

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

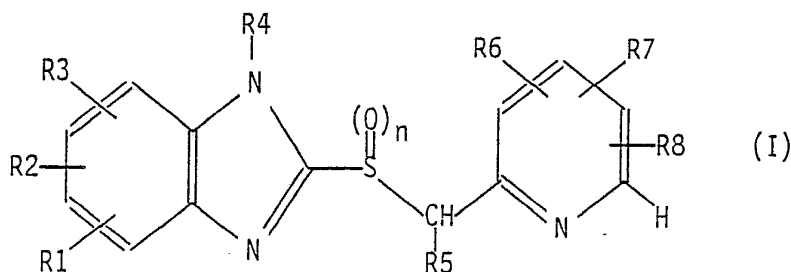


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : C07D 401/12, 491/04 A61K 31/415, 31/44		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 89/ 05299 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Juni 1989 (15.06.89)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP88/01120 (22) Internationales Anmeldedatum: 8. Dezember 1988 (08.12.88) (31) Prioritätsaktenzeichen: 4844/87-5 (32) Prioritätsdatum: 11. Dezember 1987 (11.12.87) (33) Prioritätsland: CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Straße 2, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : KOHL, Bernhard [DE/DE]; Heinrich-v.-Tettingenstr. 35a, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): STURM, Ernst ; Bohlstraße 9, D-7750 Konstanz 18 (DE). RIEDEL, Richard ; Salmannsweilergasse 36, D-7750 Konstanz (DE). RAINER, Georg ; Birnauerstraße 23, D-7750 Konstanz (DE). FIGALA, Volker ; Am Hochfirst 23, D-7753 Allensbach (DE). GRÜNDLER, Gerhard ; Meersburgerstr. 4, D-7750 Konstanz (DE).			SCHAEFER, Hartmann ; Oberdorfstr. 4, D-7750 Konstanz 18 (DE). SENN-BILFINGER, Jörg ; Säntisstr. 7, D-7750 Konstanz (DE). KRÜGER, Uwe ; Neuhauserstr. 11, D-7750 Konstanz (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Straße 2, D-7750 Konstanz (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>

(54) Title: NOVEL BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: NEUE BENZIMIDAZOLDERIVATE



(57) Abstract

Benzimidazole derivatives of formula (I) where the substituents have the meaning given in the description, and their salts, are novel compounds with pronounced gastroprotective activity.

(57) Zusammenfassung

Benzimidazolderivate der Formel (I), worin die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, und ihre Salze sind neue Verbindungen mit ausgeprägter Magenschutzwirkung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabun	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BJ	Benin	JP	Japan	SD	Sudan
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
FI	Finnland	ML	Mali		

Neue BenzimidazolderivateAnwendungsgebiet der Erfindung

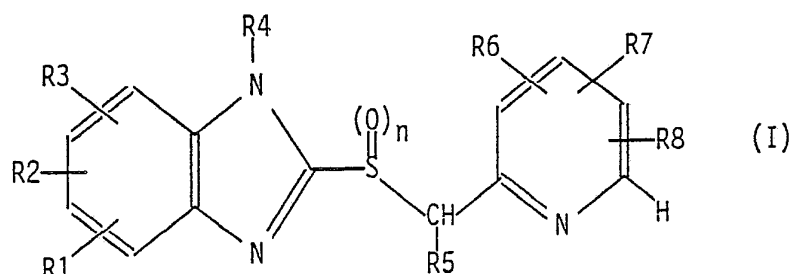
Die Erfindung betrifft neue Benzimidazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der pharmazeutischen Industrie als Zwischenprodukte und zur Herstellung von Medikamenten verwendet.

Stand der Technik

In einer Vielzahl von Patentanmeldungen und Patenten werden 2-(2-Pyridylmethylsulfinyl)-1H-benzimidazolderivate beschrieben, die magensäuresekretionshemmende und ulcusprotektive Eigenschaften besitzen sollen. - Unter anderem werden in der Europäischen Patentanmeldung 0 167 943 2-(2-Pyridylmethylsulfinyl)-1H-benzimidazolderivate beschrieben, die - neben Wasserstoffatomen und/oder Alkylgruppen - als wesentliches Strukturelement einen Aryloxy- oder Aralkyloxysubstituenten im 2-Pyridylring besitzen. - Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die unten näher beschriebenen neuen Benzimidazolderivate, die als wesentliches Strukturelement neben einem Aryloxy- oder Aralkyloxyrest im Pyridinring einen weiteren Alkoxyrest tragen, interessante und unerwartete Eigenschaften aufweisen, durch die sie sich in vorteilhafter Weise von den bekannten Verbindungen unterscheiden.

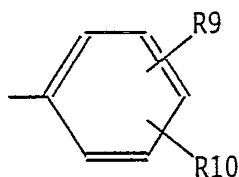
Beschreibung der Erfindung

Gegenstand der Erfindung sind neue Benzimidazolderivate der Formel I



worin R1, R2 und R3 an beliebigen Positionen im Benzoteil des Benzimidazols stehen können und worin

- R1 Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, 1-6C-Alkyl, 1-6C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Phenoxy-1-4C-alkyl, Phenoxy-1-4C-alkoxy, Phen-1-4C-alkyl oder Phen-1-4C-alkoxy bedeutet,
- R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkyl, 1-6C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff, 1-6C-Alkyl, 1-6C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,
- R4 Wasserstoff oder eine unter physiologischen Bedingungen leicht abspaltbare Gruppe bedeutet,
- R5 Wasserstoff oder 1-6C-Alkyl bedeutet,
- R6 Wasserstoff oder 1-6C-Alkyl bedeutet,
- R7 1-6C-Alkoxy, 2-5C-Alkenyloxy, 2-5C-Alkinyloxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy, Aryloxy oder Aryl-1-4C-alkoxy bedeutet und
- R8 Aryloxy oder Aryl-1-4C-alkoxy bedeutet, wobei
Aryl für einen Ring der Formel



steht, in dem R9 und R10 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Nitro, Hydroxy oder Trifluormethyl haben, und

n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
und die Salze dieser Verbindungen.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

1-6C-Alkyl steht für geradkettige und verzweigte Alkylreste. Geradkettige Alkylreste sind der Hexyl-, Pentyl-, Butyl-, Propyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest. Verzweigte Alkylreste sind beispielsweise der Neopentyl-, i-Butyl-, sec.-Butyl-, t-Butyl- und der Isopropylrest.

1-6C-Alkoxy steht für geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste. Beispielsweise seien genannt der Hexyloxy-, Neopentyloxy-, Butoxy-, i-Butoxy-, sec.-Butoxy-, t-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Ethoxy- und insbesondere der Methoxyrest.

1-4C-Alkoxy steht für geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste; beispielsweise seien genannt der Butoxy-, i-Butoxy-, sec.-Butoxy-, t-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Ethoxy- und insbesondere der Methoxyrest.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste; beispielsweise seien der Butyl-, i-Butyl-, sec.-Butyl-, t-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest genannt.

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl steht für 1-4C-Alkyl, das durch 1-4C-Alkoxy substituiert ist. Beispielsweise seien der Ethoxymethyl-, Propoxybutyl-, Methoxymethyl- und insbesondere der Methoxyethyl- und der Ethoxyethylrest genannt.

1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy steht für 1-4C-Alkoxy, das durch 1-4C-Alkoxy substituiert ist. Beispielsweise seien der Methoxypropoxy-, Ethoxymethoxy- und insbesondere der Ethoxyethoxy- und der Methoxyethoxyrest genannt.

Phenoxy-1-4C-alkyl steht für 1-4C-Alkyl, das durch einen Phenoxyrest substituiert ist. Beispielsweise seien der Phenoxypropyl- und der Phenoxyethylrest genannt.

Phenoxy-1-4C-alkoxy steht für 1-4C-Alkoxy, das durch einen Phenoxyrest substituiert ist. Beispielsweise seien der Phenoxyethoxy- und der Phenoxypropoxyrest genannt.

Phen-1-4C-alkyl steht für 1-4C-Alkyl, das durch einen Phenylrest substituiert ist. Beispielsweise seien der Phenethyl und insbesondere der Benzylrest genannt.

Phen-1-4C-alkoxy steht für 1-4C-Alkoxy, das durch einen Phenylrest substituiert ist. Beispielsweise seien der 2-Phenyl-ethoxy- und der Benzyloxyrest genannt.

Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 1,1,2-Trifluorethoxy-, der Perfluorpropoxy-, der Perfluorethoxy- und insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der Trifluormethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy- und der Difluormethoxyrest genannt.

1-2C-Alkylendioxy steht für Ethylendioxy ($-O-CH_2-CH_2-O-$) oder Methylendioxy ($-O-CH_2-O-$).

Als ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy seien beispielsweise der 1,1-Difluorethylendioxy- ($-O-CF_2-CH_2-O-$), der 1,1,2,2-Tetrafluorethylendioxy- ($-O-CF_2-CF_2-O-$) und insbesondere der Difluormethylendioxy- ($-O-CF_2-O-$) und der 1,1,2-Trifluorethylendioxyrest ($-O-CF_2-CHF-O-$) genannt.

Eine unter physiologischen Bedingungen leicht abspaltbare Gruppe R4 ist ein Substituent, der durch - gegebenenfalls enzymatisch katalysierte - Hydrolyse vom Stickstoffatom unter Ausbildung einer N-H-Bindung abgetrennt wird, wobei er selbst - unter Anbindung einer Hydroxylgruppe - in eine physiologisch unbedenkliche und insbesondere pharmakologisch verträgliche Verbindung umgewandelt wird. Als abspaltbare Gruppen R4 seien insbesondere alle Arten von substituierten Carbonylgruppen genannt, wie die Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Aralkylcarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl-, Aralkoxycarbonyl- oder die gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe. Beispielsweise seien die Methoxycarbonyl-, t-Butoxycarbonyl-, Benzoyl-, Phenylcarbamoyl- und die Dimethylcarbamoylgruppe genannt.

2-5C-Alkenyloxy steht für Alkenyloxyreste wie den Pent-2-enyloxy-, den But-1-enyloxy- und insbesondere den Allyloxyrest.

2-5C-Alkinyloxy steht für Alkinyloxyreste wie den Ethinyloxy- und insbesondere den Prop-2-inyloxyrest.

Als beispielhafte Aryloxyreste seien der 4-Chlorphenoxy-, der 4-Fluorphenoxy-, der 3,5-Dichlorphenoxy- und insbesondere der Phenoxyrest genannt.

Als beispielhafte Aryl-1-4C-alkoxyreste seien der 4-Phenylbutoxy-, der 3-Phenylpropoxy-, der 2-Phenylethoxy-, der 4-Methoxybenzyloxy-, der 4-Fluorbenzyloxy-, der 4-Chlorbenzyloxy-, der 3,5-Dichlorbenzyloxy- und insbesondere der Benzyloxyrest genannt.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 0 bedeutet (Sulfide), bevorzugt alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich beispielsweise wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Phosphat, Nitrat, Sulfat, Acetat, Citrat, Gluconat, Benzoat, Hibenzat, Fendizoat, Butyrat, Sulfosalicylat, Maleat, Laurat, Malat, Fumarat, Succinat, Oxalat, Tartrat, Amsonat, Embonat, Metembonat, Stearat, Tosilat, 2-Hydroxy-3-naphthoat, 3-Hydroxy-2-naphthoat oder Mesilat.

Für Verbindungen der Formel I, in denen n die Zahl 1 bedeutet (Sulfoxide), kommen als Salze bevorzugt basische Salze in Betracht, insbesondere pharmakologisch verträgliche Salze mit in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Basen. Als Beispiele für basische Salze seien Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium- oder Guanidiniumsalze erwähnt.

Wenn R2 und R3 gemeinsam gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeuten, so sind die Substituenten R2 und R3 in Nachbarpositionen am Benzoteil des Benzimidazolringes gebunden.

Ein Aspekt der Erfindung (Aspekt 1) sind Verbindungen der Formel I, worin R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkyl oder 1-6C-Alkoxy bedeutet, R3 Wasserstoff, 1-6C-Alkyl oder 1-6C-Alkoxy bedeutet und R1, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, und die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Vertreter dieses Aspektes 1 der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

- R1 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Trifluormethyl, Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
R2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
R3 Wasserstoff bedeutet,
R4 Wasserstoff bedeutet,
R5 Wasserstoff bedeutet,
R6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
R7 Methoxy oder Benzyloxy bedeutet,
R8 Benzyloxy bedeutet und
n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
und die Salze dieser Verbindungen.

Besonders bevorzugte Vertreter des Aspektes 1 der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

- R1 Wasserstoff, Trifluormethyl oder Methoxy bedeutet,
R2, R3, R4 und R5 Wasserstoff bedeuten,
R6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
R7 Methoxy bedeutet,
R8 Benzyloxy bedeutet und
n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
und die Salze dieser Verbindungen.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung (Aspekt 2) sind Verbindungen der Formel I, worin R2 gemeinsam mit R3 1-2C-Alkylendioxy bedeutet und R1, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 und n die eingangs angegebenen Bedeutungen haben, und die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Vertreter dieses Aspektes 2 der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

- R1 Wasserstoff bedeutet,
R2 und R3 gemeinsam Ethylendioxy oder Methylendioxy bedeuten,
R4 Wasserstoff bedeutet,
R5 Wasserstoff bedeutet,
R6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
R7 Methoxy oder Benzyloxy bedeutet,
R8 Benzyloxy bedeutet und
n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
und die Salze dieser Verbindungen.

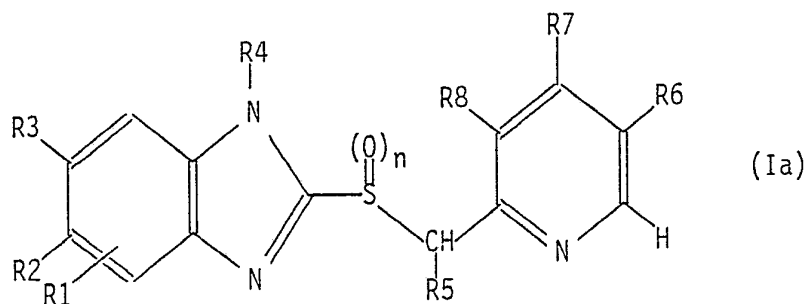
Besonders bevorzugte Vertreter des Aspektes 2 der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, worin

- R1 Wasserstoff bedeutet,
 - R2 und R3 gemeinsam Ethylendioxy oder Methylendioxy bedeuten,
 - R4 Wasserstoff bedeutet,
 - R5 Wasserstoff bedeutet,
 - R6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
 - R7 Methoxy bedeutet,
 - R8 Benzyloxy bedeutet und
 - n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
- und die Salze dieser Verbindungen.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung (Aspekt 3) sind Verbindungen der Formel I, worin

- R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkyl, 1-6C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,
- R3 ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet, und
- R1, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 und n die eingangs angegebenen Bedeutungen haben.

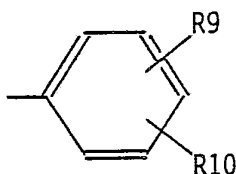
Eine hervorzuhebende Ausgestaltung des Aspektes 3 der Erfindung (Ausgestaltung a) sind Verbindungen der Formel Ia,



worin

- R1 Wasserstoff bedeutet,

- R2 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 Difluormethylendioxy, 1,1,2-Trifluorethylendioxy oder 1-Chlor-1,2,2-trifluorethylendioxy bedeutet,
- R3 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 Difluormethylendioxy, 1,1,2-Trifluorethylendioxy oder 1-Chlor-1,2,2-trifluorethylendioxy bedeutet,
- R4 Wasserstoff bedeutet,
- R5 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,
- R6 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
- R7 1-4C-Alkoxy, Aryloxy oder Aryl-1-4C-alkoxy bedeutet,
- R8 Aryloxy oder Aryl-1-4-C-alkoxy bedeutet, wobei Aryl für einen Ring der Formel



steht in dem

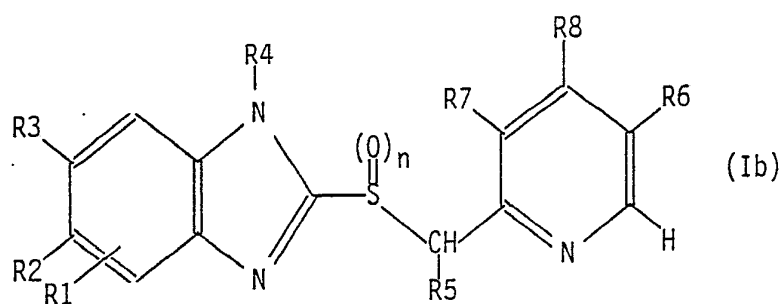
R9 Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Chlor und

R10 Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor, Nitro, Hydroxy oder Trifluormethyl bedeutet, und

n die Zahl 0 oder 1 darstellt,

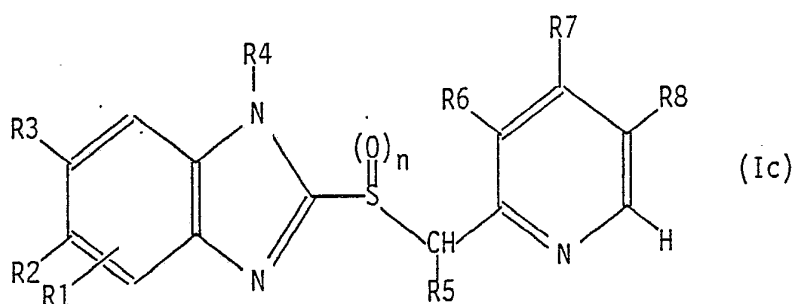
und die Salze dieser Verbindungen.

Eine weitere hervorzuhebende Ausgestaltung des Aspektes 3 der Erfindung (Ausgestaltung b) sind Verbindungen der Formel Ib



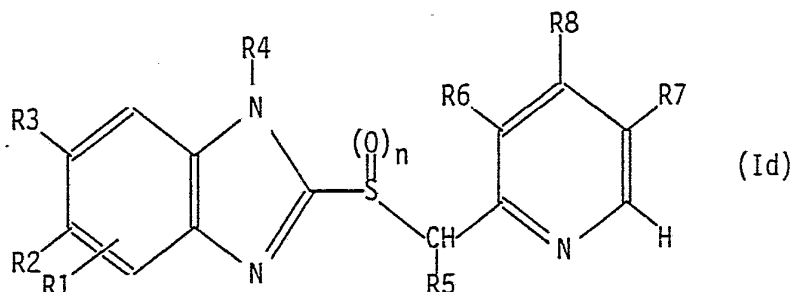
worin R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 und n die für die Ausgestaltung a angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

Eine weitere hervorzuhebende Ausgestaltung des Aspektes 3 der Erfindung (Ausgestaltung c) sind Verbindungen der Formel Ic



worin R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 und n die für die Ausgestaltung a angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

Eine weitere hervorzuhebende Ausgestaltung des Aspektes 3 der Erfindung (Ausgestaltung d) sind Verbindungen der Formel Id



worin R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 und n die für die Ausgestaltung a angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der Formeln I, Ia, Ib, Ic und Id, in denen

- R1 Wasserstoff bedeutet,
 - R2 Wasserstoff, Methoxy oder gemeinsam mit R3 Difluormethylendioxy, 1,1,2-Trifluorethylendioxy oder 1-Chlor-1,2,2-trifluorethylendioxy bedeutet,
 - R3 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluorethoxy, Difluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 Difluormethylendioxy, 1,1,2-Trifluorethylendioxy oder 1-Chlor-1,2,2-trifluorethylendioxy bedeutet,
 - R4 Wasserstoff bedeutet,
 - R5 Wasserstoff bedeutet,
 - R6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
 - R7 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 - R8 Benzyloxy bedeutet und
 - n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
- und die Salze dieser Verbindungen.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der Formeln I, Ia, Ib, Ic und Id, in denen

- R1 Wasserstoff bedeutet,
R2 Wasserstoff oder gemeinsam mit R3 Difluormethylendioxy bedeutet,
R3 Difluormethoxy oder gemeinsam mit R2 Difluormethylendioxy bedeutet,
R4 Wasserstoff bedeutet,
R5 Wasserstoff bedeutet,
R6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
R7 Methoxy bedeutet,
R8 Benzyloxy bedeutet und
n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
und die Salze dieser Verbindungen.

Als erfindungsgemäße Verbindungen seien beispielsweise genannt:

- 2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluor-
methoxy-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-
benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetra-
fluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluor-
ethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(2,2,2-trifluor-
ethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluoreth-
oxy)-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-
1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-1H-
benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-chlordifluor-
methoxy-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-chlordifluormeth-
oxy-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5,6-bis(difluor-
methoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5,6-bis(difluormeth-
oxy)-1H-benzimidazol
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-
6-methoxy-1H-benzimidazol,

2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(5-benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(5-benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,

2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-chlordifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-chlordifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5,6-bis(difluormethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5,6-bis(difluormethoxy)-1H-benzimidazol
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol,
2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluoromethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluoromethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluoromethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluoromethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-chlorodifluoromethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-chlorodifluoromethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5,6-bis(difluoromethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5,6-bis(difluoromethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluoromethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluoromethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(4-benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(4-benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-chlorodifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-chlorodifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(3-Benzylloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5,6-bis(difluormethoxy)-1H-benzimidazol,

2-[(3-Benzylloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5,6-bis(difluormethoxy)-1H-benzimidazol

2-[(3-Benzylloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol,

2-[(3-Benzylloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol,

2,2-Difluor-6-[(3-benzylloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol,

2,2-Difluor-6-[(3-benzylloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol,

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(3-benzylloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(3-benzylloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(3-benzylloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(3-benzylloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(3-benzylloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(3-benzylloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(3-benzylloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(3-benzylloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

2-[(4-Benzylloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(4-Benzylloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(4-Benzylloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-1H-benzimidazol,

2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-chlordifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-chlordifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5,6-bis(difluormethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5,6-bis(difluormethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(4-benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(4-benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-chlorodifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-chlorodifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5,6-bis(difluormethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5,6-bis(difluormethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol,
2-[(4-Benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol,
2,2-Difluor-6-[(4-benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol,

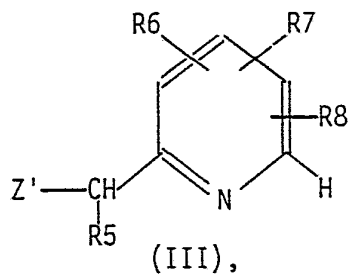
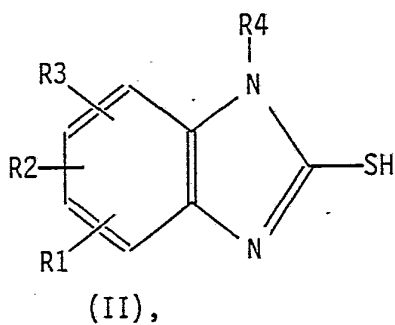
2,2-Difluor-6-[(4-benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo-[4,5-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6-Difluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6,6,7,7-Tetrafluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,
6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(4-benzyloxy-5-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol;
und die Salze dieser Verbindungen.

Bedingt durch die Tautomerie im Imidazolring ist die 5-Substitution im Benzimidazol mit der 6-Substitution identisch. Entsprechend ist bei den Verbindungen, in denen R2 und R3 gemeinsam einen substituierten Ethylendioxyrest darstellen, die 6-Position im [1,4]-Dioxino[2,3-f]benzimidazolteil mit der 7-Position identisch.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, worin R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, und ihrer Salze.

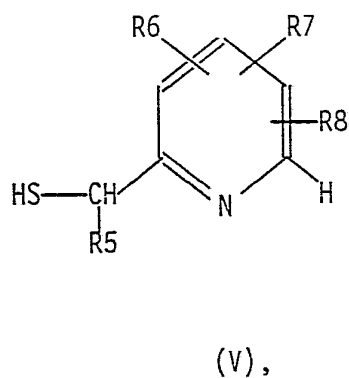
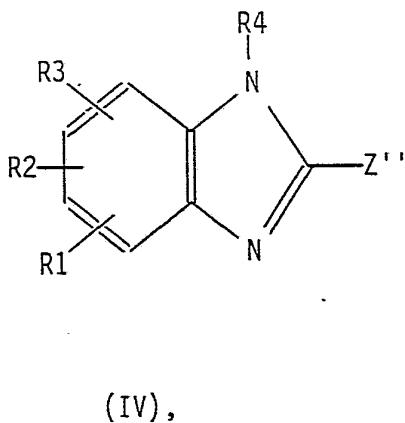
Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Mercaptobenzimidazole der Formel II mit Picolinderivaten III,



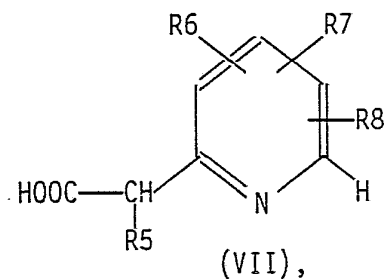
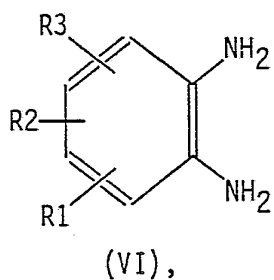
oder

b) Benzimidazole der Formel IV mit Mercaptopicolinen V,



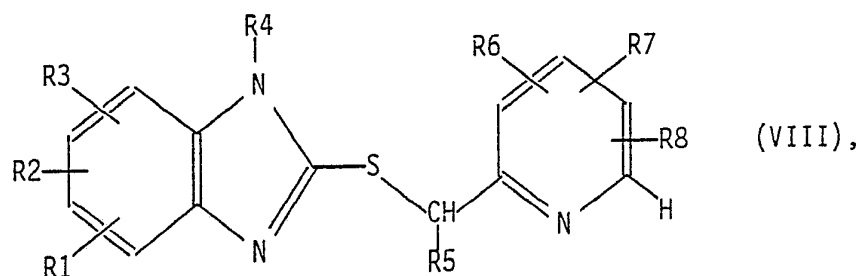
oder

c) o-Phenylendiamine der Formel VI mit Ameisensäurederivaten VII



umsetzt und (falls Verbindungen der Formel I mit n=1 die gewünschten Endprodukte sind) anschließend die nach a), b) oder c) erhaltenen

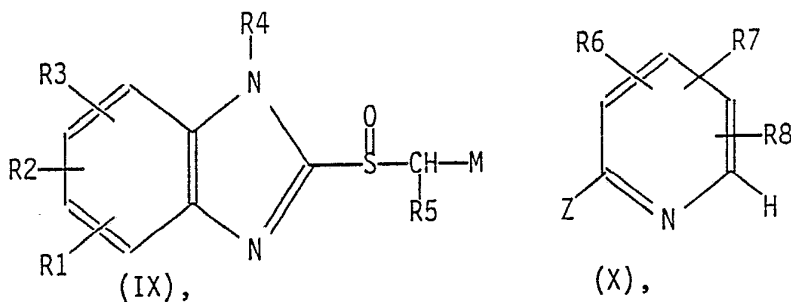
2-Benzimidazolyl-2-pyridylmethyl-sulfide der Formel VIII (=Verbindungen der Formel I mit $n=0$)



oxidiert und/oder gewünschtenfalls in die Salze überführt,

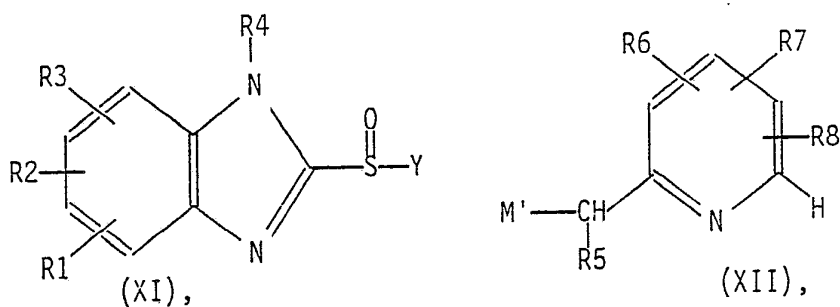
oder daß man

d) Benzimidazole der Formel IX mit Pyridinderivaten X



oder

e) Sulfonylderivate der Formel XI mit 2-Picolinderivaten XII



umsetzt und gewünschtenfalls anschließend in die Salze überführt, oder

f) - falls Verbindungen der Formel I, worin R4 eine unter physiologischen Bedingungen leicht abspaltbare Gruppe darstellt, die herzustellenden Verfahrensprodukte sind - daß man Verbindungen der Formel I, worin R4 Wasserstoff bedeutet, mit Verbindungen der Formel R4'-Y' (XIII), worin R4' die gewünschte, unter physiologischen Bedingungen leicht abspaltbare Gruppe oder gemeinsam mit Y' ihr Vorläufer ist, umsetzt und gewünschtenfalls anschließend in die Salze überführt, oder

g) - falls Verbindungen der Formel I, worin R4 Wasserstoff bedeutet, die herzustellenden Verfahrensprodukte sind - daß man Verbindungen der Formel I, worin R4 eine unter physiologischen Bedingungen leicht abspaltbare Gruppe darstellt, solvolysiert, und die erhaltenen Produkte gewünschtenfalls in die Salze überführt, oder

h) - falls Verbindungen der Formel I, worin R5 1-6C-Alkyl bedeutet, die herzustellenden Verfahrensprodukte sind - daß man Verbindungen der Formel I, worin R5 Wasserstoff bedeutet, mit Verbindungen der Formel R5-Y'' (XIV), worin R5 1-6C-Alkyl bedeutet, alkyliert und gewünschtenfalls anschließend in die Salze überführt,

wobei Y, Y'', Z, Z' und Z'' geeignete Abgangsgruppen darstellen, Y' eine Abgangs- bzw. Reaktivgruppe darstellt, M für ein Alkalimetallatom (Li, Na oder K) steht, M' für das Äquivalent eines Metallatoms steht und R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 und n (sofern nicht anders definiert) die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Bei den vorstehend aufgeführten Umsetzungen können die Verbindungen II-XIV als solche oder gegebenenfalls in Form ihrer Salze eingesetzt werden.

Die Herstellungsverfahren a), b) und c) führen zu den erfindungsgemäßen Sulfiden, die Oxidation der Verbindungen VIII und die Verfahren d) und e) liefern die erfindungsgemäßen Sulfoxide, die Verfahren f), g) und h) führen zu beiden Produktklassen.

Welche Abgangsgruppen Y, Y', Y'', Z, Z' bzw. Z'' geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Eine geeignete Abgangsgruppe Y ist beispielsweise eine Gruppe, die zusammen mit der Sulfinylgruppe, an die sie

gebunden ist, ein reaktives Sulfinsäurederivat bildet. Als geeignete Abgangsgruppe Y seien beispielsweise Alkoxy-, Dialkylamino- oder Alkylmercaptogruppen genannt. Eine geeignete Abgangs bzw. Reaktivgruppe Y' ist eine Gruppe, die mit einer sekundären Aminogruppe unter Abspaltung von HY' oder unter Anlagerung zu reagieren in der Lage ist. Bei Verbindungen der Formel XIII, in denen R4' insbesondere eine substituierte Carbonylgruppe darstellt, ist Y' beispielsweise eine Abgangsgruppe, die zusammen mit der Carbonylgruppe, an die sie gebunden ist, ein reaktives Carbonsäurederivat, z.B. ein Säurehalogenid, bildet. Erfindungsgemäß sind durch die allgemeine Formel R4'-Y' (XIII) auch solche Verbindungen (Vorläufer der unter physiologischen Bedingungen leicht abspaltbaren Gruppe R4) umfaßt, bei denen Y' eine Reaktivgruppe darstellt (z.B. Isonitrile), die bei der Reaktion mit der sekundären Aminogruppe keine Kondensation unter Abspaltung von HY' sondern eine Addition unter Bildung der gewünschten abspaltbaren Gruppe R4 durchlaufen.

Die Abgangsgruppe Y'' ist eine dem Fachmann für Alkylierungsreaktionen geläufige Gruppe, die bei der Alkylierung - z.B. mit Dialkylsulfat, Fluorsulfonsäurealkylester oder Alkyljodid - abgeht.

Als geeignete Abgangsgruppen Z, Z' bzw. Z'' seien beispielsweise Halogenatome, insbesondere Chloratome, oder durch Veresterung (z.B. mit p-Toluolsulfonsäure) aktivierte Hydroxylgruppen genannt.

Das Äquivalent eines Metallatoms M' ist beispielsweise ein Alkalimetall- (Li, Na oder K), oder ein Erdalkalimetallatom (z.B. Mg), das durch ein Halogenatom (z.B. Br, Grignard-Reagenz) substituiert ist, oder irgendein anderes, gegebenenfalls substituiertes Metallatom, von dem bekannt ist, daß es bei Substitutionsreaktionen metallorganischer Verbindungen wie die obenerwähnten Metalle reagiert.

Die Umsetzung von II mit III erfolgt in an sich bekannter Weise in geeigneten, vorzugsweise polaren protischen oder aprotischen Lösungsmitteln (wie Methanol, Isopropanol, Dimethylsulfoxid, Aceton, Dimethylformamid oder Acetonitril) unter Zusatz oder unter Ausschluß von Wasser. Sie wird beispielsweise in Gegenwart eines Protonenakzeptors durchgeführt. Als solche eignen sich Alkalimetallhydroxide, wie Natriumhydroxid, Alkalimetallcarbonate, wie Kaliumcarbonat, oder tertiäre Amine, wie Pyridin, Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin. Alternativ kann die Umsetzung auch ohne Protonenakzeptor durchgeführt werden, wobei - je

nach Art der Ausgangsverbindungen - gegebenenfalls zunächst die Säureadditionssalze in besonders reiner Form abgetrennt werden können. Die Reaktionstemperatur kann zwischen 0° und 150°C liegen, wobei in Gegenwart von Protonenakzeptoren Temperaturen zwischen 20° und 80°C und ohne Protonenakzeptoren zwischen 60° und 120°C - insbesondere die Siedetemperatur der verwendeten Lösungsmittel - bevorzugt sind. Die Reaktionszeiten liegen zwischen 0,5 und 12 Stunden.

Bei der Umsetzung von IV mit V, die in an sich bekannter Weise erfolgt, kommen ähnliche Reaktionsbedingungen wie bei der Umsetzung von II mit III zur Anwendung.

Die Reaktion von VI mit VII wird bevorzugt in polaren, gegebenenfalls wasserhaltigen Lösungsmitteln in Gegenwart einer starken Säure, z.B. Salzsäure, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

Die Oxidation der Sulfide VIII erfolgt in an sich bekannter Weise und unter den Bedingungen, wie sie dem Fachmann für die Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden geläufig sind {siehe hierzu z.B. J. Drabowicz und M. Mikolajczyk, Organic preparations and procedures int. 14(1-2), 45-89(1982) oder E. Block in S. Patai, The Chemistry of Functional Groups, Supplement E. Part 1, S. 539-608, John Wiley and Sons (Interscience Publication), 1980}. Als Oxidationsmittel kommen alle für die Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden üblicherweise verwendeten Reagenzien in Frage, insbesondere Peroxysäuren, wie z.B. Peroxyessigsäure, Trifluorperoxyessigsäure, 3,5-Dinitroperoxybenzoesäure, Peroxymaleinsäure, Magnesiummonoperoxiphthalat oder bevorzugt m-Chlorperoxybenzoesäure.

Die Reaktionstemperatur liegt (je nach Reaktivität des Oxidationsmittels und Verdünnungsgrad) zwischen -70°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, bevorzugt jedoch zwischen -30° und $+20^{\circ}\text{C}$. Als vorteilhaft hat sich auch die Oxidation mit Halogenen bzw. mit Hypohalogeniten (z.B. mit wäßriger Natriumhypochloritlösung) erwiesen, die zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0° und 50°C durchgeführt wird. Die Reaktion wird zweckmäßigerweise in inerten Lösungsmitteln, z. B. aromatischen oder chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Benzol, Toluol, Dichlormethan oder Chloroform, vorzugsweise in Estern oder Ethern, wie Essigsäureethylester, Essigsäureisopropylester oder Dioxan durchgeführt.

Die Umsetzung von IX mit X erfolgt bevorzugt in inerten Lösungsmitteln, wie sie auch für die Reaktion von Enolationen mit Alkylierungsmitteln üblicherweise verwendet werden. Beispielsweise seien aromatische Lösungsmittel wie Benzol oder Toluol genannt. Die Reaktionstemperatur liegt (je nach Art des Alkalimetallatoms M und der Abgangsgruppe Z) in der Regel zwischen 0° und 120°C , wobei die Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels bevorzugt ist. Beispielsweise [wenn M Li (Lithium) und Z Cl (Chlor) darstellt und die Umsetzung in Benzol durchgeführt wird] ist die Siedetemperatur von Benzol (80°C) bevorzugt.

Die Verbindungen XI werden mit den Verbindungen XII in an sich bekannter Weise umgesetzt, wie sie dem Fachmann für die Reaktion metallorganischer Verbindungen geläufig ist.

Die Umsetzung gemäß Verfahrensvariante f) erfolgt in dem Fachmann bekannter Weise in geeigneten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Acetonitril, gegebenenfalls unter Zusatz einer Base (falls Y' eine Abgangsgruppe darstellt) oder auch ohne Basenzusatz (falls Y' eine Reaktivgruppe darstellt). Bei unsymmetrischer Verteilung der Substituenten R1, R2 und R3 liefert diese Reaktion Isomengemische, die durch geeignete Trennverfahren (z.B. Chromatographie) aufgetrennt werden müssen.

Die Solvolyse gemäß Verfahrensvariante g) erfolgt in dem Fachmann bekannter Weise in geeigneten, Wasser enthaltenden oder Wasser abspaltenden alkalischen oder sauren Lösungen, bei Raumtemperatur oder gewünschtenfalls unter Erwärmen bis zur Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels.

Die Alkylierung gemäß Verfahrensvariante h) erfolgt - gegebenenfalls nach vorheriger Deprotonierung - in dem Fachmann geläufiger Weise in geeigneten inerten Lösungsmitteln.

Je nach Art der Ausgangsverbindungen, die gegebenenfalls auch in Form ihrer Salze eingesetzt werden können, und in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zunächst entweder als solche oder in Form ihrer Salze gewonnen.

Im übrigen erhält man die Salze durch Auflösen der freien Verbindungen in einem

geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), einem Ether (Diisopropylether), einem Keton (Aceton) oder Wasser, das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base - gegebenenfalls in der genau berechneten stöchiometrischen Menge - anschließend zugegeben wird.

Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen.

Erhaltene Salze können durch Alkalisieren bzw. Ansäuern, z.B. mit wäbrigem Natriumhydrogencarbonat bzw. mit verdünnter Salzsäure, in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in die Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich die Verbindungen reinigen, oder es lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Die erfindungsgemäßen Sulfoxide sind optisch aktive Verbindungen. Je nach Art der Substituenten R1 bis R8 können noch weitere Chiralitätszentren im Molekül sein (z.B. wenn R5 kein Wasserstoff ist). Die Erfindung umfaßt daher sowohl die Enantiomeren und Diastereomeren als auch ihre Mischungen und Racemate. Die Enantiomeren können in an sich bekannter Weise (beispielsweise durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) separiert werden. Die Enantiomeren können aber auch durch asymmetrische Synthese, beispielsweise durch enantioselektive Oxidation der Sulfide, z.B. mit tert.-Butylhydroperoxid unter Zusatz von optisch reiner Weinsäure, oder beispielsweise durch Reaktion optisch aktiver reiner Verbindungen XI oder diastereoisomer reiner Verbindungen XI mit Verbindungen XII hergestellt werden [siehe hierzu K.K. Andersen, Tetrahedron Lett., 93 (1962)].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden bevorzugt durch Umsetzung von II mit III und gegebenenfalls anschließende Oxidation des entstandenen Sulfids VIII synthetisiert.

Die Verbindungen II, IV, VI, IX und XI sind z.B. aus der W086/02646 bekannt. Die Verbindungen III können - je nach Substitutionsmuster - auf verschiedene Weise hergestellt werden, z.B. wie folgt:

1. R6 = 1-6C-Alkyl (in 3-Position), R7 = 1-6C-Alkoxy (in 4-Position), R8 = Aryl-1-4C-alkoxy (in 5 Position).

Diese Verbindungen werden z.B. ausgehend von bekannten oder auf bekanntem Weg herstellbaren 2-Methyl-3-alkyl-4-alkoxypyridinen (siehe z.B. EP-A 0 080 602) durch N-Oxidation (z.B. mit 30 %-igem Wasserstoffperoxid), gezielte Acetoxylierung und anschließende Verseifung in 5-Position (z.B. mit Essigsäureanhydrid und anschließend Natronlauge), Alkylierung der 5-Hydroxygruppe (z.B. mit Aryl-1-4C-alkyl-bromid und Natronlauge in Dimethylsulfoxid), N-Oxidation (z.B. mit m-Chlorperoxibenzoesäure), Umwandlung in das 2-Acetoxymethylpyridin (z.B. mit heißem Essigsäureanhydrid), Verseifung (z.B. mit verdünnter Natronlauge) zur 2-Hydroxymethylgruppe und Einführung der Fluchtgruppe Z' (z.B. durch Umsetzung mit Thionylchlorid) hergestellt.

2. R6 = Wasserstoff (in 3-Position), R7 und R8 = 1-6C-Alkoxy bzw. Aryloxy oder Aryl-1-4C-alkoxy.

Diese Verbindungen werden z.B. ausgehend von bekannten 5-Hydroxy-2-methylpyridinen durch Alkylierung der Hydroxygruppe (z.B. mit 1-6C-Alkyljodid oder Aryl-1-4C-alkylbromid und Kaliumhydroxid in Dimethylsulfoxid), N-Oxidation (z.B. mit 30 %-igem Wasserstoffperoxid), Nitrierung in 4-Position (z.B. mit Nitriersäure), Austausch der Nitrogruppe gegen die 1-6C-Alkoxy- bzw. die Aryloxy- oder die Aryl-1-4C-alkoxygruppe (z.B. durch Umsetzung mit Alkali-alkoxid oder -aryloxid), Umwandlung in das 2-Acetoxymethylpyridin (z.B. mit heißem Essigsäureanhydrid), Verseifung (z.B. mit verdünnter Natronlauge) zur 2-Hydroxymethylgruppe und Einführung der Fluchtgruppe Z' (z.B. durch Umsetzung mit Thionylchlorid) hergestellt.

3. R6 = Wasserstoff (in 5 Position), R7 und R8 = 1-6C-Alkoxy bzw. Aryloxy oder Aryl-1-4C-alkoxy.

A. Diese Verbindungen werden z.B. ausgehend von bekannten 3-Hydroxy-2-methylpyridinen durch Alkylierung der Hydroxygruppe (z.B. mit Kaliumhydroxid und Alkyljodid oder Arylalkyljodid in Dimethylsulfoxid), N-Oxidation (z.B. mit 30 %-igem Wasserstoffperoxid), Nitrierung in 4-Position (z.B. mit Nitriersäure), Austausch der Nitro- gegen die Aryloxy-, Arylalkoxy- bzw. Alkoxygruppe, Umwandlung in das 2-Acetoxymethylpyridin (z.B. mit heißem Essigsäureanhydrid), Verseifung zur Hydroxymethylgruppe und Einführung der Fluchtgruppe Z' (z.B. durch Umsetzung mit Thionylchlorid) hergestellt.

B. In einer bevorzugten Alternative werden diese Verbindungen ausgehend von bekannten 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyronen durch Alkylierung der Hydroxygruppe (z.B. mit Kaliumcarbonat und Alkyljodid bzw. Arylalkylbromid in Aceton), Umwandlung des Pyrons in das entsprechende Pyridon (z.B. durch Umsetzung mit wäßrigem Ammoniak), Chlorierung zum 4-Chlorpyridin (z.B. mit Phosphoroxitrichlorid), N-Oxidation (z.B. mit 30 %igem Wasserstoffperoxid), Austausch des Chlors gegen die Alkoxy-, Aryloxy- bzw. Arylalkoxygruppe (z.B. mit Alkalialkoxid oder -aryloxid in Dimethylsulfoxid), Umwandlung in das 2-Acetoxymethylpyridin (z.B. mit heißem Essigsäureanhydrid), Verseifung zur Hydroxymethylgruppe und Einführung der Fluchtgruppe Z' (z.B. durch Umsetzung mit Thionylchlorid) hergestellt. Alternativ kann der Chloraustausch auch vor der N-Oxidation erfolgen.

Welche Reaktionsbedingungen (Temperaturen, Reaktionszeiten, Lösungsmittel etc.) bei den oben skizzierten Synthesewegen für die Herstellung der Verbindungen III im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Die genaue Herstellung einzelner Vertreter der Verbindungen III ist in den Beispielen angegeben. Die Herstellung weiterer Vertreter erfolgt in analoger Weise.

Verbindungen der Formel III sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die Verbindungen V, VII und XII werden beispielsweise ausgehend von den Verbindungen III auf für den Fachmann bekannten Wegen hergestellt.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken. Die in den Beispielen namentlich aufgeführten Verbindungen der Formel I sowie Salze dieser Verbindungen sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung. In den Beispielen bedeutet F. Schmelzpunkt, Zers. steht für Zersetzung, Sdp. steht für Siedepunkt.

B E I S P I E L E

Endprodukte1. 2,2-Difluor-6-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol

Zu einer Lösung von 0,92g 2,2-Difluor-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol-6-thiol in 20 ml Ethanol und 25 ml 2N Natronlauge werden 1,2 g 2-Chlormethyl-5-benzyloxy-4-methoxypyridiniumchlorid zugegeben. Man rührt die gelbe Reaktionsmischung 1 Stunde bei 20°C, setzt nochmals 10 ml Wasser zu, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt, rührt weitere 20 Stunden, filtriert, wäscht mit 1N Natronlauge und Wasser und trocknet bis zur Gewichtskonstanz. Das amorphe Pulver wird aus Methylenchlorid/Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 1,7 g (93 % d.Th.) der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle vom F. 171-72°C.

Analog erhält man

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol und

6,7-Dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol

durch Umsetzung von

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol-2-thiol,

6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol-2-thiol bzw.

6,7-Dihydro-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol-2-thiol mit 2-Chlormethyl-5-benzyloxy-4-methoxypyridiniumchlorid.

2. 2,2-Difluor-6-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol

Zu einer auf -40°C gekühlten Suspension von 0,92 g 2,2-Difluor-6-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5H-[1,3]-dioxolo[4,5-f]benzimidazol in 40 ml

Methylenchlorid tropft man innerhalb von 10 Minuten 21 ml einer 0,1N Lösung von m-Chlorperoxibenzoesäure in Methylenchlorid zu. Man rührt weitere 20 Minuten und läßt die Temperatur dabei auf -20°C ansteigen, setzt 0,5 ml Triethylamin zu und gießt das Reaktionsgemisch in 40 ml einer jeweils 5 %-igen Natriumthiosulfat- und 5 %-igen Natriumcarbonatlösung ein. Nach Phasentrennung wird die Wasserphase noch zweimal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert; die vereinigten organischen Phasen werden mit einem Gemisch aus jeweils 5 ml Natriumthiosulfat- und Natriumcarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Methylenchlorid/Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 0,60 g (63 % d.Th.) der Titelverbindung; F. $165-166^{\circ}\text{C}$ Zers.

Analog erhält man

6,6,7-Trifluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol,

6-Chlor-6,7,7-trifluor-6,7-dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol und

6,7-Dihydro-2-[(5-benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-[1,4]-dioxino[2,3-f]benzimidazol

durch Oxidation der unter Beispiel 1 genannten weiteren Sulfide mit m-Chlorperoxibenzoesäure.

3. 2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)-methylthio]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol

Zu 2,16 g (10 mMol) 5-Difluormethoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol, gelöst in 11 ml 2N Natronlauge und 13 ml Ethanol gibt man 2,85 g (9,5 mMol) 4-Benzyloxy-2-chlormethyl-3-methoxypyridinium-chlorid unter Rühren in drei Portionen zu und erwärmt anschließend drei Stunden auf 60°C . Nach Abdestillieren des Ethanols am Rotavapor im Wasserstrahlvakuum extrahiert man dreimal mit je 30 ml Methylenchlorid, wäscht die vereinigten organischen Phasen dreimal mit je 5 ml 1N Natronlauge, trocknet über Magnesiumsulfat und engt vollständig ein. Der gelbe ölige Rückstand wird aus Ethanol/Wasser kristallisiert. Man erhält 3,8 g (86 % d.Th.) der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle vom F. $123-24^{\circ}\text{C}$.

Analog erhält man

2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-chlordifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(4-Benzoyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5,6-bis(difluormethoxy)-1H-benzimidazol,

2-[(4-Benzoyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol und

2-[(4-Benzoyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-6-fluor-1H-benzimidazol

durch Umsetzung von

5-Chlordifluormethoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5-Trifluormethoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5,6-Bis(difluormethoxy)-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-2-mercapto-6-methoxy-1H-benzimidazol und

5-Difluormethoxy-6-fluor-2-mercapto-1H-benzimidazol

mit

4-Benzoyloxy-2-chlormethyl-3-methoxypyridiniumchlorid

4. 2-[(4-Benzoyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol

Zu einer Lösung von 1,33 g 2-[(4-Benzoyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol in 60 ml Methylenchlorid tropft man bei -30°C 16 ml einer 0,2m Lösung von m-Chlorperoxibenzoesäure in Methylenchlorid zu und rührt weitere 30 Minuten bei der angegebenen Temperatur. Nach Zugabe von 0,3 ml Triethylamin wird die kalte Reaktionsmischung in 10 ml 5 %-ige Natriumthiosulfat- und 10 ml 5 %-ige Natriumcarbonatlösung eingerührt, nach Phasentrennung wird noch dreimal mit 30 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 10 ml einer 5 %igen Natriumthiosulfatlösung gewaschen, getrocknet, vom Trockenmittel (Magnesiumsulfat) filtriert und eingengt. Der Rückstand wird mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht und anschließend aus Methylenchlorid/Diisopropylether umkristallisiert. Man erhält 1,04 g (76 % d.Th.) der Titelverbindung als farblosen Feststoff vom F. 102°C (Zers.).

Analog erhält man

2-[(4-Benzoyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-chlordifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(4-Benzoyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(4-Benzoyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5,6-bis(difluormethoxy)-1H-benzimidazol,

2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol und

2-[(4-Benzyloxy-3-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-6-fluor-1H-benzimidazol

durch Oxidation der weiteren Sulfide des Beispiels 3 mit m-Chlorperoxibenzoesäure.

5. 2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol-dihydrochlorid

Nach der in Beispiel 3 beschriebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 1,08 g (5 mMol) 5-Difluormethoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol mit 1,43 g (4,8 mMol) 3-Benzyloxy-2-chlormethyl-4-methoxypyridiniumchlorid in 7 ml Ethanol unter Zusatz von 6 ml 2N Natronlauge 2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol als gelbes Öl. Dieses löst man in Methylenchlorid, gibt 15 mMol Salzsäure, gelöst in Ether, zu und fällen mit Diisopropylether die Titelverbindung in Form farbloser Kristalle vom F. 148-50⁰ C.. Ausb. 2,05 g (90 % d.Th.).

Analog erhält man

2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-chlordifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5,6-bis(difluormethoxy)-1H-benzimidazol,

2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol,

2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-6-fluor-1H-benzimidazol,

2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol und

2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol durch Umsetzung von

5-Chlordifluormethoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5-Trifluormethoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5,6-Bis(difluormethoxy)-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-6-fluor-2-mercapto-1H-benzimidazol
5-(2,2,2-Trifluorethoxy)-2-mercapto-1H-benzimidazol und
5-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-2-mercapto-1H-benzimidazol mit
3-Benzyl oxy-2-chlormethyl-4-methoxypyridiniumchlorid.

6. 2-[(3-Benzyl oxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 4 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Oxidation von 0,88 g 2-[(3-Benzyl oxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol in 30 ml Methylenchlorid mit 22 ml einer 0,1N Lösung von m-Chlorperoxibenzoesäure in Methylenchlorid bei -30 °C nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Diisopropylether 0,70 g (77 % d.Th.) der Titelverbindung als farbloses Kristallinat von F. 121 °C (Zers.).

Analog erhält man

2-[(3-Benzyl oxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-chlordifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(3-Benzyl oxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,
2-[(3-Benzyl oxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5,6-bis(difluormethoxy)-1H-benzimidazol,
2-[(3-Benzyl oxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol,
2-[(3-Benzyl oxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-6-fluor-1H-benzimidazol,
2-[(3-Benzyl oxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol und
2-[(3-Benzyl oxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol
durch Oxidation der weiteren Sulfide des Beispiels 5 mit m-Chlorperoxibenzoesäure.

7. 2-[(5-Benzyl oxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 3 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 0,91 g 5-Difluormethoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol mit 1,15 g 5-Benzyl oxy-2-

chlormethyl-4-methoxy-3-methylpyridiniumchlorid in 20 ml Ethanol und 15 ml Wasser unter Zusatz von 5,5 ml 2N Natronlauge die Titelverbindung als gelbes Öl. Kristallisation aus Methylenchlorid/Diisopropylether liefert 1,53 g (91 % d. Th.) der Titelverbindung in Form eines farblosen Pulvers vom F. 96⁰-97⁰ C.

Analog erhält man

2-[(5-Benzyl oxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-chlordifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(5-Benzyl oxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(5-Benzyl oxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5,6-bis(difluormethoxy)-1H-benzimidazol,

2-[(5-Benzyl oxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol,

2-[(5-Benzyl oxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-6-fluor-1H-benzimidazol,

2-[(5-Benzyl oxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1H-benzimidazol und

2-[(5-Benzyl oxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol durch Umsetzung von

5-Chlordifluormethoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5-Trifluormethoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5,6-Bis(difluormethoxy)-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-6-methoxy-2-mercapto-1H-benzimidazol,

5-Difluormethoxy-6-fluor-2-mercapto-1H-benzimidazol

5-(2,2,2-Trifluorethoxy)-2-mercapto-1H-benzimidazol und

5-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)-2-mercapto-1H-benzimidazol mit

5-Benzyl oxy-2-chlormethyl-4-methoxy-3-methylpyridiniumchlorid.

8. 2-[(5-Benzyl oxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 4 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Oxidation von 0,9 g 2-[(5-Benzyl oxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylthio]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol, gelöst in 20 ml Methylenchlorid mit 20 ml einer 0,1N Lösung von m-Chlorperoxibenzoesäure bei -20⁰ C nach Kristallisation aus Diisopropylether 0,6 g (63 % d.Th.) der Titelverbindung als beiges Pulver; F. 149-50⁰ C (Zers.).

Analog erhält man

2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-chlordifluor-methoxy-1H-benzimidazol,

2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethoxy-1H-benzimidazol,

2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5,6-bis(difluor-methoxy)-1H-benzimidazol,

2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-6-methoxy-1H-benzimidazol,

2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-6-fluor-1H-benzimidazol,

2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-1H-benzimidazol und

2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-1H-benzimidazol

durch Oxidation der weiteren Sulfide des Beispiels 7 mit m-Chlorperoxibenzoesäure.

9. 2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-dihydrochlorid

0,46 g 2-Mercapto-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol und 0,6 g 5-Benzyloxy-2-chlormethyl-4-methoxy-pyridiniumchlorid werden in 13 ml Isopropanol unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Aus der anfangs klaren Lösung fällt ein Feststoff aus. Nach fünf Stunden unter Rückfluß läßt man abkühlen, am Schluß im Eisbad, filtriert, rührt mit Isopropanol auf und trocknet bis zur Gewichtskonstanz. Man erhält 1,0 g (96 % d.Th.) der Titelverbindung in Form farbloser Kristalle; F. 183-85 °C.

10. 2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 4 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Oxidation von 2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol {aus 0,65 g (1,24 mmol) 2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-trifluormethyl-1H-benzimidazol-dihydrochlorid wurde mit Natronlauge/Methylen-

chlorid die freie Base hergestellt}, gelöst in 50 ml Methylenchlorid, bei -50°C mit 7 ml 0,2N m-Chlorperoxibenzoesäurelösung in Methylenchlorid nach Umkristallisation aus Methylenchlorid/Diisopropylether 0,40 g (72 % d.Th.) der Titelverbindung als farbloses Kristallpulver; F. $139-40^{\circ}\text{C}$; Zers.

11. 2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-methoxy-1H-benzimidazol-dihydrochlorid

Nach der in Beispiel 3 angegebenen Arbeitsweise erhält man aus 0,40 g 2-Mercapto-5-methoxy-1H-benzimidazol und 0,60 g 5-Benzyloxy-2-chlormethyl-4-methoxypyridiniumchlorid in 20 ml Ethanol unter Zusatz von 21 ml 0,2N Natronlauge ein gelbes, öliges Produkt. Nach Auflösung in Methylenchlorid wird methanolische Salzsäure zugesetzt und mit Diisopropylether ein farbloser Feststoff ausgefällt. Man erhält 0,7 g (70 % d.Th.) der Titelverbindung vom F. $160-64^{\circ}\text{C}$.

12. 2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-methoxy-1H-benzimidazol

Nach der in Beispiel 4 angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Oxidation von 0,52 g 2-[(5-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylthio]-5-methoxy-1H-benzimidazol (aus dem Dihydrochlorid mit Natronlauge/Methylenchlorid freigesetzt), gelöst in 30 ml Methylenchlorid bei -30°C mit m-Chlorperoxibenzoesäure (5,6 ml 0,2 N Lösung in Methylenchlorid) nach Kristallisation aus Diisopropylether 0,38 g (72 % d.Th.) der Titelverbindung als farbloses Pulver vom F. $165-66^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

Ausgangsverbindungen

A. 3-Benzyloxy-2-chlormethyl-4-methoxypyridiniumchlorid

a) 5,61 g 3-Benzyloxy-2-hydroxymethyl-4-methoxypyridiniumchlorid werden in 100 ml Methylenchlorid suspendiert, 3,54 g Thionylchlorid bei 5°C zugetropft und 45 Minuten bei der angegebenen Temperatur gerührt, wobei eine klare, gelbe Lösung entsteht. Man gibt 40 ml Toluol zu und destilliert Methylenchlorid und überschüssiges Thionylchlorid im Wasserstrahlvakuum ab. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Toluol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 5,20 g (87 % d.Th.) der Titelverbindung vom F. $133-34^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

b) Eine Lösung von 20,3 g 3-Benzyl-oxy-4-methoxy-2-methylpyridin-1-oxid in 50 ml Methylenchlorid wird innerhalb einer Stunde zu 80 ml 80 °C heißem Essigsäureanhydrid zugetropft, wobei gleichzeitig Methylenchlorid und nach beendeter Umsetzung überschüssiges Essigsäureanhydrid wieder abdestilliert wird. Den Rückstand versetzt man mit 30 ml 6N Natronlauge, rührt 2 Stunden bei 80 °C, extrahiert nach Abkühlung dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Kaliumcarbonat und engt ein. Man nimmt den Rückstand 3-Benzyl-oxy-2-hydroxymethyl-4-methoxypyridin in Ether auf, fällt mit etherischer Salzsäure, filtriert vom ausgefallenen Feststoff und trocknet bis zur Gewichtskonstanz. Man erhält 14,7 g (87 % d.Th.) 3-Benzyl-oxy-2-hydroxymethyl-4-methoxypyridiniumchlorid vom F. 165 °C (Zers.).

c) Eine Lösung von 39,3 g 3-Benzyl-oxy-4-chlor-2-methylpyridin-1-oxid in 120 ml Methanol und 100 ml 30 %iger Natriummethanolatlösung wird 24 Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum entfernt, der Rückstand mit 400 ml Wasser versetzt und viermal mit je 400 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und vollständig eingeengt. Man erhält 32,2 g (85 % d.Th.) 3-Benzyl-oxy-4-methoxy-2-methylpyridin-1-oxid vom F. 86-88 °C.

d) 45 g 3-Benzyl-oxy-4-chlor-2-methylpyridin werden in 200 ml Eisessig mit 90 ml 30 %igem Wasserstoffperoxid unter Zusatz von 0,1 ml konzentrierter Schwefelsäure 20 Stunden bei 90 °C gerührt. Man engt bei 10³ Pascal vollständig ein und entfernt Persäuren durch Andestillieren unter Zugabe von zweimal je 30 ml Eisessig. Anschließend destilliert man Essigsäurereste azeotrop mit 30 ml Toluol ab und kristallisiert den Rückstand aus Diethylether. Man erhält 41,3 g (87 % d.Th.) 3-Benzyl-oxy-4-chlor-2-methylpyridin-1-oxid als farblosen Feststoff vom F. 82-84 °C.

e) 50 g 3-Benzyl-oxy-2-methyl-4-pyridon werden in 500 ml Phosphoroxotrichlorid 20 Stunden bei 50 °C gerührt, überschüssiges Reagens wird bei 40-50 °C im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 250 ml eiskalte 2N Natronlauge in der Weise eingerührt, daß der pH ständig über 9 liegt, dreimal mit je 200 ml Toluol extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird bei 10³ Pascal vollständig entfernt, der Rückstand in Ether gelöst und mit etherischer Salzsäure ein farbloser Feststoff gefällt. Nach Filtration und Trocknung erhält man 55 g (88 % d.Th.) 3-Benzyl-oxy-4-chlor-2-methylpyridiniumchlorid vom F. 150-51 °C; farbloses Kristallinat.

f) 126,1 g 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyron und 146 g Benzylchlorid werden in 4,0 l Aceton gelöst, mit 2,0 g Kaliumiodid versetzt und 228 g gemahlenes Kaliumcarbonat in 5 Portionen innerhalb von zwei Stunden zugegeben. Man rührt weitere 24 Stunden unter Rückfluß, filtriert von den anorganischen Salzen und engt vollständig ein. Der gelbe, ölige Rückstand wird mit 400 ml 25 %iger wässriger Ammoniaklösung versetzt und auf 80 °C aufgeheizt. Innerhalb von vier Stunden werden weitere 1400 ml Ammoniaklösung in sieben Portionen unter Rühren zugegeben. Man läßt noch 24 Stunden bei 80 °C rühren, extrahiert nach Abkühlung auf 20 °C dreimal mit je 700 ml Methylenchlorid, engt die vereinigten organischen Phasen auf 500 ml Volumen ein und setzt 2 l Essigsäureethylester unter Rühren zu. Man filtriert vom ausgefallenen Feststoff, wäscht mit Essigsäureethylester und erhält nach Trocknung 164 g (70 % d.Th.) 3-Benzyl-oxy-2-methyl-4-pyridon; F. 169-71 °C.

B. 4-Benzyl-oxy-2-chlormethyl-3-methoxypyridiniumchlorid

a) Nach der in Beispiel Aa) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 4,86 g 4-Benzyl-oxy-2-hydroxymethyl-3-methoxypyridiniumchlorid mit 3 g Thionylchlorid in 50 ml Methylenchlorid bei + 5 °C 5,1 g (85 % d.Th.) der Titelverbindung als farblosen Feststoff vom F. 117-118 °C (Zers.).

b) Nach der in Beispiel Ab) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 50 g 4-Benzyl-oxy-3-methoxy-2-methylpyridin-1-oxid zuerst mit 104 g Essigsäureanhydrid, anschließende Verseifung mit 74 ml 6N Natronlauge, Extraktion mit Methylenchlorid und Entfernung des Lösungsmittels einen gelben festen Rückstand. Ausrühren mit warmem Diisopropylether liefert 37,2 g (75 % d.Th.) 4-Benzyl-oxy-2-hydroxymethyl-3-methoxypyridin. Beiges Pulver vom F. 68-70 °C.

c) Zu einer Suspension von 11 g 80 %igem Natriumhydrid (in Paraffin) in 100 ml trockenem Dimethylsulfoxid tropft man innerhalb von 30 Minuten bei 5-10 °C 40,5 g Benzylalkohol, gibt nach beendeter Gasentwicklung in 5 Portionen 32,4 g 4-Chlor-3-methoxy-2-methylpyridin-1-oxid zu und rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Zusatz von 400 ml Wasser extrahiert man viermal mit je 200 ml Methylenchlorid, wäscht die vereinigten organischen Phasen gründlich mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und destilliert das Lösungsmittel bei 10³ Pascal bis 60 °C ab. Man erhält 42 g 4-Benzyl-oxy-3-methoxy-2-methylpyridin-1-oxid als bräunliches Öl, das sich direkt, wie unter Bb) angegeben, weiter umsetzen läßt.

d) Zu 517 g 4-Chlor-3-methoxy-2-methylpyridin in 1500 ml Eisessig, versetzt mit 1 ml konzentrierter Schwefelsäure, werden bei 75 °C 1400 ml 30 %iges Wasserstoffperoxid innerhalb von 2 Stunden zugetropft und anschließend noch 20 Stunden bei 90 °C gerührt. Man destilliert bei 100 Pascal das Lösungsmittel weitgehend ab und entfernt Persäuren durch dreimaliges Andestillieren unter Zugabe von jeweils 250 ml Eisessig. Anschließend destilliert man Essigsäurereste azeotrop mit Toluol ab und kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether. Man erhält 400 g (70 % d.Th.) 4-Chlor-3-methoxy-2-methylpyridin-1-oxid vom F. 93-96 °C.

e) 635 g 3-Methoxy-2-methyl-4-pyridon werden 24 Stunden bei 85 °C mit 2,8 l Phosphoroxitrichlorid gerührt; überschüssiges Phosphoroxitrichlorid wird bei 10³ Pascal weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit 3 kg Eis versetzt, mit Kalilauge auf pH 9,4 gestellt und mehrmals mit Diisopropylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, vollständig eingengt und der Rückstand bei 10 Pascal destilliert. Man erhält 548 g (76 % d.Th.) 4-Chlor-3-methoxy-2-methylpyridin (Sdp. 75-78 °C / 10² Pascal).

f) Zu 900 g 3-Hydroxy-2-methyl-4-pyridon in 12 l Aceton werden 2 kg gemahlenes Kaliumcarbonat zugegeben und anschließend zum Sieden erhitzt. Man tropft unter Rühren innerhalb von 30 Minuten 576 ml Dimethylsulfat zu und rührt weitere 20 Stunden bei Rückflußtemperatur. Nach Abkühlung auf 20 °C gibt man 100 ml konzentrierte Ammoniaklösung zu, rührt eine Stunde bei 20 °C, filtriert von anorganischen Salzen, engt vollständig ein (10³ Pascal), nimmt den öligen Rückstand in 1 l konzentrierter Ammoniaklösung auf, erwärmt innerhalb von 3 Stunden auf 80 °C und rührt bei dieser Temperatur. Nach 15 Stunden setzt man weitere 200 ml Ammoniaklösung zu, rührt noch 3 Stunden, engt weitgehend ein und kristallisiert den Rückstand aus 2 l Aceton. Man erhält 641 g (84 % d.Th.) 3-Methoxy-2-methyl-4-pyridon als beiges kristallines Material; F. 158-59 °C.

C. 5-Benzyl-oxy-2-chlormethyl-4-methoxypyridiniumchlorid

a) Nach der in Beispiel Aa) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 2,30 g 5-Benzyl-oxy-2-hydroxymethyl-4-methoxypyridin in 30 ml Methylenchlorid mit 1,30 ml Thionylchlorid 2,70 g (99 % d.Th.) der Titelverbindung vom F. $151-52^{\circ}\text{C}$ (Zers.).

b) Nach der in Beispiel Ab) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 3,0 g 5-Benzyl-oxy-2-methyl-4-methoxypyridin-1-oxid zuerst mit 30 ml Essigsäureanhydrid, anschließende Verseifung mit 40 ml 2N Natronlauge und Kristallisation aus Diisopropylether 2,6 g (87 % d.Th.) 5-Benzyl-oxy-2-hydroxymethyl-4-methoxypyridin als beiges Kristallpulver vom F. $99-100^{\circ}\text{C}$.

c) 3,4 g 5-Benzyl-oxy-4-methoxy-2-methylpyridin werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst, mit 10,5 g 85 %iger Meta-chlorperoxibenzoesäure versetzt und 20 Stunden bei 20°C gerührt. Man extrahiert mit Wasser, Natriumthiosulfat- und Natriumcarbonatlösung, engt die vereinigten organischen Phasen ein und kristallisiert aus Aceton/Diisopropylether. Ausbeute an 5-Benzyl-oxy-2-methyl-4-methoxypyridin-1-oxid: 2,7 g (74 % d.Th.); F. $153-55^{\circ}\text{C}$; farbloses Kristallpulver.

d) Zu einer Lösung von 2,78 g 5-Hydroxy-4-methoxy-2-methylpyridin und 1,35 g Kaliumhydroxid in 80 ml Dimethylsulfoxid gibt man 2,80 g Benzylchlorid zu und rührt 24 Stunden bei 20°C . Man versetzt mit 150 ml Eiswasser, säuert mit Salzsäure auf pH 2 an, extrahiert zweimal mit je 20 ml Diethylether, stellt die Wasserphase auf pH 9 und extrahiert fünfmal mit je 50 ml Methylenchlorid. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Kristallisation aus Petrolether erhält man 3,1 g (68 % d.Th.) 5-Benzyl-oxy-4-methoxy-2-methylpyridin; farblose Kristalle vom F. $69-71^{\circ}\text{C}$.

D. 5-Benzyl-oxy-2-chlormethyl-4-methoxy-3-methylpyridiniumchlorid

a) Nach der in Beispiel Aa) beschriebenen Arbeitsweise erhält man aus 2,6 g 5-Benzyl-oxy-2-hydroxymethyl-4-methoxy-3-methylpyridin mit 1,5 ml Thionylchlorid in 30 ml Methylenchlorid 2,99 g (95 % d.Th.) der Titelverbindung vom F. $155-56^{\circ}\text{C}$ (Zers.); farblose Kristalle.

b) Nach der in Beispiel Ab) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Umsetzung von 9,8 g 5-Benzyl-oxy-4-methoxy-2,3-dimethylpyridin-1-oxid, zuerst mit 100 ml Essigsäureanhydrid, anschließende Verseifung mit 75 ml 2N Natronlauge, Extraktion mit Methylenchlorid und nach Kristallisation aus Toluol/Petrolether 8,9 g (89 % d.Th.) 5-Benzyl-oxy-2-hydroxymethyl-4-methoxy-3-methylpyridin als farblosen Feststoff vom F. 95-96 °C.

c) Nach der in Beispiel Cc) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch Oxidation von 11,5 g 5-Benzyl-oxy-4-methoxy-2,3-dimethylpyridin mit 24 g 85 %-iger Metachlorperoxibenzoesäure in 200 ml Methylenchlorid 10,3 g (84 % d.Th.) 5-Benzyl-oxy-4-methoxy-2,3-dimethylpyridin-1-oxid als blaßgelbes Öl.

d) Nach der in Beispiel Cd) angegebenen Arbeitsweise erhält man durch O-Alkylierung von 7,7 g 5-Hydroxy-4-methoxy-2,3-dimethylpyridin in 80 ml Dimethylsulfoxid mit 6,7 g Benzylchlorid unter Zusatz von 3,25 g Kaliumhydroxid 12,0 g (98 % d.Th.) 5-Benzyl-oxy-4-methoxy-2,3-dimethylpyridin vom F. 63-64 °C; farbloses Pulver.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie hemmen deutlich die Magensäuresekretion von Warmblütern und weisen darüberhinaus eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutzwirkung bei Warmblütern auf. Diese Magen- und Darmschutzwirkung wird teilweise bereits bei der Verabreichung von Dosen beobachtet, die unterhalb der säuresekreptionshemmenden Dosen liegen. Darüberhinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen und eine große therapeutische Breite aus. Ein weiterer erfindungswesentlicher Aspekt besteht darin, daß die Verbindungen der Formel I im jeweils erwünschten pH-Bereich eine hohe chemische Stabilität und ein signifikantes Wirkungsmaximum aufweisen.

Unter "Magen- und Darmschutz" wird in diesem Zusammenhang die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten, insbesondere gastrointestinaler entzündlicher Krankheiten und Läsionen (wie z.B. Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni, Gastritis, hyperazider oder medikamentös bedingter Reizmagen) verstanden, die beispielsweise durch Mikroorganismen, Bakterientoxine, Medikamente (z.B. bestimmte Antiphlogistika und Antirheumatika), Chemikalien (z.B. Ethanol), Magensäure oder Streßsituationen verursacht werden können.

In ihren ausgezeichneten Eigenschaften erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschenderweise den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen deutlich überlegen. Aufgrund dieser Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre pharmakologisch verträglichen Salze für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin hervorragend geeignet, wobei sie insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten des Magens und Darms und solcher Krankheiten, die auf einer überhöhten Magensäuresekretion beruhen, verwendet werden. Die hohe Lagerstabilität der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht dabei ihren problemlosen Einsatz in pharmazeutischen Zubereitungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (z.B. als TTS), Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können oral, parenteral oder percutan appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,05 bis etwa 50, vorzugsweise 0,25 bis 20, insbesondere 0,5 bis 10 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

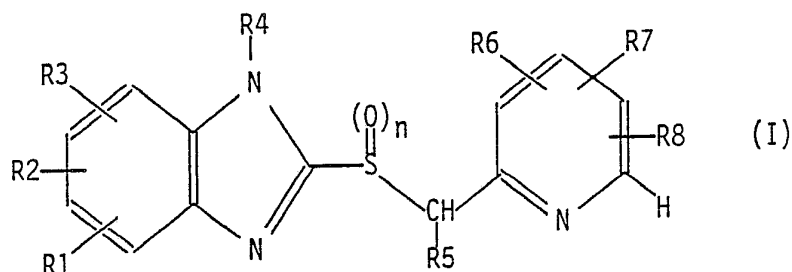
Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder ihre Salze zur Behandlung der oben genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie Antacida, beispielsweise Aluminiumhydroxid, Magnesiumaluminat; Tranquillizer, wie Benzodiazepine, beispielsweise Diazepam; Spasmolytika, wie z.B. Bietamiverin, Camylofin; Anticholinergica, wie z.B. Oxyphencyclimin, Phencarbamid; Lokalanaesthetika, wie z.B. Tetracain, Procain; gegebenenfalls auch Fermente, Vitamine oder Aminosäuren enthalten.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anderen, die Säuresekretion hemmenden Pharmaka, wie beispielsweise H_2 -Blockern (z.B. Cimetidin, Ranitidin), ferner mit sogenannten peripheren Anticholinergika (z.B. Pirenzepin, Telenzepin, Zolenzepin) sowie mit Gastrin-Antagonisten, mit dem Ziel, die Hauptwirkung in additivem oder überadditivem Sinn zu verstärken und/oder die Nebenwirkungen zu eliminieren oder zu verringern.

Die pharmakologischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen können an verschiedenen tierexperimentellen Modellen nachgewiesen werden. An der modifizierten Shay-Ratte wird beispielsweise nach Gabe von 30 $\mu\text{mol/kg}$ i.d. 2-[(3-Benzyloxy-4-methoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-5-difluormethoxy-1H-benzimidazol eine 91%-ige Hemmung des Läsionsindex und eine 80%-ige Hemmung der Magensäuresekretion beobachtet.

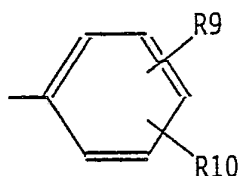
PATENTANSPRÜCHE

1. Benzimidazolderivate der Formel I



worin R1, R2 und R3 an beliebigen Positionen im Benzoteil des Benzimidazols stehen können und worin

- R1 Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, 1-6C-Alkyl, 1-6C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Phenoxy-1-4C-alkyl, Phenoxy-1-4C-alkoxy, Phen-1-4C-alkyl oder Phen-1-4C-alkoxy bedeutet,
- R2 Wasserstoff, 1-6C-Alkyl, 1-6C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R3 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,
- R3 Wasserstoff, 1-6C-Alkyl, 1-6C-Alkoxy, ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy, Chlordifluormethoxy, 2-Chlor-1,1,2-trifluorethoxy oder gemeinsam mit R2 gewünschtenfalls ganz oder teilweise durch Fluor substituiertes 1-2C-Alkylendioxy oder Chlortrifluorethylendioxy bedeutet,
- R4 Wasserstoff oder eine unter physiologischen Bedingungen leicht abspaltbare Gruppe bedeutet,
- R5 Wasserstoff oder 1-6C-Alkyl bedeutet,
- R6 Wasserstoff oder 1-6C-Alkyl bedeutet,
- R7 1-6C-Alkoxy, 2-5C-Alkenyloxy, 2-5C-Alkinyloxy, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkoxy, Aryloxy oder Aryl-1-4C-alkoxy bedeutet und
- R8 Aryloxy oder Aryl-1-4C-alkoxy bedeutet, wobei Aryl für einen Ring der Formel



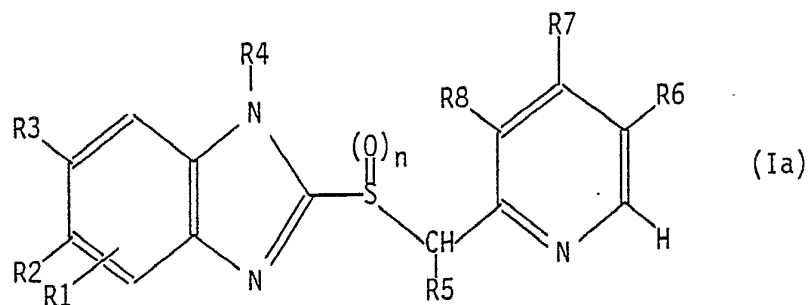
steht, in dem R9 und R10 gleich oder verschieden sind und die Bedeutung Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Halogen, Nitro, Hydroxy oder Trifluormethyl haben, und

n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
und die Salze dieser Verbindungen.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
R1 Wasserstoff, Trifluormethyl oder Methoxy bedeutet,
R2, R3, R4 und R5 Wasserstoff bedeuten,
R6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
R7 Methoxy bedeutet,
R8 Benzyloxy bedeutet und
n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
und die Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
R1 Wasserstoff bedeutet,
R2 und R3 gemeinsam Ethylendioxy oder Methylendioxy bedeuten,
R4 Wasserstoff bedeutet,
R5 Wasserstoff bedeutet,
R6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
R7 Methoxy bedeutet,
R8 Benzyloxy bedeutet und
n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
und die Salze dieser Verbindungen.

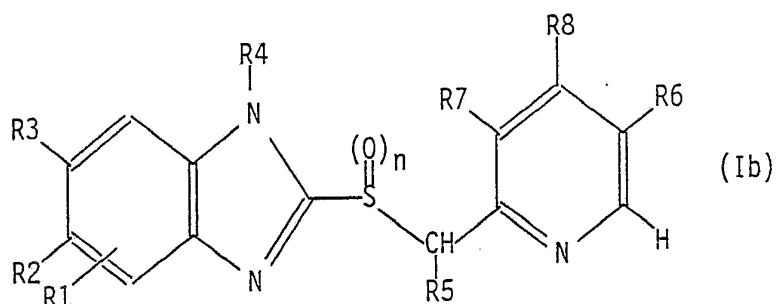
4. Verbindungen der Formel Ia,



worin

- R1 Wasserstoff bedeutet,
 R2 Wasserstoff oder gemeinsam mit R3 Difluormethylendioxy bedeutet,
 R3 Difluormethoxy oder gemeinsam mit R2 Difluormethylendioxy bedeutet,
 R4 Wasserstoff bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
 R7 Methoxy bedeutet,
 R8 Benzyloxy bedeutet und
 n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
 und die Salze dieser Verbindungen.

5. Verbindungen der Formel Ib

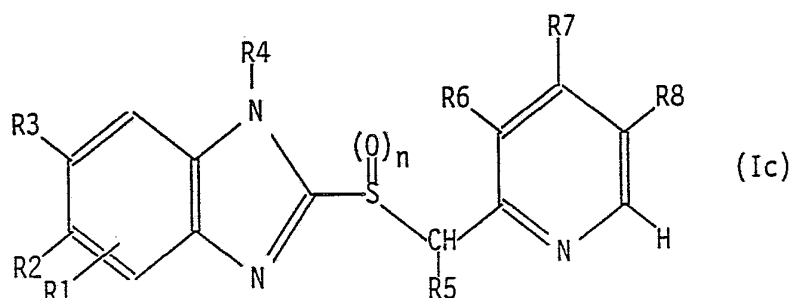


worin

- R1 Wasserstoff bedeutet,
 R2 Wasserstoff oder gemeinsam mit R3 Difluormethylendioxy bedeutet,
 R3 Difluormethoxy oder gemeinsam mit R2 Difluormethylendioxy bedeutet,
 R4 Wasserstoff bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,

R6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
 R7 Methoxy bedeutet,
 R8 Benzyloxy bedeutet und
 n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
 und die Salze dieser Verbindungen.

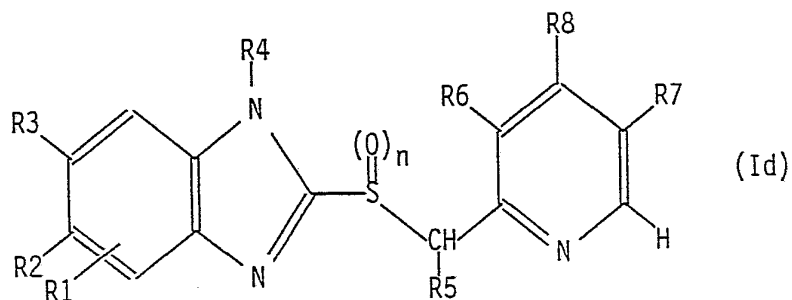
6. Verbindungen der Formel Ic



worin

R1 Wasserstoff bedeutet,
 R2 Wasserstoff oder gemeinsam mit R3 Difluormethyldioxy bedeutet,
 R3 Difluormethoxy oder gemeinsam mit R2 Difluormethyldioxy bedeutet,
 R4 Wasserstoff bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
 R7 Methoxy bedeutet,
 R8 Benzyloxy bedeutet und
 n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
 und die Salze dieser Verbindungen.

7. Verbindungen der Formel Id

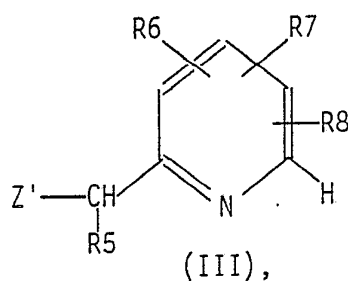
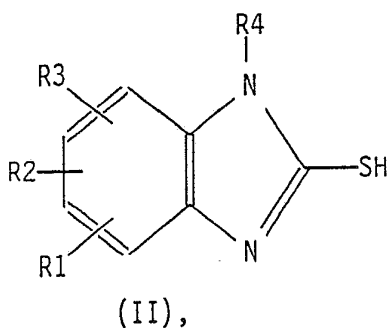


worin

- R1 Wasserstoff bedeutet,
 R2 Wasserstoff oder gemeinsam mit R3 Difluormethylendioxy bedeutet,
 R3 Difluormethoxy oder gemeinsam mit R2 Difluormethylendioxy bedeutet,
 R4 Wasserstoff bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
 R7 Methoxy bedeutet,
 R8 Benzyloxy bedeutet und
 n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
 und die Salze dieser Verbindungen.

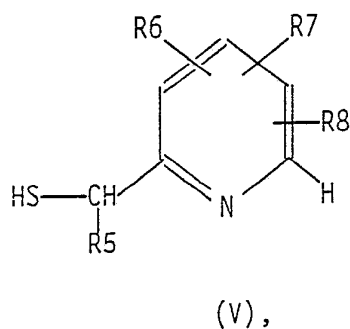
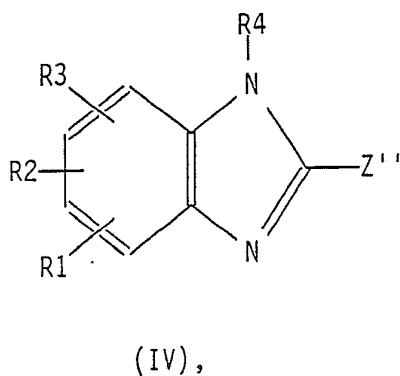
8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Mercaptobenzimidazole der Formel II mit Picolinderivaten III,



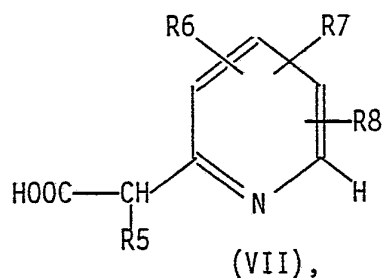
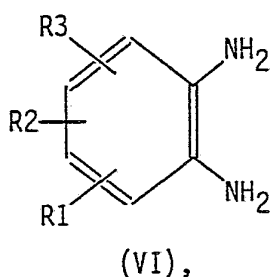
oder

b) Benzimidazole der Formel IV mit Mercaptopicolinen V,

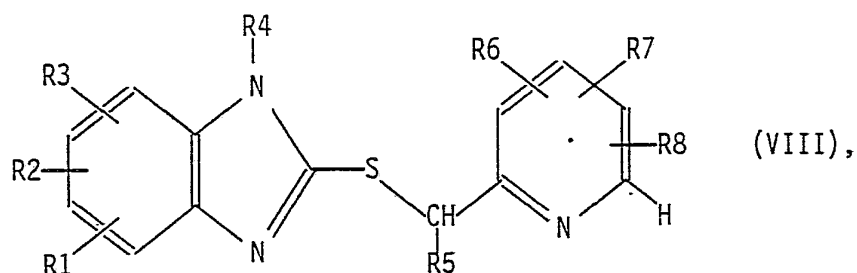


oder

c) o-Phenylendiamine der Formel VI mit Ameisensäurederivaten VII



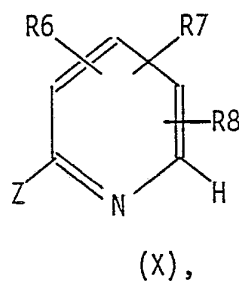
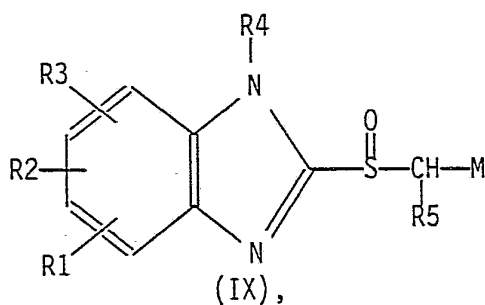
umsetzt und (falls Verbindungen der Formel I mit n=1 die gewünschten Endprodukte sind) anschließend die nach a), b) oder c) erhaltenen 2-Benzimidazolyl-2-pyridylmethyl-sulfide der Formel VIII (=Verbindungen der Formel I mit n=0)



oxidiert und/oder gewünschtenfalls in die Salze überführt,

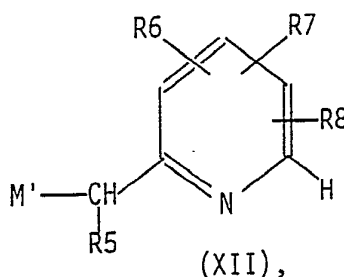
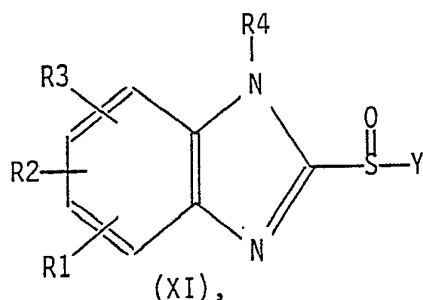
oder daß man

d) Benzimidazole der Formel IX mit Pyridinderivaten X



oder

e) Sulfinylderivate der Formel XI mit 2-Picolinderivaten XII



umsetzt und gewünschtenfalls anschließend in die Salze überführt, oder

f) - falls Verbindungen der Formel I, worin R4 eine unter physiologischen Bedingungen leicht abspaltbare Gruppe darstellt, die herzustellenden Verfahrensprodukte sind - daß man Verbindungen der Formel I, worin R4 Wasserstoff bedeutet, mit Verbindungen der Formel R4'-Y' (XIII), worin R4' die gewünschte, unter physiologischen Bedingungen leicht abspaltbare Gruppe oder gemeinsam mit Y' ihr Vorläufer ist, umsetzt und gewünschtenfalls anschließend in die Salze überführt, oder

g) - falls Verbindungen der Formel I, worin R4 Wasserstoff bedeutet, die herzustellenden Verfahrensprodukte sind - daß man Verbindungen der Formel I, worin R4 eine unter physiologischen Bedingungen leicht abspaltbare Gruppe darstellt, solvolysiert, und die erhaltenen Produkte gewünschtenfalls in die Salze überführt, oder

h) - falls Verbindungen der Formel I, worin R5 1-6C-Alkyl bedeutet, die herzustellenden Verfahrensprodukte sind - daß man Verbindungen der Formel I, worin R5 Wasserstoff bedeutet, mit Verbindungen der Formel R5-Y'' (XIV), worin R5 1-6C-Alkyl bedeutet, alkyliert und gewünschtenfalls anschließend in die Salze überführt,

wobei Y, Y'', Z, Z' und Z'' geeignete Abgangsgruppen darstellen, Y' eine Abgangs- bzw. Reaktivgruppe darstellt, M für ein Alkalimetallatom (Li, Na oder K) steht, M' für das Äquivalent eines Metallatoms steht und R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 und n (sofern nicht anders definiert) die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

9. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

10. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten des Magens und/oder Darms und solcher Krankheiten, die auf einer erhöhten Magensäuresekretion beruhen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 88/01120

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC C 07 D 401/12; Int. Cl.⁴ C 07 D 491/04; A 61 K 31/415; A 61 K 31/44		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁴	C 07 D 401/00; C 07 D 491/00; A 61 K 31/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	EP, A, 0208452 (TAKEDA CHEMICAL IND.) 14 January 1987 --	1-10
A	EP, A, 0166287 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GESELLSCHAFT) 2 January 1986 --	
A	Patent Abstracts of Japan, volume 12, Nr. 56 (C-477) (2903), 19 February 1988 & JP, A, 62201885 (BANYU PHARMACEUT. CO. LTD) 5 September 1987, see the whole document --	
E	EP, A, 0298440 (HOECHST AG) 11 January 1989, see page 2, lines 3-46 -----	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ * Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
21 March 1989 (21.03.89)		20 April 1989 (20.04.89)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 8801120

SA 25890

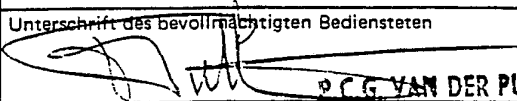
This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 13/04/89
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0208452	14-01-87	JP-A- 62116576	28-05-87
		US-A- 4738975	19-04-88
EP-A- 0166287	02-01-86	AU-A- 4364085	19-12-85
		JP-A- 61022079	30-01-86
		US-A- 4758579	19-07-88
		AU-B- 578703	03-11-88
EP-A- 0298440	11-01-89	DE-A- 3722810	19-01-89
		JP-A- 1029374	31-01-89

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 88/01120

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. 4 C 07 D 401/12; C 07 D 491/04; A 61 K 31/415; A 61 K 31/44		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 4	C 07 D 401/00; C 07 D 491/00; A 61 K 31/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	EP, A, 0208452 (TAKEDA CHEMICAL IND.) 14. Januar 1987	1-10
A	EP, A, 0166287 (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GESELLSCHAFT) 2. Januar 1986	
A	Patent Abstracts of Japan, Band 12, Nr. 56 (C-477)(2903), 19. Februar 1988 & JP, A, 62201885 (BANYU PHARMACEUT. CO. LTD) 5. September 1987, siehe das ganze Dokument	
E	EP, A, 0298440 (HOECHST AG) 11. Januar 1989, siehe Seite 2, Zeilen 3-46	

<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21. März 1989		20.04.89
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		 P.C.G. VAN DER PUTTEN

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 8801120
SA 25890

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 13/04/89
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0208452	14-01-87	JP-A- 62116576	28-05-87
		US-A- 4738975	19-04-88
EP-A- 0166287	02-01-86	AU-A- 4364085	19-12-85
		JP-A- 61022079	30-01-86
		US-A- 4758579	19-07-88
		AU-B- 578703	03-11-88
EP-A- 0298440	11-01-89	DE-A- 3722810	19-01-89
		JP-A- 1029374	31-01-89