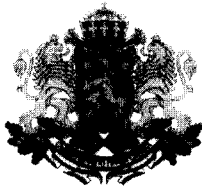


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 97200A

(51) C07D401/12

A61K 31/415

A61K 31/44

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 97200				(71) Заявител(и):	
(22) Заявено на 18.12.1992				AKTIEBOLAGET ASTRA , . ,	
(24) Начало на действие				SOEDERTAELJE , SOEDERTAELJE (SE) ;	
на патента от:				(72) Изобретател(и):	
Приоритетни данни				BRAENDSTROEM , ARNE E . . ,	
				GOETEBORG (SE) ; LINDBERG , PER L . . ,	
				ASKIM (SE) ; SUNDEN , GUNNEL E . . ,	
(31) 9002206	(32) 20.06.1990	(33)	SE	GOETEBORG (SE) ;	
				(74) Представител по индустриална	
				собственост:	
				Георги Цветанов Перев , 1124 София , ул.	
				"Леонардо да Винчи" 3	
(41) Публикувана заявка в				(86) № на PCT заявка:	
бюлетин № 101 24.12.1993				PCT/ SE91/0 / 0415 , 11.06.1991	
(45) Отпечатано на				(87) № и дата на PCT публикация:	
(46) Публикувано в бюлетин №				91/197 / 11 , 26.12.1991	
на					
(56) Информационни източници:					
(62) Разделена заявка от рег. №					

(54) ЗАМЕСТЕНИ БЕНЗИМИДАЗОЛИ, МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ И
ТЯХНОТО ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ

18 претенции , 0

BG 97200A

97200/PC

ЗАМЕСТЕНИ БЕНЗИМИДАЗОЛИ, МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ И ТАХНОТО ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Изобретението се отнася до нови съединения, които инхибират екзогенно или ендогенно стимулирана стомашно-кисела секреция и могат да бъдат използвани за предпазване и лечение на язви в храносмилателния тракт.

Изобретението се отнася също до приложение на съединенията съгласно изобретението за инхибиране на стомашно-киселата секреция при бозайници, включително и човека. В по-общ смисъл, съединенията, съгласно изобретението могат да се използват за предпазване и лечение на стомашно-чревни възпаления, при гастритни заболявания, свързани с повишена киселинност при бозайници, включително и човека, такива като гастрит, язва на стомаха, язва на дванадесетопръстника, рефлукс в хранопровода, и синдром на Золингер-Елисон. Освен това съединенията могат да се използват за лечение на други заболявания на стомашно-чревния тракт, при които е желан ефекта на понижаване на стомашно-киселата секреция, напр. при пациенти с гастрином, при пациенти с остър висок стомашно-чревен кръвоизлив. Съединенията могат да се приложат също и при пациенти в условия на интензивно лечение, при преди или след-оперативно лечение за предпазване от неблагоприятното въздействие на киселината. Съединенията могат да намерят приложение също за лечение и профилактика на възпалителни процеси при бозайници, включително и човека, по-специално такива, свързани с лизозимните ензими. Състояния, които специално могат

15.12.92

да бъдат споменати в тази връзка са възпаления като ревматоиден артрит и подагра. Съединенията, съгласно изобретението могат да се използват също за третиране на заболявания, отнасящи се до костен метаболизъм, както и за лечение на глаукома.

Изобретението се отнася също и до фармацевтични състави, съдържащи новите съединения като активна съставна част. В друг аспект изобретението включва също и методите за получаване на тези нови съединения, както и до използване на активните съединения за приготвяне на фармацевтични състави за медицинско приложение при случаите на заболявания, посочени по-горе.

Специфичен и основен обект на изобретението е да осигури съединения с висока степен на биологична активност. Съединенията, съгласно изобретението притежават също така добра стабилност в неутрално и кисело рН на средата, както и добра способност да инхибира стомашно-киселата секреция. Съединенията, съгласно изобретението не блокират повишението на йод в щитовидната жлеза. По-рано в няколко лекции от заявителя е било разкрито, че щитовидната токсичност на съединенията зависи от това, дали те са липофилни или не са. Сега, съвсем неочаквано е установено, че липофилността на съединенията не е критичен параметър. Съединенията, съгласно изобретението, между които са доста хидрофилни съединения, не причиняват никакъв токсичен ефект върху щитовидната жлеза, и едновременно с това притежават висок инхибиращ ефект върху киселинната секреция, добра биологична пригодност и стабилност.

Известни са многобройни патентни публикации, в които са описани производни на бензимидазола, предназначени за инхибиране на стомашно-киселата секреция. Между тях могат да се посочат GB 1 500 043, GB 1 525 958, US 4 182 766, US 4 255 431, US 4 599 347, BE 898 880, EP 124 495, EP 208 452, EP 221 041,

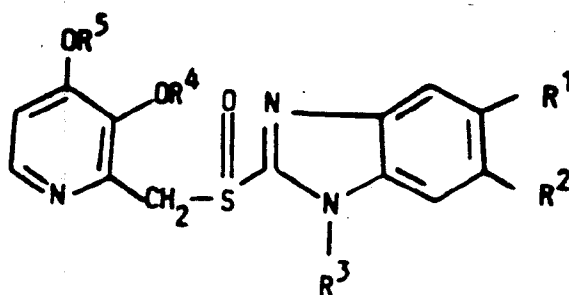
19 10 92

EP 279 149, EP 176 308 и абстракт на дервент 87-294449/42.

Бензимидазолони производни, подходящи за използване при лечение на специални стомашно-чревни възпаления, както и за предпазване от такива са описани в US 4 359 465.

Съединенията с формула 1, посочена по-долу са ефективни като инхибитори на стомашно-киселата секреция при бозайници, включително и човека, като освен това не блокират повишението на йод в щитовидната жлеза. Установено е също, че съединенията с формула 1 проявяват висока биологична пригодност. Освен това, те притежават добра химическа стабилност в разтвори с неутрално и кисело pH. Високата химическа стабилност също и в кисела среда дава възможност за приложение на съединенията перорално във вид на форми за приложение без специално покритие.

Съединенията, съгласно изобретението имат следната структурна формула 1



в която R_1 и R_2 са различни и всеки от тях може да означава водород, алкил с 1 до 4 въглеродни атома или групата $-C(O)-R^6$, като единият от заместителите R_1 или R_2 винаги е избран от групата $-C(O)-R_6$, в която R_6 означава алкил с 1 до 4 въглеродни атома или алкокси с 1 до 4 въглеродни атома,

R_3 означава групата $-CH_2OOCOR_7$, в която R_7 е алкил с 1 до 6 въглеродни атома или бензил,

R_4 и R_5 са еднакви или различни и са избрани от $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2-$ (cyclopropyl), $-CH_2-$ (cyclohexyl), и $-CH_2CH_2OCH_3$, или R_4 и R_5 образуват

заедно със съседните кислородни атоми, присъединени към пиридиновия пръстен и въглеродните атоми в пиридиновия пръстен образуват друг пръстен, в който частта, представляваща R_4 и R_5 е един от следните радикали $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-$.

Би трябвало да е ясно, че изразите алкил и алкокси включват радикали както с права, така и с разклонена въглеродна верига.

Структурните изомери на съединенията, съгласно изобретението описани в примери от 1 до 6 по-долу могат да се използват поотделно в равни или различни по количество смеси.

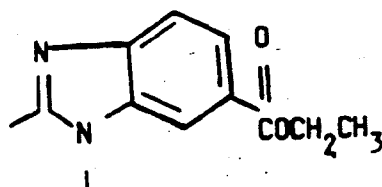
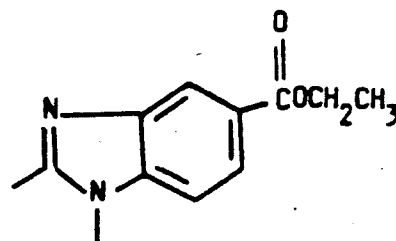
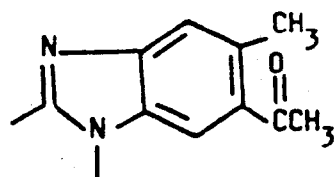
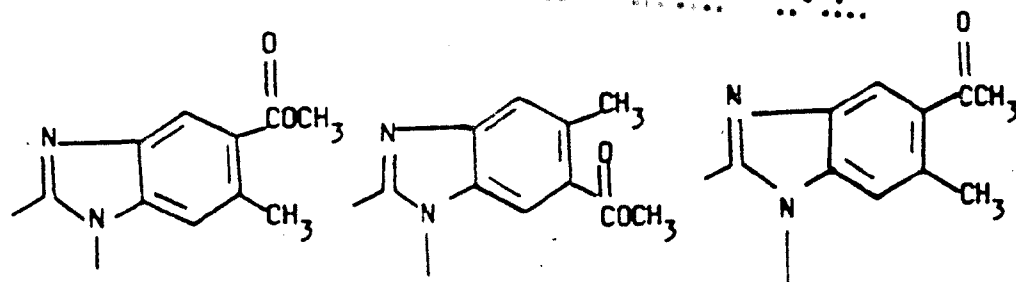
Съединенията, съгласно изобретението с обща формула 1 имат асиметричен център при серния атом, т.е. те съществуват под формата на два оптически изомера /енантиомера/ или ако те притежават също така и един или два асиметрични въглеродни атома, то съединенията имат две или повече диастереомерни форми, всяка от които има две енантиомерни форми. Както чистите енантиомери, така и рацемичните смеси / 50 % от всеки енантиомер/ както и неравни смеси от енантиомерите влизат в обхвата на изобретението. Трябва да се разбира също, че в обхвата на изобретението влизат също всички възможни диастереомерни форми / чисти енантиомери или рацемични смеси/.

Предпочитани групи от съединения с формула 1 са следните:

1. Съединения, в които R_3 е $-\text{CH}_2\text{OSOOCH}_2\text{CH}_3$.
2. Съединения, в които R_1 и R_2 са избрани от групата, съдържаща водород, метил или $-\text{C}/\text{O}/-\text{R}_6$, в която R_6 е алкил с 1 до 4 въглеродни атома или алкокси с 1 до 4 въглеродни атома.

3. Специално предпочитани са съединения със следните бензимидазолови структури:

13.12.90



4. Специално предпочитани са съединения, в които R_4 и R_5 са метил.

5. Специално предпочитани специфични съединения, съгласно изобретението са съединенията, посочени в следната таблица:

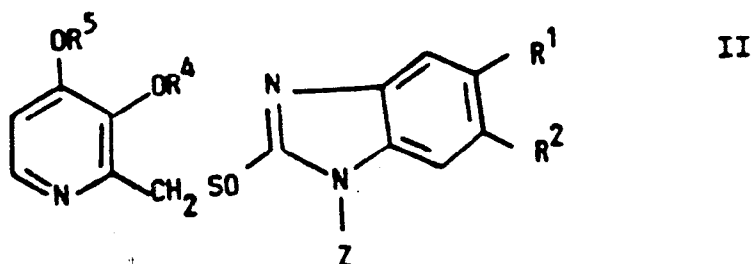
R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
CH_3	$C/O/CH_3$	$CH_2OCCOCH_2CH_3$	CH_3	CH_3
$C/O/CH_3$	CH_3	$CH_2OCCOCH_2CH_3$	CH_3	CH_3
CH_3	$C/O/CH_3$	$CH_2OCCOCH_2CH_3$	CH_3	CH_3
$C/O/CH_3$	CH_3	$CH_2OCCOCH_2CH_3$	CH_3	CH_3

Предполага се, че съединенията с формула I метаболизират в съответните съединения, в които R_3 е водород, преди да проявят своя ефект.

Съединенията, съгласно изобретението могат да се получат по следните методи:

- 13.10.92

а/ При взаимодействие на съединение с формула II



в която R_1 , R_2 , R_4 и R_5 имат значенията, посочени под формула I и Z означава метален катйон, като Na^+ , K^+ , Li^+ или Ag^+ или кватернерен амониев йон, като тетрабутиламониев йон, с алкилхлорметил карбонат или с бензилхлорметил карбонат.

б/ При взаимодействие на съединение с формула II, където R_1 , R_2 , R_4 и R_5 са определени под формула I и Z е хидроксиметил, със съединение с формула III,

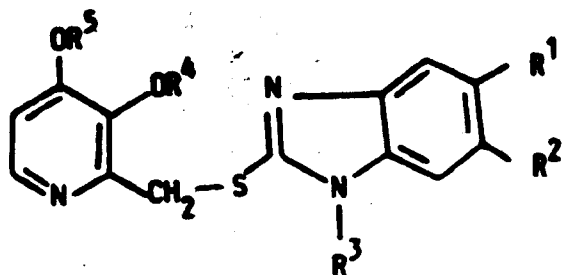


където R_7 има значенията, посочени по-горе и λ е хлор или имидазол, или р-нитрофенокси или функционално еквивалентна група, в присъствието на подходяща база, като напр. триетиламин.

Взаимодействието, съгласно методите а/ и б/ се провежда при подходящи условия в атмосфера на инертен газ и в отсъствие на вода. Подходящи разтворители са въглеводороди, като толуен или бензен или халогенирани въглеводороди, като метиленхлорид или хлороформ, или ацетон, ацетонитрил или диметилформамид.

Реакцията може да протече при температура от стайна до температурата на кипене на реакционната смес.

в/ При окисление на съединение с формула IV



19 12 92
където R_1, R_2, R_3, R_4 и R_5 имат значенията, дефинирани под формула 1.

Окислението се провежда при използване на окисляващ агент като азотна киселина, водороден прекис, /за предпочитане в присъствие на ванадиеви съединения/, перкиселини, перестери, озон, динитротетраоксида, йодозобензен, 1-халосукцинимид, 1-хлоробензотриазол, t -бутилхипохлорит, диазабицикло-/2,2,2/-октан-бромен комплекс, натриев метаперйодат, селенов диоксид, манганов диоксид, хромена киселина, цериевамониев нитрат, бром, хлор и сулфурилхлорид. Окислението обикновено се провежда в разтворител, като халогениран въглеродород, алкохоли, етери, кетони.

Окислението може да се проведе също и ензимно, при използване на окисляващи ензими или микробиологично, при използване на подходящи микроорганизми. Получените структурни изомери могат да бъдат разделени чрез кристализация или хроматография. Рацемичните смеси, които се получават могат да бъдат разделени по познати методи, напр. чрез прекристализация от оптично активен разтворител. В случаите на получаване на рацемични диастереомерни смеси, те могат да бъдат разделени на диастереомерни чисти енантиомери по хроматографски методи или чрез фракционна кристализация.

Изходните вещества, използвани при методите от а/ до в/ в някои от случаите не са известни. Тези нови изходни вещества могат да бъдат получени по познати методи.

Алкилхлорметил-карбоната и бензилхлорметил-карбоната се получават от съответния алкохол при третиране с хлорметилхлорформиат, в присъствие на пиридин, или по друг познат начин.

Междинните съединения с формула 11, в които Z означава хидроксиметил се получават при взаимодействие на съответния бензимидазол, съдържащ водород в позиция N-1, с формалдехид.

44.12.92

Изходните съединения с формула III могат да се получат по познати методи, като напр. от алкохол с формула HOCH_2 чрез третиране с фосген или с 1,1¹-карбонилдимидазол или с p-нитрофенил-хлорформиат.

За клинично приложение съединенията, съгласно изобретението се включват във фармацевтични форми за орално, ректално или друг начин на приложение. Фармацевтичните форми съдържат съединението, съгласно изобретението обикновено в комбинация с фармацевтично приемлив носител. Носителят може да бъде под формата на течност – като течен разрежител, на твърдо вещество, или на полу-твърдо вещество, или на капсула. Фармацевтичното приготвяне на тези форми за приложение са също част от настоящето изобретение. Обикновено, количеството на активния ингредиент /на активното съединение/ е между 0,1-95 % спрямо теглото на формата за приложение, и по специално при форми за орално приложение активното съединение е от 1 до 50 тегл. %.

При приготвяне на фармацевтични формулировки, съдържащи съединение, съгласно изобретението, представляващи единична дозжна форма за орално приложение, избраното активно съединение може да се смеси с твърдо вещество, прахообразен носител, като например лактоза, захароза, сорбитол, манитол, нишесте, амилонектин, целулозни продукти, желатин, или други подходящи носители; стабилизиращи вещества, като алкални съединения, напр. карбонати, хидроксиди и оксиди на натрий, калий, калций, магнезий или други подобни; както и ^{свс}смазващи вещества, като магнезиев стеарат, калциев стеарат, натриев стеарил фумарат и полиетиленгликолови восъкоподобни продукти. Получената смес след това се обработва до получаване на гранули или до таблетки. Гранулите и таблетките след това могат да бъдат покрити с такова покритие което се разтваря чак в червата и предпазва активното съединение.

ние от киселинно-катализирано разлагане на съединението през времето, в което дозажната форма на лекарството се намира в стомаха. Такиви покрития се подбират от фармацевтично приемливи материали, които се разлагат в червата, като напр. пчелен восък, шеллак или анионни филм-образуващи полимери, като целулозен ацетат фталат, хидроксипропил-метилцелулозен фталат, частично метил-естерифицирани полимери на метакриловата киселина, и други подобни, При желание в комбинация с подходящ пластификатор. Към покритието могат да бъдат добавени различни оцветители, с цел да се прави разлика между таблетки или гранули с различаващи се активни вещества или с различни количества от активното вещество, вложено в отделните форми за приложение.

Меките желатинови капсули могат да се приготвят от капсули, съдържащи смес от активно вещество, съгласно изобретението, растително масло, мазнина, или други подходящи носители за получаване на меките желатинови капсули. Меките желатинови капсули също могат да бъдат покрити с такива покрития, които да ги предпазят от разтваряне в стомаха, които бяха описани подробно по-горе. Твърдите желатинови капсули могат да съдържат гранули или гранули с покритие, които да съдържат активното вещество. Твърдите желатинови капсули могат също така да съдържат активно вещество в комбинация с твърд прахообразен носител, като лактоза, захароза, сорбитол, манитол, картофено нишесте, амилопектин, производни на целулозата или желатин. Твърдите желатинови капсули също могат ^{на бучки} покрити с покритие, както беше описано по-горе.

Дозажната единична форма за ректално приложение може да се приготви под формата на супозитории, които съдържат активното вещество в смес с неутрална маслена основа, или те могат да бъдат приготвени под формата на желатинови ректални капсули, ко-

ито съдържат активното вещество в смес с растително масло, парафин или други подходящи за приготвяне на желатинови ректални капсули носители, или те могат да бъдат приготвени под формата на готови микро клизми или под формата на сухи микро клизми, които да се разреждат с подходящ разтворител непосредствено преди употреба.

Течните форми за орално приложение могат да се приготвят като сиропи или суспензии, напр. разтвори или суспензии съдържащи от 0,2 до 20 тегл. % активно вещество и останалите съставки са захар или захарни алкохоли и смеси от етанол, вода, глицерол пропиленгликол и/или полиетиленгликол. При желание течните форми за приложение могат да съдържат оцветители, ароматизиращи вещества, захарин и карбоксиметил целулоза и/или повишаващи гъстотата агенти. Течните форми за орално приложение могат също първоначално да се приготвят като сух прахообразен състав, който да се разрежда с подходящ разредител преди използването.

Подходяща типична дневна доза от активното съединение е в зависимост от различни фактори, като напр. индивидуалното състояние на всеки пациент, начинът на приложение и заболяването. Най-общо, оралната доза на активното вещество е в граници от 5 до 500 мг на ден.

Изобретението се пояснява от следните примери:

пример 1. Получаване на 5-карбо^{мет}метокси-6-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол-1-ил-метил етил карбонат и 6-карбо^{мет}метокси-5-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол-1-илметил етил карбонат, като изомерна смес.

Към суспензия на 0,45 г /1,1 мм^{мет}ола/ от 5-карбо^{мет}метокси-6-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол и 0,25 г /1,8 мм^{мет}ола/ безводен калиев карбонат в 45 мл

19. 12. 99

сух ацетонитрил се прибавя 0,21 г /1,5 ммол/ хлорметил етил карбонат, разтворен в 5 мл ацетонитрил. Реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура. След това разтворите лят се отстранява във вакуум и остатъкът се разрежда с метилен хлорид и вода. Органичният разтворител се суши над безводен натриев сулфат. След отстраняване на разтворителя във вакуум се получава суров продукт, който се хроматографира ~~пред~~ силикагел, като се използва като елуент етилацетат до получаване на 0,94 г жълто масло, което бавно кристализира. След прекристализиране из етанол се получават съединенията, посочени в заглавие то като изомерна смес с добив 0,25 г /44 %/.

Данните от λ_{max} -спектъра на продуктите са дадени по-долу.

Пример 2. Получаване на 6-карбо^{мет}метокси-5-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол-1-ил-метил етил карбонат.

Съединението, посочено в заглавието се получава при кристализация на получената в пример 1 изомерна смес из етанол.

Данните от λ_{max} -спектъра на получения продукт са дадени по-долу.

Пример 3. Получаване на 5-ацетил-6-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол-1-илметил етил карбонат и 6-ацетил-5-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол-1-илметил етил карбонат, като изомерна смес.

към разбърквана с магнитна бъркалка суспензия от калиев карбонат /безводен, 0,48 г, 3,47 ммол/ в 80 мл сух ацетонитрил се прибавя на капки разтвор на 5-ацетил-6-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол и хлорметил етил карбонат в 10 мл ацетонитрил. Разбъркването продължава 20 часа при стайна температура. Разтворителят се отстранява

във вакуум, остатъкът се разрежда с метиленхлорид, метиленхлоридният разтвор се промива с вода и се суши над безводен натриев сулфат. След отстраняване на разтворителя във вакуум се получава суров продукт, който се хроматографира със силикагел и елуира с етилацетат. Получава се почти бял кристален продукт в количество 0,63 г. Той се прекристализира из етилацетат до получаване на изомерната смес, посочена в заглавието в количество 0,50 г /49 % /.

Данните от ЯМР-спектъра на продуктите са дадени по-долу.

Пример 4. Получаване на 5-ацетил-6-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1^н-бензимидазол-1-илметил етил карбонат.

Съединението, посочено в заглавието се изолира от изомерната смес, получена както е описано в пример 3 чрез колонна хроматография през силициев двуокис и елуент смес от метиленхлорид и ацетонитрил в съотношение 6:4. Съединението кристализира из етанол.

данните от ЯМР-спектъра са дадени по-долу.

Пример 5. Получаване на 6-ацетил-5-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1^н-бензимидазол-1-илметил етилкарбонат

Съединението, посочено в заглавието се изолира от изомерната смес, получена по начин описан в пример 3, чрез колонна хроматография върху силициев двуокис, при използване на елуент метиленхлорид-ацетонитрил в съотношение 6:4. Съединението кристализира из етанол.

Данните от ЯМР-спектъра са посочени по-долу.

Пример 6 Получаване на 5-карб^{онил}етокси-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1^н-бензимидазол-1-илметилетил карбонат и 6-карб^{онил}етокси-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/-

сулфинил/-1H-бензимидазол-1-илметил етил карбонат, като изомерна смес

Към суспензия на 0,28 г /0,72 ммолa/ 5-кар^{мет}бетокси-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол и 0,16 г /1,2 ммолa/ безводен калиев карбонат в 20 мл сух ацетонитрил се добавя 0,16 г /1,2 ммолa/ хлорметилетилкарбонат, разтворен в 2 мл сух ацетонитрил. Сместа се разбърква в продължение на една нощ при стайна температура. Разтворителят се изпарява и суровият продукт се пречиства чрез хроматография, като се пропуска през колона със силициев двуокис, при използване на етилацетат като елуент. След кристализация из етанол се получават съединенията, посочени в заглавието, като изомерна смес / 0,13 г, 37 % /.

Данните от ~~НМР~~ спектъра на продуктите са посочени по-долу.

ТАБЛИЦА 1

Пример	Разтворител	Данни от НМР-спектъра δ ppm
1	CDCl_3 /300 MHz/	1,20-1,30 /m, 3H/, 2,70 /s, 1,8H/, 2,70 /s, 1,2H/, 3,85-3,95 /m, 9H/, 4,15-4,25 /m, 2H/, 4,85-5,05 /m, 2H/, 6,40-6,55 /m, 2H/, 6,75 /d, 1H/, 7,45 /s, 0,6H/, 7,65 /s, 0,4H/; 8,10 /d, 1H/, 8,20 /s, 0,4H/, 8,40 /s, 0,6H/.
2	CDCl_3 /300 MHz/	1,30 /t, 3H/, 2,70 /s, 3H/, 3,90 /s, 3H/, 3,90 /s, 3H/, 3,95 /s, 3H/, 4,25 /q, 2H/, 4,95 /d, 1H/, 5,05 /d, 1H/, 6,50 /m, 2H/, 6,75 /d, 1H/, 7,65 /s, 1H/, 8,10 /d, 1H/, 8,20 /s, 1H/

13.12.92

- 3 CDCl_3 1.30 /t,3H/, 2.60-2.70 /m,6H/, 3.85-3.90 /m,6H/,
/300 MHz/ 4.25 /q,2H/, 4.35-5.05 /m,2H/, 6.75 /d,1H/, 7.45
/s,0.7H/, 7.60 /s,0.3H/, 8.05 /s,0.3H/, 8.10
/d,1H/, 8.20 /s,0.7H/
- 4 CDCl_3 1.30 /t,3H/, 2.60 /s,3H/, 2.70 /s,3H/, 3.90 /s,3H/,
/300 MHz/ 3.90 /s,3H/, 4.20 /q,2H/, 4.90 /d,1H/, 5.05 /d,
1H/, 6.50 /m,2H/, 6.80 /d,1H/, 7.50 /s,1H/, 8.15
/d,1H/, 8.20 /s,1H/
- 5 CDCl_3 1.30 /t,3H/, 2.60 /s,3H/, 2.70 /s,3H/, 3.90 /s,3H/,
/300 MHz/ 3.90 /s,3H/, 4.25 /q,2H/, 4.90 /d,1H/, 5.05 /d,
1H/, 6.55 /m,2H/, 6.80 /d,1H/, 7.60 /s,1H/,
8.05 /s,1H/, 8.15 /d,1H/
- 6 CDCl_3 1.30 /m,3H/, 1.45 /m,3H/, 3.90 /s,3H/, 3.90 /s,
/300 MHz/ 3H/, 4.25 /m,2H/, 4.45 /m,2H/, 5.00 /m,2H/,
6.55 /m,2H/, 6.80 /d,1H/, 7.70 /d,0.55H/, 7.80
/d,0.45H/, 8.10 /m,2H/, 8.35 /s,0.45H/, 8.50
/d,0.55H/.

получаване на междинни продукти:

пример 11 получаване на 5-карбо^{метил}метокси-6-метил-2-///3,4-
диметокси-2-пиридинил/метил/тио/-1H-бензимидазол

5-карбо^{метил}метокси-6-метил-2-меркапто-1H-бензимидазол /0.67 г,
0.003 мола/ и натриева основа /0.12 г, 0.003 мола/ във вода
/0.6 мл/ се разтварят в метанол /15 мл/. Добавят се 3,4-диме-
токси-2-хлорметилпиридин хидрохлорид /0.0036 мола/, като суров
продукт в метанол /10 мл/ и натриева основа /0.144 г, 0.0036
мола/ във вода /0.72 мл/. Сместа се загрява до кипене под оо-
ратен хладник и се кипи в продължение на един час. Метиловият
алкохол се отделя чрез изпаряване и полученият суров материал
се пречиства чрез колонна хроматография, като се пропуска през

силициев двуокис, при използване на смес от метилен хлорид и метанол /98:2/ като елуент, получава се 1,03 г, 92 % чист продукт

Данните от ЯМР-спектъра са дадени по-долу.

Пример 1 2

получаване на 5-карб^{онил}метокси-6-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол

5-Карб^{онил}метокси-6-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/тио/-1H-бензимидазол /1.03 г, 0.00276 мола/ се разтваря в метиленхлорид /30 мл/. Прибавя се разтвор на натриев бикарбонат във вода /0.46 г, 0.0055 мола NaHCO_3 в 10 мл H_2O / и сместа се охлажда до $+2^\circ\text{C}$. На капки при разбъркване се прибавя m-хлорпербензоена киселина - 69.5 % /0.62 г, 0.0025 мола/, разтворена в CH_2Cl_2 /5 мл/. След разделяне органичната фаза се екстрахира с воден разтвор на 0.2M натриева основа / 3x15 мл, 0.009 мола/. След отделяне водните разтвори се обединяват и се неутрализират с метилформиат / 0.56 мл, 0.009 мола/ в присъствие на метиленхлорид / 25 мл /. След отделяне органичната фаза се изсушава над натриев сулфат и се изпарява под понижено налягане. Остатъкът кристализира из CH_3OH /10 мл/, като се получава продукта, посочен в заглавието /0.68 г, 70 % /.

Данните от ЯМР-спектъра са дадени по-долу.

Пример 1 3

получаване на 5-ацетил-6-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/тио/-1H-бензимидазол

5-Ацетил-6-метил-2-меркапто-1H-бензимидазол /4.2 г, 20 мммола/ и натриева основа /0.8 г, 20 мммола във вода /1 мл/ се разтварят в 60 мл етанол. Прибавя се 3,4-диметокси-2-хлорметилпиридин хидрохлорид / ≈ 17 мммола/, като суров продукт и реакционната смес се нагрява до кипене. Прибавя се натриева основа /0.7 г, 17 мммола/ във вода /1 мл/ и кипенето под обратен хлад-

ник продължава още 6 часа. Растворителят се изпарява и остатъкът се разрежда с метиленхлорид и вода. Органичната фаза се суши над Ca_2SO_4 и растворителят се отстранява при понижено налягане. След кристализация из ацетонитрил се получава съединението, посочено в заглавието /3.75 г, 62 %/.

данните от ЛМГ-спектъра са дадени по-долу.

Пример 1 4

получаване на 5-ацетил-6-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол

5-ацетил-6-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/тио-1H-бензимидазол /3.75 г, 10 ммол/ се разтваря^B в метиленхлорид /70 мл/. Добавя се натриев бикарбонат /1.76 г, 21 ммол/ във вода /25 мл/ и сместа се охлажда до около +3°C. Прибавя се на капки при разбъркване m-хлорпербензоена киселина 69.5 % /2.43 г, 9.8 ммол/, разтворена в метиленхлорид /20 мл/. Разбъркването продължава 10 минути. Фазите се разделят и органичната фаза се суши над натриев сулфат и се изпарява под понижено налягане. Остатъкът кристализира из CH_2Cl_2 , при което се получава съединението, посочено в заглавието с дозир 60 % /2.25 г/.

Данните от ЛМГ-спектъра са дадени по-долу.

Пример 1 5

получаване на 5-карб^{онил}етокси-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/тио/-1H-бензимидазол

5-карб^{онил}етокси-2-меркапто-1H-бензимидазол /2.0 г, 9 ммол/ и натриева основа /0.36 г, 9 ммол/ във вода /1 мл/ се разтварят в етанол /30 мл/. Прибавя се суров 3,4-диметокси-2-хлорметилпиридин хидрохлорид /около 1.6 ммол/ и сместа се нагрява до кипене. Добавя се натриева основа /0.26 г, 6.6 ммол/ във вода /1 мл/ и нагряването продължава още 6 часа.

Разтворителят се изпарява и остатъкът се разрежда с метилен хлорид и вода. Органичната фаза се суши над натриев сулфат и разтворителят се отделя при понижено налягане. След кристализация из CH_2Cl_2 се получава желаният продукт /1.75 г, 71 %/.

данните от ЯМР-спектъра са дадени по-долу.

пример 1 б

Получаване на 5-карб^{онил}етокси-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/
метил/сулфинил/-1H-бензимидазол

5-Карб^{онил}етокси-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/тио/-

1H-бензимидазол /95.2 % чист/ /1.4 г, 0.0036 мола/ се раз-
тваря в метиленхлорид /30 мл/. Добавя се натриев бикарбонат
/0.6 г, 0.0072 мола/ във вода /10 мл/ и сместа се охлажда до
+2°C. На капки при разбъркване се добавя m - хлорпербензоена
киселина, 69.5 % /0.87 г, 0.0035 мола/, разтворена в CH_2Cl_2
/5 мл/. Разбъркването продължава 10 минути при +2°C. Фазите се
разделят и органичната фаза се суши над натриев сулфат и се
изпарява при понижено налягане. Остатъкът се подлага на криста-
лизация из CH_2Cl_2 /15 мл/, при което се получава продукта, по-
сочен в заглавието /0.76 г, 54 %/.

данните от ЯМР-спектъра са дадени по-долу.

Таблица 2

Пример	Разтворител	данни от ЯМР-спектъра δ ppm
1 1	CDCl_3 /300 MHz/	2.70 /s, 3H/, 3.90 /s, 3H/, 3.95 /s, 3H/, 4.00 /s, 3H/, 4.40 /s, 2H/, 6.90 /d, 1H/, 7.35 /s, 1H/, 8.20 /s, 1H/, 8.25 /d, 1H/.
1 2	CDCl_3 /500 MHz/	2.70 /s, 3H/, 3.85 /s, 3H/, 3.90 /s, 3H/, 3.95 /s, 3H/, 4.70 /d, 1H/, 4.90 /d, 1H/, 6.8 /d, 1H/, 7.30 /b, 1H/, 8.20 /d, 1H/, 8.35 /b, 1H/.

- 1 3 CDCl_3 2.60 /s, 3H/, 2.65 /s, 3H/, 3.90 /s, 3H/,
/300 MHz/ 3.90 /s, 3H/, 4.35 /s, 2H/, 6.85 /d, 1H/,
7.25 /s, 0.6H/, 7.40 /s, 0.4H/, 7.85 /s,
0.4H/, 8.05 /s, 0.6H/, 8.30 /m, 1H/
- 1 4 CDCl_3 2.60 /s, 6H/, 3.85 /s, 3H/, 3.85 /s, 3H/,
/300 MHz/ 4.70 /d, 1H/, 4.90 /d, 1H/, 6.80 /d, 1H/,
7.30 /b, 1H/, 8.15 /d, 1H/, 8.20 /b, 1H/
- 1 5 CDCl_3 1.40 /m, 3H/, 3.90 /s, 3H/, 3.90 /s, 3H/,
/300 MHz/ 4.40 /m, 4H/, 6.90 /dd, 1H/, 7.45 /d, 0.4H/,
7.60 /d, 0.6H/, 7.90 /m, 1H/, 8.20 /s, 0.6H/,
8.25 /m, 1H/, 8.25 /s, 0.4H/
- 1 6 CDCl_3 1.45 /t, 3H/, 3.85 /s, 3H/, 3.90 /s, 3H/,
/300 MHz/ 4.40 /q, 2H/, 4.65 /d, 1H/, 4.40 /d, 1H/,
6.80 /d, 1H/, 7.50, 7.80 /b, 1H/, 8.05
/d, 1H/, 8.20 /d, 1H/, 8.25, 8.55 /b, 1H/

Най-добрият начин за провеждане на метода, съгласно изобретението, известен засега е да се използва сместа от съединения, получена както е описано в пример 3 и съединението, съгласно пример 4.

таблица 3

примери на съединения, включени във формула I

/съединенията са идентифицирани чрез ЛМ-спектри/

пример	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	добив %
1 ⁺	C/O/OC ₂ H ₅ CH ₃	CH ₃ C/O/OC ₂ H ₅	CH ₂ OCOCOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	44
2 ⁺⁺	CH ₃	C/O/OC ₂ H ₅	CH ₂ OCOCOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	
3 ⁺	C/O/CH ₃ CH ₃	CH ₃ C/O/CH ₃	CH ₂ OCOCOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	49
4 ⁺⁺	C/O/CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCOCOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	
5 ⁺⁺	CH ₃	C/O/CH ₃	CH ₂ OCOCOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	
6 ⁺	C/O/OC ₂ H ₅ H	H C/O/OC ₂ H ₅	CH ₂ OCOCOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	37

+ означава изомерна смес

++ означава изолиран изомер

Следващите примери изясняват получаване на различните форми за приложение:

Сироп

Сироп, съдържащ 1 % /тегловен за 1 обем/ от активното вещество се получава от следните съставни части:

Съединение, съгласно пример 4	1.0 г
Захар /пудра/	30.0 г
Захарин	0.6 г
Глицерол	5.0 г
Тън етер	1.0 г
ароматизиращо вещество	0.05 г
Етанол 96 %	5.0 г

18.10.90

Дестилирана вода q.s. до общ обем 100 мл

Сместа от съединения, съгласно пример 4 се разтварят в етанол и Твин. Захарта и захаринът се разтварят в 60 г топла вода. След охлаждане, разтворът съдържащ активното вещество се прибавя към захарния разтвор и се добавя глицерола и разтвор на ароматизиращия агент в етанол. Сместа се разрежда с вода до краен обем 100 мл.

Таблети

Таблети, съдържащи 50 мг от активното съединение се приготвят от следните съставки:

I	Съединенията, съгласно пример 3	500 мг
	Лактоза	700 г
	метилцелулоза	6 г
	Поливинилпиролidon с мрежеста структура	50 г
	магнезиев стеарат	15 г
	натриев карбонат	6 г
	дестилирана вода	q.s.
II	хидроксипропилметилцелулоза	36 г
	полиетиленгликол	18 г
	цветен титанов диоксид	4 г
	Пречистена вода	313 г

I Сместа от съединения, съгласно пример 3 на прах се смесват с лактоза и се гранулират с воден разтвор на метилцелулоза и натриев карбонат. Влажната маса се прекарва през сито и гранулите се сушат в сушилна. След изсушаване гранулите се смесват с поливинилпиролidона и магнезиевия стеарат. Сухата смес се пресова на таблетки /10 000 таблетки/, като всяка от тях съдържа по 50 мг от активното вещество, в таблетираща машина с диаметър на отвора 7 мм.

II Приготвя се разтвор на хидроксипропилметилцелулоза и по-

10.12.90

лиетиленгликол в пречистена вода. След диспергиране на титановия диоксид разтворът се напръсква върху таблетите, получени в етап I, като се използва устройство за нанасяне на покрития асесла Сога^Б. Теглото на всяка получена по този начин таблета е 125 мг.

Капсули

Капсули, съдържащи по 30 мг активно съединение се приготвят от следните съставки:

Съединение, съгласно пример 4	300 г
Лактоза	700 г
Микрокристална целулоза	40 г
Хидроксипропилцелулоза-ниско субституирана	62 г
Пречистена вода	q.s.

Активното вещество се смесва със сухите съставки и се гранулира с разтвор на Na_2HPO_4 . Влажната маса се прекарва през екструдер, при което се получава сферичен гранулат и се суши в кипящ слой.

500 г от гранулите, получени както е описано по-горе се обработват за получаване на първоначално покритие с разтвор от хидроксипропилметилцелулоза, 30 г, във вода, 600 г, при използване на метода за нанасяне на покритие в кипящ слой. След изсушаване, гранулите се подлагат на повторно нанасяне на покритие, както е описано по-долу:

Разтвор, който се използва за нанасяне на покритието:

Хидроксипропил-метилцелулозен фталат	70 г
Цетилов алкохол	4 г
Ацетон	600 г
Етанол	200 г

Получените след нанасяне на второто покритие гранули се насипват в капсули.

Супозитории

Супозиториите се приготвят от следните съставки, при използване на процедура на формоване. Всяка свещичка съдържа 40 мг от активното вещество.

Смес от съединенията, съгласно пример 4	4 г
Witepsol H-15	180 г

Активният компонент се смесва хомогенно с Witepsol H-15 при температура 41°C. Сразтопената маса се пълнят форми за получаване на супозиториите до нето тегло от 1.84 г. След охлаждане на формите свещичките се отделят от тях чрез леко загряване. Всяка свещичка съдържа 40 мг от активното вещество.

Биологични ефекти

Биологична пригодност

Биологичната пригодност на съединенията се определя чрез изчисляване на съотношението между площите под кривата на концентрация на кръвната плазма /AUC/ в сравнение със съединение с формула 1, където R₃ е водород /по-долу дефинирано като съединение A/, при ^{1/}интрадуоденално /i.d./ или орално /p.o./ приложение на съответното съединение, съгласно изобретението и 2/- ^{/i.v./}интравенозно приложение на съединение A, при плъхове и кучета. Използват се ниски, релевантни на терапевтично приложимите дози от съединенията. Резултатите, които се получават от изследванията са дадени в Таблица 4 по-долу.

Де йствие за инхибиране на киселата секреция

Ефикасността на инхибиране на киселата секреция е измервана при женски плъхове – при орално приложение и при кучета – при интрадуоденално и орално приложение.

Данните от изследването са показани в Таблица 4.

Ефекти върху повишаване на йод в щитовидната жлеза

Ефекта на съединенията, съгласно изобретението с формула 1

БИОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Инхибиране на стомашна киселинна секреция в живи женски плъхове.

Използват се женски плъхове от вида *Sprague-Dawley*. Те са снабдени с отвор с тръбичка в стомаха, за събиране на стомашната секреция. След операцията за въвеждане на тръбичката плъховете се оставят в четиринадесет дневен възстановителен период, преди да започнат изследванията.

Двадесет часа преди провеждане на опита, животните се лишават от ~~храна~~ но не и от вода. Стомахът няколкократно се промива през тръбичката и се дават 6 мл *Ringer*-глюкоза *s.c.* Стомашно-киселата секреция се стимулира чрез инфузия в продължение на 2,5 часа /1.2 мл/час, *s.c.*/ на пентагастрин и карбахол / съответно по 20 и 110 $\mu\text{mol/kg}$ на час/, през което време стомашната секреция се събира на фракции ^{на} всеки 30 минути. Веществата, които се изследват или носителите се дават орално 120 минути преди започване на стимулирането, в обем 5 мл/кг. Пробите от стомашния сок се титрират до рН 7.0 с натриева основа 0,1 мол/литър и отделянето на киселина се изчислява като произведение от обема и концентрацията на веществото с което се титрува. По-нататък изчисленията се базират на средните стойности от резултатите получени от група от 4-7 плъха. Процентното инхибиране се определя от абсолютните стойности на отделена киселина. ED_{50} -стойностите се определят чрез графична интерполация на кривите от измененията на дозите, или се пресмятат от резултатите, получени при експерименти с единични дози като се допуска, че при всички криви, получени в зависимост от измененията на дозите наклонът е подобен. Резултатите се базират на стомашната кисела секреция, отчетена през време на третия час след приложение на активното вещество и/или носител.

Изследване на биологичната пригодност при мъжки плъхове:

Използват се мъжки възрастни плъхове от вида *Syngae - Dawley*. Един ден преди опита на всички плъхове се поставят канюли на лявата ~~сърдечна~~ ^{сърдечна} артерия под упойка. На плъховете, за интравенозни експерименти се поставят канюли също и на югуларните вени. /вж. В. Попович и П. Попович, *J. Appl. Physiol.* 1960, 15, 727-728/. Плъховете, които се използват за интрадуоденални експерименти също са снабдени с канюли в горната част на дуоденума. Канюлите са изведени навън на задната част на врата. След операцията плъховете се отглеждат поотделно и са лишени от храна но-не и от вода, преди прилагане на веществата, с които се провежда опита. Въвежда се същата доза $/4 \mu\text{мола/кг/}$ интравенозно и интрадуоденално, еднократно за около една минута $/2 \text{ мл/кг/}$.

Вземат се проби от кръв $/0.1-0.4 \text{ г/}$ от ~~сърдечната~~ ^{сърдечната} артерия в интервали ~~от~~ ^{от} 4 часа след прилагане на дозата. Пробите се замразяват колкото е възможно по-бързо и се запазват така до момента за провеждане на анализа.

Площта, под кривата на изменение на концентрацията на кръвната плазма с течение на времето, $/AUC/$, за съединение А, е определена по линейно-трапецоиден начин и екстраполирана до безкрайност при разделяне на определената накрая кръвна концентрация и при елиминиране на стойностната константа в крайната фаза. Системната биологична пригодност $/F \%$ / на съединение А, следващо ^{или} интрадуоденално приложение на съединенията, съгласно изобретението, с формула I се изчислява както следва:

$$F \text{ / \% /} = \frac{AUC \text{ / съединение А /} \cdot \text{формула I} \cdot 100}{AUC \text{ / съединение А /} \cdot \text{формула I} \cdot 100}$$

инхибиране на стомашна киселинна секреция и биологична пригодност при изследвания върху живи кучета

използват се хрътки от двата пола. Те са снабдени с дуоденална фистула за прилагане на изследваните съединения или носител и със стомашна фистула с канюла или с peidenhain – торбичка за събиране на стомашния сок. Преди провеждане на опитите животните се затварят за около 18 часа, но им се дава да пият вода. Секрецията на стомашна киселина се стимулира чрез инфузия на хистамин дихидрохлорид /12 мл/час/ при доза, продуцираща около 80 % от максималното индивидуално секретирание и отделеният стомашен сок се събира в последователни фракции през 30 минути. Активното вещество или носител се прилагат орално, интрадуоденално или интравенозно един час след началото на инфузията на хистамин, в обем от 0.5 мл/кг телесно тегло. В случаите на орално приложение, трябва да се отбележи, че съединенията се прилагат към отделящия киселина главен стомах на снабдени с торбички кучета.

киселинността на просите от стомашен сок се определя чрез титруване до рН 7.0 и се изчислява отделеното количество киселина. Отделянето на киселина в периодите на събиране на проби след прилагане на активните вещества или носители се изразява, като фракционни отговори, определящи отделянето на определено количество киселина във фракцията, предшестваща приложението до 1.6. Процентното инхибиране се изчислява от фракционните отговори, предизвикани от изпитваните съединения и носители. ED₅₀-стойностите се намират при графична интерполация на кривите, определени от параметрите доза – отговор, или се пресмятат от експерименти с единични дози, като се допуска, че при всички изследвани съединения кривите, получени в зависимост от дозата имат същия наклон. Всички резултати отчитат дебата

на стомашно-кисела секреция, отчетена два часа след дозирането.

За анализ на концентрацията на изпитваните съединения в плазмата се вземат кръвни проби в интервали до 3 часа след дозиране. Плазмата се отделя и замръзва в продължение най-много на тридесет минути след взимане на пробата и след това по-късно се провеждат анализите. АUC /площа, която се определя и лежи под кривата плазмена концентрация-време/ за времето от нула до три часа след дозиране е изчислена за съединението А по линейно-трапецовидния метод. Системната биологична пригодност /F % / на съединение А след орално или интрадуоденално приложение на съединенията, съгласно изобретението се изчисляват по същия начин, както е описано по-горе при метода за изследване на плъхове.

Ефект върху натрупване на ^{125}I в щитовидната жлеза

Натрупването на ^{125}I в щитовидната жлеза се изследва върху мъжки плъхове от вида *Sprague-Dawley*, които са лишени от храна за 24 часа преди теста. Изпитанията се провеждат по методика, описана от Seagle, et al др. /*Biochem J.* 1960; 47:77-81/.

Изпитваното съединение, суспендирано в 0.5 % буфериран /рН 9/ метоцел, се прилага **орално** в обем от 5 мл/кг телесно тегло. След един час чрез интраперитонеално инжектиране се прилага ^{125}I /300 кВq /кг, 3 мл/кг/. Четири часа след прилагането на радиоактивния йод животните се убиват чрез задушаване с CO_2 и им се изпуска кръвта. чрез дисекция се отделя щитовидната жлеза, заедно с част от трахеята и се поставя в опитна тръба за анализ на радиоактивността в гама-брояч /TKS-Mallac, модел 1282 с *compridatta*/. Процентното инхибиране се изчислява по формулата $100/1-T/P$ /, където Т и Р означават съответно средните стойности на радиоактивността на щитовидната жлеза на животните, третирани с изпитваните съединения и на тези третирани с буфериран метоцел /placebo/. Статистическата значимост на раз-

ликата между животните, третирани с активните съединения и тези, третирани само с буфериран метоцел се определя чрез U-теста на Mann-Whitney. $P < 0.05$ се приема като значително.

Химическа стабилност

Химическата стабилност на съединенията, съгласно изобретението е проследена кинетично при ниска концентрация при 37°C във воден буферен разтвор при различни стойности на рН. Резултатите, посочени в Таблица 5 показват периода на полуразпад / $t_{1/2}$ / при рН 7, това е периода от време, след който половината от количеството на съединенията остава непроменено, и $t_{10\%}$ при рН 2, това е периода от време, след който 10 % от оригиналното съединение се разпада.

Резултати от биологичните изпитания и опитите за стабилност

В Таблицы 4 и 5 са обединени наличните данни от изпитания на съединенията, съгласно изобретението.

18.12.92

- 28 -

Таблица 4

Данни от биологичните изпитания

Съединение от пример №	Инхибиране на кисела секре- ция при орално приложение ED ₅₀ $\mu\text{mol/kg}$	Инхибиране на кисела секре- ция при id приложение ED ₅₀ $\mu\text{mol/kg}$	Биологична пригодност F % Куче Плъх	% инхибиране на 400 $\mu\text{mol/kg}$ повишение на 125I в щито- видната жлеза
	Куче	Плъх	Куче	по id id
1	1.0 ^{б/}		1.3 ^{а/}	51 ^{б/} 106 0
2				0
3	1.5 ^{б/}	0.9	1.3 ^{а/} 0.8 ^{б/}	51 ^{б/} 66 ^{б/} 99 -7
4	2.2 ^{б/}			35 ^{б/} -7
5	1.5 ^{б/}			50 ^{б/} -7
6				-6

а/ кучета със стомашна фистула

б/ кучета с тороичка на Heidelberg

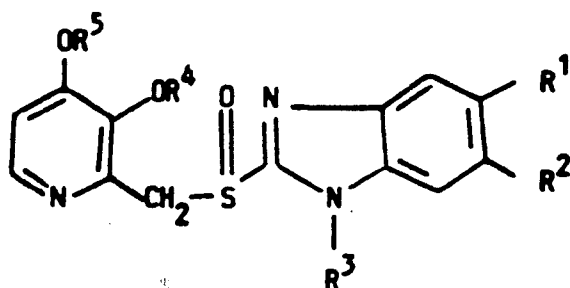
Таблица 5 /данни за стабилност/

Съединение от пример №	Химическа стабилност при pH 7, $\pm$ 1/2 /час/	pH 2, $\pm$ 10 % /час/
1	87	9.5
2	50	6.5
3	51	7.5
4	82	15
5	60	7
6	63	13

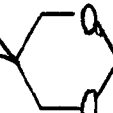
13.12.92

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединения с формула 1



в която R^1 и R^2 са различни и всеки поотделно означава водород, алкил с 1-4 въглеродни атома или групата $-C/O/-R^6$, като единият от заместителите R^1 или R^2 винаги е избран от групата $-C/O/-R^6$, в която R^6 е алкилов радикал с 1-4 въглеродни атома или алкокси група с 1-4 въглеродни атома,

R^3 е групата $-CH_2OOCOR^7$, където R^7 е алкил с 1-6 въглеродни атома или бензил; R^4 и R^5 са еднакви или различни и са избрани от $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2$ , $-CH_2$  и $-CH_2CH_2OCH_3$,

или R^4 и R^5 заедно със съседните кислородни атоми, присъединени към пиридиновия пръстен и въглеродните атоми в пиридиновия пръстен образуват друг пръстен, в който частта, представляваща R^4 и R^5 е един от следните радикали $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, или $-CH_2-$.

2. Съединения с формула 1, съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че са смес от 5-карбо^{или}метокси-6-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол-1-илметил етил карбонат и 6-карбо^{или}метокси-5-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол-1-илметил етил карбонат.

3. Съединения с формула 1, съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че са смес от 5-ацетил-6-метил-2-///3,4-ди-

метокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол-1-илметил-етил карбонат и 6-ацетил-5-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол-1-илметил етил карбонат.

4. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че е 5-карб^{мет}метокси-6-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол-1-илметил етил карбонат.

5. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че е 6-карб^{мет}метокси-5-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол-1-илметил етил карбонат.

6. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че е 5-ацетил-6-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол-1-илметил етил карбонат.

7. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че е 6-ацетил-5-метил-2-///3,4-диметокси-2-пиридинил/метил/сулфинил/-1H-бензимидазол-1-илметил етил карбонат.

8. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че K^3 е групата $CH_2OOCCH_2CH_3$.

9. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че K^1 и K^2 означават поотделно водород, метил или групата $-O/R^6$, в която R^6 е алкил с 1-4 въглеродни атома или алкокси с 1-4 въглеродни атома.

10. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа като активен компонент съединение, съгласно претенция 1.

11. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че се използва за лечение в медицината.

12. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че се прилага за инхибиране на стомашната киселинна секреция при бозайници, включително при човека.

13. Съединение, съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че се прилага за лечение на възпалителни заболявания на

стомашно-чревния тракт при бозайници, включително при човека.

14. метод за инхибиране на стомашна киселинна секреция, характеризиращ се с това, че на бозайника, включително на човека се прилага съединение с формула I, съгласно претенция 1.

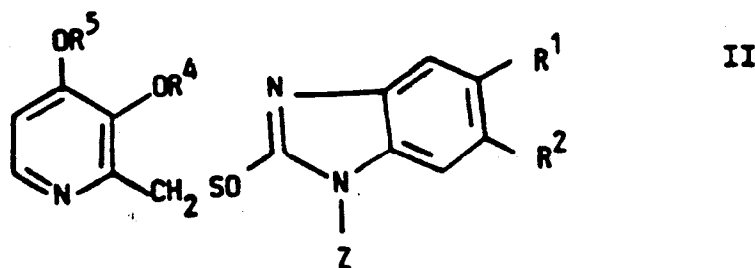
15. метод за лечение на възпалителни заболявания на стомашно-чревния тракт, характеризиращ се с това, че на бозайника, включително на човека се прилага съединение, съгласно претенция 1.

16. Приложение на съединение, съгласно претенция 1 за производство на медикамент за инхибиране на стомашна киселинна секреция при бозайници, включително човека.

17. Приложение на съединение, съгласно претенция 1 за производство на медикамент за лечение на възпалителни заболявания на стомашно-чревния тракт при бозайници, включително при човека

18. метод за получаване на съединение с формула I, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че

а/ съединение с формула II

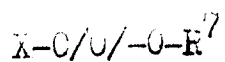


в която R^1 , R^2 , R^4 и R^5 имат значенията, дефинирани под формула I и Z означава или метален катион, като Na^+ , K^+ , Li^+ или Ag^+ или кватернерен амониев йон, като напр тетрабутиламониев, взаимодейства с алкил хлорметилкарбонат или с бензил хлорметилкарбонат, или;

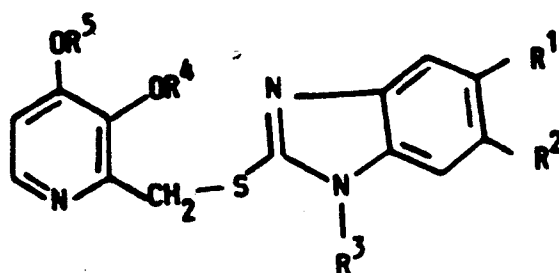
б/ съединение с формула II, в която R^1 , R^2 , R^4 и R^5 имат значенията, дефинирани под формула I и Z означава хидроксиметил, взаимодейства със съединение с формула III

18.10.90

- 32 -



в която E^7 има значенията, посочени по-горе и X е Cl или имидазол, или p -нитрофенокси, или функционално еквивалентна група, в присъствие на подходяща база, като триетиламин, или;
В/ съединение с формула II



в която R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 имат значенията, определени под формула I се подлага на окисление.