



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27. 10. 1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

(11) DD 297 159 A5

5(51) C 07 D 233/84  
A 61 K 31/415  
A 61 K 31/10

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

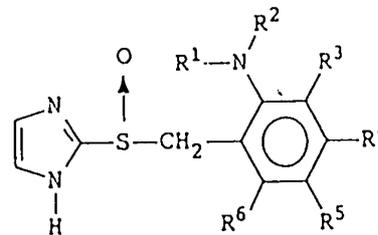
(21)	DD C 07 D / 343 397 3	(22)	10.08.90	(44)	02.01.92
(31)	209.192/1	(32)	10.08.89	(33)	JP

(71) siehe (73)  
(72) Okabe, Susumu; Masaki, Mitsuo; Yamakawa, Tomio; Matsukura, Hitoshi; Nomura, Yutaka, JP  
(73) Nippon Chemiphar Co., Ltd., 2-2-3, Iwamoto-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, JP  
(74) Rechtsanwälte und Patentanwälte, Kraus, Weisert u. Partner, Thomas-Wimmer-Ring 15, W - 8000 München 22, DE

(54) Neue Imidazolderivate, Mittel gegen Geschwüre und Verfahren zur Herstellung der neuen Imidazolderivate

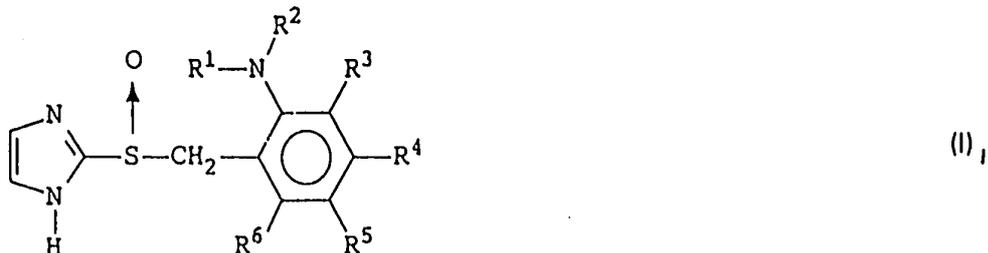
(55) Imidazolderivate; Verfahren; Herstellung; Mittel gegen Geschwüre; überschüssige Magensaftsekretion

(57) Beschrieben werden neue Imidazolderivate, ein Mittel gegen Geschwüre und ein Verfahren zur Herstellung der neuen Imidazolderivate der Formel: worin R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen steht, R<sup>2</sup> für eine Alkylgruppe mit 2-6 Kohlenstoffatomen, die mit einer Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, steht, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-6 Kohlenstoffatomen, mit Fluor substituiertes Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, oder mit Fluor substituiertes Alkoxy mit 1-6 Kohlenstoffatomen, steht. Diese Verbindungen sind dazu imstande, Geschwüre zu hemmen und insbesondere solche, die durch überschüssige Magensaftsekretion hervorgerufen werden. Formel



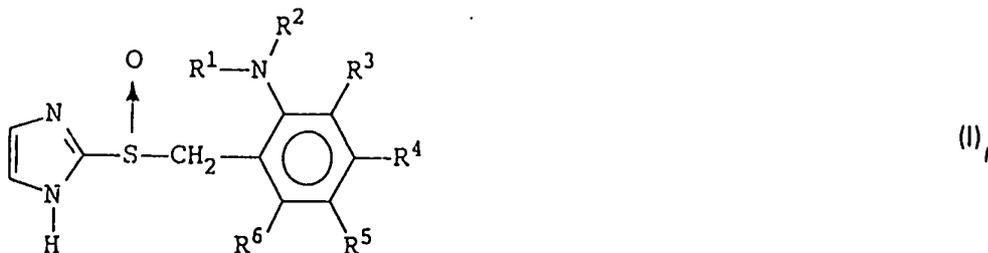
**Patentansprüche:**

1. Imidazolderivate, **gekennzeichnet durch die Formel (I)**



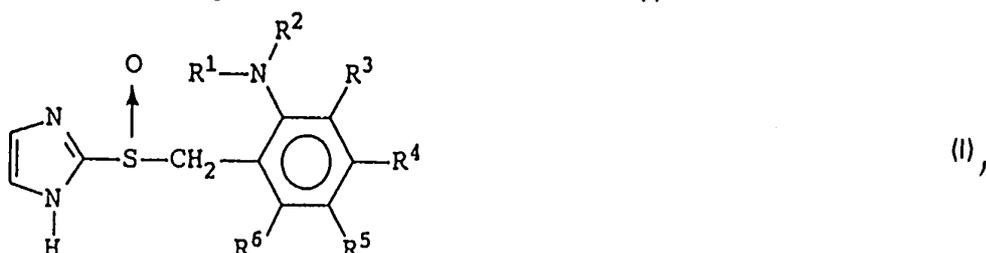
worin R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen steht, R<sup>2</sup> für eine Alkylgruppe mit 2–6 Kohlenstoffatomen, die mit einer Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, steht, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1–6 Kohlenstoffatomen, mit Fluor substituiertes Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen, oder mit Fluor substituiertes Alkoxy mit 1–6 Kohlenstoffatomen, steht.

2. Imidazolderivate nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl oder i-Hexyl steht.
3. Imidazolderivate nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die durch R<sup>2</sup> angegebene Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen an das endständige Kohlenstoffatom der genannten Alkylgruppe mit 2–6 Kohlenstoffatomen angefügt ist, und daß das genannte endständige Kohlenstoffatom nicht an das Stickstoffatom angefügt ist.
4. Imidazolderivat nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die durch R<sup>2</sup> angegebene Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy, i-Butoxy oder t-Butoxy ist, und daß die durch R<sup>2</sup> angegebene Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl oder i-Hexyl ist.
5. Imidazolderivate nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, i-Hexyl, mit Fluor substituiertes Methyl, mit Fluor substituiertes Ethyl, mit Fluor substituiertes n-Propyl, mit Fluor substituiertes i-Propyl, mit Fluor substituiertes n-Butyl, mit Fluor substituiertes i-Butyl, mit Fluor substituiertes t-Butyl, mit Fluor substituiertes n-Pentyl, mit Fluor substituiertes i-Pentyl, mit Fluor substituiertes Neopentyl, mit Fluor substituiertes n-Hexyl, mit Fluor substituiertes i-Hexyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy, i-Butoxy, t-Butoxy, Pentylloxy, Hexylloxy, mit Fluor substituiertes Methoxy, mit Fluor substituiertes Ethoxy, mit Fluor substituiertes n-Propoxy, mit Fluor substituiertes i-Propoxy, mit Fluor substituiertes n-Butoxy, mit Fluor substituiertes i-Butoxy, mit Fluor substituiertes t-Butoxy, mit Fluor substituiertes Pentylloxy oder mit Fluor substituiertes Hexylloxy stehen.
6. Mittel gegen Geschwüre, **gekennzeichnet dadurch**, daß es ein Imidazolderivat der Formel (I)



worin R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1–6 Kohlenstoffatomen steht, R<sup>2</sup> für eine Alkylgruppe mit 2–6 Kohlenstoffatomen, die mit einer Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, steht, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1–6 Kohlenstoffatomen, mit Fluor substituiertes Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen, oder mit Fluor substituiertes Alkoxy mit 1–6 Kohlenstoffatomen, steht, enthält.

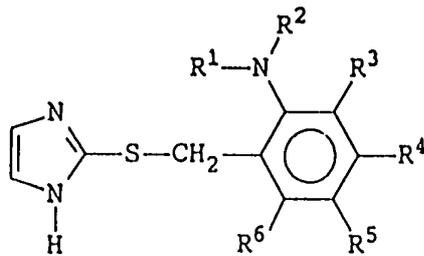
7. Mittel nach Anspruch 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß es ein Imidazolderivat der Formel (I) enthält, in der R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl oder i-Hexyl steht.
8. Mittel nach Anspruch 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß es ein Imidazolderivat der Formel (I) enthält, wobei die durch R<sup>2</sup> angegebene Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen an das endständige Kohlenstoffatom der genannten Alkylgruppe mit 2-6 Kohlenstoffatomen angefügt ist, und daß das genannte endständige Kohlenstoffatom nicht an das Stickstoffatom angefügt ist.
9. Mittel nach Anspruch 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß es ein Imidazolderivat der Formel (I) enthält, wobei die durch R<sup>2</sup> angegebene Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy, i-Butoxy oder t-Butoxy ist, und daß die durch R<sup>2</sup> angegebene Alkylgruppe mit 2-6 Kohlenstoffatomen Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl oder i-Hexyl ist.
10. Mittel nach Anspruch 6, **gekennzeichnet dadurch**, daß es ein Imidazolderivat der Formel (I) enthält, wobei R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, i-Hexyl, mit Fluor substituiertes Methyl, mit Fluor substituiertes Ethyl, mit Fluor substituiertes n-Propyl, mit Fluor substituiertes i-Propyl, mit Fluor substituiertes n-Butyl, mit Fluor substituiertes i-Butyl, mit Fluor substituiertes t-Butyl, mit Fluor substituiertes n-Pentyl, mit Fluor substituiertes i-Pentyl, mit Fluor substituiertes Neopentyl, mit Fluor substituiertes n-Hexyl, mit Fluor substituiertes i-Hexyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy, i-Butoxy, t-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, mit Fluor substituiertes Methoxy, mit Fluor substituiertes Ethoxy, mit Fluor substituiertes n-Propoxy, mit Fluor substituiertes i-Propoxy, mit Fluor substituiertes n-Butoxy, mit Fluor substituiertes i-Butoxy, mit Fluor substituiertes t-Butoxy, mit Fluor substituiertes Pentyloxy oder mit Fluor substituiertes Hexyloxy stehen.
11. Verfahren zur Herstellung von Imidazolderivaten der Formel (I):



worin R<sup>1</sup> für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen steht, R<sup>2</sup> für eine Alkylgruppe mit 2-6 Kohlenstoffatomen, die mit einer Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, steht, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-6 Kohlenstoffatomen, mit Fluor substituiertes Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, oder mit Fluor substituiertes Alkoxy mit 1-6 Kohlenstoffatomen, steht, **gekennzeichnet dadurch**, daß es folgende Stufen umfaßt:  
Umsetzung einer Verbindung der Formel (II),



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> wie oben im Zusammenhang mit der Formel (I) definiert sind und X eine Austrittsgruppe ist, mit 2-Mercaptoimidazol zur Herstellung eines Imidazolderivates der Formel (III):



(III),

worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie oben im Zusammenhang mit der Formel (I) definiert sind; und Oxidation des Imidazolderivats der Formel (III).

12. Verfahren nach Anspruch 11, **gekennzeichnet dadurch**, daß  $R^1$  für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl oder i-Hexyl steht.
13. Verfahren nach Anspruch 11, **gekennzeichnet dadurch**, daß die durch  $R^2$  angegebene Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen an das endständige Kohlenstoffatom der genannten Alkylgruppe mit 2–6 Kohlenstoffatomen angefügt ist, und daß das genannte endständige Kohlenstoffatom nicht an das Stickstoffatom angefügt ist.
14. Verfahren nach Anspruch 11, **gekennzeichnet dadurch**, daß die durch  $R^2$  angegebene Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy, i-Butoxy oder t-Butoxy ist, und daß die durch  $R^2$  angegebene Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl oder i-Hexyl ist.
15. Verfahren nach Anspruch 11, **gekennzeichnet dadurch**, daß  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, i-Hexyl, mit Fluor substituiertes Methyl, mit Fluor substituiertes Ethyl, mit Fluor substituiertes n-Propyl, mit Fluor substituiertes i-Propyl, mit Fluor substituiertes n-Butyl, mit Fluor substituiertes i-Butyl, mit Fluor substituiertes t-Butyl, mit Fluor substituiertes n-Pentyl, mit Fluor substituiertes i-Pentyl, mit Fluor substituiertes Neopentyl, mit Fluor substituiertes n-Hexyl, mit Fluor substituiertes i-Hexyl, Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy, i-Butoxy, t-Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, mit Fluor substituiertes Methoxy, mit Fluor substituiertes Ethoxy, mit Fluor substituiertes n-Propoxy, mit Fluor substituiertes i-Propoxy, mit Fluor substituiertes n-Butoxy, mit Fluor substituiertes i-Butoxy, mit Fluor substituiertes t-Butoxy, mit Fluor substituiertes Pentyloxy oder mit Fluor substituiertes Hexyloxy stehen.

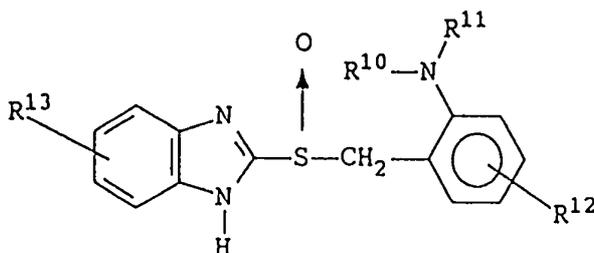
#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Imidazolderivate, ein Mittel gegen Geschwüre, das ein solches Imidazolderivat als Wirkstoff enthält sowie ein Verfahren zur Herstellung der neuen Imidazolderivate mit hemmender Wirkung gegen Geschwüre.

#### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die bekannten Lösungen, die pharmakologisch wirksame Verbindungen auf diesem Gebiet betreffen, werden im folgenden kurz erläutert.

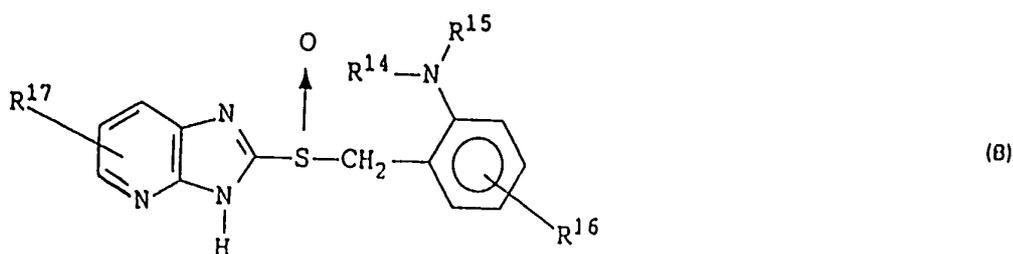
In der GB-A-2163747 werden Benzimidazolderivate der Formel (A)



(A)

beschrieben, worin  $R^{10}$  und  $R^{11}$  für Wasserstoff oder eine Niedrigalkylgruppe stehen, und eine der Gruppen  $R^{12}$  und  $R^{13}$  Halogen, Trifluormethyl, Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy, Niedrigalkoxycarbonyl oder Amino ist. Diese Verbindungen sind als Mittel gegen Geschwüre wirksam, und sie zeigen eine  $H^+ + K^+$  ATPase-Hemmwirkung.

In der EP-A-234690 werden Sulfoxide der Formel (B)



beschrieben, worin  $R^{14}$  und  $R^{15}$  für Wasserstoff oder Niedrigalkyl stehen und  $R^{16}$  und  $R^{17}$  Wasserstoff, Niedrigalkoxy oder Niedrigalkyl bedeuten. Diese Verbindungen sind ebenfalls als Mittel gegen Geschwüre geeignet, und sie zeigen eine  $H^+ + K^+$  ATPase-Hemmwirkung.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

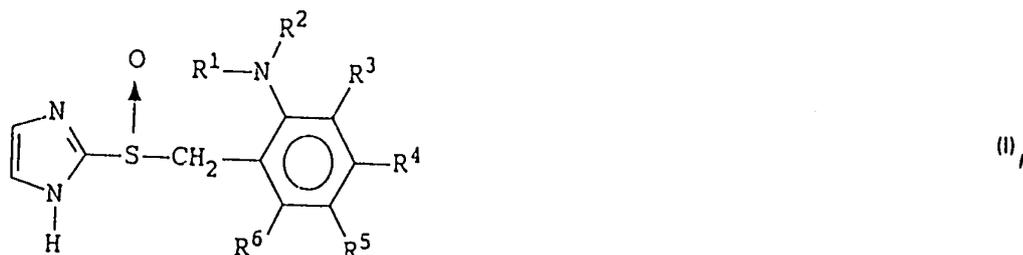
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit hoher Aktivität gegenüber Geschwüren und verbesserter Sicherheit zur Verfügung zu stellen und ein Verfahren zu ihrer Herstellung zu schaffen.

Von den Erfindern wurde festgestellt, daß neue Imidazolderivate mit der Formel (I) eine ausgezeichnete Hemmwirkung gegenüber Magensaft besitzen.

Im Gegensatz zu den oben genannten bekannten Benzimidazolderivaten und Imidazopyridinderivaten, bei denen Imidazolringe mit aromatischen Ringen kondensiert sind, haben die erfindungsgemäß hergestellten Imidazolderivate keinen aromatischen Ring, der mit einem Imidazolring kondensiert ist. Daher liegen die erfindungsgemäß hergestellten Imidazolderivate strukturell sehr fern von den oben genannten bekannten Verbindungen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Imidazolderivate sind als Mittel gegen Geschwüre geeignet und weisen eine hohe Sicherheit und eine verbesserte Stabilität, insbesondere eine ausgezeichnete Stabilität in Lösung auf.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Imidazolderivaten der Formel (I):

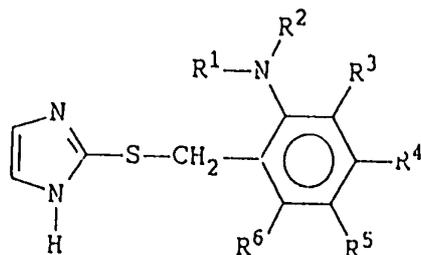


worin  $R^1$  für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen steht,  $R^2$  für eine Alkylgruppe mit 2-6 Kohlenstoffatomen, die mit einer Alkoxygruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, steht,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-6 Kohlenstoffatomen, mit Fluor substituiertes Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen, oder mit Fluor substituiertes Alkoxy mit 1-6 Kohlenstoffatomen, steht, das gekennzeichnet dadurch ist, daß es die folgenden Stufen umfaßt:

Umsetzung einer Verbindung der Formel (II):



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie oben im Zusammenhang mit der Formel (I) definiert sind und X eine Austrittsgruppe wie z. B. Halogen, Tosyloxy oder Mesyloxy ist, mit 2-Mercaptoimidazol zur Herstellung eines Imidazolderivates der Formel (III):



(III),

worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie oben im Zusammenhang mit der Formel (I) definiert sind; und Oxidation des Imidazolderivats der Formel (III).

Die obige Umsetzung zwischen einer Verbindung der Formel (I) und 2-Mercaptoimidazol kann bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur des inerten Lösungsmittels, wie Benzol, Ethanol oder Aceton durchgeführt werden. Die Umsetzung kann in Gegenwart eines alkalischen Mittels, wie NaOH, KOH,  $K_2CO_3$ ,  $NaHCO_3$  und Triethylamin, durchgeführt werden, um bei der Reaktion gebildete Säure abzufangen.

Die Oxidationsreaktion der Verbindung der Formel (III) zur Herstellung des Sulfinylderivates kann in herkömmlicher Weise durchgeführt werden. So kann beispielsweise eine Verbindung der Formel (III) mit einem Oxidationsmittel, z. B. wäßrigem Hydroperoxid in Gegenwart eines Metallions (z. B. von Vanadin, Molybdän, oder Wolfram), und eines organischen Peroxids (z. B. m-Chlorperbenzoesäure oder Tertbutylhydroperoxid), oder von Natriumhypochlorit durchgeführt werden. Die Reaktion kann in einem inerten Lösungsmittel, wie Chloroform, Dichlormethan, Methanol, oder Ethylacetat bei einer Temperatur im Bereich von  $-30^\circ C$  bis  $50^\circ C$ , vorzugsweise  $-15^\circ C$  bis  $5^\circ C$ , durchgeführt werden.

Hierin sind Beispiele für Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl und i-Hexyl. Beispiele für Alkoxy mit 1–4 Kohlenstoffatomen sind Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy, i-Butoxy, t-Butoxy und Cyclopropoxy. Beispiele für Alkyl mit 2–6 Kohlenstoffatomen sind Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl und i-Hexyl. Was die Gruppierung  $R^2$  (d. h. Alkyl mit 2–6 Kohlenstoffatomen, das mit einer Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen substituiert ist) in den Formeln (I), (II) und (III) betrifft, so ist die Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen vorzugsweise an das endständige Kohlenstoffatom (das nicht an das Stickstoffatom angefügt ist) der Alkylgruppe mit 2–6 Kohlenstoffatomen angefügt. Beispiele für Alkoxygruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen sind Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, i-Propoxy, n-Butoxy, i-Butoxy, t-Butoxy, Pentyloxy und Hexyloxy. Beispiele für die Bedeutung „mit Fluor substituiertes Alkyl“ für die Gruppierungen  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  sind mit Fluor substituiertes Methyl, mit Fluor substituiertes i-Propyl, mit Fluor substituiertes n-Butyl, mit Fluor substituiertes i-Butyl, mit Fluor substituiertes t-Butyl, mit Fluor substituiertes n-Pentyl, mit Fluor substituiertes i-Pentyl, mit Fluor substituiertes Neopentyl, mit Fluor substituiertes n-Hexyl, und mit Fluor substituiertes i-Hexyl.

Beispiele für mit Fluor substituiertes Alkoxy sind mit Fluor substituiertes Methoxy, mit Fluor substituiertes Ethoxy, mit Fluor substituiertes n-Propoxy, mit Fluor substituiertes i-Propoxy, mit Fluor substituiertes t-Butoxy, mit Fluor substituiertes Pentyloxy und mit Fluor substituiertes Hexyloxy. Beispiele für das Halogenatom sind das Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome.

Die folgenden Verbindungen stellen Beispiele für die erfindungsgemäß hergestellten Imidazolderivate dar.

Repräsentative Beispiele der Imidazolderivate der Formel (I) sind solche, bei denen  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie in Tabelle 1 definiert sind.

Tabelle 1

Nr.	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$	$R^6$
1	H	$CH_2CH_2OMe$	H	H	H	H
2	H	$CH_2CH_2OMe$	H	H	Me	H
3	H	$CH_2CH_2OMe$	H	H	H	Me
4	Me	$CH_2CH_2OMe$	H	H	H	H
5	H	$CH_2CH_2OEt$	H	H	H	H
6	H	$(CH_2)_3OMe$	H	H	H	H
7	H	$CH_2CH_2Oi-Pr$	H	H	H	H
8	H	$(CH_2)_3OEt$	H	H	OMe	H
9	H	$(CH_2)_4OMe$	H	$OCF_3$	H	H
10	H	$CH_2CH_2OPr$	OMe	OMe	H	H
11	Me	$CH_2CH_2OBu$	H	Cl	H	H
12	H	$CH_2CH_2OEt$	H	H	Me	H
13	H	$CH_2CH_2OMe$	H	Me	OMe	Me
14	H	$CH_2CH_2OEt$	H	Me	OMe	Me
15	H	$CH_2CH_2OMe$	H	Cl	OMe	H
16	H	$CH_2(CH_2)_3OMe$	H	$CF_3$	OMe	H

H: Wasserstoff, Me: Methyl, Et: Ethy. Pr: Propyl, i-Pr: Isopropyl, Bu: Butyl,  $CF_3$ : Trifluormethyl.

Bei einer repräsentativen Verbindung der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel (I) wurde die pharmakologischen Aktivitäten wie folgt bestimmt.

**(1) H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase-Hemmwirkungen (Test 1)**

Nach der Methode von Forte et al. (J. Applied Physiol., 32, 714-717 [1972]), wurde eine Kaninchenmagenschleimhaut isoliert. Ein Vesikel, der H<sup>+</sup> + K<sup>+</sup> ATPase enthielt, wurde durch Zentrifugieren der Zellen in Ficoll bei einem diskontinuierlichen Dichtegradienten hergestellt (gemäß G. Saccomani et al [Biochim. Biophys. Acta, 465, 311-330 (1977)]). Nach 25minütigem Inkubieren des Enzyms bei Raumtemperatur in 0,5 ml einer Lösung, die 5 mM Imidazolpuffer (pH 6,0) und  $2 \times 10^{-4}$  M 2-[2-(2-Methoxyethylamin)benzylsulfinyl]-Imidazol (die Verbindung des Beispiels 1; Testverbindung) enthielt, wurde das Gemisch auf 37°C erhitzt. Das Gemisch wurde sodann weitere 5 Minuten lang stehengelassen. Zu dem Gemisch wurden 0,5 ml einer Lösung gegeben, die 4 mM Magnesiumchlorid, 80 mM Imidazolpuffer (pH 7,4), 20 mM Kaliumchlorid und 4 mM ATP enthielt. Das resultierende Gemisch wurde 15 Minuten bei 37°C umgesetzt und sodann mit 1 ml 24%iger Trichloressigsäure versetzt, um die Reaktion zum Abbruch zu bringen. Der freigesetzte anorganische Phosphor wurde nach der von Taussky und Shorr (J. Biol. Chem., 202, 675-685 [1953]) vorgeschlagenen Methode quantitativ bestimmt.

Die obige Verfahrensweise wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß kein Kaliumchlorid bei der Bestimmung verwendet wurde und daß die ATP-Werte die Aktivitätswerte in Abwesenheit von Kaliumchlorid sind. Die angestrebte K<sup>+</sup>-abhängige ATPase-Aktivität wurde in der Weise errechnet, daß der in Abwesenheit von KCl errechnete Wert für die ATPase-Aktivität von dem in Gegenwart von KCl bestimmten Wert für die ATPase-Aktivität abgezogen wurde.

Als Ergebnis dieser Messung wurde festgestellt, daß der Wert für die H<sup>+</sup> + K<sup>+</sup> ATPase-Hemmwirkung der Testverbindung (Verbindung des Beispiels 1) 73,1% betrug.

**(2) H<sup>+</sup> + K<sup>+</sup> ATPase-Hemmwirkung (Test 2)**

Das Enzym wurde auf die gleiche Weise hergestellt, wie es im obigen Test 1 beschrieben wurde. Nach 25minütigem Inkubieren des Enzyms bei Raumtemperatur in 0,5 ml einer Lösung, die 5 mM Imidazolpuffer (pH 6,0 oder pH 7,4) und verschiedene Konzentrationen der Testverbindung enthielt, wurde das Gemisch auf 37°C erhitzt. Das Gemisch wurde sodann weitere 5 Minuten lang stehengelassen. Der Wert für die H<sup>+</sup> + K<sup>+</sup> ATPase-Hemmwirkung jeder Testverbindung wurde in der gleichen Weise, wie im obigen Test 1 beschrieben, bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

**Tabelle 2**

Testverbindung	H <sup>+</sup> + K <sup>+</sup> ATPase-Hemmwirkung IC <sub>50</sub> (µM)	
	pH 6,0	pH 7,4
Beispiel 1	43	180
Beispiel 2	46	190
Beispiel 3	25	mehr als 300
Beispiel 4	4,4	26
Beispiel 5	22	53
Beispiel 6	13	60
Beispiel 7	18	94
Beispiel 8	0,46	11

**(3) Hemmwirkung gegen die Magensäuresekretion (Test I)**

Männliche Donryu-Ratten mit einem Körpergewicht von 200 bis 250 g wurden 24 Stunden lang (unter freiem Zutritt zu Wasser) nach der herkömmlichen Methode (Shay, H. et al., Gastroenterology, 5, 43-61 [1945]) fasten gelassen. Unter Ethernarkose wurde der Pylorus abgebunden und 2-[2-(2-Methoxyethylamin)benzylsulfinyl]-Imidazol (Verbindung des Beispiels 1; Testverbindung) wurde intraduodenal verabreicht. Vier Stunden später wurden die einzelnen Ratten getötet, und der Magen wurde entfernt, um den Magensaft zu sammeln. Die Hemmwirkung wurde in der Weise bestimmt, daß die Säureabgabe, bestimmt durch Titration mit 0,1-N Natriumhydroxidlösung zum pH 7,0 mittels einer automatischen Titriervorrichtung, mit dem entsprechenden Wert einer Kontrollratte verglichen wurde, welcher in der gleichen Weise erhalten worden war, jedoch mit der Ausnahme, daß nur der Träger allein verabreicht wurde.

Als Ergebnis dieser Messung wurde die Hemmwirkung der Testverbindung (Verbindung des Beispiels 1) zu 75,9% und 94,5% bei einer Dosis von 10 mg/kg bzw. 30 mg/kg bestimmt.

**(4) Hemmwirkung gegen die Magensäuresekretion (Test II)**

Hunde mit einer Heidenhain-Tasche, die von männlichen Beagle-Hunden herrührten, wurden fasten gelassen. Den Hunden wurde sodann intravenös Histaminhydrochlorid (Auslöser für die Magensäuresekretion) kontinuierlich mit einer Dosis von 160 µg/kg/hr verabreicht. Der Magensaft wurde in Intervallen von 15 Minuten gesammelt, um die Magensäuremenge und die Säureabgabe zur Bestimmung der Menge der Säuresekretion (mEq/15 min) zu messen.

Die Testverbindung wurde den Hunden eine Stunde nach Beginn der Histaminverabreichung intravenös verabreicht.

Die Hemmwirkung wurde dadurch bestimmt, daß man die Menge der sezernierten Säure zwischen dem Wert vor dem Arzneimittel (kurz vor der Verabreichung des Arzneimittels) und dem Wert nach dem Arzneimittel (30 Minuten nach Verabreichung des Arzneimittels) verglich.

Die bei einer Dosis von 3 mg/kg erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3

Testverbindung	Unterdrückungswirkung (%)
Beispiel 1	89
Beispiel 2	97
Beispiel 3	85
Beispiel 4	89
Beispiel 5	98
Beispiel 6	92

In einem weiteren Versuch wurden die Testverbindungen oral 2 Stunden vor Beginn der Verabreichung des Histamins verabreicht, und die Hemmwirkung wurde dadurch bestimmt, daß man die Menge der sezernierten Säure mit der entsprechenden Menge bei einem Kontrollhund, der auf gleiche Weise behandelt worden war, jedoch mit der Ausnahme, daß das Vehikel allein verabreicht worden war, verglich. Die bei einer Dosis von 10 mg/kg erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4

Testverbindung	Unterdrückungswirkung (%)
Beispiel 3	100
Beispiel 8	100

#### Test auf akute Toxizität

Männliche SD-Ratten mit einem Körpergewicht von etwa 190g wurden oral mit der Verbindung gemäß Beispiel 8 behandelt. Die Ratten wurden anschließend 2 Tage lang beobachtet. Es wurde gefunden, daß der MLD 1000 mg/kg oder mehr betrug. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen (I) können entweder oral oder parenteral verabreicht werden. Präparateformen für die orale Verabreichung können z. B. Tabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirups und dergleichen sein. Präparateformen für die parenterale Verabreichung können z. B. injizierbare Präparate und dergleichen sein. Für die Herstellung dieser Präparate können üblicherweise verwendete Exzipientien, Sprengmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Pigmente, Verdünnungsmittel und dergleichen eingesetzt werden. Die Exzipientien können z. B. Dextrose, Lactose und dergleichen sein. Stärke, Carboxymethylcellulosecalcium und dergleichen können als Sprengmittel verwendet werden. Magnesiumstearat, Talk und dergleichen können als Gleitmittel verwendet werden. Die Bindemittel können Hydroxypropylcellulose, Gelatine, Polyvinylpyrrolidion und dergleichen sein. Die Dosis kann üblicherweise etwa 1 mg/Tag bis 50 mg/Tag im Falle eines injizierbaren Präparats sein und etwa 10 mg/Tag bis etwa 500 mg/Tag im Falle eines oralen Präparats sein. Beide Werte sind auf den Erwachsenen bezogen. Die Dosis kann entsprechend dem Alter und anderen Zuständen entweder erhöht oder vermindert werden.

#### Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird in den Beispielen erläutert.

##### Beispiel 1

#### 2-[2-(2-Methoxyethylamino)benzylsulfinyl]-imidazol

##### (i) Methyl-2-methoxyacetamidobenzoat

Zu einer Lösung von 3,02 g (20 mmol) Methylantranilat in 30 ml Methylenchlorid wurden 2,22 g (22 mmol) Triethylamin gegeben. In das Gemisch wurde tropfenweise, unter Köhlen mit Eis, eine Lösung von 2,39 g (22 mmol) Methoxyacetylchlorid in 15 ml Methylenchlorid eingetragen. Das resultierende Gemisch wurde hierauf 1 Stunde lang gerührt. Nach der Zugabe von Eis wurde das gerührte Gemisch durch Zugabe von 1 N wäßriger Natriumhydroxidlösung alkalisch gemacht und hierauf mit Chloroform extrahiert. Der organische Teil wurde gesammelt und nacheinander mit 3 N HCl, 6 N HCl, Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen. Der gewaschene Chloroformteil wurde auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, wodurch 3,6 g der gewünschten Verbindung erhalten wurden.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

3,56 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,9–8,8 (m, 4H)

##### (ii) 2-(2-Methoxyethylamino)benzyl-Alkohol

Zu einer Suspension von 912 mg (24 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) wurde tropfenweise eine Lösung von 3,6 g (16,1 mmol) von Methyl-2-methoxyacetamidobenzoat, das wie oben unter (i) erhalten worden war, in 10 ml trockenem THF unter Rühren und Eiskühlung im Verlauf von 10 Minuten gegeben. Das Gemisch wurde hierauf 1 Stunde lang gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde eine gesättigte wäßrige Natriumsulfatlösung zugesetzt. Der organische Teil wurde gesammelt und unter vermindertem Druck gebracht, um das Lösungsmittel abzudestillieren. Der Rückstand wurde durch Silicagelsäulenchromatographie gereinigt, wodurch 1,2 g der gewünschten Verbindung als farbloses Öl erhalten wurden.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

3,38 (s, 3H), 3,2–3,4 (m, 2H), 3,5–3,7 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,5–7,3 (m, 4H)

**(iii) 2-[2-(2-Methoxyethylamino)benzylthio]-imidazol**

Zu einer Lösung von 1,2 g (6,6 mmol) von 2-(2-Methoxyethylamino)benzyl-Alkohol, das wie oben unter (ii) erhalten worden war, in 10 ml Methylenchlorid wurde tropfenweise eine Lösung von 0,62 ml (8,6 mmol) Thionylchlorid in 2 ml Methylenchlorid unter Rühren und Eiskühlung im Verlauf von 10 Minuten gegeben. Nach 15minütigem Rühren des Gemisches bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem erhaltenen Rückstand wurden 1,32 g (13,2 mmol) 2-Mercaptoimidazol und 10 ml Ethanol gegeben. Das resultierende Gemisch wurde hierauf 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abdestilliert. Nach der Zugabe von Eis wurde der Rückstand durch Zugabe von 1 N wäßriger Natriumhydroxidlösung alkalisch gemacht und hierauf mit Chloroform extrahiert. Der organische Teil wurde gesammelt und mit Wasser und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen. Der gewaschene Chloroformteil wurde auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde sodann durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Silicagelsäulenchromatographie gereinigt, wodurch 1,52 g der gewünschten Verbindung als farbloses Öl erhalten wurden.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

δ = 3,44 (s, 3H), 3,2–3,5 (m, 2H), 3,6–3,8 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 6,4–7,2 (m, 4H), 7,00 (s, 2H)

**(iv) 2-[2-(2-Methoxyethylamino)benzylsulfanyl]-imidazol**

1,45 g (5,5 mmol) 2-[2-(2-Methoxyethylamino)benzylthio]-imidazol, erhalten, wie oben unter (iii) beschrieben, wurden in einem Gemisch aus 13 ml Methylenchlorid, 13 ml Methanol und 1,3 ml Essigsäure aufgelöst. Zu dem resultierenden Gemisch wurden 2,6 ml 35%iges wäßriges Hydroperoxid und 37 mg Ammoniummetavanadat unter Eiskühlung gegeben. Sodann wurde das erhaltene Gemisch 2,5 Stunden bei der gleichen Temperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zu dem gerührten Gemisch zugegeben. Hierauf wurde das resultierende Gemisch mit Chloroform extrahiert. Der organische Teil wurde gesammelt und mit 1 N wäßriger Natriumhydroxidlösung weiter extrahiert. Der wäßrige Teil wurde durch Zugabe von 20%iger wäßriger Ammoniumchloridlösung ammoniakalkalisch gemacht. Das abgeschiedene ölige Produkt wurde mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformteil wurde mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und sodann wurde der Rückstand aus Ether kristallisiert, wodurch 760 mg der gewünschten Verbindung als weißes kristallines Pulver erhalten wurden.

IR ν (KBr): cm<sup>-1</sup>

3390, 1605, 1585, 1525, 1475, 1310, 1105, 1000, 885, 745, 505

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD = 1/1 v/v): δ

3,04–3,38 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,44–3,70 (m, 2H),  
4,26 und 4,56 (jedes d, 2H, J = 14 Hz), 5,08 (m, 1H), 6,4–7,3 (m, 6H)

Fp.: 126–128°C (Zers.)

**Beispiel 2****2-[2-(2-Isopropoxyethylamino)benzylsulfanyl]-imidazol****(i) Isopropoxyessigsäure**

8,4 g Natriummetall wurden in 160 ml Isopropylalkohol unter Erhitzen aufgelöst. Zu der resultierenden Lösung wurde eine Lösung von 20,9 g Bromessigsäure in 20 ml Isopropylalkohol von ungefähr 50°C im Verlauf von 10 Minuten gegeben. Das resultierende Gemisch wurde sodann am Rückfluß 1 Stunde lang erhitzt. Nach der Zugabe von konzentrierter Salzsäure wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem Rückstand wurde Ether gegeben, und das daraufhin ausgefallene anorganische Salz wurde abfiltriert. Das erhaltene Filtrat wurde auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Der Ether wurde abdestilliert, und der Rückstand wurde unter vermindertem Druck destilliert, wodurch 5,37 g der gewünschten Verbindung als schwach gelbes Öl erhalten wurden. (Ausbeute 30,3%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

1,23 (d, 6H, J = 6 Hz), 3,73 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 8,79 (bs, 1H)

Kp.: 83–87°C/5–6 mm Hg

**(ii) Isopropoxyacetylchlorid**

Ein Gemisch aus 5,37 g (46 mmol) Isopropoxyessigsäure und 3,7 ml Thionylchlorid wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und hierauf 1,5 Stunden lang auf 55°C erhitzt und weitergerührt. Die resultierende Lösung wurde unter vermindertem Druck destilliert, wodurch 4,43 g der gewünschten Verbindung als farbloses Öl erhalten wurden. (Ausbeute: 71,3%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

1,21 (d, 6H, J = 6 Hz), 3,72 (m, 1H), 4,40 (s, 2H)

Kp.: 70°C/77 mm Hg

**(iii) Methyl-(2-isopropoxyacetamido)benzoat**

Zu einer Lösung von 4,90 g (33 mmol) Methylanthranilat und 6,1 ml Triethylamin in 50 ml Dichlormethan wurde tropfenweise eine Lösung von 4,43 g (33 mmol) Isopropoxyacetylchlorid in 20 ml Dichlormethan unter Eiskühlung im Verlauf von 15 Minuten gegeben. Das resultierende Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde

nacheinander mit 5%iger wäßriger Natriumcarbonatlösung, 3N Salzsäure und 5%iger wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen, und schließlich auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wodurch 5,59g der gewünschten Verbindung als schwach braunes Öl zurückblieben. (Ausbeute: 68,6%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

1,20 (d, 6H, J = 6Hz), 3,74 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 6,9–8,8 (m, 4H), 11,74 (bs, 1H)

**(iv) 2-(2-Isopropoxyethylamino)benzyl-Alkohol**

Zu einer Suspension von 2,12g Lithiumaluminiumhydrid in 50ml THF wurde tropfenweise eine Lösung von 5,59g Methyl-(2-isopropoxyacetamido)benzoat in 20ml THF unter Eiskühlung im Verlauf von 15 Minuten gegeben. Das Gemisch wurde sodann 1 Stunde lang am Rückfluß erhitzt. Zu dem resultierenden Gemisch wurde unter Eiskühlung eine gesättigte wäßrige Natriumsulfatlösung gegeben, um überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid zu zersetzen. Der organische Teil wurde gesammelt, und das Lösungsmittel wurde entfernt. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgelöst. Die resultierende Lösung wurde mit Wasser gewaschen und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde abdestilliert, wodurch 5,19g der gewünschten Verbindung (Reinheit: 89,7%) als schwach braunes Öl zurückbleiben.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

1,17 (d, 6H, J = 6Hz), 3,28 (t, 2H, J = 5Hz), 3,3–3,8 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 6,4–7,3 (m, 4H)

**(v) 2-[2-(2-Isopropoxyethylamino)benzylthio]-imidazol**

Zu einer Lösung von 5,19g (22mmol) 2-(2-Isopropoxyethylamino)benzyl-Alkohol, erhalten wie oben unter (iv) beschrieben, in 50ml Dichlormethan wurde tropfenweise eine Lösung von 2,4ml Thionylchlorid in 10ml Dichlormethan unter Eiskühlung im Verlauf von 10 Minuten gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 30 Minuten lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wodurch ein schwach gelbes kristallines Produkt erhalten wurde. Das kristalline Produkt wurde zu einer Lösung von 2,66g 2-Mercaptoimidazol in 27ml Ethanol im Verlauf von 15 Minuten gegeben, und sodann wurde das Gemisch 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Ethanol wurde abdestilliert. Zu dem Rückstand wurden Chloroform und 5%ige wäßrige Natriumcarbonatlösung gegeben. Der organische Teil wurde gesammelt und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silicagelsäulenchromatographie gereinigt und aus Ether/Hexan kristallisiert, wodurch 2,40g der gewünschten Verbindung als weißes kristallines Pulver erhalten wurden. (Ausbeute: 37,0%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

1,20 (t, 6H, J = 6Hz), 3,34 (t, 2H, J = 5Hz), 3,4–3,9 (m, 3H), 4,12 (s, 2H), 6,3–7,3 (m, 4H), 6,98 (s, 2H)

**(vi) 2-[2-(2-Isopropoxyethylamino)benzylsulfinyl]-imidazol**

1,50g (5,2mmol) 2-[2-(2-Isopropoxyethylamino)benzylthio]-imidazol wurden in einem Gemisch aus 15ml Dichlormethan, 15ml Methanol und 1,5ml Essigsäure aufgelöst. Zu dem resultierenden Gemisch wurden 2,3ml 35%iges wäßriges Hydroperoxid und 48mg Ammoniummetavanadat unter Eiskühlung gegeben. Hierauf wurde das Gemisch 2 Stunden unter Eiskühlung gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde 5%ige wäßrige Natriumcarbonatlösung zu dem gerührten Gemisch gegeben. Der organische Teil wurde gesammelt und mit 20ml wäßriger 0,2N Natriumhydroxidlösung extrahiert. Zu der gesammelten wäßrigen Portion wurde in kleinen Teilmengen 60ml wäßrige 1N Ammoniumchloridlösung gegeben. Das abgeschiedene ölige Produkt wurde mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wurde auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und sodann wurde das Chloroform abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Ether kristallisiert, wodurch 1,20g der gewünschten Verbindung als weißes kristallines Pulver erhalten wurden. (Ausbeute: 75,8%)

IR ν(KBr): cm<sup>-1</sup>

3360, 2970, 2950, 2850, 1600, 1580, 1520, 1460, 1320, 1310, 1265, 1150, 1130, 1100, 1080, 1035, 750, 500

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD = 1/1 v/v): δ

1,21 (d, 6H, J = 6Hz), 3,26 (t, 2H, J = 5Hz), 3,5–3,8 (m, 3H), 4,31 (d, 1H, J = 14Hz), 4,54 (d, 1H, J = 14Hz), 6,4–7,3 (m, 4H), 7,21 (s, 2H)

Fp.: 140–142°C (Zers.)

**Beispiel 3**

**2-[2-(2-Methoxyethylamino)-5-methylbenzylsulfinyl]-imidazol**

**(I) Methyl-(2-methoxyacetamido-5-methyl)benzoat**

Zu einer Lösung von 4,00g (24mmol) Methyl-5-methylantranilat und 5,2ml Triethylamin in 40ml Dichlormethan wurde tropfenweise eine Lösung von 3,42g (32mmol) Methoxyacetylchlorid in 10ml Dichlormethan unter Eiskühlung im Verlauf von 15 Minuten gegeben. Das resultierende Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nacheinander mit 5%iger wäßriger Natriumcarbonatlösung, 3N Salzsäure und 5%iger wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen und sodann auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wodurch 5,50g der gewünschten Verbindung als schwach braune Kristalle erhalten wurden. (Ausbeute: 95,7%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

2,33 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 7,1–8,7 (m, 3H)

**(ii) 2-(2-Methoxyethylamino)-5-methylbenzylalkohol**

Zu einer Suspension von 1,76 g Lithiumaluminiumhydrid in 55 ml THF wurde tropfenweise eine Lösung von 5,50 g (23 mmol) Methyl-(2-methoxyacetamido-5-methyl)benzoat in 20 ml THF unter Eiskühlung im Verlauf von 15 Minuten gegeben. Das Gemisch wurde sodann 1 Stunde lang am Rückfluß erhitzt. Zu dem resultierenden Gemisch wurde gesättigte wäßrige Natriumsulfatlösung unter Eiskühlung zugesetzt, um überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid zu zersetzen. Der organische Teil wurde gesammelt, und das Lösungsmittel wurde entfernt. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgelöst. Die resultierende Lösung wurde mit Wasser gewaschen und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde abdestilliert, wodurch 4,88 g der gewünschten Verbindung (Reinheit: 92,7 %) als schwach braunes Öl zurückblieben.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

2,23 (s, 3H), 3,1–3,7 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 6,4–7,1 (m, 3H)

**(iii) 2-[2-(2-Methoxyethylamino)-5-methylbenzylthio]-imidazol**

Zu einer Lösung von 4,88 g (23 mmol) 2-(2-Methoxyethylamino)-5-methylbenzylalkohol, erhalten wie oben unter (ii) beschrieben, in 50 ml Dichlormethan wurde tropfenweise eine Lösung von 2,5 ml Thionylchlorid in 10 ml Dichlormethan unter Eiskühlung im Verlauf von 15 Minuten gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wodurch ein öliges Produkt zurückblieb. Das ölige Produkt wurde in 15 ml Dichlormethan aufgelöst. Die Dichlormethanlösung wurde zu einer Lösung von 2,78 g 2-Mercaptoimidazol in 30 ml Ethanol im Verlauf von 15 Minuten gegeben, worauf das Gemisch 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das Ethanol wurde abdestilliert. Zu dem Rückstand wurden Chloroform und 5%ige wäßrige Natriumcarbonatlösung gegeben. Der organische Teil wurde gesammelt und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silicagelchromatographie gereinigt und aus Ether/Hexan kristallisiert, wodurch 4,91 g der gewünschten Verbindung als schwach braunes Kristallpulver erhalten wurden. (Ausbeute: 76,4%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

δ = 2,15 (s, 3H), 3,35 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,43 (s, 3H), 3,72 (t, 2H, J = 5 Hz), 4,11 (s, 2H), 6,4–7,0 (m, 3H), 7,01 (s, 2H)

**(iv) 2-[2-(2-Methoxyethylamino)-5-methylbenzylsulfanyl]-imidazol**

1,50 g (5,4 mmol) 2-[2-(2-Methoxyethylamino)-5-methylbenzylthio]-imidazol wurden in einem Gemisch aus 15 ml Dichlormethan, 15 ml Methanol und 1,5 ml Essigsäure aufgelöst. Zu dem resultierenden Gemisch wurden 2,3 ml 35%iges wäßriges Hydroperoxid und 46 mg Ammoniummetavanadat unter Eiskühlung gegeben. Sodann wurde das erhaltene Gemisch 2 Stunden unter Eiskühlung gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde 5%ige wäßrige Natriumcarbonatlösung zu dem gerührten Gemisch gegeben. Der organische Teil wurde gesammelt und mit 20 ml wäßriger 0,05 N Natriumhydroxidlösung gewaschen und hierauf mit 10 ml wäßriger 1 N Natriumhydroxidlösung extrahiert. Zu dem gesammelten wäßrigen Teil wurden in kleinen Teilmengen 40 ml wäßrige 1 N Ammoniumchloridlösung gegeben. Das abgeschiedene Kristallprodukt wurde durch Filtration gesammelt und mit genügend Ether und Wasser gewaschen. Auf diese Weise wurden 1,04 g der gewünschten Verbindung als schwach braunes Kristallpulver erhalten. (Ausbeute: 65,5%)

IR  $\nu$  (KBr): cm<sup>-1</sup>

3320, 2990, 2910, 2850, 2810, 1600, 1525, 1475, 1440, 1420, 1310, 1125, 1110, 1020, 970, 795, 785

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD = 1/1 v/v): δ

2,14 (s, 3H), 3,24 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,42 (s, 3H), 3,64 (t, 2H, J = 5 Hz), 4,30 (d, 1H, J = 13 Hz), 4,50 (d, 1H, J = 13 Hz), 6,4–7,1 (m, 3H), 7,23 (s, 2H)

Fp.: 147–149°C (Zers.)

**Beispiel 4****2-[2-(2-Methoxyethylamino)-6-methylbenzylsulfanyl]-imidazol****(i) Methyl-(2-methoxyacetamido-6-methyl)benzoat**

Zu einer Lösung von 5,00 g (30 mmol) Methyl-(2-amino-6-methyl)benzoat und 5,0 g Triethylamin in 50 ml Dichlormethan wurde tropfenweise eine Lösung von 4,67 g (43 mmol) Methoxyacetylchlorid in 10 ml Dichlormethan unter Eiskühlung im Verlauf von 15 Minuten gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das gerührte Gemisch wurde nacheinander mit Wasser, 3 N Salzsäure und Wasser gewaschen, und hierauf auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde abdestilliert, wodurch 7,67 g der gewünschten Verbindung als schwach braunes Öl zurückblieben. (Reinheit: 93,6%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

δ = 2,44 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 6,8–7,3 (m, 3H)

**(ii) 2-(2-Methoxyethylamino)-6-methylbenzylalkohol**

Zu einer Suspension von 2,28 g Lithiumaluminiumhydrid in 45 ml trockenem Ether wurde tropfenweise eine Lösung von 7,76 g (30 mmol) Methyl-(2-methoxyacetamido-6-methyl)benzoat, erhalten wie oben unter (i) beschrieben, in 20 ml trockenem Ether unter Eiskühlung im Verlauf von 20 Minuten gegeben. Das Gemisch wurde sodann 1 Stunde lang am Rückfluß erhitzt. Zu dem resultierenden Gemisch wurde gesättigte wäßrige Natriumsulfatlösung unter Eiskühlung zugesetzt, um überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid zu zersetzen. Der organische Teil wurde gesammelt und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wodurch 5,42 g der gewünschten Verbindung als schwach braune Kristalle zurückblieben. (Ausbeute: 91,7%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

2,31 (s, 3H), 3,27 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,36 (s, 3H), 3,60 (t, 2H, J = 5 Hz), 4,69 (s, 2H), 6,3–7,2 (m, 3H)

**(iii) 2-[2-(2-Methoxyethylamino)-6-methyl]benzylthio]imidazol**

Zu einer Lösung von 5,42 g (28 mmol) 2-(2-Methoxyethylamino)-6-methylbenzylalkohol in 55 ml Dichlormethan wurde tropfenweise eine Lösung von 2,7 ml Thionylchlorid in 10 ml Dichlormethan unter Eiskühlung im Verlauf von 10 Minuten gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 30 Minuten lang unter Eiskühlung gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wodurch ein schwach gelbes kristallines Produkt erhalten wurde. Das kristalline Produkt wurde zu einer Lösung von 3,36 g 2-Mercaptoimidazol in 35 ml Ethanol im Verlauf von 15 Minuten gegeben, und das erhaltene Gemisch wurde hierauf bei Raumtemperatur 30 Minuten lang gerührt. Das Ethanol wurde abdestilliert. Zu dem Rückstand wurden Chloroform und 5%ige wäßrige Natriumcarbonatlösung gegeben. Der organische Teil wurde gesammelt und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silicagelsäulenchromatographie gereinigt und aus Ether/Hexan kristallisiert, wodurch 5,27 g der gewünschten Verbindung als weiße Kristalle erhalten wurden. (Ausbeute: 68,4%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

2,21 (s, 3H), 3,32 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,42 (s, 3H), 3,71 (t, 2H, J = 5 Hz), 4,20 (s, 2H), 6,3–7,1 (m, 3H), 7,03 (s, 2H)

**(iv) 2-[2-(2-Methoxyethylamino)-6-methylbenzylsulfanyl]-imidazol**

1,50 g (5,4 mmol) 2-[2-(2-Methoxyethylamino)-6-methylbenzylthio]-imidazol wurden in einem Gemisch aus 15 ml Chloroform, 15 ml Methanol und 1,5 ml Essigsäure aufgelöst. Zu dem resultierenden Gemisch wurden 2,3 ml 35%iges wäßriges Hydroperoxid und 48 mg Ammoniummetavanadat unter Eiskühlung gegeben. Hierauf wurde das erhaltene Gemisch 1,5 Stunden lang unter Eiskühlung gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde 5%ige wäßrige Natriumcarbonatlösung zu dem gerührten Gemisch zugesetzt. Der organische Teil wurde gesammelt und mit 20 ml wäßriger 0,05 N Natriumhydroxidlösung gewaschen und sodann mit 20 ml wäßriger 0,5 N Natriumhydroxidlösung extrahiert. Zu dem gesammelten wäßrigen Teil wurden in Teilmengen 15 ml wäßrige 1 N Ammoniumchloridlösung gegeben. Das abgeschiedene ölige Produkt wurde mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand wurde aus Ether kristallisiert, wodurch 1,09 g der gewünschten Verbindung als weißes kristallines Pulver erhalten wurden. (Ausbeute: 68,7%)

IR (KBr): cm<sup>-1</sup>

3340, 2870, 1585, 1520, 1470, 1440, 1305, 1105, 1020, 960, 770

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD = 2/1 v/v): δ

2,22 (s, 3H), 3,1–3,8 (m, 4H), 3,42 (s, 3H), 4,39 (d, 1H, J = 14 Hz), 4,62 (d, 1H, J = 14 Hz), 6,4–7,2 (m, 3H), 7,27 (s, 2H)

Fp.: 129–132 °C (Zers.)

**Beispiel 5****2-[2-(2-Ethoxyethylamino)benzylsulfanyl]-imidazol****(i) Methyl-(2-ethoxyacetamido)benzoat**

Zu einer Lösung von 4,53 g (30 mmol) Methylantranilat und 6,1 ml Triethylamin in 50 ml Dichlormethan wurde tropfenweise eine Lösung von 4,41 g (36 mmol) Ethoxyacetylchlorid in 10 ml Dichlormethan unter Eiskühlung im Verlauf von 15 Minuten gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Das gerührte Gemisch wurde nacheinander mit Wasser, 4 N Salzsäure und 5%iger wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen und sodann auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wodurch 7,66 g der gewünschten Verbindung (Reinheit: 92,8%) als schwach braunes Öl zurückblieben.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

1,37 (t, 3H, J = 7 Hz), 3,70 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,93 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 6,9–8,8 (m, 4H)

**(ii) 2-(2-Ethoxyethylamino)benzylalkohol**

Zu einer Suspension von 3,42 g Lithiumaluminiumhydrid in 90 ml THF wurde tropfenweise eine Lösung von 7,66 g (30 mmol) Methyl-(2-ethoxyacetamido)benzoat, erhalten wie oben unter (i) beschrieben, in 15 ml THF unter Eiskühlung im Verlauf von 10 Minuten gegeben. Das Gemisch wurde sodann am Rückfluß 1 Stunde lang bei 70 °C erhitzt. Zu dem resultierenden Gemisch wurde gesättigte wäßrige Natriumsulfatlösung unter Eiskühlung zugesetzt, um überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid zu zersetzen. Der organische Teil wurde gesammelt, und das Lösungsmittel wurde entfernt. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgelöst. Die resultierende Lösung wurde mit Wasser gewaschen und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde abdestilliert, wodurch 5,27 g der gewünschten Verbindung als farbloses Öl zurückblieben. (Ausbeute: 90,1%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

1,20 (t, 3H, J = 7 Hz), 3,30 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,53 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,66 (t, 2H, J = 5 Hz), 4,62 (s, 2H), 6,4–7,4 (m, 4H)

**(iii) 2-[2-(2-Ethoxyethylamino)benzylthio]-imidazol**

Zu einer Lösung von 5,27 g (27 mmol) 2-(2-Ethoxyethylamino)benzylalkohol in 50 ml Dichlormethan wurde tropfenweise eine Lösung von 3,0 ml Thionylchlorid in 10 ml Dichlormethan unter Eiskühlung im Verlauf von 10 Minuten gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 30 Minuten lang unter Eiskühlung gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wodurch ein schwach gelbes kristallines Produkt erhalten wurde. Das kristalline Produkt wurde zu einer Lösung von 3,24 g 2-Mercaptoimidazol in 35 ml Ethanol im Verlauf von 15 Minuten gegeben, und hierauf wurde das Gemisch 30 Minuten lang bei

Raumtemperatur gerührt. Das Ethanol wurde abdestilliert. Zu dem Rückstand wurden Chloroform und 5%ige wäßrige Natriumcarbonatlösung gegeben. Der organische Teil wurde gesammelt und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silicagelsäulenchromatographie gereinigt und aus Ether/Hexan kristallisiert, wodurch 3,25 g der gewünschten Verbindung als schwach gelbe Kristalle erhalten wurden. (Ausbeute: 43,4%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

1,22 (t, 3H,  $J = 7\text{ Hz}$ ), 3,37 (t, 2H,  $J = 5\text{ Hz}$ ), 3,61 (q, 2H,  $J = 7\text{ Hz}$ ), 3,78 (t, 2H,  $J = 5\text{ Hz}$ ), 4,13 (s, 2H), 6,4–7,3 (m, 4H), 6,99 (s, 2H)

**(iv) 2-[2-(2-Ethoxyethylamino)benzylsulfanyl]-imidazol**

1,50 g (5,4 mmol) 2-[2-(2-Ethoxyethylamino)benzylthio]-imidazol wurden in einem Gemisch aus 15 ml Chloroform, 15 ml Methanol und 1,5 ml Essigsäure aufgelöst. Zu dem resultierenden Gemisch wurden 2,3 ml 35%iges wäßriges Hydroperoxid und 48 mg Ammoniummetavanadat unter Eiskühlung gegeben. Hierauf wurde das erhaltene Gemisch 3 Stunden lang unter Eiskühlung gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde 5%ige wäßrige Natriumcarbonatlösung zu dem gerührten Gemisch zugegeben. Der organische Teil wurde gesammelt und mit wäßriger 0,1 N Natriumhydroxidlösung gewaschen und sodann mit 20 ml wäßriger 1 N Natriumhydroxidlösung extrahiert. Zu dem gesammelten wäßrigen Teil wurden in Teilmengen 30 ml 1 N wäßrige Ammoniumchloridlösung gegeben. Das abgeschiedene ölige Produkt wurde mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wurde auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und sodann wurde das Chloroform abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Ether kristallisiert, wodurch 0,84 g der gewünschten Verbindung als weißes kristallines Pulver erhalten wurden. (Ausbeute: 52,9%)

IR ( $\nu$ ) ( $\text{KBr}$ ):  $\text{cm}^{-1}$

3370, 2870, 2840, 1605, 1585, 1525, 1310, 1130, 1115, 1110, 1040, 750, 500

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1 \text{ v/v}$ ):  $\delta$

1,24 (t, 3H,  $J = 7\text{ Hz}$ ), 3,28 (t, 2H,  $J = 5\text{ Hz}$ ), 3,59 (q, 2H,  $J = 7\text{ Hz}$ ), 3,69 (t, 2H,  $J = 5\text{ Hz}$ ), 4,31 (d, 1H,  $J = 13\text{ Hz}$ ), 4,53 (d, 1H,  $J = 13\text{ Hz}$ ), 6,4–7,3 (m, 4H), 7,21 (s, 2H)

Fp.: 119–121 °C (Zers.)

**Beispiel 6**

**2-[2-(3-Methoxypropylamino)benzylsulfanyl]-imidazol**

**(i) 3-Methoxypropionsäure-Natriumsalz**

Zu einer Lösung von 25 g (212 mmol) Methyl-3-methoxypropionat in 250 ml Methanol wurde tropfenweise eine Lösung von 8,9 g (212 mmol) Natriumhydroxid in 25 ml Wasser unter Eiskühlung gegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt und sodann über Nacht in einen Kühlschrank gegeben. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde unter vermindertem Druck getrocknet, wodurch 26,2 g des gewünschten Produkts erhalten wurden. (Ausbeute: 98,1%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$

2,41 (t, 2H,  $J = 7\text{ Hz}$ ), 3,33 (s, 3H), 3,63 (t, 2H,  $J = 7\text{ Hz}$ ),

**(ii) Methyl-N-(3-methoxypropanoyl)anthranilat**

Zu einer Suspension von 12,6 g (100 mmol) des, wie oben unter (i) beschrieben, erhaltenen Natriumsalzes in 100 ml Benzol wurden tropfenweise 8,0 ml (110 mmol) Thionylchlorid unter Rühren bei Raumtemperatur im Verlauf von 5 Minuten gegeben. Das Gemisch wurde sodann 30 Minuten lang am Rückfluß erhitzt. Nach Köhlen mit Eis wurden unlösliche Stoffe durch Filtration entfernt. Zu dem Filtrat wurden 15,1 g (100 mmol) Methylanthranilat und 13,8 g (100 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Das resultierende Gemisch wurde sodann 4 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Nach der Zugabe von Eiswasser wurde das Reaktionsgemisch nacheinander mit 6 N Salzsäure, gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und sodann auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wodurch 8,8 g eines öligen Produkts zurückblieben. Das ölige Produkt wurde aus Hexan kristallisiert, wodurch 8,3 g der gewünschten Verbindung als schwach gelbe Kristalle erhalten wurden.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

2,69 (t, 2H,  $J = 6\text{ Hz}$ ), 3,40 (s, 3H), 3,76 (t, 2H,  $J = 6\text{ Hz}$ ), 3,91 (s, 3H), 7,05 (dt, 1H,  $J = 1\text{ Hz}, 8\text{ Hz}$ ), 7,52 (dt, 1H,  $J = 2\text{ Hz}, 8\text{ Hz}$ ), 8,00 (dd, 1H,  $J = 2\text{ Hz}, 8\text{ Hz}$ ), 8,73 (dd, 1H,  $J = 1\text{ Hz}, 8\text{ Hz}$ ),

**(iii) 2-(3-Methoxypropyl)aminobenzylalkohol**

Zu einer Suspension von 0,96 g (25,3 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 40 ml trockenem THF wurde tropfenweise eine Lösung von 4,0 g (16,9 mmol) Methyl-N-(3-methoxypropanoyl)anthranilat in 10 ml trockenem THF unter Eiskühlung im Verlauf von 15 Minuten gegeben. Das Gemisch wurde sodann 1 Stunde lang am Rückfluß erhitzt. Zu dem resultierenden Gemisch wurde gesättigte wäßrige Natriumsulfatlösung unter Eiskühlung gegeben, um überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid zu zersetzen. Nach der Zugabe von 40 ml Ether wurden unlösliche Stoffe durch Sellaitfiltration entfernt. Der organische Teil wurde gesammelt und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, wodurch 3,1 g der gewünschten Verbindung als schwach gelbes Öl zurückblieben. (Ausbeute: 94,0%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

1,92 (m, 2H), 3,25 (t, 2H,  $J = 6\text{ Hz}$ ), 3,34 (s, 3H), 3,51 (t, 2H,  $J = 6\text{ Hz}$ ), 4,62 (s, 2H), 6,4–7,5 (m, 4H)

**(iv) 2-[2-(3-Methoxypropylamino)benzylthio]-imidazol**

Zu einer Lösung von 2,9 g (14,8 mmol) 2-(3-Methoxypropyl)aminobenzylalkohol in 29 ml Dichlormethan wurde tropfenweise eine Lösung von 1,3 ml (17,8 mmol) Thionylchlorid in 3 ml Dichlormethan unter Eiskühlung im Verlauf von 5 Minuten gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur abdestilliert. Zu dem Rückstand wurden 10 ml Dichlormethan gegeben. Die erhaltene Dichlormethanlösung wurde in Teilmengen zu einer Lösung von 2,22 g (22,2 mmol) 2-Mercaptoimidazol in 22 ml Ethanol gegeben, und hierauf wurde das so erhaltene Gemisch 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Ethanol wurde bei vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem Rückstand wurden Eis und gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Das resultierende Gemisch wurde mit Ether extrahiert. Der organische Teil wurde gesammelt und nacheinander mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und sodann auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silicagelsäulenchromatographie gereinigt, wodurch 2,7 g der erwünschten Verbindung als schwach gelbes Öl erhalten wurden. (Ausbeute: 65,8%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

1,92 (m, 2H), 3,23 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,32 (s, 3H), 3,54 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,14 (s, 2H), 6,3–7,2 (m, 4H), 7,02 (s, 2H)

**(v) 2-[2-(3-Methoxypropylamino)benzylsulfanyl]-imidazol**

Zu einer Lösung von 2,7 g (9,74 mmol) 2-[2-(3-Methoxypropylamino)benzylthio]-imidazol in 27 ml Chloroform wurden 2,1 g (Reinheit: 80%, 9,74 mmol) m-Chlorperbenzoesäure unter Eiskühlung im Verlauf von etwa 10 Minuten gegeben. Nach beendeter Reaktion wurde gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt. Das resultierende Gemisch wurde mit 30 ml Chloroform extrahiert. Der Chloroformteil wurde gesammelt und nacheinander mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 6 ml wäßriger 0,1 N Natriumhydroxidlösung gewaschen. Die gewaschene Lösung wurde mit 6 ml wäßriger 1 N Natriumhydroxidlösung (6 mmol) extrahiert. Der alkalische Teil wurde durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung ammoniakalkalisch gemacht und sodann mit Chloroform extrahiert. Der organische Teil wurde gesammelt und mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und hierauf auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Acetonitril/Ether kristallisiert, wodurch 890 mg der gewünschten Verbindung als gelbe Kristalle erhalten wurden. (Ausbeute: 31,2%)

IR  $\nu$  (KBr): cm<sup>-1</sup>

3390, 2870, 1600, 1580, 1510, 1310, 1115, 1100, 1035, 1000, 890, 745

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

1,86 (m, 2H), 2,9–3,2 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,49 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,23, 4,52 (jedes d, 2H, J = 13 Hz), 4,95 (br, 1H), 6,4–7,3 (m, 6H)

Fp.: 100–107°C (Zers.)

**Beispiel 7****2-[2-(2-Ethoxyethylamino)-5-methylbenzylsulfanyl]-imidazol****(i) Methyl-(2-ethoxyacetamido-5-methyl)benzoat**

Zu einer Lösung von 4,95 g (30 mmol) Methyl-5-methylantranilat und 6,5 ml Triethylamin in 50 ml Dichlormethan wurde tropfenweise eine Lösung von 4,78 g (39 mmol) Ethoxyacetylchlorid in 15 ml Dichlormethan unter Eiskühlung im Verlauf von 15 Minuten gegeben. Das resultierende Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nacheinander mit 5%iger wäßriger Natriumcarbonatlösung, 3 N Salzsäure und 5%iger wäßriger Natriumcarbonatlösung gewaschen und sodann auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Dichlormethan wurde abdestilliert, wodurch 7,60 g der gewünschten Verbindung (Reinheit: 99,1%) als schwach braune Kristalle zurückblieben. (Ausbeute: theoretisch)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

1,37 (t, 3H, J = 7 Hz), 2,33 (s, 3H), 3,69 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,92 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 7,1–8,7 (m, 3H)

**(ii) 2-(2-Ethoxyethylamino)-5-methylbenzylalkohol**

Zu einer Suspension von 2,28 g Lithiumaluminiumhydrid in 70 ml THF wurde tropfenweise eine Lösung von 7,60 g (30 mmol) Methyl-(2-ethoxyacetamido-5-methyl)benzoat in 20 ml THF unter Eiskühlung im Verlauf von 15 Minuten gegeben. Das Gemisch wurde sodann 1 Stunde lang am Rückfluß erhitzt. Zu dem resultierenden Gemisch wurde gesättigte wäßrige Natriumsulfatlösung unter Eiskühlung zugesetzt, um überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid zu zersetzen. Der organische Teil wurde durch Dekantieren gesammelt und das Lösungsmittel wurde entfernt. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgelöst. Die resultierende Lösung wurde mit Wasser gewaschen und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde abdestilliert, wodurch 7,19 g der gewünschten Verbindung (Reinheit: 87,2%) als schwach braunes Öl zurückblieben. (Ausbeute: theoretisch)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

1,20 (t, 3H, J = 7 Hz), 2,23 (s, 3H), 3,28 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,52 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,64 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,60 (s, 2H), 6,4–7,1 (m, 3H)

**(iii) 2-[2-(2-Ethoxyethylamino)-5-methylbenzylthio]-imidazol**

Zu einer Lösung von 7,19 g (30 mmol) 2-(2-Ethoxyethylamino)-5-methylbenzylalkohol, erhalten wie oben unter (ii) beschrieben, in 60 ml Dichlormethan wurde tropfenweise eine Lösung von 2,8 ml Thionylchlorid in 10 ml Dichlormethan unter Eiskühlung im Verlauf von 15 Minuten gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wodurch ein braunes öliges Produkt zurückblieb. Das ölige Produkt wurde in 20 ml Dichlormethan aufgelöst. Die Dichlormethanlösung wurde zu einer Lösung von 3,60 g 2-Mercaptoimidazol in 36 ml Ethanol im Verlauf von 15 Minuten gegeben, und hierauf wurde das erhaltene Gemisch 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Ethanol wurde abdestilliert. Zum Rückstand wurden Chloroform und 5%ige wäßrige Natriumcarbonatlösung gegeben. Der organische Teil wurde gesammelt und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Ether/Hexan kristallisiert, wodurch 6,82 g der gewünschten Verbindung als schwach braunes kristallines Pulver erhalten wurden. (Ausbeute: 78,1%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

1,23 (t, 3H, J = 7 Hz), 2,15 (s, 3H), 3,35 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,62 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,78 (t, 2H, J = 5 Hz), 4,10 (s, 2H), 6,4–7,1 (m, 3H), 6,99 (s, 2H)

**(iv) 2-[2-(2-Ethoxyethylamino)-5-methylbenzylsulfinyl]-imidazol**

6,00 g (21 mmol) 2-[2-(2-Ethoxyethylamino)-5-methylbenzylthio]-imidazol wurden in einem Gemisch aus 60 ml Dichlormethan, 60 ml Methanol und 6,0 ml Essigsäure aufgelöst. Zu dem resultierenden Gemisch wurden 9,0 ml 35%iges wäßriges Hydroperoxid und 120 mg Ammoniummetavanadat unter Eiskühlung gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde sodann 2,5 Stunden unter Eiskühlung gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde 5%ige wäßrige Natriumcarbonatlösung zu dem gerührten Gemisch zugesetzt. Der organische Teil wurde gesammelt und zweimal mit 40 ml wäßriger 0,1 N Natriumhydroxidlösung gewaschen und sodann zweimal mit 40 ml wäßriger 1 N Natriumhydroxidlösung extrahiert. Der wäßrige Teil wurde gesammelt und die unlöslichen Stoffe wurden durch Filtration entfernt. Zu dem Filtrat wurden in Teilmengen 100 ml wäßrige 1 N Ammoniumchloridlösung gegeben. Das abgeschiedene kristalline Produkt wurde durch Filtration gesammelt und mit genügend Wasser gewaschen. Das erhaltene Produkt wurde unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur getrocknet, wodurch 3,61 g der gewünschten Verbindung als schwach braunes kristallines Pulver erhalten wurden. (Ausbeute: 57,4%)

IR (KBr): cm<sup>-1</sup>

3320, 2960, 2900, 2860, 1615, 1520, 1470, 1435, 1420, 1335, 1310, 1105, 1020, 795, 780

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD = 1/1 v/v): δ

1,23 (t, 3H, J = 7 Hz), 2,13 (s, 3H), 3,24 (t, 2H, J = 6 Hz), 3,58 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,69 (t, 2H, J = 6 Hz), 4,29 (d, 1H, J = 13 Hz), 4,42 (d, 1H, J = 13 Hz), 6,4–7,0 (m, 3H), 7,22 (s, 2H)

Fp.: 145–146°C (Zers.)

**Beispiel 8****2-[4,6-Dimethyl-5-methoxy-2-(2-methoxyethyl-amino)-benzylsulfinyl]-imidazol****(i) N-(3,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-2-methoxyacetamid**

Zu einer Lösung von 5,00 g (33 mmol) 3,5-Dimethyl-4-methoxyanilin und 7,1 ml Triethylamin in 50 ml Dichlormethan wurde tropfenweise eine Lösung von 4,31 g (40 mmol) Methoxyacetylchlorid in 20 ml Dichlormethan unter Eiskühlung im Verlauf von 30 Minuten gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde nacheinander mit 5%iger wäßriger Natriumcarbonatlösung und 3 N Salzsäure gewaschen, und hierauf auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Dichlormethan wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Ether/Hexan kristallisiert, wodurch 6,70 g der gewünschten Verbindung als weiße Kristalle erhalten wurden. (Ausbeute: 90,7%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

2,27 (s, 6H), 3,48 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 7,21 (s, 2H), 8,07 (bs, 1H)

**(ii) 3,5-Dimethyl-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)anilin**

Zu einer Suspension von 2,50 g Lithiumaluminiumhydrid in 70 ml THF wurden 6,70 g (30 mmol) N-(3,5-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-2-methoxyacetamid unter Eiskühlung im Verlauf von 10 Minuten gegeben. Das Gemisch wurde hierauf 1 Stunde lang am Rückfluß erhitzt. Zu dem resultierenden Gemisch wurde eine gesättigte wäßrige Natriumsulfatlösung unter Eiskühlung zugesetzt, um überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid zu zersetzen. Der organische Teil wurde durch Dekantieren gesammelt und das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Zu dem Rückstand wurden Dichlormethanwasser gegeben. Der Dichlormethanteil wurde gesammelt und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wodurch 6,50 g der gewünschten Verbindung (Reinheit: 96,6%) als schwach gelbes Öl zurückblieben. (Ausbeute: theoretisch)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ

2,22 (s, 6H), 3,22 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,37 (s, 3H), 3,58 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,65 (s, 3H), 6,29 (s, 2H)

**(iii) [3,5-Dimethyl-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2-methylthiomethyl]-anilin**

Zu einer Lösung von 6,50 g (30 mmol) 3,5-Dimethyl-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)anilin, erhalten wie oben unter (ii) beschrieben, und 3,3 ml Dimethylsulfid in 100 ml Dichlormethan wurden 5,98 g N-Chlorsuccinimid (NSC) unter Eiskühlung im Verlauf von 30 Minuten gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 10 Minuten unter Eiskühlung gerührt. Nach der Zugabe von 6,3 ml Triethylamin wurde das gerührte Gemisch sodann 1 Stunde lang am Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde 5%ige wäßrige Natriumcarbonatlösung zugesetzt. Der organische Teil wurde gesammelt und auf wasserfreiem Natriumsulfat

getrocknet. Das Dichlormethan wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silicagelsäulenchromatographie gereinigt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wodurch 5,62 g der gewünschten Verbindung als schwach gelbes Öl erhalten wurden. (Ausbeute: 69,6%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

2,06 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,27 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 6,37 (s, 1H)

(iv) **[3,5-Dimethyl-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2-(methylsulfinylmethyl)]-anilin**

5,62 g (21 mmol) [3,5-Dimethyl-4-methoxy-N-(2-methoxyethyl)-2-methylthiomethyl]-anilin wurden in einem Gemisch aus 50 ml Chloroform und 5 ml Methanol aufgelöst. Zu der resultierenden Lösung wurden 3,61 g 85%ige m-Chlorperbenzoesäure unter Eiskühlung im Verlauf von 15 Minuten gegeben. Nach beendeter Reaktion wurden Chloroform und 5%ige wässrige Natriumcarbonatlösung zugesetzt. Der organische Teil wurde gesammelt und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silicagelsäulenchromatographie gereinigt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, wodurch 3,74 g der gewünschten Verbindung als schwach braune Kristalle erhalten wurden. (Ausbeute: 62,8%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

2,22 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,22 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,61 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,96 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 14 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H)

(v) **2-[4,6-Dimethyl-5-methoxy-2-(2-methoxyethylamino)-benzylthio]-imidazol**

Durch eine Lösung von 3,74 g (13 mmol) [3,5-Dimethyl-4-methoxy-N-(2-Methoxyethyl)-2-(methylsulfinyl-methyl)-anilin in 40 ml Dichlormethan wurde gasförmiger Chlorwasserstoff 10 Minuten lang bei Raumtemperatur hindurchgeblasen. Das Gemisch wurde sodann 10 Minuten lang gerührt. Nach Abdestillation des Lösungsmittels wurden der Rückstand in 20 ml Dichlormethan aufgelöst. Die resultierende Lösung wurde zu einer Lösung von 3,9 g 2-Mercaptoimidazol in 40 ml Ethanol im Verlauf von 10 Minuten gegeben. Hierauf wurde die erhaltene Lösung 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Ethanol wurde abdestilliert. Zu dem Rückstand wurden Dichlormethan und 5%ige wässrige Natriumcarbonatlösung gegeben. Der organische Teil wurde gesammelt und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Dichlormethan wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silicagelsäulenchromatographie gereinigt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Ether/Hexan kristallisiert, wodurch 3,16 g der gewünschten Verbindung als weißes kristallines Pulver erhalten wurden. (Ausbeute: 75,0%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

2,16 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,30 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,42 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,67 (t, 2H, J = 5 Hz), 4,18 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,04 (s, 2H)

(vi) **2-[4,6-Dimethyl-5-methoxy-2-(2-methoxyethylamino)-benzylsulfinyl]-imidazol**

2,00 g (6,2 mmol) 2-[4,6-Dimethyl-5-methoxy-2-(2-methoxyethylamino)benzylthio]-imidazol wurden in einem Gemisch aus 20 ml Chloroform und 2 ml Methanol aufgelöst. Zu der resultierenden Lösung wurden 1,27 g 85%ige m-Chlorperbenzoesäure unter Kühlung mit NaCl-Eis im Verlauf von 20 Minuten gegeben. Nach beendeter Reaktion wurden Chloroform und 5%ige wässrige Natriumcarbonatlösung zugesetzt. Der organische Teil wurde gesammelt und zweimal mit 20 ml wässriger 0,05 N Natriumhydroxidlösung gewaschen. Das resultierende Gemisch wurde sodann mit 30 ml wässriger 1 N Natriumhydroxidlösung extrahiert. Der wässrige Teil wurde gesammelt und mit Chloroform gewaschen. Zu der gewaschenen Lösung wurden 45 ml wässrige 1 N Ammoniumchloridlösung gegeben. Das abgeschiedene ölige Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert. Der Dichlormethanteil wurde gesammelt und auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Dichlormethan wurde abdestilliert und hierauf wurde der Rückstand aus Ether/Hexan kristallisiert, wodurch 0,78 g der gewünschten Verbindung als schwach braunes kristallines Pulver erhalten wurden. (Ausbeute: 37%)

IR  $\sqrt{\text{KBr}}$ :  $\text{cm}^{-1}$

3200, 2900, 2880, 1580, 1500, 1460, 1410, 1330, 1240, 1210, 1120, 1090, 1050, 1040, 1020, 1000, 860, 750

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 1/1 \text{ v/v}$ ):  $\delta$

2,15 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 3,23 (t, 2H, J = 5 Hz), 3,42 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,67 (t, 2H, J = 5 Hz), 4,39 (d, 1H, J = 14 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 14 Hz), 6,46 (s, 1H), 7,27 (s, 2H)

Fp.: 110–111°C (Zers.)

#### Präparat-Beispiel 1

#### Präparat-Beispiel (Tabletten)

Jede Tablette (220 mg) enthielt die folgenden Bestandteile:

Wirkstoff	50 mg
Lactose	103
Stärke	50
Magnesiumstearat	2
Hydroxypropylcellulose	15

**Präparat-Beispiel 2****Präparat-Beispiel (Kapseln)**

Jede Hartgelatinkapsel (350 mg) enthält die folgenden Bestandteile:

Wirkstoff	40 mg
Lactose	200
Stärke	70
Polyvinylpyrrolidin	5
Kristalline Cellulose	35

**Präparat-Beispiel 3****Präparat-Beispiel (Granulat)**

Jedes Körnchen (1 g) enthält die folgenden Bestandteile:

Wirkstoff	200 mg
Lactose	450
Maisstärke	300
Hydroxypropylcellulose	50