



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 63756

C (45) Patentti- ja rekisterihallitus 10.08.1983
Patentti- ja rekisterihallitus

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 401/12, 235/28

SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	752327
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	15.08.75
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	15.08.75
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	16.02.77
(44) Nähtäväksiapanon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	29.04.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	

(71) AB Hässle, Fack, S-431 20 Mölndal 1, Ruotsi-Sverige(SE)

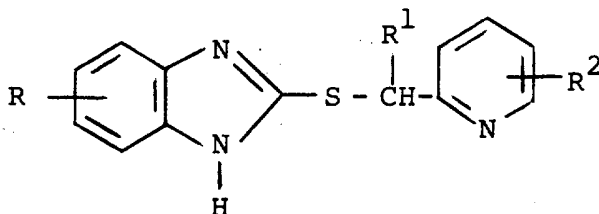
(72) Peder Bernhard Berntsson, Mölndal, Stig Åke Ingemar Carlsson,
Mölnlycke, Lars Erik Garberg, Mölnlycke, Ulf Krister Junggren,
Pixbo, Sven Erik Sjöstrand, Kungälv, Gunhild Wika von Wittken
Sundell, Askim, Ruotsi-Sverige(SE)

(74) Berggren Oy Ab

(54) Menetelmä vatsahapon erityistä estävien 2-(2-pyridyylimetyylisulfinyyli)-
-bentsimidatsoli johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställ-
ning av 2-(2-pyridylmetylsulfinyl)-bentsimidazolderivat med magsyrasekre-
tionsinhiberande verkan

Esillä oleva keksintö koskee analogiamenetelmää uusien bentsimidatsoli johdannaisten tai näiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, joilla yhdisteillä on arvokkaita ominaisuuksia, koska ne vaikuttavat imettäväisten vatsahapon erityykseen, ihminen mukaanluettuna.

Aikaisemmin tunnetaan esim. FI-patentin 59 590 kautta yhdisteitä, joilla on yleinen kaava

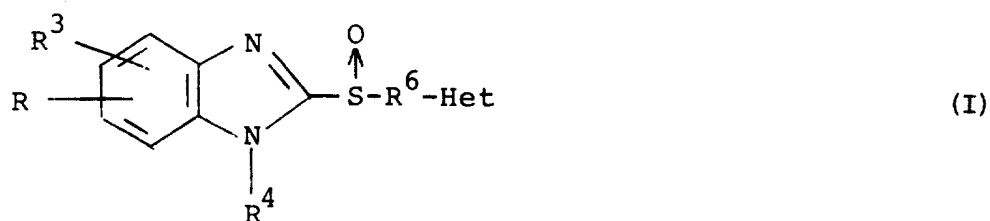


ja joilla yhdisteillä on vatsahapon erityistä estävä vaikutus.
FI-patentin mukaisilla 2-pyridyylialkyyliobentsimidatsoli-
johdannaisilla estovaikutus on 20-75 % kun niitä annetaan 5-
20 mg/kg pentagastrinilla stimuloituille koirille.

63756

Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on aikaansaada menetelmä sellaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jotka tehokkaasti estävät eksogeenisesti tai endogeenisesti stimuloidun vatsahapon erittymisen, ja ovat täten arvokkaita mm. vatsahaavan hoitamisessa. Nyt on yllättäen osoittautunut, että esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä saadaan aikaan uusia yhdisteitä, joilla on yllämainittuihin yhdisteisiin verrattuna sama tai suurempi vatsahapon eritystä estävä vaikutus huomattavasti pienempinä annoksina, jolloin myös ei-toivottujen sivuvaikutusten esiintyminen vähenee. Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut yhdisteet antavat 40-95 % eston annoksen ollessa 5 mg/kg pentagastrinilla stimuloidulla koiralla.

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut yhdisteet ovat sellaisia, joilla on yleinen kaava I



jossa R ja R³ ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat vety, C₁₋₄ alkyyli, halogeeni, syano, C₂₋₅ karbalkoksi, karbamoyyli, C₂₋₅ karbamoyylialkyyli, C₁₋₄ alkoksi, trifluorimetyyli tai C₁₋₄ alkanoyyli missä hyvänsä asemassa, R⁴ on vety, C₁₋₄ alkyyli, C₂₋₅ karbalkoksi, karbamoyyli, C₂₋₅ alkyylikarbamoyyli, tai C₁₋₄ alkyylisulfonyyli, R⁶ on suora tai haarautunut C₁₋₄ alkyyli, jolloin, kuitenkin S ja Het ryhmän välillä on korkeintaan yksi metyleeniryhmä, ja Het on 2-pyridyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä C₁₋₄ alkyyylillä tai yhdellä halogeenilla, tai näiden happoadditiosuoloja.

Kaavan I mukainen alkyyli R tai R³ voi olla metyyli, etyyli, n-propyyli, isoropyyli, n-butyli tai isobutyli.

Halogeeni R ja R³ on fluori, jodi, bromi ja kloori, edullisesti bromi ja kloori.

Karbalkoksi R ja R^3 on esimerkiksi karbometoksi ($\text{CH}_3\text{OOC-}$) tai karbetoksi ($\text{C}_2\text{H}_5\text{-OOC-}$).

Karbamoyylialkyyli R ja R^3 on esim. karbamoyylimetyyli tai karbamoyylietyyli. Alkoksi R ja R^3 on metoksi, etoksi, n-propoksi tai isopropoksi.

Alkanoyyli R ja R^3 on esimerkiksi formyyli, asetyyli tai propionyyli.

Alkyyli R^4 on esimerkiksi metyyli, etyyli tai n-propyyli.

Karbalkoksi R^4 on edullisesti karbometoksi ($\text{CH}_3\text{OOC-}$) tai karbetoksi ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC-}$).

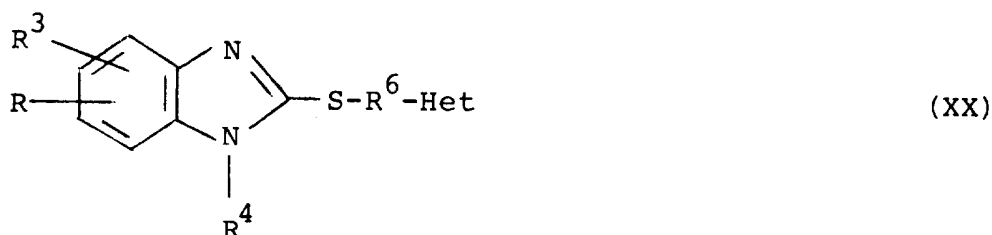
Alkyylisulfonyyliryhmä R^4 on esimerkiksi metyylisulfonyyli, etyylisulfonyyli tai isopropyylisulfonyyli.

63756

2-pyridiyliryhmä Het voi olla edelleen substituoitu yhdellä C_{1-4} alkyylillä tai yhdellä halogeenilla 3-5-asemassa. Tällaisia alkyyliryhmiä ovat esim. metyyli, etyyli tai propyyli. Halogeenisubstituentti on edullisesti kloori tai bromi.

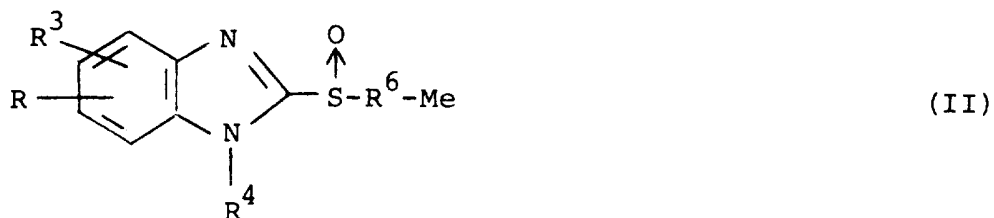
Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että

a) yhdiste, jolla on kaava XX



jossa R , R^3 , R^4 , R^6 ja Het tarkoittavat samaa kuin edellä, hapetetaan kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, tai

b) kaavan II mukainen yhdiste



jossa R , R^3 , R^4 ja R^6 tarkoittavat samaa kuin edellä ja Me on K, Na tai Li, saatetaan reagoimaan sellaisen yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



jossa Het tarkoittaa samaa kuin edellä, Z^4 on reaktiokykyinen esteröity hydroksiryhmä, kaavan I mukaisen yhdisteen muodostamiseksi, joka yhdiste mikäli se esiintyy emäksenä, voidaan muuttaa happoadditiosuolaksi tai mikäli se esiintyy suolana voidaan muuttaa emäkseksi.

Reaktiokykyinen esteröity hydroksiryhmä on ennenkaikkea hydroksiryhmä, joka esteröidään voimaakkaan epäorgaanisen tai

orgaanisen hapon, edullisesti halogeenivetyhapon, kuten kloorivetyhapon, bromivetyhapon tai jodivetyhapon kanssa, edelleen rikkihapon tai voimakkaan orgaanisen sulfonihapon, kuten voimakkaan aromaattisen hapon, esimerkiksi bentseenisulfonihapon, 4-bromibentseenisulfonihapon tai 4-tolueenisulfonihapon kanssa. Täten Z^4 on edullisesti kloori, bromi tai jodi.

Rikkiatomin hapetus edellä mainituissa ketjuissa sulfinyyliksi ($S \rightarrow O$) tapahtuu sellaisen hapetusaineen läsnäollessa, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat typpihappo, vetyperoksidi, perhapot, peresterit, otsoni, dityppitetraoksidi, jodibentseeni, N-halogeenimeripihkahappoimidi, 1-klooribentsotriatsoli, t-butyylhypokloriitti, diatsobisyklo-(2,2,2)oktaanibromikompleksi, natriummetaperjodaatti, seleenidioksidi, mangaanidioksidi, kromihappo, keriumammoniumnitraatti ja sulfonyylikloridi. Hapetus tapahtuu tavallisesti liuottimessa, jossa hapetusainetta on läsnä jossain määrin ylimäärin hapetettavan tuotteen määrään nähden.

Riippuen valmistusolosuhteista ja lähtöaineesta saadaan lopputuote vapaassa muodossa tai happoadditiosuolana. Niinpä voidaan saada esimerkiksi emäksisiä, neutraaleja tai seossuoloja, mahdollisesti myös hemiammonium-, seskvi- tai polyhydraattia. Näiden uusien yhdisteiden happoadditiosuolat voidaan muuttaa tunnetulla tavalla vapaiksi yhdisteiksi esimerkiksi käyttäen emäksisiä aineita, kuten alkaleita tai ionivaihtajia. Toiselta puolen voivat saadut vapaat emäkset muodostaa suoloja orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa. Happoadditiosuolojen valmistamiseksi käytetään erikoisesti sellaisia happoja, joista voidaan muodostaa terapeuttisesti käyttökelpoisia suoloja. Tällaisina happoina voidaan mainita esimerkiksi halogeenivetyhapot, rikkihapot, fosforihapot, typpihappo, perkloorihappo, alifaattiset, alisykliset, aromaattiset tai heterosykliset hiili- tai sulfonihapot, kuten muurahais-, etikka-, propioni-, meripihka-, glykoli-, maito-, omena-, viini-, sitruuna-, askorbiini-, maleiini-, hydroksimaleiini- tai p-lorypälehappo, fenyylietikka-, bentsoe-, p-aminobentsoe-, antraniili-, p-hydroksibentsoe-, salisyyl- tai p-aminosali-

syylihapo, embonihap, metaanisulfo-, etaanisulfo-, hydroksietaanisulfo-, etyleenisulfonihapo, halogeenibent-solisulfo-, toluolisulfo-, naftaliinisulfo- tai sulfa-niilihapo, metioniini-, tryptofaani-, lyysiini- tai arginiini.

Nämä ja näiden uusien yhdisteiden muut suolat, kuten esimerkiksi pikraatit, voivat myös toimia saatujen vapaiden emästen puhdistustarkoituksessa, jolloin vapaat emäkset muutetaan suo-loiksi, nämä erotetaan ja vapautetaan jälleen emäksenä suo-loista. Johtuen läheisestä yhteydestä näiden uusien yhdisteiden välillä niiden vapaassa ja niiden suolan muodossa, tarkoittaa edellä esitetty ja jäljempänä kuvattu vapaisiin yhdisteisiin viitattaessa myös vastaavien suolojen käyttöä.

Nämä uudet yhdisteet voivat, mitä tulee lähtöaineiden ja työ-tavan valintaan, esiintyä myös optisina antipodeina tai rase-maatteina, tai mikäli saadaan vähintään kaksi epäsymmetristä hiiliatomia, myös isomeeriseoksena (rasemaattiseos).

Saadut isomeeriseokset (rasemaattiseokset) voidaan jakaa nii-den aineosien fysikaaliskemiallisten erilaisuuksien perusteel-la tunnetulla tavalla molemmiksi stereoisomeerisiksi (diaste-reomeerisiksi) puhtaiksi rasemaateiksi, esimerkiksi kromato-grafian ja/tai fraktiokiteyttämisen avulla.

Saadut rasemaatit voidaan jakaa tunnetuilla menetelmillä, esi-merkiksi kiteyttämällä, uudelleen optisesti aktiivisesta liu-ottimesta mikro-organismien avulla tai reaktion avulla opti-sesti aktiivisen hapon kanssa, joka muodostaa suoloja rase-maattisen yhdisteen kanssa, ja erottamalla tällä tavoin saa-dut suolat esimerkiksi niiden erilaisen liukoisuuden perus-teella dia-stereoisomeereiksi, joista antipodit voidaan va-pauttaa sopivien aineiden avulla. Erittäin tavallisia opti-sesti aktiivisia happoja ovat esimerkiksi viinihapon D- ja L-muodot, D-o-tolyyliviinihapo, omenahap, mantelihap, kam-ferisulfonihapo tai kiinanhapo. Sopivasti erotetaan tehok-kaampi näistä kahdesta antipodista.

Lähtöaineet ovat tunnettuja tai niitä voidaan saada, mikäli ne ovat uusia, tunnettujen menetelmien avulla.

Aktiivisen aineen päivittäinen annos vaihtelee riippuen annostelutavasta, mutta yleisesti katsotaan sopivaksi peroraalista annostelua käytettäessä antaa 100-400 mg aktiivista ainetta vuorokaudessa ja intravenööttistä annostelua käytettäessä 5-20 mg vuorokaudessa.

Seuraavissa esimerkeissä kuvataan keksinnön mukaista menetelmään tarkemmin. Lämpötilat on esitetty C-asteina.

Alla olevissa esimerkeissä käytetyt lähtöaineet valmistettiin seuraavalla tavalla.

1,2-diamiiniyhdiste, kuten o-fenyleenidiamiini, saatettiin reagoimaan kaliumetyyliksantaatin kanssa (ks. Org.Synth.vol. 30, s. 56) 2-merkaptobentsimidatsolin muodostamiseksi.

2-kloorimetyylipyridiini valmistettiin saattamalla 2-hydroksimetyylipyridiini reagoimaan tionyylikloridin kanssa (ks. Arch. Pharma. vol. 26, s. 448-51 (1956)).

2-kloorimetyylibentsimidatsoli valmistettiin kondensoimalla o-fenyleenidiamiini kloorietikkahapon kanssa.

Alla olevissa esimerkeissä I-VI kuvataan keksinnön mukaisessa menetelmässä käytettävän välituotteen valmistusta.

Esimerkki I

0,1 molaarinen 4-metyyli-2-merkaptobentsimidatsoli liuotettiin 20 ml:aan vettä ja 200 ml:aan etanolia, joka sisälsi 0,2 moolia natriumhydroksidia. Lisättiin 0,1 moolia 2-kloorimetyylipyridiinihydrokloridia ja seosta keitettiin palautusjähdyttäen 2 tuntia. Muodostunut natriumkloridi erotettiin suodattamalla ja liuos haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös liuotettiin asetoniin ja sekoitettiin aktiivisen hiilen kanssa. Lisättiin ekvivalenttinen määrä väkevää suolahappoa, jonka jälkeen erotettiin (2-pyridyylimetyylitio)-4-metyyli-2-bentsimidatsolin monohydrokloridi. Saanto 0,05 moolia, sp. 137°C.

Tämä näin valmistettu yhdiste hapetettiin sitten jäljempänä olevan esimerkin 1 mukaisesti.

63756

Esimerkki II

18,3 g 2-(2-pyridiini)-metyyllitio⁷muurahaishappoa ja 10,8 g o-fenyleenidiamiinia keitettiin 40 minuuttia 100 ml:ssa 4-n HCl. Seos jäähdytettiin ja neutraloitiin ammoniakilla. Neutraali liuos uutettiin sitten etyyliasetaalilla. Orgaanista faasia käsiteltiin aktiivihillellä ja se haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin asetoniin, jonka jälkeen lisättiin ekvivalenttinen määrä väkevää HCl. Saostettu hydrokloridi suodatettiin pois jäähdyttämisen jälkeen ja suola kiteytettiin uudelleen absoluuttisesta etanolista ja pienestä eetterimäärästä. 2-(2-pyridyylimetyyllitio⁷)-bentsimidatsolin saanto oli 4,3 g. Täten valmistettu yhdiste hapetettiin sitten jäljempänä esitetyn esimerkin 1 mukaisesti.

Esimerkki III

13,5 g (0,05 moolia) 2-(2-pyridyylimetyyllitio⁷)-bentsimidatsolihydrokloridia, 3,9 g (0,05 moolia) asetyylikloridia ja 10,1 g (0,1 moolia) trietyyliamiinia liuotettiin 100 ml:aan asetoniiriiliä. Seosta kuumennettiin vesihauteella lämpötilassa 40°C 30 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen erotettiin muodostuneet kiteet suodattamalla ja suspendoitiin veteen trietyyliamiinihydrokloridin suodattamiseksi. Jäännös, 2-(2-pyridyylimetyyllitio)-N-asetyylibentsimidatsoli, erotettiin suodattamalla. Saanto 7,2 g (51 %), sp. 119-124°C emäksenä. Täten valmistettu yhdiste hapetettiin tämän jälkeen esimerkin 1 mukaisesti.

Esimerkki IV

4,82 g (0,02 moolia) 2-(2-pyridyylimetyyllitio)-bentsimidatsolia ja 1,5 g metyyli-isosyaniittia kuumennettiin palautusjäähdyttäen 150 ml:ssa tolueenia 2 tuntia. Seos jäähdytettiin, muodostunut sakka erotettiin suodattamalla ja kiteytettiin uu-

delleen tolueenista. 2-(2-pyridyyylimetyyllitio)-(N-metyylikarbamoyyli)bentsimidatsolin saanto oli 4,5 g sp. 135°C. Tioyhdiste hapetettiin vastaavaksi sulfinyyliyhdisteeksi esimerkin 1 mukaisesti.

Esimerkki V

12,0 g (0,05 moolia) 2-(2-pyridyyylimetyyllitio)-bentsimidatsolia, 8,05 g (0,058 moolia) K_2CO_3 ja 5,5 g (0,059 moolia) 1-kloori-2-propanolia kuumennettiin palautusjäähdyttään 200 ml:ssa asetonitriiliä 2 tuntia. Liuos suodatettiin ja haihdutettiin. Jäännös, 2-(2-pyridyyylimetyyllitio)-(N-asetyyylimetyyli)bentsimidatsoli, kiteytettiin uudelleen hiilitetrakloridista. Saanto 8 g, sp. 115°C.

Tioyhdiste hapetettiin tämän jälkeen vastaavaksi sulfinyyliyhdisteeksi esimerkin 1 mukaisesti.

Esimerkki VI

4,82 g (0,02 moolia) 2-(2-pyridyyylimetyyllitio)-bentsimidatsolia ja 4,05 g (0,04 moolia) trietyyliamiinia liuotettiin 200 ml:aan asetonitriiliä. Sitten lisättiin tipottain 2,52 g (0,022 moolia) metyyliisulfonikloridia 20 ml:ssa asetonitriiliä, jonka jälkeen liuos sai seistä yli yön. Seos kaadettiin jäähän, jolloin tuote kiteytyi. 2-(2-pyridyyylimetyyllitio)-(N-metyyliisulfonyyli)bentsimidatsolin uudelleen kiteytys tapahtui asetonitriilistä. Saanto 3,7 g, sp. 142°C.

Tioyhdiste hapetettiin vastaavan sulfinyyliyhdisteen saamiseksi esimerkin 1 mukaisesti.

Esimerkki 1 (suoritusvaihtoehto a)

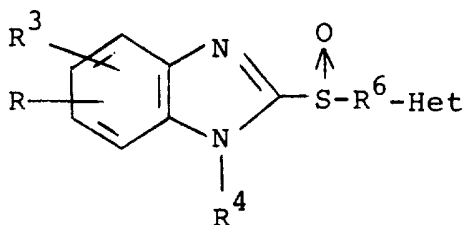
28,9 g 2-(2-pyridyylimetyyli)-bentsimidatsolia liuotettiin 160 ml:aan CHCl_3 . 24,4 g m-klooriperbentsoehappoa lisättiin annoksittain samalla sekoittaen ja jäähdyttäen (5°C). 10 minuutin kuluttua suodatettiin saostettu m-klooribentsoehappo. Suodos laimennettiin CH_2Cl_2 :lla ja pestiin Na_2CO_3 -liuoksella, kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin tyhjössä. Jäännös kiteytyi kunnes se laimennettiin CH_3CN :llä. 2-(2-pyridyylimetyyli)-bentsimidatsoli kiteytettiin uudelleen CH_3CN :stä. Saanto 22,3 g, sp. $150-154^\circ\text{C}$.

Esimerkit 2-65

Valmistus tapahtui samalla tavoin kuin esimerkissä 1. Valmistetut yhdisteet on esitetty seuraavassa taulukossa I.

Taulukko I

Valmistetut kaavan I mukaiset yhdisteet



Esim.	R^3	R	R^4	R^6	Het	Sp. $^\circ\text{C}$
1	H	H	H	CH_2	2-pyridyyli	150-154
2	6- CH_3	4- CH_3	H	CH_2	2-pyridyyli	141
3	H	5- C_2H_5	H	CH_2	2-pyridyyli	90
4	6-Cl	4- CH_3	H	CH_2	2-pyridyyli	165
5	H	5- OCH_3	H	CH_2	2-pyridyyli	113
6	H	5- COCH_3	H	CH_2	2-pyridyyli	172
7	H	5- COOC_2H_5	H	CH_2	2-pyridyyli	171
8	H	H	H	CH_2	2-(5-metyyli)-pyridyyli	165
9	H	H	CH_3	CH_2	2-pyridyyli	113
10	H	5-CN	H	CH_2	2-pyridyyli	200

Esim.	R ³	R	R ⁴	R ⁶	Het	Sp. °C
11	H	5-(CH ₃) ₂ NCO	H	CH ₂	2-pyridyyli	200
12	H	H	H	CH(CH ₃)	2-pyridyyli	135
13	H	H	COOCH ₃	CH ₂	2-pyridyyli	135
14	H	H	H	CH ₂	2-pyridyyli	250
15	H	5-CH ₃	H	CH ₂	2-pyridyyli	114
16	H	5-Cl	H	CH ₂	2-pyridyyli	142
17	H	5-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂	2-pyridyyli	135
18	H	5-C(CH ₃) ₃	H	CH ₂	2-pyridyyli	180
19	H	5-C ₃ H ₇	H	CH ₂	2-pyridyyli	110
20	H	5-CH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyyli)- pyridyyli	145
21	H	5-Cl	H	CH ₂	2-pyridyyli	163
22	H	H	H	CH(C ₂ H ₅)	2-pyridyyli	134-142
23	H	5-Cl	H	CH(C ₂ H ₅)	2-pyridyyli	51-59
24	H	5-C ₂ H ₅	H	CH(CH ₃)	2-pyridyyli	144
25	H	H	-CONH(CH ₃)	CH ₂	2-pyridyyli	140
26	H	H	-SO ₂ CH ₃	CH ₂	2-pyridyyli	144
27	H	H	H	CH ₂	2-(3-metyyli)- pyridyyli	190
28	H	5-CH ₃	H	CH ₂	2-(5-etyyli)- pyridyyli	138
29	H	H	H	CH ₂	2-(5-etyyli)- pyridyyli	152
30	H	4-Cl	H	CH ₂	2-pyridyyli	163
31	H	H	H	CH/CH(CH ₃) ₂ -7	2-pyridyyli	80
32	6-CH ₃	5-CH ₃	H	CH ₂	2-pyridyyli	163
33	H	H	-CONH ₂	CH ₂	2-pyridyyli	164
34	H	4-CH ₃	H	CH ₂	2-(4-metyyli)- pyridyyli	148
35	6-CH ₃	4-CH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyyli)- pyridyyli	140
36	H	5-COC ₂ H ₅	H	CH ₂	2-pyridyyli	172
37	H	5-COC ₂ H ₅	H	CH ₂	2-(5-metyyli)- pyridyyli	172
38	H	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-(5-etyyli)- pyridyyli	162
39	H	5-C ₂ H ₅	H	CH ₂	2-(5-etyyli)- pyridyyli	118

Esim.	R ³	R	R ⁴	R ⁶	Het	Sp. °C
40	H	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-(5-etyyli)- pyridyyli	93
41	H	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-(4-metyyli)- pyridyyli	134
42	7-CH ₃	4-CH ₃	H	CH ₂	2-pyridyyli	119
43	H	4-CH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyyli)- pyridyyli	165
44	6-Cl	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyyli	227
45	H	5-COOCH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyyli)- pyridyyli	160
46	H	5-C(CH ₃) ₃	H	CH ₂	2-(5-metyyli)- pyridyyli	190
47	6-CH ₃	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyyli	190
48	6-CH ₃	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyyli	172
49	6-CH ₃	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyyli)- pyridyyli	175
50	6-CH ₃	5-COOCH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyyli)- pyridyyli	180
51	4-CH ₃	5-CH ₃	H	CH ₂	2-pyridyyli	143
52	H	4-COOCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyyli	100
53	H	4-C ₂ H ₅	H	CH ₂	2-(5-metyyli)- pyridyyli	139
54	4-CH ₃	6-COOCH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyyli)- pyridyyli	146
55	4-CH ₃	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyyli)- pyridyyli	200-210
56	6-CH ₃	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-(4-metyyli)- pyridyyli	162
57	H	5-F	H	CH ₂	2-(5-metyyli)- pyridyyli	175
58	H	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyyli)- pyridyyli	126-130
59	H	5-CF ₃	H	CH ₂	2-pyridyyli	150
60	6-CH ₃	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-(5-etyyli)- pyridyyli	133
61	H	5-COOCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyyli	155
62	H	5-COOCH ₃	H	CH ₂	2-(5-etyyli)- pyridyyli	134
63	H	5-Br	H	CH ₂	2-pyridyyli	157
64	H	5-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂	2-(5-metyyli)- pyridyyli	161
65	H	H	H	CH ₂	2-(6-kloori)- pyridyyli	167

Esimerkki 66 (suoritusvaihtoehto b)

0,1 moolia Li-metyylisulfinyylibentsimidatsolia liuotettiin 150 ml:aan bentseeniä, jonka jälkeen lisättiin 0,1 moolia 2-klooripyridiiniä ja reaktioseosta palautuskeitettiin 2 tunnin ajan. Muodostunut litiumkloridi suodatettiin pois ja liuotin haihdutettiin pois tyhjössä. Jäännös kiteytettiin CH_3CN :stä ja kiteytettiin uudelleen samasta liuottimesta. Saanto 0,02 moolia 2-/2-pyridyylimetyylisulfinyyli7-bentsimidatsoli, sp. 151-154°C.

Biologinen vaikutus

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on arvokkaita terapeuttisia ominaisuuksia vatsahappoon vaikuttavina yhdisteinä.

Täten käytettiin koetekniikassa sellaisia yhdisteitä, joilla oli vatsahappoa erittävä aktiivisuus koirissa. Koe suoritettiin käyttäen akuuttia koirakoetta ja modifioitua perfuusio-tekniikkaa. Akuutilla koirakokeella tarkoitetaan tässä koetta jossa määritetään vaikutus sellaisilla koirilla, joille ei ole suoritettu leikkausta vatsahapon erityksen aikaansaamiseksi, jolloin erityys aiheutuu lisätyistä pentagastriniinista. Koirien vatsahapon eritystä on stimuloitava, koska koirilla ei ole suolahapon peruseritystä.

Nukutetun koiran maha varustettiin letkulla, joka johdettiin oesophaguksen lävitse nesteen sisääntiputtamiseksi, ja toisella letkulla pyloruksen lävitse pohjukaissuolen kautta nesteen poistamiseksi. Ruokasuolaliuosta lisättiin tipottain määrässä 5 ml/kg ruumiinpainoa ja tiputusneste vaihdettiin joka 15 minuutin kuluttua.

Kerätyt näytteet titrattiin pH-arvoon 7,0 0,04-n NaOH:lla käyttäen radiometristä, automaattista titrauslaitetta, ja erittynyt happo titrattiin 15 minuutin kuluttua (keräysjakso).

Vatsahapon erityys aikaansaatiin pentagastriniin avulla, jota käytettiin 1-2 $\mu\text{g/kg}$ tunnissa, mikä antaa submaksimaalisen eritysvaikutuksen.

Koeyhdisteitä lisättiin 0,5 %:ssa "Methocel"-suspensiossa pohjukaissuolen kautta siksi, kunnes oli kulunut vähintään 2 tuntia stimuloimisen tapahtumisen jälkeen kun erittyminen oli saavuttanut vakiotason kolmen peräkkäisen 15 minuutin jakson kuluessa.

Vatsahapon eritysarvot merkittiin muistiin, jolloin osoittautui, että mm. 2- $\bar{2}$ -(pyridyylimetyyli)sulfinyyli $\bar{7}$ -bentsimidatoli esti vatsahapon erittymisen 90 %:sesti kun sitä annettiin määrässä 1 mg per kg ruumiinpainoa.

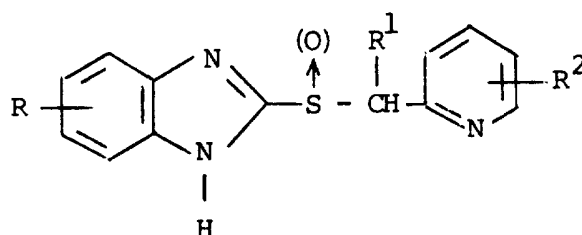
Seuraavat vatsahapon erittymistä estävät arvot (taulukko 2) saatiin käytettäessä kokeessa joukkoa yhdisteitä edellä kuvalla tavalla.

<u>Taulukko 2</u>		
Yhdiste	Annostus mg/kg	Esto-%
Esim. 2	5	94
3	5	50
4	10	41
7	5	8
12	5	96
12	1	37
15	5	95
15	1	50
16	5	35
17	10	80
19	5	15
20	5	> 75
22	5	80
22	2	65
24	5	60
27	5	> 75
28	5	95
29	5	90
30	5	30

Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettujen yhdisteiden aktiivisuutta verrattiin FI-patentin 59 590 mukaisiin yhdisteisiin. Koe suoritettiin kuten edellä on esitetty penta-gastriinilla stimuloituille koirille.

Alla olevassa taulukossa 3 on esitetty koeyhdisteen estopro-sentti, sekä aktiivisen aineen annos.

Taulukko 3

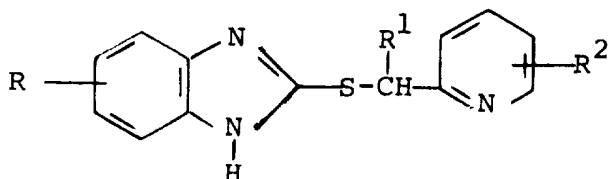


Substituentti			Vaikuttava annos (Pentagastriinilla stimuloitu koira)	
R	R ¹	R ²	-S-sulfidi (FI-patentti 59 590)	-S-sulfoksidi ↓ O (kaavan I mu- kainen yhdiste)
H	H	5-CH ₃	~25 % 20 mg/kg	96 % 5 mg/kg
H	CH ₃	H	~25 % 20 "	96 % "
4-CH ₃	H	H	60 % 10 "	90 % "
5-CH ₃	H	H	75 % 20 "	90 % "
4,6-diCH ₃	H	H	36 % 20 "	94 % "
5-C ₂ H ₅	H	H	75 % 10 "	75 % "
5-CH(CH ₃) ₂	H	H	25 % 5 "	77 % "
5-OCH ₃	H	H	34 % 20 "	83 % "
5-Cl	H	H	± 0 % 20 "	81 % "
5-Br	H	H	50 % 20 "	60 % "
4-CH ₃ , 6-Cl	H	H	40 % 20 "	40 % "
H	H	H	ED ₅₀ ~2 mg/kg	ED ₅₀ ~0,5 mg/kg

Kuten taulukossa 3 esitetyistä tuloksista nähdään, ovat keksin-nön mukaisesti valmistetut sulfoksidit aktiivisempia kuin FI-patentista tunnetut sulfidit, joka ilmenee korkeammista estoar-voista ja että tarvittavat annokset ovat kauttaaltaan pienempiä.

Föreliggande uppfinning avser analogiförfarande för framställning av nya bensimidazolderivat eller syraadditionssalter därav med värdefulla egenskaper i att påverka magsyrasekretion i däggdjur inklusive människa.

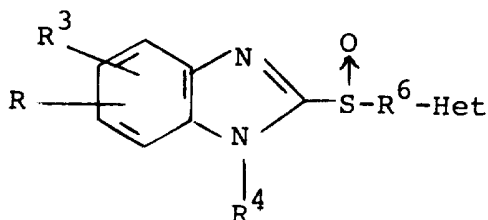
Genom exempelvis FI-patentet 59 590 känner man tidigare föreningar med den allmänna formeln



vilka föreningar besitter magsyrasekretionsinhiberande effekt. Den inhiberande effekten hos 2-pyridylalkyltiobensimidazolderivatet enligt FI-patentet är 20-75 % vid en administrering av 5-20 mg/kg till pentagastrinstimulerade hundar.

Ändamålet med föreliggande uppfinning är att åstadkomma ett förfarande för framställning av föreningar vilka effektivt inhiberar exogent eller endogent stimulerad magsyrasekretion och vilka sålunda är värdefulla vid behandling bl.a. av magsår. Det har nu överraskande visat sig att man med förfarandet enligt föreliggande uppfinning åstadkommer nya föreningar som jämförda med ovannämnda föreningar besitter samma eller större magsyrasekretionsinhiberande effekt i betydligt lägre doser, varvid även förekomsten av oönskade sidoeffekter reduceras. Föreningar framställda enligt uppfinningen ger en 40-95 %:ig inhibering vid en dos av 5 mg/kg till pentagastrinstimulerad hund.

Föreningarna framställda med förfarandet enligt uppfinningen är de enligt den allmänna formeln I



(I)

vari R och R³ är samma eller olika och är väte, C₁₋₄ alkyl, halogen, cyano, C₂₋₅ karbalkoxi, karbamoyl, C₂₋₅ karbamoylalkyl,

C_{1-4} alkoxi, trifluormetyl eller C_{1-4} alkanoyl i valfri position, R^4 är väte, C_{1-4} alkyl, C_{2-5} karbalkoxi, karbamoyl, C_{2-5} alkyl-karbamoyl, eller C_{1-4} alkylsulfonyl, R^6 är rak eller grenad C_{1-4} alkyl, varvid dock högst en metylengrupp förefinns mellan S och Het, och Het är 2-pyridyl, vilken kan vara substituerad med en C_{1-4} alkyl eller en halogen, eller syraadditionssalter därav.

Alkyl R och R^3 enligt formel I kan vara metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl eller isobutyl.

Halogen R och R^3 är fluor, jod, brom och klor, företrädesvis brom och klor.

Karbalkoxi R och R^3 är exempelvis karbometoxi (CH_3OOC-) eller karbetoxi (C_2H_5OOC-).

Karbamoylalkyl R och R^3 är exempelvis karbamoylmetyl eller karbamoyletyl.

Alkoxi R och R^3 är metoxi, etoxi, n-propoxi eller isopropoxi.

Alkanoyl R och R^3 är exempelvis formyl, acetyl eller propionyl.

Alkyl R^4 är exempelvis metyl, etyl eller n-propyl.

Karbalkoxi R^4 är företrädesvis karbometoxi (CH_3OOC-) eller karbetoxi (C_2H_5OOC-).

Alkylsulfonylgruppen R^4 är exempelvis metylsulfonyl, etylsulfonyl eller isopropylsulfonyl.

2-pyridylgruppen Het kan vara ytterligare substituerad med en C_{1-4} -alkyl eller en halogen i 3-5-ställning. Sådana alkylgrupper är exempelvis metyl, etyl eller propyl. Halogensubstituenten är företrädesvis klor eller brom.

Föreningarna enligt formel I kan framställas genom att

a) en förening enligt formel XX

63756



vari R, R³, R⁴, R⁶ och Het har samma betydelse som givits ovan, oxideras till bildning av en förening enligt formel I, eller

b) en förening enligt formel II



vari R, R³, R⁴ och R⁶ har samma betydelse som givits ovan och Me är K, Na eller Li, omsätts med en förening enligt formel III



vari Het har samma betydelse som givits ovan, Z⁴ är en reaktiv förestrad hydroxigrupp, till bildning av en förening enligt formel I, vilken förening om förefintlig som bas kan omvandlas till ett syraadditionssalt eller om förefintlig som ett salt kan omvandlas till bas.

En reaktiv förestrad hydroxigrupp är framförallt en hydroxigrupp som förestrats med en stark oorganisk eller organisk syra företrädesvis en halogenvätesyra, såsom klorvätesyra, bromvätesyra eller jodvätesyra, vidare svavelsyra eller en stark organisk sulfonsyra såsom en stark aromatisk syra exempelvis bensensulfonsyra, 4-brombensensulfonsyra eller 4-toluensulfonsyra. Sålunda är Z⁴ företrädesvis klor, brom eller jod.

Oxidationen av svavelatomen i kedjorna ovan till sulfinyl (S→O) sker i närvaro av ett oxidationsmedel valt ur den grupp som består av salpetersyra, väteperoxid, persyror, perestrar, ozon, dikvävetetraoxid, jodbensen, N-halogensuccinimid, 1-klorbenzotriazol, t-butylhypoklorit, diazobicyklo-(2,2,2)oktanbromkomplex, natriummetaperjodat, selendioxid, mangandioxid, kromsyra, cericammoniumnitrat och sulfurylklorid. Oxidationen sker vanligtvis i ett lösningsmedel vari oxidationsmedlet är närvarande i något överskott i förhållande till den produkt som skall oxideras.

Beroende på tillverkningsbetingelserna och utgångsmaterialet erhåller man slutprodukten i fri form eller i form av dess syra-additionssalt. Så kan exempelvis erhållas basiska, neutrala eller blandsalt eventuellt också heminamono, sesqui eller polyhydrat. Syraadditionssalterna av de nya föreningarna kan överföras på känt sätt i fria föreningar t.ex. med basiska medel som alkalier eller jonbytare. Å andra sidan kan de erhållna fria baserna bilda salter med organiska eller oorganiska syror. För framställning av syraadditionssalter används särskilt sådana syror som kan bilda terapeutiskt användbara salter. Som sådana syror kan exempelvis nämnas: halogenvätesyror, svavelsyror, fosforsyror, salpetersyra, perklorsyra, alifatiska, alicykliska, aromatiska eller heterocykliska kol- eller sulfonsyror, som myr-, ättik-, propion-, bärnstens-, glykol-, mjölk-, äpple-, vin-, citron-, askorbin-, malein-, hydroximalein- eller pyrodruvsyra, fenylättik-, bensoe-, p-aminobensoe-, antranil-, p-hydroxibensoe-, salicyl- eller p-aminosalicylsyra, embonsyra, metansulfon-, etansulfon-, hydroxietansulfon-, etylensulfonsyra, halogenbensolsulfon-, toluolsulfon-, naftalinsulfonsyra eller sulfanilsyra; metionin, tryptofan, lysin eller arginin.

Dessa eller andra salter av de nya föreningarna som t.ex. pikrater kan också tjäna som rening av de erhållna fria baserna i det man överför de fria baserna till salter, avskiljer dessa och frigör åter baserna ur salterna. På grund av den nära relationen mellan de nya föreningarna i fri form och i form av dess salter är i de ovanstående och efterföljande bland fria föreningar till betydelse och ändamål i förekommande fall även inbegripna motsvarande salter.

De nya föreningarna kan med hänsyn till val av utgångsämnen och arbetssätt föreligga som optiska antipoder eller racemat eller, såvida man erhåller minst två asymmetriska kolatomer, också som isomerblandning (racematblandning).

Erhållna isomerblandningar (racematblandningar) kan på grund av fysikalisk-kemiska olikheter hos beståndsdelarna på känt sätt uppdelas i de båda stereoisomera (diastereomera) rena racematen exempelvis genom kromatografi och/eller fraktionerad kristallisation.

Erhållna racemat låter sig uppdelas enligt kända metoder exempelvis genom omkristallisation ur ett optiskt aktivt lösningsmedel med hjälp av mikroorganismer eller genom omsättning med en optiskt aktiv syra, som bildar salter med den racemiska föreningen och separation av på detta sätt erhållna salter, t.ex. på grund av deras olika löslighet, i dia-stereoisomerer ur vilka antipoderna kan friläggas genom inverkan av lämpliga medel. Särskilt vanliga optiskt aktiva syror är t.ex. D- och L-formerna av vinsyra, Di-*o*-toloylvinsyra, äpplesyra, mandelsyra, kamfersulfonsyra eller kinasyra. Lämpligen isolerar man den verksammare av de båda antipoderna.

Utgångsprodukterna är kända eller kan om de är nya erhållas genom kända metoder.

Den dagliga dosen av aktiv substans varierar betingat av administreringsslaget, men som allmän riktlinje betraktas vid peroral administrering tillförsel av 100-400 mg aktiv substans per dag och vid intravenös administrering 5-20 mg per dag.

Följande exempel illustrerar närmare förfarandet enligt uppfinningen. Temperaturer är givna i C-grader.

Utgångsmaterialen i exemplen som finns nedan framställdes i enlighet med följande.

En 1,2-diaminförening såsom *o*-fenylendiamin reagerades med kaliumetyl xantat (jfr Org. Synth. vol. 30 s 56) till bildning av 2-merkaptobensimidazol.

2-klormetylpyridin framställdes genom att reagera 2-hydroximetylpyridin med tionylklorid (jfr Arch. Pharma. vol. 26, s 448-51 (1956)).

2-klormetylbensimidazol framställdes genom att kondensera *o*-fenylen-diamin med klorättiksyra.

Nedanstående exempel I-VI illustrerar framställningen av den i förfarandet enligt uppfinningen använda mellanprodukten.

Exempel I

0,1 moler 4-metyl-2-merkaptobensimidazol löstes i 20 ml vatten och 200 ml etanol innehållande 0,2 moler natriumhydroxid. 0,1 moler 2-klormetylpyridinhydroklorid tillsattes och blandningen återloppskokades under 2 timmar. Den bildade natriumkloriden filtrerades av och lösningen indunstades i vakuum. Återstoden löstes i aceton och behandlades med aktivt kol. En ekvivalent mängd koncentrerad saltsyra tillsattes, varpå monohydrokloriden av 2-pyridylmetyltio-4-metyl-2-bensimidazol isolerades. Utbyte 0,05 moler, smältpunkt 137°C.

Den sålunda framställda föreningen oxiderades därpå i enlighet med exempel 1 nedan.

Exempel II

18,3 g 2-(2-pyridin)-metyltio-myrtsyra och 10,8 g o-fenylendiamin kokades under 40 minuter i 100 ml 4-n HCl. Blandningen kylades och neutraliserades med ammoniak. Den neutrala lösningen extraherades sedan med etylacetat. Den organiska fasen behandlades med aktivt kol och indunstades i vakuum. Återstoden löstes i aceton, varpå en ekvivalent mängd koncentrerad HCl tillsattes. Den utfällda hydrokloriden filtrerades av efter kylning och saltet rekristalliserades ur absolut etanol och något eter. Utbyte av 2-(2-pyridylmetyltio)-bensimidazol var 4,3 g. Den sålunda framställda föreningen oxiderades därpå i enlighet med exempel 1 nedan.

Exempel III

13,5 g (0,05 moler) 2-(2-pyridylmetyltio)-bensimidazolhydroklorid, 3,9 g (0,05 moler) acetylchlorid och 10,1 g (0,1 moler) trietylamin löstes i 100 ml acetonitril. Blandningen uppvärmdes på ett 40°C vattenbad under 30 minuter. Efter kylning filtrerades de bildade kristallerna av och suspenderades i vatten för att lösa trietylaminhydrokloriden. Återstoden 2-(2-pyridylmetyltio)-N-acetylbensimidazol filtrerades av. Utbyte 7,2 g (51 %), smältpunkt 119-124°C som bas. Den sålunda framställda föreningen oxiderades därpå i enlighet med exempel 1 nedan.

Exempel IV

4,82 g (0,02 moler) 2-(3-pyridylmetyltio)-bensimidazol och 1,5 g metylisocyanat återloppskokades i 150 ml toluen under 2 timmar.

Blandningen kylades, den bildade fällningen filtrerades av och omkristalliserades ur toluen. Utbytet av 2- $\overline{2}$ -pyridylmetyltio7-(N-metylkarbamoyl)bensimidazol var 4,5 g. Smältpunkt 135°C. Tioföreningen oxiderades till motsvarande sulfinylförening i enlighet med exempel 1.

Exempel V

12,0 g (0,05 moler) 2- $\overline{2}$ -pyridylmetyltio7-bensimidazol, 8,05 g (0,058 moler) K_2CO_3 , och 5,5 g (0,059 moler) 1-klor-2-propanon återloppsskokades i 200 ml acetonitril under 2 timmar. Lösningen filtrerades och indunstades. Återstoden 2- $\overline{2}$ -pyridylmetyltio7-(N-acetylmetyl)bensimidazol omkristalliserades ur koltetraklorid. Utbyte 8 g. Smältpunkt 115°C.

Tioföreningen oxiderades därefter till motsvarande sulfinylförening i enlighet med exempel 1.

Exempel VI

4,82 g (0,02 moler) 2- $\overline{2}$ -pyridylmetyltio7-bensimidazol och 4,05 g (0,04 moler) trietylamin löstes i 200 ml acetonitril. 2,52 g (0,022 moler) metylsulfonklorid i 20 ml acetonitril tillsattes dropvis, varefter lösningen fick stå över natt. Blandningen hällades ut över is, varvid produkten kristalliserade. Omkristallisation av 2- $\overline{2}$ -pyridylmetyltio7-(N-metylsulfonyl)bensimidazol skedde ur acetonitril. Utbyte 3,7 g. Smältpunkt 142°C.

Tioföreningen oxiderades för att ge motsvarande sulfinylförening i enlighet med exempel 1.

Exempel 1 (utföringsalternativ a)

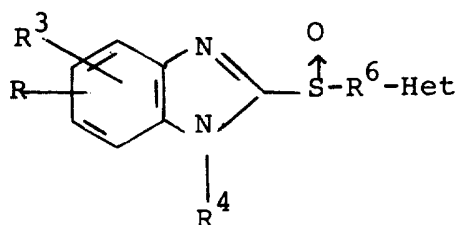
28,9 g 2- $\overline{2}$ -pyridylmetyltio7-bensimidazol löstes i 160 ml $CHCl_3$. 24,4 g m-klorperbensoesyra tillsattes portionsvis under omrörning och kylning (5°C). Efter 10 minuter filtrerades den utfällda m-klorbensoesyran av. Filtratet utspäddes med CH_2Cl_2 och tvättades med en Na_2CO_3 -lösning, torkades över Na_2SO_4 och indunstades i vakuum. Återstoden kristalliserade då de späddes med CH_3CN . 2- $\overline{2}$ -pyridylmetylsulfinyl7bensimidazol rekristalliserades ur CH_3CN . Utbyte 22,3 g. Smältpunkt 150-154°C.

Exempel 2-65

Framställningen skedde i enlighet med exempel 1. De framställda föreningarna är angivna i följande tabell 1.

Tabell 1

Föreningar framställda enligt formel I



Exempel	R ³	R	R ⁴	R ⁶	Het	Smp. °C
1	H	H	H	CH ₂	2-pyridyl	150-154
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-COCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	172
7	H	5-COOC ₂ H ₅	H	CH ₂	2-pyridyl	171
8	H	H	H	CH ₂	2-(5-metyl)-pyridyl	165
9	H	H	CH ₃	CH ₂	2-pyridyl	113
10	H	5-CN	H	CH ₂	2-pyridyl	200
11	H	5-(CH ₃) ₂ NCO	H	CH ₂	2-pyridyl	200
12	H	H	H	CH(CH ₃)	2-pyridyl	135
13	H	H	COOCH ₃	CH ₂	2-pyridyl	135
14	H	H	H	CH ₂	2-pyridyl	250
15	H	5-CH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	114
16	H	5-Cl	H	CH ₂	2-pyridyl	142
17	H	5-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂	2-pyridyl	135
18	H	5-C(CH ₃) ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	180
19	H	5-C ₃ H ₇	H	CH ₂	2-pyridyl	110
20	H	5-CH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyl)-pyridyl	145
21	H	5-Cl	H	CH ₂	2-pyridyl	163
22	H	H	H	CH(C ₂ H ₅)	2-pyridyl	134-142
23	H	5-Cl	H	CH(C ₂ H ₅)	2-pyridyl	51-59
24	H	5-C ₂ H ₅	H	CH(CH ₃)	2-pyridyl	144
25	H	H	-CONH(CH ₃)	CH ₂	2-pyridyl	140

Exempel	R ³	R	R ⁴	R ⁶	Het	Smp. °C
26	H	H	-SO ₂ CH ₃	CH ₂	2-pyridyl	144
27	H	H	H	CH ₂	2-(3-metyl)- pyridyl	190
28	H	5-CH ₃	H	CH ₂	2-(5-etyl)- pyridyl	138
29	H	H	H	CH ₂	2-(5-etyl)- pyridyl	152
30	H	4-Cl	H	CH ₂	2-pyridyl	163
31	H	H	H	CH/ $\overline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$	2-pyridyl	80
32	6-CH ₃	5-CH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	163
33	H	H	-CONH ₂	CH ₂	2-pyridyl	164
34	H	4-CH ₃	H	CH ₂	2-(4-metyl)- pyridyl	148
35	6-CH ₃	4-CH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyl)- pyridyl	140
36	H	5-COC ₂ H ₅	H	CH ₂	2-pyridyl	172
37	H	5-COC ₂ H ₅	H	CH ₂	2-(5-metyl)- pyridyl	172
38	H	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-(5-etyl)- pyridyl	162
39	H	5-C ₂ H ₅	H	CH ₂	2-(5-etyl)- pyridyl	118
40	H	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-(5-etyl)- pyridyl	93
41	H	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-(4-metyl)- pyridyl	134
42	7-CH ₃	4-CH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	119
43	H	4-CH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyl)- pyridyl	165
44	6-Cl	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	227
45	H	5-COOCH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyl)- pyridyl	160
46	H	5-C(CH ₃) ₃	H	CH ₂	2-(5-metyl)- pyridyl	190
47	6-CH ₃	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	190
48	6-CH ₃	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	172
49	6-CH ₃	5-COCH ₃	H	CH ₃	2-(5-metyl)- pyridyl	175
50	6-CH ₃	5-COOCH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyl)- pyridyl	180
51	4-CH ₃	5-CH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	143
52	H	4-COOCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	100
53	H	4-C ₂ H ₅	H	CH ₂	2-(5-metyl)- pyridyl	139

Exempel	R ³	R	R ⁴	R ⁶	Het	Smp. °C
54	4-CH ₃	6-COOCH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyl)-pyridyl	146
55	4-CH ₃	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyl)-pyridyl	200-210
56	6-CH ₃	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-(4-metyl)-pyridyl	162
57	H	5-F	H	CH ₂	2-(5-metyl)-pyridyl	175
58	H	5-OCH ₃	H	CH ₂	2-(5-metyl)-pyridyl	126-130
59	H	5-CF ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	150
60	6-CH ₃	5-COCH ₃	H	CH ₂	2-(5-etyl)-pyridyl	133
61	H	5-COOCH ₃	H	CH ₂	2-pyridyl	155
62	H	5-COOCH ₃	H	CH ₂	2-(5-etyl)-pyridyl	134
63	H	5-Br	H	CH ₂	2-pyridyl	157
64	H	5-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂	2-(5-metyl)-pyridyl	161
65	H	H	H	CH ₂	2-(6-klor)-pyridyl	167

Exempel 66 (utföringsalternativ b)

0,1 moler Li-metylsulfinylbensimidazol löstes i 150 ml bensen, varefter 0,1 moler 2-klorpyridin tillsattes och reaktionsblandningen återloppskokades under 2 timmar. Den bildade litiumkloriden filtrerades därefter av och lösningsmedlet avdunstades under vakuum. Återstoden kristalliserades från CH₃CN och rekristalliserades från samma lösningsmedel. Utbyte 0,02 moler 2-2-pyridylmetylsulfinyl-7-bensimidazol. Smältpunkt 151-154°C.

Biologisk effekt

Föreningarna framställda enligt uppfinningen besitter värdefulla terapeutiska egenskaper som magsyrapåverkande föreningar.

Sålunda användes en testteknik för föreningar med sekretorisk aktivitet på hund. Försöket utfördes i akut hundexperiment med modifierad perfusionsteknik. Med akut hundexperiment avses här ett experiment med vilket man bestämmer effekten hos sådana hundar som inte opererats för åstadkommande av magsyrasekretion, varvid sekretionen föranleds av tillfört pentagastrin. Magsyrasekretionen hos hundar måste stimuleras, eftersom hundar inte har en basal saltsyrasekretion.

Den sövda hundens mage försågs med en slang genom oesophagus för indroppning av vätska och en annan slang via den underbundna pylorus genom tolvfingertarmen för dränering av vätska. Koksaltlösning indroppades i en volym av 5 ml/kg kroppsvikt och indroppningsvätskan byttes var 15 minut.

De uppsamlade proven titrerades till pH 7,0 med 0,04-n NaOH med användning av en radiometer automatisk titrator och den avgivna syran titrerades per 15 minuter (uppsamlingsperioder).

Magsyrasekretion inducerades medelst pentagastrin i 1-2 μ g/kg per timme som ger ett submaximalt sekretoriskt svar.

Testföreningarna i 0,5 % "Methocel"-suspension gavs i tolvfingertarmen intill underbindningen minst 2 timmar efter tillslag av stimuleringen, då sekretionen hade nått en stadig nivå under tre på varandra följande 15 minuters perioder.

Magsyrasekretionssvaret noterades varvid det visade sig att bl.a. 2-[2-(pyridylmetyl)sulfinyl]-bensimidazol inhiberade magsyrasekretion till 90 % då den administrerades i en mängd av 1 mg per kg kroppsvikt.

Följande magsyrasekretionsinhiberande data (tabell 2) erhöles för ett antal föreningar testade enligt ovan beskrivna metod.

Tabell 2

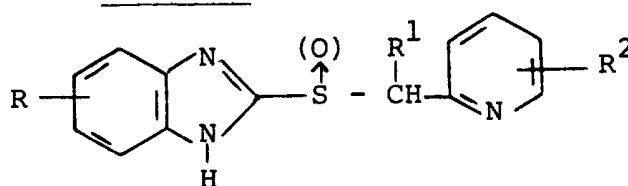
Förening	Dos mg/kg	% inhibering
Exempel 2	5	94
3	5	50
4	10	41
7	5	8
12	5	96
12	1	37
15	5	95
15	1	50
16	5	35
17	10	80
19	5	15
20	5	>75
22	5	80
22	2	65

Förening	Dos mg/kg	% inhibering
Exempel 24	5	60
27	5	>75
28	5	95
29	5	90
30	5	30

Aktiviteten hos föreningar framställda med förfarandet enligt uppfinningen jämfördes med föreningar enligt FI-patentet 59 590. Experimentet utfördes såsom beskrivits ovan för pentagastrin-stimulerade hundar.

I nedanstående tabell 3 anges procentinhibering och dosen aktiv substans.

Tabell 3

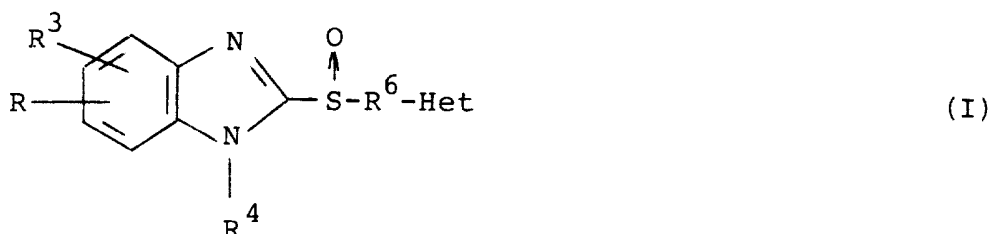


Substituent			Effekt-dos (Pentagastrinstimulerad hund)	
R	R ¹	R ²	-S-sulfid (FI-patent 59 590)	-S-sulfoxid ↓ O (förening enligt formel I)
H	H	5-CH ₃	~ 25 % 20 mg/kg	96 % 5 mg/kg
H	CH ₃	H	~ 25 % 20 "	96 % "
4-CH ₃	H	H	60 % 10 "	90 % "
5-CH ₃	H	H	75 % 20 "	90 % "
4,6-diCH ₃	H	H	36 % 20 "	94 % "
5-C ₂ H ₅	H	H	75 % 10 "	75 % "
5-CH(CH ₃) ₂	H	H	25 % 5 "	77 % "
5-OCH ₃	H	H	34 % 20 "	83 % "
5-Cl	H	H	± 0 % 20 "	81 % "
5-Br	H	H	50 % 20 "	60 % "
4-CH ₃ , 6-Cl	H	H	40 % 20 "	40 % "
H	H	H	ED ₅₀ ≈ 2 mg/kg	ED ₅₀ ≈ 0,5 mg/kg

Såsom framgår av resultaten i tabell 3 är sulfoxiderna framställda enligt föreliggande uppfinning mycket mer potenta än sulfiderna, kända genom FI-patentet, vilket framgår av de högre inhiberingstalen och av de genomgående lägre administrerade doserna.

Patenttivaatimukset

1. Analogiamenetelmä uusien vatsahapon eritystä estävien 2-(2-pyridyylimetyylisulfinyyli)-bentsimidatsolijohdannaisten tai näiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



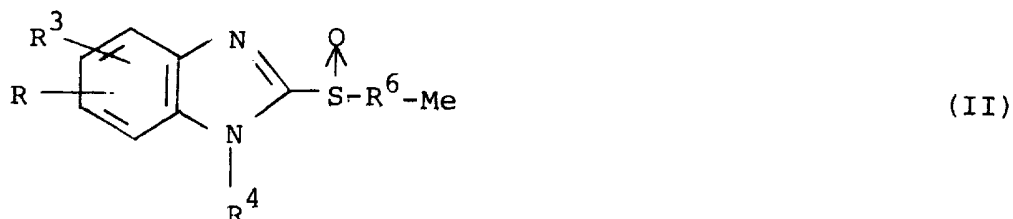
jossa R ja R³ ovat samanlaisia tai erilaisia ja ovat vety, C₁₋₄ alkyyli, halogeeni, syano, C₂₋₅ karbalkoksi, karbamoyyli, C₂₋₅ karbamoyylialkyyli, C₁₋₄ alkoksi, trifluorimeytyyli tai C₁₋₄ alkanoyyli missä hyvänsä asemassa, R⁴ on vety, C₁₋₄ alkyyli, C₂₋₅ karbalkoksi, karbamoyyli, C₂₋₅ alkyylikarbamoyyli, tai C₁₋₄ alkyyლისulfonyyli, R⁶ on suora tai haarautunut C₁₋₄ alkyyli, jolloin kuitenkin S ja Het ryhmän välillä on korkeintaan yksi metyleeniryhmä, ja Het on 2-pyridyyli, joka voi olla substituoitu yhdellä C₁₋₄ alkyyllillä tai yhdellä halogeenilla, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jolla on kaava XX

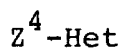


jossa R, R³, R⁴, R⁶ ja Het tarkoittavat samaa kuin edellä, hapetetaan, tai

b) yhdiste, jolla on kaava II



jossa R, R³, R⁴ ja R⁶ tarkoittavat samaa kuin edellä ja Me on K, Na tai Li, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



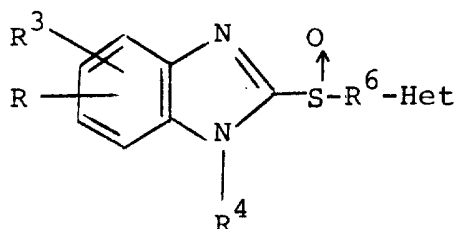
(III)

jossa Het tarkoittaa samaa kuin edellä ja Z⁴ on reaktiokykyinen esteröity hydroksiryhmä, minkä jälkeen kaavan I mukainen emäs haluttaessa muutetaan happoadditiosuolaksi tai haluttaessa vapautetaan happoadditiosuolasta.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktiokykyinen esteröity hydroksiryhmä on halogeeni-atomia, edullisesti kloori.

Patentkrav

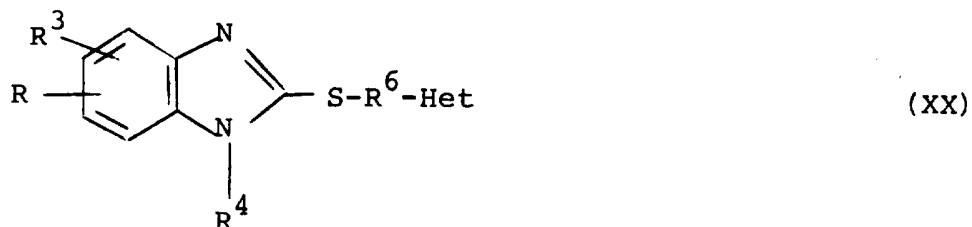
1. Analogiförfarande för framställning av nya 2-(2-pyridyl-metylsulfinyl)-bensimidazolderivat med magsyrasekretions-inhiberande verkan av den allmänna formeln I



vari R och R³ är samma eller olika och är väte, C₁₋₄ alkyl, halogen, cyano, C₂₋₅ karbalkoxi, karbamoyl, C₂₋₅ karbamoyl-alkyl, C₁₋₄ alkoxi, trifluormetyl eller C₁₋₄ alkanoyl i valfri position, R⁴ är väte, C₁₋₄ alkyl, C₂₋₅ karbalkoxi, karbamoyl, C₂₋₅ alkylkarbamoyl, eller C₁₋₄ alkylsulfonyl, R⁶ är rak eller grenad C₁₋₄ alkyl, varvid dock högst en metylengrupp förefinns mellan S och Het, och Het är 2-pyridyl, vilken kan vara substituerad med en C₁₋₄ alkyl eller en halogen, eller syraadditionssalter därav, k ä n n e - t e c k n a t av att

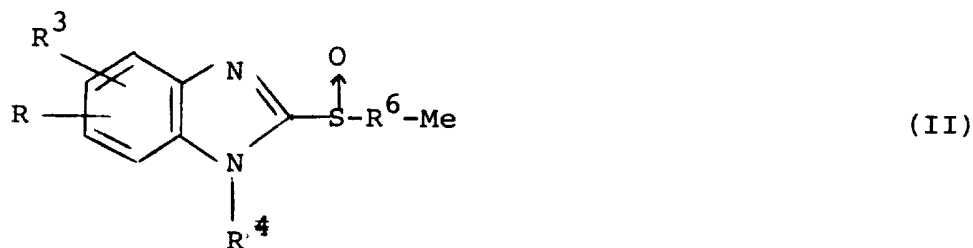
63756

a) en förening med formeln XX



vari R , R^3 , R^4 , R^6 och Het har samma betydelse som angivits ovan, oxideras eller

b) en förening enligt formeln II



vari R , R^3 , R^4 och R^6 har samma betydelse som givits ovan och Me är K, Na eller Li, omsätts med en förening med formeln III



vari Het har samma betydelse som givits ovan och Z^4 är en reaktiv förestrad hydroxigrupp, varefter basen med formeln I, om så önskas, omvandlas till ett syraadditionssalt eller, om så önskas, frigörs från ett syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t av att en reaktiv förestrad hydroxigrupp är en halogenatom, företrädesvis klor.

Viltejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 59 590 (C 07 D 401/12).