

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

200453 B

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 401/04
A 61 K 31/44

(22) Bejelentés napja: 1988.07.25. (21) 3894/88

(30) Bejelentés elsőbbsége:
(2906/87) 1987.07.29. CH

(40) Közzététel napja: 1989.04.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.06.28.

(72) Feltalálók:

Prof. dr. FISCHLI Albert,
dr. SZENTE André, Riehen,
dr. KRASSO Anna, Bazel,
(CH)

(73) Szabadalmas:

F. Hoffmann-La Roche et CO.
Aktiengesellschaft, Bazel,
(CH)

(54) ELJÁRÁS BENZIMIDAZOL-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű új benzimidazol-2-il-piridinium-vegyületek előállítására.

A képletben

R¹, R², R³, és R⁴

jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom vagy trifluor-metil-csoport, mimellett e szimbólumok közül legalább kettő, de legfeljebb három hidrogénatomot képvisel; vagy

R² és R³

együtt egy oxo- és négy alkilcsoporttal helyettesített trimetilencsoportot képeznek és ez esetben

R⁵

R¹ és R⁴ hidrogénatom; jelentése hidrogénatom vagy negatív töltés;

R⁶

jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport;

R⁷

jelentése alkoxicsoport;

R⁸

jelentése alkilcsoport;

R⁹ és R¹⁰

jelentése hidrogénatom;

R¹¹ és R¹²

jelentése alkilcsoport; vagy

R⁹ és R¹¹

együtt tetrametilén-csoportot képeznek és R¹⁰

R⁹ és X

5

X

10

R¹⁹

15

20

25

és R¹² hidrogénatom; vagy

együtt további szén-szén-kötést képeznek; vagy

jelentése klór- vagy brómatom vagy -OR¹⁷; ahol

R¹⁷ jelentése hidrogénatom, alkanoilcsoport vagy -CH₂R¹⁹; és

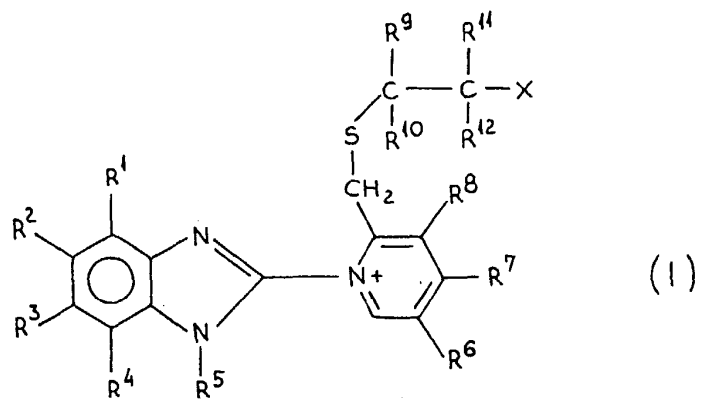
jelentése hidrogénatom, alkil-, hidroxil-alkil-, alkoxil-alkil-, alkoxi-alkoxi-alkil-, hidroxil-alkoxi-alkil-, hidroxil-alkoxi-alkoxi-alkil-, alkoxi-alkoxi-alkoxi-alkil- vagy alkanoil-oxi-alkil-csoport;

mimellett a molekula összeségében töltésnélküli vagy egyszerű pozitív töltésű és utóbbi esetben külső anion is jelen van.

Az (I) általános képletű új vegyületek a gyomor-bél-rendszer betegségeinek kezelésére és megelőzésére - különösen Ulcus ventriculi és duodeni ellen - alkalmazhatók a gyógyászatban.

A leírás terjedelme: 20 oldal, 1 rajz, 6 ábra

HU 200453 B



Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R² jelentése trifluor-metil-csoport és R¹, R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom. R⁵ jelentése célszerűen hidrogénatom vagy metilcsoport; R⁷ előnyösen metoxi- vagy etoxicsoportot, legelőnyösebben metoxi-csoportot képvisel.

A további szubsztituensek előnyös jelentései a következők:

R⁹ és R¹⁰ előnyösen hidrogénatomot jelent; R¹¹ és R¹² előnyösen metilcsoportot képvisel és X jelentése előnyösen klóratom, hidroxil-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, acetoxi-, 2-hidroxi-etoxi-, 2-metoxi-etoxi-, 2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi-, 2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi-, 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi- vagy 2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi-csoport; vagy R⁹ és X együtt további szén-szén kötést képeznek; R¹⁰ jelentése hidrogénatom és R¹¹ és R¹² jelentése metilcsoport; vagy R⁹ és R¹¹ együtt tetrametiléncsoportot képeznek; R¹⁰ és R¹² jelentése hidrogénatom; és X jelentése metoxicsoport.

Előnyös továbbá az alábbi szubsztituens-definíció:

R⁹ és R¹⁰ jelentése hidrogénatom; R¹¹ és R¹² jelentése metilcsoport és X jelentése klóratom, hidroxil-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, acetoxi-, 2-hidroxi-etoxi- vagy 2-metoxi-etoxi-csoport; vagy R⁹ és X együtt további szén-szén kötést képeznek; R¹⁰ jelentése hidrogénatom és R¹¹ és R¹² metilcsoportot képvisel.

Eljárásunk különösen előnyös foganatosítási módja szerinti olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyekben R⁹ és R¹⁰ jelentése hidrogénatom; R¹¹ és R¹² jelentése metilcsoport; X jelentése etoxi-, acetoxi-, 2-hidroxi-etoxi- vagy 2-metoxi-etoxi-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselője az alábbi származék:

2-[[[(2-/2-hidroxi-etoxi)-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metánszulfonát.

Előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek továbbá az alábbi (I) általános képletű vegyületek:

intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-/2-hidroxi-etoxi)-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation;

4-metoxi-2-[[[(2-/2-metoxi-etoxi)-2-metil-propil]-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metánszulfonát;

intramolekulárisan deprotonált 4-metoxi-2-[[[(2-/2-metoxi-etoxi)-2-metil-propil]-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation;

2-[[[(2-acetoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metánszulfonát;

2-[[[(2-acetoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-klorid;

4

intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-acetoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation;

5 2-[[[(2-etoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metán-szulfonát;

2-[[[(2-etoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-klorid; és

10 intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-etoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation.

15 Az (I) általános képletű vegyületek továbbá előnyös képviselői az alábbi származékok:

intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-klór-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation;

20 2-[[[(2-klór-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-klorid;

25 intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-hidroxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation;

intramolekulárisan deprotonált 4-metoxi-2-[[[(2-metoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation;

30 intramolekulárisan deprotonált 4-metoxi-3-metil-2-[[[(2-metil-propenil)-tio]-metil]-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation;

35 intramolekulárisan deprotonált 4-metoxi-3-metil-2-[[[(2-metil-2-propoxi-propil)-tio]-metil]-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation;

40 intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-hidroxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3,5-dimetil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation.

45 intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-hidroxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3,5-dimetil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy R⁹ és R¹⁰

50 helyén hidrogénatomot és R¹¹ és R¹² helyén 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy R⁹ és R¹¹ együttes helyén tetrametiléncsoportot és R¹⁰ és R¹² helyén hidrogénatomot és X helyén

55 klóratomot vagy brómatomot vagy -OR¹⁷ általános képletű csoportot és R¹⁷ helyén hidrogénatomot vagy -CH₂R¹⁹ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén (ahol R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, és R¹⁹ jelentése a fent megadott), valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, és R⁸ jelentése a fent megadott és R⁵ hidrogénatomot képvisel) savas körülmények között valamely (III) általános képletű

60

65

vegyülettel (mely képletben R^9 és R^{10} jelentése hidrogénatom és R^{11} és R^{12} jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport; vagy R^9 és R^{11} együtt tetrametilencsoportot képeznek és R^{10} és R^{12} hidrogénatomot képvisel) és valamely (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben X' jelentése klóratom, brómatom vagy valamely -OR^{17'} általános képletű csoport és R^{17'} hidrogénatomot vagy valamely -CH₂R¹⁹ általános képletű csoportot képvisel és R¹⁹ jelentése a fent megadott);

majd kívánt esetben egy kapott fenti (I) általános képletű vegyületet egy vagy több alábbi átalakításnak vetünk alá:

(i) X helyén -OR^{17'} általános képletű csoportot és R^{17'} helyén hidrogénatomot vagy valamely -CH₂R¹⁹ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításán (ahol R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² és R¹⁹ jelentése a fent megadott), egy X helyén klór- vagy brómatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott) valamely (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben R^{17''} jelentése hidrogénatom vagy valamely -CH₂R¹⁹ általános képletű csoport, és R¹⁹ a fenti jelentésű); vagy

(ii) R⁹ és X együttes helyén további szén-szén-kötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításán (ahol R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹¹ és R¹² jelentése a fent megadott), egy X helyén -OR^{17'''} általános képletű csoportot és R^{17'''}, valamint R⁹ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott) dehidratálunk; vagy

(iii) X helyén -OR^{17''''} általános képletű csoportot, R^{17''''} helyén 1-4 szénatomos alkanolcsoportot vagy -CH₂R¹⁹ általános képletű csoportot és R¹⁹ helyén 1-4 szénatomos alkanol-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállításán (ahol R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ és R¹² jelentése a fent megadott), X helyén -OR^{17''} általános képletű csoportot, R^{17''} helyén hidrogénatomot vagy -CH₂R¹⁹ általános képletű csoportot és R¹⁹ helyén hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott) acilezünk; majd a kapott terméket só vagy belső só alakjában izoláljuk és kívánt esetben egy belső sót gyógyászatilag alkalmas sóvá alakítunk.

A találmányunk tárgyát képező eljárás során olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyekben vagy R⁹ és R¹⁰ jelentése hidrogénatom és R¹¹ és R¹² jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport vagy R⁹ és R¹¹ együtt tetrametilén-csoportot képeznek és ez esetben R¹⁰ és R¹² hidrogénatomot

képvisel és X jelentése klóratom, brómatom vagy -OR^{17''} általános képletű csoport és R^{17''} hidrogénatomot vagy -CH₂R¹⁹ általános képletű csoportot képvisel. (III) általános képletű vegyületként pl. izobutilént, ciklohexént vagy más hasonló vegyületeket, míg (IV) általános képletű vegyületként klór-hidrogént, bróm-hidrogént, vizet vagy valamely (VI) általános képletű alkoholt alkalmazhatunk (ahol R¹⁹ jelentése a fent megadott).

Amennyiben (IV) általános képletű vegyületként klór-hidrogént vagy bróm-hidrogént alkalmazunk, a megfelelő, X helyén klór- illetve brómatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapjuk. A reakció során a (II) általános képletű kiindulási anyagot a megfelelő (III) általános képletű vegyület jelenlétében klór-hidrogénnel illetve bróm-hidrogénnel reagáltatjuk, célszerűen tercier butanolban, előnyösen kis mennyiségű molekulaszita jelenlétében. A (IV) általános képletű vegyületként felhasznált klór-hidrogén illetve bróm-hidrogén egyúttal a reakcióhoz szükséges savas körülményeket is biztosítja. Bizonyos körülmények között a (III) általános képletű vegyületet külön nem kell hozzáadni. Így pl. R⁹ és R¹⁰ helyén hidrogénatomot, R¹¹ és R¹² helyén metilcsoportot és X helyén klór- vagy brómatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatunk elő, hogy a megfelelő (II) általános képletű vegyület tercier butanolban klór-hidrogénnel illetve bróm-hidrogénnel reagáltatjuk; a reakció során a megfelelő (III) általános képletű vegyületet - azaz izobutilén - a tercier butanolból a klór-hidrogén illetve bróm-hidrogén hatására in situ képződik. A reakciót célszerűen szobahőmérséklet körüli hőfokon végezhetjük el. A reakcióidő - a többi paramétertől függően - kb. fél óra és kb. 4 nap között van.

Amennyiben (IV) általános képletű vegyületként vizet alkalmazunk, a megfelelő X helyén hidroxilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapjuk. Az eljárás ezen foganatosítási módja szerint a (II) és (III) általános képletű vegyületet savas körülmények között reagáltatjuk, pl. vizes sósavban, vizes metánszulfonsavban stb. Bizonyos esetekben a reakcióelegyhez célszerűen inert, vízzel elegyedő szerves oldószert (pl. tetrahidrofurant stb.) is adunk.

Amennyiben (IV) általános képletű vegyületként valamely (VI) általános képletű alkoholt alkalmazunk, a megfelelő, X helyén -OR^{17''} általános képletű csoportot és R^{17''} helyén -CH₂R¹⁹ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapunk. A (IV) általános képletű vegyületként felhasznált (VI) általános képletű alkohol célszerűen az oldószert szerepét is betöltheti. Savként célszerűen metánszulfonsavat, hexafluorfoszforsavat, tetrafluorbórsavat stb. alkalmazhatunk. A reakciót célszerűen szobahőmérsékleten hajthatjuk végre és a

reakcióidő - a többi paramétertől függően - kb. 20 perc és kb. 20 óra közötti érték.

Az (i) eljárás szerint olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyekben vagy R⁹ és R¹⁰ jelentése hidrogénatom és R¹¹ és R¹² kis szénatomszámú alkilcsoportot képvisel vagy R⁹ és R¹¹ együtt tetrametilén-csoportot képeznek és ez esetben R¹⁰ és R¹² hidrogénatomot képvisel és X jelentése -OR¹⁷ általános képletű csoport és R¹⁷ hidrogénatomot vagy valamely -CH₂R¹⁹ általános képletű csoportot képvisel. (V) általános képletű vegyületként vizet vagy valamely (VI) általános képletű alkoholt alkalmazunk. A reakciót célszerűen savas körülmények között végezhetjük el, azaz az X helyén klór- vagy brómatomot tartalmazó (I) általános képletű kiindulási anyagot vízes savval (pl. hig sósavval) illetve egy sav oldatával (pl. metánszulfonsavval stb.) reagáltatjuk a megfelelő (VI) általános képletű alkoholban. Bizonyos körülmények között előnyösen járhatunk el oly módon, hogy a reakcióelegyhez vízzel illetve a (VI) általános képletű alkohollal elegyedő inert oldószert is adunk. A reakciót célszerűen szobahőmérséklet körüli hőfokon végezhetjük el. A reakcióidő a többi paramétertől függően néhány (kb. 5-15) óra.

Az (ii) eljárás szerint olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyekben R⁹ és X együtt további szén-szén-kötést képeznek R¹⁰ jelentése hidrogénatom és R¹¹ és R¹² kis szénatomszámú alkilcsoportot képvisel. A dehidratálást ismert és a szakember kötelező tudásához tartozó módszerekkel végezhetjük el. Dehidratálószerként polifoszorsav-etil-észtert, polifoszorsavat stb. alkalmazhatunk. Célszerűen inert szerves reakcióközegben dolgozhatunk. Oldószerként pl. halogénezett szénhidrogéneket (pl. kloroformot, 1,2-diklór-etánt), aromás szénhidrogéneket (pl. toluolt, benzolt stb.) vagy két vagy több fenti oldószert elegyét (pl. kloroform-toluol elegyet) alkalmazhatunk. A reakciót célszerűen a reakcióelegy visszafolyató hűtő alkalmazása mellett történő forralása közben hajthatjuk végre és a reakcióidő - a többi paramétertől függően - néhány (kb. 2-3) nap.

Az (iii) eljárás szerint olyan (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő, amelyekben R⁹ és R¹⁰ jelentése hidrogénatom, R¹¹ és R¹² kis szénatomszámú alkilcsoportot képvisel és X jelentése -OR¹⁷ általános képletű csoport, ahol R¹⁷ 1-4 szénatomos alkanoil-csoportot vagy -CH₂R¹⁹ általános képletű csoportot képvisel, amelyben R¹⁹ jelentése 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-(kis szénatomszámú alkil)-csoport. Az acilezést ismert és a szakember kötelező tudásához tartozó módszerekkel végezhetjük el. Acilezőszerként célszerűen a bevivendő acilcsoportnak megfelelő sav reakcióképes származékát (pl. savanhidridet, savhalogenidet stb.) alkalmazhatunk. Az acetilcsoportot célszerűen

oly módon vihetjük be, hogy az (I) általános képletű kiindulási vegyületet ecetsavban ecetsavanhidriddel reagáltatjuk, előnyösen kismennyiségű perklórsav, toluolszulfonsav 5 stb. jelenlétében, bizonyos esetekben. Az acilezést célszerűen szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten végezhetjük el. A reakcióidő - a többi paramétertől függően - néhány (pl. 4-6) óra.

10 A kiindulási anyagok jellegétől és az alkalmazott reakciókörülményektől függően a kapott terméket só vagy belső só alakjában izoláljuk. Egy belső só kivánt esetben gyógyászati alkalmas sóvá alakíthatjuk (pl. 15 hidrogén-kloriddal, bróm-hidrogénnel, foszforsavval, kénsavval, citromsavval, metánszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval stb. képezett sóvá).

A (II) általános képletű kiindulási anyagok ismert vegyületek vagy ismert és a szakember kötelező tudásához tartozó eljárásokkal állíthatók elő. Bizonyos (II) általános képletű vegyületek előállítását a példákban is bemutatjuk.

25 A (II) általános képletű kiindulási anyagok a 4 255 431 és 4 634 710 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és a 3 240 248 és 3 404 610 sz. német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási iratban leírt módon állíthatók elő.

30 A (III), (IV) és (V) általános képletű kiindulási anyagok kereskedelmi forgalomban levő közismert anyagok.

35 Az (I) általános képletű benzimidazol-2-il-piridinium-vegyületek - mint már említettük - értékes farmakodinamikai tulajdonságokkal rendelkeznek.

Az (I) általános képletű vegyületek fekélygátló, gyomorsavkiválasztásgátló hatását és toxicitását az alábbi tesztekkel vizsgáljuk. 40 A fekélyellenes hatást az alábbi teszt segítségével határozzuk meg;

A teszt-vegyület minden dózisához 8-8 45 him patkányból álló csoportot alkalmazunk; az állatok testtömege 130-150 g. A kísérlet megkezdése előtt az állatok 24 órán át nem kapnak táplálékot, vizet azonban ad libitum fogyaszthatnak. A teszt-vegyület különböző dózisait (0,5% tragacantban képezett szuszpenzió alakjában) vagy hordozóanyagot 50 (kontroll) kétszer orálisan adagoljuk, éspedig 20 mg/kg p. o. indomethacin dózis beadása előtt egy és utána két órával. A kontroll állatokon ez az indomethacin dózis 5 óra alatt 55 a gyomorban sérüléseket idéz elő. A teszt-vegyület (illetve a hordozó) első beadása után 6 órával az állatokat leöljük. Összeszámoljuk azokat a patkányokat, amelyek gyomornyálkahártyája a makroszkópiusan látható 60 sérülésektől védett. ED₅₀ értéknek a teszt-vegyület azon dózisát tekintjük, amely az állatok 50%-át ilyen sérülések fellépésétől megvédi.

A gyomorsavkiválasztásgátló hatást az 65 alábbi teszttel határozzuk meg:

Nőstény és hím beaglekutyák gyomorfundusának egy részét a gyomor maradék részétől Heidenhain-féle tasak formájában elválasztjuk [Rudick és tsai. által leírt eljárás: J. Surgcal Research 7, 383-398 (1967) módosított változata]. A tasakba acélkanült varunk be, amelyet a gyomorfedélen keresztül vezetünk ki. Az állatok minden kísérlet előtt 18 órán át nem kapnak táplálékot. Az állatok a kísérlet alatt ébren vannak és állnak; a gyomorsavkiválasztást 4-metil-hisztamin - egy szelektív hisztamin-H₂-receptor agonista - intravenás infúziójával serkentjük. A gyomorsavtermelést a gyomortasaknedvek perces frakcióiban meghatározzuk. Mihelyt a gyomorsavtermelés állandó értéket vesz fel, a teszt-vegyületet zselatinkapszulába töltött száraz por alakjában orálisan beadjuk. ED₅₀ értéknek a teszt-vegyület azon dózisát tekintjük, amely a kezelt állatokon a 4-metil-hisztaminnal előidézett gyomorsavtermelést a kontroll-állatokhoz viszonyítva 50%-kal csökkenti.

Az I. táblázatban az (I) általános képletű vegyületek számos képviselőjének fekélyellenes és gyomorsavkiválasztás-gátló hatását, továbbá akut toxicitását (DL₅₀ egyszeri orális dózis egéren) adjuk meg.

I. táblázat

Teszt-vegyület	Fekélyellenes hatás, ED ₅₀ mg/kg p. o.	Gyomorsavkiválasztás gátlása, ED ₅₀ mg/kg p. o.	Toxicitás LD ₅₀ mg/kg p. o.
A	4.4	4.9	2500-5000
B	6.1	3.9	2500-5000
C	6.0	5.5	1000-2000
D	7.0	4.8	2500-5000
E	3.2	3.0	2500-5000
F	1.9	1.8	1250-2500
G	2.8	1.5	2500-5000
H	3.2	4.3	-
I	4.1	3.8	2500-5000
J	4.6	3.7	>5000

A = 2-[[[(2-/2-hidroxi-etoxi/-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metánszulfonát];
 B = intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-/2-hidroxi-etoxi/-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation];
 C = 4-metoxi-2-[[[(2-/2-metoxi-etoxi/-2-metil-propil)-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metánszulfonát];

D = intramolekulárisan deprotonált 4-metoxi-2-[[[(2-/2-metoxi-etoxi/-2-metil-propil)-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation];
 E = 2-[[[(2-acetoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metánszulfonát];
 F = 2-[[[(2-acetoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-klorid];
 G = intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-acetoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation];
 H = 2-[[[(2-etoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metánszulfonát];
 I = 2-[[[(2-etoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-klorid];
 J = intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-etoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation];

Az (I) általános képletű vegyületeket a gyógyászatban alkalmazhatjuk. A gyógyászati készítmények elsősorban orálisan adagolható szilárd készítmények lehetnek (pl. tabletták, bevonatos tabletták, drazsék, keményszelatin-kapszulák). Az orális készítmények folyékonyak is lehetnek (pl. oldatok, emulziók, szuszpenziók). Rektális adagolásra alkalmas készítményeket (pl. kúpok) továbbá parenterális készítményeket (pl. injekciós oldatokat) is előállíthatunk.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás gyógyászati készítmények előállítására oly módon, hogy egy vagy több (I) általános képletű vegyületet és kívánt esetben egy vagy több további gyógyászati hatóanyagot inert excipiensekkel összekeverünk és galenikus formára hozunk.

A tabletták, bevonatos tabletták, drazsék és keményszelatin-kapszulák inert, szervesetlen vagy szerves excipienseket tartalmazhatnak. A tabletták drazsék és keményszelatin-kapszulák excipienseként pl. laktozt, kukoricakeményítőt vagy származékait, talkumot, sztearinsavat és sóit stb. tartalmazhatnak. A gyomorsaválló gyógyászati készítmények előállítása során gyomorsavnak ellenálló réteget is felveszünk, amely pl. hidroxipropil-metil-cellulóz-ftalátból állhat.

A lágyzselatin-kapszulák készítésénél excipienseként pl. növényi olajokat, viaszokat, zsírokat, félszilárd és folyékony polioloikat stb. alkalmazhatunk.

Az oldatok és szirupok excipienseként pl. vizet, polioloikat, szaccharózt, invertcukrot, glükózt stb. tartalmazhatnak.

A kúpok készítésénél excipienseként pl. természetes vagy keményített olajokat, via-

szokat, zsírokat, félfolyékony vagy folyékony polioloikat stb. alkalmazhatunk.

Az injekciós oldatok excipientként pl. vizet, alkoholoikat, polioloikat, glicerint, növényi olajokat stb. tartalmazhatnak.

A gyógyászati készítmények továbbá konzerválószerkeket, oldásközvetítőket, stabilizáló-, nedvesítő-, emulgeáló-, édesítőszerkeket, színezéket, aromaanyagokat az ozmózisnyomás változását előidéző sókat, puffereket, bevonatanyagokat, továbbá kívánt esetben más gyógyászati értékes anyagokat is tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületeket betegségek - pl. *Ulcus ventriculi* és *duodeni* - kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatjuk. A dózis tág határokon belül változhat és természetesen az adott eset körülményeitől függ. Az orális napi dózis kb. 30-400 mg, az intravenás napi dózis általában kb. 30-400 mg.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

15 g 2-[[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfonil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazolnak 7,2 g izobutilén és 130 ml tercier butanol oldatával képezett szuszpenziójához 20 g molekulaszítát (Union Carbide, 3A típus) és 19,5 g klór-hidrogén-gáz 150 ml tercier butanollal képezett oldatát adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 50 percen át keverjük, majd jég és 1,2 liter nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyében öntjük. Az elegyhez metilén-kloridot adunk. Az oldhatatlan részt kovasavgélén leszűrjük és a szűrletet metilén-kloriddal többször extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban oldjuk, majd 28 g kovasavgél (szemcsenagyság 0,04-0,06 mm) adunk hozzá, és egy órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kovasavgélét leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot éterből átkristályosítjuk. A kapott intramolekulárisan deprotonált 2-[[[2-klór-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation 132-134 °C-on olvad (bomlás). Kitermelés: 9,02 g (50%).

2. példa

100 mg intramolekulárisan deprotonált 2-[[[2-klór-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt 5 ml etil-acetátban oldunk, majd 0,5 ml 4,7 n metanosósavat adunk hozzá. Az oldatot bepároljuk, és a ma-

radékot tercier butil-metil-éter és éter elegyből kristályosítjuk. A kapott 2-[[[2-klór-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-klorid 140-142 °C-on olvad (bomlás). Kitermelés: 96 mg (89%).

3. példa

5 g intramolekulárisan deprotonált 2-[[[2-klór-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation és 100 ml 1 n vizes sósav szuszpenzióját szobahőmérsékleten 9 órán át keverjük, majd jég és vizes nátrium-hidrogén-karbonát elegyében öntjük és metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített metilén-kloridos extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot éterből kétszer átkristályosítjuk. A kapott intramolekulárisan deprotonált 2-[[[2-hidroxi-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation 144-145 °C-on olvad. Kitermelés: 4,3 g (90%).

4. példa

200 g metánszulfonsav és kb. 1 g gáz alakú izobutilén 20 ml metanollal képezett oldatát 370 mg 2-[[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfonil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazolal elegyítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot metilén-kloriddal és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük. A metilén-kloridos fázist elválasztjuk, és a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A maradék éter/n-hexán elegyből történő átkristályosítás után 155-156 °C-on olvadó intramolekulárisan deprotonált 4-metoxi-2-[[[2-metoxi-2-metil-propil]-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt kapunk. Kitermelés: 340 mg (77%).

5. példa

200 g metánszulfonsav és kb. 0,5 m gáz alakú izobutilén 20 ml etanollal képezett oldatát 350 mg 2-[[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfonil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazolal elegyítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban felvesszük, a metilén-kloridos fázist elválasztjuk, és a vizes réteget metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat

szárítjuk és bepároljuk. A maradék éteres átkristályosítása után 132-134 °C-on olvadó intramolekulárisan deprotonált 2-[[[4-metoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt kapunk. Kitermelés: 200 mg (46%).

6. példa

10 ml izobutilénnel telített etilén-glikol-monometil-étert 192 mg metánszulfonsavval és 370 mg 2-[[[4-metoxi-3-metil-2-piridil)-metil]-szulfinil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazolal elegyítünk. Az oldatot izobutilén-atmoszférában 4 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot metilén-kloriddal és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük, majd a metilén-kloridos fázist elválasztjuk, és a vizes réteget metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A maradékot éterből kristályosítjuk. A kapott intramolekulárisan deprotonált 4-metoxi-2-[[[2-/2-metoxi-etoxi/-2-metil-propil)-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation 110-112 °C-on olvad (bomlás). Kitermelés: 410 mg (85%).

7. példa

4 ml izobutilénnel telített etilén-glikolt 200 mg metánszulfonsavval és 370 mg 2-[[[4-metoxi-3-metil-2-piridil)-metil]-szulfinil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazolal elegyítünk. Az oldatot izobutilén-atmoszférában 9 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jég és nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyébe öntjük. A képződő vizes oldatot metilén-kloriddal többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 10:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk. A közepes nyomású flashkromatográfias módszert alkalmazzuk. Éter és n-hexán elegyből történő átkristályosítás után 60-70 °C-on olvadó intramolekulárisan deprotonált 2-[[[2-/2-hidroxi-etoxi/-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt kapunk. Kitermelés: 350 mg (74%).

8. példa

a) 10,6 g 5-fluor-2-benzimidazol-tiolt 570 ml alkoholban szuszpendálunk és 13,1 g 2-(klór-metil)-4-metoxi-3-metil-piridin-hidrokloriddal elegyítjük. Ezután jég-hűtés közben 5 g nátrium-hidroxid és 130 ml víz oldatát csepegtetjük hozzá, a reakcióelegyet egy éjjelen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, bepároljuk és vákuumban térfogatának kb. egyharmadára bepároljuk. Ez

után 500 ml vizet adunk hozzá, a kiváló kristályokat szűrjük és előbb vízzel, majd éterrel alaposan mossuk. A kapott 5-fluor-2-[[[4-metoxi-3-metil-2-piridil)-metil]-tio]-benzimidazol 128 °C-on olvad.

b) 2,0 g 5-fluor-2-[[[4-metoxi-3-metil-2-piridil)-metil]-tio]-benzimidazol és 100 ml metilén-klorid oldatához 1,2 g kálium-karbonátot adunk, majd -30 °C-on 1,6 g m-klórperbenzoesavat adagolunk be. Az oldatot továbbá 5 percen át keverjük, majd az elegyet 30 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és 30 ml víz elegyébe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, 5,0 ml trietil-amint adunk hozzá, és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-klorid és alacsony forráspontú éter elegyből kristályosítjuk. A kapott 5-fluor-2-[[[4-metoxi-3-metil-2-piridil)-metil]-szulfinil]-benzimidazol 175 °C-on olvad.

c) 3,2 g 5-fluor-2-[[[4-metoxi-3-metil-2-piridil)-metil]-szulfinil]-benzimidazol és 200 ml tercier butanol oldatát izobutilén-gázzal 30 percen át telítjük, majd 22,4 g klór-hidrogén gáz és 200 ml tercier butanol frissen elkészített oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban felvesszük, az oldatot 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk, vízzel semlegesítjük, szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-klorid és alacsony forráspontú petroléter elegyből kristályosítjuk. A kapott intramolekulárisan deprotonált 2-[[[2-klór-2-metil-propil)-tio]-metil]-1-(5-fluor-2-benzimidazolil)-4-metoxi-3-metil-piridinium-kation 136-138 °C-on olvad. Kitermelés: 1,9 g (44,14%).

9. példa

2 g metánszulfonsav és 200 ml metanol oldatát izobutilén gázzal 30 percen át telítjük. Ezután 3,2 g 5-fluor-2-[[[4-metoxi-3-metil-2-piridil)-metil]-szulfinil]-benzimidazol adunk hozzá, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban felvesszük, az oldatot 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-klorid és alacsony forráspontú petroléter elegyből kristályosítjuk. A kapott intramolekulárisan deprotonált 1-(5-fluor-2-benzimidazolil)-4-metoxi-2-[[[2-metoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-3-metil-piridinium-kation 142-143 °C-on olvad. Kitermelés: 1,9 g (48,78%).

10. példa

450 mg intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-etoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt metilén-kloridban oldunk, majd 2 ml 4,7 n metanolos sósavat adunk hozzá. Az oldatot bepároljuk és a maradékot éterből kistályosítjuk. A kapott 2-[[[(2-etoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-klorid 119-120 °C-on olvad. Kitermelés: 400 mg (80%).

11. példa

370 mg intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-/2-hidroxi-etoxi/-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt metanolban oldunk, majd 100 mg metánszulfonsavat adunk hozzá. Az oldatot bepároljuk és a maradékot éter/etil-acetát elegyből kristályosítjuk. A kapott 2-[[[(2-/2-hidroxi-etoxi/-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metán-szulfonát 105-107 °C-on olvad (bomlás). Kitermelés: 428 mg (96%).

12. példa

483,5 g intramolekulárisan deprotonált 4-metoxi-2-[[[(2-/2-metoxi-etoxi/-2-metil-propil)-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt 5 ml metanolban oldunk, majd 96 mg metánszulfonsavat adunk hozzá. Az oldatot bepároljuk és a maradékot etil-acetátban többször oldjuk és az oldatot mindig bepároljuk. A gyantyszerű maradékot nagy vákuumban szárítjuk. Hab alakjában 4-metoxi-2-[[[(2-/2-metoxi-etoxi/-2-metil-propil)-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metán-szulfonátot kapunk. Kitermelés: 406 mg (70%). A mikroanalízis az alábbi értékeket mutatja: Összegképlet: C₂₃H₂₅F₃N₃O₃S 1:1 CH₃SO₃, molekulatömeg 579,65
számított: C%=49.73; H%=5.56; N%=7.25; S%=11.06;
talált: C%=49.59; H%=5.76; N%=7.19; S%=10.97.

13. példa

160 mg gáz alakú izobutilén és 350 mg 2-[[[(4-metoxi-3-metil-piridil)-metil]-szulfonil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazol 5 ml dietilén-glikol-monometil-éterrel képezett oldatához 200 mg metánszulfonsavat adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük. A

nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot éterrel többször extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélén kromatografáljuk és 20:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk; a közepesnyomású flash-kromatográfias módszert alkalmazzuk. N-hexános átkristályosítás után a kapott intramolekulárisan deprotonált 4-metoxi-2-[[[(2-[(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-2-metil-propil)-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt 103-106 °C-on olvad. Kitermelés: 215 mg (43%).

15

14. példa

500 mg 2-[[[(2-hidroxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-klorid 1,5 ml ecetsavval és 3 ml ecetsavanhidriddel képezett oldatához 3 csepp perklorosavat adunk, majd 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, metilén-kloriddal többször extraháljuk, az extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a metilén-kloridot eltávolítjuk. A maradékot kovasavgélén kromatografáljuk és 10:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk, a közepesnyomású flash-kromatográfias módszer szerint. Éter és n-hexán elegyből történő kristályosítás után intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-acetoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt kapunk, op.: 71-78 °C. Kitermelés: 200 mg (39%).

40

15. példa

467,5 mg intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-acetoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt 5 ml metanolban oldunk, majd 96 mg metánszulfonsavat adunk hozzá, az oldatot bepároljuk, a maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot bepároljuk és ezt a műveletet többször megismételjük. A gyantyszerű maradékot nagy vákuumban szárítjuk. Habszerű anyag alakjában 2-[[[(2-acetoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metánszulfonátot (1:1) kapunk. A mikroanalízis az alábbi eredményeket adja: C₂₂H₂₅F₃N₃O₃S 1:1 CH₃SO₃, molekulatömeg 563,61, összegképletre
számított: C%=40.02; H%=5.01; N%=7.46; S%=11.38;
talált: C%=48.87; H%=5.28; N%=7.30; S%=11.00.
Kitermelés: 420 mg (74%).

65

16. példa

1 g metánszulfonsav és kb. 1 g gáz alakú izobutilén 15 ml propanollal képezett oldatához 2 g 2-[[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfinil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazololt adunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át acetonos-szárazjeges hűtőcsapdával ellátott lombikban keverjük, majd bepároljuk. A maradékot metilén-kloriddal és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük, a metilén-kloridos fázist elválasztjuk és a vizes réteget metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 20:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk, a közepesnyomású flash-kromatográfiás módszer szerint. Éter és n-hexán elegyéből történő kristályosítás után 106-108 °C-on olvadó intramolekulárisan deprotonált 4-metoxi-3-metil-2-[[[2-metil-2-propoxi-propil]-tio]-metil]-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt kapunk. Kitermelés: 2 g (80%).

17. példa

2 g metánszulfonsav és kb. 2 g gáz alakú izobutilén 5 ml dietilén-glikollal képezett oldatához 3 g 2-[[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfinil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazololt adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten acetonos szárazjeges hűtőcsapdával ellátott lombikban 18 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot metilén-kloriddal és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük, a metilén-kloridos fázist elválasztjuk, és a vizes réteget metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen (szemcsenagyság 0,04-0,06 mm) kromatografáljuk és 20:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk, a közepesnyomású flash-kromatográfiás módszer szerint.

A kapott tisztított intramolekulárisan deprotonált 2-[[[2-[[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-metoxi-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt etil-acetátban oldjuk, a kapott oldatot bepároljuk és ezt a műveletet többször megismételjük. A gyantaszerű maradékot magas vákuumban szárítjuk, míg habszerű anyagot nyerünk. Mikroanalízis:

$C_{24}H_{30}F_3N_3O_4S$, molekulatömeg 513,57, ószegképletre

számított: C%=56.13; H%=5.89; N%=8.18; S%=6.24;

talált: C%=55.75; H%=6.06; N%=8.00; S%=6.21.

FAB-tömegspektrum (mátrix: 1-tioglicerin).

M/Z 514 (100%, M+H⁺).

Kitermelés: 2,5 g (60%).

18. példa

1 g metánszulfonsav és kb. 1 g gáz alakú izobutilén 15 ml n-butanollal képezett oldatához 2 g 2-[[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfinil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazololt adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten acetonos-szárazjeges hűtőcsapdával ellátott lombikban 3 órán át keverjük, majd bepároljuk. A maradékot metilén-kloriddal és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük, a metilén-kloridos fázist elválasztjuk, és a vizes réteget metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 20:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk, a közepesnyomású folyadékkromatográfiás módszer szerint. Éter és n-hexán elegyéből történő kristályosítás után 78-80 °C-on olvadó intramolekulárisan deprotonált 2-[[[2-butoxi-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt kapunk. Kitermelés: 1,9 g (72%).

19. példa

19 g polifoszforsav-etil-észter, 6,3 g intramolekulárisan deprotonált 2-[[[2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation, 150 ml kloroform és 45 ml toluol oldatát kb. 60 órán át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk. A reakcióelegyet telített vizes nátrium-karbonát-oldatba öntjük, metilén-kloriddal többször extraháljuk, az egyesített extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, és a metilén-kloridot ledesztilláljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 20:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk, közepesnyomású flash-kromatográfiás módszerrel. Éter és n-hexán elegyéből történő átkristályosítás után 126-127 °C-on olvadó intramolekulárisan deprotonált 4-metoxi-3-metil-2-[[[2-metil-1-propenil]-tio]-metil]-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt kapunk. Kitermelés 4,3 g (72%).

20. példa

60 mg intramolekulárisan deprotonált 4-metoxi-3-metil-2-[[[2-metil-propenil]-tio]-metil]-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt metilén-kloridban oldunk, majd 0,5 ml 4,7 n metanolos sósavat adunk hozzá. Az oldatot bepároljuk és a maradékot etil-acetát és éter elegyéből kristályosítjuk. A kapott 4-metoxi-3-metil-2-[[[2-metil-propenil]-tio]-metil]-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-klorid 142-144 °C-on olvad. Kitermelés: 60 mg (92%).

21. példa

2 g metánszulfonsav és 200 ml vízmentes etanol oldatát 45 percen át izobutilén-gázzal telítjük, majd 3,2 g 5-fluor-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfinil]-benzimidazolt adunk hozzá és egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban felvesszük, az oldatot 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk, semlegesre mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 5:95 arányú metanol/metilén-klorid eleggyel eluáljuk, végül metilén-klorid és alacsony forráspontú petroléter elegyből kristályosítjuk. A kapott intramolekulárisan deprotonált /-/-2-[[2-etoxi-2-metil-propil]-tio]-metil]-1-[5-fluor-2-benzimidazolil]-4-metoxi-3-metil-piridinium-kation 121-122 °C-on olvad. Kitermelés: 2,2 g (54,5%).

22. példa

2 g metánszulfonsav és 200 ml dioxán oldatát 45 percen át izobutilén-gázzal telítjük, majd 3,2 g 5-fluor-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfinil]-benzimidazolt adunk hozzá. Az elegyhez 10 perces keverés után 5 ml etilénlikolt adunk, majd a reakcióelegyet 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük, és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban felvesszük, az oldatot 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-klorid, éter és alacsony forráspontú petroléter elegyből átkristályosítjuk. A kapott 1-(5-fluor-2-benzimidazolil)-2-[[2-/-2-hidroxi-etoxi-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-piridinium-kation 75-80 °C-on olvad. Kitermelés: 2,6 g (61,97%).

23. példa

a) 40,7 g 4,5-difluor-o-fenilén-diamin-dihidrokloridot 655 ml izopropanolban szuszpendálunk. Keverés közben 22,5 g kálium-hidroxid és 250 ml viz oldatát csepegtetjük hozzá, majd 39,7 g kálium-etil-xantogénat adagolunk be. A reakcióelegyet egy éjjelen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, majd 300 ml vízzel hígítjuk, és jégcettel semlegesre mossuk. A képződő szuszpenziót egy éjjelen át 60-70 °C-on keverjük, az izopropanolt az elegyből messze-menően eltávolítjuk. Ezután 1 liter vizet adunk hozzá, a szilárd anyagot szűrjük, vízzel mossuk és éterben oldjuk. Az oldatot 1,2 liter vízzel extraháljuk, aktívszénnel kezeljük, szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot alacsony forráspontú petroléterben szuszpendáljuk és szűrjük. A kapott 5,6

-difluor-2-benzimidazol-tiol 300 °C felett olvad.

b) 23 g 5,6-difluor-2-benzimidazol-tiol 740 ml alkohollal képezett szuszpenziójához 22,1 g 2-(klór-metil)-4-metoxi-3-metil-piridin-hidrokloridot adunk. Jéghűtés közben 10 g nátrium-hidroxid és 350 ml viz oldatát csepegtetjük hozzá, a reakcióelegyet egy éjjelen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk, és vákuumban térfogatának kb. egyharmadára pároljuk be. A maradékhoz 1200 ml vizet adunk, a kiváló kristályokat szűrjük, majd előbb vízzel és utána éterrel alaposan mossuk. A kapott 5,6-difluor-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-tio]-benzimidazol 216-218 °C-on olvad.

c) 13,7 g 5,6-difluor-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-tio]-benzimidazol, 800 ml metilén-klorid és 130 ml metanol oldatához 6,9 g kálium-karbonátot adunk. Ezután -30 °C-on keverés közben 9,6 g m-klór-perbenzoesavat adunk hozzá, az oldatot további 5 percen át keverjük, majd 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és 200 ml víz elegyébe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, 5,0 ml trietil-aminnal elegyítjük és vákuumban bepároljuk. Metilén-klorid, metanol és éter elegyből történő kristályosítás után 188-189 °C-on olvadó 5,6-difluor-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfinil]-benzimidazolt kapunk.

d) 2 g metánszulfonsav és 200 ml metanol oldatát izobutilén-gázzal 45 percen át telítjük, majd 3,37 g 5,6-difluor-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfinil]-benzimidazolt adunk hozzá, a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban felvesszük, az oldatot 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-klorid és alacsony forráspontú petroléter elegyből kristályosítjuk. A kapott intramolekulárisan deprotonált 1-(5,6-difluor-2-benzimidazolil)-4-metoxi-2-[[2-metoxi-2-metil-propil]-tio]-metil]-3-metil-piridinium-kation 153-155 °C-on olvad. Kitermelés 2,9 g (71,17%).

24. példa

2 g metánszulfonsav és 200 ml etanol oldatát izobutilén-gázzal 45 percen át telítjük, majd 3,37 g 5,6-difluor-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfinil]-benzimidazolt adunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban felvesszük, az oldatot 100 ml telített nátrium-karbonát-oldattal extraháljuk, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-klo-

rid és alacsony forráspontú petroléter elegyéből krisályosítjuk. A kapott intramolekulárisan deprotonált 1-(5,6-difluor-2-benzimidazolil)-4-metoxi-2-[[2-(2-etoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-3-metil-piridinium-kation 122-124 °C-on olvad. Kitermelés: 2,6 g (61,68%).

25. példa

3,37 g 5,6-difluor-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfonil]-benzimidazol és 200 ml tercier butanol oldatát 45 percen át izobutilén-gázzal telítjük, majd 23 g klór-hidrogén-gáz és 200 ml tercier butanol frissen elkészített oldatával elegyítjük, 48 órán át szobahőmérsékleten keverjük, végül vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban felvesszük, az oldatot 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal extraháljuk, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-klorid és alacsony forráspontú petroléter elegyéből kristályosítjuk. A kapott intramolekulárisan deprotonált 2-[[2-(2-klór-2-metil-propil)-tio]-metil]-1-(5,6-difluor-2-benzimidazolil)-4-metoxi-3-metil-piridinium-kation 138-140 °C-on olvad. Kitermelés: 2,6 g (63,12%).

26. példa

500 mg 5,7-dihidro-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfonil]-5,5,7,7-tetrametil-indeno[5,6-d]imidazol-6-(1H)-ont 50 ml, sósav-gázzal telített tercier butanolban oldunk, és 3 napon át szobahőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet bepároljuk, és a maradékot etil-acetátból kristályosítjuk. A kapott 2-[[2-(2-klór-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-(1,5,6,7-tetrahidro-5,5,7,7-tetrametil-6-oxo-indeno[5,6-d]imidazol-2-il)-piridinium-klorid 168-172 °C-on olvad (bomlás). Kitermelés: 420 mg (66%).

27. példa

1,75 g 2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfonil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazolnak 800 mg izobutilén és 25 ml trietilén-glikol-monometil-éter oldatával képezett szuszpenziójához 1 g metánszulfonsavat adunk és 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük; a vizes fázist éterrel többször extraháljuk, és az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és éterrel és 20:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk, a közepesnyomású flash-kromatográfias módszer szerint. A gyantaszzerű reakcióterméket nagy vákuumban szárítjuk. Habszerű anyag alakjában intramole-

kulárisan deprotonált 4-metoxi-2-[[2-(2-(2-2-metoxi-etoxi/-etoxi)-etoxi)-2-metil-propil)-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt kapunk. Kitermelés: 1,31 g (48%).

Mikroanalízis: $C_{27}H_{36}F_3N_3O_5$, molekulatömeg 571,66, összegképletre számított: C%=56.73; H%=6.35; N%=7.35; S%=5.61; talált: C%=56.30; H%=6.19; N%=7.39; S%=5.77.

FAB-tömegspektrum (mátrix: 1-tioglicerin). M/Z 572 (100%, M+H⁺).

28. példa

1,75 g 2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfonil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazol és 25 ml trietilén-glikol szuszpenzióját izobutilén-atmoszférában 1 g metánszulfonsavval elegyítjük és 25 percen át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, a vizes fázist etil-acetáttal többször extraháljuk és az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 20:1 arányú éter/metilén-klorid eleggyel, majd 20:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk; a közepesnyomású folyadékkromatográfias módszer szerint. A gyantaszzerű reakcióterméket nagy vákuumban szárítjuk. Habszerű anyag alakjában intramolekulárisan deprotonált 2-[[2-(2-(2-hidroxi-etoxi/-etoxi)-etoxi)-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt kapunk. Kitermelés: 1,33 g (50%).

Mikroanalízis: $C_{28}H_{34}F_3N_3O_5 \cdot 0,8 H_2O$, AcOEt, molekulatömeg 594,07 összegképletre számított: C%=54.59; H%=6.38; N%=7.07; S%=5.40; talált: C%=54.75; H%=6.57; N%=7.00; S%=5.52.

FAB-tömegspektrum (mátrix: 1-tioglicerin). M/Z 588 (100%, M+H⁺).

29. példa

1,75 g 2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfonil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazol és 25 ml tetraetilén-glikol szuszpenziójához állandó izobutilén-atmoszférában 1 g metánszulfonsavat adunk, majd 25 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, a vizes fázist etil-acetáttal többször extraháljuk és az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és előbb 20:1 arányú éter/metilén-klorid eleggyel, majd 20:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk,

a közepesnyomású folyadék-kromatográfias módszer szerint. A gyantaszerű reakcióterméket nagy vákuumban szárítjuk. Habszerű anyag alakjában intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-[[2-[[2-(2-/2-hidroxi-etoxi-/etoxi)-etoxi]-etoxi]-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt kapunk. Kitermelés: 2 g (70%).

Mikroanalízis $C_{28}H_{35}F_3N_3O_6S$, molekulatömeg 10 601,68, összegképletre

számított: C%=55.89; H%=6.37; N%=6.98; S%=5.33;

talált: C%=55.25; H%=6.67; N%=6.43; S%=5.06.

FAB-tömegspektrum (mátrix: 1-tioglicerín). M/Z 602 (100%, $M+H^+$).

30. példa

62 mg gáz alakú izobutilén, 1,75 ml metanol és 77 mg metánszulfonsav oldatát 93 mg 2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)-metil]-szulfinil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazolil]elegyítjük, majd szobahőmérsékleten 10 percen át keverjük és a reakcióelegyet nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük. A nátrium-hidrogén-karbonátos oldatot metilén-kloriddal többször extraháljuk, az egyesített szerves extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot éter és n-hexán elegyből hűtőszekrényben kristályosítjuk. A kapott intramolekulárisan deprotonált 3,5-dimetil-4-metoxi-2-[[[(2-metoxi-2--metil-propil)-tio]-metil]-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation 90-93 °C-on olvad (bomlás). Kitermelés: 54 mg (49%).

31. példa

5 ml ciklohexán és 1 g metánszulfonsav 20 ml metanollal képezett oldatát 2 g 2-[[[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)-metil]-szulfinil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazolil]elegyítjük, majd szobahőmérsékleten 24 órán át keverjük. A reakcióelegyet nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, a nátrium-hidrogén-karbonátos oldatot metilén-kloriddal többször extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot éter és n-hexán elegyből kristályosítjuk. A kapott intramolekulárisan deprotonált 4-metoxi-2-[[[(transz-2-metoxi-ciklohexil)-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation 115-120 °C-on olvad (bomlás). Kitermelés: 2 g (79%).

32. példa

450 mg intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-etoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt metanolban oldunk, majd 110 mg metánszulfonsavval elegyítjük.

Az oldathoz n-hexánt adunk és bepároljuk, majd ezt a műveletet többször megismételjük. A kapott 2-[[[(2-etoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metánszulfonát 49-54 °C-on olvad.

Kitermelés: 400 mg (73%).

33. példa

310 mg intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-acetoxi-2-metil-propil)-tí]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationa metanolban oldunk, majd 4,7 ml metanosos klór-hidrogén-oldattal megsavanyítjuk és bepároljuk. A maradékhoz etil-acetátot adunk, bepároljuk, újra etil-acetátot adunk hozzá és ismét bepároljuk. Éteres kristályosítás után 116-118 °C-on olvadó intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-acetoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kloridot kapunk. Kitermelés: 210 mg (63%).

34. példa

380 mg 2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)-metil]-szulfinil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazolil]elegyítjük, majd szobahőmérsékleten 50 percen át keverjük, majd jég és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyébe öntjük, és metilén-kloridot adunk hozzá. Az elegyet szűrjük és a szűrletet metilén-kloriddal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 10 ml metilén-kloridban oldjuk, 0,7 g szilikagélt (szemcsenyagyság 0,04-0,06 mm) adunk hozzá és egy órán át szobahőmérsékleten keverjük. A szilikagélt le-szűrjük, a szűrletet bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 20:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk, a közepesnyomású flash-kromatográfias módszer szerint. Éter és n-hexán elegyből történő átkristályosítás után 92-93 °C-on olvadó, intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-klór-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3,5-dimetil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt kapunk. Kitermelés: 200 mg (44%).

35. példa

100 mg intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-klór-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3,5-dimetil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt és 2 ml 1 n vizes

sósav szuszpenzióját 10 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jég és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyébe öntjük. A vizes fázist metilén-kloriddal többször mossuk, az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 10:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk, a közepesnyomású folyadék-kromatográfias módszer szerint. A gyantaszűrő reakcióterméket nagy vákuumban szárítjuk. Habszerű anyag alakjában intramolekulárisan deprotonált 2-[[2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3,5-dimetil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt kapunk. Kitermelés: 64 mg (67%).

Mikroanalízis: $C_{21}H_{24}F_3N_3O_2S$, molekulatömeg 439,50, összegképletre számított: C%=57.39; H%=5.50; N%=9.56; S%=7.29; talált: C%=57.15; H%=5.96; N%=9.11; S%=7.00.

FAB-tömegspektrum (mátrix: 1-tioglicerin). M/Z 440 (100%, M+H⁺).

36. példa

a) 9,4 g 2-(klór-metil)-3-metil-4-nitropiridin és 10 g 5-(trifluor-metil)-2-benzimidazol-tiol 260 ml vízmentes acetonnal képezett oldathoz 13 g finoman porított kálium-karbonátot adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten argon-atmoszférában 18 órán át keverjük. Vákuumban 180 ml acetont desztillálunk le, majd a maradék reakcióelegyet jégre öntjük. A kikristályosuló terméket szűrjük, és szárítószekrényben 35 °C-on szárítjuk. Etil-acetát és n-hexán elegyből történő átkristályosítás után 192-193 °C-on olvadó 2-[[3-metil-4-nitro-2-piridil]-metil]-tio]-5-(trifluor-metil)-benzimidazolt kapunk.

b) 600 mg nátrium-hidrid-diszperziót (55-60%-os olajos) 50 ml vízmentes etanolban oldunk argon alatt. Az oldathoz 3,68 g 2-[[3-metil-4-nitro-2-piridil]-metil]-tio]-5-(trifluor-metil)-benzimidazolt adunk és az oldatot egy órán át 70 °C-on keverjük. Az oldatot jégcettel semlegesítjük, majd az elegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és metilén-kloriddal elegyítjük. A szerves fázist elválasztjuk és a vizes réteget metilén-kloriddal többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk és 9:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk, a közepesnyomású flash-kromatográfias módszerrel, nitrogén-nyomás alatt. A kapott 2-[[4-etoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-tio]-5-(trifluor-metil)-benzimidazol etil-acetát és éter elegyből történő átkristályosítás után 173-177 °C-on olvad.

c) A 2-[[4-etoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-tio]-5-(trifluor-metil)-benzimidazolt a következőképpen is előállíthatjuk:

5 g 2-(klór-metil)-4-etoxi-3-metil-piridin és 5 g 5-(trifluor-metil)-2-benzimidazol-tiol 130 ml vízmentes acetonnal képezett oldathoz 5 g finoman porított kálium-karbonátot adunk és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten argon-atmoszférában 2 órán át keverjük. Az elegyből vákuumban 100 ml acetont desztillálunk le, majd a maradékot jégre öntjük. A kikristályosuló terméket szűrjük és metilén-kloridban oldjuk. A kapott oldatot vízzel mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és metilén-kloriddal, majd 1:1 arányú metilén-klorid/etil-acetát eleggyel eluáljuk, a közepesnyomású flash-kromatográfias módszerrel. A kapott 2-[[4-etoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-tio]-5-(trifluor-metil)-benzimidazol etil-acetát és éter elegyből történő átkristályosítás után 173-177 °C-on olvad.

d) 2,5 g 2-[[4-etoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-tio]-5-(trifluor-metil)-benzimidazol és 20 ml kloroform oldatát argon-atmoszférában -40 °C-on 1,5 g m-klór-perbenzoesav kloroformos oldatával gyorsan elegyítjük. Az oldatot 10 percen át keverjük, majd 10%-os nátrium-karbonát-oldattal extraháljuk. A kloroformos oldathoz három csepp trietil-amint adunk, szárítjuk és bepároljuk. A kapott 2-[[4-etoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfonil]-5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolt közvetlenül alakítjuk tovább.

e) Izobutilénnel telített 80 ml etanolhoz 2,7 g 2-[[4-etoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfonil]-5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolt adunk, majd izobutilén-atmoszférában 1 g metánszulfonsav 5 ml etanollal képezett oldatát adjuk hozzá. Az oldatot 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. A maradékot metilén-kloriddal és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük, a szerves fázist elválasztjuk és a vizes réteget metilén-kloriddal mossuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 10:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk, a közepesnyomású flash-kromatográfias módszerrel. A kapott intramolekulárisan deprotonált 4-etoxi-2-[[2-etoxi-2-metil-propil]-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt éterben klór-hidrogén-gázzal megsavanyítjuk. Az oldatot bepároljuk és a maradékot éterből kristályosítjuk. A kapott 4-etoxi-2-[[2-etoxi-2-metil-propil]-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-klorid 145-147 °C-on olvad (bomlás). Kitermelés: 1,9 g (53%).

37. példa

a) 13 g 5,6-diklór-2-benzimidazol-tiol és 360 ml alkohol szuszpenziójához 13 g 2-(klór-metil)-4-metoxi-3-metil-piridin-hidrokloridot adunk. Jég-hűtés közben 4 g nátrium-hidroxid 170 ml vízzel képezett oldatát adjuk hozzá, majd a reakcióelegyet egy éjjelen át visszafolyató hűtő alkalmazása mellett forraljuk és vákuumban térfogatának kb. egyharmadára bepároljuk. A maradékhoz 600 ml vizet adunk, a kiváló kristályokat szűrjük, vízzel, majd éterrel alaposan mossuk. A kapott 5,6-diklór-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-tio]-benzimidazol 254-256 °C-on olvad.

b) 1,0 g 5,6-diklór-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-tio]-benzimidazol, 150 ml metilén-klorid és 30 ml metanol oldatához 0,5 g kálium-karbonátot adunk. Ezután -30 °C-on keverés közben 0,6 g m-klór-perbenzoesavat adunk hozzá, az oldatot 5 percen át tovább keverjük, majd 20 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és 20 ml víz elegyébe öntjük. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, 0,5 ml trietil-aminnal elegyítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-klorid, metanol és éter elegyből kristályosítjuk. A kapott 5,6-diklór-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfinil]-benzimidazol 173 °C-on olvad.

c) 2 g metánszulfonsav és 200 ml etanol oldatát 45 percen át izobutilén-gázzal telítjük, majd 3,7 g 5,6-diklór-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfinil]-benzimidazolt adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjjelen át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban felvesszük, az oldatot 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-klorid és alacsony forráspontú petroléter elegyből kristályosítjuk. A kapott intramolekulárisan deprotonált 1-(5,6-diklór-2-benzimidazolil)-2-[[2-etoxi-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-piridinium-kation 141-143 °C-on olvad. Kitermelés: 2,8 g (61,61%).

38. példa

3,7 g 5,6-diklór-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfinil]-benzimidazol és 200 ml tercier butanol oldatát izobutilén-gázzal 45 percen át telítjük, majd 23 g klór-hidrogén-gáz és 200 ml tercier butanol frissen elkészített oldatát adjuk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 48 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot metilén-kloridban felvesszük, az oldatot 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal extraháljuk, vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk és vákuumban bepároljuk.

16

A maradékot metilén-klorid és alacsony forráspontú petroléter elegyből kristályosítjuk. A kapott intramolekulárisan deprotonált 2-[[2-klór-2-metil-propil]-tio]-metil]-1-(5,6-diklór-2-benzimidazolil)-4-metoxi-3-metil-piridinium-kation 136-138 °C-on olvad. Kitermelés: 1,8 g (40,49%).

10

39. példa

2,7 g 2-[[4-etoxi-3-metil-2-piridil]-metil]-szulfinil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazolnak 1,4 g izobutilén és 21 ml tercier butanol oldatával képezett szuszpenzióját 2 g molekulaszitával (3A típus) és 3,5 g klór-hidrogén gáz 26 ml tercier butanollal képezett oldatával elegyítjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 50 percen át keverjük, jég és 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldat elegyében öntjük, majd metilén-kloridot adunk hozzá. Az oldhatatlan részt kovasavgélen leszűrjük és a szűrletet metilén-kloriddal többször extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot 80 ml metilén-kloridban oldjuk, majd 5 g kovasavgélt (szemcsenagyság: 0,04-0,06 mm) adunk hozzá és egy órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kovasavgélt leszűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a maradékot éterből kristályosítjuk. A kapott intramolekulárisan deprotonált 2-[[2-klór-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-etoxi-3-metil-1-[-5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation 152 °C-on olvad (bomlás). Kitermelés: 300 mg (9%).

40. példa

1,5 g intramolekulárisan deprotonált 2-[[2-klór-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-etoxi-3-metil-1-[-5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation és 30 ml 1 n vizes sósav szuszpenzióját 9 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd jég és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyébe öntjük. Az elegyet metilén-kloriddal többször extraháljuk. Az egyesített metilén-kloridos extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk, 20:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk a közepesnyomású flash-kromatográfias módszerrel. Éteres kristályosítás után 162 °C-on bomlás közben olvadó intramolekulárisan deprotonált 2-[[2-hidroxi-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-etoxi-3-metil-1-[-5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt kapunk. Kitermelés: 1 g (69%).

65

41. példa

1,3 g 2-[[[(2-hidroxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-etoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-klorid 4,1 ml ecetsav és 8,3 ml ecetsavanhidrid oldatához 8 csepp perklórsavat adunk, majd 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet telített vizes nátrium-karbonát-oldattal semlegesítjük, éterrel többször extraháljuk, az extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az étert eltávolítjuk. A maradékot éter és n-hexán elegyből kristályosítjuk. A kapott intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-acetoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-etoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation 108-109 °C-on olvad (bomlás). Kitermelés: 480 mg (37%).

42. példa

2 g 2-[[[(2-/2-hidroxi-etoxi/-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-klorid 6,2 ml ecetsav és 12,5 ml ecetsavanhidrid oldatához 8 csepp perklórsavat adunk és 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet telített vizes nátrium-karbonát-oldattal semlegesítjük, metilén-kloriddal többször extraháljuk, az extraktumokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és a metilén-kloridot eltávolítjuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 10:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk, a kőzepsnyomású flash-kromatográfiás módszer szerint. Éter és n-hexán elegyből történő kristályosítás után 85-89 °C-on olvadó intramolekulárisan deprotonált 2-[[[(2-/2-acetoxi-etoxi/-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kationt kapunk. Kitermelés: 610 mg (30%).

43. példa

1,3 g metánszulfonsav és kb. 8 g izobutilén-gáz 100 ml izopropanollal képezett oldatához 2,5 g 2-[[[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)-metil]-szulfinil]-5-(trifluor-metil)-benzimidazolil]-adunk, majd szobahőmérsékleten és izobutilén-atmoszférában 66 órán át keverjük, végül a reakcióelegyet bepároljuk. A maradékot metilén-kloriddal és vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal elegyítjük, a metilén-kloridos fázist elválasztjuk és a vizes réteget metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat szárítjuk és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen kromatografáljuk és 20:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel eluáljuk, a közepesnyomású flash-kromatográfiás módszerrel. A tisztított reakcióterméket etil-acetátban oldjuk és klór-hidrogén gáz etanolos oldatával megsava-

nyítjuk. A reakcióelegyet bepároljuk. A maradékot etil-acetát és éter elegyből kristályosítjuk. A kapott 2-[[[(2-iropropoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-klorid 123-126 °C-on olvad. Kitermelés: 1,635 g (48%).

44. példa

Hatóanyagként kristályos (I) általános képletű vegyületeket alkalmazva alábbi összetételű keményszelatin-kapszulákat készítünk:

Komponens	Mennyiség, mg/kapszula
Hatóanyag	50.0
Tejcukor pulv.	40.0
Tejcukor kristályos	130.0
Fehér kukoricakeményítő	20.0
Talkum	8.0
Magnézium-sztearát	2.0
<hr/>	
Kapszula töltőtömege	250.0

A hatóanyagot a segédanyagokkal összekeverjük és a keveréket megfelelő nagyságú keményszelatin-kapszulákba töltjük. A kapszulákat szükség esetén hidroxipropilmetilcellulóz-ftaláttól álló gyomorsaválló bevonnattal látjuk el.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű benzimidazol-2-il-piridinium-vegyületek

(mely képletben

R¹, R², R³ és R⁴

jelentése hidrogén-, fluor- vagy klóratom vagy trifluor-metil-csoport, mimellett e szimbólumok közül legalább kettő, de legfeljebb három hidrogénatomot képvisel; vagy együtt egy oxocsoporttal és négy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített trimetilén-csoportot képeznek és ez esetben R¹ és R⁴ hidrogénatomot képvisel;

R² és R³

jelentése hidrogénatom - ez esetben külső anion van jelen - vagy negatív töltés;

R⁵

jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R⁶

jelentése 1-4 szénatomos alkoxycsoport;

R⁷

jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R⁸

jelentése hidrogénatom;

R⁹ és R¹⁰

R¹¹ és R¹² jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy
R⁹ és R¹¹ együtt tetrametilén-csoportot képeznek és ez esetben R¹⁰ és R¹² hidrogénatomot képvisel; vagy
R⁹ és X együtt további szén-szén-kötést képeznek; vagy
X jelentése klóratom, brómatom vagy -OR¹⁷ általános képletű csoport, ahol R¹⁷ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkanoilcsoport vagy valamely -CH₂R¹⁹ általános képletű csoport, és
R¹⁹ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkoxi-(1-4 szénatomos alkil)-, hidroxil-(1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-csoport; 45
mimellett a molekula összeségében töltés nélküli vagy egyszerű pozitív töltésű és utóbbi esetben külső anion is jelen van) 45
előállítására, *azzal jellemezve*, hogy R⁹ és R¹⁰ helyén hidrogénatomot és R¹¹ és R¹² helyén 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy R⁹ és R¹¹ együttes helyén tetrametilén-csoportot és R¹⁰ és R¹² helyén hidrogénatomot és X helyén klóratomot vagy brómatomot vagy -OR¹⁷ általános képletű csoportot és R¹⁷ helyén hidrogénatomot vagy -CH₂R¹⁹ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén (ahol R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ és R¹⁹ jelentése a fent megadott), valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, és R⁸ jelentése a fent megadott és R⁵ hidrogénatomot képvisel) savas körülmények között valamely (III) általános képletű vegyülettel (mely képletben R⁹ és R¹⁰ jelentése hidrogénatom és R¹¹ és R¹² jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport; 65

vagy R⁹ és R¹¹ együtt tetrametilén-csoportot képeznek és R¹⁰ és R¹² hidrogénatomot képvisel) és valamely (IV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben X' jelentése klóratom, brómatom vagy valamely -OR¹⁷ általános képletű csoport és R¹⁷ hidrogénatomot vagy valamely -CH₂R¹⁹ általános képletű csoportot képvisel és R¹⁹ jelentése a fent megadott);
majd kívánt esetben egy kapott fenti (I) általános képletű vegyületet egy vagy több alábbi átalakításnak vetünk alá:

(i) X helyén -OR¹⁷ általános képletű csoportot és R¹⁷ helyén hidrogénatomot vagy valamely -CH₂R¹⁹ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén (ahol R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² és R¹⁹ jelentése a fent megadott), egy X helyén klór- vagy brómatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott) valamely (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben R¹⁷ jelentése hidrogénatom vagy valamely -CH₂R¹⁹ általános képletű csoport és R¹⁹ a fenti jelentésű); vagy

(ii) R⁹ és X együttes helyén további szén-szén-kötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén (ahol R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, R¹¹, és R¹² jelentése a fent megadott), egy X helyén -OR¹⁷ általános képletű csoportot és R¹⁷ valamint R⁹ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott) dehidratálunk; vagy

(iii) X helyén -OR¹⁷ általános képletű csoportot, R¹⁷ helyén 1-4 szénatomos alkanoilcsoportot vagy -CH₂R¹⁹ általános képletű csoportot és R¹⁹ helyén 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására esetén (ahol R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, és R¹² jelentése a fent megadott), X helyén -OR¹⁷ általános képletű csoportot, R¹⁷ helyén hidrogénatomot vagy -CH₂R¹⁹ általános képletű csoportot és R¹⁹ helyén hidroxil-(1-4 szénatomos alkil)-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet (ahol a többi szimbólum jelentése a fent megadott) acilezünk; majd a kapott terméket só vagy belső só alakjában izoláljuk és kívánt esetben egy belső só gyógyszerilag alkalmas sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R¹, R², R³ és R⁴ klóratomtól eltérő jelentésű, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R¹ és R⁴ jelentése hidrogénatom és R² és R³ fluor- vagy klóratomot képvisel vagy együtt -C(CH₃)₂-CO-C(CH₃)₂-képletű

csoportot képeznek vagy R² jelentése fluoratom vagy trifluor-metil-csoport és R³ hidrogénatomot képvisel, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás R² helyén trifluor-metil-csoportot és R³ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás R⁶ helyén hidrogénatomot vagy metilcsoportot, R⁷ helyén metoxi- vagy etoxi-csoportot és R⁸ helyén metilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás R⁷ helyén metoxycsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R⁹ és R¹⁰ jelentése hidrogénatom, R¹¹ és R¹² jelentése metilcsoport és X jelentése klóratom, hidroxil-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, butoxi-, acetoxi-, 2-hidroxi-etoxi-, 2-metoxi-etoxi-, 2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi-, 2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi-, 2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etoxi- vagy 2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi-csoport vagy R⁹ és X együtt további szén-szén köztét képeznek, R¹⁰ jelentése hidrogénatom és R¹¹ és R¹² jelentése metilcsoport vagy R⁹ és R¹¹ együtt tetrametilencsoportot képeznek, R¹⁰ és R¹² jelentése hidrogénatom és X metoxycsoportot képvisel, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekbe R⁹ és R¹⁰ jelentése hidrogénatom, R¹¹ és R¹² jelentése metilcsoport és X jelentése klóratom, hidroxil-, metoxi-, etoxi-, propoxi-, acetoxi-, 2-hidroxi-etoxi- vagy 2-metoxi-etoxi-csoport vagy R⁹ és X együtt további szén-szén köztét képeznek, R¹⁰ jelentése hidrogénatom és R¹¹ és R¹² jelentése metilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben R⁹ és R¹⁰ jelentése hidrogénatom, R¹¹ és R¹² jelentése metilcsoport és X jelentése etoxi-, acetoxi-, 2-hidroxi-etoxi- vagy 2-metoxi-etoxi-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-[[[2-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metánszulfonát előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás intramolekulárisan deprotonált 2-[[[2-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-propil]-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás 4-metoxi-2-[[[2-(2-metoxi-etoxi)-2-metil-propil]-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metánszulfonát előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

13. Az 1. igénypont szerinti eljárás intramolekulárisan deprotonált 4-metoxi-2-[[[2-(2-metoxi-etoxi)-2-metil-propil]-tio]-metil]-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-[[[2-(2-acetoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metánszulfonát előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

15. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-[[[2-(2-acetoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-klorid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás intramolekulárisan deprotonált 2-[[[2-(2-acetoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-[[[2-(2-etoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-metánszulfonát előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2-[[[2-(2-etoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-klorid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

19. Az 1. igénypont szerinti eljárás intramolekulárisan deprotonált 2-[[[2-(2-etoxi-2-metil-propil)-tio]-metil]-4-metoxi-3-metil-1-[5-(trifluor-metil)-2-benzimidazolil]-piridinium-kation előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

20. Eljárás gyógyászati készítmények - különösen *Ulcus ventriculi és/vagy duodeni* kezelésére alkalmas készítmények - előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet és adott

5 esetben egy vagy több, az (I) általános képletű vegyülettel szinergikus kölcsönhatásba nem lépő gyógyászati értékes további anyagot inert gyógyászati alkalmas excipientekkel összekeverünk, és galenikus formára hozunk.

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest -
A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető
R 4948 - KJK

90.3030.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató

