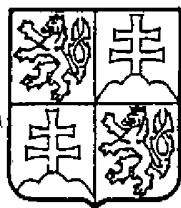


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 01894-91.V

(13) A3

5(51) C 07 D 235/28,
A 61 K 31/415

(22) 20.06.91

(32) 20.06.90

(31) 90/9002206

(33) SE

(40) 15.04.92

(71) Aktiebolaget Astra, Södertälje, SE

(72) Brändström Arne Elof, Göteborg, SE
Lindberg Per Lennart, Askim, SE
Sundén Gunnel Elisabeth, Göteborg, SE

(54) Substituované benzimidazoly, způsob jejich výroby
a jejich farmaceutické použití

(57) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 , které jsou navzájem odlišné, každý znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $-C(O)-R^6$, přičemž jeden ze substituentů R^1 a R^2 vždy představuje skupinu vzorce $-C(O)-R^5$, kde R^5 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, R^3 znamená skupinu vzorce $-CH_2OOCOR^7$, kde R^7 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu, R^4 a R^6 jsou stejné nebo rozdílné a jsou zvoleny z methylové skupiny, ethylové skupiny nebo skupiny vzorce A, B a $-CH_2CH_2OCH_3$, nebo R^4 a R^6 tvoří dohromady se sousedícím atomem kyslíku připojeným k pyridinovému kruhu a atomem uhlíku v pyridinovém kruhu, kde část tvořená substituenty R^1 a R^2 představuje skupinu vzorce $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ nebo $-CH_2-$, stejně jako farmaceutické prostředky obsahující takovéto sloučeniny jako účinnou látku. Sloučeniny obecného vzorce I se vyrábějí reakcí výchozích pyridylbenzimidazolů s alkylochloremethylkarbonátem, benzylchloremethylkarbonátem nebo sloučeninou vzorce $X-C(O)-O-R^8$, popřípadě oxidací pyridylbenzimidazolů. Vyrobené sloučeniny se používají pro inhibici sekrece žaludeční kyseliny nebo ošetřování gastrointestinálních zánětlivých chorob u savců včetně člověka.

Substituované benzimidazoly, způsob jejich výroby a jejich farmaceutické použití

Oblast techniky

Předmět tohoto vynálezu se týká nových sloučenin, které zabírají exogenně nebo endogenně stimulované sekreci žaludeční kyseliny a tak se mohou používat při prevenci a ošetřování vředu zažívacího ústrojí.

Přednost vynálezu se také týká použití sloučenin podle vynálezu k výrobě léčiva pro inhibici sekrece žaludeční kyseliny u savců včetně člověka. Z obecnějšího hlediska se sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou používat k výrobě léčiva, které slouží k prevenci a ošetřování gastrointestinálních zánětlivých chorob a chorob souvisejících se žaludeční kyselinou u savců včetně člověka, jako gastritidy, žaludečního vředu, dvanácterníkového vředu, refluxní esofagitidy a Zollinger-Ellisonova syndromu. Kromě toho se sloučeniny mohou používat k výrobě léčiva pro ošetřování jiných gastrointestinálních chorob, kde je žádoucí gastrický anti-sekreční účinek, například u pacientů trpících gastroinomií a u pacientů s akutním krvácením gastrointestinálního vředu.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou používat u pacientů, jejichž stav vyžaduje intenzivní péči a při preoperační a postoperační péči bránící vdechnutí kyseliny a také proti tvorbě vředů v důsledku stresu. Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou rovněž používat pro ošetřování nebo profylaxi zánětlivých stavů u savců včetně člověka, zvláště stavů souvisejících s lysozymovými enzymy. Stavy, které se mohou zvláště uvést, jsou reumatoidní artritida a dna. Sloučeniny jsou také vhodné pro ošetřování chorob souvisejících s chorobami kostního metabolismu, stejně jako ošetřování zeleného zákalu očního.

Vynález se také týká farmaceutických prostředků,

které obsahují sloučeninu podle tohoto vynálezu jako účinnou látku. Z dalšího hlediska se vynález týká způsobu výroby takových nových sloučenin. Použití účinných sloučenin pro výrobu farmaceutických prostředků k léčebnému využití je naznačeno výše.

Zvláštní předmět tohoto vynálezu se týká sloučenin s vysokou hladinou biologické dostupnosti. Sloučeniny podle vynálezu také projevují dobré vlastnosti související se stabilitou v neutrální a kyselé oblasti hodnot pH a dobrou účinností s ohledem na inhibici sekrece žaludeční kyseliny. Sloučeniny podle tohoto vynálezu neblokují absorpci (akumulaci) jodu v štítné žláze.

Dosavadní stav techniky

Benzimidazolové deriváty určené pro inhibici sekrece žaludeční kyseliny jsou popsány v řadě patentových spisů. Z nich je možné uvést britské patenty č. 1 500 043 a 1 525 958, US patenty č. 4 182 766, 4 255 431 a 4 599 347, belgický patent č. 898 880, evropské patenty č. 124 495, 208 452, 221 041, 279 149 a 176 308 a Derwent abstrakt 87-294 449/42. Benzimidazolové deriváty navržené pro použití při ošetřování nebo prevenci zvláštních gastrointestinálních zánětlivých onemocnění jsou zmíněny v US patentu č. 4 359 465.

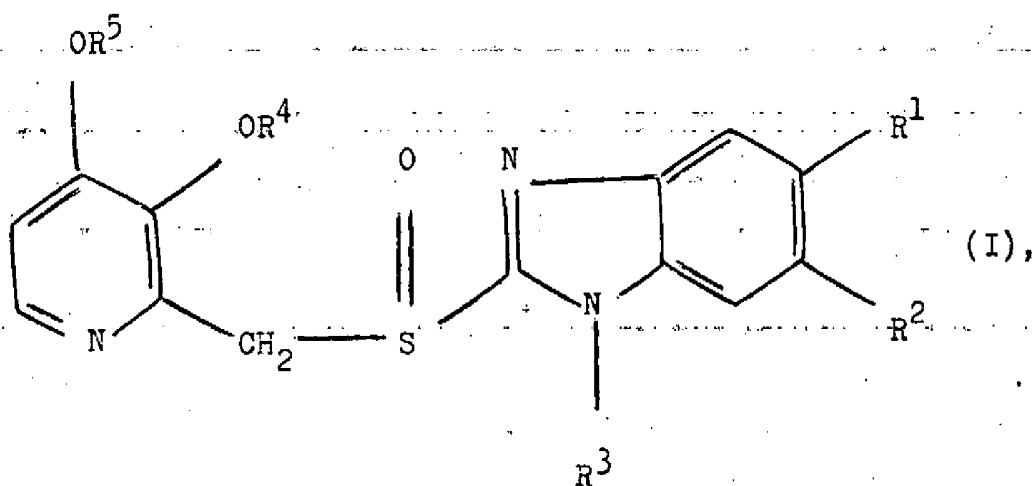
Dříve bylo předneseno na několika přednáškách pořádaných společnostmi, kde původci tohoto vynálezu pracují, že thyroideální toxicita závisí na tom, zda sloučeniny jsou lipofilní nebo zda tomu tak není. Původci nyní neočekávaně zjistili, že lipofilnost není rozhodujícím parametrem. Nárokované sloučeniny, které zahrnují spíše hydrofilní sloučeniny, neprojevují žádný thyroideální toxický účinek a současně mají vysoký inhibiční účinek na sekreci kyseliny, dobrou biologickou dostupnost a stabilitu.

Podstata vynálezu

Sloučeniny obecného vzorce I jsou účinné jako in-

hibitory sekrece žaludeční kyseliny u savců včetně člověka a kromě toho neblokují absorpci jodu v štítné žláze. Bylo také nalezeno, že sloučeniny dále uvedeného obecného vzorce I mají vysokou biologickou dostupnost. Kromě toho sloučeniny podle vynálezu projevují vysokou chemickou stabilitu v roztocích, které mají kyselou nebo neutrální hodnotu pH. Vysoká chemická stabilita také v kyselé oblasti hodnot pH způsobuje, že sloučeniny jsou vhodné pro perorální prostředky, které nejsou opatřeny enterálním povlakem.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mají obecný vzorec I



ve kterém

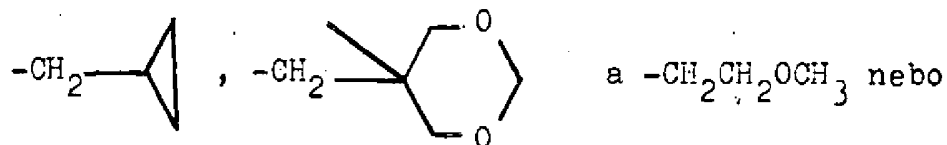
R¹ a R², které jsou navzájem odlišné, každý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce -C(O)-R⁶, přičemž jeden ze substituentů R¹ a R² vždy představuje skupinu vzorce -C(O)-R⁶,

kde R⁶ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R^3 znamená skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{OCOOR}^7$,

kde R^7 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu,

R^4 a R^5 jsou stejné nebo rozdílné a jsou zvoleny z methylové skupiny, ethylové skupiny nebo skupiny vzorců



R^4 a R^5 tvoří dohromady se sousedícím atomem kyslíku připojeným k pyridinovému kruhu a atomem uhlíku v pyridinovém kruhu kruh, kde část tvořená substituenty R^4 a R^5 představuje skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2-$.

Je třeba vzít v úvahu, že výrazy "alkylová skupina" a "alkoxy skupina" zahrnují struktury s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

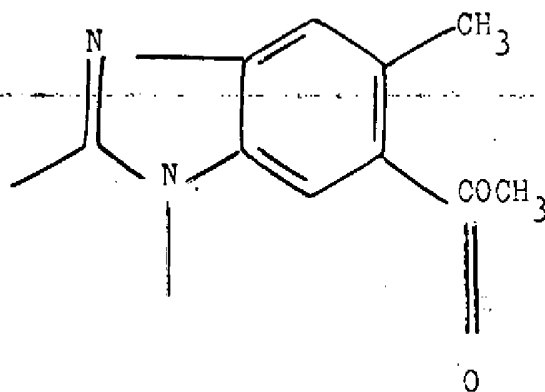
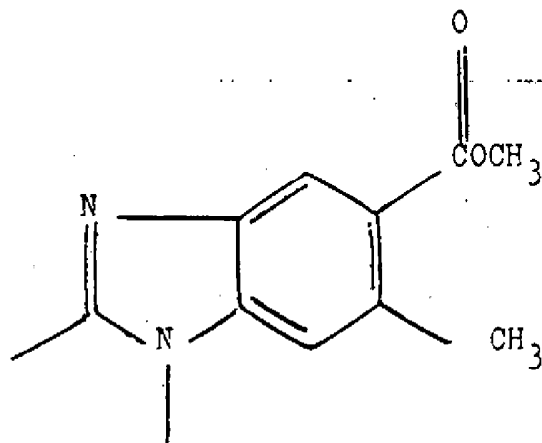
Strukturní isomery podle vynálezu, popsané v příkladech 1 až 6, se mohou používat odděleně nebo v ekvivalentních nebo neekvivalentních směsích.

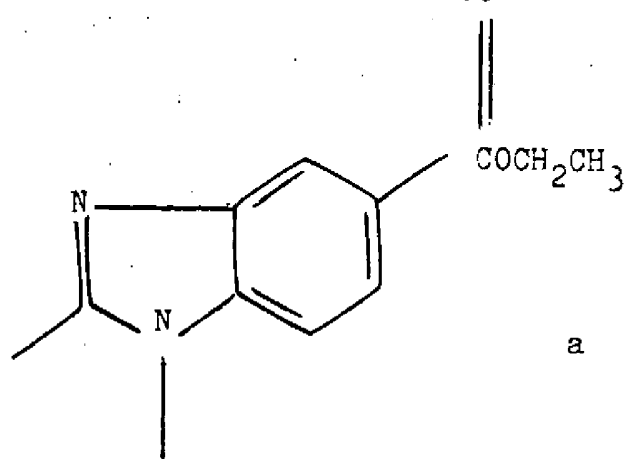
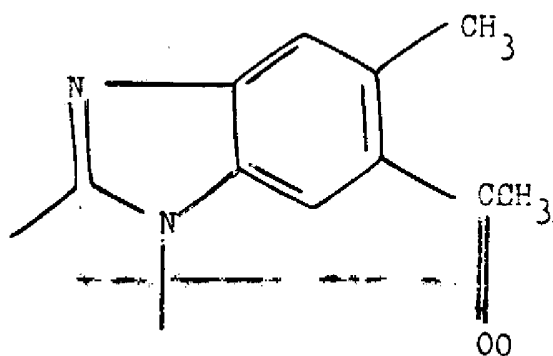
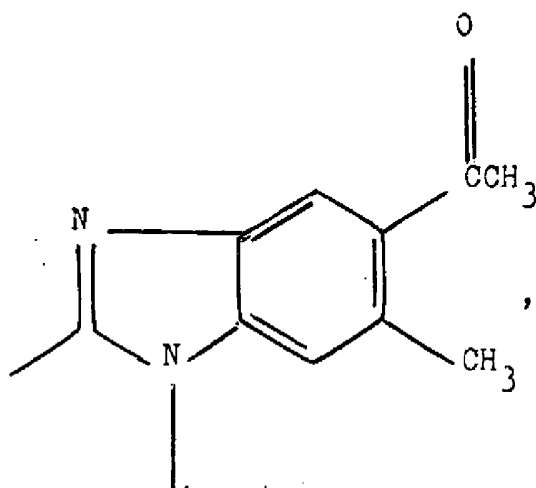
Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I mají asymetrický střed na atomu síry, to znamená, že se mohou vyskytovat jako dva optické isomery (enantiomery) nebo jestliže také obsahují jeden nebo větší počet asymetrických atomů uhlíku, sloučeniny mohou mít dvě nebo více diastereomerních forem, z nichž každá existuje ve dvou enantiomerních formách. Jak čisté enantiomery, tak racemické směsi (50 % každého enantiomeru) a neekvivalentní směsi dvou enantiomerů spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Je také třeba uznat, že všechny mož-

né diastereomerní formy (čisté enantiomery nebo racemické směsi) spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

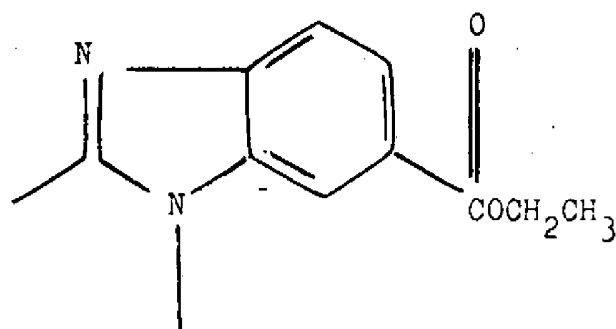
Výhodnými skupinami sloučenin obecného vzorce I jsou tyto sloučeniny:

1. Sloučeniny, kde R^3 představuje skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{OCOOCH}_2\text{CH}_3$.
2. Sloučeniny, kde R^1 a R^2 jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, methylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, kde R^6 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.
3. Zvláště výhodnými benzimidazolovými strukturami jsou skupiny vzorce





a



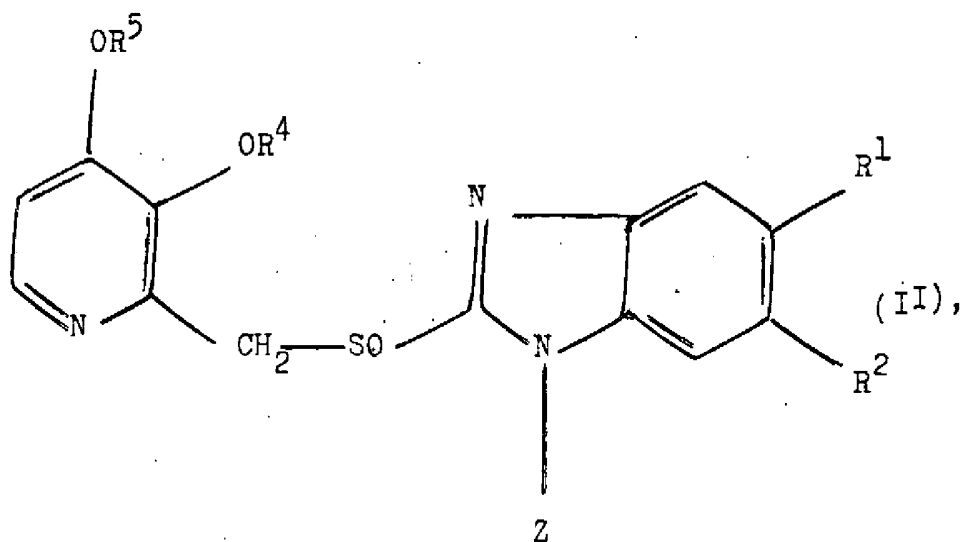
4. Zvláště výhodné jsou sloučeniny, kde R^4 a R^5 znamená methylovou skupinu.
5. Zvláště výhodné zvláštní sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny shrnuté v tabulce uvedené dále.

R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
CH_3	$C(O)OCH_3$	$CH_2OCOOCH_2CH_3$	CH_3	CH_3
$C(O)OCH_3$	CH_3	$CH_2OCOOCH_2CH_3$	CH_3	CH_3
CH_3	$C(O)CH_3$	$CH_2OCOOCH_2CH_3$	CH_3	CH_3
$C(O)CH_3$	CH_3	$CH_2OCOOCH_2CH_3$	CH_3	CH_3

Předpokládá se, že sloučeniny obecného vzorce I se metabolizují na odpovídající sloučeniny, kde R^3 znamená atom vodíku, předtím než se projeví jejich účinek.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou vyrábět způsoby, které se uvádějí dále.

a) Sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1, R^2, R^4 a R^5 mají významy uvedené pod obecným vzorcem I a

Z znamená buď kation kovu, jako je Na^+ , K^+ , Li^+ nebo Ag^+ nebo kvarterní amoniový ion, jako je tetrabutylamoniový ion,

se nechá reagovat s chlormethylkarbonátem nebo benzylchloromethylkarbonátem.

b) Sloučenina obecného vzorce II, ve kterém R^1, R^2, R^4 a R^5 mají významy uvedené pod obecným vzorcem I a Z představuje hydroxymethylovou skupinu, se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

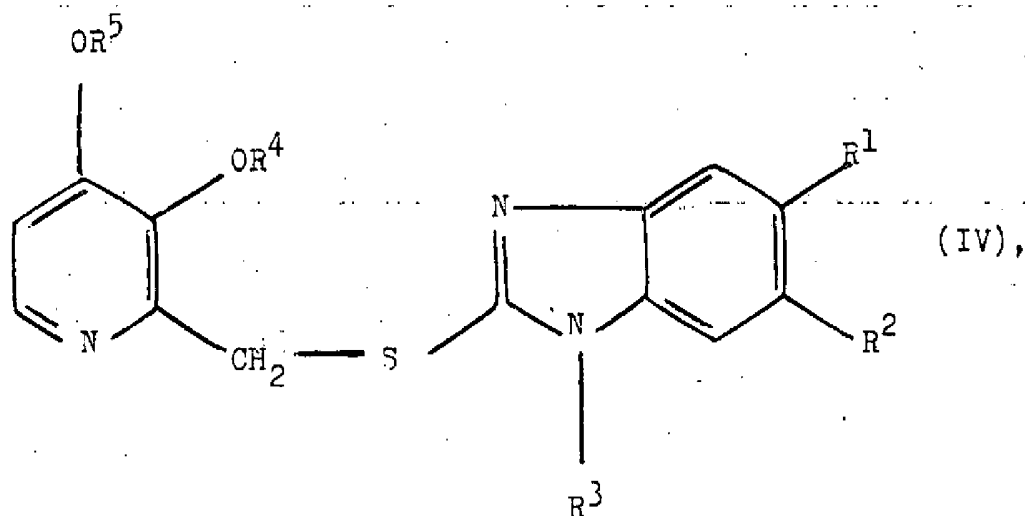
R^7 má význam uvedený výše a

X představuje atom chloru, zbytek imidazolu, p-nitro-fenoxyskupinu nebo funkčně ekvivalentní skupinu,

v přítomnosti vhodné báze, jako je triethylamin.

Reakce popsané pod a) a b) se účelně provádějí pod ochrannou atmosférou v nepřítomnosti vody. Vhodnými rozpouštědly jsou uhlovodíky, jako je toluen nebo benzen nebo halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid nebo chloroform nebo aceton, acetonitril nebo dimethylformamid. Reakce se mohou provádět za teploty, která je mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi.

c) Sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají významy uvedené pod obecným vzorcem I,

se oxiduje.

Tato oxidace se může provádět za použití oxidačního činidla, jako je kyselina dusičná, peroxid vodíku (případě v přítomnosti vanadiových sloučenin), peroxykyseliny,

perestery, ozon, oxid dusičitý, jodosobenzen, N-halogen-sukcinimid, 1-chlorbenzotriazol, terc.-butylhypochlorit, diazabicyklo[2,2,2]oktanový komplex s bromem, jodistan sodný, oxid seleničitý, oxid mangančitý, kyselina chromová, dusitan ceričito amonný, brom, chlor a sulfurylchlorid. Oxidace obvykle probíhá v rozpouštědle, jako jsou halogenované uhlovodíky, alkoholy, ethery a ketony.

Oxidace se může také provádět enzymaticky, za použití oxidujícího enzymu nebo mikrobioticky, za použití vhodného mikroorganismu. Získané strukturní isomery se mohou dělit pomocí krystalizace nebo chromatograficky.

Získané racemáty se mohou dělit známými způsoby, například rekrytalizací z opticky aktivního rozpouštědla. V případě racemické diastereomerní směsi se tato směs může rozdělit na čisté diastereomerní enantiomery pomocí chromatografie nebo frakční krystalizace.

Výchozí látky používané pro způsoby a) až c) jsou v některých případech neznámé sloučeniny. Avšak tyto dosud nepopsané sloučeniny se mohou získat způsoby, které jsou o sobě známe.

Alkylchlormethylkarbonát a benzylchlormethylkarbonát se mohou získat z příslušného alkoholu zpracováním s chlormethyl-chloroformiátem v přítomnosti pyridinu.

Meziprodukty obecného vzorce II, ve kterém Z představuje hydroxymethylovou skupinu, se dostanou reakcí odpovídajícího derivátu benzimidazolu, který obsahuje atom vodíku v poloze 1 na atomu dusíku, s formaldehydem.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce III se mohou

získat známými způsoby, například z alkoholu obecného vzorce



ve kterém

R^7 má význam uvedený výše,

na který se působí fosgenem, 1,1¹-karbonyldiimidazolem nebo p-nitrofenylchlorformiátem.

Ke klinickému použití se sloučenina podle tohoto vynálezu zpracovává na farmaceutické prostředky pro perorální, rektální nebo jiné způsoby podání. Farmaceutický prostředek obsahuje sloučeninu podle vynálezu obvykle v kombinaci s nosičem (nosnou látkou), který je přijatelný z farmaceutického hlediska. Nosič může být ve formě pevné látky, polopevný nebo může být kapalným ředidlem nebo kapslí. Farmaceutické prostředky jsou dalším předmětem tohoto vynálezu. Obvyklé množství účinné sloučeniny je od 0,1 do 95 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost prostředku a v prostředcích pro perorální podání činí od 1 do 50 % hmotnostních.

Při výrobě farmaceutických prostředků obsahujících sloučeninu podle tohoto vynálezu ve formě dávkových jednotek pro perorální podání se zvolená sloučenina může smíchat s pevným práškovým nosičem, jako je laktóza, sacharóza, sorbitol, manitol, škrob, amylopektin, deriváty celulózy, želatina nebo jiný vhodný nosič, stabilizujícími látkami, jako jsou alkalické sloučeniny, například uhličitany, hydroxidy a oxidy sodíku, draslíku, vápníku, hořčíku a podobně, stejně jako s kluznými látkami, jako je stearát hořečnatý, stearát vápenatý, stearyl-fumarát sodný a polyethylenglykolové vosky. Směs se potom zpracuje na granule nebo slisuje do tablet. Granule a tablety se mohou povlékat enterálním povlakem, který chrání účinnou látku před degradací katalýzovanou kyselinou, pokud

dávková forma setrvává v žaludku. Enterální povlaky se volí z farmaceuticky přijatelných materiálů pro enterální povlaky, například z včelího vosku, šelaku nebo aniontových filmotvorných polymerů, jako je acetát ftalát celulózy, ftalát hydroxypropyl-methylcelulózy, částečně methylesterifikované polymery kyseliny methakrylové a podobně, s výhodou v kombinaci s vhodným plastifikátorem. K povlakům se mohou přidávat různá barviva, aby se rozlišilo mezi tabletami s rozdílnými účinnými látkami nebo s rozdílným množstvím účinné látky, která je v tabletě přítomna. Obdobně se může postupovat u granulí.

Měkké želatinové kapsle se mohou vyrábět jako kapsle obsahující směs účinné látky podle tohoto vynálezu, rostlinného oleje, tuku nebo jiného vhodného prostředku pro měkké želatinové kapsle. Měkké želatinové kapsle mohou být také enterálně povlečené, jak je popsáno svrchu. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granule nebo enterálně povlečené granule účinné látky. Tvrdé želatinové kapsle mohou také obsahovat účinnou látku v kombinaci s pevným práškovým nosičem, jako je laktóza, sacharóza, sorbitol, manitol, bramborový škrob, amylopektin, deriváty celulózy nebo želatina. Tvrdé želatinové kapsle se mohou enterálně povlékat, jak je popsáno svrchu.

Dávkové jednotky pro rektální podání se mohou vyrábět ve formě čípků, které obsahují účinnou látku smíchanou s neutrálním tukovým základem nebo se mohou vyrábět ve formě želatinových rektálních kapslí, které obsahují účinnou látku ve směsi s rostlinným olejem, parafinovým olejem nebo jiným vhodným pomocným prostředkem pro želatinové rektální kapsle, nebo se mohou vyrábět ve formě mikroklyzmy pro okamžité použití, popřípadě se mohou vyrábět ve formě suché mikroklyzmy, která se rekonstituuje ve vhodném rozpouštědle těsně před podáním.

Kapalné prostředky pro perorální podání se mohou

vyrábět ve formě sirupů nebo suspenzí, například roztoků nebo suspenzí, které obsahují od 0,2 do 20 % hmotnostních účinné látky, přičemž zbytek sestává z cukru, cukrových alkoholů a směsi ethanolu, vody, glycerolu, propylenglykolu a/nebo polyethylenglykolu. Pokud je to žádoucí, kapalně prostředky mohou obsahovat barviva, ochucovadla, sacharin, karboxymethylcelulózu nebo jiná zahušťovadla. Kapalně prostředky pro perorální podání se také mohou vyrábět ve formě suchých prášků, které se rekonstituují s vhodným rozpouštědlem před použitím.

Obvyklá denní dávka účinné látky bude záviset na různých okolnostech, jako například na individuálních požadavcích každého pacienta, způsobu podání a chorobě. Obecně perorální dávka bude v rozmezí od 5 do 500 mg účinné látky za den.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je ilustrován příklady, které se uvádějí dále.

Příklad 1

Způsob výroby 5-karbmethoxy-6-methyl-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonátu a 6-karbmethoxy-5-methyl-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonátu, jako isomerní směsi

K suspenzi 0,45 g (1,1 mmol) 5-karbmethoxy-6-methyl-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 0,25 g (1,8 mmol) bezvodého uhličitanu draselného ve 45 ml bezvodého acetonitrilu se přidá 0,21 g (1,5 mmol) chlormethyl-ethyl-karbonátu rozpuštěného v 5 ml acetonitrilu.

trilu. Reakční směs se míchá za teploty místnosti přes noc. Rozpouštědlo se potom odpaří za sníženého tlaku a odparek se zředí methylenchloridem a vodou. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem sodným. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se dostane surová látka, která se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 0,94 g žlutého oleje, který pomalu krystaluje. Rekrytalizací z ethanolu se dostane 0,25 g sloučenin pojmenovaných v nadpise ve formě isomerní směsi. Výtěžek činí 44 % teorie.

Hodnoty NMR spektra pro vyrobené sloučeniny jsou uvedeny dále.

Příklad 2

Způsob výroby 6-karbomethoxy-5-methyl-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonátu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se dostane krystalizací isomerní směsi, získané v příkladě 1, z ethanolu.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad 3

Způsob výroby 5-acetyl-6-methyl-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonátu a 6-acetyl-5-methyl-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonátu, jako isomerní směsi

K magneticky míchané suspenzi 0,48 g (3,47 mmol) bezvodého uhličitanu draselného v 80 ml vysušeného acetonitrilu se přikape 0,80 g (2,14 mmol) 5-acetyl-6-methyl-2-

- [/(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 0,39 g (2,8 mmol) chlormethyl-ethyl-karbonátu rozpuštěného v 10 ml acetonitrilu. V míchání se pokračuje za teploty místnosti po dobu 20 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí v methylenchloridu. Methylenchloridový roztok se promyje vodou a vysuší bezvodým síranem sodným. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se dostane surová látka, která se chromatografuje na silikagelu za eluování ethylacetátem. Získá se 0,63 g takřka bílé krystalické pevné látky. Tato látka se rekrystaluje z ethylacetátu a dostane se 0,50 g sloučenin pojmenovaných v nadpise, které tvoří isomerní směs. Výtěžek činí 49 % teorie.

Hodnoty NMR spekter vyrobených látek jsou uvedeny dále.

Příklad 4

Způsob výroby 5-acetyl-6-methyl-2-[/(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)-methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonátu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se izoluje z isomerní směsi získané v příkladě 3 chromatograficky na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu a acetonitrilu v poměru 6:4 jako elučního činidla. Sloučenina pojmenovaná v nadpise se krystaluje z ethanolu.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad 5

Způsob výroby 6-acetyl-5-methyl-2-[/(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)-methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonátu

Sloučenina pojmenovaná v nadpise se izoluje z iso-

merní směsi získané v příkladě 3 chromatograficky na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu a acetonitrilu v poměru 6:4 jako elučního činidla. Sloučenina pojmenovaná v nadpise se krystaluje z ethanolu.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad 6

Způsob výroby 5-karbethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonátu a 6-karbethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonátu, jako isomerní směsi

K suspenzi 0,28 g (0,72 mmol) 5-karbethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazolu a 0,16 g (1,2 mmol) bezvodého uhličitanu draselného ve 20 ml vysušeného acetonitrilu se přidá 0,16 g (1,2 mmol) chlormethyl-ethyl-karbonátu rozpuštěného ve 2 ml vysušeného acetonitrilu. Vzniklá směs se míchá za teploty místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odpaří a surová látka se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Krystalizací z ethanolu se dostane sloučeniny pojmenované v nadpise ve formě isomerní směsi o hmotnosti 0,13 g. Výtěžek činí 37 % teorie.

Hodnoty NMR spekter vyrobených sloučenin jsou uvedeny dále.

Tabulka 1

Příklad	Rozpouštědlo	NMR spektrum δ ppm
1	CDCl_3 (300 MHz)	1,20-1,30 (m, 3H), 2,70 (s, 1,8 H), 2,75 (s, 1,2 H), 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, 0,6 H), 7,65 (s, 0,4 H), 8,10 (d, 1H), 8,20 (s, 0,4 H), 8,40 (s, 0,6 H)
2	CDCl_3 (300 MHz)	1,30 (t, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,95 (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)
3	CDCl_3 (300 MHz)	1,30 (t, 3H), 2,60-2,70 (m, 6H), 3,85-3,90 (m, 6H), 4,25 (q, 2H), 4,85-5,05 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,45 (s, 0,7H), 7,60 (s, 0,3 H), 8,05 (s, 0,3H), 8,10 (d, 1H), 8,20 (s, 0,7H)
4	CDCl_3 (300 MHz)	1,30 (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 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 (300 MHz)	1,30 (t, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,90 (s, 3H)

Tabulka 1 - pokračování

<u>Příklad</u>	<u>Rozpouštědlo</u>	<u>NMR spektrum δ ppm</u>
		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 (300 MHz)	1,30 (m, 3H), 1,45 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,90 (s, 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).

Způsob výroby meziproduktů

Příklad I1

Způsob výroby 5-karbmethoxy-6-methyl-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/thio]-1H-benzimidazolu

0,67 g (0,003 mol) 5-karbmethoxy-6-methyl-2-merkapto-1H-benzimidazolu a 0,12 g (0,003 mol) hydroxidu sodného v 0,6 ml vody se rozpustí v 15 ml methanolu. K roztoku se přidá přibližně 0,0036 mol hydrochloridu 3,4-dimethoxy-2-chlormethylpyridinu, jako surové látky, v 10 ml methanolu a 0,144 g (0,0036 mol) hydroxidu sodného v 0,72 ml vody. Směs se zahřeje na teplotu zpětného toku a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje po dobu 1 hodiny. Poté se odpaří methanol a surová látka se čistí na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 98:2, jako elučního činidla. Získá se 1,03 g čisté sloučeniny pojmenované v nadpise. Výtěžek činí 92 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I2

Způsob výroby 5-karbmethoxy-6-methyl-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazolu

1,03 g (0,00276 mol) 5-karbmethoxy-6-methyl-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/thio]-1H-benzimidazolu se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu. K roztoku se přidá 0,46 g (0,0055 mol) hydrogenuhlíčitanu sodného rozpuštěného v 10 ml vody a směs se ochladí na teplotu +2 °C. K ochlazené směsi se za míchání přikape 0,62 g (0,0025 mol) kyseliny m-chlorperbenzoové (69,5%) rozpuštěné v 5 ml methylenchloridu. V míchání za teploty +2 °C se pokračuje po dobu 15 minut. Po

oddělení vrstev se organická vrstva extrahuje třikrát vždy 15 ml (0,009 mol) 0,2-molárního roztoku hydroxidu sodného. Poté se vodné roztoky spojí a neutralizují 0,56 ml (0,009 mol) methylformiátu v přítomnosti 25 ml methylenchloridu. Po oddělení organické vrstvy se tato vrstva vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se krystaluje z 10 ml acetonitrilu. Dostane se 0,68 g sloučeniny pojmenované v nadpise. Výtěžek činí 70 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I3

Způsob výroby 5-acetyl-6-methyl-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)-methyl/thio]-1H-benzimidazolu

4,2 g (20 mmol) 5-acetyl-6-methyl-2-merkapt-1H-benzimidazolu a 0,8 g (20 mmol) hydroxidu sodného v 1 ml vody se rozpustí v 60 ml ethanolu. K roztoku se přidá přibližně 17 mmol hydrochloridu 3,4-dimethoxy-2-chlormethylpyridinu, jako surové látky, a směs se zahřeje k varu. Poté se přidá 0,7 g (17 mmol) hydroxidu sodného v 1 ml vody a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje po dobu 6 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se zředí methylenchloridem a vodou. Organická fáze se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Krystalizací z acetonitrilu se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpise o hmotnosti 3,75 g. Výtěžek činí 62 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I4

Způsob výroby 5-acetyl-6-methyl-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)-methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazolu

3,75 g (10 mmol) 5-acetyl-6-methyl-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/thio]-1H-benzimidazolu se rozpustí v 70 ml methylenchloridu. K roztoku se přidá 1,76 g (21 mmol) hydrogenuhličitanu sodného v 25 ml vody a směs se ochladí na teplotu přibližně +3 °C. K reakční směsi se za míchání přikape 2,43 g (9,8 mmol) kyseliny m-chlorperbenzoové (69,5%) rozpuštěné ve 20 ml methylenchloridu. V míchání se pokračuje po dobu 10 minut. Fáze se oddělí a organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se krystaluje z acetonitrilu. Dostane se 2,25 g sloučeniny pojmenované v nadpise. Výtěžek činí 60 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I5

Způsob výroby 5-karbethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/thio]-1H-benzimidazolu

2,0 g (9 mmol) 5-karbethoxy-2-merkapt-1H-benzimidazolu a 0,36 g (9 mmol) hydroxidu sodného v 1 ml vody se rozpustí ve 30 ml ethanolu. K roztoku se přidá přibližně 6,6 mmol hydrochloridu 3,4-dimethoxy-2-chlormethylpyridinu, jako surové látky, a směs se zahřeje k varu. Poté se přidá 0,26 g (6,6 mmol) hydroxidu sodného v 1 ml vody a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje po dobu 6 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se zředí methylenchloridem a vodou. Organická fáze se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se krystaluje z acetonitrilu. Dostane se požadovaná sloučenina, která má hmotnost 1,75 g. Výtěžek činí 71 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I6

Způsob výroby 5-karbethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)-methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazolu

1,4 g (0,0036 mol) 5-karbethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/thio]-1H-benzimidazolu (o čistotě 95,2 %) se rozpustí v 30 ml methylenchloridu. K roztoku se přidá 0,6 g (0,0072 mol) hydrogenuhličitanu sodného v 10 ml vody a směs se ochladí na teplotu +2 °C. K ochlazené reakční směsi se za míchání přikape 0,87 g (0,0035 mol) kyseliny m-chlorperbenzoové o čistotě 69,5 %, rozpustěné v 5 ml methylenchloridu. V míchání za teploty +2 °C se pokračuje po dobu 10 minut. Fáze se oddělí a organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se krystaluje z acetonitrilu o objemu 15 ml. Získá se 0,76 g sloučeniny pojmenované v nadpise. Výtěžek činí 54 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Tabulka 2

Příklad	Rozpouštědlo	NMR spektrum δ ppm
I1	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)
I2	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 (široký signál, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,35 (široký signál, 1H)
I3	CDCl ₃ (300 MHz)	2,60 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,25 (s, 0,6 H), 7,40 (s, 0,4H), 7,85 (s, 0,4 H), 8,05 (s, 0,6H), 8,30 (m, 1H)
I4	CDCl ₃ (300 MHz)	2,60 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,70 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,30 (široký signál, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (široký signál, 1H)
I5	CDCl ₃ (300 MHz)	1,40 (m, 3H), 3,90 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 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)

Tabulka 2 - pokračování

Příklad	Rozpouštědlo	NMR spektrum δ ppm
I6	CDCl_3 (300 MHz)	1,45 (t, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,40 (q, 2H), 4,65 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,50-7,80 (široký signál, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,25, 8,55 (široký signál, 1H).

Nejlepší známé provedení vynálezu v současnosti spočívá v použití směsi podle příkladu 3 a sloučeniny podle příkladu 4.

V tabulce 3 jsou uvedeny příklady sloučenin, které jsou zahrnuty pod obecný vzorec I.

Tabulka 3

Příklad	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Výtěžek	Identifikace	Poznámka
1	C(O)OCH ₃ CH ₃	CH ₃ C(O)OCH ₃	CH ₂ OCOOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	44 %	NMR	isomerní směs
2	CH ₃	C(O)OCH ₃	CH ₂ OCOOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃		NMR	izolovaný isomer
3	C(O)CH ₃ CH ₃	CH ₃ C(O)CH ₃	CH ₂ OCOOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	49 %	NMR	isomerní směs
4	C(O)CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCOOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃		NMR	izolovaný isomer
5	CH ₃	C(O)CH ₃	CH ₂ OCOOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃		NMR	izolovaný isomer
6	C(O)OCH ₂ CH ₃ H	H C(O)OCH ₂ CH ₃	CH ₂ OCOOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	37 %	NMR	isomerní směs

Sirup

Sirup obsahující 1 % (hmotnost na objem) účinné látky se vyrobí z těchto složek:

sloučenina podle příkladu 4	1,0 g
cukr práškový	30,0 g
sacharin	0,6 g
glycerol	5,0 g
Tween	1,0 g
ochucovadlo	0,05 g
ethanol 96%	5,0 g
destilovaná voda	podle potřeby k doplnění na objem 100 ml

Připraví se roztok sloučeniny vyrobené podle příkladu 4 v ethanolu a Tween. V 60 g horké vody se rozpustí cukr a sacharin. Po ochlazení se k cukrovému roztoku a glycerolu přidá roztok účinné látky a poté roztok ochucovadla rozpuštěného v ethanolu. Směs se zředí vodou na konečný objem 100 ml.

Tablety

Tablety obsahující 50 mg účinné látky se vyrobí z těchto složek:

I.

směs sloučenin podle příkladu 3	500 g
laktóza	700 g
methylelulóza	6 g
zesíťovaný polyvinylpyrrolidon	50 g
stearát hořečnatý	15 g
uhličitan sodný	6 g
destilovaná voda	podle potřeby

II.

hydroxypropylmethylcelulóza	36 g
polyethylenglykol	19 g
oxid titaničitý jako barvivo	4 g
vyčistěná voda	313 g

I. Směs sloučenin podle příkladu 3 v práškové formě se smíchá s laktózou a granuluje s vodným roztokem methylcelulózy a uhličitanu sodného. Vlhká hmota se protluče sítem a granulát vysuší v sušárně. Po vysušení se granulát smíchá s polyvinylpyrrolidonem a stearátem hořečnatým. Suchá směs se lisuje na jádra tablet (10 000 tablet), z nichž každé obsahuje 50 mg účinné látky, v tabletovacím zařízení za použití razníku o průměru 7 mm.

II. Připraví se roztok hydroxypropylmethylcelulózy a polyethylenglykolu ve vyčistěné vodě. Po dispergování oxidu titaničitého se roztok nastříká na tablety získané ad I v zařízení k povlékání tablet (Accela Cota^R, Manesty). Získají se konečné tablety o hmotnosti 125 mg.

Kapsle

Kapsle obsahující 30 mg účinné sloučeniny se vyrábí z těchto složek:

sloučenina podle příkladu 4	300 g
laktóza	700 g
mikrokrystalická celulóza	40 g
nízko substituovaná hydroxypropylcelulóza	62 g
vyčistěná voda	podle potřeby

Účinná sloučenina se smíchá se suchými složkami a granuluje s roztokem hydrogenfosforečnanu sodného. Vlhká hmo-

ta se protlačí extruderem, sferonizuje a vysuší v sušárně s fluidním ložem.

500 g pelet vyrobených jak je popsáno svrchu se nejprve povlékne roztokem 30 g hydroxypropylmethylcelulózy v 600 g vody za použití zařízení k povlékání pelet s fluidním ložem. Po vysušení se pelety povléknou druhým povlakem, jak je uveden dále.

Roztok pro povlékání

ftalát hydroxypropylmethylcelulózy	70 g
cetylalkohol	4 g
aceton	600 g
ethanol	200 g

Konečné povlečené pelety se plní do kapslí.

Čípky

Čípky se vyrobí ze složek uvedených dále za použití svařovacího postupu. Každý čípek obsahuje 40 mg účinné látky.

sloučenina podle příkladu 4	4 g
Witepsol H-15	180 g

Účinná látka se homogenně smíchá s Witepsolem H-15 za teploty 41 °C. Roztavená hmota se plní na daný objem do předem vyrobených obalů na čípky, na čistou hmotnost 1,84 g. Po ochlazení se obaly uzavřou působením tepla. Každý čípek obsahuje 40 mg účinné sloučeniny.

Biologické účinky

Biologická dostupnost

Biologická dostupnost se stanovuje výpočtem podílu mezi plochou pod křivkou koncentrace (AUC) sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená atom vodíku (zde dále definované jako sloučenina A) v plasmě po

1) intra-duodenálním (id.) nebo perorálním (po) podání odpovídající sloučeniny podle vynálezu a

2) intravenózním (iv.) podání sloučeniny A, získané u krysy a psa. Používají se nízké, terapeuticky významné dávky. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

Účinnost inhibice sekrece kyseliny

Účinnost inhibice sekrece kyseliny se měří po perorálním podání sloučenin samici krysy a psovi a jak po intra-duodenálním, tak perorálním podání psovi.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 4.

Účinek na absorpci jodu ve štítné žláze

Účinek sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu na absorpci jodu ve štítné žláze se stanovuje jako účinek na akumulaci ^{125}I ve štítné žláze vyvolaný odpovídající sloučeninou obecného vzorce I, ve kterém R^3 představuje atom vodíku, to znamená metabolizovanou sloučeninou obecného vzorce I.

Biologické testy

Inhibice sekrece žaludeční kyseliny u bdící samice krysy

Pro test se použije samic krysy kmene Sprague-Dawley,

které mají do žaludku (lumen) kanylovanou fistuli pro zachycování žaludečního sekretu. Před začátkem testování se po chirurgickém zákroku ponechá čtrnácti denní doba na zlepšení zdravotního stavu.

Před testem sekrece se zvířata zbaví na dobu 20 hodin potravy, avšak nikoli vody. Žaludek se opakovaně promývá žaludeční kanylou a subkutánně se zavede 6 ml Ringer-glukózy. Sekrece kyseliny se stimuluje infuzí 1,2 ml/h subkutánně zaveděného pentagastrinu a 20 a 110 nmol/kg.h karbacholu po dobu 2,5 hodiny a během této doby se zachycuje žaludeční sekret ve frakcích jímáných po 30 minutách. Testované látky a vehikulum se podají perorálně 120 minut před začátkem stimulace v objemu 5 ml/kg. Vzorky žaludečních šťáv se titrují na hodnotu pH 7,0 hydroxidem sodným (0,1 mol/litr) a produkce kyseliny se vypočítá jako součin titračního činidla a koncentrace. Další výpočty jsou založeny na průměrné odezvě od 4 až 7 krys. Procento inhibice se vypočte z absolutní velikosti produkce kyseliny. Hodnoty ED_{50} se dostanou z grafické interpolace na křivkách logaritmus dávky-odezva nebo se odhadnou z experimentů s jedinou dávkou, předpokládajících podobný sklon pro všechny křivky dávka-odezva. Výsledky jsou založeny na sekreci žaludeční kyseliny během třetí hodiny po podání léčiva nebo vehikula.

Biologická dostupnost u samce krysy

Při testu se použijí dospělí samci krysy kmene Sprague-Dawley. Jeden den před experimenty se všechny krysy připraví kanylací levé karotidní tepny za anestetických podmínek. Krysy použité pro intravenózní experimenty se také kanylují do jugulární žíly, viz V. Popovic a P. Popovic, J. Appl. Physiol. 15, 727-728 /1960/. Krysy použité pro intra-duodenální experimenty se také kanylují v horní části dvanact-

níku. Kanyly jsou vyvedeny v šiji krku. Po chirurgickém zákroku se krysy umístí jednotlivě a zbaví potravy, avšak nikoli vody, před podáním testovaných látek. Stejně dávky ($4 \mu\text{mol/kg}$) se podávají intravenózně a intraoduodenálně jako bolus asi jednu minutu (2 ml/kg).

Vzorky krve o hmotnosti 0,1 až 0,4 g se opakovaně odebírají z karotidní tepny až do 4 hodin po podání dávky. Vzorky se uchovávají ve zmrazeném stavu až do analýzy na testovanou sloučeninu.

Plocha pod křivkou koncentrace v krvi v závislosti na čase, AUC, pro sloučeninu A se stanoví pomocí lineárního lichoběžníkového pravidla a extrapoluje na nekonečno dělením posledně stanovené koncentrace v krvi při eliminaci rychlostní konstanty α konečné fázi. Systémová biologická dostupnost (F %) sloučeniny A po intraoduodenálním podání sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu se vypočítá jako

$$F (\%) = \frac{\text{AUC (sloučeniny A)}_{\text{id}} (\text{sloučeniny podle vynálezu})}{\text{AUC (sloučeniny A)}_{\text{iv}} (\text{sloučeniny A})} \times 100.$$

Inhibice sekrece žaludeční kyseliny a biologická dostupnost u bdícího psa

Při testu se použijí břečtí psi obého pohlaví, kteří jsou opatřeni duodenální fistulí pro podávání testovaných sloučenin nebo vehikula a kanyluvanou žaludeční fistulí nebo Heidenhainovým vakem pro zachycování žaludečního sekretu. Před sekrečními testy se zvířata zbaví potravy na dobu asi 18 hodin, ale k vodě se jim nechá volný přístup. Se-

krece žaludeční kyseliny se stimuluje čtyřhodinovou infuzí 12 ml/h dihydrochloridu histaminu v dávce produkující zhruba 80 % individuální maximální odezvy sekrece a žaludeční šťávy se jímají v po sobě odebíraných frakcích po 30 minutách. Testovaná látka nebo vehikulum se podává perorálně, intraduodenálně nebo intravenózně 1 hodinu po začátku histaminové infuze v objemu 0,5 ml na kilogram tělesné hmotnosti. V případě perorálního podání je třeba zdůraznit, že testovaná sloučenina se podává k sekreci kyseliny do žaludku psa z Heidenhainova vaku.

Acidita vzorků žaludeční šťávy se stanovuje titrací na hodnotu pH 7,0 a výpočtem produkce kyseliny. Produkce kyseliny během doby zachycování po podání testované sloučeniny nebo vehikula se vyjadřuje jako frakční odezva, přičemž produkce kyseliny ve frakci předcházející podání se pokládá za 1,0. Procentuální inhibice se vypočítá z frakční odezvy stanovené pro testovanou sloučeninu a vehikulum. Hodnoty ED_{50} se získají grafickou interpolací křivek logaritmus dávky-odezva nebo odhadem z experimentůs jedinou dávkou, předpokládajících podobný sklon křivky dávka-odezva pro všechny testované sloučeniny. Všechny uvedené výsledky jsou založeny na produkci kyseliny 2 hodiny po podání dávky.

Vzorky krve pro analýzu koncentrace testované sloučeniny v plasmě se odebírají v intervalech až do 3 hodin po podání dávky. Plasma se oddělí a vymrazí během 30 minut po zachycení a později analyzuje. AUC (plocha pod křivkou koncentrace plasmy - čas) od doby 0 do 3 hodin pro sloučeninu A se vypočítá podle lineárního lichoběžníkového pravidla.

Systémová biologická dostupnost ($F\%$) sloučeniny A po perorálním nebo intraduodenálním podání sloučenin podle tohoto vynálezu se vypočítá jak je popsáno svrchu na modelu s krysou.

Účinek na akumulaci ^{125}I ve štítné žláze

Akumulace ^{125}I ve štítné žláze se studuje na samcích krysy kmene Spargue-Dawley, kterým se nedává potrava po dobu 24 hodin před testem. Postupuje se podle záznamu experimentu, který popsal C.E. Searle a kol. (Biochem. J. 47, 77-81 /1950/).

Testované látky se suspendují v 0,5% pufrovaném methocelu (hodnota pH 9) a podávají perorálně pomocí žaludeční sondy v objemu 5 ml/kg tělesné hmotnosti. Po jedné hodině se intraperitoneální injekcí zavede ^{125}I o aktivitě odpovídající 300 kBq/kg (3 ml/kg). Čtyři hodiny po podání ^{125}I se zvířata usmrtí zadušením oxidem uhličitým a nechají vykrváčet. Štítná žláza dohromady s částí průdušnice se výjme a umístí v malé testovací zkumavce pro stanovení radioaktivity v čítači gama (LKB-Wallac model 1282 Compugamma). Procento inhibice se vypočítá podle vzorce

$$100 \cdot \left(1 - \frac{T}{P}\right),$$

ve kterém

T a P znamenají střední radioaktivitu stanovenou u zvířat ošetřených testovacím činidlem a placebem (pufrovaným methocelem).

Statistická významnost rozdílu mezi testem se zvířaty ošetřenými testovacím činidlem a zvířaty ošetřenými placebem se ohodnotí pomocí Mann-Whitneyova U testu. Hodnoty $p < 0,05$ se pokládají za významné.

Chemická stabilita

Chemická stabilita sloučenin podle tohoto vynálezu se sleduje kineticky při nízké koncentraci za teploty 37°C ve vodném pufrovaném roztoku s rozdílnými hodnotami pH. Výs-

ledky v tabulce 5 ukazují poločas ($t_{1/2}$) při hodnotě pH 7, čímž je označeno časové období po které polovina množství původní sloučeniny zůstane nezměněná a dále hodnotu $t_{10\%}$ při pH 2, čímž je označeno časové období, za které se rozloží 10 % původní sloučeniny.

Výsledky biologických testů a testu stability

Tabulky 4 a 5 uvádějí shrnutí hodnot testů, kterých se dosáhlo se sloučeninami podle tohoto vynálezu.

Tabulka 4

Hodnoty získané při biologických testech

Testovaná sloučenina z příkladu č.	Inhibice sekrece kyseliny, perorální podání ED ₅₀ $\mu\text{mol/kg}$ pes	Inhibice sekrece kyseliny, intraduodenální podání, pes ED ₅₀ $\mu\text{mol/kg}$	Biologická dostupnost, F % při 400 $\mu\text{mol/kg}$, krysa akumulace ¹²⁵ I ve štítné žláze
1	1,0 ^{b)}	1,3 ^{a)}	51 ^{b)} 106 0
2			0
3	1,5 ^{b)}	0,9	51 ^{b)} 66 ^{b)} 99 -7
4	2,2 ^{b)}		35 ^{b)} -7
5	1,5 ^{b)}		50 ^{b)} -7
6			-6

a) žaludeční fistule u psa

b) Heidenhainův vak u psa

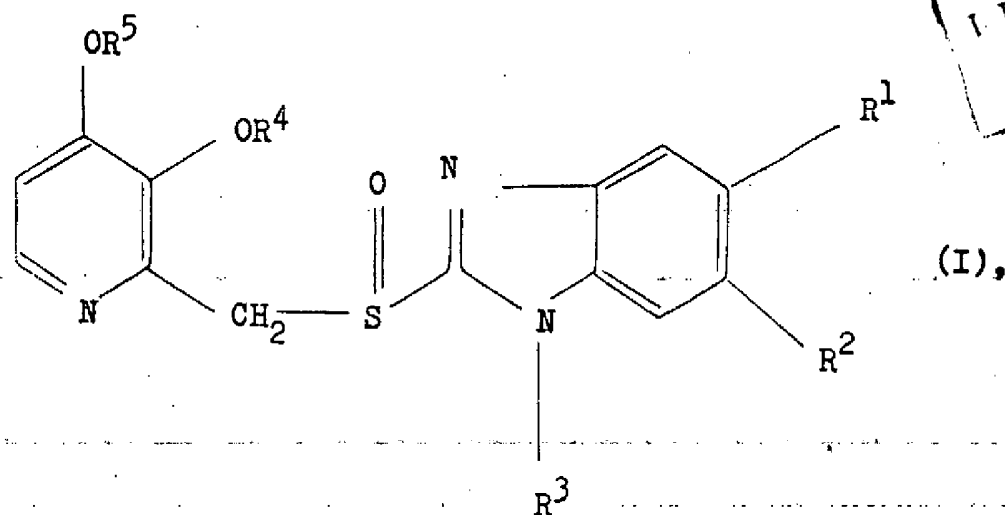
Tabulka 5

Hodnoty chemické stability

Testovaná sloučenina z příkladu č.	Chemická stabilita při hodnotě	
	pH 7	pH 2
	t 1/2 (h)	t 10% (h)
1	87	9,5
2	50	6,5
3	51	7,5
4	82	13
5	60	7
6	63	13

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém
 R^1 a R^2 ,

které jsou navzájem odlišné, každý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $-C(O)-R^6$, přičemž jeden ze substituentů R^1 a R^2 vždy představuje skupinu vzorce $-C(O)-R^6$,

kde R^6 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

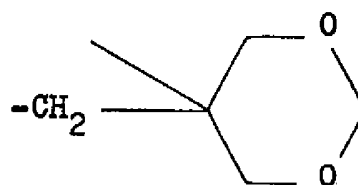
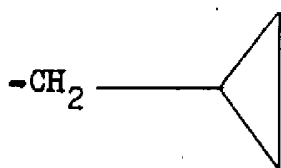
R^3

znamená skupinu vzorce $-CH_2OCOOR^7$,

kde R^7 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu,

R^4 a R^5

jsou stejné nebo rozdílné a jsou zvoleny z metylové skupiny, ethylové skupiny nebo skupiny vzorců



a $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ nebo

R^4 a R^5

tvoří dohromady se sousedícím atomem kyslíku připojeným k pyridinovému kruhu a atomem uhlíku v pyridinovém kruhu kruh, kde část tvořená substituenty R^4 a R^5 představuje skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2-$.

2. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kterými je směs 5-karb-methoxy-6-methyl-2-/(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl/-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonátu a 6-karb-methoxy-5-methyl-2-/(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl/-H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonátu.

3. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, kterými je směs 5-acetyl-6-methyl-2-/(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl/-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonátu a 6-acetyl-5-methyl-2-/(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)-methyl/sulfinyl/-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonátu.

4. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-karb-methoxy-6-methyl-2-/(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl/-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonát.

5. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 6-karb-methoxy-5-methyl-2-/(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl/-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonát.

6. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 5-acetyl-6-methyl-2-/(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl/-

-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonát.

7. Sloučenina podle nároku 1, kterou je 6-acetyl-5-methyl-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl/-1H-benzimidazol-1-ylmethyl-ethyl-karbonát.

8. Sloučenina podle nároku 1, kde R^3 znamená skupinu vzorce $CH_2OCOOCH_2CH_3$.

9. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 a R^2 znamenají vždy atom vodíku, methylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-C(O)R^6$, ve kterém R^6 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkokyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

10. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í - c í s e t í m, že jako účinnou látku obsahuje sloučeninu podle nároku 1.

11. Sloučenina podle nároku 1 k použití v terapii.

12. Sloučenina podle nároku 1 k použití při inhibici sekrece žaludeční kyseliny u savců včetně člověka.

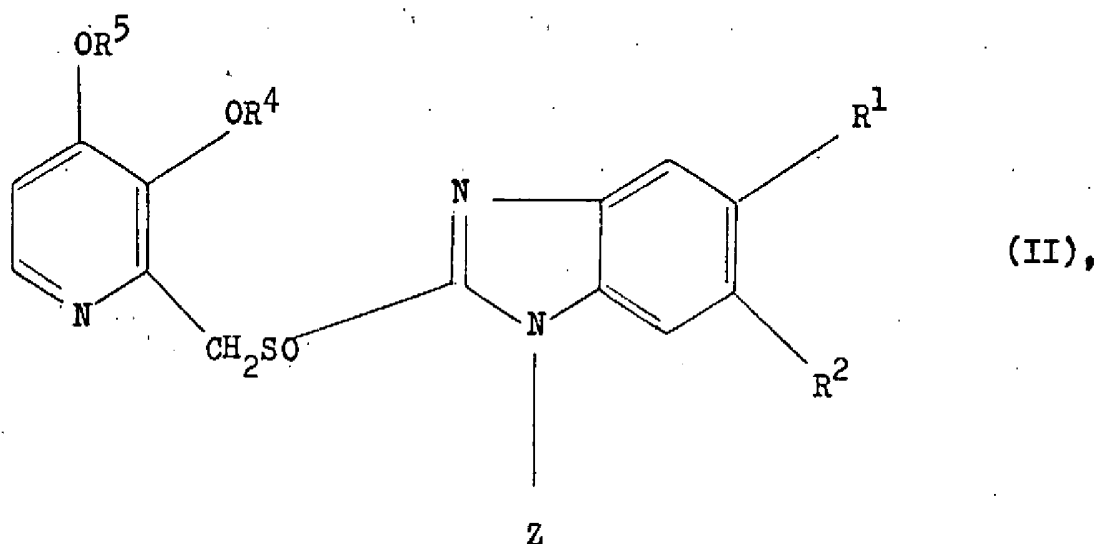
13. Sloučenina podle nároku 1 k použití při ošetřování gastrointestinálních zánětlivých chorob u savců včetně člověka.

14. Použití sloučeniny podle nároku 1 k výrobě léčiva pro inhibici sekrece žaludeční kyseliny u savců včetně člověka.

15. Použití sloučeniny podle nároku 1 k výrobě léčiva pro ošetřování gastrointestinálních zánětlivých chorob u savců včetně člověka.

16. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím, že

a) sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 , R^2 , R^4 a R^5 mají význam uvedený pod obecným vzorcem I a

Z představuje buď kation kovu, jako Na^+ , K^+ , Li^+ nebo kvarterní amoniový ion, jako tetrabutylaminový ion,

se nechá reagovat s alkylchlormethylkarbonátem nebo benzylchlormethylkarbonátem,

b) sloučenina obecného vzorce II, ve kterém R^1 , R^2 , R^4 a R^5 mají význam uvedený pod obecným vzorcem I a Z představuje hydroxymethylovou skupinu, se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



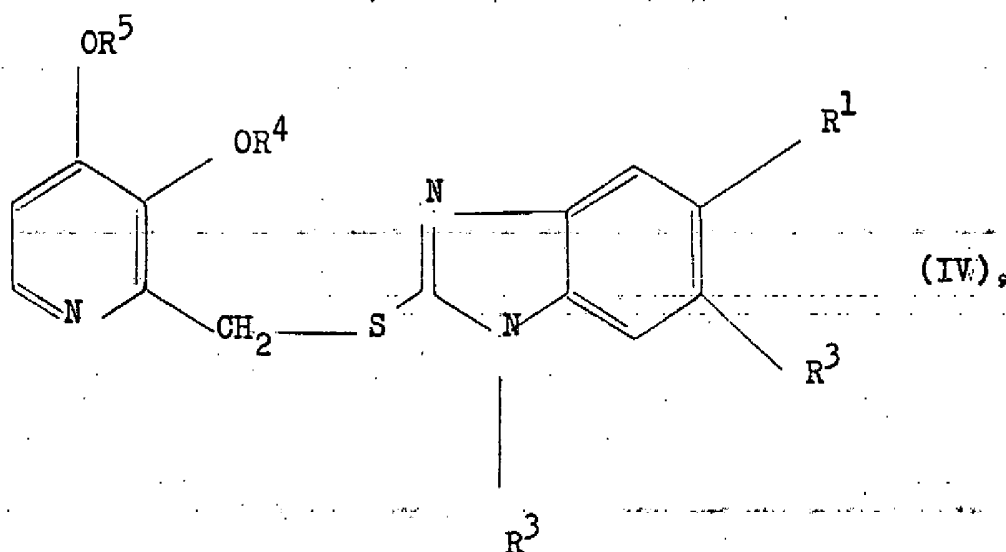
ve kterém

R^7 má význam uvedený výše a

X představuje atom chloru, zbytek imidazolu nebo p-nitrofenoxyskupinu nebo funkčně ekvivalentní skupinu,

v přítomnosti vhodné báze, jako triethylaminu nebo

c) oxидуje se sloučenina obecného vzorce IV

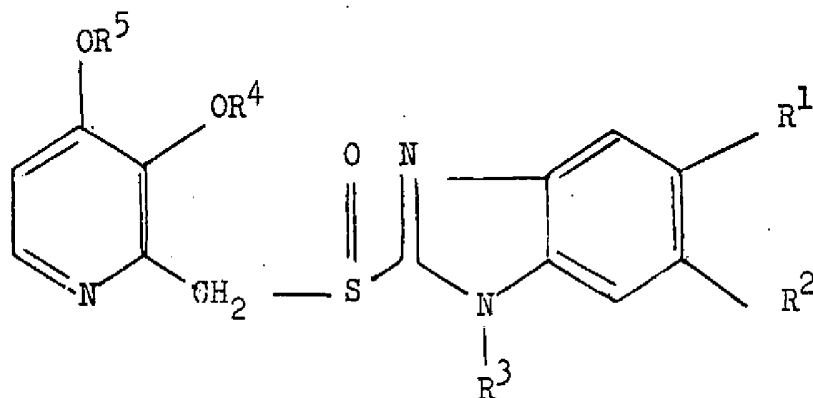


ve kterém

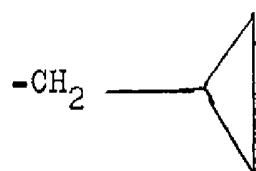
R^1, R^2, R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený pod obecným vzorcem I.

- 42 -

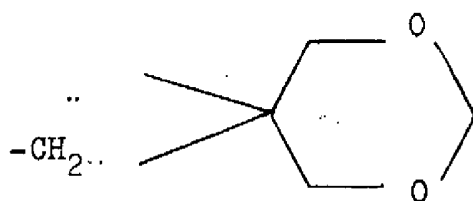
Vzorce k anotaci (I, A, B)



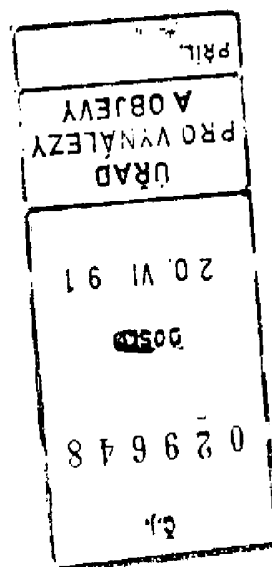
(I)



(A)



(B)



A
M. J. J.