



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8400446**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Farmaceutisch werkzame verbindingen, werkwijzen ter bereiding ervan alsmede samenstellingen, die deze verbindingen bevatten.**

⑤1 Int.Cl³: C07D 401/12, C07D 487/00, C07D 491/00, A61K 31/44.

⑦1 Aanvrager: Aktiebolaget Hässle te Mölndal, Zweden.

⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8400446.

②2 Ingediend 10 februari 1984.

③2 Voorrang vanaf 11 februari 1983.

③3 Land van voorrang: Zweden (SE).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8300736 .

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 3 september 1984.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Farmaceutisch werkzame verbindingen, werkwijzen ter bereiding ervan
alsmede samenstellingen, die deze verbindingen bevatten.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op het verschaffen van nieuwe verbindingen en therapeutisch verdraagbare zouten daarvan, die exogeen of endogeen gestimuleerde maagzuurafscheiding remmen en gastro-intestinale cytoproductieve effecten geven en derhalve gebruikt kunnen worden bij het voorkomen en het behandelen van maagzweer.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op het gebruik van de verbindingen van de uitvinding of therapeutisch verdraagbare zouten daarvan voor het remmen van maagzuurafscheiding alsmede het verschaffen van gastro-intestinale cytoproductieve effecten bij zoogdieren en mensen. In meer algemene zin kunnen de verbindingen van de uitvinding gebruikt worden voor het voorkomen en behandelen van gastro-intestinale ontstekingsziekten bij zoogdieren en mensen, met inbegrip van bijvoorbeeld gastritis, maagzweer en zweren van de twaalfvingerige darm. Voorts kunnen de verbindingen gebruikt worden voor het voorkomen en behandelen van andere gastro-intestinale ziekten, waar een cytoproductief en/of antimaagzuur-afscheidingseffect wenselijk is, bijvoorbeeld bij patiënten met gastrinomas, met patiënten met acute bloedingen boven in de twaalfvingerige darm en bij patiënten met een chronisch en overmatig ethanolverbruik. De uitvinding heeft eveneens betrekking op farmaceutische samenstellingen, die ten minste één verbinding van de uitvinding of een therapeutisch aanvaardbaar zout daarvan als werkzaam bestanddeel bevatten. Volgens een ander aspect heeft de uitvinding betrekking op werkwijzen voor de bereiding van dergelijke nieuwe verbindingen en op nieuwe tussenprodukten bij de bereiding van de verbindingen van de uitvinding.

Stand der techniek.

Benzimidazoolderivaten, die bestemd zijn voor het remmen van de maagzuurafscheiding, zijn beschreven in de Britse octrooischriften 1.500.043 en 1.525.958, in het Amerikaanse octrooischrift 4.182.766, in het Europese octrooischrift 0.005.129 en in het Belgische octrooischrift 890.024. Benzimidazoolderivaten voorgesteld voor het gebruik bij de behandeling of het voorkomen van een speciale gastro-intestinale ontstekingsziekte zijn beschreven in de Europese octrooiaanvraag 0.045.200.

Gevonden werd, dat verbindingen met de formule 1, waarin

8400446

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{X} - \text{S} - \text{ of } - \text{S} - \text{ is,} \\ \text{R}^{15} \text{ H, CH}_3 \text{ of C}_2\text{H}_5 \text{ is,} \\ \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 \text{ en R}^4, \text{ die gelijk of verschillend zijn,} \end{array}$

- 5 (a) H
 (b) halogeen
 (c) -CN
 (d) -CHO
 (e) -CF₃
 (f) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}^{11} \end{array}$
 10 (g) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{O}-\text{C}-\text{R}^{12} \end{array}$
 (h) -CH(OR¹³)₂
 (i) -(Z)_n-A-D
 (j) aryl
 (k) aryloxy
 15 (l) alkylthio met 1-6 koolstofatomen
 (m) -NO₂
 (n) alkylsulfinyl met 1-6 koolstofatomen zijn,
 of waarin
 (o) aangrenzende groepen R¹, R², R³ en R⁴ tezamen met de aan-
 20 grenzende koolstofatomen in de benzimidazoolring een monocyclische 5-,
 6- of 7-ring of een bicyclische 9-, 10- of 11-ring vormen, welke ringen
 verzadigd of onverzadigd kunnen zijn en 0-3 heteroatomen gekozen uit N
 en O kunnen bevatten, en welke ringen eventueel gesubstitueerd kunnen
 zijn met 1-4 substituenten gekozen uit alkylgroepen met 1-3 koolstof-
 25 atomen, alkyleengroepen, die 4 of 5 koolstofatomen bevatten onder vor-
 ming van spiroverbindingen of twee of vier van deze substituenten teza-
 men met één of twee oxogroepen
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ (-\text{C}-) \end{array}$ vormen, waarbij, wanneer R¹, R², R³ en R⁴ tezamen met de
 aangrenzende koolstofatomen in de benzimidazoolring twee ringen vormen,
 30 deze met elkaar gecondenseerd kunnen zijn, in welke formules R¹¹ en
 R¹², die gelijk of verschillend kunnen zijn,
 (a) aryl,
 (b) alkoxy met 1-4 koolstofatomen,
 (c) alkoxyalkoxy met 1-3 koolstofatomen in elke alkoxygroep,

8400446

- (d) arylalkoxy met 1 of 2 koolstofatomen in de alkoxygroep,
 (e) aryloxy,
 (f) dialkylamino met 1-3 koolstofatomen in de alkyldelen, of
 (g) pyrrolidino of piperidino, eventueel gesubstitueerd met alkyl
 5 met 1-3 koolstofatomen zijn,
- R¹³ (a) alkyl met 1-4 koolstofatomen, of
 (b) alkyleen met 2 of 3 koolstofatomen is,
- Z -O- of $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$ is,
 n 0 of 1 is,
- 10 A (a) alkyleen met 1-6 koolstofatomen
 (b) cycloalkyleen met 3-6 koolstofatomen,
 (c) alkenyleen met 2-6 koolstofatomen
 (d) cycloalkenyleen met 3-6 koolstofatomen, of
 (e) alkynyleen met 2-6 koolstofatomen is,
- 15 D (a) -CN
 (b) $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-R}^9$ of
 (c) $\text{-(Y)}_m \text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{(C)}_r \text{-R}^{10}$ is,
- waarin
- R⁹ (a) alkoxy met 1-5 koolstofatomen, of
 20 (b) dialkylamino met 1-3 koolstofatomen in de alkyldelen is,
 m 0 of 1 is,
 r 0 of 1 is,
 Y (a) -O-
 (b) -NH- of
 25 (c) -NR¹⁰- is,
- R¹⁰ (a) H
 (b) alkyl met 1-3 koolstofatomen,
 (c) arylalkyl met 1 of 2 koolstofatomen in het alkyldeel, of
 (d) aryl is,
- 30 R⁵ (a) .H of
 (b) $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-R}^{14}$ is,
- waarin
- R¹⁴ (a) alkyl met 1-6 koolstofatomen,
 35 (b) arylalkyl met 1 of 2 koolstofatomen in het alkyldeel

8400446

- (c) aryl
- (d) alkoxy met 1-4 koolstofatomen
- (e) arylalkoxy met 1 of 2 koolstofatomen in het alkyldeel
- (f) aryloxy
- 5 (g) amino
- (h) mono- of dialkylamino met 1-4 koolstofatomen in het alkyldeel resp. de alkyldelen
- (i) arylalkylamino met 1 of 2 koolstofatomen in het alkyldeel of
- (j) arylamino is,
- 10 R^6 en R^8 , die gelijk of verschillend zijn,
 - (a) H of
 - (b) alkyl met 1-5 koolstofatomen zijn,
- R^7
 - (a) H
 - (b) alkyl met 1-8 koolstofatomen
- 15 (c) alkoxy met 1-8 koolstofatomen
- (d) alkenyloxy met 2-5 koolstofatomen
- (e) alkynyloxy met 2-5 koolstofatomen
- (f) alkoxyalkoxy met 1 of 2 koolstofatomen in elke alkoxygroep
- (g) dialkylaminoalkoxy met 1 of 2 koolstofatomen in de alkylsubstituenten aan het aminostikstof en 1-4 koolstofatomen in de alkoxygroep
- 20 (h) oxacycloalkyl met één zuurstofatoom en 3-7 koolstofatomen
- (i) oxacycloalkoxy met twee zuurstofatomen en 4-7 koolstofatomen
- (j) oxacycloalkylalkyl met één zuurstofatoom en 4-7 koolstofatomen
- 25 (k) oxacycloalkylalkoxy met twee zuurstofatomen en 4-6 koolstofatomen, of
- (1) R^6 en R^7 of R^7 en R^8 tezamen met de aangrenzende koolstofatomen in de pyridinering een ring vormen, waarvan het gedeelte gevormd door R^6 en R^7 , of R^7 en R^8
 - CH=CH-CH=CH
 - O-(CH₂)_p-
 - CH₂(CH₂)_p-
 - O-CH=CH-
 - 35 -NH-CH=CH-
 - N-CH=CH- is
 - |
 - CH₃

waarin p 2, 3 of 4 is en de O- en N-atomen steeds aan de plaats 4 in de pyridinering gebonden zijn, is

8400446

en fysiologisch verdraagbare zouten van de verbindingen met de formule 1, waarin X S is,

met dien verstande dat

- (a) niet meer dan één van de symbolen R^6 , R^7 en R^8 waterstof is,
 5 (b) wanneer X SO is, R^5 H is en R^6 , R^7 en R^8 alleen gekozen zijn uit waterstof, methyl, methoxy, ethoxy, methoxyethoxy en ethoxyethoxy en tegelijkertijd meer dan één van de symbolen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 waterstof zijn, dan R^1 , R^2 , R^3 en R^4 slechts gekozen kunnen zijn uit alkylgroepen, halogeen, alkoxycarbonyl, alkoxy of alkanoyl,
 10 (c) wanneer X S is, R^5 H, alkanoyl of alkoxycarbonyl is en R^6 , R^7 en R^8 alleen gekozen zijn uit waterstof, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, methoxyethoxy en ethoxyethoxy en tegelijkertijd meer dan één van de symbolen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 waterstof zijn, dan R^1 , R^2 , R^3 en R^4 alleen gekozen kunnen zijn uit alkylgroepen, halogeen, alkoxy-carbonyl, alkoxy, alkanoyl, trifluormethyl of NO_2 ,
 15 (d) wanneer X SO is, één van de symbolen R^6 , R^7 en R^8 H is en de andere twee van R^6 , R^7 en R^8 alkyl zijn en tegelijkertijd meer dan één van de symbolen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 waterstof zijn, dan die symbolen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 , die geen H zijn, alleen gekozen kunnen
 20 worden uit alkyl, halogeen, cyaan,

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{alkoxy}), (\text{alkyl})-\text{OC}-(\text{alkyl})-, \text{alkoxy, hydroxyalkyl, CF}_3 \text{ of} \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ (\text{alkyl})-\text{C}-, \end{array}$

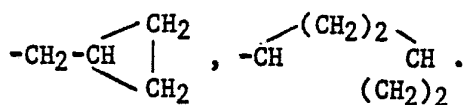
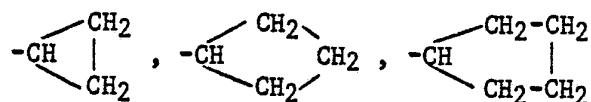
- (e) wanneer R^3 , R^4 , R^5 en R^{15} H zijn en gelijktijdig R^6 en R^8 H of CH_3 zijn en R^7 OCH_3 is, dan R^1 niet CF_3 is wanneer
 25 R^2 H is, en R^2 niet CF_3 is wanneer R^1 H is,
 werkzaam zijn als gastro-intestinale cytoproductieve middelen en als remmers van maagzuurafscheiding bij zoogdieren en mensen, zoals boven vermeld.

- Toelichtende voorbeelden van de verschillende groepen in de formule 1 zijn als volgt. Deze toelichtende voorbeelden zullen toepasbaar
 30 zijn op verschillende groepen afhankelijk van het aantal koolstofatomen, dat voor elke groep is voorgeschreven. Het zal duidelijk zijn, dat de uitdrukkingen "alkyl" en "alkoxy" rechte, vertakte en cyclische structuren omvatten.

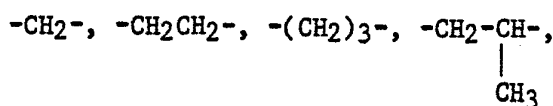
- 35 Halogeen: F, Cl, Br, J,
 Alkyl: CH_3 , C_2H_5 , $n\text{-C}_3\text{H}_7$, $\text{iso-C}_3\text{H}_7$, $n\text{-C}_4\text{H}_9$,
 $\text{sec-C}_4\text{H}_9$, isoC_4H_9 , $\text{tert-C}_4\text{H}_9$,

8400446

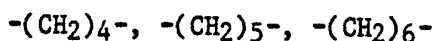
$n\text{-C}_5\text{C}_{11}$, $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$,



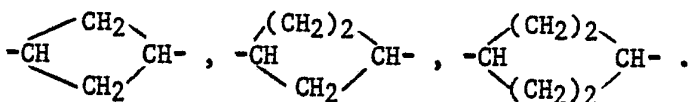
Alkyleen:



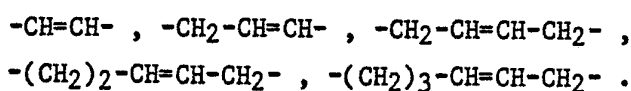
5



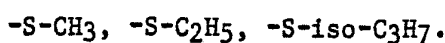
Cycloalkyleen:



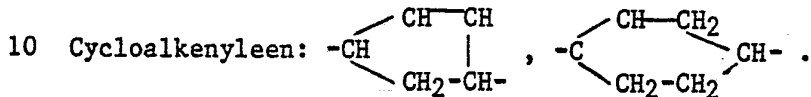
Alkenyleen:



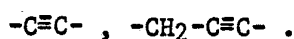
Alkylthio:



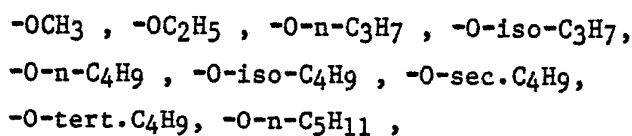
10



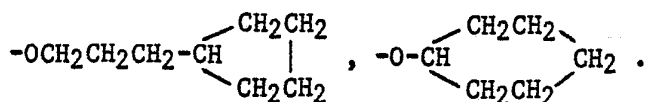
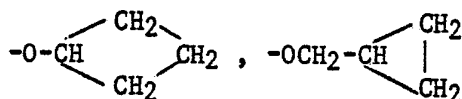
Alkynyleen:



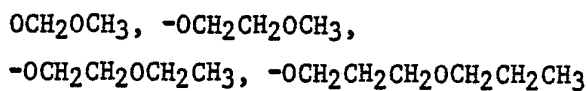
Alkoxy:



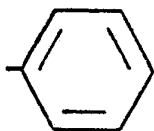
15

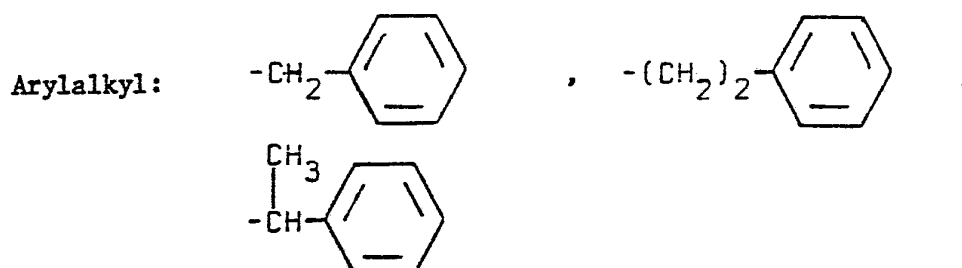
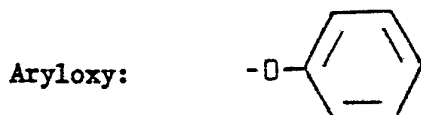
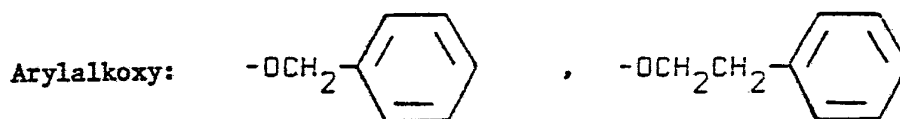


Alkoxyalkoxy:



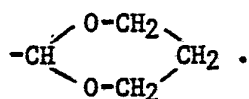
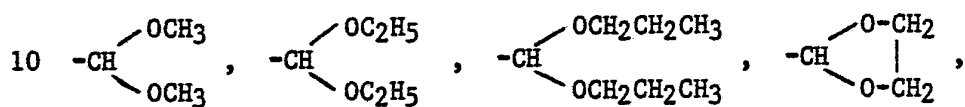
Aryl:



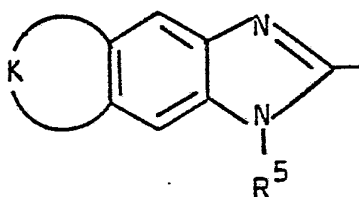


- 5 Alkenyloxy: $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_5$,
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$.
 Alkynyloxy: $-\text{O}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$,
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Toelichtende voorbeelden van de groep $-\text{CH}(\text{OR}^{13})_2$ zijn:



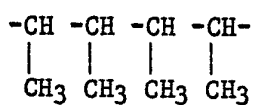
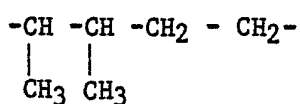
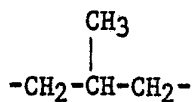
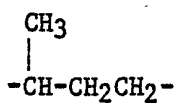
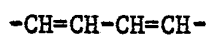
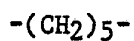
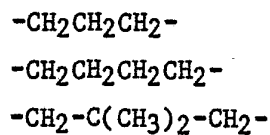
Toelichtende voorbeelden van de ringstructuren, waarbij R^1 , R^2 , R^3 of R^4 betrokken zijn, zijn



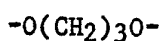
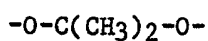
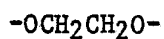
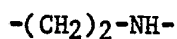
8400446

waarin K

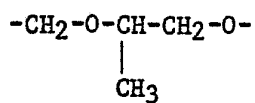
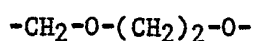
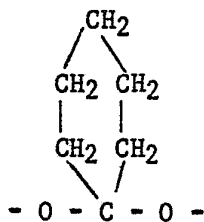
5



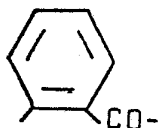
10



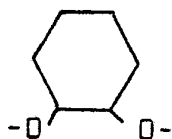
15



20



of



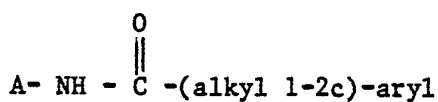
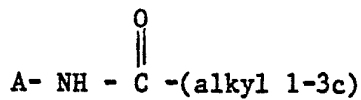
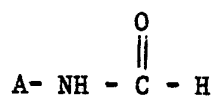
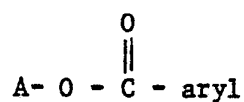
is.

8400446

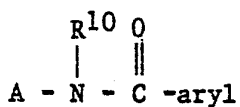
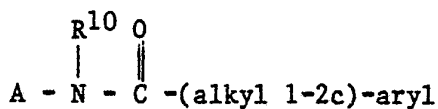
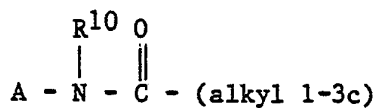
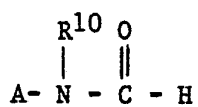
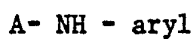
De groep $-(Z)_n-A-D$ omvat de volgende groepen.

De uitdrukking (alkyl 1-3c) enz. betekent alkylgroepen die 1, 2 of 3 koolstofatomen bevatten.

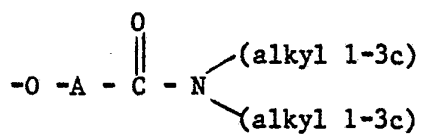
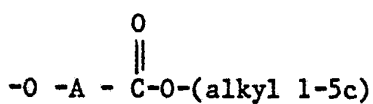
- A - CN
- 5
$$A - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - O - (alkyl\ 1-5c)$$
- $$A - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - N \begin{array}{l} \swarrow (alkyl\ 1-3c) \\ \searrow (alkyl\ 1-3c) \end{array}$$
- A - H
- A - (alkyl 1-3c)
- A - (alkyl 1-2c)-aryl
- 10 A - aryl
- A - O - H
- A - O - (alkyl 1-3c)
- A - O - (alkyl 1-2c)-aryl
- A - O - aryl
- 15 A - NH - H
- A - NH - (alkyl 1-3c)
- A - NH - (alkyl 1-2c)-aryl
- A - NH - Aryl
- $$A - \overset{\overset{R^{10}}{|}}{N} - H$$
- 20
$$A - \overset{\overset{R^{10}}{|}}{N} - (alkyl\ 1-3c)$$
- $$A - \overset{\overset{R^{10}}{|}}{N} - (alkyl\ 1-2c)-aryl$$
- $$A - \overset{\overset{R^{10}}{|}}{N} - aryl$$
- $$A - O - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - H$$
- $$A - O - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - (alkyl\ 1-3c)$$
- 25
$$A - O - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - (alkyl\ 1-2c)-aryl$$



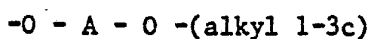
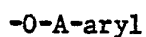
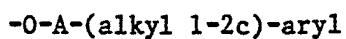
5



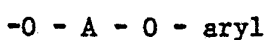
10



15



20



8400446

-O - A - NH -(alkyl 1-3c)

-O - A - NH -(alkyl 1-2c)-aryl

-O - A - NH - aryl

$\begin{array}{c} R^{10} \\ | \\ -O - A - N - H \end{array}$

$\begin{array}{c} R^{10} \\ | \\ -O - A - N -(alkyl 1-3c) \end{array}$

$\begin{array}{c} R^{10} \\ | \\ -O - A - N -(alkyl 1-2c)-aryl \end{array}$

$\begin{array}{c} R^{10} \\ | \\ -O - A - N - aryl \end{array}$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -O - A - O - C - H \end{array}$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -O - A - O - C - (alkyl 1-3c) \end{array}$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -O - A - O - C - (alkyl 1-2c)-aryl \end{array}$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -O - A - O - C - aryl \end{array}$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -O - A - NH - C - H \end{array}$

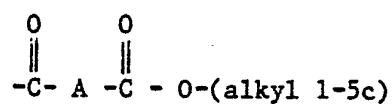
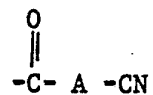
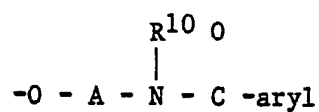
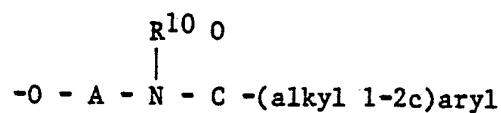
$\begin{array}{c} O \\ || \\ -O - A - NH - C -(alkyl 1-3c) \end{array}$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -O - A - NH - C -(alkyl 1-2c)-aryl \end{array}$

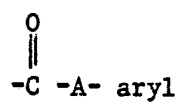
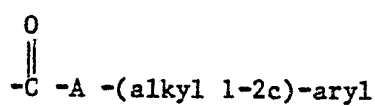
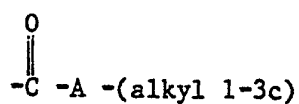
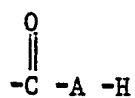
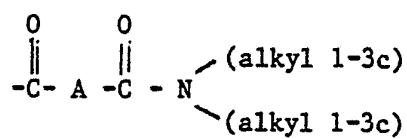
-O - A - NH - aryl

$\begin{array}{c} R^{10} O \\ | \quad || \\ -O - A - N - C - H \end{array}$

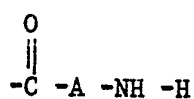
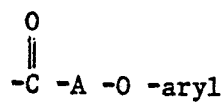
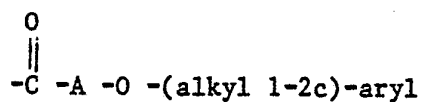
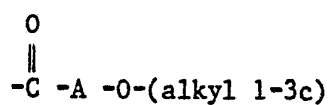
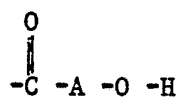
$\begin{array}{c} R^{10} O \\ | \quad || \\ -O - A - N - C - (alkyl 1-3c) \end{array}$



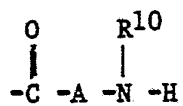
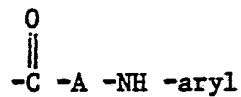
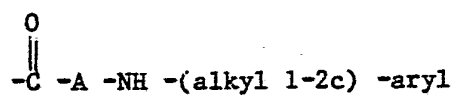
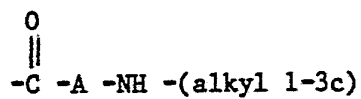
5



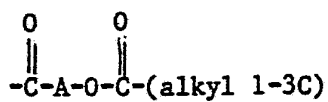
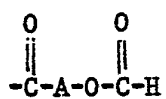
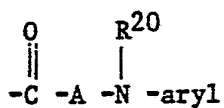
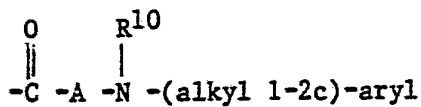
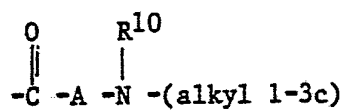
10



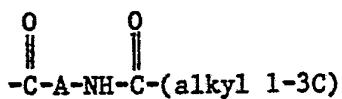
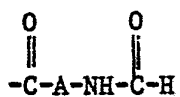
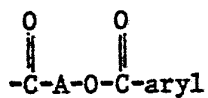
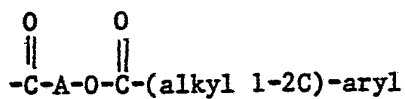
8400446



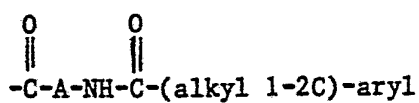
5



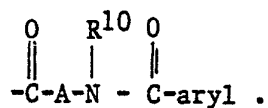
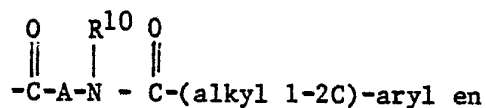
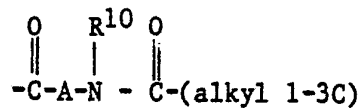
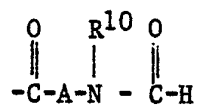
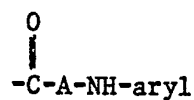
10



15

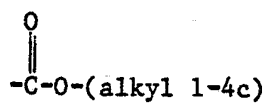
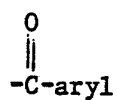


8400446

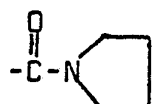
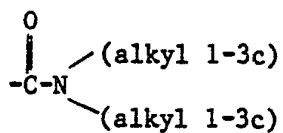
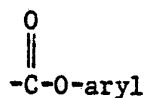
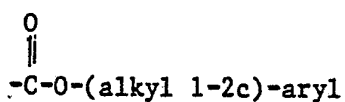
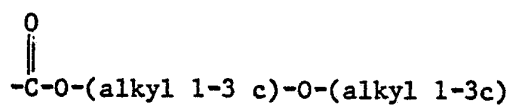


5

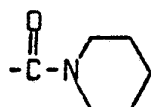
De groep $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}^{11} \end{array}$ omvat de volgende groepen.



10



(eventueel gesubstitueerd met alkyl) en

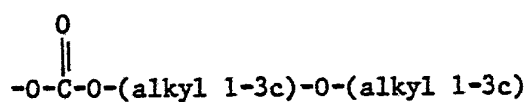
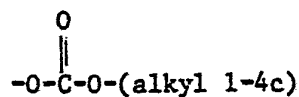
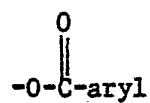


15

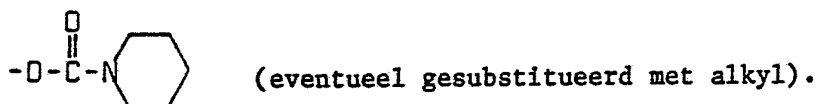
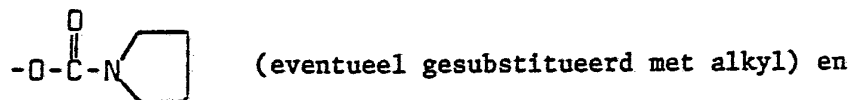
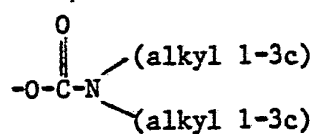
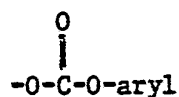
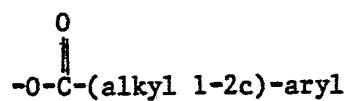
(eventueel gesubstitueerd met alkyl),

8400446

De groep -O-C(=O)-R^{12} omvat de volgende groepen.

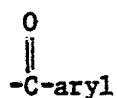
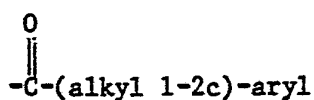
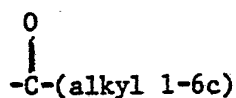


5

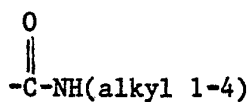
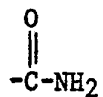
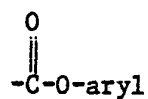
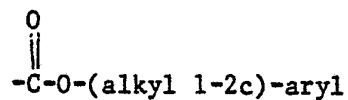


10

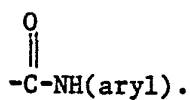
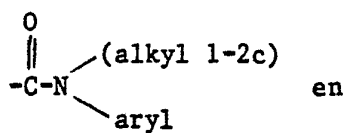
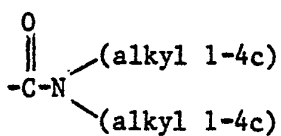
De groep -C(=O)-R^{14} omvat de volgende groepen:



8400446



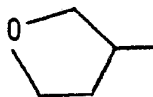
5



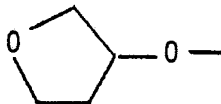
Andere toelichtende voorbeelden van de groepen in de formule 1 zijn:

- 10 alkylsulfinyl: SOCH_3 , SOC_2H_5 , $\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{SO-i-C}_3\text{H}_7$, $\text{SO-n-C}_4\text{H}_9$, $\text{SO-n-C}_5\text{H}_{11}$

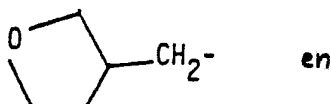
oxacycloalkyl:



oxacycloalkoxy:

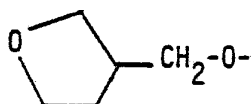


oxacycloalkyl-alkyl:



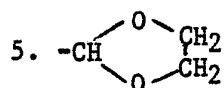
8400446

oxacycloalkyl-alkoxy:

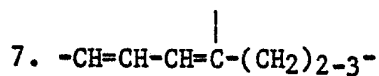


- De verbindingen van de uitvinding, die sulfoxiden zijn ($X=SO$) hebben een asymmetrisch centrum in het zwavelatoom, dat wil zeggen deze verbindingen bestaan als twee optische isomeren (enantiomeren), of wanneer zij tevens één of meer asymmetrische koolstofatomen bevatten, hebben de verbindingen twee of meer diastereomere vormen, elk bestaande in twee enantiomere vormen. Dergelijke asymmetrische koolstofatomen kunnen het koolstofatoom zijn, waaraan R^{15} is gebonden (wanneer R^{15} anders is dan H) of een koolstofatoom in sommige van de substituenten.
- 10 Zowel de zuivere enantiomeren, racemische mengsels (50% van elk enantiomeer) en niet gelijke mengsels van de twee vallen binnen de omvang van de onderhavige uitvinding. Het zal duidelijk zijn, dat alle mogelijke (zuivere enantiomeren of racemische mengsels) diastereomere vormen binnen de omvang van de uitvinding vallen.
- 15 De verbindingen van de uitvinding, die sulfiden zijn ($X=S$) kunnen asymmetrisch zijn tengevolge van één of meer asymmetrische koolstofatomen, zoals boven beschreven. De mogelijke verschillende diastereomere vormen alsmede de zuivere enantiomeren en racemische mengsels vallen binnen de omvang van de uitvinding.
- 20 Opgemerkt wordt, dat voor alle verbindingen van de uitvinding, waarin R^5 H is, de substituenten R^1 en R^4 alsmede R^2 en R^3 als equivalent worden beschouwd. Dit is een gevolg van de tautomerie in het imidazooldeel van de benzimidazoolring, die een evenwicht tussen de twee mogelijke =NH-vormen veroorzaakt. Dit wordt toegelicht door de figuur op het formuleblad.
- 25 I. Van de symbolen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 verdienen de volgende groepen de voorkeur:
1. H
 2. de halogenen F, Cl, Br en de groepen CN, CHO, CO(aryl), COO(alkyl), CF₃, SCH₃, SOCH₃ en NO₂
 3. de groepen alkyleen-D, O-alkyleen-D en CO-alkyleen-D, waarin D CN, COO(alkyl), COR¹⁰, OR¹⁰ of R¹⁰ is
 4. aryl en aryloxy
- 30

8400446



6. $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ en $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$



8. Verzadigde heterocyclische ringstructuren met 2 zuurstof-
5 atomen en

9. onverzadigde heterocyclische 6-ringstructuren met één stik-
stofatoom.

II Van de symbolen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 verdienen de volgende groe-
pen meer de voorkeur:

10 1. H

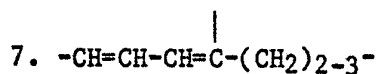
2. de halogenen Cl en Br en de groepen $\text{CO}(\text{fenyl})$, COOCH_3 ,
 CF_3 , SCH_3 en SOCH_3

3. de groepen alkyl, alkoxyalkyl, aryloxyalkyl, arylalkyl, aryl

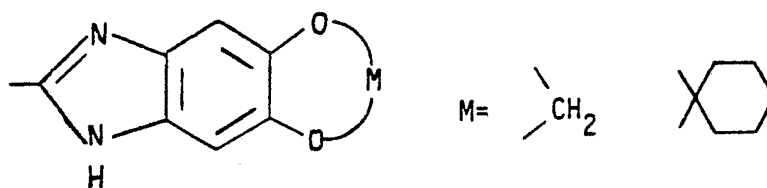
4. de groepen alkoxy, alkoxyalkoxy, aryloxyalkoxy, arylalkoxy,
15 aryloxy

5. de groep alkanoyl

6. $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ en $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$



8. Verzadigde heterocyclische ringstructuren met 2 zuurstof-
20 atomen op de 4,5-, 5,6- of 6,7- "catecholplaatsen", bijv. (5,6-
plaats getoond)



III Van de symbolen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 verdienen de volgende groe-
pen nog meer de voorkeur:

25 1. H

2. Br en de groepen COOCH_3 en CF_3

3. de groepen CH_3 , C_2H_5 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$,
fenyl

4. de groepen CH_3O , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,
30 $(\text{fenyl})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $(\text{fenyl})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $(\text{fenyl})\text{O}-$

5. de groepen $\text{CH}_3\text{CO}-$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}-$

6. $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$

7. $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{O}$  $-\text{O}-$ op de 5,6-"catechol-plaats".

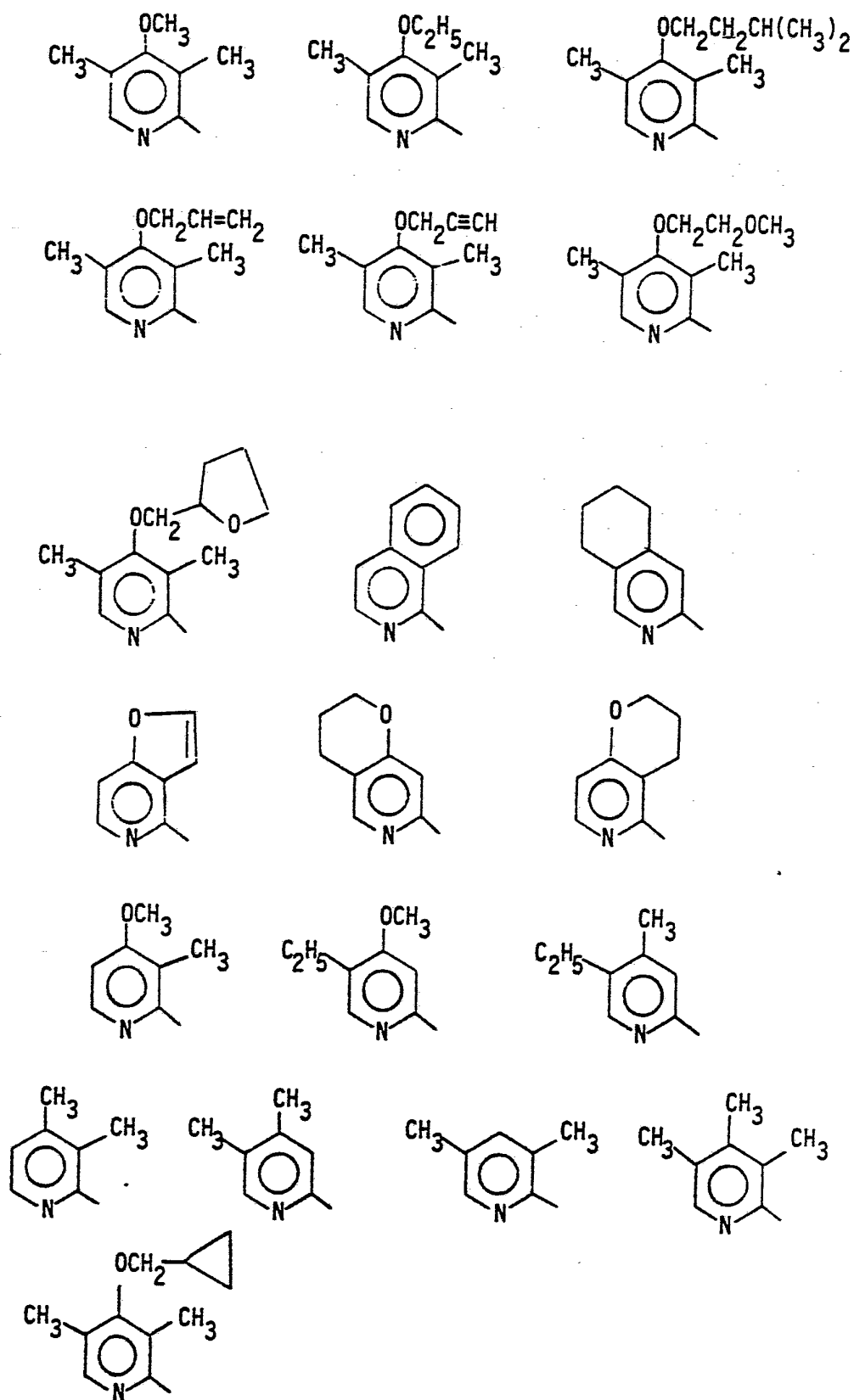
- IV Van de symbolen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 verdienen de volgende groepen bijzonder de voorkeur:
- 5 H, COOCH_3 , CF_3 , CH_3 , C_2H_5 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_3O , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ en $-\text{OCH}_2\text{O}-$.
- V Bij een voorkeurs-uitvoeringsvorm zijn ten minste drie van de groepen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 anders dan waterstof of zij vormen
- 10 ten minste één ring.
- VI Volgens een andere uitvoeringsvorm vormen de groepen R^1 en R^2 een ringstructuur.
- VII Volgens een andere voorkeurs-uitvoeringsvorm vormen de groepen R^2 en R^3 een ringstructuur.
- 15 VIII Volgens een voorkeurs-uitvoeringsvorm zijn ten minste drie van de groepen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 anders dan waterstof.
- IX Volgens een voorkeurs-uitvoeringsvorm worden de groepen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 gekozen uit H, halogeen, CF_3 , alkyl- en alkoxygroepen.
- 20 X Volgens een voorkeurs-uitvoeringsvorm worden de groepen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 gekozen uit H, alkyl- en alkoxygroepen.
- XI Volgens een voorkeurs-uitvoeringsvorm worden de groepen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 gekozen uit H en alkylgroepen.
- XII De voorkeursgroep voor X is S.
- 25 XIII De voorkeursgroep voor X is SO .
- XIV De voorkeursgroep voor R^{15} is H.
- XV Voorkeursgroepen van de groep R^5 zijn H, arylcarbonyl, alkoxy-carbonyl, arylalkoxycarbonyl, dialkylaminocarbonyl en arylaminocarbonyl.
- 30 XVI Andere voorkeursgroepen van de groep R^5 zijn H, fenylcarbonyl, methoxycarbonyl, tert.butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, dimethylaminocarbonyl en fenylaminocarbonyl.
- XVII De groep R^5 , die bijzonder de voorkeur verdient, is H.
- XVIII Voorkeursgroepen van de groepen R^6 en R^8 zijn:
- 35 1. H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 en $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
2. ringstructuren, die de plaats 4 in de pyridinering verbinden.
- XIX Van de symbolen R^6 en R^8 zijn groepen, die bijzonder de

voorkeur verdienen H, CH₃, C₂H₅ en ringstructuren, die eveneens de plaats 4 in de pyridinering verbinden.

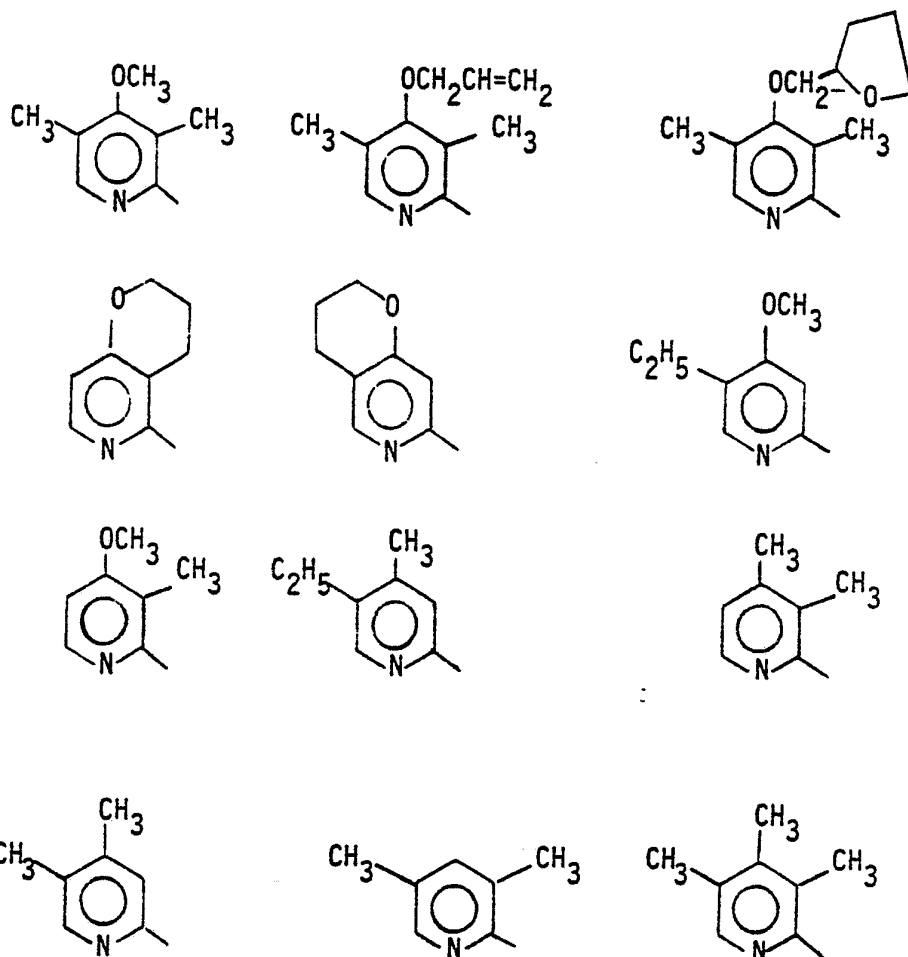
XX Voorkeursgroepen van de groep R⁷ zijn:

1. H, CH₃, C₂H₅
- 5 2. OCH₃, OC₂H₅, OCH₂CH₂CH₃, O(CH₂)₃CH₃,
 $\text{OCH}_2\text{--}\triangleleft$, $\text{OCH}_2\text{--}\diamond$
3. OCH₂CH=CH₂, OCH₂C≡CH
4. OCH₂CH₂OCH₃, OCH₂—
5. OCH₂CH₂N(CH₃)₂
- 10 6. -CH=CH-CH=CH-gebonden aan de plaatsen 3 en 4,
 -CH=CH-CH=CH-gebonden aan de plaatsen 4 en 5,
 -CH₂CH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 3 en 4,
 -CH₂CH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 4 en 5,
 -CH₂CH₂CH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 3 en 4,
- 15 -CH₂CH₂CH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 4 en 5,
 -OCH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 3 en 4,
 -OCH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 4 en 5,
 -OCH₂CH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 3 en 4,
 -OCH₂CH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 4 en 5.
- 20 XXI Andere groepen van R⁷, die de voorkeur verdienen, zijn:
 1. CH₃
 2. OCH₃, OC₂H₅, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂
 3. OCH₂CH=CH₂
 4. OCH₂CH₂OCH₃, OCH₂—
 - 25 5. -CH₂CH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 3 en 4,
 -CH₂CH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 4 en 5,
 -CH₂CH₂CH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 3 en 4,
 -CH₂CH₂CH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 4 en 5,
 - 30 -OCH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 3 en 4,
 -OCH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 4 en 5,
 -OCH₂CH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 3 en 4,
 -OCH₂CH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 4 en 5.
 - XXII Groepen R⁷, die bijzonder de voorkeur verdienen, zijn CH₃,
 35 OCH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCH₂—,
 - OCH₂CH₂CH₂-gebonden aan de plaatsen 3 en 4 of aan de plaatsen 4 en 5.

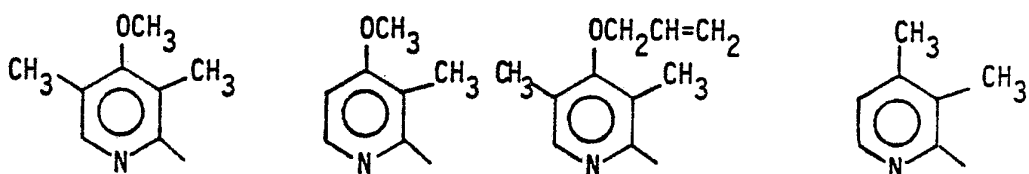
XXIII Pyridyl-substitutiepatronen, die de voorkeur verdienen zijn:



XXIV Pyridylsubstitutiepatronen, die meer de voorkeur verdienen zijn:

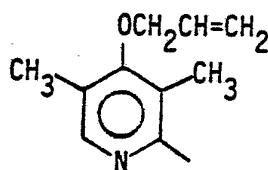
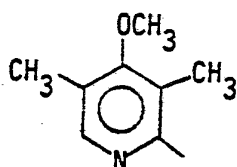


XXV Pyridylsubstitutiepatronen, die nog meer de voorkeur verdienen zijn:



8400446

XXVI Pyridylsubstitutiepatronen, die bijzonder de voorkeur verdienen zijn:



- 5 XXVII Volgens een voorkeurs-uitvoeringsvorm vormen twee van de groepen R^6 , R^7 en R^8 één ringstructuur en is de derde groep van R^6 , R^7 en R^8 H.
- 10 XXVIII Volgens een voorkeurs-uitvoeringsvorm zijn R^{15} en R^5 H, zijn ten minste drie van de groepen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 anders dan H, zijn R^6 en R^8 H of CH_3 en is R^7 CH_3 , OCH_3 of $OCH_2CH=CH_2$.
- 15 XXIX Volgens een voorkeurs-uitvoeringsvorm zijn R^{15} en R^5 H, vormen de groepen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 ten minste één ringstructuur, zijn R^6 en R^8 H of CH_3 en is R^7 CH_3 , OCH_3 of $OCH_2CH=CH_2$.
- 20 XXX Verbindingen, die de voorkeur verdienen, zijn die met de formule 10, waarin R^2 alkyl of alkoxy, bij voorkeur CH_3 , C_2H_5 , $CH(CH_3)_2$ en OCH_3 is en X S of SO is.

Andere toelichtende voorbeelden van de groepen in de formule 1 zijn in de voorbeelden en in de lijsten van specifieke verbindingen elders in de onderhavige beschrijving gegeven.

Toelichtende voorbeelden van verbindingen, die binnen de omvang van de uitvinding vallen, zijn in de volgende tabel A gegeven.

Tabel A
Toelichtende voorbeelden van onder de verbinding vallende verbindingen met de formule 1

X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
S	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₂
SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃

Tabel A (vervolg)

X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
SO	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ C≡CH	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ C≡CH	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OC(CH ₃) ₃	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OC(CH ₃) ₃	CH ₃
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	O- 	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	O- 	CH ₃
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ - 	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ - 	CH ₃
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ - 	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ - 	CH ₃
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ N ⁺ H(CH ₃) ₂ Cl ⁻	CH ₃

8400440

Tabel A (vervolg)

X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₂ H ₅
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	O(CH ₂) ₃ CH ₃	C ₂ H ₅
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃
SO	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	CH ₃
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	-(CH ₂) ₄ -	H
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	-(CH ₂) ₄ -	H
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	-(CH ₂) ₄ -		H
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	-(CH ₂) ₄ -		H
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	-O-(CH ₂) ₃ -	H
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	-O-(CH ₂) ₃ -	H
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-		H
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -O-		H
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	-CH=CH-CH=CH-	H
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	-CH=CH-CH=CH-	H
S	H	H	OCH ₃	H	H	H	-CH=CH-CH=CH-		H
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	-CH=CH-CH=CH-		H

Tabel A (vervolg)

X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
S	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \text{O} \end{array}$	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH} \\ \text{O} \end{array}$	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH(OCH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH(OCH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CHO	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CHO	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH=CH-COOC ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH=CH-COOC ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH ₂ CH ₂ CON(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH=CH-CN	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH=CH-CN	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH ₂ CH ₂ CN	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH ₂ CH ₂ CN	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃

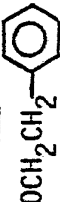
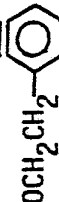
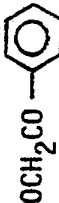
00400448

Tabel A (vervolg)

X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
SO	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCOCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCOC ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCOC ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH=CH-COCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH=CHCOCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH ₂ COCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	 CH=CH	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	 CH=CH	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	 CH ₂ CH ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	 CH ₂ CH ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	H	 CH ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	 CH ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	 O	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃

8400446

Tabel A (vervolg)

X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	OCH ₂ CN	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	OCH ₂ CN	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	OCH ₂ COOC ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	OCH ₂ COOC ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	OCH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₂
SO	H	H	OCH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	OCH ₂ CH ₂ NHCOCH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃

8400446

8400446

Tabel A (vervolg)

X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
S	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	$\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	$\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	$\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	$\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	$\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	$\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	$\text{CH}_2\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_5$	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	$\text{CH}_2\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_5$	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	COOCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	COOCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H		CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₂
SO	H	H		CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃

Tabel A (vervolg)

X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
S	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H
SO	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H
S	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃
SO	H	CH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃
S	H	CH ₃	COC ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	COC ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃

Tabel A (vervolg)

X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
S	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	H
SO	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	H
S	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	COCH ₂ - 	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	COCH ₂ - 	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	OCH ₃	Br	OCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	OCH ₃	Br	OCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	OCH ₃	Br	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H
SO	H	OCH ₃	Br	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H
S	H	C ₂ H ₅	CN	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	C ₂ H ₅	CN	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	C ₂ H ₅	CN	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃
SO	H	C ₂ H ₅	CN	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃
S	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃

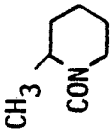
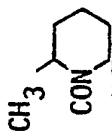
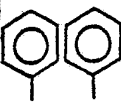
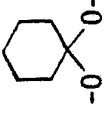
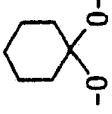
84.00446

Tabel A (vervolg)

X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
SO	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	Cl	OCH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	Cl	OCH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	Cl	Cl	Cl	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	Cl	Cl	Cl	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	Cl	Cl	Cl	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	Cl	Cl	Cl	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	Cl	Cl	Cl	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	Cl	Cl	Cl	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	Cl	Cl	Cl	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	Cl	Cl	Cl	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	Cl	Cl	Cl	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	Cl	Cl	Cl	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	OCH ₃	Br	H	OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	OCH ₃	Br	H	OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	OCH ₃	Cl	Cl	OC ₂ H ₅	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	OCH ₃	Cl	Cl	OC ₂ H ₅	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	OCH ₃	Cl	Cl	OC ₂ H ₅	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	OCH ₃	Cl	Cl	OC ₂ H ₅	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	OCH ₃	Cl	Cl	OC ₂ H ₅	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	OCH ₃	Cl	Cl	OC ₂ H ₅	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	COCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	COCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	F	Cl	H	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃

3400446

Tabel A (vervolg)

X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
SO	H	F	Cl	H	Cl	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	Cl	CH ₂ COOCH ₃	Cl	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	Cl	CH ₂ COOCH ₃	Cl	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	Cl	CH ₂ CN	Cl	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	Cl	CH ₂ CN	Cl	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH ₃ 	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH ₃ 	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	-OCH ₂ O-		H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	-OCH ₂ O-		H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	-OCH ₂ O-		H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	H	-OCH ₂ O-		H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
S	H	H			H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H			H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃

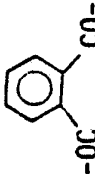
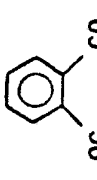
8400446

Tabel A (vervolg)

X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
SO	H	H	-OCH ₂ O-		H	CO ₂ C ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	-OCH ₂ O-		H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	-OCH ₂ O-		H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	-OCH ₂ O-		H	CO ₂ CH ₂ - 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	-OCH ₂ O-		H	CO ₂ CH ₂ - 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	-OCH ₂ O-		H	CO- 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	-OCH ₂ O-		H	CO- 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	-OCH ₂ O-		H	CONH ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	-OCH ₂ O-		H	CONH ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	-OCH ₂ O-		H	CONHC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	-OCH ₂ O-		H	CONHC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	-OCH ₂ O-		H	CONHCH ₂ - 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	-OCH ₂ O-		H	CONHCH ₂ - 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	-OCH ₂ O-		H	CONH- 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	-OCH ₂ O-		H	CONH- 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	-OCH ₂ O-		H	CON(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	-OCH ₂ O-		H	CON(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	-OCH ₂ O-	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃

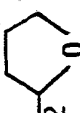
8400446

Tabel A (vervolg)

X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
SO	H	CH ₃	O(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	C ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	H	C ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	H	OCH ₃	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	H	OCH ₃	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	H	OCH ₃	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH ₃		H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH ₂ OCO- 	CH ₃	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	-OCH ₂ O-		H	COC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	-OCH ₂ O-		H	COC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH ₃	CH ₃	H	COOCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H			H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H			H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	SCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃

2400440

Tabel A (vervolg)

X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
SO	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃		CH ₃
S	H	H	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	H	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	H	CH ₃	CH ₃	H	COOC(CH ₃) ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CON(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH ₃	CH ₃	H	CON(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	Br	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
SO	H	H	Br	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃
S	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H
SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H
S	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
S	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃
S	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H
S	H	CH ₃	CN	CH ₃	H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃
SO	H	CH ₃	CN	CH ₃	H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃
SO	H	H	COOCH ₃	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅
S	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃

8400446

Tabel A (vervolg)

X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	H		-OCH ₂ CH ₂ -
S	H	H	SOCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	SOCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	-OCH ₂ - 	CH ₃
SO	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	-OCH ₂ - 	CH ₃
S	H	H	-CH=CH-CH=CH-	-CH=CH-CH=CH-	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	NO ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
S	H	H	CF ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ - 	CH ₃
SO	H	H	CF ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ - 	CH ₃
S	H	H	CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ - 	CH ₃
SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃
SO	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅

8400446

De uitvinding neemt in aanmerking, dat verbindingen, die structureel van de formule 1 afwijken, na toediening aan een levend organisme omgezet kunnen worden tot een verbinding met de formule 1 en in deze structurele vorm hun werking uitoefenen. Dergelijke verbindingen, die
 5 structureel van de verbindingen met de formule 1 afwijken, vallen binnen de omvang van de uitvinding.

Eveneens kunnen bepaalde verbindingen met de formule 1 gemetaboliseerd worden tot andere verbindingen met de formule 1, voordat zij hun werking uitoefenen. Verbindingen van de uitvinding, waarin X S is, worden derhalve verondersteld hun anti-afscheidende en cytoproductieve activiteiten na metabolisme tot verbindingen, waarin X SO is uit te oefenen en verbindingen volgens de uitvinding, waarin $R^5 R^{14}CO$ is worden verondersteld de anti-afscheidende en cytoproductieve activiteit na metabolisme tot verbindingen, waarin $R^5 H$ is, uit te oefenen. Deze
 15 overwegingen vormen ook een verder aspect van de uitvinding.

Voorts wordt verondersteld, dat alle verbindingen met de formule 1, waarin X SO is, na toediening aan een levend organisme, hun anti-afscheidende en cytoproductieve werkingen uitoefenen na metabolische of zuiver chemische omzetting tot een andere, reactieve soort. Dienovereenkomstig is hetzelfde eveneens het geval voor de verbindingen met de
 20 formule 1, waarin X S is, evenwel via initiële transformatie tot de overeenkomstige verbindingen met de formule 1, waarin X SO is. Deze overwegingen, alsmede dergelijke reactieve soorten als zodanig vallen binnen de omvang van de onderhavige uitvinding.

25 Bereiding.

De verbindingen met de formule 1 kunnen volgens de volgende methoden bereid worden:

a) oxydatie van een verbinding met de formule 1, waarin X S is en R^{15} , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 en R^8 de gegeven betekenissen hebben onder vorming van een verbinding met dezelfde formule 1, waarin X SO is. Deze oxydatie kan worden uitgevoerd onder toepassing van een oxydatiemiddel gekozen uit de groep bestaande uit salpeterzuur, waterstofperoxide, perzuren, peresters, ozon, distikstoftetraoxide, jodosobenzeen, N-halogeensuccinimide, 1-chloorbenzotriazool, tert.butylhypochloriet, diazabicyclo-[2,2,2]octaan-broomcomplex, natriummetaperjodaat, seleniumdioxide, mangaandioxide, chroomzuur, ceriumammoniumnitraat, broom, chloor en sulfonylchloride. De oxydatie heeft gewoonlijk in een oplosmiddel plaats, waarin het oxydatiemiddel in een geringe overmaat ten opzichte van het te oxyderen produkt aanwezig is.

40 De oxydatie kan ook enzymatisch worden uitgevoerd onder toepassing

8400446

van een oxyderend enzym of microbiotisch onder toepassing van een geschikt microorganisme.

- b) Reactie van een verbinding met de formule 2 met een verbinding met de formule 3, in welke formules R^{15} , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 en R^8 zoals hiervoor gedefinieerd zijn en waarin één van de symbolen Z^1 en Z^2 SH is en de andere een afsplitsbare groep is, onder vorming van een verbinding met de formule 1, waarin X S is.

Voorbeelden van afsplitsbare groepen Z^1 en Z^2 in de verbindingen II en III zijn halogenen, bij voorkeur chloor, broom of jood, acyloxy- groepen, bijvoorbeeld resten van sterke organische sulfonzuren, bijvoorbeeld een arylsulfonzuur, bijvoorbeeld tosyloxy- of een alkylsulfonzuur, bijvoorbeeld mesyloxy, alkylmercaptogroepen, bijvoorbeeld methylmercapto, alkylsulfinylgroepen, bijvoorbeeld methylsulfinyl en dergelijke.

- 15 Derhalve kunnen Z^1 en Z^2 , wanneer zij afsplitsbare groepen voorstellen, een reactieve veresterde hydroxylgroep zijn. De verestering kan worden uitgevoerd met een organisch zuur of met een anorganisch zuur zoals HCl, HBr of H_2SO_4 .

De reactie van een verbinding met de formule 2 met een verbinding met de formule 3 wordt doelmatig uitgevoerd bij aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel, dat onder de reactie-omstandigheden, toegepast zoals hierna beschreven, inert is. De reactie kan voorts worden uitgevoerd bij aanwezigheid van een geschikte base. Tot geschikte basen behoren bijvoorbeeld anorganische basen zoals natrium- of kaliumhydroxide, natrium- of kaliumalkanolaat, natrium- of kaliumhydride en dergelijke, organische basen zoals tertiaire aminen, bijvoorbeeld triethylamine en dergelijke.

Tot geschikte oplosmiddelen voor de bovenbeschreven reactie behoren bijvoorbeeld alcoholen, bijvoorbeeld kleine alkanolen zoals methanol en ethanol, mengsels van dergelijke alcoholen met water, ethers, zoals tetrahydrofuran, gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals dichloormethaan. Aprotische oplosmiddelen, zoals ethers en gehalogeneerde koolwaterstoffen zijn noodzakelijk in geval van natrium- en kaliumhydride.

De reactie van de verbindingen met de formules 2 en 3 kan worden uitgevoerd bij een temperatuur tussen omgevingstemperatuur en het kookpunt van het reactiemengsel. Het verdient echter de voorkeur de reactie uit te voeren bij een temperatuur bij of dicht bij het kookpunt van het reactiemengsel voor de bereiding van een verbinding met de formule 1, waarin R^5 H is.

- 40 c) Verestering van een verbinding met de formule 4, waarin R^{15} ,

8400446

R^5 , R^6 , R^7 en R^8 zoals boven gedefinieerd zijn en Y^1 , Y^2 , Y^3 en Y^4 hetzij respectievelijk R^1 , R^2 , R^3 en R^4 volgens de voorafgaande definitie hetzij de groepen $(Z)_n$ -A-COOH, COOH en $(Z)_n$ -A-OH voorstellen, waarbij Z, n en A zoals boven gedefinieerd zijn, door reactie met de geschikte alcohol R^9 OH, R^{10} OH of het carbonzuur R^{10} COOH onder vorming van een verbinding met de formule 1, die een groep R^1 , R^2 , R^3 en/of R^4 bevat, die een van de estergroepen $(Z)_n$ -A-COOR⁹, COOR¹⁰ of $(Z)_n$ -A-OCOR¹⁰ is.

De verestering wordt uitgevoerd als een gewone verestering bij aanwezigheid van een zure katalysator, zoals zwavelzuur, zoutzuur en p-tolueensulfonzuur en indien noodzakelijk bij aanwezigheid van een inert oplosmiddel, zoals toluen.

d) Acylering van een verbinding met de formule 5, waarin R^{15} , X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 en R^8 zoals boven gedefinieerd zijn, door reactie met een geschikt acyleringsmiddel $(R^{14}CO)_2O$, $R^{14}COX^1$, waarbij X^1 een afsplitsbare groep is, zoals Cl, N₃ en p-nitrofenoxo, R^a NCO, waarbij R^a gedefinieerd is door het verband R^a NH gelijk aan R^{14} , met dien verstande, dat R^a K is, wanneer R^{14} amino is, onder vorming van een verbinding met de formule 1, waarin R^5 $R^{14}CO$ zoals boven gedefinieerd is.

De acylering wordt bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een base, zoals triethylamine, K_2CO_3 en NaOH en met een oplosmiddel zoals tetrahydrofuran, acetonitril en water. Normaliter worden, wanneer het benzimidazooldeel asymmetrisch gesubstitueerd is, zowel de N(1)- en de N(3)-acylderivaten verkregen en derhalve dienen indien noodzakelijk de twee componenten te worden gescheiden. Dit kan worden uitgevoerd door herkristallisaties of door extractieve of chromatografische technieken.

e) Het hydrolyseren van een verbinding met de formule 6, waarin X, R^{15} , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 en R^8 zoals boven gedefinieerd zijn en Z^3 een geschikte N-beschermende groep is, zoals alkanoyl, carboalkoxy en trimethylsilyl, onder vorming van een verbinding met de formule 1, waarin R^5 H is.

De alkanoylgroep in Z^3 kan 1-6 koolstofatomen en de carboalkoxygroep 2-6 koolstofatomen bevatten. De hydrolyse kan in alkalische oplossing of in zure oplossing worden uitgevoerd, waarbij de laatstgenoemde in hoofdzaak voor verbindingen is, waarin X S is, waarna de verkregen verbinding met de formule 1, waarin X -S- is, wordt omgezet tot een fysiologisch verdraagbaar zout of wordt geoxydeerd onder vorming van een verbinding met de formule 1, waarin X -SO- is.

8400446

Afhankelijk van de procesomstandigheden en de uitgangsprodukten, worden de eindprodukten met de formule 1, waarin X S is hetzij als de vrije base hetzij als een zout verkregen. De eindprodukten met de formule 1, waarin X -SO- is, worden als de vrije base verkregen. Zowel de
 5 vrije base als de zouten van deze eindprodukten vallen binnen de omvang van de uitvinding.

Derhalve kunnen basische, neutrale of gemengde zouten alsmede hemi-, mono-, sesqui- of polyhydraten verkregen worden. Zuuradditiezouten van de nieuwe sulfiden kunnen op op zichzelf bekende wijze worden omge-
 10 zet tot vrije basen onder toepassing van basische middelen, zoals een alkali of door ionenuitwisseling. De verkregen vrije basen van de sulfiden kunnen ook zouten met organische of anorganische zuren vormen. Bij de bereiding van zuuradditiezouten worden bij voorkeur die zuren gebruikt, die geschikte therapeutisch verdraagbare zouten vormen.

15 Voorbeelden van dergelijke zuren zijn waterstofhalogeniden, sulfonzuur, fosforzuur, salpeterzuur en perchloorzuur, alifatische, alicyclische, aromatische of heterocyclische carbon- of sulfonzuren, zoals mierzuur, azijnzuur, propionzuur, barnsteenzuur, glycolzuur, melkzuur, appelzuur, wijnsteenzuur, citroenzuur, ascorbinezuur, maleïnezuur, hydroxymaleïnezuur, pyrodruvezuur, fenylazijnzuur, benzoëzuur, p-amino-
 20 benzoëzuur, p-hydroxybenzoëzuur, salicylzuur of p-aminosalicylzuur, embonzuur, methaansulfonzuur, ethaansulfonzuur, hydroxyethaansulfonzuur, ethyleensulfonzuur, halogeenbenzeensulfonzuur, tolueensulfonzuur, naf-tylsulfonzuur of sulfanilzuur, methionine, tryptofaan, lysine of argi-
 25 nine.

Deze of andere zouten van de nieuwe sulfideverbindingen, zoals bijv. picraten, kunnen als zuiveringsmiddelen van de verkregen vrije basen dienst doen. Zouten van de basen kunnen worden gevormd, uit de oplossing worden afgescheiden en vervolgens kan de vrije base in een
 30 grotere zuiverheid uit een nieuwe zoutoplossing gewonnen worden.

Verkregen racematen kunnen volgens bekende methoden gescheiden worden, bijvoorbeeld herkristallisatie uit een optisch actief oplosmiddel, gebruik van microorganismen, reacties met optisch actieve zuren onder vorming van diastereomere zouten, die gescheiden kunnen worden
 35 (bijvoorbeeld scheiding gebaseerd op verschillende oplosbaarheden van de diastereomeren), acylering van het benzimidazoolstikstof ($R^5=H$) of een ander stikstof- of zuurstofatoom in een substituent door een optisch actief, geactiveerd carbonzuur (bijvoorbeeld zuurchloride) gevolgd door chromatografische scheiding en deacylering.

40 Geschikte optisch actieve zuren voor zoutvorming zijn de L- en

8400446

D-vormen van wijnsteen-Na2C2O4zuur, di-o-tolylwijnsteen-Na2C2O4zuur, appel-Na2C2O4zuur, amandel-Na2C2O4zuur, kamfersulfon-Na2C2O4zuur of kinine-Na2C2O4zuur en voor acylering O-methylamandel-Na2C2O4zuur. Bij voorkeur wordt de actieve van de twee antipoden geïsoleerd.

- 5 In het geval van diastereomere mengsels (racemaatmengsels), kunnen deze gescheiden worden tot stereoïsomere (diastereomere) zuivere racematen door middel van chromatografie of fraktionele kristallisatie.

De bij de werkwijzen a en c-e gebruikte uitgangsubstanties worden uit werkwijze b verkregen. De gebruikte uitgangsubstanties voor werkwijze b zijn in sommige gevallen bekend, maar in de meeste gevallen niet bekend. Deze niet bekende uitgangsubstanties kunnen echter volgens op zichzelf bekende werkwijzen verkregen worden.

- 15 Uitgangsubstanties met de formule 2, waarin Z^1 SH is, kunnen verkregen worden uit het overeenkomstige o-fenyleendiamine door reactie met kaliummethylxanthaat (Org. Synth. deel 30, bladz. 56) of thiofosgeen.

De verbindingen met de formule 2, waarin Z^1 alkylmercapto en alkylsulfinyl is, kunnen verkregen worden uit de bovenvermelde verbinding door eenvoudige S-acylering met een alkylhalogenide respectievelijk de oxydatie van het produkt van de S-acylering.

- 20 De verbindingen met de formule 2, waarin Z^1 halogeen of acyloxy is, kunnen verkregen worden uit verbindingen met dezelfde formule, waarin Z^1 OH is, door behandeling met POCl3, POBr3 en dergelijke respectievelijk het geschikte acylhalogenide. Het uitgangsubstantie, waarin Z^1 OH is, wordt verkregen uit het overeenkomstige o-fenyleendiamine door reactie met fosgeen.

De vereiste o-fenyleendiaminen kunnen verkregen worden uit de overeenkomstig gesubstitueerde benzenen volgens op op zichzelf bekende werkwijzen, bijvoorbeeld door de achtereenvolgende werkwijzen: nitreren, reduceren, acetyleren, nitreren, deacetyleren en reduceren of uit één van de juist vermelde tussenprodukttrappen. Voor het verkrijgen van een o-fenyleendiamine, waarin R^5 anders dan H is, wordt de acylering (door de groep $R^{14}CO$) bij voorkeur gedaan bij de nitro-aniline-trap.

- 35 Uitgangsubstanties met de formule 3, waarin R^{15} H is, kunnen verkregen worden hetzij uit het overeenkomstig gesubstitueerde (R^6 , R^7 en R^8) 2-methyl-gesubstitueerde pyridine-N-oxide via een bekende omlegging tot het tussenprodukt 2-pyridinylmethanol hetzij via een hydroxymethylering van het gesubstitueerde (R^6 , R^7 en R^8) pyridine onder vorming van hetzelfde tussenprodukt gevolgd door behandeling

8400446

van het 2-pyridinylmethanol met halogeneringsmiddelen zoals thionylchloride of O-acyleringsmiddelen, zoals p-tolueensulfonylchloride onder vorming van verbindingen met de formule 3, waarin Z^2 halogeen respectievelijk sulfonyloxygroepen is.

- 5 Deze afsplitsbare groepen kunnen vervolgens vervangen worden door alkylmercaptogroepen door behandeling met bijvoorbeeld natriumalkylmercaptide, die vervolgens geoxydeerd kunnen worden tot een alkylsulfinylgroep, hetzij vervangen door SH door behandeling met bijvoorbeeld NaSH.
- 10 Voor de bereiding van tussenprodukten met de formule 7, waarin R^7 alkoxy, alkenyloxy, alkynyloxy, alkoxyalkoxy of dialkylaminoalkoxy is, wordt een verbinding met de formule 7, waarin R^7 NO_2 is omgezet met het overeenkomstige natriumalkanolaat. Analooog wordt voor de bereiding van een tussenprodukt met de formule 7, waarin R^6 en R^7 of
- 15 R^7 en R^8 een ringstructuur vormen met inbegrip van een zuurstofatoom op de plaats 4, een verbinding met de formule 7, waarin R^7 NO_2 is en R^6 of R^8 hydroxyalkyl voorstelt, omgezet met een niet nucleofiele base.

De volgende tussenprodukten A) en B) vallen binnen het kader van de onderhavige uitvinding.

- A) Nieuwe verbindingen met de formule 8, waarin R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} en R^{4a} gelijk of verschillend zijn en gekozen worden uit de groepen
- (a) H,
- 25 (b) alkyl met 1-6 koolstofatomen, met inbegrip van cycloalkyl,
- (c) alkoxyalkyl met 1-3 koolstofatomen in het alkoxydeel en 1-6 koolstofatomen in het alkyldeel,
- (d) aryloxyalkyl met 1-6 koolstofatomen in het alkyldeel,
- (e) arylalkyl met 1-6 koolstofatomen in het alkyldeel,
- 30 (f) aryl,
- (g) alkoxy met 1-6 koolstofatomen,
- (h) alkoxyalkoxy met 1-3 koolstofatomen in het buitenste deel en 1-6 koolstofatomen in het deel, dat het dichtst bij de aromatische ring is,
- 35 (i) aryloxyalkoxy met 1-6 koolstofatomen in het alkoxydeel,
- (j) arylalkoxy met 1-6 koolstofatomen in het alkoxydeel en
- (k) aryloxy,
- R^{5a}
- (a) H,
- 40 (b) alkoxycarbonyl met 1-4 koolstofatomen in het alkoxydeel,

8400446

- (c) arylalkoxycarbonyl met 1 of 2 koolstofatomen in het alkoxydeel,
 (d) dialkylaminocarbonyl met 1-4 koolstofatomen in elke alkoxygroep of
 (e) arylaminocarbonyl is en
 z1a
- 5 (a) SH,
 (b) Cl of Br is
 en met dien verstande dat niet meer dan één van de groepen R^{1a},
 R^{2a}, R^{3a} en R^{4a} H is, zijn geschikte tussenprodukten voor de
 bereiding van verbindingen met de formule 1 met R¹, R², R³, R⁴ en
 10 R⁵ met dezelfde betekenis als respectievelijk R^{1a}, R^{2a}, R^{3a},
 R^{4a} en R^{5a} volgens methode b.
 B) Nieuwe verbindingen met de formule 9, waarin
 R^{6a} en R^{8a}
 (a) H of
- 15 (b) alkyl met 1-5 koolstofatomen zijn, en
 R^{7a}
 (a) alkenyloxy met 2-5 koolstofatomen of
 (b) alkynyloxy met 2-5 koolstofatomen
 (c) oxacycloalkyl met één zuurstofatoom en 3-7 koolstofatomen
 20 (d) oxacycloalkoxy met twee zuurstofatomen en 4-7 koolstofatomen
 (e) oxacycloalkylalkyl met één zuurstofatoom en 4-7 koolstofatomen
 (f) oxacycloalkylalkoxy met twee zuurstofatomen en 4-6 koolstofatomen
 of
 (g) R^{6a} en R^{7a} of R^{7a} en R^{8a} tezamen met de aangrenzen-
 25 de koolstofatomen in de pyridinering een ring vormen, waarin het
 deel gevormd door R^{6a} en R^{7a} of R^{7a} en R^{8a}
 -CH=CH-CH=CH-
 $\text{-O-(CH}_2\text{)}_{pa}\text{-}$
 $\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{pa}\text{-}$
 30 -O-CH=CH- is,
 waarin pa 2, 3 of 4 is en het O-atoom altijd gebonden is aan de
 R^{7a}-plaats, is en
 z2a
 (a) SH,
- 35 (b) halogeen, Cl, Br, J of
 (c) OH is
 en met dien verstande dat niet meer dan één van R^{6a} en R^{8a} H
 is, zijn geschikte tussenprodukten voor de bereiding van verbindingen
 met de formule 1 met R⁶, R⁷ en R⁸ met dezelfde betekenis als res-
 40 pectievelijk R^{6a}, R^{7a} en R^{8a} volgens methode b.

8400446

Voor klinisch gebruik worden de verbindingen volgens de uitvinding geformuleerd tot farmaceutische formuleringen voor orale, rectale parenterale of een andere wijze van toediening. De farmaceutische formulering bevat een verbinding volgens de uitvinding in combinatie met een
 5 farmaceutisch verdraagbare drager. De drager kan in de vorm van een vast, ten dele vast of vloeibaar oplosmiddel of een capsule zijn. Deze farmaceutische preparaten vormen een verder onderwerp van de uitvinding. Gewoonlijk is de hoeveelheid actieve verbindingen tussen 0,1 en 95 gew.% van het preparaat, tussen 0,2 en 20 gew.% in preparaten voor
 10 parenteraal gebruik en tussen 1 en 50 gew.% in preparaten voor orale toediening.

Bij de bereiding van farmaceutische formuleringen, die een verbinding van de onderhavige uitvinding in de vorm van doseringseenheden voor orale toediening bevatten, kan de gekozen verbinding gemengd worden met een vaste, verpoederde drager, zoals lactose, saccharose, sorbitol, mannitol, zetmeel, amylopectine, cellulosederivaten, gelatine of
 15 een andere geschikte drager, alsmede met glijmiddelen zoals magnesiumstearaat, calciumstearaat, natriumstearyl-fumaraat en polyethyleenglycolwassen. Het mengsel wordt vervolgens tot granules verwerkt of tot
 20 tabletten geperst. Aangezien de sulfoxiden van de uitvinding gevoelig zijn voor afbraak in zure tot neutrale milieu's, worden granules en tabletten, die sulfoxiden bevatten, bij voorkeur bekleed met een tegen maagzuur bestand zijnde bekleding, die de werkzame verbinding beschermt tegen afbraak door zuur zolang de doseringsvorm in de maag verblijft.
 25 De tegen maagzuur bestand zijnde bekleding wordt gekozen uit farmaceutisch verdraagbare, tegen maagzuur bestand zijnde bekledingsmaterialen, bijvoorbeeld bijenwas, schellak of anionogene filmvormende polymeren zoals celluloseacetaatftalaat, hydroxypropylmethylcelluloseftalaat, partieel met methyl veresterde methacrylzuurpolymeren en dergelijke,
 30 bij voorkeur in combinatie met een geschikte weekmaker. Aan deze bekleding kunnen verschillende kleurstoffen worden toegevoegd om onderscheid te maken tussen tabletten of granules met verschillende actieve verbindingen of met verschillende hoeveelheden van de aanwezige actieve verbinding.

35 Zachte gelatinecapsules kunnen vervaardigd worden met capsules, die een mengsel van de werkzame verbinding of verbindingen volgens de uitvinding, plantaardige olie, vet of een andere geschikte drager voor zachte gelatinecapsules bevatten. Zachte gelatinecapsules kunnen eveneens tegen maagzuur bestand bekleed worden zoals boven beschreven. Harde gelatinecapsules kunnen granules of met tegen maagzuur bestand zijn-
 40

8400446

de beklede granules van de werkzame verbinding bevatten. Harde gelatinecapsules kunnen eveneens de werkzame verbinding bevatten in combinatie met een vaste verpoederde drager zoals lactose, saccharose, sorbitol, mannitol, aardappelzetmeel, maiszetmeel, amylopectine, cellulose-derivaten of gelatine. De harde gelatinecapsules kunnen zoals boven beschreven bekleed zijn met een tegen maagzuur bestand zijnde bekleding.

Doseringsseenheden voor rectale toediening kunnen bereid worden in de vorm van suppositoria, die de werkzame stof gemengd met een neutrale vetbase bevatten, of zij kunnen bereid worden in de vorm van een rectale gelatinecapsule, die de werkzame stof gemengd met een plantaardige olie, paraffineolie of een andere geschikte drager voor rectale gelatinecapsules bevat, of zij kunnen bereid worden in de vorm van voor gebruik gereede microklisteren of zij kunnen bereid worden in de vorm van een droge microklisteerformulering, die in een geschikt oplosmiddel juist voorafgaande aan de toediening opnieuw samengesteld kan worden.

Vloeibare preparaten voor orale toediening kunnen bereid worden in de vorm van siropen of suspensies, bijvoorbeeld oplossingen of suspensie, die 0,2 tot 20 gew.% van het werkzame bestanddeel bevatten en de rest bestaande uit suiker of suikeralcoholen of een mengsel van ethanol, water, glycerol, propyleenglycol en polyethyleenglycol. Desgewenst kunnen dergelijke vloeibare preparaten kleurstoffen, smaakstoffen, saccharine en carboxymethylcellulose of een ander verdikkingsmiddel bevatten. Vloeibare preparaten voor orale toediening kunnen ook bereid worden in de vorm van een droog poeder, dat voorafgaande aan het gebruik met een geschikt oplosmiddel opnieuw kan worden samengesteld.

Oplossingen voor parenterale toediening kunnen bereid worden als een oplossing van een verbinding volgens de uitvinding in een farmaceutisch verdraagbaar oplosmiddel, bij voorkeur in een concentratie van 0,1 tot 10 gew.%. Deze oplossingen kunnen eveneens stabilisatoren en/of buffers bevatten of zij kunnen bereid worden in verschillende eenheidsdoseringsampullen of flesjes. Oplossingen voor parenterale toediening kunnen ook bereid worden als een droog preparaat om opnieuw met een geschikt oplosmiddel improviserend voor gebruik te worden samengesteld.

De gebruikelijke dagelijkse dosis van de werkzame stof varieert binnen een ruim traject en zal van verschillende factoren afhangen, zoals bijvoorbeeld de individuele behoefte van elke patiënt, de toedieningsweg en de ziekte. In het algemeen zullen orale en parenterale doseringen in het traject van 5 tot 500 mg per dag werkzame stof zijn.

De uitvinding wordt door de volgende voorbeelden toegelicht.

40 Voorbeeld I. Methode a.

8400446

Bereiding van 4,6-dimethyl-5-methoxy-2-[[(3,4-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazool.

- m-Chloorperbenzoëzuur, 91% (0,53 g, 0,0028 mol) opgelost in CH_2Cl_2 (25 ml) en op -10°C gekoeld, werd onder roeren toegevoegd
- 5 aan 4,6-dimethyl-5-methoxy-2-[[(3,4-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]thio]-1H-benzimidazool (0,91 g, 0,0028 mol) opgelost in CH_2Cl_2 (50 ml) waarbij de temperatuur op -5°C werd gehandhaafd. Het roeren werd gedurende 5 minuten bij -5°C voortgezet en vervolgens werd NaOH (0,34 g, 0,0085 mol) opgelost in water (25 ml) onder krachtig roeren toegevoegd.
- 10 De twee fasen werden gescheiden en de waterhoudende fase werd met CH_2Cl_2 (10 ml) gewassen. Meer CH_2Cl_2 (50 ml) werd aan de water bevattende fase toegevoegd, de pH werd door toevoeging van 2M HCl op 9,5 ingesteld en na roeren werden de fasen gescheiden. De organische fase werd gedroogd (Na_2SO_4), gefilterd en het oplosmiddel werd ver-
- 15 dampd onder vorming van een olie, die uit CH_3CN (15 ml) werd gekristalliseerd, waarbij het gewenste produkt (0,3 g, 32%), smeltpunt 161°C , werd verkregen.

Voorbeeld II. Methode a.

- Bereiding van 4,6-dimethyl-5-heptyloxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazool.
- 20

- m-Chloorperbenzoëzuur, 91% (1,13 g, 0,0059 mol) opgelost in CH_2Cl_2 (25 ml) en op -10°C gekoeld, werd onder roeren toegevoegd aan 4,6-dimethyl-5-heptyloxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]thio]-1H-benzimidazool (2,7 g, 0,0059 mol) opgelost in CH_2Cl_2
- 25 (50 ml), waarbij de temperatuur op -5°C werd gehouden. Het roeren werd gedurende 10 minuten bij -5°C voortgezet. De twee fasen werden gescheiden en vervolgens werd NaOH (0,26 g, 0,0066 mol) opgelost in water (50 ml) onder krachtig roeren toegevoegd. De twee fasen werden gescheiden. De organische fase werd gedroogd (Na_2SO_4), gefiltreerd en het op-
- 30 losmiddel werd verdampt onder vorming van een residuolie, die volgens NMR 30% niet omgezet uitgangsprодукт bevatte. De olie werd gechromatografeerd over een siliciumdioxidekolom onder toepassing van $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 5:95 als elueermiddel en vervolgens werd het produkt uit CH_3CN herkristalliseerd onder vorming van het gewenste produkt in
- 35 kristallijne vorm (0,85 g, 32%), smeltpunt 116°C .

Welke van deze twee methoden, die zijn gebruikt voor de bereiding van de verschillende sulfoxiden is gebruikt, is in tabel B hierna aangegeven. Voor de meeste verbindingen, bereid volgens voorbeeld II, werd de chromatografische scheiding niet uitgevoerd.

- 40 Voorbeeld III. Methode b.

8400448

Bereiding van 4,6-dimethyl-5-methoxy-2-[[3,4-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]thio]-1H-benzimidazool.

- Aan 4,6-dimethyl-5-methoxy-2-mercapto-1H-benzimidazool (1,04 g, 0,0050 mol) in methanol (50 ml) werden (in de volgende volgorde) NaOH (0,2 g, 0,0050 mol) opgelost in water (2 ml) en 3,4-dimethyl-2-chloor-methylpyridine-hydrochloride (0,96 g, 0,0050 mol) toegevoegd. Het mengsel werd tot koken onder terugvloeiakoeling verhit. NaOH (0,2 g, 0,0050 mol) opgelost in water (2 ml) werd druppelsgewijze toegevoegd en vervolgens werd het koken onder terugvloeiakoeling nog 3 uren voortgezet.
- 10 Het mengsel werd op ijswater (200 ml) gegoten. Filtratie en herkristallisatie uit CH₃CN gaf het gewenste produkt (1,1 g, 67%). NMR-gegevens voor het eindprodukt worden hierna gegeven.

Voorbeelden IV en V. Methode d.

- Bereiding van N¹-benzoyl-5-methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]thio]-1H-benzimidazool en N¹-benzoyl-6-methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]thio]-1H-benzimidazool.

- 5-Methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]thio]-1H-benzimidazool (3,0 g, 0,009 mol) werd in CH₃CN (30 ml) opgelost en triethylamine (1,9 ml) werd toegevoegd. Benzoylchloride (1,4 g, 0,010 mol) werd druppelsgewijze onder roeren gedurende 15 minuten toegevoegd.
- 20 Vervolgens werd het mengsel gedurende 45 minuten bij 55°C geroerd. Het oplosmiddel werd verdampt en ether werd onder koelen met ijs aan het residu toegevoegd. Het aldus verkregen kristallijne residu werd met water geroerd, afgefiltreerd en gedroogd onder vorming van een wit kristallijn produktmengsel (1,9 g, 48%) van de gewenste twee produkten in een molaire verhouding 75:25 (volgens HPLC-analyse en NMR). De NMR-gegevens voor de eindprodukten worden hierna gegeven.

Voorbeeld VI. Methode d.

- Bereiding van N-methoxycarbonyl-5,6-methyleendioxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazool.

- Chloormethylformiaat (0,24 g, 0,0026 mol) opgelost in CH₂Cl₂ (5 ml) werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van 5,6-methyleendioxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazool (0,80 g, 0,0022 mol) en triethylamine in
- 35 CH₂Cl₂ (10 ml). Vervolgens werd het mengsel gedurende 19 uren bij kamertemperatuur geroerd. De CH₂Cl₂-oplossing werd met water gewassen, werd gedroogd (MgSO₄) en het oplosmiddel werd verdampt onder vorming van het gewenste produkt als een olie (0,06 g, 6%). De NMR-gegevens voor het eindprodukt worden hierna gegeven.

- 40 Voorbeeld VII. Methode d.

8400446

Bereiding van N¹-(N'-fenylcarbamoyl)-5,6-methyleendioxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazool.

Fenylisocyaanat (0,20 g, 0,00167 mol) opgelost in CH₂Cl₂ (5 ml) werd onder roeren druppelsgewijs toegevoegd aan een oplossing van
 5 5,6-methyleendioxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazool (0,50 g, 0,00139 mol) en triethylamine (0,28 g, 0,00278 mol) in CH₂Cl₂ (15 ml). Vervolgens werd het mengsel gedurende 50 uren bij kamertemperatuur geroerd. De CH₂Cl₂-oplossing werd met water gewassen, werd gedroogd (MgSO₄) en het oplosmiddel
 10 werd verdampt onder vorming van het gewenste produkt als een olie (0,03 g, 5%). De NMR-gegevens voor het eindprodukt worden hierna gegeven.

Voorbeeld VIII. Methode e.

Bereiding van 4,6-dimethyl-5-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazool.

15 N¹-propionyl-4,6-dimethyl-5-methoxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazool (1,0 g, 0,0023 mol) werd in 1M NaOH (15 ml) gedurende 1 uur onder roeren en onder een stikstof-atmosfeer verwarmd. De pH werd door toevoeging van 2M HCl op 9,5 ingesteld. Extraktie met CH₂Cl₂, scheiding van de fasen, drogen van de
 20 organische fase, verdampen van het oplosmiddel en herkristallisatie uit CH₃CN gaf het gewenste produkt (0,30 g, 35%), smpt 137°C.

De volgende tabel B geeft gegevens voor andere voorbeelden van verbindingen volgens de uitvinding.

8400446

Tabel B

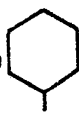
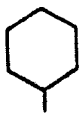
Samenvatting van de uitvoeringsvoorbeelden met formule 1.

Voorbeeld	X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Methode (vb.nr.)	Op- brengst (%)	Smpt brengst (°C)	andere gegevens
IX	S	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	b(vb.III)	82	164-165	
X	SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	a(vb.II)	73	146-148	
XI	S	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	79	207	
XII	SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	32	193	
XIII	S	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	b(vb.III)	97	165	
XIV	SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	a(vb.II)	59	147	
XV	S	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	79	159	
XVI	SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.I)	83	188	
XVII	S	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	b(vb.III)	77	NMR	
XVIII	SO	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	a(vb.I)	58	129	
XIX	S	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	79	163	
XX	SO	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.I)	52	191	
XXI	S	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	b(vb.III)	37	109	
XXII	SO	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	a(vb.I)	58	149	
XXIII	S	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	b(vb.III)	99	181	
XXIV	SO	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	a(vb.I)	71	157	
XXV	S	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	b(vb.III)	62	NMR	
XXVI	SO	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	a(vb.I)	10	155	
XXVII	S	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	b(vb.III)	90	NMR	

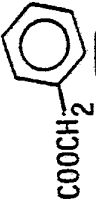
8400446

8400446

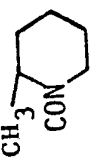
Tabel B (vervolg)

Voorbeeld	X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Methode (vb.nr.)	Op- brengst (%)	Smt (°C)	andere gegevens
XXVIII	SO	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	a(vb.I)	69	142	
XXIX	S	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	b(vb.III)	74	NMR	
XXX	SO	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	a(vb.I)	55	134	
XXXI	S	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	b(vb.III)	51	105-107	
XXXII	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	a(vb.I)	62	111	
XXXIII	S	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ C≡CH	CH ₃	b(vb.III)	66	154	
XXXIV	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ C≡CH	CH ₃	a(vb.I)	71	145	
XXXV	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	a(vb.I)	31	147	
XXXVI	S	H	H	OCH ₃	H	H	H	H		-(CH ₂) ₄ -	b(vb.III)	61	NMR	
XXXVII	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	H		-(CH ₂) ₄ -	a(vb.II)	34	NMR	
XXXVIII	S	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	22	148	
XL	S	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	b(vb.III)	76	134-136	
XLI	SO	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	a(vb.I)	35	111	
XLII	S	H	H	OCH ₂ CN	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	29	66	
XLIII	SO	H	H	OCH ₂ CN	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.I)	39	94	
XLIV	S	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	75	NMR	
XLV	SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	60	155	

Tabel B (vervolg)

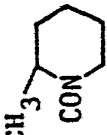
	Voorbeeld	X	R ^{1,5}	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Methode (vb.nr.)	Op- brengst (%)	Smt (°C)	andere gegevens
4	XLVII	SO	H	H	COOCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a			
4	XLVIII	S	H	H		CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	c			
8	XLIX	SO	H	H		CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a			
	L	S	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	87	192	
	LI	SO	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.I)	10	169	
	LII	S	H	H	CH ₂ OCO- 	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	c			
	LIII	SO	H	H	CH ₂ OCO- 	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a			
	LIV	S	H	H	COOCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	b(vb.III)	75	168	
	LV	SO	H	H	COOCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	a(vb.I)	52	139	
	LVI	S	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	70	NMR	
	VIII	SO	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.I)	56	137	
	III	S	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	e(vb.VIII)	35	137	
	I	SO	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	b(vb.III)	67	NMR	
	LVII	S	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	a(vb.I)	32	161	
	LVIII	SO	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	90	NMR	
	LIX	S	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	CH ₃	a(vb.I)	68	144	
						CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	b(vb.III)	95	NMR	

Tabel B (vervolg)

Voorbeeld	X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Methode (vb.nr.)	Op- brengst (%)	Smt (°C)	andere gegevens
LX	SO	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	a(vb.I)	58	131	
LXI	S	H	CH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	90	192-4	
LXII	SO	H	CH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	25	164-5	
LXIII	S	H	CH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	b(vb.III)	99	184-6	
LXIV	SO	H	CH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	a(vb.II)	91	148-50	
LXV	S	H	CH ₃	COC ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	68	149	
LXVI	SO	H	CH ₃	COC ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	48	NMR	
LXVII	S	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	91	182	
LXVIII	SO	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	67	175-7	
LXIX	S	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	b(vb.III)	95	NMR	
LXX	SO	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	a(vb.II)	73	142-3	
LXXI	S	H	C ₂ H ₅	CN	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	82	150	
LXXII	SO	H	C ₂ H ₅	CN	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	81	180	
LXXIII	S	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	82	143	
LXXIV	SO	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	43	163	
LXXV	S	H	Cl	Cl	Cl	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	90	204	
LXXVI	SO	H	Cl	Cl	Cl	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a			
LXXVII	SO	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	a(vb.I)	43	156	
LXXVIII	S	H	H	CH ₃ 	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	90	NMR	

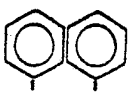
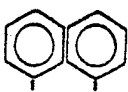
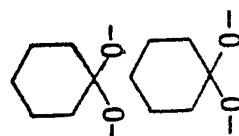
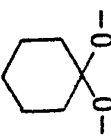
8400446

Tabel B (vervolg)

Voorbeeld	X	R ^{1,5}	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Methode (vb.nr.)	Op- brengst (%)	Smp (°C) andere gegevens
LXXIX	SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.I)	61	NMR
LXXX	S	H	H	-OCH ₂ -		H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	91	168
LXXXI	SO	H	H	-OCH ₂ O-		H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.I)	67	165
LXXXII	S	H	-CH=CH-CH=CH-		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	73	NMR
LXXXIII	SO	H	-CH=CH-CH=CH-		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.I)	60	184
LXXXIV	S	H	H	-CH=CH-CH=CH-		H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	78	191
LXXXV	SO	H	H	-CH=CH-CH=CH-		H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.I)	34	175
LXXXVI	S	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	58	NMR
LXXXVII	SO	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.I)	27	175
LXXXVIII	S	H	H	-OCH ₂ O-		H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	d		
VI	SO	H	H	-OCH ₂ O-		H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	d(vb.VI)	6	NMR
VII	SO	H	H	-OCH ₂ O-		H	CONH- 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	d(vb.VII)	5	NMR
XC	S	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	25	NMR
XCI	SO	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	78	61
XCII	S	H	CH ₃	O(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	64	NMR
II	SO	H	CH ₃	O(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	32	116
XCIII	S	H	H	C ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	b(vb.III)	45	NMR

8400446

Tabel B (vervolg)

Voorbeeld	X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Methode (vb.nr.)	Op- brengst (%)	Smpt (°C)	andere gegevens
XCIV	SO	H	H	C ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	a(vb.I)	49	124-6	
XCV	S	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	b(vb.III)	95	NMR	
XCVI	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	a(vb.I)	33	111	
XCVII	S	H		-CH=CH-CH=C-CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	96	190	
XCVIII	SO	H		-CH=CH-CH=C-CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	93	109	
IV	S	H	H	OCH ₃	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	d(vb.IV)	48	NMR	58
V	S	H	H	H	OCH ₃	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	d(vb.V)			
XCIX	S	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	b(vb.III)	99	70	
CI	S	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	b(vb.III)	52	88-89	
CII	SO	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	a(vb.II)	12	NMR	
CIII	S	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	84	NMR	
CIV	SO	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.I)	38	118	
CV	S	H	H			H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	58	216	
CVI	SO	H	H			H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	32	158	

8400446

Tabel B (vervolg)

Voorbeeld	X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Methode (vb.nr.)	Op- brengst (%)	Smpt (°C)	andere gegevens
CXXI	S	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	82	1 ¹ H NMR	
CXXII	SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	24	1 ¹ H NMR	
CXXIII	S	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	88	158	
CXXIV	SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	52	104	
CXXV	S	H	H	SOCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	57	1 ¹ H NMR	
CXXVI	SO	H	H	SOCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.I)	47	1 ¹ H NMR	
CXXVII	SO	H	H	NO ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.I)	14	1 ¹ H NMR	
CXXVIII	S	H	H	Br	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	64	171	
CXXIX	SO	H	H	Br	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	a(vb.II)	58	143	
CXXX	S	H	H	OCH ₃	H	H	H	-CH=CH-O-		H	b(vb.III)	77	NMR	
CXXXI	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	-CH=CH-O-		H	a(vb.II)	19	NMR	
CXXXII	SO	H	H	CH ₃	CH ₃	H	O	COC(CH ₃) ₃	CH ₃ OCH ₃	CH ₃	d(vb.VI)	22	168	
CXXXIII	SO	H	H	CH ₃	CH ₃	H	O	CN(CH ₃) ₂	CH ₃ OCH ₃	CH ₃	d(vb.VI)	21	1 ¹ H NMR	
CXXXV	S	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H		OCH ₂ 	CH ₃				
CXXXVI	SO	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H		OCH ₂ 	CH ₃				

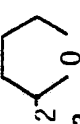
Tabel B (vervolg)

Voorbeeld	X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Methode (vb.nr.)	Op- brengst (%)	Smtpt brengst (°C) andere gegevens
CVII	SO	H	H	OCH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	d	(vb.IV en V) 6	{ NMR
CVIII	SO	H	H	H	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	d		
CIX	S	H	H	SCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	83	147-148
CX	S	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	86	1H NMR
CXI	SO	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	89	1H NMR
CXII	S	H	H	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	b(vb.III)	40	1H NMR
CXIII	SO	H	H	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	a(vb.II)	28	123-4
CXIV	S	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	21	162
CXV	S	H	H	OCH ₃	H	H	H	-CH=CH-CH=CH-		H	b(vb.III)	67	105
CXVI	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	-CH=CH-CH=CH-		H	a(vb.I)	66	100
CXVII	S	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	98	122
CXVIII	SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	89	118
CXIX	S	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	80	1H NMR
CXX	SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	55	145 d

Tabel B (vervolg)

Voorbeeld	X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Methode (vb.nr.)	Op- brengst (%)	Smpt (°C)	andere gegevens
CXXXVII	S	H	H		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b (Ex 3)	74	160	
CXXXVIII	SO	H	H		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a (Ex 1)	40	171	
CXXXIX	S	H	-CH=CH-CH=N-		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	38	NMR	
CXL	SO	H	-CH=CH-CH=N-		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	a(vb.I)	26	60	
CXLI	S	H	H		-OCH ₂ O-	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	b(vb.III)	83	193-95	
CXLII	SO	H	H		OCH ₂ O	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	a(vb.II)	76	173	
CXLI	SO	H	H	$\text{O}=\text{COCH}_3$	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	a(vb.II)	49	154	
CXLIV	S	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	b(vb.III)	39	¹ H NMR	
CXLV	SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	a(vb.II)	65	¹ H NMR	
CXLVI	S	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	b(vb.III)	78	143	
CXLVII	SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	a(vb.II)	64	180	
CXLVIII	S	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	b(vb.III)	70	239-42	
CXLIX	SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	a(vb.II)	14	171	
CL	S	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	b(vb.III)	96	210	
CLI	SO	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	a(vb.II)	66	¹ H NMR	
CLII	S	H	CH ₃	CN	CH ₃	H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃	b(vb.III)	94	151	
CLIII	SO	H	CH ₃	CN	CH ₃	H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃	l(vb.II)	29	150	
CLIV	S	H	H		H	H	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	b(vb.III)	48	¹ H NMR	

Tabel B (vervolg)

Voorbeeld	X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Methode (vb.nr.)	Op- brengst (%)	Smp- t (°C)	andere gegevens
CLV	SO	H	H		H	H	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	a(vb.II)	44	105	
CLVI	S	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	94	1 ¹ H NMR	
CLVII	SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	a(vb.II)	18	181	
CLVIII	S	H	H	CF ₃	H	H	H	CH ₃		CH ₃	b(vb.III)	67	150	
CLIX	SO	H	H	CF ₃	H	H	H	CH ₃		CH ₃	a(vb.II)	57	125	
CLX	S	H	H	CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	b(vb.III)	15	1 ¹ H NMR	
CLXI	SO	H	H	OCH ₃	H	H	C-OC(CH ₃) ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	d(vb.VI)	50	155	
CLXIII	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ O-		H				
CLXIV	S	H	H	OCH ₃	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	b (Ex 3)	71	1 ¹ H NMR	
CLXV	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	H		-OCH ₂ CH ₂ -				
CLXVI	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	H		-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -				

Identificerende gegevens voor verbindingen van de uitvinding.NMR-gegevens van de verbindingen in tabel B. (90 MHz)

Voorbeeld nr.		NMR-gegevens: δ (CDCl ₃) dpm
5	XVII	2,3(s,3H), 2,35(d,6H), 2,5(s,3H), 2,55(s,3H), 4,4(s,2H), 4,25-4,4(d,2H), 5,2-5,6(m,2H), 5,9-6,4(m,1H), 6,9(s,1H), 8,35(s,1H).
	XXVII	2,2(s,3H), 2,3(s,3H), 2,6(s,3H), 4,35-4,45(d,2H), 4,45(s,2H), 5,2-5,6(m,2H), 5,85-6,35(m,1H), 6,9-7,55(m,3H), 8,3(s,1H).
	XXIX	2,2(s,3H), 2,25(s,3H), 2,4(s,3H), 4,2-4,35(d,2H), 4,4(s,2H), 5,5-5,6(m,2H), 5,85-6,3(m,1H), 6,9-7,1(d,1H), 7,3-7,55(t,2H), 8,3(s,1H).
10	XXXVI	1,8(m,4H), 2,75(m,4H), 3,8(s,3H), 4,25(s,2H), 6,85(m,1H), 7,05(2,2H), 7,4(d,1H), 8,3(s,1H).
	XXXVII	1,7(m,4H), 2,3-2,7(m,4H), 3,85(s,3H), 4,6(d,2H), 6,8(s,1H), 7,05(s,2H), 7,6(m,1H), 8,3(s,1H).
20	XLIV	1,2-2,0(m,10H), 2,25(s,3H), 2,3(s,3H), 2,6(m,1H), 3,75(s,3H), 4,45(s,2H), 7,1(q,1H), 7,5(m,2H), 8,35(s,1H).
	III	2,3(s,6H), 2,35(s,3H), 2,5(s,3H), 3,75(s,3H), 4,4(s,2H), 7,05-7,2(d,1H), 7,25(s,1H), 8,3-8,45(d,1H).
25	LVII	2,2(s,3H), 2,25(s,3H), 2,3(s,3H), 2,5(s,3H), 3,45(s,3H), 3,75(s,3H), 3,85(m,4H), 4,3(s,2H), 7,2(br.s., 1H), 8,3(s,1H).

8400446

NMR-gegevens van de verbindingen in tabel B. (vervolg)

Voorbeeld nr.		NMR-gegevens: δ (CDCl ₃) dpm
5	LXIX	2,3(s,6H), 2,4(s,3H), 2,55(s,3H), 3,5(s,3H), 3,9(m,4H), 4,3(s,2H), 7,2(s,1H), 7,3(s,1H), 8,4(s,1H), 9,3(br.s., 1H).
	LXVI	1,2(t,3H), 2,15(s,3H), 2,2(s,3H), 2,3(s,3H), 2,4(s,3H), 2,8(q,2H), 3,65(s,3H), 4,8(s,2H), 7,3(s,1H), 8,25(s,1H).
10	LXIX	1,1(t,3H), 2,2(s,3H), 2,4(s,3H), 2,55(s,3H), 2,75(q,2H), 3,85(s,3H), 4,35(s,2H), 6,75(d,1H), 7,25(s,1H), 8,4(d,1H).
15	LXXVIII	1,2(d,3H), 1,6(m,6H), 2,25(s,3H), 2,3(s,3H), 3,0(m,1H), 3,75(s,3H), 4,15(m,1H), 4,45(s,2H), 4,55(m,1H), 7,3(q,1H), 7,6(m,2H), 8,3(s,1H).
	LXXIX	1,25(d,3H), 1,65(m,6H), 2,15(s,3H), 2,2(s,3H), 3,1(m,1H), 3,65(2,dH), 4,1(m,1H), 4,6(m,1H), 4,8(s,2H), 7,4(q,1H), 7,7(d,1H), 7,8(s,1H), 8,3(s,1H).
20	LXXXII	2,2(s,3H), 2,3(s,3H), 3,7(s,3H), 4,75(s,2H), 7,3-8,5(m,8H).
	LXXXVI	1,85(m,4H), 2,2(s,3H), 2,25(s,3H), 2,7-3,1(m,4H), 3,75(s,3H), 4,35(s,2H), 6,9(d,1H), 7,3(d,1H), 8,25(s,1H).
25	VI	2,2(s,3H), 2,35(s,3H), 3,8(s,3H), 4,15(s,3H), 4,75(s,2H), 6,1(s,2H), 7,3(s,1H), 7,5(s,1H), 8,15(s,1H).
	VII	2,15(s,3H), 2,2(s,3H), 3,7(s,3H), 4,7(s,2H), 6,05(s,2H), 7,0-7,6(m,7H), 8,15(s,1H), 8,3(s,1H).

. 8400446

NMR-gegevens van de verbindingen in tabel B. (vervolg)

	Voorbeeld nr.	NMR-gegevens: δ (CDCl ₃) dpm
5	XC	2,25(s,3H), 2,1-2,4(m,2H), 2,3(s,3H), 3,75(s,3H), 4,2(t,4H), 4,4(s,2H), 6,75-7,2(m,5H), 7,2-7,6(m,3H), 8,35(s,1H).
	XCII	0,7-2,05(m,13H), 2,25(s,3H), 2,3(s,3H), 2,35(s,3H), 2,5(s,3H), 3,65-3,9(m,2H), 3,75(s,3H), 4,35(s,2H), 7,2(s,1H), 8,3(s,1H).
10	XCIII	1,25(t,3H), 2,25(s,3H), 2,3(s,3H), 2,8(q,2H), 4,4(d,2H), 4,45(s,2H), 5,2-5,65(m,2H), 5,85-6,3 (m,1H), 7,0-7,65(m,2H), 7,5(s,1H), 8,35(s,1H).
15	XCV	0,9(s,3H), 1,0(s,3H), 1,5-1,95(m,2H), 2,15-2,45 (m,1H), 2,25(s,3H), 2,3(s,3H), 3,7-4,0(t,2H), 3,85 (s,3H), 4,45(s,2H), 2,8-7,0(m,1H), 7,15(d,1H), 7,45-7,55(d,1H), 8,3(s,1H).
	IV+V	2,25(s,3H), 2,40(s,3H), 3,6 en 3,85(2s, totaal 3H), 3,80(s,3H), 4,8 en 4,85(2s, totaal 2H), 6,35-7,95 (m,8H), 8,35(s,1H).
20	CIII	2,3(s,3H), 2,35(s,3H), 3,0(t,2H), 3,35(s,3H), 3,65(t,2H), 3,8(s,3H), 4,4(s,2H), 6,8-7,6(m,4H), 8,25(s,1H).
25	CVII+CVIII	2,2(s,3H), 2,35(s,3H), 3,75(s,3H), 3,9 en 3,95 (2s, totaal 3H), 4,15(s,3H), 4,75(s,2H), 7,07-7,95 (m,3H), 8,15(s,1H).
	CII	1,32(s,9H), 2,08(s,3H), 2,15(s,3H), 4,09(d,2H), 4,74(s,2H), 5,10-5,45(m,2H), 5,73-6,25(m,1H), 7,28-7,73(m,3H), 8,27(s,1H).
30	CXXXIX	2,22(s,3H), 2,29(s,3H), 3,75(s,3H), 4,40(s,2H), 7,38-7,58(m,1H), 7,87-8,02(m,2H), 8,29-8,47(m,1H), 8,70-9,00(m,2H).

NMR-gegevens van de verbindingen in tabel B. (vervolg)

Voorbeeld nr.		NMR-gegevens: δ (CDCl ₃) dpm
5	CX	1,25(d,6H), 1,6-2,15(m,4H), 2,25(s,3H), 2,3(s,3H), 3,0(m,1H), 3,7-4,05(m,4H), 4,25(m,1H), 4,5(s,2H), 7,15(q,1H), 7,5(s,1H), 7,55(d,1H), 8,3(s,1H).
	CXI	1,3(d,6H), 1,55-2,15(m,4H), 2,2(s,3H), 2,25(s,3H), 3,05(m,1H), 3,65(d,2H), 3,9(m,2H), 4,2(m,1H), 4,8 (s,2H), 7,3(d,1H), 7,4-7,8(m,2H), 8,3(s,1H).
10	CXIX	2,3(s,3H), 2,35(s,3H), 3,15(t,2H), 3,7(s,3H), 4,25(t,2H), 4,4(s,2H), 6,9(q,1H), 7,15(d,1H), 7,3- 7,6(m,6H), 8,35(s,1H).
15	CXXV	2,3(s,3H), 2,35(s,3H), 2,8(s,3H), 3,8(s,3H), 4,5 (s,2H), 7,5(d,1H), 7,75(d,1H), 8,05(s,1H), 8,4 (s,1H).
	CXXVI	2,2(s,6H), 2,8(s,3H), 3,7(s,3H), 4,85(s,2H), 7,6 (q,1H), 7,85(d,1H), 8,15(s,1H), 8,25(s,1H).
	CXXVII	2,25(d,6H), 3,75(s,3H), 4,9(d,2H), 7,8(d,1H), 8,3(s,1H), 8,3(q,1H), 8,65(d,1H).
20	CXXXIV	2,2(d,6H), 2,35(d,6H), 3,1(s,6H), 3,7(s,3H), 4,95 (s,2H), 7,2(s,1H), 7,6(s,1H), 8,3(s,1H).
25	CXII	2,1(s,3H), 2,25(s,3H), 2,3(s,3H), 2,65-3,2(m,4H), 4,4(d,2H), 4,42(s,2H), 5,2-5,6(m,2H), 5,9-6,4 (m,1H), 7,1(dd,1H), 7,4(d,1H), 7,5(d,1H), 8,35 (s,1H).
	CXXI	2,25(s,3H), 2,35(s,3H), 3,8(s,3H), 4,45(s,2H), 7,45-8,0(m,7H), 8,15(s,1H), 8,4(s,1H).
	CXXII	2,2(s,6H), 3,7(s,3H), 4,8(d,2H), 7,5-8,05(m,7H), 8,2(s,1H), 8,25(s,1H).

8400446

NMR-gegevens van de verbindingen in tabel B. (vervolg)

Voorbeeld nr.		NMR-gegevens: δ (CDCl ₃) dpm
5	CXLIV	2,25(s,3H), 2,35(s,6H), 2,38(s,3H), 2,55(s,3H), 4,4(s,2H), 7,15(d,1H), 7,3(s,3H), 8,4(d,1H).
	CXLV	2,15(s,3H), 2,23(s,3H), 2,27(s,3H), 2,4(s,3H), 2,47(s,3H), 4,8(s,2H), 7,1(d,1H), 7,3(s,1H), 8,37(d,1H).
10	CLI	2,2(s,3H), 2,23(s,3H), 2,35(s,3H), 2,4(s,3H), 2,47(s,3H), 4,8(d,2H), 7,0(s,1H), 7,1(d,1H), 8,37 (d,1H).
	CXXX	3,85(s,3H), 4,65(s,2H), 6,7-7,8(m,7H), 8,55(d,1H),
	CXXXI	3,85(s,3H), 4,95(d,2H), 6,65-7,60(m,7H), 8,45 (d,1H).
15	CLX	1,15(t,3H), 2,20(s,3H), 2,27(s,3H), 2,49-2,73 (m,2H), 2,89-3,13(m,2H), 3,72(s,3H), 4,09(q,2H), 4,37(s,2H), 6,98 en 7,08(dd,1H), 7,30-7,55(m,2H), 8,28(s,1H).
20	CLIV	1,1-2,1(m,13H), 2,3(s,3H), 2,5-2,8(m,3H), 4,4 (s,2H), 7,1-7,65(m,4H), 8,5(s,1H).
	CLVI	1,1-2,0(m,11H), 2,25(s,3H), 2,3(s,3H), 3,45(s,3H), 3,7(t,2H), 4,0(t,2H), 4,4(s,2H), 7,05-7,65(m,3H), 8,35(s,1H).
	CLXIV (270 MHz)	2,13(m,2H), 2,88(t,2H), 3,82(s,3H), 4,26(t,2H), 4,69(s,2H), 6,7-6,85(m,2H), 7,04(d,1H), 7,39(d,1H), 8,1(d,1H).

Bereiding van tussenprodukten.Voorbeeld 11. Methode A.

Bereiding van 4,5,7-trimethyl-2-mercapto-1H-benzimidazool.

- 2-Nitro-3,4,6-trimethylaniline (10,2 g, 0,057 mol) werd in 95-%'s
 5 ethanol (900 ml) opgelost en bij aanwezigheid van een Pd/C-katalysator
 gehydrogeneerd tot de theoretische hoeveelheid waterstof was verbruikt
 (1 uur). Het totale mengsel werd naar een andere kolf overgebracht en
 kaliummethylxanthaat (12,8 g, 0,080 mol) opgelost in water (12,5 ml)
 werd toegevoegd. Het mengsel werd één nacht onder terugvloei-
 10 verhit. 2M NaOH (20 ml) werd toegevoegd en de vluchtige bestanddelen
 werden verdampt. Het residu werd in methanol (300 ml) opgelost en de
 katalysator werd afgefiltreerd. Een deel van het oplosmiddel (200 ml)
 werd verdampt. Water (100 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd met
 azijnzuur (10 ml) opgelost in water (20 ml) aangezuurd. Het kristallij-
 15 ne neerslag werd afgefiltreerd, met water gewassen en onder een vermin-
 derde druk gedroogd onder vorming van het gewenste produkt (7,2 g,
 66%), NMR: δ (CDCl₃) 2,0(s,3H), 2,05(s,3H), 2,1(s,3H), 3,3(br.s,1H),
 6,5(s,1H).

Voorbeeld 12. Methode B.

- 20 Bereiding van 4,6,7-trimethyl-5-methoxy-2-mercapto-1H-benzimidazool.

Een oplossing van 4-methoxy-3,5,6-trimethyl-1,2-fenyleendiamine
 (1,8 g, 0,010 mol) en triethylamine (2,1 g, 0,021 mol) in CHCl₃ (15
 ml) werd druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde oplossing van
 thiofosgeen (0,60 g, 0,0052 mol) in CHCl₃ (5 ml). Vervolgens werd het
 25 mengsel gedurende 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Water (15 ml) en
 triethylamine (0,5 g) werden toegevoegd en het mengsel werd gedurende 1
 uur geroerd. Het neerslag werd afgefiltreerd, met water gewassen en aan
 de lucht gedroogd onder vorming van het gewenste produkt (0,96 g, 43%),
 NMR: δ (CDCl₃) 2,5(s,3H), 2,65(s,6H), 3,65(s,3H), 12,0(br.s.,1H).

- 30 Voorbeeld 13. Methode C.

Bereiding van 4-allyloxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl-methanol.

- 4-Allyloxy-2,3,5-trimethylpyridine-N-oxide (4,0 g, 0,021 mol) werd
 onder roeren druppelsgewijze toegevoegd aan op 80°C vooraf verwarmd
 azijnzuuranhydride (8,0 ml, 0,062 mol), waarbij een eindtemperatuur van
 35 120°C verkregen werd. Vervolgens werd het mengsel gedurende 1 uur op
 80°C verwarmd. Methanol (15,0 ml) werd toegevoegd en het mengsel werd
 gedurende 15 minuten op 80°C gehouden. De vluchtige bestanddelen werden
 onder een verminderde druk verdampt. 10-%'s HCl (20 ml) werd toegevoegd
 en het mengsel werd gedurende 1 uur op 90°C verwarmd en vervolgens op
 40 kamertemperatuur gekoeld. Een overmaat 2M NaOH werd toegevoegd en het

8400446

mengsel werd met CH_2Cl_2 geëxtraheerd. De organische fase werd afgescheiden en gedroogd. Vluchtige bestanddelen werden verdampt onder vorming van het gewenste produkt als een olie (3,0 g, 75%), NMR:

$\delta(\text{CDCl}_3)$ 2,1(s,3H), 2,25(s,3H), 4,4(m,2H), 4,65(s,2H), 4,75(s,1H),
 5 5,2-5,65(m,2H), 5,9-6,45(m,1H), 8,3(s,1H).

Voorbeeld I4. Methode D.

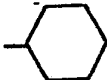
Bereiding van 4-allyloxy-3,5-dimethyl-2-pyridinylmethylchloride-hydrochloride.

Thionylchloride (4,8 ml) opgelost in CH_2Cl_2 (12 ml) werd druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde oplossing van 4-allyloxy-3,5-dimethyl-2-pyridinylmethanol (8,0 g, 0,041 mol) in CH_2Cl_2 (80 ml), waarbij de temperatuur beneden 6°C werd gehouden. Vervolgens werd het mengsel gedurende 45 minuten bij kamertemperatuur geroerd (eindtemperatuur 15°C). Isopropanol (2 ml) werd toegevoegd en de oplossing werd
 15 kort op 35°C verwarmd. Het oplosmiddel werd verdampt en het kristallijne residu werd uit ethanol/ether herkristalliseerd onder vorming van het gewenste produkt (3,0 g, 29%), smeltpunt 115°C .

8400446

Tabel Ca. Tussenprodukten. Samenvatting van uitvoeringsvoorbeelden.

Verbindingen met formule 11.

nr.	Z ^{1a}	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}	Methode ^{x)} (vb.nr.)	Op- brengst (%)	Smpt (°C) andere gegevens
5									
I5	SH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	A(vb.I1)	19	NMR
I6	SH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	A(vb.I1)	66	NMR
I1	SH	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	A(vb.I1)	66	NMR
10 I7	SH	H		H	H	H	A(vb.I1)	71	NMR
I8	SH	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H	A(vb.I1)	78	NMR
I9	SH	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	A(vb.I1)	85	NMR
I10	SH	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	A(vb.I1)	89	NMR
I11	SH	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	H	H	H	A(vb.I1)	14	167
15 I12	SH	CH ₃	O(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₃	H	H	A(vb.I1)	73	NMR
I2	SH	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	B(vb.I2)	43	NMR
I13	SH		-CH=CH-CH=CH-CH ₂ CH ₂ -		H	H	A(vb.I1)	23	NMR

x) Methode A: Het 1,2-fenyleendiamine wordt met C₂H₅OCS₂K omgezet.

20 Methode B: Het 1,2-fenyleendiamine wordt met CSCl₂ omgezet.

8400446

Tabel Cb. Tussenprodukten. Samenvatting van uitvoeringsvoorbeelden.

Verbindingen met formule 12.

nr.	Z ^{2a}	R ^{6a}	R ^{7a}	R ^{8a}	Zout/ base	Methode ^{xx}) (vb.nr.)	Op- brengst (%)	Smpt (°C) andere gegevens	
5									
	I3	OH	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	base	C(vb.I3)	15	NMR
	I4	Cl	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	HCl	D(vb.I4)	29	115°
	I14	OH	CH ₃	OCH ₂ C≡CH	CH ₃	base	C(vb.I3)	88	70°
10	I15	Cl	CH ₃	OCH ₂ C≡CH	CH ₃	HCl	D(vb.I4)	76	135°
	I16	OH	H	-(CH ₂) ₄ -	base	C(vb.I3)	35	NMR	
	I17	Cl	H	-(CH ₂) ₄ -	HCl	D(vb.I4)	72	NMR	
	I18	OH	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	base	C(vb.I3)	51	NMR
	I19	Cl	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	HCl	D(vb.I4)	95	
15	I20	OH	CH ₃	CH ₃ OCH ₂ 	CH ₃	base	C(vb.I3)	30	NMR
	I21	Cl	CH ₃	CH ₃ OCH ₂ 	CH ₃	HCl	D(vb.I4)	82	133
	I22	OH	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃	base	C(vb.I3)	70	kpt 120-26°C/ 0,4mm
20	I23	Cl	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃	HCl	D(vb.I4)	89	157
	I24	OH	-CH=CH-O-		H	base	C(vb.I3)	18	¹ H NMR
	I25	Cl	-CH=CH-O-		H	HCl	D(vb.I4)	95	195

^{xx}) Methode C: Omlegging van het pyridine-N-oxide met
(CH₃CO)₂O.

25 Methode D: Chlorering met SOCl₂.

8400446

NMR-gegevens van de verbindingen in tabel Ca en tabel Cb.

Voorbeeld nr.		NMR-gegevens: δ dpm	
5	I5	δ (DMSO-d ₆)	2,05(s,6H), 2,2(s,6H).
	I6	δ (CDCl ₃)	2,05(s,3H), 2,15(s,3H), 2,2(s,3H), 3,2(s,2H), 6,7(s,1H).
	I1	δ (CDCl ₃)	2,0(s,3H), 2,05(s,3H), 2,1(s,3H), 3,3(br.s.,1H), 6,5(s,1H).
	I7	δ (DMSO-d ₆)	1,1-2,05(m,10H), 2,4(m,1H), 6,85-7,05(m,3H).
	I8	δ (DMSO-d ₆)	1,95(s,3H), 2,0(s,3H), 3,35(s,3H), 6,55(s,1H).
25	I9	δ (CDCl ₃)	2,1(s,3H), 2,15(s,3H), 3,2(s,3H), 3,35-3,8(m,4H), 6,6(s,1H).
	I10	δ (CDCl ₃ +DMSO-d ₆)	1,05(t,3H), 2,3(s,3H), 2,35(s,3H), 2,6(q,2H), 6,85(s,1H).
	I12	δ (CDCl ₃)	0,5-1,7(m,13H), 2,0(s,3H), 2,1(s,3H), 3,15(s,2H), 3,35-3,6(m,2H), 6,6(s,1H).
30	I2	δ (CDCl ₃)	2,5(s,3H), 2,65(s,6H), 3,65(s,3H), 12,0(br.s.,1H).
	I13	δ (CDCl ₃)	3,35(s,2H), 3,4(s,2H), 7,15-8,05(m,4H), 12,65(br.s.,1H), 13,3(br.s.,1H).
35	I3	δ (CDCl ₃)	2,1(s,3H), 2,25(s,3H), 4,4(m,2H), 4,65(s,2H), 4,75(s,1H), 5,2-5,65(m,2H), 5,9-6,45(m,1H), 8,3(s,1H).
	I16	δ (CDCl ₃)	1,5-1,9(m,4H), 2,5-2,8(m,4H), 4,7(s,2H), 7,3(s,1H), 8,2(s,1H).

I17 8400446

NMR-gegevens van de verbindingen in tabel Ca en tabel Cb. vervolg)

Voorbeeld nr.		NMR-gegevens: δ dpm
5	I18	δ (CDCl ₃) 1,0(s,3H), 1,05(s,3H), 1,5-2,05 (m,3H), 2,15(s,3H), 2,3(s,3H), 3,75-4,0(t,2H), 4,15-4,5(br.s.,1H), 4,65(s,2H), 8,3(s,1H).
	I20	δ (CDCl ₃) 1,7-2,2(m,4H), 2,15(s,3H), 2,25 (s,3H), 3,75-4,05(m,4H), 4,15-4,4(m,1H), 4,6(s,2H), 8,25(s,1H).
10	I24	δ (CDCl ₃) 8,55(d,1H), 7,8(d,1H), 7,5(d,1H), 7,0(d,1H), 5,1(s,2H).

Farmaceutische preparaten, die een verbinding van de uitvinding als werkzaam bestanddeel bevatten, worden in de volgende voorbeelden toegelicht.

Voorbeeld CLXVII. Siroop.

Een siroop, die 1% (gewicht per volume) actieve stof bevat, werd uit de volgende bestanddelen bereid:

	4,6-dimethyl-5-ethyl-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-		
5	pyridinyl)methyl]thio]-1H-benzimidazool.HCl	1,0	g
	suiker, poeder	30,0	g
	saccharine	0,6	g
	glycerol	5,0	g
	smaakstof	0,05	g
10	ethanol 96%	5,0	g
	gedestilleerd water q.s. tot een eindvolume van	100	ml.

Suiker en saccharine werden in 60 g warm water opgelost. Na koelen werd het zuuradditiezout in de suikeroplossing opgelost en glycerol en een oplossing van smaakstof opgelost in ethanol werden toegevoegd. Het

15 mengsel werd met water tot een eindvolume van 100 ml verdund.

De bovenvermelde actieve stof kan vervangen worden door andere farmaceutisch verdraagbare zuuradditiezouten.

Voorbeeld CLXVIII. Tabletten met een tegen maagzuur bestand zijnde beklleding.

20 Een tablet, met een tegen maagzuur bestand zijnde beklleding, dat 20 mg actieve verbinding bevatte, werd uit de volgende bestanddelen bereid:

	I. 5,6-methyleendioxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl- 2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazool	700 g
25	lactose	200 g
	methylcellulose	6 g
	polyvinylpyrrolidon, verknoopt	50 g
	magnesiumstearaat	15 g
	natriumcarbonaat	6 g
30	gedestilleerd water	q.s.
	II. cellulose-acetaatftalaat	200 g
	cetylalcohol	15 g
	isopropanol	2000 g
	dichloormethaan	2000 g.

35 I. 5,6-Methyleendioxy-2-[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazool, poeder, werd gemengd met lactose en

gegranuleerd met een oplossing van methylcellulose en natriumcarbonaat in water. De vochtige massa werd door een zeef gedrukt en het granulaat werd in een oven gedroogd. Na het drogen werd het granulaat met polyvi-

40 nylpyrrolidon en magnesiumstearaat gemengd. Het droge mengsel werd tot

8400446

tabletten (10.000 tabletten) geperst, waarbij elk tablet 20 mg actieve stof bevatte, in een tabletteermachine onder toepassing van stem-pels met een diameter van 6 mm.

- II. Een oplossing van cellulose-acetaatftalaat en cetylalcohol in isopropanol/dichloormethaan werd op de tabletten I gesproeid in een Accela Cota[®], Manesty bekledingsinrichting. Een tablet met een eindgewicht van 110 mg werd verkregen.

Voorbeeld CLXIX. Oplossing voor intraveneuze toediening.

- Een parenterale formulering voor intraveneus gebruik, die 4 mg actieve verbinding per ml bevatte, werd uit de volgende bestanddelen bereid:

4,6-dimethyl-5-ethyl-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]thio]-1H-benzimidazool	4 g
polyethyleenglycol 400 voor injectie	400 g
15 dinatriumwaterstoffosfaat	q.s.
steriel water tot een eindvolume van	1000 ml.

- 4,6-Dimethyl-5-ethyl-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]thio]-1H-benzimidazool werd in polyethyleenglycol 400 opgelost en 550 ml water werden toegevoegd. De pH van de oplossing werd op 7,4 gebracht door een oplossing in water van dinatriumwaterstoffosfaat toe te voegen en water werd toegevoegd tot een eindvolume van 1000 ml. De oplossing werd door een filter van 0,22 µm gefiltreerd en onmiddellijk in steriele ampullen van 10 ml gebracht. De ampullen werden afgedicht.

Biologische proeven.

- 25 I. Remmend effect in vitro op de zuurafscheiding in geïsoleerde maagklieren van het konijn.-----

Onderzoekmethode.

Prepareren van de maagklieren.

- Geïsoleerde maagklieren van konijnen werden geprepareerd zoals beschreven door Berglindh c.s., Acta physiol. scand. 96, (1976) 150-159. Deze methode houdt de vasculaire perfusie van de konijnemaag via de maagarteriën, het afschrappen en met de schaar verdelen van het afgescheiden maagslijmvlies en het ontsluiten met collagenase (0,1%, type I, Sigma Chemicals, St. Louis, MO. USA) gedurende 60-90 minuten bij 37°C in. De klieren worden vervolgens verzameld en door nylondoek gefiltreerd om grove fragmenten te verwijderen. De klieren worden daarna bij 37°C geïncubeerd in een milieu, dat NaCl 132,4 mmol, KCl 5,4 mmol, NaH₂PO₄ 5,0 mmol, NaH₂PO₄ 1,0 mmol, MgSO₄ 1,2 mmol, CaCl₂ 1,0 mmol, glucose 10 mmol en 1 mg/ml konijne-albumine, pH 7,4 bevat.

8400446

Meting van de zuurafscheiding.

De zuurafscheiding in het geïsoleerde klierpreparaat werd geregistreerd door de opname van ^{14}C -gemerkt aminopyrine in de klieren te meten zoals beschreven door Berglindh c.s., Acta physiol. scand. 97, 5 (1976) 401-414. Accumulatie van aminopyrine in de klieren wijst op maagzuurafscheiding in de klieren. Het standaardmilieu bevatte 10^{-6} mol ^{14}C -aminopyrine (Amersham, Great Britain). Na de incubatieperiode werden de klieren gecentrifugeerd, werd de bovenstaande vloeistof verwijderd en werden de klieren gedroogd, gewogen en opgelost in 10 Soluene -350 (Packard, IU., USA). Monsters van de bovenstaande vloeistof en klieren werden gescheiden geteld in een scintillatieteller. De accumulatie van ^{14}C -gemerkt aminopyrine in de klieren werd berekend zoals gedetailleerd beschreven door Berglindh c.s., Acta physiol. scand. 97, (1976) 403.

15 Experimenteel protocol.

De klieren werden gedurende 60 minuten geïncubeerd bij aanwezigheid van 5×10^{-5} mol histamine en de te onderzoeken proefverbinding. De vrije base van de proefverbinding werd in methanol opgelost. De eindconcentratie van methanol was 1% in het incubatiemilieu, hetgeen 20 geen invloed heeft op de aminopyrine-accumulatieverhouding. Voor elke proefverbinding werd een volledige dosis-reactiekromme ontwikkeld door doses in duplo te onderzoeken in het concentratietraject 10^{-7} mol tot 10^{-4} mol. De logaritme van de concentratie (in mol) van de proefverbindingen, die een remming van 50% geeft van de aminopyrine-accumulatie in de klieren (IC_{50}) is in tabel D hierna vermeld.

II. Remmend effect in vivo op de maagzuurafscheiding bij een bij kennis zijnde hond.

Proefmethode.

Honden met een chronische maagfistel werden gebruikt. Deze honden 30 zijn chirurgisch voorzien van een maagcannule in de maag en een fistel in de twaalfvingere darm gebruikt voor directe intraduodenale toediening van proefverbindingen. Na een herstelperiode na de operatie van 4 weken werden proeven eenmaal per week bij elke hond uitgevoerd. Voedsel en water werden 18 uren voorafgaande aan elke proef onthouden.

35 De maagzuurafscheiding werd opgewekt door continu infuus van histamine bij afzonderlijke doseringen ($100\text{--}300 \text{ nmol/kg,h}$), resulterende in een submaximale afscheiding van maagzuur. Ten minste 2 uren na de aanvang van de stimulering, wanneer de maagzuurafscheiding een constant niveau had bereikt, werden de proefverbindingen in de vorm van vrije

8400446

base gesuspendeerd in 0,5% Methocel[®] (90 HG, 15.000, Dow Chem. Corp.), intraduodenaal toegevoegd bij doses van 1 tot 8 $\mu\text{mol/kg}$. Het maagsap werd verzameld door vrije stroming uit de maagcannule in monsters van opeenvolgende 30 minuten gedurende 3 uren. De monsters
5 werden getitreerd tot pH 7,0 met 0,1 M NaOH onder toepassing van een automatische titreerinrichting van Radiometer en de zuurafvoer werd berekend.

Het percentage remming van maagzuurafscheiding werd berekend door bij elke hond de zuurafvoer bij de proeven te vergelijken met de zuur-
10 afvoer bij controleproeven wanneer alleen de drager werd toegediend. De piek van het remmingseffekt voor elke verbinding is in tabel E hierna gegeven.

8400446

Tabel D Biologische effecten in geïsoleerde maagklieren van het konijn.

Verbindingen met de formule 1.

Nr.	X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	-log IC ₅₀
XII	SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	6,5
XVI	SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	6,5
XXXVII	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	--(CH ₂) ₄ --		5,0
XLIII	SO	H	H	OCH ₂ CN	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	4,4
LI	SO	H	H	CH ₂ OH	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	6,1
GIV	SO	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	5,7
VIII	SO	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	6,5
I	SO	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	6,7
LVIII	SO	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	5,9
LX	SO	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	5,4
LXII	SO	H	CH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	6,2
LXIV	SO	H	CH ₃	COCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	5,8
LXVI	SO	H	CH ₃	COC ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	6,0
LXVIII	SO	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	6,5

8400446

Tabel D Biologische effecten in geïsoleerde maagkliezen van het konijn. (vervolg)

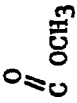
Nr.	X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	-log IC ₅₀
LXX	SO	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	5,9
LXXII	SO	H	C ₂ H ₅	CN	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	5,0
LXXIV	SO	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	6,2
LXXIX	SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	5,0
LXXXI	SO	H	H			H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	6,1
LXXXIII	SO	H		-CH=CH-CH=CH-	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	5,5 5,3
CVII	SO	H	H	OCH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	5,8
CVIII	SO	H	H	H	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	5,8
X	SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	6,1
XIV	SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	6,1
XVIII	SO	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	5,9
XX	SO	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	6,0
XXII	SO	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	6,0
XXIV	SO	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	6,0
XXVI	SO	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	5,9
XXVIII	SO	H	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	5,9
XXX	SO	H	H	CH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	5,9
XXXII	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	5,6

8400446

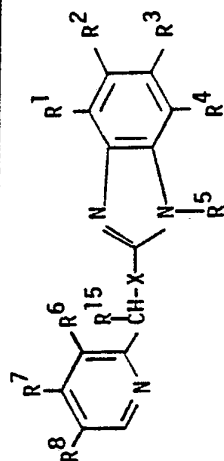
Tabel D Biologische effecten in geïsoleerde maagkliezen van het konijn. (vervolg)

Nr.	X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	-log IC ₅₀
XXXIV	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ C≡CH	CH ₃	5,0
XXXV	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	5,6
XLI	SO	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	5,9
XLV	SO	H	H		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	6,1
LV	SO	H	H	COOCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	5,3
LXXXVII	SO	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	6,3
XCI	SO	H	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ O- 	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	5,8
II	SO	H	CH ₃	O(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	5,9
XCIV	SO	H	H	C ₂ H ₅	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	6,6
XCVI	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	6,1
XCVIII	SO	H	-CH=CH-CH=CCH ₂ CH ₂ -			H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	5,6
CII	SO	H	H	C(CH ₃) ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	5,9
CIV	SO	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	5,7
CVI	SO	H	H			H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	6,0
CXI	SO	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ -  -CH ₂	CH ₃	6,2
CXIII	SO	H	H	CH ₂ CH ₂ COCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	5,8
CXVIII	SO	H	H	O- 	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	6,4

Tabel D Biologische effecten in geïsoleerde maagklieren van het konijn. (vervolg)

Nr.	X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	-log IC ₅₀
CXX	SO	H	H	OCH ₂ CH ₂ - 	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	6,3
CXXIV	SO	H	H	- 	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	7,0
CXXIX	SO	H	H	Br	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	
CXLII	SO	H	H		-OCH ₂ O-	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	6,0
CXLIII	SO	H	H		CH ₃	H	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	6,1
CXLV	SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	6,2
CXLVII	SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	6,4
CXLIX	SO	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	6,2
CLI	SO	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	6,3
CLIII	SO	H	CH ₃	CN	CH ₃	H	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	CH ₃	5,2
LXXVII	SO	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	6,0
CLIX	SO	H	H	CF ₃	H	H	H	CH ₃		CH ₃	6,3

Tabel E Biologische effecten bij bij kennis zijnde honden.



Nr.	X	R ¹⁵	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	(I.D.) dosis (μmol/kg)	% remm.
LXXXIV	S	H	H		-CH=CH-CH=CH-	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	8	85
CIX	S	H	H	SCH ₃	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	8	60

8400446

Commentaar bij de proefresultaten.

Uit tabel D en tabel E blijkt, dat de onderzochte verbindingen krachtig de maagzuurafscheiding zowel in vitro als in vivo remmen.

8400446

C O N C L U S I E S

1. Verbinding met de formule 1,
waarin

- $$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{X} - \text{S} - \text{ of } - \text{S} - \text{ is,} \end{array}$$
- 5 R^{15} H, CH_3 of C_2H_5 is,
 R^1 , R^2 , R^3 en R^4 , die gelijk of verschillend zijn,
- (a) H
 (b) halogeen
 (c) -CN
 10 (d) -CHO
 (e) -CF₃
- $$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{(f) } -\text{C}-\text{R}^{11} \end{array}$$
- $$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{(g) } -\text{O}-\text{C}-\text{R}^{12} \end{array}$$
- (h) -CH(OR¹³)₂
 15 (i) -(Z)_n-A-D
 (j) aryl
 (k) aryloxy
 (l) alkylthio met 1-6 koolstofatomen
 (m) -NO₂
 20 (n) alkylsulfinyl met 1-6 koolstofatomen zijn,
 of waarin
- (o) aangrenzende groepen R^1 , R^2 , R^3 en R^4 tezamen met de aangrenzende koolstofatomen in de benzimidazoolring een monocyclische 5-, 6- of 7-ring of een bicyclische 9-, 10- of 11-ring vormen, welke ringen
- 25 verzadigd of onverzadigd kunnen zijn en 0-3 heteroatomen gekozen uit -N en -O kunnen bevatten, en welke ringen eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met 1-4 substituenten gekozen uit alkylgroepen met 1-3 koolstofatomen, alkyleengroepen, met 4-5 koolstofatomen onder vorming van spiroverbindingen of twee of vier van deze substituenten tezamen met één of
- 30 twee oxogroepen

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{(-C-)} \end{array}$$
 vormen, waarbij, wanneer R^1 , R^2 , R^3 en R^4 tezamen met de aangrenzende koolstofatomen in de benzimidazoolring twee ringen vormen, deze met elkaar gecondenseerd kunnen zijn, in welke formules R^{11} en R^{12} , die gelijk of verschillend kunnen zijn,

8400446

- (a) aryl,
 (b) alkoxy met 1-4 koolstofatomen,
 (c) alkoxyalkoxy met 1-3 koolstofatomen in elke alkoxygroep,
 (d) arylalkoxy met 1 of 2 koolstofatomen in de alkoxygroep,
 5 (e) aryloxy,
 (f) dialkylamino met 1-3 koolstofatomen in de alkylgroepen, of
 (g) pyrrolidino of piperidino, eventueel gesubstitueerd met alkyl met 1-3 koolstofatomen, zijn,
- R¹³ (a) alkyl met 1-4 koolstofatomen, of
 10 (b) alkyleen met 2 of 3 koolstofatomen is,
- O
||
- Z -O- of -C- is,
 n 0 of 1 is,
 A (a) alkyleen met 1-6 koolstofatomen
 (b) cycloalkyleen met 3-6 koolstofatomen,
 15 (c) alkenyleen met 2-6 koolstofatomen
 (d) cycloalkenyleen met 3-6 koolstofatomen, of
 (e) alkynyleen met 2-6 koolstofatomen is,
- D (a) -CN
 (b) $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{R}^9 \end{array}$ of
- O
||
- 20 (c) $-(\text{Y})_m - (\text{C})_r - \text{R}^{10}$ is,
- waarin
- R⁹ (a) alkoxy met 1-5 koolstofatomen, of
 (b) dialkylamino met 1-3 koolstofatomen in de alkylgroepen is,
 m 0 of 1 is,
 25 r 0 of 1 is,
 Y (a) -O-
 (b) -NH- of
 (c) -NR¹⁰- is,
- R¹⁰ (a) H
 30 (b) alkyl met 1-3 koolstofatomen,
 (c) arylalkyl met 1 of 2 koolstofatomen in het alkyldeel, of
 (d) aryl is,
- R⁵ (a) H of
- O
||
- (b) $-\text{C}-\text{R}^{14}$ is,

waarin

- R¹⁴ (a) alkyl met 1-6 koolstofatomen,
 (b) arylalkyl met 1 of 2 koolstofatomen in het alkyldeel
 (c) aryl
 5 (d) alkoxy met 1-4 koolstofatomen
 (e) arylalkoxy met 1 of 2 koolstofatomen in het alkyldeel
 (f) aryloxy
 (g) amino
 (h) mono- of dialkylamino met 1-4 koolstofatomen in het alkyldeel
 10 resp. de alkyldelen
 (i) arylalkylamino met 1 of 2 koolstofatomen in het alkyldeel of
 (j) arylamino is,
 R⁶ en R⁸, die gelijk of verschillend zijn,
 (a) H of
 15 (b) alkyl met 1-5 koolstofatomen zijn,
 R⁷ (a) H
 (b) alkyl met 1-8 koolstofatomen
 (c) alkoxy met 1-8 koolstofatomen
 (d) alkenyloxy met 2-5 koolstofatomen
 20 (e) alkynyloxy met 2-5 koolstofatomen
 (f) alkoxyalkoxy met 1 of 2 koolstofatomen in elke alkoxygroep
 (g) dialkylaminoalkoxy met 1 of 2 koolstofatomen in de alkylsub-
 stituenten aan het aminostikstof en 1-4 koolstofatomen in de
 alkoxygroep
 25 (h) oxacycloalkyl met één zuurstofatoom en 3-7 koolstofatomen
 (i) oxacycloalkoxy met twee zuurstofatomen en 4-7 koolstofatomen
 (j) oxacycloalkylalkyl met één zuurstofatoom en 4-7 koolstofato-
 men
 (k) oxacycloalkylalkoxy met twee zuurstofatomen en 4-6 koolstof-
 30 atomen is, of
 (l) R⁶ en R⁷ of R⁷ en R⁸ tezamen met de aangrenzende
 koolstofatomen in de pyridinering een ring vormen, waarvan
 het gedeelte gevormd door R⁶ en R⁷, of R⁷ en R⁸

$$\text{-CH=CH-CH=CH}$$

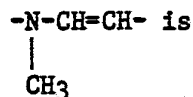
 35
$$\text{-O-(CH}_2\text{)}_p\text{-}$$

$$\text{-CH}_2\text{(CH}_2\text{)}_p\text{-}$$

$$\text{-O-CH=CH-}$$

$$\text{-NH-CH=CH-}$$

8400446



waarin p 2, 3 of 4 is en de O- en N-atomen steeds aan de plaats 4 in de pyridineringsring gebonden zijn,

en fysiologisch verdraagbare zouten van de verbindingen met de formule

5 1, waarin X S is,

met dien verstande dat

(a) niet meer dan één van R⁶, R⁷ en R⁸ waterstof is,

(b) wanneer X SO is, R⁵ H is en R⁶, R⁷ en R⁸ alleen gekozen

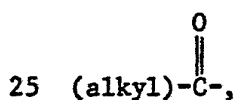
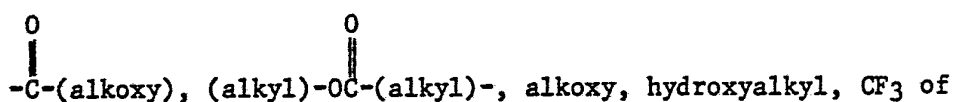
zijn uit waterstof, methyl, methoxy, ethoxy, methoxyethoxy en ethoxy-

10 ethoxy en tegelijkertijd meer dan één van R¹, R², R³ en R⁴ waterstof zijn, dan R¹, R², R³ en R⁴ niet alleen gekozen kunnen zijn uit alkylgroepen, halogeen, alkoxycarbonyl, alkoxy of alkanoyl,

(c) wanneer X S is, R⁵ H, alkanoyl of alkoxycarbonyl is en R⁶, R⁷ en R⁸ alleen gekozen zijn uit waterstof, methyl, ethyl, methoxy,

15 ethoxy, methoxyethoxy en ethoxyethoxy en tegelijkertijd meer dan één van R¹, R², R³ en R⁴ waterstof zijn, dan R¹, R², R³ en R⁴ niet alleen gekozen kunnen worden uit alkylgroepen, halogeen, alkoxycarbonyl, alkoxy, alkanoyl, trifluormethyl of NO₂,

(d) wanneer X SO is, één van R⁶, R⁷ en R⁸ H is en de beide andere
20 van R⁶, R⁷ en R⁸ alkyl zijn en tegelijkertijd meer dan één van R¹, R², R³ en R⁴ waterstof zijn, dan deze groepen R¹, R², R³ en R⁴, die geen H zijn, niet alleen gekozen kunnen worden uit alkyl, halogeen, cyaan,



(e) wanneer R³, R⁴, R⁵ en R¹⁵ H zijn en gelijktijdig R⁶ en R⁸ H of CH₃ zijn en R⁷ OCH₃ is, dan R¹ niet CF₃ is wanneer R² H is, en R² niet CF₃ is wanneer R¹ H is.

2. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat ten minste
30 drie van de groepen R¹, R², R³ en R⁴ anders zijn dan waterstof of zij ten minste één ring vormen.

3. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat twee van de groepen R⁶, R⁷ en R⁸ één ringstructuur vormen en de derde groep van R⁶, R⁷ en R⁸ H of alkyl is.

35 4. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat R⁵ en R¹⁵ H zijn, ten minste drie van de groepen R¹, R², R³ en R⁴ an-

8400446

ders dan H zijn, R^6 en R^8 elk H of CH_3 zijn en R^7 CH_3 , OCH_3 of $OCH_2CH=CH_2$ is.

5. Farmaceutische samenstelling, die als werkzaam bestanddeel een verbinding volgens één of meer van de conclusies 1-4 bevat.

5 6. Verbinding zoals gedefinieerd in één of meer van de conclusies 1 - 4 of een therapeutisch verdraagbaar zout daarvan voor toepassing bij het remmen van de maagzuurafscheiding bij zoogdieren en mensen.

7. Verbinding zoals gedefinieerd in één of meer van de conclusies 1 - 4 of een therapeutisch verdraagbaar zout daarvan voor toepassing
10 als gastro-intestinaal cyto-beschermingsmiddel bij zoogdieren en mensen.

8. Verbinding zoals gedefinieerd in één of meer van de conclusies 1-4 of een therapeutisch verdraagbaar zout daarvan voor toepassing bij de behandeling van gastro-intestinale ontstekingsziekten bij zoogdieren
15 en mensen.

9. Methode voor het remmen van de maagzuurafscheiding door toediening aan zoogdieren en mensen van een verbinding zoals gedefinieerd in één of meer van de conclusies 1 - 4 of een therapeutisch verdraagbaar zout daarvan.

20 10. Methode voor de behandeling van gastro-intestinale ontstekingsziekten bij zoogdieren en mensen door toediening van een verbinding zoals gedefinieerd in één of meer van de conclusies 1 - 4 of een therapeutisch verdraagbaar zout daarvan.

11. Werkwijze ter bereiding van een verbinding met de formule 1,
25 waarin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{15} en Y gedefinieerd zijn zoals in conclusie 1, door

a) oxyderen van een verbinding met de formule 1, waarin X S is en R^{15} , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 en R^8 de boven gegeven betekenissen hebben onder vorming van een verbinding met dezelfde formule 1, waarin X SO is,
30

b) reactie van een verbinding met de formule 2 met een verbinding met de formule 3, in welke formules R^{15} , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 en R^8 zoals hiervoor gedefinieerd zijn en waarin één van de symbolen Z^1 en Z^2 SH is en de andere een afsplitsbare groep is,
35

c) verestering van een verbinding met de formule 4, waarin R^{15} , R^5 , R^6 , R^7 en R^8 zoals hiervoor gedefinieerd zijn en Y^1 , Y^2 , Y^3 en Y^4 respectievelijk R^1 , R^2 , R^3 en R^4 volgens de voorafgaande definitie voorstellen of de groepen $(Z)_n$ -A-COOH, COOH en $(Z)_n$ -A-OH
40

voorstellen, waarbij Z, n en A zoals boven gedefinieerd zijn, door re-

84.00446

actie met respectievelijk de geschikte alcohol R^9OH , $R^{10}OH$ of het carbonzuur $R^{10}COOH$ onder vorming van een verbinding met de formule 1, die een groep R^1 , R^2 , R^3 en/of R^4 bevat, die elk van de ester-groepen $(Z)_n-A-COOR^9$, $COOR^{10}$ of $(Z)_n-A-OCOR^{10}$ is,

- 5 d) acyleren van een verbinding met de formule 5, waarin R^{15} , X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 en R^8 zoals boven gedefinieerd zijn, door reactie met een geschikt acyleringsmiddel $(R^{14}CO)_2O$, $R^{14}COX^1$, waarbij X^1 een afsplitsbare groep is, zoals Cl, N_3 en p-nitrofenoxy, R^aNCO , waarbij R^a gedefinieerd is door het ver-
- 10 band R^aNH gelijk aan R^{14} , met dien verstande, dat R^a kalium is, wanneer R^{14} amino is, onder vorming van een verbinding met de formule 1, waarin $R^5 R^{14}CO$ zoals boven gedefinieerd is,
- e) hydrolyseren van een verbinding met de formule 6, waarin X, R^{15} , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 en R^8 zoals boven gedefinieerd zijn en
- 15 Z^3 een geschikte N-beschermende groep is, zoals alkanoyl, carboalkoxy en trimethylsilyl, onder vorming van een verbinding met de formule 1, waarin $R^5 H$ is,
- waarna de verkregen verbinding met de formule 1 desgewenst, wanneer X -S- is, wordt omgezet tot een fysiologisch verdraagbaar zout of wordt
- 20 geoxydeerd onder vorming van een verbinding met de formule 1, waarin X -SO- is.

12. Verbinding met de formule 8, waarin R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} en R^{4a} gelijk of verschillend zijn en gekozen zijn uit de groepen

- (a) H,
- 25 (b) alkyl met 1-6 koolstofatomen, met inbegrip van cycloalkyl,
- (c) alkoxyalkyl met 1-3 koolstofatomen in het alkoxydeel en 1-6 koolstofatomen in het alkyldeel,
- (d) aryloxyalkyl met 1-6 koolstofatomen in het alkyldeel,
- (e) arylalkyl met 1-6 koolstofatomen in het alkyldeel,
- 30 (f) aryl,
- (g) alkoxy met 1-6 koolstofatomen,
- (h) alkoxyalkoxy met 1-3 koolstofatomen in het buitenste deel en 1-6 koolstofatomen in het deel, dat het dichtst bij de aromatische ring is,
- 35 (i) aryloxyalkoxy met 1-6 koolstofatomen in het alkoxydeel,
- (j) arylalkoxy met 1-6 koolstofatomen in het alkoxydeel en
- (k) aryloxy,
- R^{5a}
- (a) H,
- 40 (b) alkoxycarbonyl met 1-4 koolstofatomen in het alkoxydeel,

8400448

- (c) arylalkoxycarbonyl met 1 of 2 koolstofatomen in het alkoxydeel,
 - (d) dialkylaminocarbonyl met 1-4 koolstofatomen in elke alkylgroep of
 - (e) arylaminocarbonyl is en
- z1a

5 (a) SH,

(b) Cl of Br is

met dien verstande dat niet meer dan één van R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} en R^{4a} H is.

13. Verbinding met de formule 9, waarin

10 R^{6a} en R^{8a}

(a) H of

(b) alkyl met 1-5 koolstofatomen zijn, en R^{7a}

(a) alkenyloxy met 2-5 koolstofatomen

15 (b) alkynyloxy met 2-5 koolstofatomen

(c) oxacycloalkyl met één zuurstofatoom en 3-7 koolstofatomen

(d) oxacycloalkoxy met twee zuurstofatomen en 4-7 koolstofatomen

(e) oxacycloalkylalkyl met één zuurstofatoom en 4-7 koolstofatomen

(f) oxacycloalkylalkoxy met twee zuurstofatomen en 4-6 koolstofatomen

20 of

(g) R^{6a} en R^{7a} of R^{7a} en R^{8a} tezamen met de aangrenzen-

de koolstofatomen in de pyridinering een ring vormen, waarin het deel gevormd door R^{6a} en R^{7a} of R^{7a} en R^{8a}

-CH=CH-CH=CH-

25 -O-(CH₂)_{pa}-

-CH₂-(CH₂)_{pa}-

-O-CH=CH- is,

waarin pa 2, 3 of 4 is en het O-atoom altijd aan de plaats R^{7a} is gebonden, en

30 z2a

(a) SH,

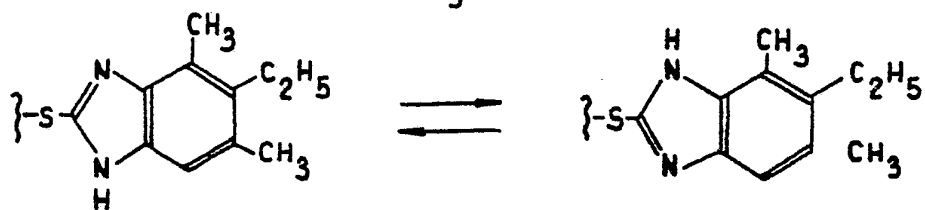
(b) halogeen, Cl, Br, J of

(c) OH is

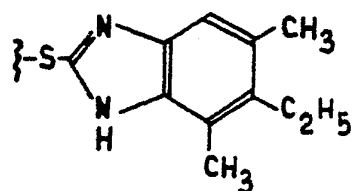
met dien verstande dat niet meer dan één van R^{6a} en R^{8a} H is.

8400446

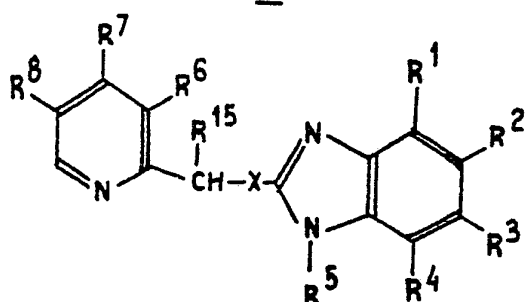
fig.



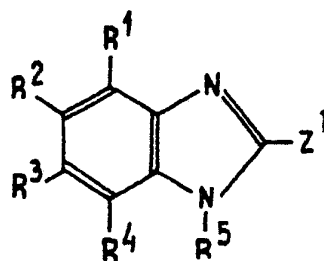
III



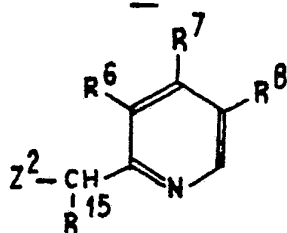
1.



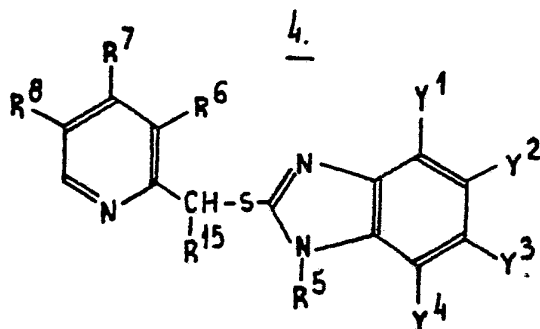
2.



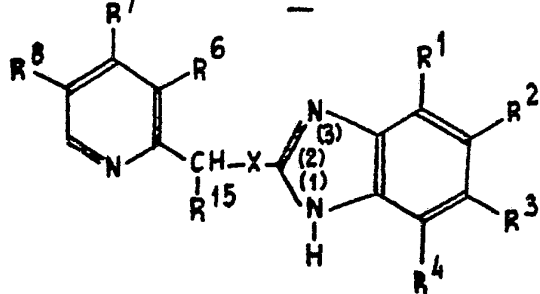
3.



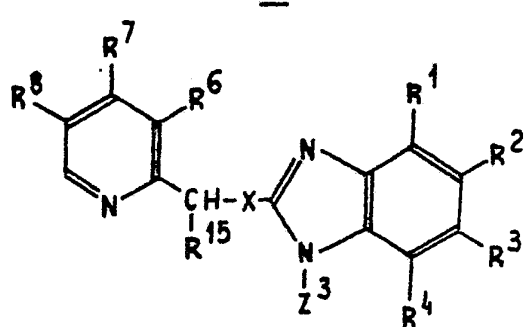
4.



5.

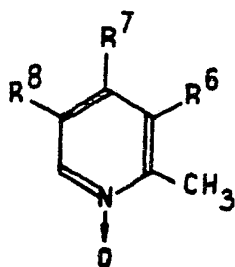


6.

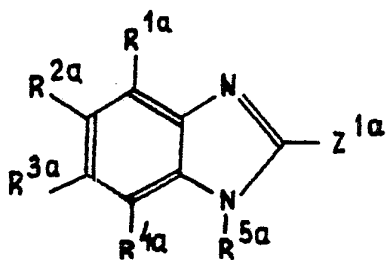


8400446

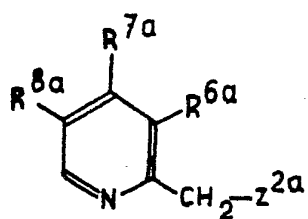
7.



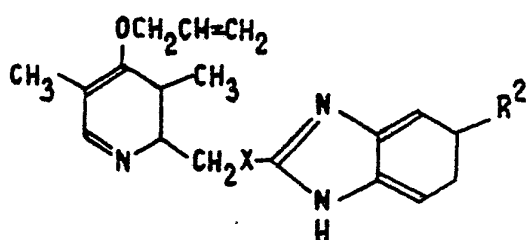
8.



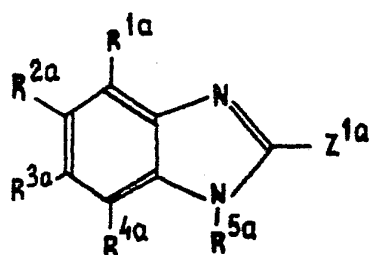
9.



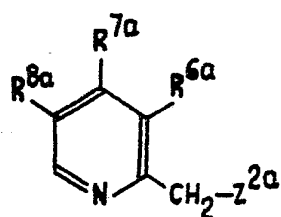
10.



11.



12.



8400446