formen, von denen jede in zwei enantiomeren Formen existiert.

Sowohl die reinen Enantiomeren, racemischen Gemische (50 % eines jeden Enantiomeren) und ungleichen Gemische liegen innerhalb des Erfindungsgedankens. Es sei dies so verstanden, daß alle möglichen diastereomeren Formen (reine Enantiomere oder racemische Gemische) innerhalb des Erfindungsgedankens liegen.

- 25 Die Verbindungen nach der Erfindung, die Sulfide (X = S) sind, können infolge eines oder mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome (wie oben beschrieben) asymmetrisch sein. Die verschiedenen möglichen diastereomeren Formen wie auch die reinen Enantiomeren und racemischen Gemische liegen innerhalb des Erfindungsgedankens.
- 30

Bevorzugte Gruppen von Verbindungen der Formel I sind:

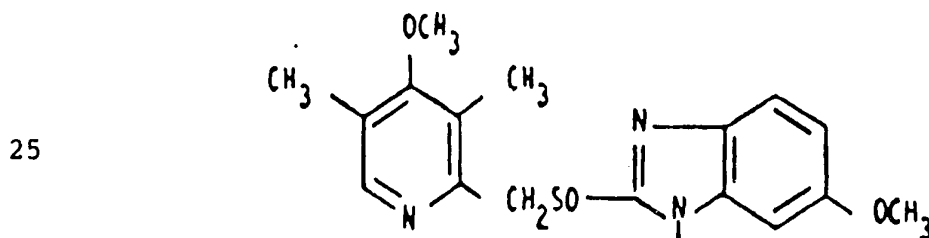
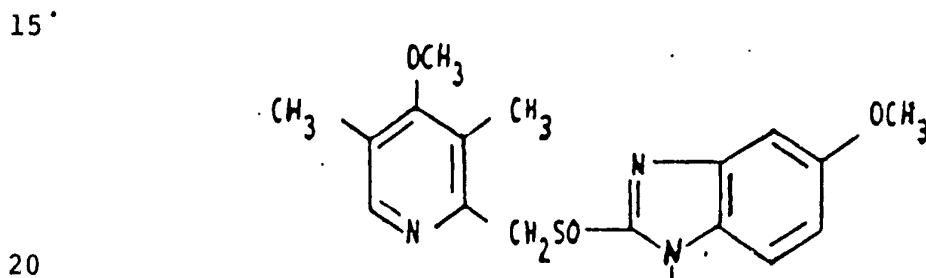
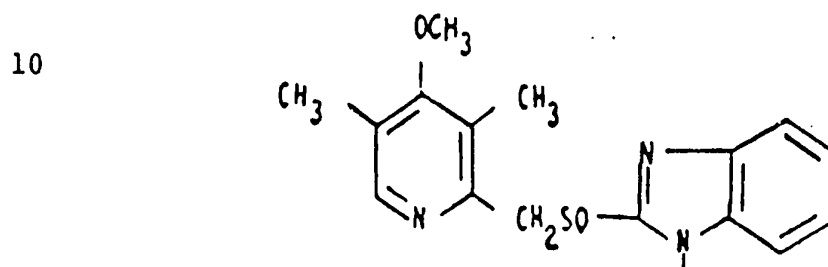
1. Verbindungen, worin X -SO- ist,
- 35 2. Verbindungen, worin X -S- ist,
3. Verbindungen, worin R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁₋₄)-Alkyl, (C₅₋₆)-Cycloalkyl, (C₁₋₄)-Alkoxy, (C₁₋₂)-Alkoxy-(C₁₋₂)-alkyl,

- 1 (C₁₋₂)-Alkoxy-(C₁₋₂)-alkoxy, Halogen, CF₃, (C₂₋₄)-Alkanoyl, Arylcarbonyl, (C₁₋₂)-Alkoxy-carbonyl, Aryl-(C₁₋₃)-alkoxy, Aryl, Halogen-(C₁₋₄)-alkoxy, Hydroxy-(C₁₋₄)-alkyl, (C₂₋₄)-Alkanoyl-(C₁₋₃)-alkyl bedeuten oder worin R² und
- 5 R³ zusammen mit den Ringatomen einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten, sauerstoffhaltigen oder carbozyklischen Ring bilden, der gegebenenfalls durch 1 bis 6 Substituenten substituiert sein kann, welche gleich oder verschieden sein können und Halogen, (C₁₋₂)-Alkyl oder, wenn zwei der
- 10 Substituenten zusammengekommen sind, eine Oxogruppe bedeuten,
4. Verbindungen, worin R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁₋₄)-Alkyl, (C₁₋₄)-Alkoxy, (C₁₋₂)-Alkoxy-(C₁₋₂)-alkyl, Fluor, CF₃, (C₂₋₄)-Alkanoyl, (C₁₋₂)-Alkoxy-carbonyl, Fluor-(C₁₋₄)-alkoxy oder Hydroxy-(C₁₋₄)-alkyl bedeuten oder worin R² und R³ eine der
- 15 Gruppen -OCH₂O-, -OCF₂O-, -OCF₂-CHFO- oder -C(CH₃)₂COC(CH₃)₂ bilden,
5. Verbindungen, worin R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Isopropyl, tert-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Fluor, Trifluormethoxy, Tetrafluorethoxy, Hydroxymethyl bedeuten oder worin R² und R³ eine Gruppe -OCF₂O- oder -C(CH₃)₂COC(CH₃)₂ bilden,
- 20 6. Verbindungen, worin R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, tert-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Fluor, Trifluormethoxy, Tetrafluorethoxy, Hydroxymethyl oder Hydroxyethyl bedeuten,
- 25 7. Verbindungen, worin R¹ und R⁴ H und R² und R³ tert-Butyl, Methoxy, Methoxymethyl, Fluor, Trifluormethoxy, Hydroxymethyl oder Hydroxyethyl bedeuten,
8. Verbindungen, worin R¹, R², R³ und R⁴ H, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoff-
- 35 atomen bedeuten,
9. Verbindungen, worin R¹ und R⁴ H und R² und R³ beide Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
10. Verbindungen, worin R¹, R², R³ und R⁴ alle H sind,

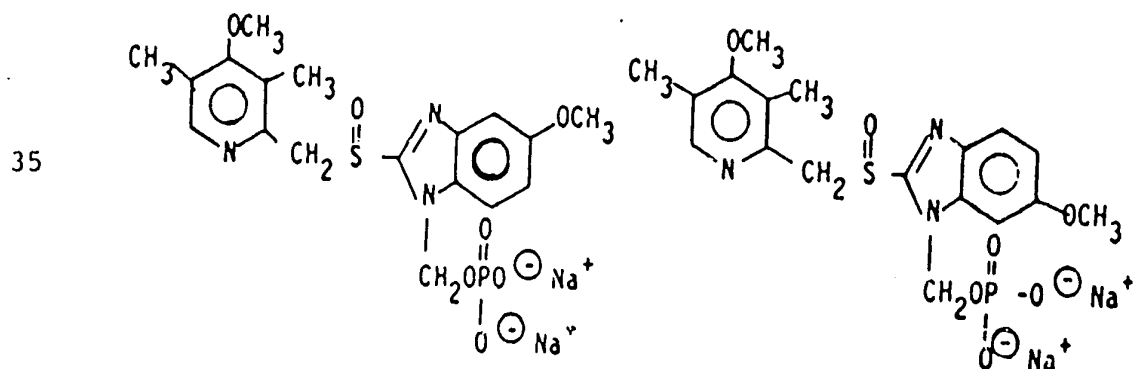
- 1 11. Verbindungen, worin R^1 und R^4 Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und R^2 und R^3 H oder Hydroxyalkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen sind,
12. Verbindungen, worin R^1 , R^3 und R^4 H bedeuten und R^2 OCH_3 ist,
- 5 13. Verbindungen, worin R^1 , R^2 und R^4 H bedeuten und R^3 OCH_3 ist,
14. Verbindungen, worin R^7 H, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 10 15. Verbindungen, worin R^7 Aryloxy oder Arylalkoxy ist,
16. Verbindungen, worin R^7 Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
17. Verbindungen, worin R^9 H oder CH_3 , besonders H ist,
- 15 18. bevorzugte Substituenten in der Stellung 1 des Benzimidazolkernes sind jene, worin R^9 H ist und D die Bedeutung der nachfolgenden Tabelle I hat,
19. Verbindungen, worin D $\overset{O}{\parallel}OCR^5$ ist,
- 20 20. Verbindungen, worin D $\overset{O}{\parallel}OC-\overset{O}{\parallel}A-\overset{O}{\parallel}C-N\langle\rangle N-R^d$ ist, besonders Säureadditionssalze hiervon,
21. Verbindungen, worin D $\overset{O}{\parallel}OCCH_2CH_2\overset{O}{\parallel}C-N\langle\rangle N-CH_3$ oder
- 25 $\overset{O}{\parallel}OCCH_2CH_2CH_2\overset{O}{\parallel}C-N\langle\rangle N-CH_3$ ist, besonders Säureadditionssalze hiervon,
22. Verbindungen, worin D $\overset{O}{\parallel}OP(=O)(OH)_sR^e$, besonders Alkalisalze hiervon,
- 30 23. Verbindungen, worin D $\overset{O}{\parallel}OP(=O)(OH)-O-\overset{O}{\parallel}P(=O)(OH)_sR^e$, besonders Alkalisalze hiervon,
24. Verbindungen, worin D $\overset{O}{\parallel}OP(=O)(OH)-O-\overset{O}{\parallel}P(=O)(OH)-O-\overset{O}{\parallel}P(=O)(OH)_sR^e$, besondes Alkalisalze hiervon,
- 35

- 1 25. Verbindungen, worin D $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{OP}-\text{O}-\text{P}-\text{OR}^e \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$, besonders Alkalisalze
hiervon,
- 5 26. Verbindungen, worin D $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{OP}-\text{OR}^e \\ | \\ \text{OH} \end{array}$, besonders Alkalisalze
hiervon,
27. Verbindungen, worin D $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{OP}-\text{R}^e \\ | \\ \text{OH} \end{array}$, besonders Alkalisalze
10 hiervon,
28. Verbindungen, worin D $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{OP}-\text{OH} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$, besonders Alkalisalze
15 hiervon,
29. Verbindungen, worin D $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{OP}-\text{OCH}_3 \\ | \\ \text{OH} \end{array}$, besonders Alkalisalze
hiervon,
- 20 30. Verbindungen, worin D $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{OP}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \\ | \\ \text{OH} \end{array}$, besonders Alkalisalze
hiervon bedeutet,
- 25 31. Verbindungen, worin R^e eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe ist,
32. bevorzugte Benzimidazolstrukturen sind unsubstituierte oder 5-Methoxy- und 6-Methoxy-substituierte,
33. bevorzugte Pyridintteile sind: 3,5-Dimethyl-4-methoxy-,
30 3-Methoxy-4-methoxy-, 5-Ethyl-4-methoxy-, 4-Methoxy-,
4-Ethoxy-, 4-Isopropoxy-, 3,5-Dimethyl-, 3,4-Dimethyl-,
4,5-Dimethyl-, 3-Methyl-4-(2,2,2-trifluor)-ethoxy-, 3,4-Dimethoxy-,
4,5-Dimethoxy-, 3-Methyl-4-ethylthio-, 3-Methyl-4,5-dimethoxy-,
3,4,5-Trimethyl-, 3-Ethyl-4-methoxy-,
35 3-n-Propyl-4-methoxy-, 3-Isopropyl-4-methoxy-, 3-tert-Butyl-4-methoxy-substituiert,
34. besonders bevorzugte Pyridintteile sind: 3,5-Dimethyl-4-methoxy-,
3-Methyl-4-methoxy-, 3-Ethyl-4-methoxy-, 4-

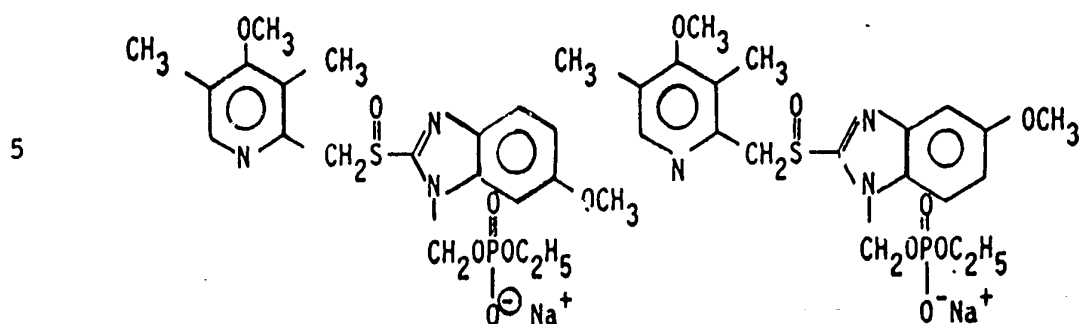
- 1 Methox-, 4-Ethoxy- und 4-Isopropoxy-substituierte, besonders 3,5-Dimethyl-4-methoxy-substituierte,
35. weitere bevorzugte Verbindungen erhält man durch Kombination der angegebenen bevorzugten Bedeutungen für einige oder alle der Reste X und $R^1 - R^{10}$, die oben in den Gruppen 1 bis 34 angegeben sind,
- 5 36. bevorzugte der Pyridinylmethylsulfinylbenzimidazolreste sind:



37. bevorzugte Gruppen der Reste R^6 und R^8 sind H, CH_3 , C_2H_5 , $n-C_3H_7$, $i-C_3H_7$ und $tert-C_4H_9$,
- 30 38. die am meisten bevorzugten Verbindungen nach der Erfindung sind:



1 39. andere bevorzugte Verbindungen nach der Erfindung sind:



Erläuternde Beispiele der verschiedenen Reste in der Formel I sind folgende. Diese erläuternden Beispiele sind anwendbar auf die verschiedenen Reste je nach der Kohlenstoffatomzahl, die für jeden Rest vorgeschrieben ist.

15

Die Gruppe Alkyl in den Definitionen von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e und R^q ist beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclopentylethyl und Cyclohexylmethyl. Niedermolekulare Alkylgruppen, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, sind besonders bevorzugt.

25 Die Gruppe Alkoxy in den Definitionen von R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 und R^{10} ist beispielsweise Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, i-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, Isopentoxy, n-Hexoxy, Cyclopropoxy, Cyclopentoxy, Cyclohexoxy, Cyclopropylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclopentylethoxy und Cyclohexylmethoxy. Niedermolekulare Alkoxygruppen sind bevorzugt, besonders jene mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise eine niedermolekulare Alkoxygruppe mit besonders zweckmäßig 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder Isopropoxy.

35

Halogen in den Definitionen von R^1 , R^2 , R^3 und R^4 ist Chlor, Brom, Fluor und Jod, vorzugsweise Chlor, Brom und Fluor.

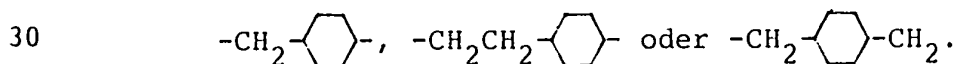
1 In R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^7 ist das Alkyl, wenn diese Gruppen Alkylthio oder Alkylsulfinyl bedeuten, vorzugsweise ein niedermolekulares Alkyl mit besonders bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Methylsulfinyl, Ethylthio, 5 Ethylsulfinyl, Isopropylthio, n-Butylsulfinyl oder Isobutylthio.

Die Gruppe Aryl hat, wenn sie in R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^{10} und R^e vorliegt, vorzugsweise bis zu 10 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt bis zu 6 Kohlenstoffatome, wie eine Phenylgruppe.

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^7 , die eine Aryloxy- oder Arylthiogruppe repräsentieren, haben vorzugsweise bis zu 10 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt bis zu 6 Kohlenstoffatome, wie eine Phenoxy- oder Phenylthiogruppe.

Die Gruppen Arylalkyl, Arylalkoxy und Arylalkylthio haben, wenn sie in R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 und R^e vorliegen, 20 vorzugsweise bis zu 10 Kohlenstoffatome in der Arylgruppe. Besonders bevorzugt sind 6 Kohlenstoffatome in der Arylgruppe und 1 bis 3 Kohlenstoffatome in der Alkylgruppe bzw. Alkoxygruppe, wie Phenylmethyl, Phenylethyl, Phenylmethoxy, Phenylethoxy, Phenylpropyl, Phenylisopropoxy, Phenylmethylthio und Phenylethylthio.

Die Gruppe "(C₄₋₉)-Alkylen, die eine Cycloalkylengruppe enthält" ist, wenn sie in A vorliegt, besonders



R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^7 , die eine Alkoxyalkyl- oder Alkoxyalkoxygruppe darstellen, sind beispielsweise Methoxymethoxy, Methoxyethyl, Methoxypropyl, Ethoxymethyl, Ethoxyethyl, 35 Propoxyethyl, Methoxymethoxy, Methoxyethoxy, Methoxypropoxy, Ethoxyethoxy und Propoxyethoxy.

R^7 hat, wenn es eine Alkenyloxy- oder Alkinyloxygruppe be-

1 deutet, vorzugsweise 2 bis 7 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 3 bis 4 Kohlenstoffatome, wie Allyloxy, Propargyloxy, 2-Butenyloxy und 2-Butinyloxy.

5 Erläuternde Beispiele von Ringstrukturen, die von R^1 und R^2 , R^2 und R^3 oder R^3 und R^4 gebildet werden, sind: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{SCH}_2\text{S}-$,
 10 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{OCF}_2\text{O}-$, $-\text{OCF}_2\text{CHFO}-$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{O}-$ und $-\text{OCF}_2\text{CFC10}$.

R^6 und R^7 oder R^7 und R^8 sind, wenn sie einen 5- oder 6-
 gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring bedeuten,
 15 vorzugsweise ein gesättigter carbozyklischer Ring oder ein gesättigter Ring, der ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom enthält, in der 4-Stellung im Pyridinring, wie $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

20 R^1 , R^2 , R^3 und R^4 sind, wenn sie Halogenalkoxy bedeuten, vorzugsweise ein niedermolekulares Halogenalkoxy. Besonders bevorzugt sind niedermolekulare Fluoralkoxy- oder Fluorchloralkoxygruppen, wie OCF_3 , OCHF_2 , OCF_2CHF_2 , OCF_2CF_3 , OCF_2Cl oder OCH_2CF_3 .

25 Wenn R^7 Fluoralkoxy bedeutet, ist es beispielsweise OCH_2CF_3 , $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ und $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$.

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 sind, wenn sie Hydroxyalkyl bedeuten, bei-
 30 spielsweise CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ oder $(\text{CH}_2)_4\text{OH}$.

Wenn R^7 eine Dialkylaminogruppe bedeutet, ist es vorzugsweise $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ oder $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.

35 R^f , das die Seitenkette einer Aminosäure bedeutet, ist zum Beispiel CH_3 , das sich von Alanin herleitet, oder $(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$, das sich von Glutaminsäure herleitet.

1 Für die Verbindungen der allgemeinen Formel I, die ein asymmetrisches Zentrum enthalten, fallen sowohl die reinen Enantiomeren als auch die racemischen Gemische unter den Erfindungsgedanken.

5

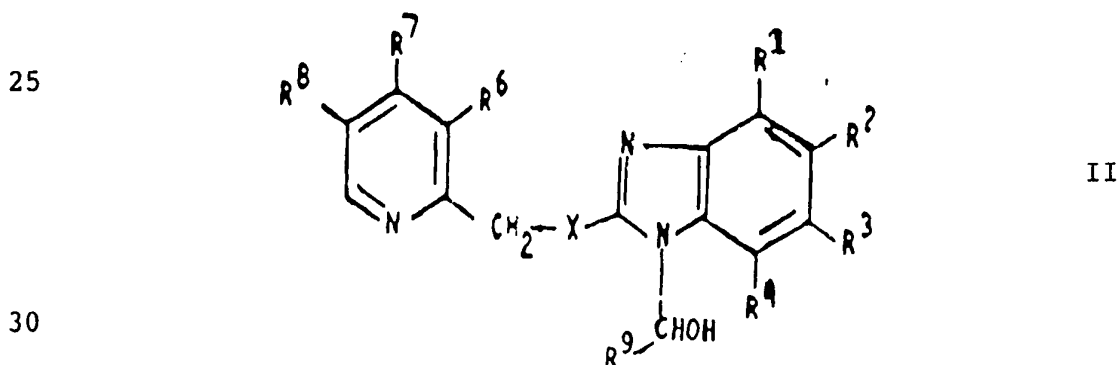
Weitere erläuternde Beispiele der Reste in der Formel I finden sich in den Ausführungsbeispielen und Aufzählungen spezieller Verbindungen an verschiedenen Stellen in dieser Beschreibung.

10

Es wird angenommen, daß Verbindungen der Formel I umgewandelt werden, bevor sie ihre Wirkung zeigen. Eine solche Umwandlung kann in dem N-Substituenten in der Stellung 1 im Benzimidazolring erfolgen. Außerdem dürften Verbindungen
15 nach der Erfindung, worin X S ist, ihre antisekretorische Wirkung nach einer Umwandlung in Verbindungen zeigen, worin X SO ist.

Die Verbindungen der Formel I, worin D R^5COO ist, können wie
20 folgt hergestellt werden:

A. Umsetzung einer Verbindung der Formel II



worin $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ und X wie in Verbindung mit Formel I definiert sind, mit einer Verbindung
35 der Formel III



1 oder einem aktivierten Derivat derselben, worin R^5 wie oben
im Zusammenhang mit Formel I definiert ist.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Ver-
5 bindung der Formel III erfolgt zweckmäßig entweder direkt
in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid und gegebenenfalls
auch in Gegenwart von N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP) oder
mit einer aktivierten Form der Verbindung III, wie einem
Säurehalogenid oder einem gemischten Anhydrid oder einem
10 Carbonat.

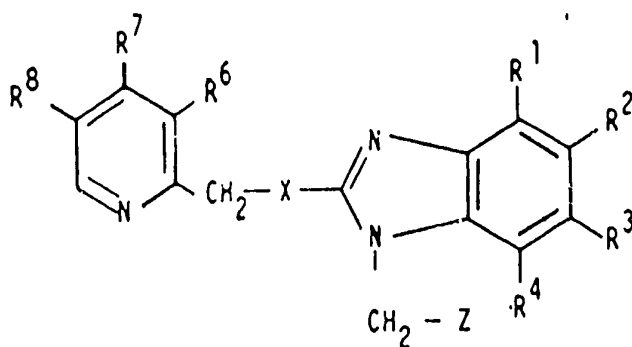
Geeignete Lösungsmittel sind Kohlenwasserstoff, wie Toluol
und Benzol, oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methy-
lenchlorid oder Chloroform, oder polare Lösungsmittel, wie
15 Aceton, Dimethylformamid (DMF), Acetonitril, Tetrahydrofuran
(THF) und Pyridin.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln II und III kann
bei einer Temperatur zwischen $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ und der Siedetemperatur
20 des Reaktionsgemisches durchgeführt werden.

B. Für die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin
 R^9 H ist, Umsetzung einer Verbindung der Formel IV

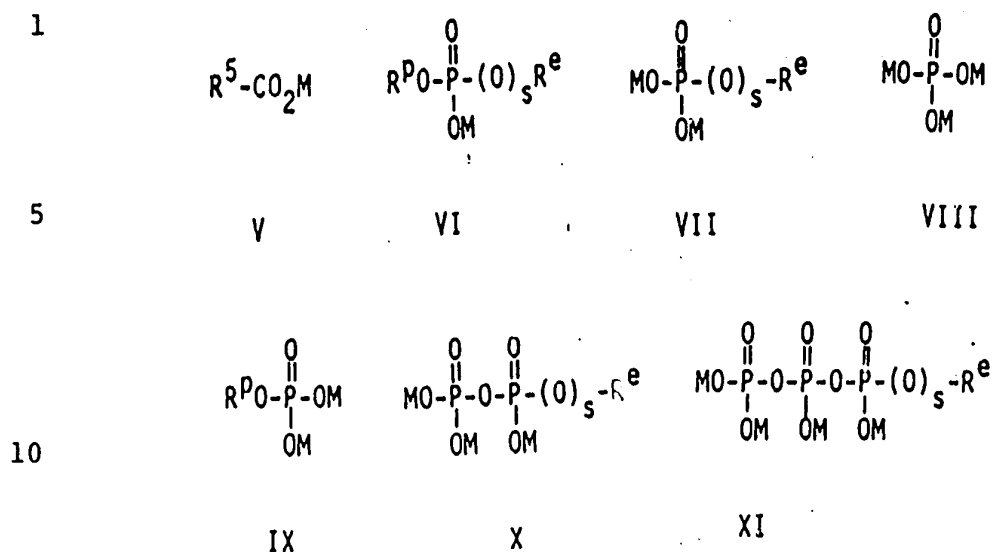
25

30



IV

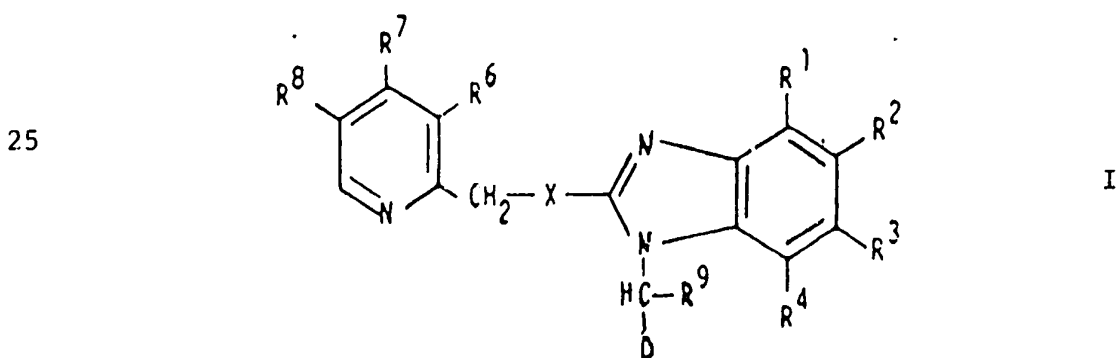
worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und X wie oben für Formel
35 I definiert sind, Z Halogen, wie Cl, Br oder I, oder eine
funktionell äquivalente Gruppe bedeutet, mit einer Verbin-
dung der Formel V, VI, VII, VIII, IX, X oder XI:



15 worin s, R⁵ und R^e wie oben in Verbindung mit Formel I definiert sind, R^p eine geeignete Schutzgruppe, wie Cyanoethyl, Benzyl oder p-Nitrophenyl, ist und M ein Gegenion, wie Na⁺, K⁺, Ag⁺ oder Trialkylammonium, ist. Im Falle, wo eine Schutzgruppe verwendet wird, wird eine solche Schutzgruppe nach der Kupplungsreaktion entfernt (siehe unter E nachfolgend).

20

C. Oxidation einer Verbindung der Formel I



30

35 worin X S ist und R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und D die angegebene Bedeutung haben, um eine Verbindung der Formel I, worin X SO ist, zu ergeben. Diese Oxidation kann unter Verwendung eines Oxidationsmittels durchgeführt werden, das aus der Gruppe Salpetersäure, Wasserstoffperoxid, Persäuren, Perester, Oxon, Distickstofftetraoxid, Jodosobenzol, N-Halogen-succinimid, 1-Chlorbenzotriazol, tert-Butylhypochlorit, Diazabicyclo-[2,2,2]-octanbromidkomplex, Natriummetaperjor-

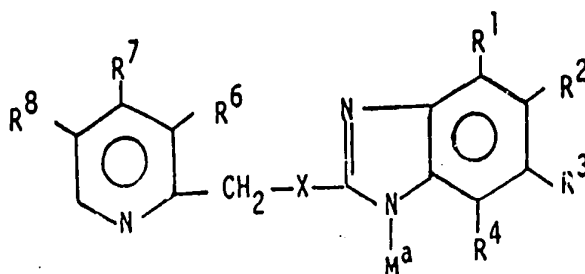
1 dat, Selendioxid, Mangandioxid, Chromsäure, Cerammoniumni-
 trat, Brom, Chlor und Sulfurylchlorid ausgewählt sind. Die
 Oxidation findet gewöhnlich in einem Lösungsmittel statt,
 worin das Oxidationsmittel in einigem Überschuß bezüglich
 5 des zu oxidierenden Produktes vorliegt.

Die Oxidation kann auch enzymatisch unter Verwendung eines
 oxidierenden Enzyms oder mikrobiotisch unter Verwendung ei-
 nes geeigneten Mikroorganismus durchgeführt werden.

10

D. Umsetzung einer Verbindung der Formel IIA

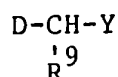
15



IIA

20 worin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und X wie im Zusammenhang
 mit Formel I definiert sind und M^a entweder ein Metallkati-
 on, wie Na^+ , K^+ , Li^+ oder Ag^+ , oder ein quaternäres Ammoni-
 umion, wie Tetrabutylammonium, ist, mit einer Verbindung der
 Formel

25



XII

worin D und R^9 wie in Verbindung mit Formel I definiert sind
 30 und Y ein Halogen, wie Cl, Br oder I, oder eine funktionell
 äquivalente Gruppe ist.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel IIA mit einer Ver-
 bindung der Formel XII erfolgt zweckmäßig unter Schutzgas
 35 in Abwesenheit von Wasser. Geeignete Lösungsmittel sind Kohlen-
 wasserstoffe, wie Toluol und Benzol, und halogenierte Koh-
 lenwasserstoffe, wie Methylenchlorid und Chloroform.

- 1 Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln IIA und XII kann bei einer Temperatur zwischen Umgebungstemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt werden.
- 5 E. Entfernung einer Schutzgruppe in dem Substituenten D erfolgt nach an sich bekannten Methoden. So können beispielsweise die Phosphate als Dibenzyl- oder Diphenylester geschützt werden, die mit Natriumjodid in Aceton oder durch basische Hydrolyse gespalten werden können. Die Cyanoethyl-
- 10 schutzgruppe kann durch Behandlung mit einer Base, wie NaOH, entfernt werden.

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsmaterialien werden die Endprodukte der Formel I entweder in neutraler

15 Form oder Salzform erhalten. Sowohl die neutralen Verbindungen als auch die Salze der Endprodukte liegen innerhalb des Erfindungsgedankens. So können Salze auch als Haemi-, Mono-, Sesqui- oder Polyhydrate erhalten werden.

- 20 Säureadditionssalze der aminohaltigen Verbindungen können in einer an sich bekannten Weise in die freie Base unter Verwendung basischer Mittel, wie von Alkali, oder durch Ionenaustausch umgewandelt werden. Die erhaltenen freien Basen können dann mit organischen oder anorganischen Säuren in
- 25 Salze überführt werden. Bei der Herstellung von Säureadditionssalzen werden vorzugsweise solche Säuren verwendet, die geeignete therapeutisch verträgliche Salze bilden. Beispiele solcher Säuren sind Halogenwasserstoffsäuren, Sulfonsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure und Perchlorsäure, aliphatische, alizyklische, aromatische oder heterozyklische Carbon-
- 30 säuren oder Sulfonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glycolsäure, Milchsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Pyruvsäure, Phenyllessigsäure, Benzoessäure,
- 35 re, p-Aminobenzoessäure, p-Hydroxybenzoessäure, Salicylsäure oder p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Hydroxyethansulfonsäure, Ethylensulfonsäure, Halogenbenzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Naphthyl-

1 sulfonsäure oder Sulfanilsäuren, Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin.

Basenadditionssalze der carbonsäure- oder phosphorhaltigen
5 Verbindungen können in entsprechender Weise in die Säureform überführt und dann in ein therapeutisch geeignetes Salz, wie Natrium- oder Kaliumsalze, wieder rückverwandelt werden.

Erhaltene Racemate können nach bekannten Methoden getrennt
10 werden, wie durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel.

Im Falle diastereomerer Gemische (Racematgemische) können diese in stereosimere (diastereomere) reine Racemate mit
15 Hilfe der Chromatographie oder fraktionierten Kristallisation getrennt werden.

Die in den Methoden A bis E benutzten Ausgangsmaterialien sind in einigen Fällen neu. Diese neuen Ausgangsmaterialien
20 können jedoch nach an sich bekannten Methoden erhalten werden.

Ausgangsmaterialien der Formel II bekommt man durch Umsetzung der entsprechenden Benzimidazoilverbindung, die in der
25 Stellung N-1 H trägt, mit einem Aldehyd R^9CHO .

Ausgangsmaterialien der Formel IV sind neu und stellen als solche einen Teil der Erfindung dar. Verbindungen der Formel IV, worin Z Cl ist, werden durch Umsetzung einer Verbindung
30 der Formel II mit einem Chlorierungsmittel, wie $SOCl_2$, in Gegenwart einer geeigneten Base, wie Triethylamin, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie CH_2Cl_2 , Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran oder Gemischen hiervon, hergestellt. Für die Herstellung von Verbindungen der Formel IV, worin Z Br oder
35 I ist, werden analoge Methoden verwendet, die geeignete Reagenzien benutzen, welche Brom, wie BBr_3 , oder Jod enthalten. Beispiele dieser Zwischenprodukte sind in den Ausführungsbeispielen I1 bis I39 in Tabelle 3 nachfolgend zusammenge-

1 stellt.

Die Ausgangsmaterialien mit $X = S$, die in der Methode C verwendet werden, können gemäß der Methode A oder der Methode B
5 erhalten werden.

Nach einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung eines Restes der Formel



worin D und R^9 wie in Verbindung mit Formel I definiert sind, als Substituent in der Stellung N-1 des Benzimidazol-
15 kerns als Mittel zur Erhöhung der Wasserlöslichkeit von die Magensäuresekretion hemmenden Benzimidazolderivaten.

Die Erfindung betrifft auch die Magensäuresekretion hemmende Benzimidazolderivate, die in der Stellung N-1 des Benzimid-
20 azolkerns einen Rest der Formel $\text{D-CH(R}^9\text{)-}$ haben, worin D und R^9 wie in Formel I definiert sind.

Die bevorzugten Bedeutungen von D und R^9 sind überall in dieser Beschreibung angegeben.

25 Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Verbindung der Formel



worin D, R^9 und Y wie in dieser Beschreibung definiert sind, als Mittel zur Bindung an die Stellung N-1 des Benzimidazol-
kerns zur Steigerung der Wasserlöslichkeit von Benzimid-
35 azolderivaten mit Magensäuresekretion hemmender Wirkung.

Allgemein gesprochen, dienen die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen zur Hemmung der Magensäuresekretion bei

1 Säugetieren einschließlich Menschen. In diesem Sinne können
die Verbindungen zur Verhinderung und Behandlung von Magen-
Darm-Entzündungen und von mit Magensäure zusammenhängenden
Erkrankungen bei Säugetieren einschließlich Menschen verwen-
5 det werden, wie bei Gastritis, Magengeschwüren, Zwölffinger-
darmgeschwüren und Rückflußesophagitis. Außerdem können die
Verbindungen für die Behandlung anderer Magen-Darm-Störungen
verwendet werden, wo eine die Magensäuresekretion hemmende
Wirkung erwünscht ist, wie bei Patienten mit Gastrinom und
10 bei Patienten mit akuter oberer Magen-Darm-Blutung. Sie kön-
nen auch bei Patienten in Intensivpflegesituationen sowie
prä- und postoperativ verwendet werden, um Säureansaugen und
Streßulzeration zu verhindern.

15 Es wurde gefunden, daß die erfindungsgemäß hergestellten
Verbindungen der Formel I nicht nur als Inhibitoren für die
Magensäuresekretion bei Säugetieren einschließlich Menschen
wirksam sind, sondern daß sie auch eine überraschend hohe
Wasserlöslichkeit gegenüber Verbindungen nach dem Stand der
20 Technik haben.

Die Verbindungen nach der Erfindung, worin X SO bedeutet,
zeigen allgemein höhere chemische Beständigkeit in Wasserlö-
sungen bei dem pH-Wert, bei dem sie optimale Stabilität zei-
25 gen, im Vergleich mit den entsprechenden Verbindungen ohne
die N-1-Substitution beim gleichen pH-Wert. Einige der Ver-
bindungen nach der Erfindung zeigen überaus hohe chemische
Beständigkeit in Lösung. Die Verbindungen der Formel I sind
daher besonders geeignet für parenterale, speziell intrave-
30 nöse und intramuskuläre Verabreichung. Die hohe Löslichkeit
und chemische Beständigkeit machen die Verbindungen nach der
Erfindung geeignet für andere Verabreichungswege, wie bei-
spielsweise für orale und rektale Verabreichung.

35 Für klinische Verwendung werden die Verbindungen nach der
Erfindung in pharmazeutische Formulierungen für orale, rek-
tale, parenterale oder andere Verabreichung eingearbeitet.
Es ist besonders bevorzugt, die Verbindungen nach der Erfin-

1 dung in pharmazeutische Formulierungen für parenterale Verab-
reichung einzuarbeiten. Die pharmazeutische Formulierung
enthält eine Verbindung nach der Erfindung in Kombination
mit einem pharmazeutisch verträglichen Trägermaterial. Das
5 Trägermaterial kann in der Form eines festen, halbfesten
oder flüssigen Verdünnungsmittels oder einer Kapsel vorlie-
gen. Diese pharmazeutischen Präparate sind ein weiterer Ge-
genstand der Erfindung. Gewöhnlich liegt die Menge an akti-
ven Verbindungen zwischen 0,1 und 95 Gew.-% des Präparates,
10 zwischen 0,2 und 20 Gew.-% bei Präparaten für parenterale
Verwendung und zwischen 1 und 50 Gew.-% bei Präparaten für
orale Verabreichung.

Bei der Herstellung pharmazeutischer Formulierungen, die ei-
15 ne Verbindung nach der Erfindung enthalten, in der Form von
Dosierungseinheiten für orale Verabreichung kann die ausge-
wählte Verbindung mit einem festen, pulverförmigen Trägerma-
terial, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke,
Amylopectin, Cellulosederivaten, Gelatine oder einem anderen
20 geeigneten Trägermaterial, sowie mit Schmiermitteln, wie
Magnesiumstearat, Calciumstearat, Natriumstearyl-fumarat und
Polyethylenglycolwachsen, vermischt werden. Das Gemisch wird
dann zu Granalien verarbeitet oder zu Tabletten verpreßt.
Sulfoxide enthaltende Granalien und Tabletten können mit ei-
25 nem Darmüberzug versehen werden, der die aktive Verbindungs-
form gegen säurekatalysierten Abbau schützt, solange die Do-
sierungsform im Magen bleibt. Der Darmüberzug wird unter
pharmazeutisch verträglichen Darmüberzugsmaterialien ausge-
wählt, wie Bienenwachs, Schellack oder anionischen filmbil-
30 denden Polymeren, wie Celluloseacetatphthalat, Hydroxypro-
pylmethylcellulosephthalat, teilweise methylveresterten
Methacrylsäurepolymeren und dergleichen, wenn bevorzugt in
Verbindung mit einem geeigneten Weichmachen. Zu diesem Über-
zug können verschiedene Farbstoffe zugesetzt werden, um zwi-
35 schen Tabletten oder Granalien mit unterschiedlichen aktiven
Verbindungen oder mit unterschiedlichen Mengen der vorhande-
nen aktiven Verbindung zu unterscheiden.

1 Weiche Gelatine kapseln können als Kapseln hergestellt werden, die ein Gemisch der aktiven Verbindung oder Verbindungen nach der Erfindung, von Pflanzenöl, Fett oder anderem geeigneten Trägermaterial für weiche Gelatine kapseln enthalten.
5 ten. Weiche Gelatine kapseln können auch, wie oben beschrieben, mit einem Darmüberzug versehen werden. Harte Gelatine kapseln können Granalien oder mit Darmüberzug versehene Granalien der aktiven Verbindung enthalten. Harte Gelatine kapseln können auch die aktive Verbindung in Kombination mit
10 einem festen pulverförmigen Trägermaterial, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Kartoffelstärke, Amylopectin, Cellulosederivaten oder Gelatine, enthalten. Die harten Gelatine kapseln können auch, wie oben beschrieben, mit einem Darmüberzug versehen sein.

1.5

Dosierungseinheiten für rektale Verabreichung können in der Form von Suppositorien hergestellt werden, die die aktive Substanz mit einer neutralen Fettbase vermischt enthalten, oder sie können in der Form einer Gelatinerektalkapsel hergestellt werden, die die aktive Substanz in einem Gemisch
20 mit einem Pflanzenöl, Paraffinöl oder einem anderen geeigneten Träger für Gelatinerektalkapseln enthalten, oder sie können in der Form eines fertigen Mikroeinlaufs oder in der Form einer Trockenmikroeinlaufformulierung, die unmittelbar
25 vor der Verabreichung in einem geeigneten Lösungsmittel anzumachen ist, hergestellt werden.

Ein flüssiges Präparat für orale Verabreichung kann in der Form von Sirupen oder Suspensionen hergestellt werden, z.
30 B. als Lösungen oder Suspensionen, die 0,2 bis 20 Gew.-% des aktiven Bestandteils enthalten, wobei der Rest aus Zucker oder Zuckeralkoholen und einem Gemisch von Ethanol, Wasser, Glycerin, Propylenglycol und Polyethylenglycol besteht. Wenn erwünscht, können solche flüssigen Präparate Färbemittel,
35 Geschmacksstoffe, Saccharin und Carboxymethylcellulose oder andere Verdickungsmittel enthalten. Flüssige Präparate für orale Verabreichung können auch in der Form eines Trockenpulvers hergestellt werden, das vor der Verwendung mit einem

1 geeigneten Lösungsmittel anzumachen ist.

Lösungen für parenterale Verabreichungen können als eine Lösung einer Verbindung nach der Erfindung in einem pharmazeu-
5 tisch verträglichen Lösungsmittel, vorzugsweise in einer Konzentration von 0,1 bis 10 Gew.-%, hergestellt werden. Diese Lösungen können auch Stabilisierungsmittel und/oder Puffermittel enthalten und in Ampullen oder Fläschchen mit unterschiedlicher Dosierungseinheit abgefüllt werden. Lösun-
10 gen für parenterale Verabreichung können auch als ein Trockenpräparat hergestellt werden, das vor der Verwendung mit einem geeigneten Lösungsmittel anzumachen ist.

Die typische Tagesdosis der aktiven Substanz variiert in ei-
15 nem weiten Bereich und hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie beispielsweise von dem Einzelerfordernis eines jeden Patienten, dem Verabreichungsweg und der Erkrankung. Im allgemeinen liegen orale und parenterale Dosierungen im Bereich von 5 bis 500 mg je Tag aktiver Substanz vor.

20

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

25 Herstellung von 1-Methylpiperidin-4-ylcarbonsäure-[2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]-methylester . Bromwasserstoffsäuresalz (Methode A)

Zu einem gerührten Gemisch von 4-Carboxy-N-methylpiperidin
30 (1,8 g, 0,01 Mol) in Aceton (75 ml) wurde Triethylamin (1,5 g, 0,015 Mol) und Isobutylchlorformiat (1,93 ml, 0,015 Mol) zugegeben. Das Gemisch wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt. [2-[(4-Methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinylmethyl)-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]-methanol (0,01 Mol), gelöst in
35 Pyridin (15 ml), wurde tropfenweise zugegeben. Nach der Zugabe wurde das Gemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die anorganischen Salze wurden durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand in Dichlormethan

1 (100 ml) gelöst. Die Dichlormethanolösung wurde dreimal mit
 0,5 M NaOH-Lösung (10 ml) und dann einmal mit Wasser (25 ml)
 gewaschen. Trocknen der organischen Phase, Filtration und
 Verdampfen des Lösungsmittels ergaben die in der Überschrift
 5 angegebene Verbindung. Ausbeute : 0,4 g (8,5 %). Das Brom-
 wasserstoffsalz (in der Überschrift angegebene Verbindung)
 wurde aus der freien Base durch herkömmliche Methode herge-
 stellt.

10 Beispiel 2

Herstellung von p-N,N-Dimethylaminomethylbenzoesäure-[2-
 [[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-
 benzimidazol-1-yl]-methylester (Methode B)-----

15 p-N,N-Dimethylaminomethylbenzoesäure (50 mg, 0,28 mMol) und
 Triethylamin (60 mg, 0,6 mMol) wurden in Methylenchlorid
 (10 ml) gelöst. Eine Lösung von 1-Chlormethyl-2-[[(4-meth-
 oxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimid-
 20 azol (100 mg, 0,27 mMol) in Methylenchlorid (5 ml) wurde zu-
 gesetzt. Nach 10 h bei Raumtemperatur wurde die Methylen-
 chloridlösung mit 0,5 M Natriumhydroxid (5 ml) und Salzlö-
 sung (5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na-
 triumsulfat getrocknet, filtriert und bei vermindertem Druck
 25 eingedampft. Der Rückstand ist die im wesentlichen reine,
 in der Überschrift angegebene Verbindung. Ausbeute: 56 mg
 (40 %).

Die Verbindung dieses Beispiels ist in Tabelle 1 identifi-
 30 ziert und wurde nach der Methode A hergestellt, die in Bei-
 spiel 1 erläutert ist.

Beispiel 10

35 Herstellung von Phosphorsäure-benzyl-[2-[[(4-methoxy-3,5-di-
 methyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]-
 methyldiester-Natriumsalz-----

1 Phosphorsäure-dibenzyl-[2- [[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyri-
dinyI)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]-methyltries-
ter (90 mg, 0,15 mMol) wurde in Methanol/Wasser (2 ml,
1 : 1) gelöst. Natriumhydrogencarbonat (58 mg, 0,7 mMol)
5 wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde 2 h auf einem Was-
serbad unter Rückfluß erhitzt. Konzentrierung des Gemisches
bei vermindertem Druck und Chromatographie des Rückstandes
auf Kieselgel (Ethylacetat/Methanol/Wasser 20 : 4 : 3) ergab
die im wesentlichen reine in der Überschrift angegebene Ver-
10 bindung. Ausbeute: 30 mg (37 %).

Beispiele 12, 13, 15 und 16

Diese Verbindungen sind in der Tabelle I aufgeführt und wur-
15 den nach der Methode A hergestellt, die in Beispiel 14 bei-
spielhalber dargestellt ist.

Beispiel 14

20 Herstellung von 2- [[(4-Methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinylme-
thyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]-methyl-(1-methyl-4-pi-
peridinyl)-carbonat . Bromwasserstoffsäuresalz (Methode A)

p-Nitrophenylchlorformiat (3,1 g, 15 mMol) wurde in Toluol
25 (75 ml) aufgelöst. Eine Lösung von 4-Hydroxy-1-methylpiperi-
din (1,75 g, 15 mMol) und Triethylamin in Toluol (75 ml)
wurde unter Rühren (5 min) bei Raumtemperatur zu geben.
Nach 5 min bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch
filtriert und das Filtrat bei vermindertem Druck einge-
30 dampft. Der ölige Rückstand wurde in Methylenchlorid (50 ml)
aufgenommen und zu einer Lösung von 2-[[(4-Methoxy-3,5-dime-
thyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]-
methanol (10 µMol) und Triethylamin (1 g, 10 µMol) in Methy-
lenchlorid (50 ml) zugegeben. Das Methylenchlorid wurde ab-
35 destilliert und der Rückstand auf einem Wasserbad 5 min auf
70 °C erwärmt. Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur wurde Me-
thylenchlorid (100 ml) zugegeben, und die Lösung wurde mit
Natriumhydroxi (1 M, 16 ml) extrahiert, mit Salzlösung gewa-

1 schen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Fil-
tration und Verdampfen des Lösungsmittels aus dem Filtrat er-
gab einen öligen Rückstand, aus welchem die freie Base der
in der Überschrift angegebenen Verbindung durch Zugabe ei-
5 nes Gemisches von Ethylacetat und Diethylether auskristalli-
sierte. Ausbeute: 1,4 g, F. 134 bis 136 °C.

NMR (500 MHz, CDCl₃, δ) 2,22, 2,25, 2,30, 3,70 , 4,96, 6,52,
7,40, 7,74, 8,14.

10

Das Bromwasserstoffsäuresalz (in der Überschrift angegebene
Verbindung) wurde aus der freien Base nach herkömmlichen Me-
thoden hergestellt.

15 Beispiel 23

Herstellung von 1,1-Dimethyl-4-[2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-
2-piperidinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]-meth-
oxycarbonyloxypropylpiperaziniumjodid -----

20

Die in der Überschrift angegebene Verbindung wird durch Al-
kylierung von 2-[[(4-Methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-me-
thyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]-methyl-3-(1-methylpi-
perizin-4-yl)-propylcarbonat mit Methyljodid nach herkömmli-
25 chen Methoden hergestellt.

Beispiele 29 und 32

a) Herstellung eines Gemisches von Phosphorsäure-[6-methoxy-
30 [2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-
1H-benzimidazol-1-yl]] -methylester-Dinatriumsalz und Phos-
phorsäure-[5-methoxy- [2- [[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridi-
nyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]]-methylester-
Dinatriumsalz, 2 : 1 (Methode B) -----

35

Tributylamin (14 ml, 0,059 Mol) wurde unter Rühren zu einer
Lösung von Phosphorsäure, 85 %ig (2 ml, 0,030 Mol) in Etha-
nol (10 ml) zugesetzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und

1 der Rückstand in Methylenchlorid (25 ml) aufgenommen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Ein Gemisch von 1-Chlormethyl-6-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol und 1-Chlormethyl-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol, 2 : 1 (1,0 g, 0,0025 Mol) und das Tributylammoniumsalz von Phosphorsäure, das wie oben hergestellt wurde, wurde in Methylenchlorid (50 ml) aufgelöst. Das Methylenchlorid wurde
 10 abdestilliert und der Rückstand auf einem Wasserbad 5 min auf 60 °C erwärmt. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid (50 ml) gelöst, und wiederum wurde das Methylenchlorid abdestilliert und das ölige Produktgemisch auf einem Wasserbad 5 min bei 60 °C erwärmt. Dieses Verfahren wurde viermal wie-
 15 derholt, bis die Reaktion beendet war. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgelöst und mit drei Portionen Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohgemisch von Tributylammoniumsalzen wurde in Ethylenchlorid (25 ml) aufgelöst, und Wasser
 20 (10 ml) wurde zugegeben. Eine Lösung von Natriumhydroxid wurde unter Rühren zugesetzt, während der pH-Wert der wässrigen Schicht sorgfältig eingestellt wurde. Wenn der pH-Wert 9,0 bis 9,5 in der wässrigen Phase erreichte (0,005 Mol NaOH zugesetzt), wurde das Gemisch zentrifugiert. Die wässrige
 25 Schicht wurde mit drei Anteilen (25 ml) Methylenchlorid gewaschen und dann gefriergetrocknet und ergab 760 mg, 61 % der in der Überschrift angegebenen Verbindungen. Das NMR-Spektrum des Gemisches war in Übereinstimmung mit den Spektren der reinen Isomeren, die in Tabelle II aufgeführt sind.

30

b) Herstellung von Phosphorsäure-[5-methoxy-[2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]]-methylester-Dinatriumsalz-----

35 Aus dem Gemisch von Tributylammoniumsalzen, das oben in Stufe a) hergestellt wurde, wurde Phosphorsäure-[5-methoxy-[2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]]-methylester-Tributylammoniumsalz durch

- 1 Chromatographie auf einer Säule mit umgekehrter Phase, die mit 15 %igem Acetonitril in Wasser eluiert wurde, erhalten. Nach dem Gefriertrocknen wurde die Verbindung in Methylenchlorid gelöst mit Natriumhydroxid, wie oben beschrieben, 5 behandelt. Reines Phosphorsäure-[5-methoxy-[2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]]-methylester-Dinatriumsalz wurde in etwa 1 %iger Ausbeute erhalten. NMR-Spektrum in Tabelle II.
- 10 c) Herstellung von Phosphorsäure-[6-methoxy-[2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]]-methylester-Dinatriumsalz-----

. Methode B

15

Die in der Überschrift angegebene Verbindung wurde hergestellt, wie in Stufe a) oben für das Isomerengemisch beschrieben ist, wobei von reinem 1-Chlormethyl-6-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol (1,9 g, 0,0048 Mol), 85 %iger Phosphorsäure (4 20 ml, 0,060 Mol), Tributylamin (28 ml, 0,118 Mol) und 100 ml Methylenchlorid ausgegangen wurde. Das Produkt wurde aus einem Gemisch von Ethanol und Wasser 35 h kristallisiert, was 0,85 g ergab. Das NMR-Spektrum der Verbindung war identisch 25 mit dem Spektrum, das in Tabelle II angegeben ist.

Methode E

Zu dem Rückstand aus der Herstellung von Phosphorsäurecyano- 30 ethyl-6-methoxy-[2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]-methyldiester-Triethylammoniumsalz wurde eine Lösung von NaOH (0,30 g, 0,0075 Mol), gelöst in Wasser (25 ml) zugegeben. Nach Erhitzen des Gemisches auf einem Wasserbad (60 °C) während 15 min wurde 35 es zweimal mit Methylenchlorid (25 ml) gewaschen und zur Trockene eingedampft und ergab die erwünschte Verbindung (0,25 g). Die Identität des Produktes wurde mit NMR bestätigt. Ausbeute: 22 %.

1 Beispiel 33

Herstellung von Phosphorsäure-ethyl-[6-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]]-methyldiester-Natriumsalz -----

Reines 1-Chlormethyl-6-methoxy-2- [[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl] -sulfinyl] -1H-benzimidazol (0,3 g, 0,00076 Mol) und das Monotriethylammoniumsalz von Phosphorsäuremonoethylester (0,5 g, 0,0022 Mol) wurden miteinander mit Triethylamin (0,3 ml) und Methylenchlorid (10 ml) vermischt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, und der Rückstand wurde auf einem Wasserbad 5 min auf 60 °C erhitzt. Methylenchlorid wurde zugegeben, abdestilliert, und das Produkt wurde erneut 5 min auf 60 °C erwärmt. Dieses Verfahren wurde viermal wiederholt, bis die Umsetzung beendet war. Das Rohmaterial wurde durch Chromatographie auf einer Säule mit umgekehrter Phase gereinigt, wobei Wasser/Acetonitril (90 : 10) als Eluiermittel verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden miteinander vereinigt und eingedampft, und ein Äquivalent Natriumhydroxid wurde zugegeben. Die Lösung wurde eingedampft und im Vakuum getrocknet und ergab 0,37 g, 26 % reines Produkt. Die in der Überschrift angegebene Verbindung wurde mit NMR identifiziert.

25

Beispiele 34 und 35

Herstellung eines Gemisches von 1-Piperazinbutansäure-4-methyl-γ-oxo-[5-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]-methylester und 1-Piperazinbutansäure-4-methyl-1- γ-oxo-[6-methoxy-2- [[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]-methylester (1 : 2) (Methode A) -----

35 Bernsteinsäureanhydrid (4 g, 0,04 Mol), N-Methylpiperazin (4 g, 0,04 Mol) und Triethylamin (4 g, 0,04 Mol) wurden zu Dichlormethan (250 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde auf -15 °C ab-

1 gekühlt, und Methylchlorformiat (3,78 g, 0,04 Mol) wurde zu-
 gegeben. Das Isomerengemisch von 1-Hydroxymethyl-(5-meth-
 oxy)- und -(6-methoxy)-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-piperi-
 danyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol (15 g, 0,04 Mol)
 5 und Triethylamin (4 g, 0,04 Mol) wurde in Dichlormethan (75
 ml) gelöst und dann tropfenweise zu der gemischten Anhydrid-
 lösung zugesetzt. Sodann wurde Dimethylaminopyridin (0,49
 g, 0,04 Mol) zugesetzt, und die Temperatur wurde angehoben
 und das Gemisch bei Raumtemperatur 90 min gerührt. Die Lö-
 10 sung wurde zweimal mit Wasser (150 ml) und dann zweimal mit
 Natronlauge (50 ml, 0,5 M) gewaschen, die Phasen wurden ge-
 trennt, und das Dichlormethan wurde getrocknet, filtriert
 und eingedampft und ergab die in der Überschrift angegebenen
 Produkte. Ausbeute: 15,2 g. Der Rückstand wurde in einem Ge-
 15 misch von Diethylether (80 ml) und Ethylacetat (80 ml) kri-
 stallisiert und ergab 12,2 g, 56 %, der in der Überschrift
 angegebenen Verbindungen als ein Isomerengemisch im Verhält-
 nis 1 : 2.

20 Beispiel 45

Herstellung von Phosphorsäure-p-nitrophenyl-[2-[[(4-methoxy-
 3,5-dimethyl)-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol
 -1-yl]-methyldiester-Natriumsalz-----

25

1-Chlormethyl-2- [[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-me-
 thyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol (0,22 g, 0,60 mMol), Dina-
 trium-p-nitrophenylphosphat . 6H₂O (2,4 g, 6,4 mMol) wurden
 in 15 ml Acetonitril mit einem Gehalt von 10 ml Wasser ge-
 30 löst. Die Lösung wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lö-
 sungsmittel wurden dann im Vakuum entfernt, und der Rück-
 stand wurde in Wasser aufgelöst. Die wäßrige Schicht wurde
 mit Methylenchlorid gewaschen und dann verdampft. Das Rohma-
 terial wurde durch Schnellchromatographie auf Kieselsäure
 35 mit Ethylacetat/Methanol/Wasser (20 : 4 : 3) als Eluiermit-
 tel gereinigt, wobei 32 mg (10 %) der in der Überschrift an-
 gegebenen Verbindung erhalten wurden.

1 Beispiel 54

Herstellung von Phosphorsäure-ethyl-[2-[[[4-(2,2,2-trifluor-
ethoxy)-3-methyl-2-pyridinyl]-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimid-
5 azol-1-yl]]-methyldiester-Natriumsalz-----

1-Chlormethyl-2-[[[4-(2,2,2-trifluorethoxy)-3-methyl-2-pyri-
dinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol (40,5 mg, 0,1 µMol)
und das Ditributylammoniumsalz von Phosphorsäuremonoethyl-
10 ester (198 mg, 0,4 µMol) wurden zusammen mit Tributylamin
(19 ml, 0,1 µMol) und Methylenchlorid (10 ml) vermischt. Das
Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand auf einem
Wasserbad 5 min auf 60 °C erwärmt. Methylenchlorid wurde zu-
gegeben, abdestilliert, und das Produkt wurde wiederum 5
15 min auf 60 °C erwärmt. Dieses Verfahren wurde viermal wie-
derholt, bis die Reaktion beendet war. Der Rückstand wurde
in Methylenchlorid gelöst und mit drei Anteilen Wasser gewa-
schen. Die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert
und eingedampft. Das Rohgemisch von Tributylammoniumsalzen
20 wurde in Methylenchlorid gelöst, und Wasser wurde zugegeben.
Eine Lösung von Natriumhydroxid wurde zugesetzt, bis pH =
10. Das Gemisch wurde zentrifugiert und die wäßrige Schicht
mit drei Anteilen Methylenchlorid gewaschen. Gefriertrock-
nung ergab die reine in der Überschrift angegebene Verbin-
25 dung, wie durch NMR identifiziert wurde (Tabelle II).

Beispiele 57 und 58

Herstellung eines Gemisches von Phosphorsäure-[6-methoxy-
30 [2-[[[4-isopropoxy-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benz-
imidazol-1-yl]]-methylester-Dikaliumsalz und Phosphorsäure-
[5-methoxy-[2-[[[4-isopropoxy-2-pyridinyl)-methyl]-sulfi-
nyl]-1H-benzimidazol-1-yl]]-methylester-Dikaliumsalz-----

35 Die in der Überschrift angegebenen Verbindungen wurden her-
gestellt, wie in den Beispielen 29 und 32 beschrieben ist,
doch mit Kaliumhydroxid statt Natriumhydroxid.

1 Beispiele 63 und 64

Herstellung eines Gemisches von Phosphorsäuremethyl-[6-methoxy-[2-[[(4-isopentyloxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]-methyldiester-Natriumsalz und Phosphorsäure-methyl-[5-methoxy-[2-[[(4-isopentyloxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]-methyldiester-Natriumsalz-----

- 10 Die in der Überschrift angegebenen Verbindungen wurden, wie im Beispiel 54 beschrieben, aber mit dem Ditributylammoniumsalz von Phosphorsäuremonomethylester hergestellt.

Beispiel 67

15

Diese Verbindung ist in Tabelle I identifiziert und wurde nach Methode B, die beispielhalber in den Beispielen 63 und 64 dargestellt ist, doch mit der Ausnahme, daß Kaliumhydroxid anstelle von Natriumhydroxid verwendet wurde, herge-

20 stellt.

Beispiele 75 und 76

- 25 Diese Verbindungen sind in der Tabelle I identifiziert und wurden hergestellt, wie im Beispiel 54 dargestellt ist, jedoch mit der Ausnahme, daß Kaliumhydroxid anstelle von Natriumhydroxid verwendet wurde.

Herstellung von Zwischenprodukten

30

2-[[[(4-Methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]-methanol-----

- 35 2-[[(4-Methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol (3,15 g, 10 mMol) und N,N-Dimethylaminopyridin (120 mg, 1 mMol) wurden in Methylenchlorid (50 ml) gelöst. Eine Lösung von Formaldehyd (5 M, 10 ml, 50 mMol) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde 2 min heftig gerührt.

1 Die Phasen wurden getrennt, und die Methylenchloridlösung wurde getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und zur Trockene eingedampft. Der leicht rote Rückstand war die in der Überschrift angegebene Verbindung als im wesentlichen reines Öl.

5

NMR (5000 MHz, CDCl_3 , δ): 2,15, 2,27, 3,70, 4,89, 5,89, 7,33, 7,63, 7,96.

1-Hydroxymethyl-(5-methoxy)- und 1-Hydroxymethyl-(6-methoxy)
10 -2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-
1H-benzimidazol-----

5-Methoxy-2- [[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-
sulfinyl]-1H-benzimidazol (34,5 g, 0,1 Mol) wurde in Methy-
15 lenchlorid (500 ml) gelöst. Eine Lösung von Formaldehyd (5
M, 100 ml, 0,5 Mol) wurde zugegeben, und das Gemisch wurde
2 min heftig gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die Me-
thylenchloridlösung getrocknet (Natriumsulfat), filtriert
und bei niedriger Temperatur (<30 °C) zur Trockene einge-
20 dampft. Der leicht rote Rückstand war ein Isomerengemisch
(Verhältnis 1 : 2) der in der Überschrift angegebenen Ver-
bindungen und ein im wesentlichen reines Öl. Dieses Öl wurde
ohne Reinigung in der nachfolgenden Reaktion verwendet.

25 Beispiel I 12

1-Chlormethyl-2- [[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-me-
thyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-----

30 2-[[(4-Methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-
1H-benzimidazol-1-yl]-methanol (4,8 g, 14 mMol) und Tri-
ethylamin (1,6 g, 15 mMol) wurden in Methylenchlorid (100
ml) gelöst. Eine Lösung von Thionylchlorid (1,8 g, 15 mMol)
in Methylenchlorid (10 ml) wurde mit einer solchen Geschwin-
35 digkeit zugegeben, daß das Reaktionsgemisch mäßigen Rückfluß
hatte. Nach 10 min bei Raumtemperatur wurde das Methylen-
chlorid unter vermindertem Druck abdestilliert, und der
Rückstand wurde in Ethylacetat (100 ml) und Wasser (50 ml)

1 aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt, und die Ethylacetatphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie auf Kieselgel (Ethylacetat) ergab die kristalline in der Überschrift angegebene Verbindung,
 5 die aus einem Gemisch von Ethylacetat und Diethylether umkristallisiert wurde. F. 140 bis 141 °C. Ausbeute: 1,5 g (27 %).

Beispiele I 21 und I 22

10

1-Chlormethyl-(5-methoxy)- und -(6-methoxy)-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol

1-Hydroxymethyl-(5-methoxy)- und -(6-methoxy)-2-[[[(4-methoxy-
 15 -3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol
 (30 g, 0,08 Mol, Verhältnis 1 : 2) wurden in Toluol (500 ml) gelöst, und die Lösung wurde auf -30 °C gekühlt. Eine Lösung von Thionylchlorid (19 g, 0,16 Mol) in Toluol (100 ml) wurde tropfenweise bei -30 °C zugegeben, und das Gemisch wurde 10
 20 min bei -30 °C gerührt. Sodann wurde tropfenweise eine Lösung von Triethylamin (45 g, 0,45 Mol) in Toluol (200 ml) zugesetzt. Nach der Zugabe wurde die Temperatur gesteigert und das Gemisch bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft und der Rückstand (120 g) auf Kieselgel (Ethylacetat/Methylenchlorid 50 : 50) chromatographiert, was die in der Überschrift angegebene Verbindung als ein Isomerengemisch (Verhältnis 1 : 3) ergab. Ausbeute: 11,9 g.

30 NMR (500 MHz, CDCl₃): 2,23, 2,25, 2,26, 3,72, 3,87, 3,92, 4,88, 4,95, 4,96, 6,17, 6,18, 6,54, 6,57, 6,95, 7,01, 7,19, 7,26, 7,43, 7,67, 8,17.

Wenn erwünscht, wurde das reine 1-Chlormethyl-6-methoxy-2-
 35 [[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol erhalten, wenn das Isomerengemisch in Acetonitril kristallisiert wurde.

1 NMR (500 MHz, CDCl_3): 2,23, 2,25, 3,72, 3,92, 4,88, 4,96, 6,17, 6,57, 6,95, 7,01, 7,67, 8,17.

Herstellung von Phosphorsäurecyanoethyl-[6-methoxy-[2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]]-methyldiester-Triethylammoniumsalz (Methode B)-----

1-Chlormethyl-6-methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol (0,90 g, 0,0023 Mol) wurde unter Rühren zu einer Lösung von Monotriethylammoniumsalz von Phosphorsäurecyanoethylester (0,70 g, 0,0028 Mol) und Triethylamin (0,65 g, 0,0064 Mol) in Methylenchlorid (20 ml) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Methylenchlorid wurde abdestilliert und der Rückstand auf einem Wasserbad 10 min auf 60 °C erwärmt und dann ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Reaktion verwendet.

20 Herstellung von Phosphorsäuredibenzyl-[2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl]-methyltriester-----

1-Chlormethyl-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol (1,29 g, 3,5 µMol) und das Silbersalz von Phosphorsäuredibenzylester (1,79 g, 4,6 µMol) wurden in trockenem Toluol suspendiert. Das Gemisch wurde auf dem Wasserbad 3 h auf 90 °C erwärmt, wonach das Toluol bei vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid (50 ml) aufgenommen. Filtration (Hyflo) und Verdampfen von Methylenchlorid aus dem Filtrat ergab ein öliges Produktgemisch, das auf Kieselsäure (Ethylacetat) chromatographiert wurde.

35 Ausbeute: 0,9 g (42 %) der im wesentlichen reinen, in der Überschrift angegebenen Verbindung als ein Öl.

NMR (500 MHz, CDCl_3 δ): 2,20 (ds, 6H), 3,65 (s, 3H), 4,8 bis

1 5,0 (m, 6H), 6,25 bis 6,3 (m, 1H), 6,45 bis 6,5 (m, 1H),
7,15 bis 7,40 (m, 12H), 7,65 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,1 (s,
1H).

5 Isomere Formen

Die Isomerenidentität des Beispiels 29 wurde bei Verwendung
der NOE-NMR-Techniken mit dem synthetischen Vorläufer
Nr. I 22 bestimmt. Alle anderen Benzimidazolisomeren wurden
10 strukturell bestimmt, indem ihre NMR-Spektren zu jenem des
Beispiels 29 in Relation gesetzt wurden.

Die Herstellung der Vorläufer Nr. I 21 und I 22 führt zur
Bildung eines Isomerengemisches im Verhältnis 1 : 2. Folg-
15 lich werden die Zielverbindungen Nr. 32 und 29 als Isomere
im gleichen Verhältnis 1 : 2 gebildet. In den anderen Bei-
spielen sind die Isomerenverhältnisse etwas anders als 1 : 2
und hängen von den Substituenten ab, besonders von den Sub-
stituenten vom Benzimidazolkern.

20

Nachfolgend findet sich eine Zusammenstellung der Beispiele
in der Tabelle I.

25

30

35

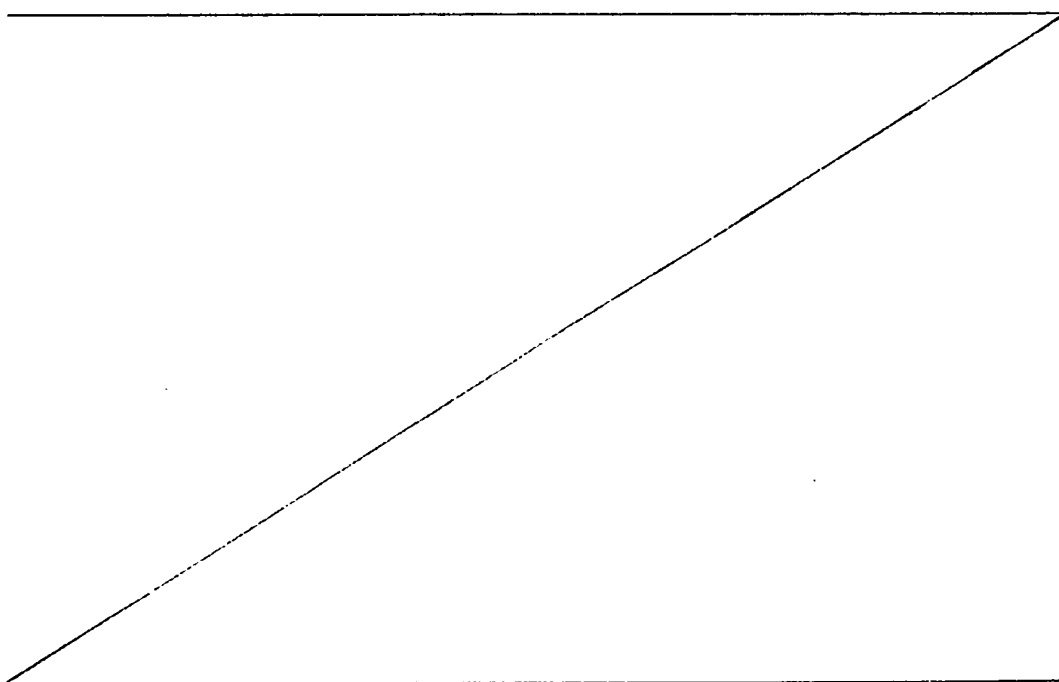


Tabelle I

Ssp.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	D	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Verfahren (Bsp.Nr.)	Ausbeute %	Identifi- zierungs- daten	Physikalische Form
1	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (1)	8.5	NMR	HBz-Salz
2	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (2)	40	NMR	freie Base
3	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (1)	5	NMR	HBz-Salz
4	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H				
5	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H				
6	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H				
7	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H				
8	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H				
9	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H				
10	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	(10)	37	NMR	Natriumsalz
11	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (29)	20	NMR	Natriumsalz
12	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (14)	25	NMR	freie Base
13	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (14)	12	NMR	freie Base
14	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (14)	29	NMR	HBz-Salz
15	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (14)	14	NMR	HBz-Salz
16	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (14)	6	NMR	HBz-Salz

Fortsetzung der Tabelle I .

35 30 25 20 15 10 5 1

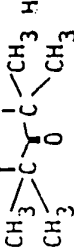
33	SO	H	H	OCH ₃	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (33)	26	NMR	Natriumsalz
34	SO	H	OCH ₃	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (34)	56	NMR	
35	SO	H	H	OCH ₃	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (35)		NMR	
36	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	H	B (29)		NMR	Natriumsalz
37	SO	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H		H	CH ₃	CH ₃	H	B (29)		NMR	Natriumsalz
38	SO	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃		H	CH ₃	CH ₃	H				
39	SO	H		H	H		H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	B (29)		NMR	Natriumsalz
40	SO	H	H		H		H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	B (29)		NMR	Natriumsalz
41	SO	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H		CH ₃	CH ₃	H	H	B (29)		NMR	Natriumsalz
42	SO	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	H		CH ₃	CH ₃	H	H	B (29)		NMR	Natriumsalz
43	SO	H	CH(CH ₃) ₂	H	H		CH ₃	H	CH ₃	H	B (29)		NMR	Natriumsalz
44	SO	H	H	CH(CH ₃) ₂	H		CH ₃	H	CH ₃	H	B (29)		NMR	Natriumsalz
45	SO	H	H	H	H		CH ₃	H	CH ₃	H	B (29)		NMR	Natriumsalz
46	SO	H	H	OCH ₃	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (45)		NMR	Natriumsalz
							CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (10)		NMR	Natriumsalz

35 30 25 20 15 10 5 1

Fortsetzung der Tabelle I

47	SO	H	OCH ₃	H	H	CH_3	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	H	B (29)	NMR	Natriumsalz
48	SO	H	H	OCH ₃	H	CH_3	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	H	B (29)	NMR	Natriumsalz
49	SO	H		H	H	CH_3	OCH_3	CH_3	H	B (29)	NMR	Natriumsalz
50	SO	H	H		H	CH_3	OCH_3	CH_3	H	B (29)	NMR	Natriumsalz
51	SO	OCH ₃	H	H	OCH ₃	CH_3	OCH_3	CH_3	H	B (29)	NMR	Natriumsalz
52	SO	H	Br	H	H	CH_3	$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_3	H	B (29)	NMR	Natriumsalz
53	SO	H	H	Br	H	CH_3	$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_3	H	B (29)	NMR	Natriumsalz
54	SO	H	H	H	H	CH_3	OCH_2CF_3	H	H	B (54)	NMR	Natriumsalz
55	SO	H	Br	H	H	CH_3	$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_3	H	B (54)	NMR	Natriumsalz
56	SO	H	H	Br	H	CH_3	$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_3	H	B (54)	NMR	Natriumsalz
57	SO	H	OCH ₃	H	H	H	$\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	B (57)	NMR	Kaliumsalz
58	SO	H	H	OCH ₃	H	H	$\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	B (57)	NMR	Kaliumsalz
59	SO	CH ₃	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	CH ₃	H	H	CH_3	CH_3	H	B (54)	NMR	Natriumsalz
60	SO	H	CH ₃	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	CH ₃	H	CH_3	CH_3	H	B (54)	NMR	Natriumsalz

Fortsetzung der Tabelle I

35	30	25	20	15	10	5	1
61	SO H		H	-O-P(=O)(OCH ₂ CH ₃) ₂	CH ₃ OCH ₃ CH ₃ H B (54)	NMR	Natriumsalz
62	SO H		H	-O-P(=O)(OCH ₂ CH ₃) ₂	CH ₃ OCH ₃ CH ₃ H B (54)	NMR	Natriumsalz
63	SO H	OCH ₃ H	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂ CH ₃ H B (63)	NMR	Natriumsalz
64	SO H	H	nCH ₃ H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂ CH ₃ H B (63)	NMR	Natriumsalz
65	SO H	UCH ₃ H	H	-O-P(=O)(O) ₂	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃ CH ₃ H B (57)	NMR	Kaliumsalz
66	SO H	H	OCH ₃ H	-O-P(=O)(O) ₂	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃ CH ₃ H B (57)	NMR	Kaliumsalz
67	SO H		H	-O-P(=O)(O) ₂	CH ₃ OCH ₃ H H B (67)	NMR	Kaliumsalz
68	SO H		H	-O-P(=O)(O) ₂	CH ₃ OCH ₃ H H B (57)	NMR	Kaliumsalz
69	SO H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃ H	H	-O-P(=O)(O) ₂	CH ₃ OCH ₃ CH ₃ H B (57)	NMR	Kaliumsalz
70	SO H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃ H	-O-P(=O)(O) ₂	CH ₃ OCH ₃ CH ₃ H B (57)	NMR	Kaliumsalz
71	SO H	CH(CH ₃) ₂ H	H	-O-P(=O)(O) ₂	CH ₃ H CH ₃ H B (67)	NMR	Kaliumsalz

Fortsetzung der Tabelle I

72	SO	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	O-P(O)O ⁻ OCH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	B (67)	NMR	Kaliumsalz
73	SO	H	OCH ₃	H	H	O-P(O)O ⁻ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	B (54)	NMR	Natriumsalz
74	SO	H	H	OCH ₃	H	O-P(O)O ⁻ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	B (54)	NMR	Natriumsalz
75	SO	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	-OP(O)(O)CH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (75)	NMR	Kaliumsalz
76	SO	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	-OP(O)(O)CH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (76)	NMR	Kaliumsalz
77	SO	H	OCH ₃	H	H	-OP(O)O ⁻ OCH ₂ - 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H			
78	SO	H	OCF ₂ CHF ₂	H	H	O-P(O)O ⁻ OCH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H	H			
79	SO	H	H	OCF ₂ CHF ₂	H	O-P(O)O ⁻ OCH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H	H			
80	SO	H	OCF ₂ CHF ₂	H	H	O-P(O)O ⁻ OCH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H	H			
81	SO	H	H	OCF ₂ CHF ₂	H	O-P(O)O ⁻ OCH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H	H			

Fortsetzung der Tabelle I

82	S	H	H	H	H	H	H	$\text{-OP(=O)O}^{\ominus}$ O	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (57)	NMR	Kaliumsalz
83	S	H	H	H	H	H	H	$\text{-OP(=O)OCH}_2\text{CH}_3$ O	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (54)	NMR	Natriumsalz
84	SO	H	OCH ₂ CH ₂		H	H	H	-OP(=O)OCH_3 O	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (67)	NMR	Kaliumsalz
85	SO	H	H	OCH ₂ CH ₂		H	H	-OP(=O)OCH_3 O	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (67)	NMR	Kaliumsalz
86	SO	H	-CO		H	H	H	$\text{-OP(=O)O}^{\ominus}$ O	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (57)	NMR	Kaliumsalz
87	SO	H	H	-CO		H	H	$\text{-OP(=O)O}^{\ominus}$ O	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (57)	NMR	Kaliumsalz
88	SO	H	OCH ₃	H	H	H	H	$\text{-OP(=O)O}^{\ominus}$ O	H	OCH ₂ - 	CH ₂ CH ₃	H	B (57)	NMR	Kaliumsalz
89	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	$\text{-OP(=O)O}^{\ominus}$ O	H	OCH ₂ - 	CH ₂ CH ₃	H	B (57)	NMR	Kaliumsalz
90	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	$\text{-OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}$  N-CH_3	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	Λ (1)	NMR	HBr-Salz

Fortsetzung der Tabelle I

91	SO	H	H	H	H	H	H	CH ₃	-N ₂ O	CH ₃	H	Kaliumsalz'
92	SO	H	H	H	H	H	H	CH ₃	SC ₂ H ₅	H	H	Kaliumsalz
93	SO	H	H	H	H	H	H	CH ₃	SC ₂ H ₅	H	H	Kaliumsalz
94	SO	H	H	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ S-		H	H	Natriumalz
95	SO	H	OCH ₃	F	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	H	Natriumsalz
96	SO	H	F	F	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	H	Natriumsalz
97	SO	H	F	F	H	H	H	H	OCH ₃	n-C ₄ H ₉	H	Kaliumsalz
98	SO	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	n-C ₅ H ₁₁	H	Natriumsalz
99	SO	H	-OCF ₂ O-	-OCF ₂ O-	H	H	H	H	OCH ₃	H	H	Natriumsalz
100	SO	H	-OCF ₂ O-	-OCF ₂ O-	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	Kaliumsalz
101	SO	H	OCF ₂ CHFO-	OCF ₂ CHFO-	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	Kaliumsalz
102	SO	H	-OCHFCF ₂ O-	-OCHFCF ₂ O-	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	Natriumsalz

Fortsetzung der Tabelle I

103	SO	H	-OCF ₂ O-	H	-O-P(=O)(O ⁻)-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	H	H	Natriumsalz
104	SO	H	H	OCF ₃	H	-O-P(=O)(O ⁻)-O ⁻	H	OCH ₃	H	Natriumsalz
105	SO	H	H	OCF ₃	H	-O-P(=O)(O ⁻)-O ⁻	CH ₃	OCH ₃	H	Natriumsalz
106	SO	H	H	OCF ₃	H	-O-P(=O)(O ⁻)-OCH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	Natriumsalz
107	SO	H	-SO ₂ O-C ₆ H ₄ -F	H	-O-P(=O)(O ⁻)-OC ₂ H ₅	H	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H	Kaliumsalz
108	S	H	H	-SO ₂ O-C ₆ H ₄ -F	H	-O-P(=O)(O ⁻)-OCH ₃	H	OCH ₃	H	Kaliumsalz
109	SO	H	H	-NHSO ₂ -C ₆ H ₄ -	H	-O-P(=O)(O ⁻)-O ⁻	H	OCH ₃	H	Natriumsalz
110	SO	H	H	H	H	-O-P(=O)(O ⁻)-O ⁻	CH ₃	OCH ₂ -C ₆ H ₄ -F	H	Kaliumsalz
111	SO	H	H	OCH ₃	H	-O-P(=O)(O ⁻)-O ⁻	CH ₃	OCH ₂ -C ₆ H ₄ -	H	Natriumsalz
112	SO	H	H	H	H	-O-P(=O)(O ⁻)-O ⁻	CH ₃	OCH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃	H	Natriumsalz
113	SO	H	H	H	H	-O-P(=O)(O ⁻)-OCH ₃	CH ₃	OCH ₂ -C ₆ H ₃ (Cl) ₂ -	H	Natriumsalz
114	SO	H	H	CH ₃	H	-O-P(=O)(O ⁻)-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₂ -C ₆ H ₄ -F	H	Natriumsalz

Fortsetzung der Tabelle I

115	SO	H	H	H	H	H	CH ₃	O- 	H	H	Kaliumsalz ₁
116	SO	H	H	CH ₃	H	H	H	OCH ₂ - 	CH ₃	H	Kaliumsalz
117	SO	H	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ - 	H	H	Natriumsalz
118	SO	H	H	H	H	H	H	OCH ₂ CF ₃	H	H	Natriumsalz
119	SO	H	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CF ₂ CF ₃	H	H	Kaliumsalz
120	SO	H	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CF ₂ CHF ₂	H	H	Kaliumsalz
121	SO	H	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	H	Natriumsalz
122	SO	H	H	H	H	H	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	Kaliumsalz
123	SO	H	CF ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	Natriumsalz
124	SO	H	H	CF ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	H	Natriumsalz
125	SO	H	H	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	Natriumsalz

35 30 25 20 15 10 5 1

Fortsetzung der Tabelle I

126	SO	H	H	H	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)-OCH}_3$	OCH ₃	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	Kaliumsalz
127	SO	H	H	OCH ₃	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)-OC}_2\text{H}_5$	OCH ₃	OCH ₃	H	H	Kaliumsalz
128	SO	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)-OC}_2\text{H}_5$	OCH ₃	OCH ₃	H	H	Natriumsalz
129	SO	H	H	OCH ₃	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)-OCH}_3$	OCH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	H	Natriumsalz
130	SO	H	H	CF ₃	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)-O}^{\ominus}$	OCH ₃	OCH ₃	H	H	Natriumsalz
131	SO	H	CF ₃	H	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)-O}^{\ominus}$	OCH ₃	OCH ₃	H	H	Natriumsalz
132	SO	H	H	$\text{-OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-F}$	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)-O}^{\ominus}$	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	Kaliumsalz
133	SO	H	H	$\text{-SO}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-}$	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)-O}^{\ominus}$	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	Natriumsalz
134	SO	H		$\text{-OCF}_2\text{CHF-}$	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)-O}^{\ominus}$	CH ₃	OCH ₃	H	H	Natriumsalz
135	S	H		$\text{-OCF}_2\text{CHF-}$	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)-OC}_2\text{H}_5$	CH ₃	OCH ₃	H	H	Kaliumsalz
136	SO	H	H	H	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)-O}^{\ominus}$	H	SCH ₃	C ₂ H ₅	H	Natriumsalz

Fortsetzung der Tabelle I

137	SO	H	H	OCH ₃	H	-O-P(O)(OC ₂ H ₅) ₂	H	OCH ₂ - 	C ₂ H ₅	H	Natriumsalz
138	SO	H	H	OCH ₃	H	-O-P(O)(O ⁻) ₂	H	S- 	C ₂ H ₅	H	Kaliumsalz
139	SO	H	H	OCH ₃	H	-O-P(O)(O ⁻) ₂	H	O- 	C ₂ H ₅	H	Natriumsalz
140	SO	H	H	OCH ₃	H	-O-P(O)(OC ₃ H ₇) ₂	C ₂ H ₅	SC ₄ H ₉	H	H	Natriumsalz
141	SO	H	H	H	H	-O-P(O)(OCH ₃) ₂	CH ₃	SCH ₃	H	H	Kaliumsalz
142	SO	H	H	-OCH ₂ O-	H	-O-P(O)(O ⁻) ₂	CH ₃	OCH ₃	H	H	Kaliumsalz
143	SO	H	H	-OCH ₂ O-	H	-O-P(O)(OC ₂ H ₅) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	Kaliumsalz
144	SO	H	H	OCF ₃	H	-O-P(O)(O ⁻) ₂	OCH ₃	OCH ₃	H	H	Kaliumsalz
145	SO	H	H	OCH ₃	H	-O-P(O)(OC ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅	OClI ₃	H	H	Kaliumsalz

35 30 25 20 15 10 5 1

Fortsetzung der Tabelle I

146	SO	H	H	OCF ₃	H	-O-P(O)O ⁻	OCH ₃	OCH ₃	H	H	Natriumsalz
147	SO	H	OCF ₃	H	H	-O-P(O)O ⁻	OCH ₃	OCH ₃	H	H	Natriumsalz
148	SO	H	H	OCF ₂ CHF ₂	H	-O-P(O)O ⁻	OCH ₃	OCH ₃	H	H	Natriumsalz
149	SO	H	H	OCF ₃	H	-O-P(O)OCH ₂ O ⁻ CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CCH ₃	H	Natriumsalz
150	S	H	-OCF ₂ O-		H	-O-P(O)OC ₂ H ₅	H	OCH ₃	OCH ₃	H	Natriumsalz
151	SO	H	-OCF ₂ O-		H	-O-P(O)O ⁻	H	OCH ₃	OCH ₃	H	Natriumsalz
152	SO	H	OCF ₂ H	OCF ₂ H	H	-O-P(O)OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	Natriumsalz
153	SO	H	OCH ₃	OCF ₂ H	H	-O-P(O)OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	Natriumsalz
154	SO	H	H	OCF ₂ CF ₂ H	H	-O-P(O)O ⁻	H	OCH ₃	OCH ₃	H	Natriumsalz
155	SO	H	-OCF ₂ CFH-		H	-O-P(O)O ⁻	H	OCH ₃	OCH ₃	H	Natriumsalz
156	SO	H	H	OCH ₃	H	-O-P(O)O ⁻	Cl		CH ₃	H	Natriumsalz

1
5
10
15
20
25
30
35

Fortsetzung der Tabelle I

157	SO	H	H	OCF ₂ CHF ₂	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	Cl	-N	CH ₃	H	Natriumsalz
158	SO	H	H	OCH ₃	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	Cl	-N	H	H	Natriumsalz
159	SO	H	H	OCH ₃	H	-O-P(=O)(O ⁻) ₂	H	-N	Br	H	Natriumsalz
160	SO	H	OCH ₃	H	H	-O-P(=O)(O ⁻) ₂	Br	-N	H	H	Natriumsalz
161	SO	H	H	OCH ₃	H	-O-P(=O)(O ⁻) ₂	CH ₃	-N	Br	H	Natriumsalz
162	SO	H	H	OCH ₃	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	H	-N	Br	H	Natriumsalz
163	SO	H	H	OCH ₃	H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	Cl	-N	CH ₃	H	Natriumsalz
164	SO	H	H	OCH ₃	H	-O-P(=O)(O ⁻) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	Natriumsalz

1 Identifizierungsdaten für die Verbindungen gemäß den Beispielen in der Tabelle I sind in der nachfolgenden Tabelle II aufgeführt.

5

Tabelle II

Bsp.	Lösungs- mittel	NMR-Daten, δ ppm (500 MHz)
10	1 DMSO- d_6	1.75 (q,2H), 2.0 (d,2H), 2.15 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.7 (m,5H), 2.9 (q,2H), 3.65 (s,3H), 4.8-5.05 (dd,2H), 6.45 (s,2H), 7.35 (t,1H), 7.45 (t,1H), 7.8 (d,1H), 7.85 (d,1H), 8.15 (s,1H)
15	2 $CDCl_3$	2.20-2.25 (3s,12H), 3.45 (s,2H), 3.70 (s,3H), 5.00 (s,2H), 6.70 (dd,2H), 7.25-7.45 (m,4H), 7.75 (d,1H), 7.80 (d,1H), 8.0 (d,2H), 8.15 (s,1H)
20	3 CD_3OD	2.3 (s,3H), 2.35 (s,3H), 2.7 (s,3H), 2.7-3.0 (m,8H), 3.6-3.85 (m,4H), 3.8 (s,3H), 5.0-5.15 (dd,2H), 6.45-6.6 (dd,2H), 7.5 (t,1H), 7.55 (t,1H), 7.85 (d,2H), 8.2 (s,1H)
25	10 DMSO- d_6	2.15 (s,3H), 2.20 (s,3H), 3.65 (s,3H), 4.50-4.55 (m,2H), 4.75 (d,1H), 5.05 (d,1H), 5.95-6.0 (m,1H), 6.05-6.10 (m,1H), 7.10-7.40 (m,7H), 7.75 (d,1H), 7.85 (d,1H), 8.15 (s,1H)
30	11 D_2O	2.00 (s,3H), 2.20 (s,3H), 3.50 (s,3H), 4.85-4.90 (m,1H), 5.00-5.05 (m,1H), 5.70-5.75 (m,1H), 5.80-5.85 (m,1H), 7.40-7.45 (m,1H), 7.50-7.55 (m,1H), 7.75 (d,1H), 7.80 (d,1H), 8.10 (s,1H).
35	12 $CDCl_3$ (90 MHz)	2.23 (s,6H), 2.53 (t,2H), 3.66 (s,3H), 4.2 (t,2H), 4.91 (s,2H), 6.47 (dd,2H), 7.2-7.9 (m,4H), 8.12 (s,1H)

Fortsetzung der Tabelle II

5	13	CDCl_3	2.2 (s,3H), 2.25 (s,3H), 2.5 (m,4H), 2.65 (m,2H), 3.6 (m,1H), 3.70 (s,3H), 4.3 (m,2H), 4.9-5.0 (dd,2H), 6.42-6.58 (dd,2H), 7.4 (t,1H), 7.45 (t,1H), 7.65 (d,1H), 7.85 (d,1H), 8.1 (s,1H)
10	14	CDCl_3	2.25 (s,3H), 2.33 (s,3H), 2.75 (s,3H), 3.77 (s,3H), 5.02 (dd,2H), 6.51 (dd,2H), 7.43 (dm,2H), 7.73 (dm,2H), 8.10 (s,1H)
15	15	CDCl_3	1.8-2.05 (m,5H), 2.2 (s,3H), 2.25 (s,3H), 2.75 (s,3H), 2.8 (d,2H), 3.5 (d,2H), 3.7 (s,3H), 4.0-4.1 (m,2H), 5.0 (dd,2H), 6.4-6.6 (dd,2H), 7.4 (t,1H), 7.45 (t,1H), 7.65 (d,1H), 7.8 (d,1H), 8.15 (s,1H)
20	16	CDCl_3	1.85 (t,2H), 2.25 (s,3H), 2.28 (s,3H), 2.50 (t,2H), 2.60 (s,3H), 2.75 (m,4H), 2.90 (m,4H), 3.75 (s,3H), 4.25 (m,2H), 4.95 (dd,2H), 6.5 (dd,2H), 7.4 (t,1H), 7.45 (t,1H), 7.65 (d,1H), 7.85 (d,1H), 8.1 (s,1H)
25	23	CDCl_3	1.8 (t,2H), 2.2 (s,3H), 2.24 (s,3H), 2.58 (m,2H), 2.75 (m,4H), 3.5 (s,6H), 3.6 (m,4H), 3.75 (s,3H), 4.26 (m,2H), 4.74 (dd,2H), 6.51 (dd,2H), 7.4 (t,1H), 7.45 (t,1H), 7.68 (d,1H), 7.85 (d,1H), 8.1 (s,1H)
30	29	D_2O	2.0 (s,3H), 2.2 (s,3H), 3.5 (s,3H), 3.95 (s,3H), 4.85-4.9 (m,1H), 5.0-5.05(m,1H), 5.65-5.7 (m,1H), 5.75-5.8 (m,1H), 7.05 (dd,1H), 7.35 (d,1H), 7.65 (d,1H), 8.1 (s,1H)

5

Fortsetzung der Tabelle II

10	32	D ₂ O	1.97 (s,3H) 2.16 (s,3H), 3.47 (s, 3H), 3.87 (s,3H) 4.81-4.88 (m,1H) 4.97-5.02 (m,1H) 5.61-5.67 (m,1H), 5.70-5.75 (m,1H), 7.14 (dd,1H), 7.26 (d,1H) 7.78 (d,1H) 8.09 (s,1H)
	33	D ₂ O	0.85 (t,3H), 1.96 (s,3H), 2.16 (s,3H) 3.43 (s,3H), 3.39-3.59 (m,2H), 3.87 (s,3H) 4.78-4.90 (m,1H), 4.97- 5.05 (m,1H), 5.64-5.75 (m,2H), 7.06 (dd,1H), 7.22 (d,1H) 7.67 (dd,1H), 8.10 (s,1H)
20	34	CDCl ₃	2.21 (s,3H), 2.26 (s,3H) 2.29 (s,3H) 2.32 (t,2H), 2.36 (t,2H) 2.63 (t,2H), 2.69 (t,2H), 3.45 (t,2H), 3.57 (t,2H) 3.70 (s,3H), 3.85 (s,3H), 4.93 (s,2H) 6.38 (d,1H), 6.46 (d,1H), 7.05 (dd,1H) 7.24 (d,1H) 7.51 (d,1H), 8.12 (s,1H)
25	35	COCl ₃	2.21 (s,3H), 2.26 (s,3H), 2.29 (s,3H), 2.32 (t,2H) 2.36 (t,2H) 2.63 (t,2H), 2.69 (t,2H), 3.45 (t,2H) 3.57 (t,2H), 3.70 (s,3H), 3.90 (s,3H), 4.93 (s,2H) 6.39 (d,1H) 6.48 (d,1H), 6.97 (dd,1H) 7.08 (d,1H), 7.66 (d,1H), 8.12 (s,1H)
30			

Fortsetzung der Tabelle II

36	D ₂ O	2.12 (s,3H), 4.63-4.73 (m,2H), 5.02(d,1H)* 5.13 (d,1H)* 5.80-5.86 (m,1H), 5.87-5.97 (m,1H), 7.00 (d,1H) 7.52 (t,1H), 7.60(t,1H) 7.83 (d,1H) 7.99 (d,1H), 8.23 (d,1H)
37	D ₂ O	1.85 (s,3H), 2.16 (s,3H), 2.39 (s,3H), 2.47 (s,3H) 3.52 (s,3H), 3.86-3.91 (m,2H), 4.05-4.10 (m,2H) 4.72 (d,1H)*, 4.80 (d,1H)*, 5.75 (dd1H), 5.90 (dd,1H), 6.73 (s,1H), 7.56 (s,1H), 8.09 (s,1H)
39)	D ₂ O	1.12 (s,6H), 1.24-2.00 (m,20H), 1.99 (s,6H), 2.56 (q,4H), 2.66-2.80 (m,2H), 4.81-5.99 (m,4H)* 5.68 (dd1H), 5.76 (dd1H), 5.82 (dd1H), 5.91 (dd1H) 6.76 (s,1H), 6.77 (s,1H), 7.38 (d1H), 7.49 (d,1H) 7.55 (s,1H), 7.65 (d,1H), 7.69 (s,1H), 7.76 (d1H) 8.12 (s,1H), 8.14 (s,1H)
40)		
41	D ₂ O	2.15 (s,3H), 2.25 (s,3H), 2.73 (s,3H), 4.01 (s,3H), 5.03 (d,1H)*, 5.10 (d,1H)*, 5.79 (dd,1H), 5.87 (dd,1H), 7.21 (d,1H), 7.80 (s,1H), 8.09 (s,1H), 8.29 (s,1H)
42	D ₂ O	2.15 (s,3H), 2.25 (s,3H), 2.67 (s,3H), 4.03 (s,3H), 5.02 (d,1H)*, 5.09 (d,1H)*, 5.79 (dd,1H), 5.88 (dd,1H), 7.69 (s,1H), 7.72 (d,1H), 8.13 (d,1H), 8.38 (s,1H)

Fortsetzung der Tabelle II

43 } D ₂ O 44 }	1.31 (d,6H), 1.33 (d,6H), 2.19 (s,6H), 2.25 (s,6H), 3.11 (m,1H), 3.13 (m,1H), 4.91 (d2H)*, 5.03 (d2H)*, 5.76-5.82 (m,2H), 5.82-5.99 (m,2H), 7.36 (d,2H), 7.42 (dd,1H), 7.52 (dd,1H), 7.68 (d,1H), 7.72 (d,1H), 7.75 (d,1H), 7.79 (d,1H), 8.07 (d,1H), 8.08 (d,1H)
45 D ₂ O	2.15 (s,3H), 2.18 (s,3H), 3.67 (s,3H), 4.67 (d,1H), 5.01 (d,1H), 6.05 (t,1H), 6.16 (t,1H), 7.10 (d,2H), 7.28 (t,1H), 7.33 (t,1H), 7.69 (d,1H), 7.73 (d,1H), 7.95 (d,2H), 8.16 (s,1H)
46 D ₂ O	1.95 (s,3H), 2.11 (s,3H), 3.45 (s,3H), 3.79 (s,3H), 4.48-4.49 (m,2H), 4.65 (d,1H)*, 4.88 (d,1H)*, 5.72 (t,1H), 5.80 (t,1H), 6.81 (d,2H), 6.97 (d,1H), 7.09-7.21 (m,4H), 7.57 (d,1H), 8.06 (s,1H)
47 D ₂ O	0.87 (d,3H), 0.88 (d,3H), 1.47-1.57 (m,2H), 1.59-1.70 (m,1H), 1.91 (s,3H), 2.21 (s,3H), 3.20-3.27 (m,1H), 3.40-3.47 (m,1H), 3.95 (s,3H), 4.90 (d,1H)*, 5.10 (d,1H)*, 5.55-5.62 (m,1H), 5.65-5.72 (m,1H), 7.20 (dd,1H), 7.33 (d,1H), 7.73 (d,1H), 8.25 (s,1H)
48 D ₂ O	0.87 (d,3H), 0.88 (d,3H), 1.47-1.57 (m,2H), 1.59-1.70 (m,1H), 1.90 (s,3H), 2.22 (s,3H), 3.20-3.27 (m,1H), 3.40-3.47 (m,1H), 3.97 (s,3H), 4.90 (d,1H)*, 5.09 (d,1H)*, 5.55-5.62 (m,1H), 5.65-5.72 (m,1H), 7.13 (dd,1H), 7.39 (d,1H), 7.73 (d,1H), 8.25 (s,1H)

Fortsetzung der Tabelle II

49) D ₂ O 50)	2.00 (s,3H), 2.02 (s,3H), 2.18 (s,6H), 3.46 (s,6H), 5.0 (s,)*, 5.75-5.82 (m,2H), 5.88 (dd,2H), 7.39-7.61 (m,7H), 7.65-7.92 (m,7H), 7.98 (s,1H), 8.07 (s,1H), 8.14 (s,1H), 8.15 (s,1H)
51 D ₂ O	1.98 (s,3H), 2.24 (s,3H), 3.51 (s,3H), 3.98 (s,3H), 4.00 (s,3H), 5.1 (s)*, 5.89-5.93 (m,2H), 6.88 (d,1H), 6.96 (d,1H), 8.18 (s,1H)
52) D ₂ O 53)	2.02 (s,6H), 2.23 (s,6H), 4.00-4.07 (m,2H), 4.11-4.17 (m,2H), 4.93 (d,2H)*, 5.08 (d,2H)*, 5.33 (dd,4H), 5.66-5.75 (m,2H), 5.76-5.87 (m,2H), 5.95-6.05 (m,2H), 7.61 (dd 1H), 7.67 (dd,1H), 7.70 (d,1H), 7.78 (d,1H), 8.00 (d,1H), 8.10 (d,1H), 8.18 (s,2H)
54 D ₂ O	0.85 (t,3H), 1.99 (s,3H), 3.42-3.58 (m,2H), 5.0 (s)*, 5.78 (dd,1H), 5.82 (dd,1H), 6.92 (d,1H), 7.45 (t,1H), 7.53 (t,1H), 7.72 (d,1H), 7.80 (d,1H), 8.16 (d,1H)
55) D ₂ O 56)	0.95 (t,6H), 2.10 (s,6H), 2.20 (s,6H), 3.50-3.72 (m,4H), 4.00-4.10 (m,2H), 4.10-4.20 (m,2H), 5.10 (s)*, 5.37 (d,d,4H), 5.66-5.75 (m,2H), 5.76-5.87 (m,2H), 5.95-6.05 (m,2H), 7.60-7.90 (m,4H), 8.07 (d,1H), 8.13 (d,1H), 8.18 (s,2H)
57) D ₂ O 58)	1.01 (d,6H), 1.02 (d,6H), 3.88 (s,3H), 3.93 (s,3H), 4.20 (m,2H), 5.0 (s)*, 5.65-5.73 (m,2H), 5.80-5.88 (m,2H), 6.67-7.13 (m,7H), 7.23-7.56 (m,3H), 8.23 (d,2H)

Fortsetzung der Tabelle II

59	D ₂ O	0.88 (t,3H), 1.76 (s,3H), 2.06 (s,3H), 2.35 (s,3H), 2.37 (s,3H), 3.46 (s,3H), 3.49-3.60 (m,2H), 3.79-3.80 (m,2H), 3.94-3.96 (m,2H), 4.62 (d,1H), 4.82 (d,1H), 5.65 (dd 1H), 5.78 (dd 1H), 6.60 (s,1H), 7.32 (s,1H), 8.03 (s,1H)
61 } 62 }	D ₂ O	0.95 (t,6H), 2.07 (s,6H), 2.25 (s,6H), 3.48 (s,3H), 3.51 (s,3H), 3.45-3.58 (m,2H), 3.58-3.71 (m,2H), 5.2 (s) [*] , 5.76-5.93 (m,4H), 7.50-7.70 (m,6H), 7.79-7.93 (m,7H), 7.97 (d,1H), 8.04 (s,1H), 8.13 (s,1H), 8.22 (s,2H)
63	D ₂ O	0.78 (d,3H), 0.80 (d,3H), 1.40 (t,2H), 1.55 (m,1H), 1.79 (s,3H), 2.10 (s,3H), 3.15 (d,3H), 3.85 (s,1H), 5.0 (s) [*] , 5.55 (dd,1H), 5.62 (dd,1H), 7.10 (dd,1H) 7.28 (d,1H), 7.54 (d,1H), 8.15 (s,1H)
64	D ₂ O	0.78 (d,3H), 0.80 (d,3H), 1.40 (t,2H), 1.55 (m,1H), 1.79 (s,3H), 2.10 (s,3H), 3.15 (d,3H), 3.85 (s,1H), 5.0 (s) [*] , 5.55 (dd,1H), 5.62 (dd,1H), 7.02 (dd,1H), 7.17 (d,1H), 7.64 (d,1H), 8.15 (s,1H)
65	D ₂ O	1.91 (s,3H), 2.14 (s,3H), 3.30 (s,3H), 3.44-3.62 (m,4H), 3.88 (s,3H), 4.82 (d,1H) [*] , 5.01 (d,1H) [*] , 5.56-5.66 (m,1H), 5.66-5.75 (m,1H), 7.13 (dd,1H), 7.24 (d,1H), 7.66 (d,1H), 8.12 (s,1H)

 Fortsetzung der Tabelle II

66 D ₂ O	1.91 (s,3H), 2.14 (s,3H), 3.30 (s,3H), 3.44-3.62 (m,4H), 3.90 (s,3H), 4.82 (d,1H)*, 5.01 (d,1H)*, 5.56-5.66 (m,1H), 5.66-5.75 (m,1H), 7.03 (dd,1H), 7.31 (d,1H), 7.62 (d,1H), 8.12 (s,1H)
67 D ₂ O	1.36 (s,3H), 1.40 (s,3H), 1.42 (s,3H), 1.44 (s,3H), 1.94 (s,3H), 3.18 (d,3H), 3.78 (s,3H), 5.0 (s)*, 5.82 (dd,1H), 5.85 (dd,1H), 6.88 (d,1H), 7.78 (s,1H), 7.80 (s,1H), 8.17 (d,1H)
68 D ₂ O	1.38, (s,3H), 1.41 (s,3H), 1.43 (s,3H), 1.44 (s,3H), 1.97 (s,3H), 3.79 (s,3H), 5.0 (s)*, 5.75 (dd,1H), 5.84 (dd,1H), 6.88 (d,1H), 7.73 (s,1H), 7.86 (s,1H), 8.13 (s,1H)
69 D ₂ O	1.98 (s,3H), 2.19 (s,3H), 2.97 (m,2H), 3.38 (s,3H), 3.47 (s,3H), 3.76-3.83 (m,2H), 5.04 (s)*, 5.69-5.80 (m,2H), 7.44 (d,1H), 7.65 (s,1H), 7.76 (d,1H), 8.14 (s,1H)
70 D ₂ O	1.98 (s,3H), 2.19 (s,3H), 3.07 (m,2H), 3.38 (s,3H), 3.45 (s,3H), 3.76-3.87 (m,2H), 5.04 (s)*, 5.69-5.80 (m,2H), 7.36 (d,1H), 7.70 (s,1H), 7.72 (d,1H), 8.14 (s,1H)
71 D ₂ O	1.26 (d,6H), 2.10 (s,3H), 2.18 (s,3H), 3.03 (m,1H), 3.20 (d,3H), 4.85 (d,1H)*, 5.01 (d,1H)*, 5.74-5.84 (m,2H), 7.26 (s,1H), 7.45 (d,1H), 7.65 (d,1H), 7.68 (s,1H), 8.05 (s,1H)

Fortsetzung der Tabelle II

72	D ₂ O	1.28 (d,6H), 2.10 (s,3H), 2.18 (s,3H), 3.07 (m,1H), 3.20 (d,3H), 4.85 (d,1H)*, 5.01 (d,1H)*, 5.74-5.84 (m,2H), 7.26 (s,1H), 7.36 (d,1H), 7.62 (s,1H), 7.72 (d,1H), 8.05 (s,1H)
73	D ₂ O	0.88 (t,3H), 1.91 (s,3H), 2.13 (s,3H), 3.30 (s,3H), 3.46-3.57 (m,2H), 3.86 (s,3H), 5.00 (d)*, 5.64-5.75 (m,2H), 7.10 (d,1H), 7.27 (s,1H), 7.56 (d,1H), 8.12 (s,1H)
74	D ₂ O	0.88 (t,3H), 1.90 (s,3H), 2.13 (s,3H), 3.30 (s,3H), 3.46-3.57 (m,2H), 3.87 (s,3H), 5.00 (d)*, 5.64-5.75 (m,2H), 7.03 (d,1H), 7.18 (s,1H), 7.63 (d,1H), 8.12 (s,1H)
75) 76)	D ₂ O	0.93 (t,6H), 2.05 (s,6H), 2.26 (s,6H) 3.13 (t,2H), 3.14 (t,2H), 3.44 (s,6H), 3.47 (s,3H), 3.49 (s,3H), 3.47-3.69 (m,4H), 3.86 (t,4H), 5.13 (d)*, 5.74-5.85 (m,4H), 7.46 (d,1H), 7.51 (d,1H), 7.66 (s,1H), 7.73 (d,1H), 7.77 (s,1H), 7.84 (d,1H), 8.22 (s,2H)
82	D ₂ O	2.11 (s,3H), 2.19 (s,3H), 3.65 (s,3H), 4.51 (s,2H), 5.80 (d,2H), 7.37 (t,1H) 7.42 (t,1H), 7.67 (d,1H), 7.73 (d,1H), 8.07 (s,1H)
83	D ₂ O	0.90 (t,3H), 2.03 (s,3H), 2.14 (s,3H), 3.56 (q,2H), 3.59 (s,3H), 4.43 (s,2H), 5.71 (d,1H), 7.27-7.38 (m,2H), 7.53 (d,1H), 7.63 (d,1H), 8.02 (s,1H)

1

5

Fortsetzung der Tabelle II

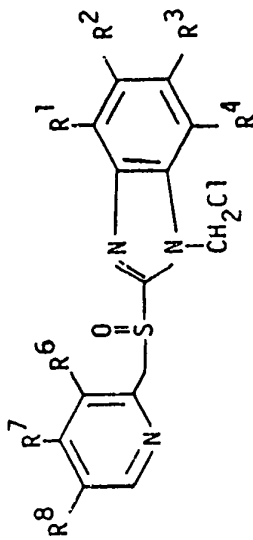
10	84 D ₂ O	1.93 (s,3H), 2.11 (s,3H), 3.03 (t,2H), 3.2? (d,3H), 3.36 (s,3H), 4.24 (t,2H), 4.86 (d,1H)*, 5.06 (d,1H)*, 5.65-5.75 (m,1H), 5.75-5.87 (m,1H), 7.04 (d,1H), 7.24 (s,1H), 7.27-7.48 (m,5H), 7.57 (d,1H), 8.12 (s,1H)
	85 D ₂ O	1.95 (s,3H), 2.13 (s,3H), 3.09 (t,2H), 3.23 (d,3H), 3.28 (s,3H), 4.34 (m,2H), 4.86 (d,1H)*, 5.06 (d,1H)*, 5.65-5.75 (m,1H), 5.75-5.87 (m,1H), 6.97 (d,1H), 7.20 (s,1H), 7.27-7.48 (m,5H), 7.65 (d,1H), 8.14 (s,1H)
20	86) D ₂ O 87)	2.09 (s,3H), 2.23 (s,3H), 3.60 (s,3H), 4.97 (d,1H)*, 5.09 (d,1H)*, 5.78-5.90 (m,1H), 5.90-6.03 (m,1H), 7.57-7.94 (m,5H), 7.99 (s,2H), 8.13 (s,1H), 8.17 (s,1H)
25	86) D ₂ O 89)	0.93 (t,6H), 2.34 (q,4H), 3.68 (s,3H), 3.72 (s,3H) 4.65 (s,4H), 5.1 (s)*, 5.50-5.84 (m,4H), 6.35 (s,2H), 6.58-7.52 (m,16H), 8.02 (s,2H)
30	90 D ₂ O	1.76 (t,2H), 2.01 (s,3H), 2.11 (t,2H), 2.42 (m,4H), 2.53 (s,3H), 2.55-3.83 (m,4H), 3.12 (t,2H), 3.46 (s,3H), 3.87 (s,3H), 4.81 (d,1H)*, 5.02 (d,1H)*, 5.95 (d,1H), 6.15 (d,1H), 7.05 (d,1H), 7.17 (s,1H), 7.87 (d,1H), 8.07 (s,1H)

* Protonenaustausch beim Stehen in D₂O

35

Eine Zusammenstellung von Beispielen von Zwischenproduktverbindungen I 1 bis I 39 findet sich in der nachfolgenden Tabelle III.

Tabelle III



Beispiel	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Identifizierungs- daten
I1	SO	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	NMR
I2	SO	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	NMR
I3	SO	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	
I4	SO	H		H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	NMR
I5	SO	H	H		H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	NMR
I6	SO	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₂ -	CH ₂ CH ₃	NMR
I7	SO	H	H	OCH ₃	H	H	OCH ₂ -	CH ₂ CH ₃	NMR
I8	SO	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	NMR
I9	SO	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	NMR
I10	SO	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H	CH ₃	NMR
I11	SO	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	CH ₃	NMR
I12	SO	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	NMR

1

5

10

15

20

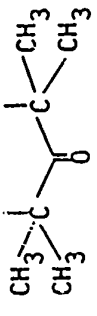
25

30

35

Fortsetzung der Tabelle III

35 30 25 20 15 10 5 1

I13	S	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	NMR
I14	SO	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	NMR
I15	SO	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	NMR
I16	SO	H		H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	NMR
I17	SO	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	NMR
I18	SO	OCH ₃	H	H	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	NMR
I19	SO	H	Br	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	NMR
I20	SO	H	H	Br	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	NMR
I21	SO	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	NMR
I22	SO	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	NMR
I23	SO	H	OCH ₃	H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	NMR
I24	SO	H	H	OCH ₃	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	NMR
I25	SO	H	OCH ₃ CF ₂ H	H	H	H	OCH ₃	H	NMR
I26	SO	H	H	OCH ₃ CF ₂ H	H	H	OCH ₃	H	NMR
I27	SO	H	CH ₂ OCOCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	NMR
I28	SO	H	H	CH ₂ OCOCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	NMR
I29	SO	H		H	H	CH ₃	OCH ₃	H	NMR

1

5

10

15

20

25

30

35

Fortsetzung der Tabelle III

130	SO	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	NMR
131	SO	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	NMR
132	SO	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	NMR
133	SO	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	NMR
134	SO	H	OCH ₂ CH ₂ - 	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	NMR
135	SO	H	H	OCH ₂ CH ₂ - 	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	NMR
136	SO	H	-CO- 	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₂	NMR
137	SO	H	H	-CO- 	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	NMR
138	SO	H	OCF ₂ CF ₂ H	H	H	H	OCH ₃	H	NMR
139	SO	H	H	OCF ₂ CF ₂ H	H	H	OCH ₃	H	NMR

1 Identifizierungswerte für Verbindungen nach den Beispielen
I 1 bis I 39 finden sich in der nachfolgenden Tabelle IV.

Tabelle IV

5		Lösungs-	
	<u>Bsp.</u>	<u>mittel</u>	<u>NMR-Daten, δ ppm (500 MHz)</u>
10	I 1	CDCl_3	2.27 (s,3H), 4.38 (d,1H), 4.41 (d,1H), 4.94 (d,1H), 5.03 (d,1H), 6.24 (d,1H), 6.60 (d,1H), 6.66 (d,1H), 7.41 (t,1H), 7.47 (t,1H), 7.57 (d,1H), 7.82 (d,1H), 8.30 (d,1H)
15	I 2	CDCl_3	2.19 (s,3H), 2.23 (s,3H), 2.48 (s,3H), 2.57 (s,3H), 3.50 (s,3H), 3.76-3.78 (m,2H), 3.97-3.99 (m,2H), 4.75 (d,1H), 4.81 (d,1H), 6.10 (d,1H), 6.45 (d,1H), 7.05 (s,1H), 7.16 (s,1H), 8.29 (s,3H)
20	I 4 I 5	CDCl_3	1.20 (t,3H), 1.25-1.95 (m,11H), 2.21 (s,3H), 2.60- 2.64 (m,2H), 4.75-4.83 (m,2H), 6.14-6.18 (m,1H), 6.44-6.49 (m,1H), 7.03 (d,1H), 7.18 (m,1H), 7.26-7.45 (m,1H), 7.65-7.73 (m,1H), 8.31 (s,1H)
25	I 6	CDCl_3	1.13 (t,3H), 2.61 (q,2H), 3.85 (s,3H), 4.78-4.82 (m,4H), 6.10 (d,1H), 6.39 (d,1H), 6.62 (s,1H), 6.94 (d,1H), 7.12 (dd,1H), 7.32-7.43 (m,5H), 7.43 (d,1H), 8.24 (s,1H)
30	I 7	CDCl_3	1.18 (t,3H), 2.61 (q,2H), 3.86 (s,3H), 4.78-4.82 (m,4H), 6.09 (d,1H), 6.41 (d,1H), 6.60 (s,1H), 6.94 (d,1H), 7.03 (dd,1H), 7.32-7.43 (m,5H), 7.71 (d,1H) 8.24 (s,1H)
35	I 8	CDCl_3	2.29 (s,6H), 2.78 (s,3H), 3.93 (s,3H), 4.97-5.05 (m,2H), 6.19 (d,1H), 6.50 (d,1H), 7.00 (d,1H), 7.39 (s,1H), 8.18 (d,1H), 8.41 (s,1H)

Fortsetzung der Tabelle IV

I 9 CDCl_3	2.29 (s,6H), 2.72 (s,3H), 3.96 (s,3H), 4.97-5.05 (m,2H), 6.21 (d,1H), 6.51 (d,1H), 7.00 (d,1H), 7.65 (s,1H), 8.16 (s,1H), 8.18 (d,1H)
I 10) CDCl_3 I 11)	1.32 (d,6H), 1.34 (d,6H), 2.27 (s,6H), 2.34 (s,6H), 3.08 (m,1H), 3.09 (m,1H), 4.86 (d,1H), 4.87(d,1H), 4.96 (d,1H), 4.97 (d,1H), 6.19 (d,1H), 6.21 (d,1H), 6.54 (d,1H), 6.58 (d,1H), 7.28-7.74 (m,8H), 8.20 (s,2H)
I 12 CDCl_3	2.22 (s,3H), 2.25 (s,3H), 3.71 (s,3H), 4.91 (d,1H), 4.97 (d,1H), 6.22 (d,1H), 6.59 (d,1H), 7.40 (t,1H), 7.46 (t,1H), 7.56 (d,1H), 7.82 (d,1H), 8.17 (s,1H)
I 13 CDCl_3	2.26 (s,3H), 2.36 (s,3H), 3.79 (s,3H), 4.83 (s,2H), 5.94 (s,2H), 7.28-7.30 (m,2H), 7.39 (dd,1H), 7.70 (dd,1H), 8.23 (s,1H)
I 14 CDCl_3	0.97 (d,6H), 1.65-1.69 (m,2H), 1.81-1.84 (m,1H), 2.23 (s,3H), 2.24 (s,3H), 3.75-3.79 (m,2H), 3.86 (s,3H), 4.90 (d,1H), 4.95 (d,1H), 6.17 (d,1H), 6.51 (d,1H), 6.95 (d,1H), 7.10 (dd,1H), 7.43 (d,1H), 8.16 (s,1H)
I 15 CDCl_3	0.97 (d,6H), 1.65-1.69 (m,2H), 1.81-1.84 (m,1H), 2.23 (s,3H), 2.24 (s,3H), 3.75-3.79 (m, 2H), 3.91 (s,3H), 4.88 (d,1H), 4.96 (d,1H), 6.17 (d,1H), 6.54 (d,1H), 6.95 (d,1H), 7.01 (dd1H), 7.68 (d,1H), 8.16 (s,1H)

Fortsetzung der Tabelle IV

I 16) CDC1 ₃ I 17)	2.23 (s,6H), 2.27 (s,3H), 2.28 (s,3H), 3.73 (s,6H), 4.95-4.97 (m,4H), 6.26 (d,1H), 6.27 (d,1H), 6.60 (d,1H), 6.63 (d,1H), 7.38-7.71 (m, 14 H), 7.87 (d,1H), 8.02 (s,1H), 8.18 (s,2H)
I 18 CDC1 ₃	2.24 (s,3H), 2.27 (s,3H), 3.73 (s,3H), 3.97 (s,6H), 4.90 (d,1H), 5.05 (d,1H), 6.58 (d,1H), 6.65 (d,1H), 6.76 (d,1H), 6.83 (d,1H), 8.21 (s,1H)
I 19) CDC1 ₃ I 20)	2.22 (s,6H), 2.25 (s,6H), 4.31 (d,4H), 4.91 (d,2H), 4.95 (d,2H), 5.28 (d,2H), 5.39 (d,2H), 6.03 (m,2H), 6.15 (d,1H), 6.18 (d,1H), 6.48 (d,1H), 6.50 (d,1H), 7.50 (d,1H), 7.53 (d,1H), 7.56 (d,1H), 7.67 (d,1H), 7.72 (s,1H), 7.95 (s,1H), 8.14 (s,2H)
I 21 CDC1 ₃	2.23 (s,3H), 2.26 (s,3H), 3.72 (s,3H), 3.87 (s,3H), 4.89 (d,1H), 4.95 (d,1H), 6.18 (d,1H), 6.54 (d,1H), 7.19 (dd,1H), 7.26 (d,1H), 7.43 (d,1H), 8.17 (d,1H)
I 22 CDC1 ₃	2.23 (s,3H), 2.25 (s,3H), 3.72 (s,3H), 3.92 (s,3H), 4.88 (d,1H), 4.96 (d,1H), 6.17 (d,1H), 6.57 (d,1H), 6.95 (d,1H), 7.01 (dd,1H), 7.67 (d,1H), 8.17 (s,1H)
I 23 CDC1 ₃	1.25 (d,6H), 3.87 (s,3H), 4.44 (m,1H), 4.87 (dd,2H), 6.13 (d,1H), 6.41 (d,1H), 6.71 (d+s,2H), 7.12 (dd,1H), 7.26 (d,1H), 7.42 (d,1H), 8.35 (d,1H)
I 24 CDC1 ₃	1.25 (d,6H), 3.92 (s,3H), 4.44 (m,1H), 4.82 (dd,2H), 6.13 (d,1H), 5.43 (d,1H), 6.71 (d+s,2H), 6.94 (d,1H), 7.02 (dd,1H), 7.69 (d,1H), 8.35 (d,1H)

Fortsetzung der Tabelle IV

I 25 } CDC1 ₃ I 26 }	3.81 (s,6H), 4.84 (dd,4H), 5.97 (m,2H), 6.16 (d,1H), 6.18 (d,1H), 6.39 (d,1H), 6.41 (d,1H), 6.77 (d+s,4H), 7.30 (dd,1H), 7.34 (dd 1H), 7.42 (d,1H), 7.54 (d,1H), 7.69 (d,1H), 7.81 (d,1H), 8.36 (d,2H)
I 27 } CDC1 ₃ I 28 }	2.11 (s,6H), 2.22 (s,6H), 3.85 (s,6H), 4.99 (m,4H), 5.24 (d,2H), 5.27 (d,2H), 6.44 (d,2H), 6.50 (d,1H), 6.51 (d,1H), 6.63 (d,2H), 7.36 (d,1H), 7.42 (d,1H), 7.62 (s,2H), 7.79 (d 2H), 8.20 (d,2H)
I 29 COC1 ₃	1.40 (s,3H), 1.41 (s,3H), 1.44 (s,3H), 1.45 (s,3H), 2.50 (s,3H), 3.88 (s,3H), 4.95 (d,1H), 5.00 (d,1H), 6.28 (d,1H), 6.60 (d,1H), 6.74 (d,1H), 7.43 (s,1H), 7.70 (s,1H), 8.29 (d,1H)
I 30 } CDC1 ₃ I 31 }	2.22 (s,6H), 2.25 (s,6H), 3.01-3.07 (m,4H), 3.36 3.37 (s,3H), 3.64-3.71 (m,4H), 3.71 (s,6H), 4.89 (d,2H), 4.95 (d,2H), 6.20 (d,2H), 6.56 (d,1H), 6.58 (d,1H), 7.28 (d,1H), 7.35 (d,1H), 7.41(s,1H), 7.47 (d,1H), 7.67 (s,1H), 7.72 (d,1H), 8.17 (s,2H)
I 32 CDC1 ₃	2.26 (s,3H), 2.28 (s,3H), 3.42 (s,3H), 3.66-3.69 (m,2H), 3.82 (s,3H), 3.85-3.93 (m,2H), 4.87-4.96 (m,2H), 6.17 (d,1H), 6.49 (d,1H), 7.08 (dd,1H), 7.25 (d,1H), 7.42 (d,1H), 8.16 (s,1H)
I 33 CDC1 ₃	2.26 (s,3H), 2.28 (s,3H), 3.42 (s,3H), 3.66-3.69 (m,2H), 3.89(s,3H), 3.85-3.93 (m,2H), 4.87-4.96 (m,2H), 6.17 (d,1H), 6.52 (d,1H), 6.98 (d,1H), 7.00 (dd,1H), 7.67 (d,1H), 8.16 (s,1H)

Fortsetzung der Tabelle IV

I 34	CDCl_3	2.22 (s,3H), 2.24 (s,3H), 3.13 (t,2H), 3.71 (s,3H), 4.23 (t,2H), 4.88 (d,1H), 4.95 (d,1H), 6.16 (d,1H), 6.52 (d,1H), 7.09 (dd,1H), 7.25 (d,1H), 7.26-7.36 (m,5H), 7.41 (d,1H), 8.17 (s,1H)
I 35	CDCl_3	2.22 (s,3H), 2.24 (s,3H), 3.16 (t,2H), 3.71 (s,3H), 4.26 (t,2H), 4.87 (d,1H), 4.96 (d,1H), 6.13 (d,1H), 6.52 (d,1H), 6.93 (d,1H), 7.01 (dd,1H), 7.26-7.36 (m,5H), 7.66 (d,1H), 8.17 (s,1H)
I 36	CDCl_3	2.23 (s,6H), 2.27 (s,6H), 3.74 (s,6H), 4.96-4.98 (m,4H), 6.25 (d,1H), 6.28 (d,1H), 6.55 (d,1H), 6.57 (d,1H), 7.48-7.87 (m,15H), 8.03 (dd,1H), 8.14 (s,1H), 8.23 (s,1H)
I 37		
I 38	CDCl_3	3.74 (s,6H), 4.84 (m,4H), 5.86-6.08 (m,2H), 6.16 (d,1H), 6.18 (d,1H), 6.39 (d,1H), 6.41 (d,1H), 6.77 (d+s,4H), 7.29 (dd,1H), 7.35 (dd,1H), 7.42 (d,1H), 7.55 (d,1H), 7.69 (d,1H), 7.82 (d,1H), 8.36 (d,2H)
I 39		

- 1 Pharmazeutische Präparate, die eine Verbindung nach der Erfindung als aktiven Bestandteil enthalten, sind in den folgenden Formulierungen erläutert.

5 Sirup

Ein Sirup mit einem Gehalt von 1 % (Gewicht je Volumen) aktiver Substanz wurde aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

10	Verbindung nach Beispiel 29	1,0	g
	Puderzucker	30,0	g
	Saccharin	0,6	g
	Glycerin	5,0	g
15	Geschmacksstoff	0,05	g
	Ethanol, 96 %ig	5,0	g
	destilliertes Wasser q. s. bis zu		
	einem Endvolumen von	100	ml

- 20 Zucker und Saccharin wurden in 60 g warmem Wasser gelöst. Nach dem Kühlen wurde die aktive Verbindung zu der Zuckerlösung zugesetzt, und Glycerin und eine Lösung von Geschmacksstoffen, gelöst in Ethanol, wurden zugegeben. Das Gemisch wurde mit Wasser bis zu einem Endvolumen von 100 ml
- 25 verdünnt.

Tabletten mit Darmüberzug

- Eine mit Darmüberzug versehene Tablette mit einem Gehalt von
- 30 20 mg aktiver Verbindung wurde aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

	I. Verbindung nach Beispiel 1	200	g
	Lactose	700	g
35	Methylcellulose	6	g
	Polyvinylpyrrolidon vernetzt	50	g
	Magnesiumstearat	15	g
	Natriumcarbonat	6	g

1	destilliertes Wasser	q. s.
	II Celluloseacetatphthalat	200 g
	Cetylalkohol	15 g
5	Isopropanol	2000 g
	Methylenchlorid	2000 g

I Die Verbindung gemäß Beispiel 5 in Pulverform wurde mit Lactose vermischt und mit einer Wasserlösung von Methylcellulose und Natriumcarbonat granuliert. Die feuchte Masse wurde durch ein Sieb gedrückt und das Granulat in einem Ofen getrocknet. Nach dem Trocknen wurde das Granulat mit Polyvinylpyrrolidon und Magnesiumstearat vermischt. Das trockene Gemisch wurde zu Tablettenkernen (10 000 Tabletten), wobei jede Tablette 20 mg aktive Substanz enthielt, in einer Tablettiermaschine unter Verwendung von Preßstempeln mit einem Durchmesser von 6 mm verpreßt.

II Ein Lösung von Celluloseacetatphthalat und Cetylalkohol in Isopropanol/Methylenchlorid wurde auf die Tabletten gemäß I in einer Accela Cota^(R), Manesty-Überzugseinrichtung aufgesprüht. Es wurde ein Tablettenendgewicht von 110 mg erhalten.

25

Lösung für intravenöse Verabreichung

Eine parenterale Formulierung für intravenöse Verwendung mit einem Gehalt von 4 mg aktiver Verbindung je Milliliter wurde aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

Verbindung nach Beispiel 1	4 g
Steriles Wasser bis zu einem Endvolumen von	1000 ml

Die aktive Verbindung wurde in Wasser bis zu einem Endvolumen von 1000 ml aufgelöst. Die Lösung wurde durch ein 0,22 µm-Filter filtriert und unmittelbar in sterile Ampullen von 10 ml gefüllt. Die Ampullen wurden dicht verschlossen.

1 Tabletten

Tabletten mit einem Gehalt von 30 mg aktiver Verbindung wurden aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

5	Verbindung nach Beispiel 33 in Tabelle I	300 g
	Lactose	700 g
	Methylcellulose	6 g
	Polyvinylpyrrolidon vernetzt (PVP-XL)	62 g
10	Dinatriumhydrogenphosphat	2 g
	Magnesiumstearat	30 g
	gereinigtes Wasser	q. s.

Die aktive Verbindung wurde mit Lactose und einem Teil des
 15 PVP-XL vermischt und mit einer Lösung von Methylcellulose
 und Dinatriumhydrogenphosphat granuliert. Die feuchte Masse
 wurde durch ein Sieb gedrückt und in einem Wirbelschicht-
 trockner getrocknet. Nach der Zugabe von Magnesiumstearat
 und des Restes von PVP-XL und Mischen wurde das Arzneimit-
 20 telgemisch zu Tabletten mit einem mittleren Gewicht von
 110 mg verpreßt, wobei jede Tablette 30 mg der aktiven Ver-
 bindung enthielt.

Tabletten mit Darmüberzug

25

500 g der obigen Tabletten wurden mit einem Darmüberzug ver-
 sehen. Eine Lösung der nachfolgenden Zusammensetzung wurde
 in einer Wirbelschichtapparatur unter Verwendung der Wur-
 ster-Beschichtungstechnik auf die Tabletten gesprüht.

30

Überzugslösung:

	Celluloseacetatphthalat	40 g
	Cetylalkohol	2 g
35	Isopropanol	400 g
	Dichlormethan	400 g

Die fertige überzogene Tablette wog 117 mg.

1 Suppositorien

Suppositorien wurden aus den folgenden Bestandteilen unter Verwendung eines Schweißverfahrens hergestellt. Jedes Suppositorium enthielt 40 mg aktive Verbindung.

Verbindung nach Beispiel 3 in Tabelle I	4 g
Witepsol H-15	180 g

10 Die aktive Verbindung wurde homogen mit Witepsol H-15 bei einer Temperatur von 41 °C vermischt. Die geschmolzene Masse wurde in vorgefertigte Suppositorienpackungen mit einem Nettogewicht von 1,84 g gefüllt. Nach dem Kühlen wurden die Verpackungen heißgesiegelt. Jedes Suppositorium enthielt 15 40 mg aktive Verbindung.

Unmittelbar vor der Verwendung wird die in 10 ml sterilem Wasser gelöste aktive Verbindung in 100 ml normale Salzlösung für Infusion überführt, um ein Gesamtvolumen von etwa 20 110 ml zu ergeben. Die Lösung wird als eine intravenöse Infusion während einer Zeitdauer von etwa 30 min verabreicht.

Sirup

25 Ein Sirup mit einem Gehalt von 1 % aktiver Substanz wurde aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

Verbindung nach Beispiel 33 in Tabelle I	1,0 g
Puderzucker	30,0 g
30 Saccharin	0,6 g
Geschmacksstoff	0,05 g
Ethanol 96 %ig	5,0 g
gereinigtes Wasser q. a. auf	100 ml

35 Zucker und Saccharin wurden in 60 g warmem Wasser aufgelöst. Nach dem Kühlen wurde die aktive Verbindung zu der Zuckerlösung zugesetzt, und eine Lösung von Geschmacksstoffen, gelöst in Ethanol, wurde zugegeben. Das Gemisch wurde mit Was-

1 ser auf ein Endvolumer von 100 ml verdünnt.

Lösung für intravenöse oder intramuskuläre Injektion

5 Verbindung nach Beispiel 29 in Tabelle I 60 g
Wasser für Injektion auf 1000 ml

Die aktive Verbindung wurde in Wasser bis zu einem Endvolumen von 1000 ml gelöst. Die Lösung wurde durch ein steriles
10 0,22 µm-Filter filtriert und aseptisch in sterile Ampullen von 1 ml gefüllt. Die Ampullen wurden dicht verschlossen.

Formulierung für intravenöse Infusion

15 Sterile Verbindung nach Beispiel 29 in Tabelle I 60 mg,
sterile Injektionsfläschchen und Stopfen

Sterile aktive Verbindung, 60 mg, wurde in sterile Injektionsfläschchen von 10 ml gegeben. Die Fläschchen wurden mit
20 sterilen Gummistopfen verschlossen. Das Füllen erfolgte unter aseptischen Bedingungen in einem sterilen Produktionsbereich unter vertikalem laminarem Fluß.

Biologische Tests

25

Hemmwirkung auf die Magensäuresekretion bei Hunden bei Bewußtsein in vivo

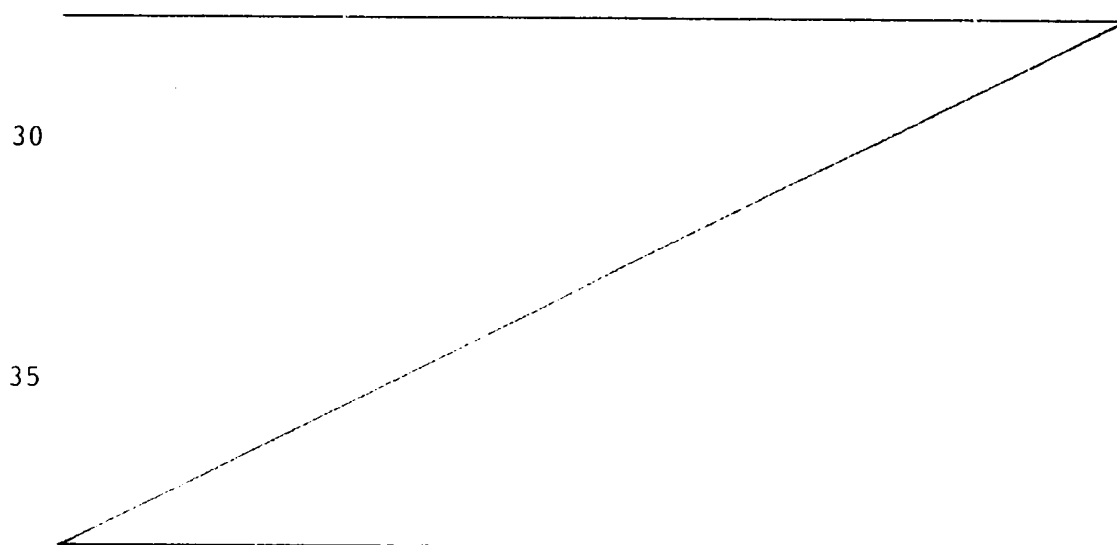
Testmethode

30

Es wurde ein Hund mit chronischer Magenfistel verwendet. Diese Hunde waren operativ mit einer Magenkanüle im Magen und einer Zwölffingerdarmfistel versehen, die für direkte intraduodenale Verabreichung von Testverbindungen verwendet
35 werden. Nach einer vierwöchigen Erholungspause nach der Operation wurden einmal pro Woche an jedem Hund Versuche durchgeführt. Futter und Wasser wurden 18 Stunden vor jedem Test weggelassen.

- 1 Magensäuresekretion wurde durch eine kontinuierliche vier-
stündige Infusion von Histamin in Einzeldosen (400 bis 600
nMol/kg . h, i. v.) eingeleitet, was zu etwa 90 % der maxi-
malen Magensäuresekretion führte. Nach einer 1 h Histamin-
5 stimulierung wurden Testverbindungen oder Trägermaterialien
verabreicht, entweder i. v. oder i. m. (Trägermaterial = 0,5
%ige Kochsalzlösung) oder i. d. (Trägermaterial = 0,5 %iges
Methocel^(R), 90 HG 15000, Dow Chemical Corporation), und
zwar über einen Katheter durch die Zwölffingerdarmfistel.
10 Der Magensaft wurde durch freien Fluß aus der Magenkanüle
in aufeinanderfolgenden 30 min-Proben während der Dauer der
Histamininfusion aufgefangen. Die Proben wurden bis pH 7,0
mit 0,1 M oder 1,0 M NaOH unter Verwendung einer automati-
schen Titriereinrichtung titriert, und der Säureausstoß wur-
15 de berechnet. Der Säureausstoß während der Perioden nach
Verabreichung der Testverbindung oder des Trägermaterials
wurde als der Anteil des Ausstoßes während der vorausgehen-
den Periode dieser Verabreichungen ausgedrückt, und der Pro-
zentsatz der Säuresekretionshemmung wurde berechnet, indem
20 bei jedem Hund das durch die Testverbindung induzierte Teil-
ansprechen mit dem entsprechenden durch Trägermaterial indu-
zierten Teilansprechen verglichen wurde.

Die Testergebnisse finden sich in der nachfolgenden Tabelle
25 v, die die Hemmung während 2 h nach der Dosis zeigt.



35 30 25 20 15 10 5 1

Tabelle V
Magensäurehemmung beim Hund

Testverbindung Beispiel Nr.	Verabreichte Dosis in Verbindung mmol/kg	Verabrei- chungsweg	Hemmung der Säuresekretion (%) Anzahl der Hunde oder Experimen- te ist in Klammern angegeben
29	0,3	i. v.	45 (1)
	0,5	i. v.	60 (1)
	1	i. v.	80-85 (2)
	1	i. m.	90 (1)
Gemisch von 29 und 32 (2 : 1)	0,3	i. v.	55-64 (2)
	1	i. v.	98-98 (2)
32	0,3	i. v.	55 (1)
	0,6	i. v.	53 (1)
33	1	i. d.	97 (1)
	4	i. d.	98 (1)
3	0,3	i. v.	72 (1)
	1	i. v.	98 (1)
	2	i. d.	100 (1)

1 Löslichkeit

Die Löslichkeit in Wasser bei Raumtemperatur für die Verbindungen nach den Beispielen 3 (HBr-Salz) und 29 (Dinatriumsalz) wurde gemessen und war höher als 60 mg/ml. Vergleichsweise hat das Natriumsalz von Omeprazol, 5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol, eine Löslichkeit von 0,4 mg/ml bei pH 9, einem für intravenöse Verabreichung als geeignet angesehenen pH-Wert.

10

Chemische Stabilität

Die chemische Stabilität verschiedener Verbindungen nach der Erfindung wurden kinetisch bei geringer Konzentration bei 37 °C in wäßriger Pufferlösung bei unterschiedlichen pH-Werten untersucht. Die Ergebnisse finden sich in der nachfolgenden Tabelle VI, die erläutert, daß die Verbindungen nach der Erfindung eine hohe chemische Stabilität haben.

20

Tabelle VI

Verbindung	<u>t 1/2 h</u>				
	<u>pH 2</u>	<u>pH 3</u>	<u>pH 5</u>	<u>pH 7,3</u>	<u>pH 9,5</u>
25 Omeprazol-Na ⁽⁺⁾ 1)	0,07		0,04	20	
3			112	32	
29				74	>>600 ²⁾
33			keine Zersetzung	51	
30			nach 30 h		
34		80	100	40	
90		73	78	28	

35 1) Omeprazol-Na⁽⁺⁾ = 5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz

2) 12 % Zersetzung nach 25 Tagen bei 22 °C bei der Konzentration von 50 mg/ml.