



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

261873
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 401/12

(22) Přihlášeno 13 04 79
(21) (PV 5768-84)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 14 04 78
(7804231-4) Švédsko
(40) Zveřejněno 15 07 88
(45) Vydáno 15 07 89

(72) **Autor vynálezu** JUNGREN ULF KRISTER, MÖLNLYCKE, SJÖSTRAND SVEN ERIK, KUNGSBACKA (Švédsko)
(73) **Majitel patentu** AKTIEBOLAGET HÄSSLE, MÖLNDAL (Švédsko)

viz odst. 13 odst. 1)

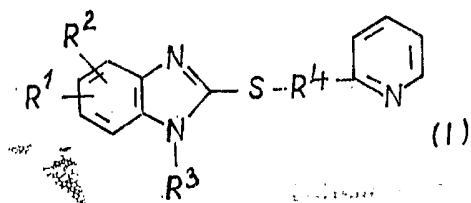
(54) Způsob výroby 2-pyridylmethylsulfinylnbenzimidazolů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových sloučenin, které mají cenné vlastnosti při působení na sekreci žaludeční kyseliny u savců včetně člověka. Pojednává se zde také o působení na sekreci žaludeční kyseliny a farmaceutických prostředcích obsahujících tyto nové sloučeniny.

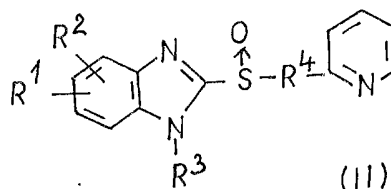
Úkolem tohoto vynálezu je získat sloučeniny, které působí na sekreci žaludeční kyseliny a které inhibují exogenně nebo endogenně stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny. Tyto sloučeniny mohou být použity při léčení žaludeční vředové choroby.

Je známo, že sloučeniny obecného vzorce I



a obecného vzorce II

2



kde

R¹ a R² značí skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl, halogen, kyanoskupinu, karboxyskupinu, karboxyalkyl, alkoxykarbonyl, alkoxykarbonylalkyl, karbamoyl, karbamoyloxyskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu, hydroxyalkyl, trifluormethyl a acyl v libovolné poloze,

R³ značí skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl, acyl, alkoxykarbonyl, karbamoyl, alkoxykarbonylmethyl, alkylkarbamoyl, dialkylkarbamoyl, alkylkarbonylmethyl a alkylsulfonfyl a

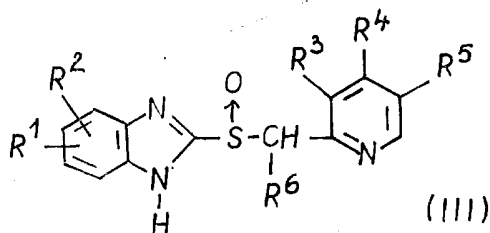
R⁴ značí skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího přímé a rozvětvené alkylenové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

přičemž mezi atomem síry a pyridylovou skupinou je přítomna nejvýše jedna methylenová skupina a přičemž pyridylová skupina je popřípadě dále substituována alkylem nebo halogenem,

mají inhibiční účinek na sekreci žaludeční kyseliny.

Nyní bylo však s překvapením zjištěno, že sloučeniny popsané níže mají ještě větší inhibiční účinek, než sloučeniny zmíněné svrchu.

Sloučeniny podle vynálezu mají obecný vzorec III



kde

R^1 a R^2 , které jsou shodné nebo rozdílné, jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, halogen, alkyl s 1 až 7 atomy uhlíku, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a alkanoyl s 1 až 4 atomy uhlíku v libovolné poloze,

R^6 znamená skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího vodík, methyl a ethyl,

R^3 , R^4 a R^5 , které jsou shodné nebo rozdílné, jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, methyl, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, methoxyethoxyskupinu a ethoxyethoxyskupinu,

přičemž R^3 , R^4 a R^5 neznají současně atom vodíku a značí-li dva ze substituentů R^3 , R^4 a R^5 atom vodíku, třetí z těchto substituentů R^3 , R^4 a R^5 má jiný význam než methyl.

Alkyl R^1 a R^2 v obecném vzorci III je účelně alkylem až se 7 atomy uhlíku, s výhodou až 4 atomy uhlíku. Takovým alkylem R^1 nebo R^2 je například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl nebo isobutyl.

Halogenem R^1 a R^2 je chlor, brom, fluor nebo jod.

Alkoxykupiny R^1 a R^2 vhodně tvoří alkoxykupiny až s 5 atomy uhlíku, s výhodou až se 3 atomy uhlíku, jako je methoxyskupina, ethoxyskupina, n-propoxyskupina nebo isopropoxyskupina.

Alkanoyl R^1 a R^2 mají vhodně až 4 atomy uhlíku a jde například o formyl, acetyl nebo propionyl, výhodně o acetyl.

Výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce III jsou takové sloučeniny, kde R^1 a R^2 jsou shodné nebo rozdílné a jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl, methoxykarbonyl, alkoxykupinu a alkanoyl,

přičemž R^1 a R^2 nemají současně značit vodík, R^6 znamená vodík a R^3 , R^4 a R^5 jsou shodné nebo rozdílné a jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, methyl, methoxyskupinu a ethoxyskupinu, přičemž R^3 , R^4 a R^5 nemají současně vždy značit atom vodíku a značí-li dva substituenty R^3 , R^4 a R^5 vodík, třetí z těchto substituentů R^3 , R^4 a R^5 není methyl.

Další výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce III jsou sloučeniny, kde R^1 a R^2 jsou shodné nebo rozdílné a každý z nich je vybrán ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl, halogen, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, alkoxykupinu a alkanoyl, R^6 je vybrán ze souboru zahrnujícího vodík, methyl a ethyl, R^3 značí methyl, R^4 znamená methoxyskupinu a R^5 značí methyl.

Třetí výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce III jsou sloučeniny, kde R^1 a R^2 jsou shodné nebo rozdílné a jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl, halogen, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, alkoxykupinu a alkanoyl, R^6 je vybrán ze souboru zahrnujícího vodík, methyl a ethyl, R^3 značí vodík, R^4 znamená methoxyskupinu a R^5 je methyl nebo R^3 značí methyl, R^4 značí methoxyskupinu a R^5 znamená vodík.

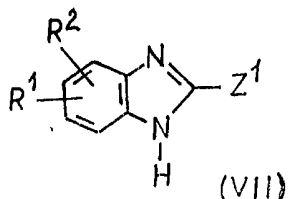
Čtvrtou výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce III jsou sloučeniny, kde R^1 a R^2 jsou shodné nebo rozdílné a jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl, halogen, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, alkoxykupinu a alkanoyl, R^6 znamená vodík, methyl nebo ethyl, R^3 a R^5 značí atom vodíku a R^4 znamená methoxyskupinu.

Pátou výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce III jsou sloučeniny, kde R^1 a R^2 jsou shodné nebo rozdílné a jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl, halogen, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, alkoxykupinu a alkanoyl, R^6 je vybrán ze souboru zahrnujícího vodík, methyl a ethyl a R^3 a R^5 značí methylové skupiny a R^4 je vodík.

Šestou výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce III jsou sloučeniny, kde R^1 a R^2 jsou shodné nebo rozdílné a jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl, halogen, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, alkoxykupinu a alkanoyl, R^6 je vybrán ze souboru zahrnujícího vodík, methyl a ethyl, R^3 a R^5 značí atom vodíku a R^4 znamená ethoxyskupinu, methoxyethoxyskupinu nebo ethoxyethoxyskupinu.

Sedmou výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce III jsou sloučeniny, kde R^1 a R^2 jsou shodné nebo rozdílné a jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl, halogen, methoxykarbonyl, alkoxykupinu a alkanoyl, R^6 je vybrán ze souboru zahrnujícího vodík, methyl a ethyl a R^3 , R^4 a R^5 značí vždy methyl.

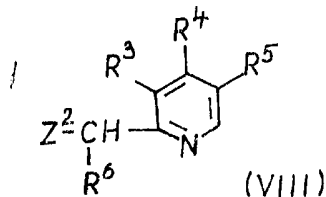
Sloučeniny vzorce III se podle vynálezu vyrábějí tím způsobem, že se sloučenina obecného vzorce VII



kde

R^1 a R^2 mají výše uvedený význam,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VIII

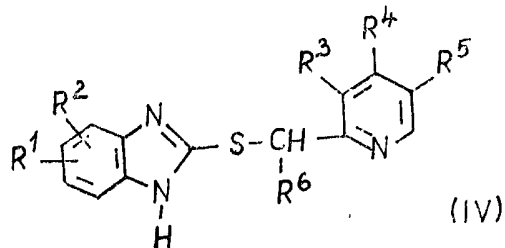


kde

R^6 , R^3 , R^4 a R^5 mají výše uvedené významy a

jeden ze symbolů Z^1 a Z^2 značí reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu a druhý skupinu SH,

za vzniku meziprojektu obecného vzorce IV



kde

R^1 , R^2 , R^6 , R^4 , R^3 a R^5 mají výše uvedené významy,

jenž se potom oxiduje na sloučeninu obecného vzorce III, která pokud je přítomna jako báze, může se převést na adiční sůl s kyselinou nebo je-li přítomna jako sůl, může se převést na svou bázi.

Výše uvedené substituenty Z^1 a Z^2 jsou reaktivní esterifikované hydroxyskupiny, jako je hydroxyskupina esterifikovaná silnou anorganickou nebo organickou kyselinou, výhodně kyselinou halogenovodíkovou, jako kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou nebo kyselinou jodovodíkovou, kyselinou sírovou nebo silnou organickou sulfonovou kyselinou, jako silnou aromatickou kyselinou, například kyselinou benzensulfo-

novou, kyselinou 4-brombenzensulfonovou nebo kyselinou 4-toluensulfonovou.

Oxidace atomu síry ve výše zmíněných řetězcích na sulfinyl ($S \rightarrow O$) probíhá za přítomnosti oxidačního činidla vybraného ze skupiny zahrnující kyselinu dusičnou, peroxid vodíku, peroxykyseliny, perestery, ozón, oxid dusičitý, jodosobenzen, N-halogenosukcinimid, 1-chlorbenzotriazol, terc.-butylhypochlorid, diazobicyclo-[2,2,2]oktan bromový komplex, metajodistan sodný, oxid seleničitý, oxid manganitý, kyselinu chromovou, dusičnan ceričitoamonný, brom, chlor a sulfurylchlorid. Oxidace obvykle probíhá v rozpouštědle, ve kterém je oxidační činidlo přítomno v určitém nadbytku vzhledem k produktu, který se má oxidovat.

V závislosti na podmínkách výrobního postupu a výchozích látkách se konečný produkt získává buď jako volná báze, nebo jako adiční sůl s kyselinou, které se zahrnují do rozsahu vynálezu. Takto mohou být získány bazické, neutrální nebo směsné soli, jakož i hemi-, mono-, seskvi-, nebo polyhydráty. Adiční soli s kyselinou nových sloučenin mohou být o sobě známým způsobem převedeny na volné báze za použití bazických prostředků, jako jsou alkálie nebo iontoměníče. Na druhé straně získané volné báze mohou tvořit soli s organickými nebo anorganickými kyselinami. Při přípravě adičních solí s kyselinou se používají s výhodou takové kyseliny, které tvoří terapeuticky vhodné soli. Mezi tyto kyseliny patří halogenovodíkové kyseliny, kyselina sírová, fosforečná, dusičná a chloristá, alifatické, alicyklické, aromatické, heterocyklické karboxykyseliny nebo sulfonové kyseliny, jako je kyselina mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, askorbová, maleinová, hydroxymaleinová, pyrohroznová, fenylactová, benzoová, p-aminobenzoová, antranilová, p-hydroxybenzoová, salicylová nebo p-aminosalicylová, kyselina embonová, methansulfonová, ethansulfonová, hydroxyethansulfonová, ethylensulfonová, halogenbenzensulfonová, toluensulfonová, naftylsulfonová nebo sulfanilová kyselina, methionin, tryptofan, lysin nebo arginin.

Tyto nebo jiné soli nových sloučenin, jako například pikráty mohou sloužit jako čisticí prostředky získaných volných bází. Soli bází se mohou tvořit, oddělovat z roztoku a potom se volná báze opět může získat z roztoku nové soli v čistém stavu. Z důvodu příbuznosti mezi novými sloučeninami ve formě volné báze a jejich solí, je třeba rozumět, že odpovídající soli jsou zahrnuty do rozsahu vynálezu.

Některé z nových sloučenin mohou být v závislosti na volbě výchozího materiálu a postupu přítomny jako optické isomery nebo racemát, nebo obsahují-li alespoň 2 asymetrické atomy uhlíku, mohou být jako směs isomerů [racemická směs].

Získané isomerní směsi (racemické směsi) mohou být rozděleny na dva stereoizomery (diastereometricky) čisté racemáty pomocí chromatografie nebo frakcionační krystalizace.

Získané racemáty se mohou rozdělit známými způsoby, například rekrystalizací z opticky aktivního rozpouštědla, za použití mikroorganismů, reakcí s opticky aktivními kyselinami tvořícími soli, které se mohou rozdělit, dělením založeným na rozdílné rozpustnosti diastereomerů. Vhodnými opticky aktivními kyselinami jsou L- a D-formy kyseliny vinné, kyseliny di-o-tolylvinné, kyseliny jablečné, kyseliny mandlové, kyseliny kafrsulfonové, kyseliny chinové. Výhodně se izoluje aktivnější část z obou antipodů.

Výchozí materiály jsou známy, nebo jsou-li nové, mohou se získat o sobě známým způsobem.

Při klinickém použití jsou sloučeniny podle vynálezu podávány orálně, rektálně nebo injekčně ve formě farmaceutického prostředku, který obsahuje účinnou složku buď jako volnou bázi, nebo jako farmaceuticky vhodnou netoxickou adiční sůl s kyselinou, jako je hydrochlorid, laktát, octan, sulfát, v kombinaci s farmaceuticky vhodným nosičem. Nosič může být v pevné formě, popřípadě formě nebo ve formě tekutého rozpouštědla nebo jako kapsle. Obvyklé množství účinné složky tvoří 0,1 až 95 % hmot. prostředku, 0,5 až 20 % hmot. u injekčních prostředků a 2 až 50 % hmot. u prostředků k orálnímu podávání.

Při přípravě farmaceutických prostředků obsahujících sloučeninu podle tohoto vynálezu ve formě dávkové jednotky pro orální podávání může být vybraná sloučenina smíchána s pevným práškovitým nosičem jako je laktóza, sacharóza, sorbitol, mannitol, škrob, amylopektin, deriváty celulózy nebo želatina, jakož i s prostředkem snižujícím tření, jako je stearát hořečnatý, stearát vápenatý a polyethylenglykolové vosky. Směs se pak stlačí do tablet. Při přípravě povlečených tablet se takto připravené jádro pokryje koncentrovaným roztokem cukru, který může obsahovat arabskou gumu, želatinu, mastek, oxid titaničitý nebo lakem rozpouštěným v těkavém organickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel. Do tohoto povlaku mohou být přidána různá barviva, aby se rozlišily tablety s různými účinnými sloučeninami nebo s různým množstvím přítomné účinné sloučeniny.

Mohou být připraveny měkké želatinové kapsle, jež obsahují směs účinné sloučeniny či sloučenin podle vynálezu a rostlinný olej. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granule účinné sloučeniny v kombinaci s pevným práškovitým nosičem jako je laktóza, sacharóza, sorbitol, mannitol, bramborový škrob, kukuřičný škrob, amylopektin, deriváty celulózy nebo želatina.

Dávkové jednotky pro rektální podávání se mohou připravit ve formě čípků, které

obsahují účinnou látku ve směsi s neutrálním tukovým základem nebo se mohou připravit ve formě želatinových rektálních kapslí, které obsahují účinnou látku ve směsi s rostlinným nebo parafinovým olejem.

Tekuté prostředky pro orální podání se mohou připravit ve formě sirupů nebo suspenzí, například jako roztoky obsahující 0,2 až 20 % hmot. účinné složky, přičemž zbytek sestává z cukru a směsi ethanolu, vody, glycerolu a propylenglykolu. Pokud je třeba, takovéto kapalné prostředky mohou obsahovat barviva, ochucovadla, sacharin a karboxymethylcelulózu jako zahušťovadlo.

Roztoky pro parenterální podávání injekcemi se mohou připravovat jako vodné roztoky farmaceuticky vhodné vodroozpustné soli účinné sloučeniny, s výhodou v koncentraci 0,5 až 10 % hmot. Tyto roztoky mohou také obsahovat stabilizační látky a/nebo pufr a mohou se vyrábět v ampulích s různou dávkovou jednotkou.

Farmaceutické tablety pro orální použití se připravují tímto způsobem:

Pevné látky se rozemelou nebo síťují na určitou velikost částic a také pojivo se homogenizuje a suspenduje ve vhodném rozpouštědle. Terapeuticky účinné sloučeniny a pomocné látky se smíchají s roztokem pojiva. Výsledná směs se navlhčí tak, aby se vytvořila jednotná suspenze o konzistenci mokrého sněhu. Navlhčení způsobí, že se částice trochu shlukují a výsledná hmota se protluče ocelovým sítem z nerezavějící oceli o velikosti otvorů asi 1 mm. Vrstva směsi se suší v pečlivě řízených sušicích komorách přibližně 10 hodin, aby se dosáhlo požadované velikosti částic a konzistence. Granule vysušené směsi se prosívají, aby se odstranil jakýkoliv prach. K této směsi se přidají přísady napomáhající rozpadu tablet, snižující tření a zabraňující přilnavosti. Nakonec se směs stlačí do tablet za použití stroje s vhodným razníkem a raznicí, aby se získala vhodná velikost tablet. Použitý tlak ovlivňuje velikost tablety, její pevnost a její rozpustnost ve vodě. Tento tlak by měl být v rozmezí 49 až 490 MPa. Tablety se vyrábějí rychlostí 20 000 až 200 000 kusů za hodinu. Tablety, zejména ty, které jsou hrubé a hořké, mohou být pokryty vrstvou cukru nebo jiné chutné látky. Tablety se potom balí pomocí strojů s elektronickým počítacím zařízením. Různé typy obalů jsou tvořeny skleněnými kelímky nebo kelímky z plastické hmoty, krabičkami, tubami a jinými obaly pro zvláštní dávkování.

Obvyklá denní dávka účinné látky se mění podle individuálních potřeb a způsobu podávání. Obecně, orální dávkování se pohybuje v rozmezí od 100 do 400 mg za den účinné látky a intravenózní dávkování v rozmezí od 5 do 20 mg za den.

Následující příklady osvětlují provedení vynálezu, aniž by tento vynález byl na ně

omezen. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

V následujících příkladech se výchozí látky připravují těmito metodami:

1)

1,2-diaminosloučenina, jako je o-fenylendiamin se nechá reagovat s ethylxanthátem draselným, podle Org. Synth., sv. 30, str. 56 za vzniku 2-merkaptobenzimidazolu.

2)

2-chlormethylpyridin se připravuje reakcí 2-hydroxymethylpyridinu s thionylchloridem, podle Arch. Pharm., sv. 26, str. 448 až 451 (1956).

3)

2-chlormethylbenzimidazol se připravuje kondenzací o-fenylendiaminu s kyselinou chloroctovou.

Příklad 1

28,9 g 2-[2-(4,5-dimethyl)pyridylmethylthio]-(5-acetyl-6-methyl)benzimidazolu se rozpustí ve 160 ml chloroformu a po částech se za míchání a chlazení na teplotu 5 °C přidá 24,4 g kyseliny m-chlorperbenzoové. Po 10 minutách se vysrážená kyselina m-chlorbenzoová odfiltruje. Filtrát se zředí methylenchloridem, promyje roztokem uhličitanu sodného, suší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se krystaluje po zředění acetonitrilem. 2-[2-(4,5-dimethyl)pyridylmethylsulfinyl]-(5-acetyl-6-methyl-benzimidazol se rekrystaluje z acetonitrilu. Výtěžek činí 22,3 g, teplota tání 158 °C.

Příklad 1a

0,1 molu 4,6-dimethyl-2-merkaptobenzimi-

dazolu se rozpustí ve 20 ml vody a 200 ml ethanolu obsahujícího 0,2 molu hydroxidu sodného. Poté se přidá 0,1 molu 2-chlormethyl-(3,5-dimethyl)pyridinhydrochloridu a směs se refluxuje 2 hodiny. Vzniklý chlorid sodný se odfiltruje a roztok se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v acetonu a zpracuje s aktivním uhlím. Poté se přidá ekvivalentní množství koncentrované kyseliny chlorovodíkové a izoluje monohydrochlorid 2-[2-(3,5-dimethyl)pyridylmethylthio]-(4,6-dimethyl)benzimidazolu. Výtěžek činí 0,05 molu produktu.

Tato sloučenina se potom oxiduje stejně jako v příkladu 1, za vzniku odpovídající sulfinylové sloučeniny o teplotě tání 50 až 55 °C.

Příklad 1b

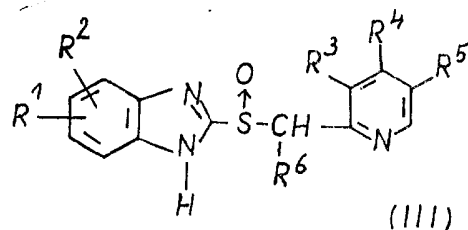
22,0 g 2-merkaptobenzimidazolu a 19,5 g chlormethyl(4,5-dimethyl)pyridinhydrochloridu se rozpustí ve 200 mililitrech 95% ethanolu. Potom se přidá 8 g hydroxidu sodného ve 20 ml vody a roztok refluxuje 2 hodiny. Vzniklý chlorid sodný se odfiltruje a roztok odpaří i za sníženého tlaku. Odparek tvořený 2-[2-(4,5-dimethyl)pyridylmethylthio]-(5-acetyl-6-methyl)benzimidazolem se rekrystaluje ze 70% ethanolu. Výtěžek činí 10,6 g.

Tato sloučenina se potom oxiduje stejně jako v příkladu 1, za vzniku odpovídajícího sulfinylového derivátu. Teplota tání činí 158 stupňů Celsia.

Příklady 2 až 30

Způsob výroby dalších sloučenin obecného vzorce III se provede stejně jako v příkladech, uvedených výše. Připravené sloučeniny jsou shrnuty v tabulce 1, kde jsou též označeny substituenty v těch sloučeninách.

Tabulka 1



Příklad	R ¹	R ²	R ⁶	R ³	R ⁴	R ⁵	Teplota tání °C
1	5-COCH ₃	6-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	158
2	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	163
3	5-COOCH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	141
4	5-COCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	160
5	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	163
6	4-CH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	50 — 55
7	5-COCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	171
8	5-COCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	190
9	5-COCH ₃	6-CH ₃	H	H	OCH ₃	H	165
10	4-CH ₃	6-CH ₃	H	H	OCH ₃	H	122
11	5-COCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	156
12	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	144
13	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	163
14	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	H	OCH ₃	H	169
15	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	H	OC ₂ H ₅	H	148
16	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	175
17	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	155
18	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	H	OCH ₃	CH ₃	158
19	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	141
20	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	142
21	5-COCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	162
22	5-OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	CH ₃	178
23	5-OCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	156
24	5-CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	181
25	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	165
26	5-Cl	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	185
27	5-CH ₃	H	H	H	OC ₂ H ₄ OCH ₃	H	119
28	5-COOC ₂ H ₅	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	150—155
29	5-COOCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	130
30	5-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	152

Biologický účinek

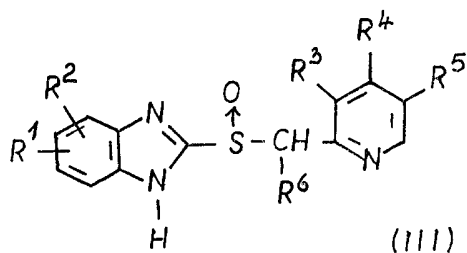
Sloučeniny podle vynálezu mají cenné terapeutické vlastnosti jako inhibitory sekrece žaludeční kyseliny, jak je ukázáno v následujících testech. Ke stanovení schopnosti inhibovat sekreci žaludeční kyseliny byly provedeny pokusy při vědomí na psech a žaludeční píštělí obvyklého typu a duodenální píštělí, která se používá pro přímé intraduodenální podávání testovaných sloučenin. Po 18 hodinách hladovění bez podání vody byla psům dána subkutánně infúze pentagastrinu (1 až 4 nmol/kg . h) trvajících 6 až 7 hodin. Žaludeční šťáva byla shromažďována ve vzorcích po třicetiminutových intervalech. Alikvot každého vzorku byl titrován 0,1N hydroxidem sodným do pH 7,0 ke stanovení koncentrace titrovatelné kyseliny, za

použití automatického titrátoru s pH-metru. (Radiometer, Kodaň, Dánsko.) Produkce kyseliny byly vypočítány jako mmol H⁺/60 minut. Procento inhibice srovnané s kontrolním pokusem bylo vypočítáno pro každou sloučeninu a nejvyšší inhibiční efekt je uveden v tabulce 2. Testované sloučeniny suspendované v 0,5 % methylcelulóze (Methocelu^R), byly podány intraduodenálně v dávkách od 4 do 20 μmol/kg, když sekretorická odpověď na pentagastrin dosáhla stálé hladiny.

V testech byly srovnány dříve známé sloučeniny se sloučeninami podle tohoto vynálezu, jak je zřejmé z tabulky 2.

Následující údaje o účinku inhibice žaludeční kyseliny byly získány pro sloučeniny testované popsanou metodou.

Tabulka 2



Příklad	R ¹	R ²	R ⁶	R ³	R ⁴	R ⁵	Dávka μmol/kg	Účinek % inhibice
1	5-COCH ₃	6-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	2	90
4	5-COCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	1	60
7	5-COCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	2	100
8	5-COCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4	100
9	5-COCH ₃	6-CH ₃	H	H	OCH ₃	H	2	95
11	5-COCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	0,5	70
x	5-COCH ₃	6-CH ₃	H	H	CH ₃	H	20	30
x	5-COCH ₃	6-CH ₃	H	H	H	CH ₃	8	80
2	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	2	60
5	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	2	90
12	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	2	70
13	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	4	80
14	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	H	OCH ₃	H	2	100
15	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	H	OC ₂ H ₅	H	4	75
16	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	0,5	65
17	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	0,5	90
18	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	H	OCH ₃	CH ₃		
x	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	H	H	CH ₃	4	50
x	5-COOCH ₃	6-CH ₃	H	Br	H	H	4	0
6	4-CH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	4	40
10	4-CH ₃	6-CH ₃	H	H	OCH ₃	H	2	40
x	4-CH ₃	6-CH ₃	H	H	H	H	4	30
x	4-CH ₃	6-CH ₃	H	H	H	CH ₃	12	50
3	5-COOCH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	4	100
19	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	2	60
20	5-COOCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	0,5	65
x	5-COOCH ₃	H	H	H	H	CH ₃	20	90
x	5-COOCH ₃	H	H	H	H	H	20	50
21	5-COCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	0,5	60
x	5-COCH ₃	H	H	H	H	OC ₂ H ₅	20	40
22	5-OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	CH ₃		
23	5-OCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	0,5	65
x	5-OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	20	10
24	5-CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	0,5	50
x	5-CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	4	50
25	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	0,5	60
x	H	H	H	H	H	H	4	50
28	5-COOC ₂ H ₅	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	0,5	50
26	5-Cl	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	0,5	25
27	5-CH ₃	H	H	H	OC ₂ H ₄	OCH ₃	0,5	30
						H		
29	5-COOCH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	0,5	40

x -- označení pro dříve známou sloučeninu

Příklad 31

Sirup obsahující 2 % hmot. objemové účinné látky se připraví z těchto složek:

2-[2-(4,5-dimethyl)pyridylmethylsulfanyl]-(5-acetyl-6-methyl)benzimidazolhydrochlorid	2,0 g
sacharin	0,6 g
cukr	30,0 g
glycerín	5,0 g
ochucovadla	0,1 g
ethanol, 96%	10,0 ml
destilovaná voda	ad 100 ml

Cukr, sacharin a adiční sůl s kyselinou se rozpustí v 60 g teplé vody. Po ochlazení se přidá glycerín a roztok ochucovadel rozpuštěných v ethanolu. Ke směsi se přidá voda do konečného objemu 100 ml.

Výše uvedená účinná látka se může nahradit jinou farmaceuticky vhodnou adiční solí s kyselinou.

Příklad 32

250 g 2-[2-(3,4-dimethyl)pyridylmethylsulfanyl]-(5-acetyl-6-methyl)benzimidazolhydrochloridu se smíchá s 175,8 g laktózy, 169,7 gramu bramborového škrobu a 32 g koloidní kyseliny křemičité. Směs se navlhčí 10% roztokem želatiny a protluče sítem o velikosti ok 1,41 mm. Po usušení se přidá 160 gramů bramborového škrobu, 50 g mastku a 5 g stearátu hořečnatého a takto získaná směs se slisuje do celkem 10 000 tablet, při-

čemž každá tableta obsahuje 25 mg účinné látky. Mohou se připravit tablety, které obsahují libovolné žádané množství účinné složky.

Příklad 33

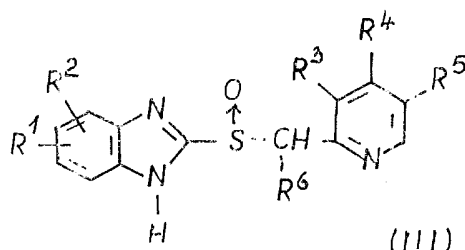
Granule se připraví z 250 g [2-(3,5-dimethyl)pyridylmethylsulfanyl]-(5-acetyl-6-methyl)benzimidazol-p-hydroxybenzoátu, 175,9 gramu laktózy a alkoholového roztoku 25 g polyvinylpyrrolidonu. Po usušení se granule smíchají s 25 g mastku, 40 g bramborového škrobu a 2,50 g stearátu hořečnatého a slisují na 10 000 tablet. Tyto tablety se nejdříve pokryjí 10% alkoholovým roztokem šelaku a na to vodným roztokem obsahujícím 45 % sacharózy, 5 % arabské gummy, 4 % želatiny a 0,2 % barviva. K poprášení po prvních pěti vrstvách se použije mastku a práškového cukru. Povlak se potom pokryje 66% cukerným sirupem a vyleští roztokem 10 % karnaubského vosku v chloridu uhličitém.

Příklad 34

1 g 2-[2-(3,5-dimethyl)pyridylmethylsulfanyl]-(5-acetyl-6-methyl)benzimidazolhydrochloridu, 0,6 g chloridu sodného a 0,1 g kyseliny askorbové se rozpustí v takovém množství destilované vody, že se dostane 100 ml roztoku. Tento roztok, obsahující 10 miligramů/ml účinné látky se použije k plnění ampulí, které se sterilují zahříváním na teplotu 120 °C po dobu 20 minut.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2-pyridylmethylsulfanylbenzimidazolů obecného vzorce III



kde

R¹ a R², které jsou shodné nebo rozdílné, jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, halogen, alkyl s 1 až 7 atomy uhlíku, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a alkanoyl s 1 až 4 atomy uhlíku v libovolné poloze,

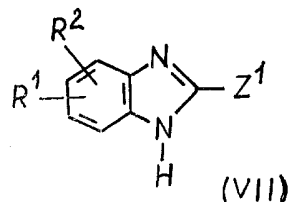
R⁶ znamená skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího vodík, methyl a ethyl,

R³, R⁴ a R⁵, které jsou shodné nebo rozdílné, jsou vybrány ze souboru zahrnujícího

vodík, methylmethoxyskupinu, ethoxyskupinu, methoxyethoxyskupinu a ethoxyethoxyskupinu,

přičemž R³, R⁴ a R⁵ neznají současně atom vodíku a značí-li dva ze substituentů R³, R⁴ a R⁵ atom vodíku, třetí z těchto substituentů R³, R⁴ a R⁵ má jiný význam než methyl,

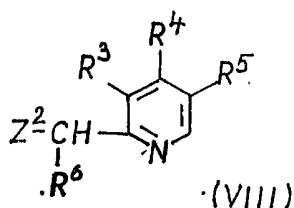
jakož i jejich terapeuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce VII



kde

R¹ a R² mají výše uvedený význam,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VIII

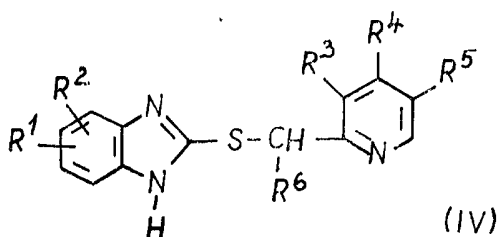


kde

R^6 , R^3 , R^4 a R^5 mají výše uvedený význam a

jeden ze symbolů Z^1 a Z^2 značí reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu a druhý skupinu SH,

za vzniku meziprojektu obecného vzorce IV



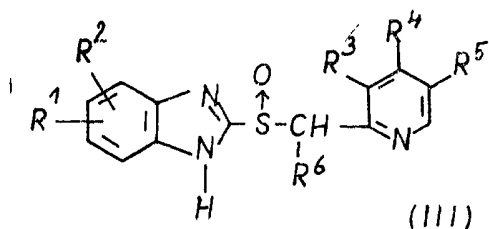
kde

R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, R^6 znamená skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího vodík, methyl a ethyl,

R^3 , R^4 a R^5 , které jsou shodné nebo rozdílné, jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, methyl, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, methoxyethoxyskupinu a ethoxyethoxyskupinu,

příčemž R^3 , R^4 a R^5 neznají současně atom vodíku a značí-li dva ze substituentů R^3 , R^4 a R^5 atom vodíku, třetí z těchto substituentů R^3 , R^4 a R^5 má jiný význam než methyl, jenž se potom oxiduje na sloučeninu obecného vzorce III, která pokud je přítomna jako báze, může se převést na adiční sůl s kyselinou, nebo je-li přítomna jako sůl, může se převést na svou bázi.

2. Způsob podle bodu 1, pro výrobu 2-pyridylmethylsulfonbenzimidazolů obecného vzorce III



kde

R^1 znamená skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl s 1 až 7 atomy uhlíku, methoxykarbonyl, alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a alkanoyl s 1 až 4 atomy uhlíku v libovolné poloze,

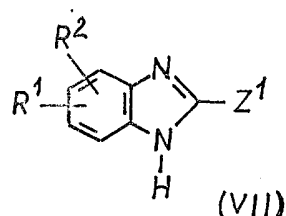
R^2 znamená skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího alkyl s 1 až 7 atomy uhlíku, methoxykarbonyl, alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a alkanoyl s 1 až 4 atomy uhlíku v libovolné poloze,

R^6 znamená vodík,

R^3 , R^4 a R^5 jsou shodné a nebo rozdílné a jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, methyl, methoxyskupinu a ethoxyskupinu,

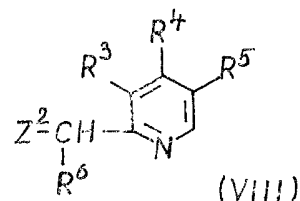
příčemž značí-li dva ze substituentů R^3 , R^4 , R^5 atom vodíku, třetí ze substituentů R^3 , R^4 a R^5 má jiný význam než methyl,

jakož i jejich terapeuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce VII



kde

R^1 a R^2 mají výše uvedené významy, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VIII



kde

R^6 , R^3 , R^4 a R^5 mají výše uvedené významy a

jeden ze symbolů Z^1 a Z^2 značí reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu a druhý skupinu SH,

za vzniku meziprojektu obecného vzorce IV uvedeného svrchu, kde

R^1 a R^2 , které jsou shodné nebo rozdílné, jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, halogen, alkyl s 1 až 7 atomy uhlíku, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a alkanoyl s

1 až 4 atomy uhlíku v libovolné poloze,
 R^6 znamená skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího vodík, methyl a ethyl,
 R^3 , R^4 a R^5 , které jsou shodné nebo rozdílné, jsou vybrány ze souboru zahrnujícího vodík, methyl, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, methoxyethoxyskupinu a ethoxyethoxyskupinu,

přičemž R^3 , R^4 a R^5 neznají současně atom vodíku a značí-li dva ze substituentů R^3 , R^4 a R^5 atom vodíku, třetí z těchto substituentů R^3 , R^4 a R^5 má jiný význam než methyl, jenž se potom oxiduje na sloučeninu obecného vzorce III, která, pokud je přítomna jako báze, může se převést na adiční sůl s kyselinou, nebo je-li přítomna jako sůl, může se převést na svou bázi.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku sloučeniny obecného vzorce III,

kde

R^1 znamená vodík, chlor, methyl, ethyl, methoxyskupinu, acetyl, ethoxykarbonyl nebo methoxykarbonyl,

R^2 znamená vodík nebo methyl,

R^6 znamená vodík, methyl nebo ethyl,

R^3 a R^5 znamená methyl a

R^4 znamená methoxyskupinu,

nebo její terapeuticky vhodné soli.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku sloučeniny obecného vzorce III,

kde

R^1 znamená vodík, chlor, methyl, ethyl, acetyl, methoxyskupinu, ethoxykarbonyl nebo methoxykarbonyl,

R^2 znamená vodík, methyl nebo ethyl,

R^6 znamená vodík, methyl nebo ethyl,

R^4 značí methoxyskupinu, R^3 značí vodík a R^5 znamená methyl nebo

R^3 značí methyl a R^5 znamená vodík,

nebo její terapeuticky vhodné soli.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku

2-[2-(3,4-dimethyl)pyridylmethylsulfinyl]-(5-acetyl-6-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(3,5-dimethyl)pyridylmethylsulfinyl]-(4,6-dimethyl)benzimidazolu,

2-[2-(4,5-dimethyl)pyridylmethylsulfinyl]-(5-methoxykarbonyl)benzimidazolu,

2-[2-(4,5-dimethyl)pyridylmethylsulfinyl]-(5-acetyl-6-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(4,5-dimethyl)pyridylmethylsulfinyl]-(5-methoxykarbonyl-6-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(3,4-dimethyl)pyridylmethylsulfinyl]-(5-methoxykarbonyl-6-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(3,5-dimethyl)pyridylmethylsulfinyl]-(5-acetyl-6-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(3,4,5-trimethyl)pyridylmethylsulfinyl]-(5-acetyl-6-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(4-methoxy)pyridylmethylsulfinyl]-(5-acetyl-6-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(4-methoxy)pyridylmethylsulfinyl]-(1,4-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(3,5-dimethyl-4-methoxy)pyridylmethylsulfinyl]-(5-acetyl-6-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(3,5-dimethyl)pyridylmethylsulfinyl]-(5-methoxykarbonyl-6-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(3,4,5-trimethyl)pyridylmethylsulfinyl]-(5-methoxykarbonyl-6-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(4-methoxy)pyridylmethylsulfinyl]-(5-methoxykarbonyl-6-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(4-ethoxy)pyridylmethylsulfinyl]-(5-methoxykarbonyl-6-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(3-methyl-4-methoxy)pyridylmethylsulfinyl]-(5-methoxykarbonyl-6-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(3,5-dimethyl-4-methoxy)pyridylmethylsulfinyl]-(5-methoxykarbonyl-6-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(4-methoxy-5-methyl)pyridylmethylsulfinyl]-(5-methoxykarbonyl-6-acetyl)benzimidazolu,

2-[2-(3,5-dimethyl)pyridylmethylsulfinyl]-(5-methoxykarbonyl)benzimidazolu,

2-[2-(3,5-dimethyl-4-methoxy)pyridylmethylsulfinyl]-(5-methoxykarbonyl)benzimidazolu,

2-[2-(3,5-dimethyl-4-methoxy)pyridylmethylsulfinyl]-(5-acetyl)benzimidazolu,

2-[2-(4-methoxy-5-methyl)pyridylmethylsulfinyl]-(5-methoxy)benzimidazolu,

2-[2-(3,5-dimethyl-4-methoxy)pyridylmethylsulfinyl]-(5-methoxy)benzimidazolu,

2-[2-(3,5-dimethyl-4-methoxy)pyridylmethylsulfanyl]-(5-methyl)benzimidazolu,

2-[2-(3,5-dimethyl-4-methoxy)pyridylmethylsulfanyl]benzimidazolu nebo

2-[2-(3,5-dimethyl-4-methoxy)pyridylmethylsulfanyl]-(5-chlor)benzimidazolu.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku 2-[2-(3,5-dimethyl-4-methoxy)pyridylmethylsulfanyl]-(5-methoxy)benzimidazolu.