



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196290

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 05 11 75
(21) (PV 6886-78)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 233/54
A 61 K 31/41

(40) Zveřejněno 29 06 79

(45) Vydáno 15 12 82

(72)
Autor vynálezu

BERNTSSON PEDER BERNHARD, MÖLNDAL, CARLSSON STIG AKE
INGEMAR, GARBERG LARS ERIK, MÖLNLYCKE, JUNGREN ULF KRISTER,
PIXBO, SJÖSTRAND SVEN ERIK, KUNGSBACKA a VON WITTKEN
SUNDELL GUNHILD WIKÅ, ASKIM (Švédsko)

(73)
Majitel patentu

AB HÄSSLE, MÖLNDAL (Švédsko)

(54) Způsob výroby nových sloučenin

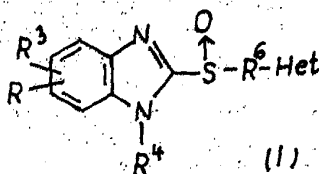
1

Vynález se týká způsobu výroby nových sloučenin, které mají značný vliv na sekreci žaludeční kyseliny u savců, včetně lidí.

Předmětem vynálezu je získat sloučeniny, které ovlivňují sekreci žaludeční kyseliny a které exogenně brzdí nebo endogenně povzbuzují sekreci žaludeční kyseliny. Tyto sloučeniny mohou být použity při léčení vředového onemocnění žaludku.

Bylo zjištěno, že tyto vlastnosti mají sloučeniny, které odpovídají níže uvedenému vzorci.

Sloučeniny vyráběné podle vynálezu mají obecný vzorec I



kde

R a R³ jsou buď stejné, nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny, která zahrnuje vodík, alkyl, halogen, kyan, karboalkoxyl, karbamoyl, karbamoyloxyl, alkoxy, trifluor-

2

methyly a acyl, kde každý alkyl má nejvýše 4 uhlíkové atomy, v kterékoli pozici,

R⁴ je vybrán ze skupiny, která se skládá z vodíku, alkylu, karboalkoxylu, karbamoylu, alkylkarbamoylu a alkylsulfonylu, kde každý alkyl má nejvýše 4 uhlíkové atomy,

R⁶ je vybrán ze skupiny, která se skládá z přímých nebo větvených alkylových řetězců, které mají 1 až 4 uhlíkové atomy, přičemž mezi S a Het leží pouze jedna methylenová skupina a

Het je vybrán ze skupiny, která zahrnuje 2-chinolyl, 2-pyridyl a substituovaný 2-pyridyl, které mohou být dále substituovány zejména v poloze 3 až 5 nižší alkylovou skupinou jako je methyl, ethyl a propyl a/nebo halogenem jako chlorem a bromem, dále také jejich terapeuticky přijatelné soli.

Alkylovými skupinami R a R³ ve vzorci I jsou účelně alkylové skupiny, které mají nejvýše 7 uhlíkových atomů, nejčastěji však do 4 uhlíkových atomů. To znamená, že alkylem R může být methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl nebo isobutyl.

Halogenové substituenty R a R³ jsou s výhodou fluor, jod, brom a chlor, nejčastěji brom a chlor.

Karboalkoxyskupinami R a R³ jsou skupiny alkyl-O-OC, kde alkylová skupina má

nejvýše 4 uhlíkové atomy, s výhodou však do 2 uhlíkových atomů. Karbalkoxy skupinami jsou například karbomethoxy ($\text{CH}_3\text{OOC}-$), karboethoxy ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-$).

Karbamoylová skupina R a R^3 je skupina $\text{H}_2\text{NCO}-$.

Karbamoylalkylovými skupinami R a R^3 jsou skupiny $\text{H}_2\text{NCO-alkyl}$, kde alkylová skupina má do 4 uhlíkových atomů, s výhodou do 2 uhlíkových atomů, jako karbamoylmethyl ($\text{H}_2\text{NCOCH}_2-$) nebo karbamoylethyl ($\text{H}_2\text{NCOCH}_2\text{CH}_2-$).

Vhodnými alkoxy skupinami R a R^3 jsou skupiny, které mají nejvýše 5 uhlíkových atomů, výhodně do 3 uhlíkových atomů, jako methoxy-, ethoxy-, n-propoxy- a isopropoxy skupina.

Acylovými skupinami R a R^3 jsou s výhodou acyly o nejvýše 4 uhlíkových atomech a jsou to například formyl, acetyl nebo propionyl.

Alkylovou skupinou R^4 je nižší přímý nebo rozvětvená alkylová skupina, která má do 5 uhlíkových atomů, s výhodou však do 3 uhlíkových atomů, jako například methyl, ethyl nebo n-propyl.

Karboalkoxy skupinou R^4 je skupina alkyl-O-OC, kde alkyl skupina má nejvýše 4 uhlíkové atomy převážně však do 2 uhlíkových atomů a je to například karbomethoxy ($\text{CH}_3\text{OOC}-$), karboethoxy ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-$).

Karbamoylová skupina R^4 je skupina $\text{H}_2\text{NCO}-$.

Alkyلكarbamoylová skupina R^4 je skupina

H
|
N-CO, kde alkylová skupina je buď
alkyl

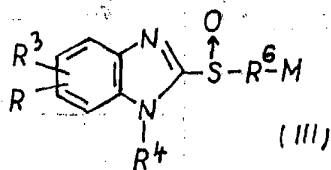
přímá nebo větvená a má do 4 uhlíkových atomů. Sem patří například methylkarbamoyl, ethylkarbamoyl, isopropylkarbamoyl.

Alkylsulfonylová skupina R^4 je skupina alkyl-SO₂-, kde alkylová skupina má do 4 uhlíkových atomů, a je to například methylsulfonyl, ethylsulfonyl a isopropylsulfonyl.

Alkylová skupina R^6 je nižší přímá nebo větvená skupina, která má do 4 uhlíkových atomů a je to například methyl, (methyl)methyl, (ethyl)methyl, (isopropyl)methyl, (dimethyl)methyl.

Heterocyklická skupina 2-pyridyl může být dále substituována alkylem nebo halogenem nejčastěji v pozici 3 až 5. Tyto alkylové skupiny jsou nejčastěji nižší alkylové skupiny jako je methyl, ethyl nebo propyl. Halogenové substituenty bývají chloro nebo bromo.

Sloučeniny odpovídající výše uvedenému vzorci I mohou být připraveny reakcí sloučeniny odpovídající vzorci III



kde

R, R^3 , R^4 a R^6 mají stejný význam jako bylo uvedeno dříve a

M je kov, který je vybrán ze skupiny, která se skládá z K, Na a Li, se sloučeninou odpovídající vzorci IV

Z-Het

(IV),

kde

Het má stejný význam jako bylo uvedeno dříve a

Z je reaktivní esterifikovaná hydroxyskupina.

Reakcí vznikne sloučenina odpovídající vzorci I.

Ve výše uvedené reakci může Z znamenat reaktivní esterifikovanou hydroxyskupinu, která je hydroxyskupinou esterifikovanou silnou anorganickou nebo organickou kyselinou, výhodně kyselinou halogenovodíkovou, jako je například kyselina chlorovodíková, bromovodíková nebo jodovodíková, může být také použita kyselina sírová nebo silná organická sulfonová kyselina jako například kyselina benzensulfonová, 4-brombenzensulfonová, anebo 4-toluensulfonová.

V závislosti na podmínkách výrobního způsobu a na výchozích materiálech se výsledný produkt získává buď ve formě volné báze, nebo jako adiční sůl s kyselinou. Obě tyto formy spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Takto mohou být získány bazické, neutrální nebo směsné soli, stejně tak jako hemiamino, seskvi- nebo polyhydráty. Adiční soli s kyselinami odvozené od nových sloučenin mohou být o sobě známým způsobem převedeny na volné báze užitím bazických činidel jako jsou alkálie nebo výměnou iontů. Na druhé straně, získané volné báze mohou být ve formě solí s organickými nebo anorganickými kyselinami. Při přípravě adičních solí s kyselinami jsou používány převážně takové kyseliny, které tvoří z terapeutického hlediska vhodné soli. Mezi tyto kyseliny patří halogenovodíkové kyseliny, kyselina sulfonová, fosforečná, dusičná a chlorná; alifatické, alicyklické, aromatické a heterocyklické karboxy nebo sulfonové kyseliny, jako jsou mravenčí, octová, propionová, jantarová, glykolová, mléčná, jablečná, vinná, citrónová, askorbová, maleinová, hydroxymaleinová, pyrohroznová, fe-

nyloctová, benzoová, p-aminobenzoová, antranilová, p-hydroxybenzoová, salicylová nebo p-aminosalicylová, methansulfonová, ethansulfonová, hydroxyethansulfonová, halogenbenzensulfonová, toluensulfonová, naphthylsulfonová nebo sulfanilová; methionin, tryptofan, lysin, nebo agrinin.

Tyto nebo další soli nových sloučenin, jako jsou například pikráty, mohou sloužit jako rafinační činidla získaných volných bází. Vytvořené soli bází mohou být odděleny z roztoku a pak volné báze mohou být znovu získány z nového roztoku soli v čistějším stavu. Pro svůj vztah mezi novými sloučeninami ve formě volné báze a jejich solemi, jsou tyto odpovídající soli rovněž zahrnuty do rozsahu tohoto vynálezu.

Některé nové sloučeniny mohou být v závislosti na druhu výchozích materiálů a způsobu přípravy přítomny jako optické isomery nebo racemát. V případě, že obsahují alespoň dva asymetrické uhlíkové atomy mohou být přítomny jako isomerní směs (racemátní směs).

Směsi isomerů (směsi racemátů) mohou být rozděleny na dva stereoisomerní (diastereoisomerní) čisté racemáty použitím chromatografie nebo frakční krystalizací.

Získané racemáty mohou být rozděleny použitím některé známé metody, například rekrystalizací z opticky aktivního rozpouštědla, užitím mikroorganismů, reakcí s opticky aktivními kyselinami za tvorby solí, které mohou být potom rozděleny, rozdělení na principu různých rozpustností diastereoisomerů. Vhodné opticky aktivní kyseliny jsou L a D formy kyseliny vinné, di-o-tolylvinné, jablečné, mandlové, kafrsulfonové nebo kyseliny chininové. Nejčastěji bývá izolována více aktivní část dvou antipodů.

Výchozí materiály jsou známé a v případě, že by byly nové, mohou být získány známými způsoby.

Při klinickém použití jsou sloučeniny uváděné tímto vynálezem podávány perorálně, rektálně nebo injekčně ve formě farmaceutických preparátů, které obsahují aktivní složku buď ve formě volné báze jako z terapeutického hlediska vhodnou, netoxickou kyselou adiční sůl jako je hydrochlorid, laktát, acetát, sulfamát. Tyto účinné složky jsou kombinovány s farmaceuticky vhodným nosičem. Nosič může být ve formě pevné, semi-pevné nebo jako kapalné ředidlo, případně kapsle. Dále jsou předmětem vynálezu tyto farmaceutické preparáty. Obvyklé množství účinné látky v preparátu je 0,1 % až 95 % váhových, v injekcích 0,5 % až 20 proc. váhových a 2 % až 50 % váhových v přípravcích pro orální podávání.

Při výrobě farmaceutických přípravků s obsahem látek vyráběných podle vynálezu v lékové formě pro perorální podávání může být vybraná sloučenina míchána s pevným práškovým nosičem, jako je laktóza, sacharóza, sorbit, manit, škrob, amylopektin, celulózy deriváty nebo želatina, dále také

s klouzadlem, jako je stearan hořečnatý, stearan vápenatý a polyethylenglykolové vosky. Směs se potom lisuje do tablet. Jestliže jsou požadovány obalované tablety, pak dříve připravené jádro může být povláknu-to koncentrovaným roztokem cukru, který obsahuje arabskou gumu, želatinu, mastek, kysličník titaničitý nebo může být potaženo vrstvou laku rozpouštěného v těkavých organických rozpouštědlech nebo ve směsi rozpouštědel. Do těchto povlaků se mohou přidávat různá barviva pro odlišení tablet s různým množstvím účinné látky a/nebo s různými účinnými látkami.

Měkké želatinové kapsle jsou připravovány tak, že kapsle obsahují směs účinné látky a rostlinného oleje. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granule účinné látky v kombinaci s pevnou látkou, práškovým nosičem jako je laktóza, sacharóza, sorbit, manit, bramborový škrob, kukuřičný škrob, amylopektin, celulózy deriváty nebo želatina.

Lékové formy pro rektální podávání mohou být připraveny ve formě čípků, které obsahují účinnou látku ve směsi s neutrálním, mýdlem zahuštěným tukem, nebo ve formě želatinových rektálních kapslí, které obsahují účinnou látku ve směsi s rostlinným olejem nebo parafinovým olejem.

Tekuté přípravky pro perorální podávání mohou být připraveny ve formě sirupů nebo suspenzí, například roztoky obsahující od 0,2 % do 20 % váhových účinné látky a zbytek se skládá z cukru a směsi ethanolu, vody, glycerinu a propylenglykolu. V případě, že je to požadováno mohou tyto kapalné preparáty obsahovat barevné přísady, chuťové přísady, sacharin a karboxymethylcelulózu jako zahušťovadlo.

Roztoky pro parenterální podávání ve formě injekcí mohou být připravovány jako vodné roztoky farmaceuticky vhodných solí účinné látky, nejčastěji v koncentracích od 0,5 % do 10 % váhových. Tyto roztoky mohou také obsahovat stabilizační činidla, anebo pufrů a mohou být vyráběny s různým obsahem ampulí.

Tablety pro perorální podávání se připravují následujícím způsobem: Pevné substance jsou rozemlety nebo prosety na určitou velikost částic a ve vhodném rozpouštědle je homogenizováno a suspendováno pojivo. Terapeuticky účinné látky a látky pomocné jsou smíchány s roztokem pojiva. Výsledná směs je zvlhčována, až je vytvořena jednotná suspenze, která má konsistenci vlhkého sněhu. Zvlhčené částice se lehce spojují a výsledná hmota je protlačována skrz síto z nerezové oceli, které má velikost ok přibližně 1 mm. Vrstvy směsi jsou sušeny za mírných podmínek v sušárně po dobu asi 10 hodin až je získána požadovaná velikost částic a konzistence. Granule vysušené směsi jsou prosévány, aby byl odstraněn jemný prášek. Do této směsi jsou potom přidávány kypřící, antifrikční a an-

tladhezivní činidla. Nakonec je směs lisována do tablet o určité požadované velikosti. Velikost použitého tlaku má vliv na velikost tablet, na jejich pevnost a na jejich rozpadavost ve vodě. Použitý lisovací tlak může být v rozmezí 0,5 až 5 tun. Tablety jsou vyráběny v množství 20 000 až 200 000 kusů za hodinu. Tablety, speciálně takové, které jsou drsné nebo hořké, mohou být potaženy vrstvou cukru nebo jinou chuťovou a stravitelnou vrstvou. Tablety jsou potom baleny na stroji, který má elektronické počítadlo. Mezi různé druhy obalů patří skleněné nebo plastické krabičky a tuby, popřípadě speciálně upravené dávkovací obaly.

Typická denní dávka účinné látky se mění v závislosti na individuální potřebě a způsobu podávání. Všeobecně lze říci, že perorálně podávaná dávka se pohybuje v rozmezí 100 až 400 mg/den účinné látky a dávky podávané intravenózně v rozmezí 5 až 20 mg/den.

Následující příklady jsou uvedeny pro ilustraci vynálezu, ale neomezují jej. Uváděná teplota je ve °C.

Výchozí materiály v dále uvedených příkladech byly připraveny podle následujících metod:

(1) 1,2-diaminosloučenina, jako je o-fenylendiamin reagovala s ethylxantogénem draselným (podle Org. Synth. sv. 30,

str. 56) za vzniku 2-merkaptobenzimidazolu;

[2] sloučenina 2-chlormethylpyridin byla připravena reakcí 2-hydroxymethylpyridinu s thionylchloridem (podle Arch. Pharm. sv. 26, str. 448 až 451, 1956).

[3] 2-chlormethylbenzimidazol byl připraven kondenzací o-fenylendiaminu s kyselinou chloroctovou.

Příklad 1

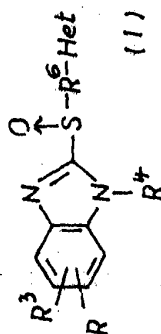
0,1 molu Li-methylsulfinylbenzimidazolu bylo rozpuštěno ve 100 ml, bylo přidáno 0,1 molu 2-chlorpyridinu a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem dvě hodiny. Vytvořený chlorid lithný byl odfiltrován a roztok byl ve vakuu odpařen. Zbytek byl krystalizován z CH_3CN a rekrystalizován ze stejného rozpouštědla. Výtěžek byl 0,82 molu 2-(2-pyridylmethylsulfinyl)benzimidazolu s teplotou tání 151 až 154 °C.

Příklad 2 až 81

Příprava sloučenin odpovídajících vzorci I označených 2 až 81 byla prováděna podle dříve uvedeného příkladu 1. Připravené sloučeniny jsou uvedeny v tabulce 1; která rovněž ukazuje substituenty těchto sloučenin.

Tabulka 1

Připravené sloučeniny obecného vzorce I



Příklad	R ³	R	R ⁴	R ⁵	Het	Teplota tání °C
1	H	H	H	CH ₂	2-pyridyl	150 až 154
2	6-CH ₃	4-CH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	141
3	H	5-C ₂ H ₅	H	CH ₂	2-pyridyl	90
4	6-Cl	4-CH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	165
5	H	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	113
6	H	5-OH	H	CH ₂	2-pyridyl	172
7	H	5-COOCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	171
8	H	5-COOH	H	CH ₂	2-pyridyl	
9	H	5-COOC ₂ H ₅	H	CH ₂	2-pyridyl	
10	H	H	H	CH ₂	2-(4-chlor)pyridyl	
11	H	H	H	CH ₂	2-(5-methyl)pyridyl	
12	H	H	H	CH ₂	2-piperidyl	
13	H	H	H	CH ₂	2-chinoly	113
14	H	H	H	CH ₂	2-pyridyl	135
15	H	H	CH ₃	CH ₂	4-(5-methyl)imidazolyl	
16	H	H	H	CH ₂	2-pyridyl	
17	4-CH ₃	H	H	CH(CH ₃)	2-pyridyl	135
18	H	H	COCH ₃	CH ₂	2-pyridyl	
19	H	H	COOCH ₃	CH ₂	2-pyridyl	135
20	H	H	H	CH ₂	2-benzimidazolyl	
21	H	5-CH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	114
22	H	5-Cl	H	CH ₂	2-pyridyl	142
23	H	5-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂	2-pyridyl	135
24	H	5-C(CH ₃) ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	
25	H	5-C ₃ H ₇	H	CH ₂	2-pyridyl	110
26	H	5-CH ₃	H	CH ₂	2-(5-methyl)pyridyl	145

Příklad	R ³	R	R ⁴	R ⁶	Het	Teplota tání °C
27	H	6-Cl	H	CH ₂	2-pyridyl	163
28	H	H	H	CH(C ₂ H ₅)	2-pyridyl	134 až 142
29	H	5-Cl	H	CH(C ₂ H ₅)	2-pyridyl	51 až 59
30	H	5-C ₂ H ₅	H	CH(CH ₃)	2-pyridyl	144
37	H	H	H	CH ₂	2-pyridyl	164
38	H	H	—CONH ₂	CH ₂	2-pyridyl	140
39	H	H	—CONH(CH ₃)	CH ₂	2-pyridyl	144
40	H	H	—CH ₂ COCH ₃	CH ₂	2-pyridyl	144
41	H	H	—CH ₂ COOC ₂ H ₅	CH ₂	2-pyridyl	144
42	H	H	—SO ₂ CH ₃	CH ₂	2-pyridyl	144
43	H	5-CH ₃	H	CH ₂	2-(4-methyl)pyridyl	190
44	H	H	H	CH ₂	2-(3-methyl)pyridyl	138
45	H	5-CH ₃	H	CH ₂	2-(5-methyl)pyridyl	152
46	H	H	H	CH ₂	2-(5-ethyl)pyridyl	152
47	H	H	H	CH ₂	2-pyridyl	148
48	H	5-C ₂ H ₅	H	CH(CH ₃)	2-pyridyl	140
49	6-CH ₃	4-CH ₃	H	CH ₂	2-(4-methyl)pyridyl	172
50	H	5-COC ₂ H ₅	H	CH ₂	2-pyridyl	172
51	H	5-COC ₂ H ₅	H	CH ₂	2-(5-methyl)pyridyl	162
52	H	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-(5-methyl)pyridyl	118
53	H	5-C ₂ H ₅	H	CH ₂	2-(5-ethyl)pyridyl	93
54	H	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-(5-ethyl)pyridyl	134
55	H	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-(4-methyl)pyridyl	119
56	7-CH ₃	4-CH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	165
57	H	4-CH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	227
58	6-Cl	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	160
59	H	5-COOCH ₃	H	CH ₂	2-(5-methyl)pyridyl	190
60	H	5-C(CH ₃) ₃	H	CH ₂	2-(5-methyl)pyridyl	190
61	6-CH ₃	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	172
62	6-CH ₃	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	175
63	6-CH ₃	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-(5-methyl)pyridyl	180
64	6-CH ₃	5-COOCH ₃	H	CH ₂	2-(5-methyl)pyridyl	143
65	4-CH ₃	5-CH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	100
66	H	4-COOCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	139
67	H	4-C ₂ H ₅	H	CH ₂	2-(5-methyl)pyridyl	146
68	4-CH ₃	6-COOCH ₃	H	CH ₂	2-(5-methyl)pyridyl	200 až 210
69	4-CH ₃	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-(5-methyl)pyridyl	162
70	6-CH ₃	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-(4-methyl)pyridyl	162

Příklad	R ³	R	R ⁴	R ⁶	Het	Teplota tání °C
71	H	5-F	H	CH ₂	2-(5-methyl)pyridyl	175
72	H	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-(5-methyl)pyridyl	126 až 130
73	H	5-CF ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	150
74	6-CH ₃	5-COOCH ₃	H	CH ₂	2-(5-ethyl)pyridyl	133
75	H	5-COOCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	155
76	H	5-COOCH ₃	H	CH ₂	2-(5-ethyl)pyridyl	134
77	H	5-Br	H	CH ₂	2-pyridyl	157
78	H	5-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂	2-(5-methyl)pyridyl	161
79	H	H	H	CH ₂	2-(6-chlor)pyridyl	167
80	H	5-CN	H	CH ₂	2-pyridyl	200
81	H	5-(CH ₃) ₂ NCO	H	CH ₂	2-pyridyl	152

Biologický účinek

Sloučeniny uváděné tímto vynálezem mají hodnotné terapeutické vlastnosti jako činidla ovlivňující sekreci žaludeční kyseliny, jak bude ukázáno na následujících testech. Test vyměšovací aktivity žaludeční kyseliny byl prováděn upravenou proplachovací technikou na psech, jako testovacích zvířatech. Anestetizovanému psu byla zavedena jedna trubice, pro přikapávání tekutiny, přes esophagus do žaludku a druhá trubice vystupovala skrz duoden přes pylorus, pro odkapávání tekutiny. Každých 15 minut bylo do testovacího zvířete zavedeno 5 ml/kg tělesné váhy roztoku salinu a odkapávající vzorky byly shromažďovány a titrovány do pH 7 0,04 N NaOH, pomocí automatického titrátoru, aby mohlo být vypočteno vytvořené množství kyseliny.

Sekrece žaludeční kyseliny byla vyvolána pentagastrinem, podávaným v množství 1 až 2 $\mu\text{g/kg}$ za hodinu, který poskytoval submaximální sekreční odezvu. Testované sloučeniny byly zaváděny v 0,5% suspenzi Methocelu (metylcelulóza) do duodena uzavřeného ligaturou. Dvě hodiny po začátku podráždění dosáhla sekrece stálé úrovně po 3 po sobě jdoucí 15minutové periody. Byla zaznamenána odezva žaludeční sekrece a bylo zjištěno, že 2-(2-pyridylmethylsulfonil)benzimidazol zpomaluje sekreci žaludeční kyseliny z 90%, když je podáván v množství 1 mg/kg tělesné váhy.

Dále jsou v tabulce uvedeny hodnoty inhibičního účinku na sekreci žaludeční kyseliny, které byly získány pro jednotlivé testované sloučeniny, použitím výše popsané metody.

Tabulka 2

Sloučenina podle příkladu č.	Dávka mg/kg	% inhibice
23	5	>75
18	5	95
18	1	50
2	5	94
3	5	50
20	10	80
22	5	15
19	5	35
9	5	8
4	10	41
14	5	96
14	1	37
25	5	80
25	2	65
27	5	60
33	5	>75
34	5	>75
35	5	95
36	5	90
44	5	30
46	5	30

Příklad 82

Z následujících látek byl připraven sirup s obsahem 2 % (hmot./obj.) účinné látky:

2-(2-pyridylmethylsulfonil)-	
-4-methylbenzimidazol	2,0 g
sacharin	0,6 g
cukr	30,0 g
glycerol	5,0 g
chuťová přísada	0,1 g
ethanol 96%	10,0 ml
destilovaná voda	
(potřebné množství k získání celkového objemu)	100 ml

V 60 g teplé vody byl rozpuštěn cukr, sacharin a adiční sůl s kyselinou. Po ochlazení byl přidán glycerol a ethanolový roz-

tok chuťových přísad. Potom byla ke směsi přidána voda do celkového objemu 100 ml.

Shora uvedená účinná látka může být nahrazena jinou, z farmaceutického hlediska vhodnou adiční solí s kyselinou.

Příklad 83

2-(2-pyridylmethylsulfonil)benzimidazo. HCl (250 g) byl smíchán s laktózou (175,8 g), bramborovým škrobem (169,7 g) a s koloidní kyselinou křemičitou (32 g). Směs byla zvlhčena 10% roztokem želatiny a byla rozemleta tak, aby prošla sítlem o velikosti ok 12 mesh. Po vysušení byl přidán bramborový škrob (160 g), talek (50 g) a stearan hořečnatý (5 g) a takto získaná směs byla lisována do tablet (10 000). Každá tableta obsahovala 25 mg účinné lát-

ky. Tablety mohou být připravovány tak, aby obsahovaly určité požadované množství účinné látky.

Příklad 84

Z 2-[2-benzimidazolymethylsulfonyl]-imidazolinyl-p-hydroxybenzoátu (250 g), laktózy (175,9 g) a alkoholického roztoku polyvinylpyrolidonu (25 g) byly připraveny granule. Po vysušení byly granule smíchány s talkem (25 g), škrobem z brambor (40 g), stearátem hořečnatým (2,5 g) a z této směsi bylo vylisováno 10 000 tablet. Tyto tablety byly napřed natřeny s 10% alkoholickým roztokem šelaku a na to vodným roztokem, který obsahoval sacharózu (45 %), arabskou gumu (5 %), želatinu (4 %) a

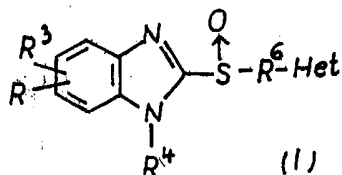
barvivo (0,2 %). Po prvních pěti nátěrech byly tablety zaprášeny talkem a práškovým cukrem. Nátěr byl potom potažen 66% cukerným sirupem a povrch byl vyleštěn 10% roztokem karnaubského vosku v chloridu uhličitém.

Příklad 85

V přiměřeném množství vody, aby bylo vytvořeno 100 ml roztoku, byl rozpuštěn 2-[4-(5-methyl)imidazolymethylsulfonyl]benzimidazolhydrochlorid (1 g), chlorid sodný (0,8 g) a kyselina askorbová (0,1 gramu). Tento roztok, který obsahoval 10 mg účinné látky na 1 ml byl použit pro naplnění ampulí, které byly sterilizovány zahříváním na 120 °C, po dobu 20 minut.

PREDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

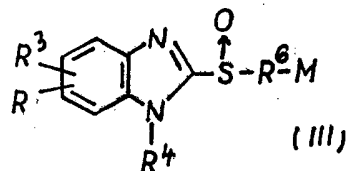
R a R³ jsou buď stejné, nebo rozdílné a znamenají vodík, alkyl, halogen, kyan, karboalkoxyl, karbamoyl, karbamoylalkyl, alkoxyl, trifluormethyl nebo acyl v kterékoli poloze, přičemž každý alkylový podíl má nejvýše 4 atomy uhlíku,

R⁴ znamená vodík, alkyl, karboalkoxyl, karbamoyl, alkylkarbamoyl nebo alkylsulfonyl, přičemž každý alkylový podíl má nejvýše 4 atomy uhlíku,

R⁶ znamená přímý nebo rozvětvený alkyl o 1 až 4 uhlíkových atomech, přičemž mezi S a Het je přítomna nejvýše jedna methylenová skupina a

Het je 2-chinolylyl, 2-pyridyl nebo substituovaný 2-pyridyl, které mohou být dále substituovány, s výhodou v poloze 3 až 5 C₁-C₃-alkylem nebo halogenem,

vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce III



kde

R, R³, R⁴ a R⁶ mají stejný význam jako výše udáno a

M znamená draslíku, sodík nebo lithium, uvádí do reakce se sloučeninou obecného vzorce

Z-Het,

kde

Het má výše udaný význam a

Z znamená reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu,

přičemž se konečný produkt, je-li přítomen jako báze, popřípadě převádí na sůl s kyselinou, nebo je-li přítomen jako sůl, se popřípadě převádí na bázi.