

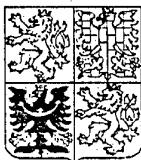
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

279 434

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1893-91**

(22) Přihlášeno: 20. 06. 91

(30) Právo přednosti:

20. 06. 90 SE 90/9002207

20. 06. 90 SE 90/9002206

(40) Zveřejněno: 17. 06. 92

(47) Uděleno: 21. 02. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12. 04. 95

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. ⁶:

C 07 D 401/12

A 61 K 31/44

// **(C 07 D 401/12,**

C 07 D 213:69, C 07 D 235:28)

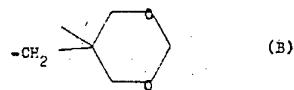
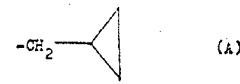
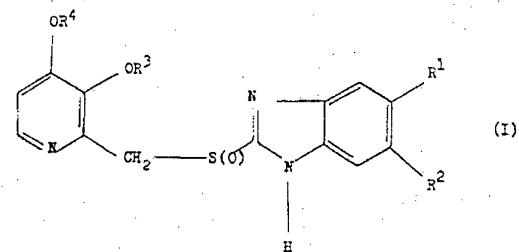
(73) Majitel patentu:
Aktiebolaget Astra, Södertälje, SE;

(72) Původce vynálezu:
Brändström Arne Elof, Göteborg, SE;
Lindberg Per Lennart, Askim, SE;
Sendén Gunnar Elisabeth, Göteborg, SE;

(54) Název vynálezu:
Dialkoxypyridylbenzimidazolové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek, který je obsahuje a použití dialkoxypyridylbenzimidazolových derivátů k výrobě léčiva.

(57) Anotace:
Jsou popsány nové dialkoxypyridylbenzimidazolové deriváty obecného vzorce 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)-R⁵, přičemž jeden ze substituentů R¹ a R² vždy představuje skupinu vzorce -C(O)-R⁵, kde R⁵ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R³ a R⁴ jsou stejné nebo rozdílné a jsou zvoleny z methylové skupiny, ethylové skupiny nebo skupiny vzorce A, B nebo -CH₂CH₂-OCH₃, nebo R³ a R⁴ tvoří dohromady se sousedícími atomy kyslíku připojenými k pyridinovému kruhu a atomy uhlíku v pyridinovém kruhu kruh, kde část tvořená substituenty R³ a R⁴ představuje skupinu vzorce -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂- nebo -CH₂-, a jejich fyziologicky přijatelné soli, farmaceutické prostředky obsahující jako účinnou látku svrchu uvedený derivát obecného vzorce I a použití těchto derivátů k výrobě léčiva k inhibici sekrece žaludeční kyse-

liny a ošetřování gastrointestinálních zánečlivých chorob u savců včetně člověka. Tyto deriváty se vyrábějí oxidací výchozích pyridylthiobenzimidazolů.



Dialkoxypyridylbenzimidazolové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek, který je obsahuje a použití dialkoxy-pyridylbenzimidazolových derivátů k výrobě léčiva.

Oblast techniky

Předmět tohoto vynálezu se týká nových sloučenin a jejich terapeuticky přijatelných solí, které inhibují exogenně nebo endogenně stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny, a tak se mohou používat při prevenci a ošetřování vředu zažívacího ústrojí.

Předmět vynálezu se také týká použití sloučenin podle vynálezu a jejich terapeuticky přijatelných solí k výrobě léčiva k 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, dvanáctníkového 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 antisekreční účinek, například u pacientů trpících gastrinomí a u pacientů s akutním gastrointestinálním krvácením vředu.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou používat u pacientů, jejichž stav vyžaduje intenzivní péči a preoperačně a postoperačně k zabránění vdechnutí kyseliny a také proti tvorbě vředů v důsledku stresu. Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou také používat pro ošetřování nebo profylaxi zánětlivých stavů u savců včetně člověka, zvláště stavů souvisejících s lysozymovými enzymy. Stavy, které se mohou zvláště uvést, jsou reumatóidní artrida 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 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl 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 shora.

Zvláštní předmět tohoto vynálezu se týká sloučenin s vysokou hladinou biologické dostupnosti. Sloučeniny podle vynálezu také projevují vlastnosti související s vysokou stabilitou při neutrální hodnotě pH a dobrou účinnost s ohledem na inhibici sekrece žaludeční kyseliny. Sloučeniny podle tohoto vynálezu kromě toho neblokuji absoprci (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, evropský patent č. 124 495, belgický patent č. 898 880, evropský patent č. 208 452 a Derwent

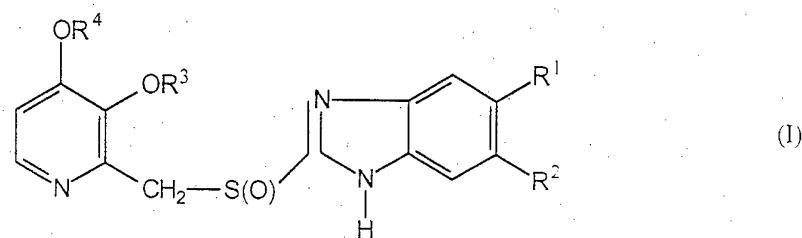
abstrakt 87-9294 449/42. Benzimidazolové deriváty navržené pro použití při ošetřování nebo prevenci zvláštních gastrointestinálních zánětlivých onemocnění jsou uvedeny v US patentu č. 4 359 465.

Dříve bylo předneseno na několika přednáškách pořádaných společností, kde původci tohoto vynálezu pracují, že thyroidní 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 thyroidní toxicický účinek a současně mají vysoký inhibiční účinek na sekreci kyseliny, dobrou biologickou dostupnost a stabilitu.

Podstata vynálezu

Bylo nalezeno, že sloučeniny dále uvedeného obecného vzorce I mají vysokou biologickou dostupnost. Kromě toho sloučeniny obecného vzorce I jsou také účinné jako inhibitory sekrece žaludeční kyseliny u savců včetně člověka a neblokují absorpci jodu ve štítné žláze. Sloučeniny podle tohoto vynálezu projevují vysokou chemickou stabilitu v roztoku s neutrální hodnotou pH.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mají obecný vzorec I

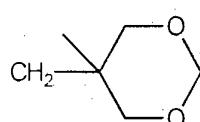
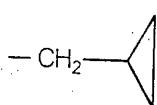


ve kterém

R¹ a R² které jsou navzájem odlišné, každý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce -C(O)-R⁵, přičemž jeden ze substituentů R¹ a R² vždy představuje skupinu -C(O)-R⁵,

kde R⁵ znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R³ a R⁴ jsou stejné nebo rozdílné a jsou zvoleny z methylové skupiny, nebo skupiny vzorců



a -CH₂CH₂OCH₃ nebo

R^3 a R^4 tvoří dohromady se sousedícími atomy kyslíku připojenými k pyridinovému kruhu a atomy uhlíku v pyridinovém kruhu kruh, kde část tvořená substituenty R^3 a R^4 představuje skupinu vzorce $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ nebo $-CH_2-$, nebo jde o fyziologicky přijatelné soli těchto sloučenin.

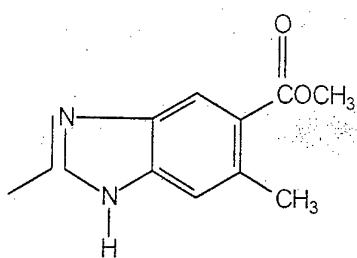
Je třeba vzít v úvahu, že výrazy "alkylová skupina" a "alkoxyskupina" zahrnují struktury s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mají asymetrický střed na atomu síry. Mohou se proto vyskytovat dva optické isomeru (enantiomery) nebo pokud obsahují alespoň jeden asymetrický atom uhlíku, sloučeniny mohou být ve dvou nebo větším počtu diastereomerních forem, z nichž každá existuje ve dvou enantiomerních formách.

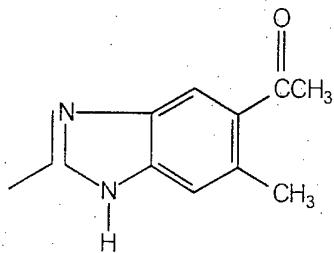
Jak čisté enantiomery, tak recemické směsi (50 % každého enantiomeru) a neekvivalentní směsi dvou enantiomerů spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Do rozsahu vynálezu spadají také všechny možné diastereomerní formy (čisté enantiomery nebo racemické směsi).

Výhodnými skupinami sloučeniny obecného vzorce I jsou tyto sloučeniny:

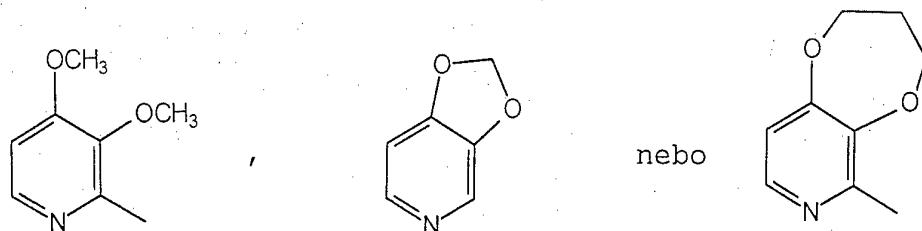
1. Sloučeniny, kde R^1 a R^2 jsou zvoleny ze souboru, který zahrnuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-C(O)-R^5$, kde R^5 znamená vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.
2. Zvláště výhodnými benzimidazolovými strukturami jsou skupiny vzorce



a



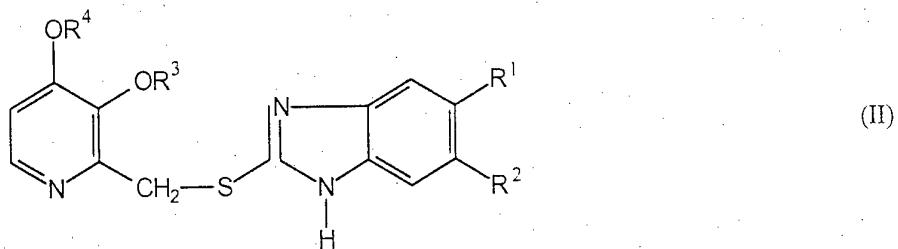
3. Sloučeniny, kde R³ a R⁴ znamenají methylové skupiny.
4. Sloučeniny, kde R³ a R⁴ tvoří dohromady se sousedícím atomem kyslíku připojeným k pyridinovému kruhu a atomem uhlíku v pyridinovém kruhu kruh, kde část tvořená substituenty R³ a R⁴ představuje skupinu vzorce -CH₂CH₂CH₂- , -CH₂CH₂- nebo -CH₂-.
5. Zvláště výhodné pyridinové struktury mají vzorec



6. Další zvláště výhodné zvláštní sloučeniny podle vynálezu jsou shrnuty v tabulce uvedené dále.

R ¹	R ²	R ³	R ⁴
C(O)OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
C(O)OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
C(O)OCH ₃	CH ₃		-CH ₂ -
C(O)OCH ₃	CH ₃		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou vyrobit způsobem, který spočívá v oxidaci sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém

R¹, R², R³ a R⁴ mají významy uvedené pod obecným vzorcem I.

Tato oxidace se může provádět za použití oxidačního činidla jako je kyselina dusičná, peroxid vodíku (popřípadě v přítomnosti

vanadiových sloučenin), peroxykyseliny, perestery, ozon, oxid dusičný, jodosobzen, N-halogensukcinimid, 1-chlorbenzotriazol, terc.-butylhypochlorit, diazabicyklo[2,2,2]oktanový komplex s bromem, jodistan sodný, oxid seleničitý, oxid manganičitý, kyselina chromová, dusitan ceričito ammoný, 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 mikroorganizmu.

V závislosti na výrobních podmínkách a výchozích látkách se sloučeniny podle vynálezu získají buď v neutrální formě, nebo jako sůl. Jak neutrální sloučeniny, tak soli těchto sloučenin jsou zahrnuty do rozsahu tohoto vynálezu. Mohou se získat bázické, neutrální nebo smíšené soli, stejně jako heminhydráty, monohydráty, seskvihydráty nebo polyhydráty.

Alkalické soli sloučenin podle tohoto vynálezu jsou například soli s Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} a $\text{N}^+(\text{R})_4$, kde R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku. Zvláště výhodné jsou soli sodné, vápenaté a hořečnaté, přičemž mimořádně výhodné jsou soli sodné a hořečnaté. Takové soli se mohou vyrábět reakcí sloučeniny s bází schopnou uvolnit požadovaný kation.

Příklady bází schopných uvolnit takové kationty a příklady reakčních podmínek jsou uvedeny dále.

a) Soli, ve kterých kationtem je Li^+ , Na^+ nebo K^+ se vyrábějí zpracováním sloučeniny podle vynálezu s hydroxidem lithným, hydroxidem sodným nebo hydroxidem draselným ve vodném nebo nevodném prostředí nebo s LiOR , LiNH_2 , LiNR_2 , NaOR , NaNH_2 , NaNR_2 , KOR , KNH_2 nebo KNR_2 , kde R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, v nevodném prostředí.

b) Soli, ve kterých kationtem je Mg^{2+} nebo Ca^{2+} , se vyrábějí zpracováním sloučeniny podle vynálezu s $\text{Mg}(\text{OR})_2$, $\text{Ca}(\text{OR})_2$ nebo CAH_2 , kde R znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, v nevodném prostředí, jako alkoholu (pouze pro alkoxidy), například ROH nebo etheru, jako je tetrahydrofuran.

Získané racemáty se mohou dělit na čisté enantiomery. Toto dělení se může provést známými způsoby; například se vychází z racemických diastereomerních solí, které se podrobí chromatografii nebo frakční krystalizaci.

Výchozí látky jsou popsané v příkladech meziproduktů nebo se mohou vyrobit způsoby, které jako takové jsou známé.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou určeny k použití při výrobě léčiva inhibujícího sekreci žaludeční kyseliny. Tyto sloučeniny se hodí například k použití při výrobě léčiva inhibujícího exogenně nebo endogenně stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny. Jiná možnost spočívá v tom, že se sloučeniny obecného vzorce

Jiná možnost spočívá v tom, že se sloučeniny obecného vzorce I použijí při výrobě léčiva pro ošetřování gastrointestinálních zánětlivých chorob u savců včetně člověka.

Ke klinickému použití se sloučenina podle tohoto vynálezu zpracovává na farmaceutický prostředek pro perorální, rektální nebo jiné způsoby podání. Farmaceutický prostředek obsahuje sloučeninu podle tohoto vynálezu obvykle v kombinaci s nosičem (nosnou látkou), který je přijatelný z farmaceutického hlediska. Nosič může být ve formě pevné látky, polopevné látky nebo může být kapalným ředitlem, avšak také přichází v úvahu zpracování do formy kapsle. Farmaceutické prostředky jsou dalším předmětem tohoto vynálezu. Obvyklé množství účinné sloučeniny je od 0,1 do 95 % hmot, vztaženo na hmotnost prostředku. V prostředcích pro parenterální použití činí toto množství od 0,2 do 20 % hmot. V prostředcích určených pro perorální podání je obvykle od 1 do 59 % hmot sloučeniny podle vynálezu.

Při výrobě farmaceutických prostředků obsahujících sloučeniny podle tohoto vynálezu se k získání dávkových jednotek pro perorální podání může zvolena sloučenina smíchat s pevným práškovým nosičem, jako je laktóza, sacharóza, manitol, škrob, amylopektin, deriváty celulózy, želatinu nebo jiný vhodný nosič, stabilizujícími látkami, jako jsou alkalické sloučeniny, například uhličitan, hydroxidy a oxidy sodíku, draslíku, vápníku, hořčíku a podobně, stejně jako kluznými látkami, jako je stearát hořečnatý, stearát vápenatý, stearyl fumarát sodný a polyethylenové vosky. Směs se potom zpracuje do tablet. Granule a tablety se mohou povlékat enterálním povlakem, který chrání účinnou látku před degradativním odbouráním katalyzovaným kyselinou, pokud dávková forma setrvává v žaludku. Enterální povlaky se volí z farmaceuticky přijatelných materiálů pro enterální povlaky, například včelího vosku, šelaku nebo aniontových filmotvorných polymerů, jako je acetát ftalát celulózy, ftalát hydroxypropylmethylcelulózy, 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 lze 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 shora. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granule nebo anterálně povlečené granule účinné látky. Tvrdé želatinové kapsle mohou také obsahovat účinnou látku v kombinaci s pevným práškovým nosičem, jako je laktóza, sacharóza, sorbitol, menitol, bramborový škrob, amylopektin, deriváty celulózy nebo želatina. Tvrdé želatinové kapsle se mohou enterálně povlékat jak je popsáno shora.

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

Roztoky pro parenterální podání se mohou vyrábět jako roztok sloučeniny podle tohoto vynálezu ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle, s výhodou v koncentraci od 0,1 do 10 % hmot. Tyto roztoky mohou také obsahovat stabilizační činidla a nebo pufry a mohou se vyrábět v ampulích nebo lahvičkách s rozdílnými jednotkovými dávkami. Roztoky pro parenterální podání se mohou také vyrábět jako suchý přípravek, který je určen k rekonstituci s vhodným rozpouštědlem těsně 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 a parenterální dávky budou v rozmezí od 5 do 500 mg účinné látky za den.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je ilustrován příklady, které se uvádějí dále. Na některých místech popisu se používá zkratka, které mají tyto významy:

MCPBA	kyselina m-chlorperbenzoová
TMSI	trimethylsilyljodid

Příklad 1

Způsob výroby 5-methoxykarbonyl-6-methyl-2-[/(4-cyklopropylmethoxy-3-methoxy-2-pyridinyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazolu

0,42 g (1,0 mmol) 5-Methoxykarbonyl-6-methyl-2-[/(4-cyklopropylmethoxy-3-methoxy-2-pyridinyl)methyl/thio]-1H-benzimidazolu se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu. K roztoku se přidá 0,17 g (2,0 mmol) hydrogenuhličitanu sodného, který je rozpuštěn v 5 ml vody. Směs se ochladí na teplotu +2 °C a za míchání se přikape 0,19 g (0,80 mmol) kyseliny m-chlorperbenzoové (71 %) rozpuštěné v 5 ml methylenchloridu. V míchání se pokračuje za teploty +2 °C po dobu 15 minut. Po rozdělení se organická vrstva promyje vodou, vysuší síranem sodným a odparí. K olejovitému odparku se přidá 1 ml acetonitrilu a po ochlazení se požadovaná látka odfiltruje. Získá se 0,15 g bílých krystalů. Výtěžek činí 44 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad 2

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

0,17 g (0,49 mmol) 5-acetyl-6-methyl-2-[/(3,4-ethylendioxy-2-pyridyl)methyl/thio]-1H-benzimidazolu se rozpustí v 5 ml methylenchloridu. K roztoku se přidá 0,082 g (0,97 mmol) hydrogenuhličitanu sodného rozpuštěného ve 2 ml vody a směs se ochladi na teplotu +2 °C. K reakční směsi se přikape 0,11 g (0,44 mmol) kyseliny m-chlorperbenzoové (69,5 %) rozpuštěné ve 2 ml methylenchloridu, přičemž se reakční směs míchá.

V míchání se pokračuje za teploty +2 °C po dobu 15 minut. Po oddělení organické vrstvy se tato vrstva třikrát extrahuje vždy 2,5 ml (1,5 mmol) 0,20-molárního roztoku hydroxidu sodného. Ke spojeným vodným roztokům se přidá 0,093 ml (1,5 mmol) methylformiátu a po 15 minutách se roztok extrahuje methylenchloridem. Organický roztok se vysuší síranem sodným a odpařením se dostane bílá krystalická látka, která se promyje etherem. Tímto způsobem se dostane 0,050 g požadované sloučeniny. Výtěžek činí 30 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad 3

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

1,03 g (0,00276 mol) 5-methoxykarbonyl-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) hydrogenuhličitanu sodného rozpuštěného v 10 ml vody a směs se ochladi na teplotu +2 °C. K reakční směsi se přikape 0,62 g (0,0025 mol) kyseliny m-chlorperbenzoové (69,5 %) rozpuštěné v 5 ml methylenchloridu za stálého míchání, ve kterém se pokračuje za teploty +2 °C po dobu 15 minut. Po oddělení organické vrstvy se tato vrstva třikrát extrahuje vždy 15 ml (0,009 mol) 0,2-molárního roztoku hydroxidu sodného. Po oddělení se vodné roztoky spojí a neutralizují 0,56 ml (0,009 mol) methylformiátu v 25 ml methylenchloridu. Po oddělení se organická vrstva vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Odperek se krystaluje s 10 ml acetonitrilu. Dostane se 0,68 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek činí 70 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad 4

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 reakční směsi se přidá 1,76 g (21 mmol) hydrogenuhli-

čítanu sodného v 25 ml vody a směs se ochladí přibližně na teplotu +3 °C. Ke směsi se potom za míchání přikape 2,43 g (9,8 mmol) kyseliny m-chlorperbenzoové rozpuštěné ve 20 ml methylenchloridu a v míchání se pokračuje 10 minut. Fáze se oddělí a organická fáze se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Odperek se rekrystaluje z acetonitrilu. Získá se 2,25 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek činí 60 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad 5

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

1,4 g (0,0036 mol) 5-ethoxykarbonyl-2-[/(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/thio]-1H-benzimidazolu o čistotě 95,2 % se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu. K reakční směsi se přidá 0,6 g (0,0072 mol) hydrogenuhličitanu sodného v 10 ml vody a směs se ochladí na teplotu +2 °C. K ochlazené směsi se za míchání přikape 0,87 g (0,0035 mol) kyseliny m-chlorperbenzoové (69,5 %) rozpuštěné v 5 ml methylenchloridu a 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. Odperek se rekrystaluje z 15 ml acetonitrilu. Získá se 0,76 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek činí 54 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad 6

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

Sloučenina se vyrobí z 5-acetyl-6-methyl-2-[/(3,4-propylendioxy-2-pyridyl)methyl/thio]-1H-benzimidazolu a kyseliny m-chlorperbenzoové v množství 0,01 mmol za použití běžného technického spotupu.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad 7

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

140 mg (0,41 mmol) 5-acetyl-6-methyl-2-[/(3,4-methylendioxy-2-pyridyl)methyl/thio]-1H-benzimidazolu se rozpustí ve 20 ml methylenchloridu a 5 ml 1-molárního hydrogenuhličitanu sodného. Směs se míchá za teploty místnosti a po částech se k ní přidá 100 mg (0,41 mmol) MCBPA (70 %) rozpuštěné v 10 ml methylenchloridu. Po 10 minutách se do reakční směsi vnese 100 mg thiosíranu sodného, potom se fáze oddělí. Organická fáze se vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Odperek se chromatografuje na silikagelu za eluování směsi methylenchloridu, met-

hanolu a amoniaku v poměru 97,5 : 2,5 : do nasycení. Výtěžek činí 90 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu, která má teplotu tání 178 až 180 °C (za rozkladu, nekorigováno). Výtěžek činí 61 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad 8

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

Míchaná směs 87 mg (0,19 mmol) 5-acetyl-6-methyl-2-[/(3-methoxy-4-(5-methyl-1,3-dioxan-5-ylmethoxy)-2-pyridyl)methyl/thio]-1H-benzimidazolu ve 20 ml methylenchloridu a 32 mg (0,38 mmol) hydrogenuhličitanu sodného v 5 ml vody se ochladí na teplotu 0 °C a působí se na ní 47 mg (0,19 mmol) kyseliny 3-chlorperbenzoové (70 %). Po desetiminutové reakci se vrstvy oddělí, vodná vrstva se kromě toho jednou promyje 5 ml methylenchloridu a organická vrstva se extrahuje 10 ml vody, která obsahuje 15 mg (38 mmol) hydroxidu sodného. Zalkalizovaná vodná vrstva se zachytí a uvádí do styku s několika podíly methylformiátu vždy o objemu 23 ml (38 mmol), dokud roztok nezatrati neprůsvitnost. Vodná vrstva se extrahuje 25 ml a 10 ml methylenchloridu. Přitom získané dvě organické vrstvy se spojí, vysuší síranem hořečnatým a odparí. Odparek se chromatografuje na silikagelu při eluování směsi methylenchloridu s methanolem v poměru 93:7, která je nasycena plynným amoniakem. Získá se 40 mg čistého sulfoxidu. Výtěžek činí 44 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad 9

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

0,50 g (1,3 mmol) 5-acetyl-6-methyl-2-[/(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazolu rozpuštěného v methylenchloridu a 51 mg (1,3 mmol) hydroxidu sodného rozpuštěného v 6 ml vody se přenese do dělící nálevky. Směs se třepe do dosažení rovnovážného stavu, potom se rozpouštědlové fáze oddělí. Vodný roztok se promyje methylenchloridem a potom lyofilizuje.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad 10

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

40 mg (0,10 mmol) 5-acetyl-6-methyl-2-[/(4-cyklopropylmethoxy-3-methoxy-2-pyridyl)methyl/thio]-1H-benzimidazolu se rozpustí v 10 ml methylenchloridu a 3 ml 1-molárního hydrogenuhličitanu

sodného. Směs se míchá za teploty místnosti a po částech se přidá 25 mg (0,10 mmol) MCPBA rozpuštěné v 5 ml methylenchloridu. Do reakční směsi se po 10 minutách vnese 30 mg thiosíranu sodného, potom se fáze oddělí. Organická fáze se vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Odperek se chromatografuje na silikagelu při eluování směsi methylenchloridu s methanolem v poměru 97,5 : 2,5, která je nasycena amoniakem. Výtěžek činí 30 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu, co odpovídá 73 % teorie.

Tabulka 1

Příklad	Rozpouštědlo	NMR spektrum δ ppm
1	CDCl_3 (300 MHz)	0,30-0,35 (m, 2H), 0,60-0,67 (m, 2H), 1,2-1,3 (m, 1H) 2,67 (s, 3H), 3,83 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,72 (d, 1H), 4,86 (d, 1H) 6,71 (d, 1H), 7,35 (široký signál, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,24 (široký signál, 1H)
2	CDCl_3 (500 MHz)	2,65 (s, 3H) 2,66 (s, 3H), 3,9-4,2 (m, 4H), 4,70 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 6,75 (D, 1H), 7,3 (široký signál, 1H), 7,92, (d, 1H), 8,2 (široký signál, 1H),
3	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)
4	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), 6,80 (d, 1H), 7,30 (široký signál, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (široký signál, 1H),
5	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 (širo- ký signál, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,25, 8,55 (ši- roky signál, 1H),

Tabulka 1 - pokračování

Příklad	Rozpouštědlo	NMR spektrum δ ppm
6	CDCl ₃ (500 MHz)	2,16 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,23 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,68 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,3-7,5 (široký signál, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,1-8,2 (široký signál, 1H),
7	CDCl ₃ (300 MHz)	2,66 (s, 6H), 4,54 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,93 (široký signál, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,12 (široký signál, 1H),
8	CDCl (300 MHz)	0,91 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,49 (d, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,94 (d, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,66 (d, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,14 (d, 1H)
9	D ₂ O (protony ve vodě: 4,82 ppm) (300 MHz)	2,66 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,73 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,30 (s, 1H),
10	CDCl ₃ (300 MHz)	0,33 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,84 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,73 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,11 (d, 1H).

Příklady meziproduktů

Příklad I 1

Způsob výroby 5-methoxykarbonyl-6-methyl-2-[/(4-cyklopropyl-methoxy-3-methoxy-2-pyridyl)methyl/thio]-1H-benzimidazolu

K roztoku 0,58 g (2,6 mmol) 5-methoxykarbonyl-6-methyl-2-merkapto-1H-benzimidazolu v 25 ml methanolu se přidá 1,0 ml (5,0 mmol) 5-molárního roztoku hydroxidu sodného a 0,63 g (2,4 mmol) 4-cyklopropylmethoxy-3-methoxy-2-chlormethylpyridinhydrochloridu (vyrobeného způsobem, který je znám jako takový), rozpuštěného v 25 ml methanolu a to v pořadí, které je zde uvedeno. Směs se vaří pod zpětným chladičem 1 hodinu, potom se roztok odparí. Odperek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Po oddělení se organický roztok vysuší síranem sodným a odparí. Získá se 1,0 g žlutého sirupu. Výtěžek činí 100 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 2

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

K roztoku 0,14 g (0,66 mmol) 5-acetyl-6-methyl-2-merkapto-1H-benzimidazolu ve 2 ml methanolu se přidá 0,25 ml (1,25 mmol) 5-molárního roztoku hydroxidu sodného a 0,13 g (0,60 mmol) 3,4-ethylendioxy-2-chlormethylpyridinhydrochloridu rozpuštěného ve 2 ml methanolu a to v pořadí, která je zde uvedeno. Směs se vaří pod zpětným chladičem 1 hodinu, potom se roztok odparí. Odperek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Po oddělení se organický roztok vysuší síranem sodným a odparí. Získá se 0,17 g žlutého sirupu. Výtěžek činí 81 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 3

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

0,67 g (0,003 mol) 5-methoxykarbonyl-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 3,4-dimethoxy-2-chlormethylpyridinhydrochloridu, tvořeného surovou látkou, v 10 ml methanolu a 0,144 g (0,0036 mol) hydroxidu sodného, který je rozpuštěn v 0,72 ml vody. Směs se zahřeje na teplotu zpětného toku a ve varu pod zpětným chladičem a pokračuje po dobu 1 hodiny. Potom se methanol odparí a surová látka se přecistí chromatograficky na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 98:2 jako elučního činidla. Získá se 1,03 g čisté sloučeniny, která je pojmenována v nadpisu. Výtěžek činí 92 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 4

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-merkapto-1H-benzimidazolu a roztok 0,8 g (20 mmol) hydroxidu sodného v 1 ml vody se rozpustí v 60 ml ethanolu. Do roztoku se jako surová látka vnese asi 17 mmol, 3,4-dimethoxy-2-chlormethylpyridinhydrochloridu a směs se zahřeje k varu. potom se přidá 0,7 g (17 mmol) hydroxidu sodného v 1 ml vody a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje během 6 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a k odparku se přidá methylenchlorid a voda. Organická fáze se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Krystalizací z acetonitrilu se dostane 3,75 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek činí 62 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 5

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

2,0 g (9 mmol) 5-ethoxykarbonyl-2-merkapto-1H-benzimidazolu a 0,36 g (9 mmol) hydroxidu sodného v 1 ml vody se rozpustí v 30 ml ethanolu. K roztoku se přidá asi 6,6 mmol 3,4-dimethoxy-2-chlormethylpyridinhydrochloridu jako surové látky a směs se zahřeje k varu. Potom se přidá 0,26 g (6,6 mmol) hydroxidu sodného v 1 ml vody a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje během 6 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a k odparku se přidá methylenchlorid a voda. Organická fáze se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Krystalizací z acetonitrilu se dostane 1,75 g sloučeniny pojmenované v nadpisu. Výtěžek činí 71 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 6

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

Sloučenina se vytvoří z 5-acetyl-2-merkapto-6-methyl-1H-benzimidazolu a 2-chlormethyl-3,4-propylendioxypyridinu v množství 0,01 mol podle běžného technického postupu.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 7

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

90 mg (0,52 mmol) 2-chlormethyl-3,4-methylendioxypyridinu a 2,14 mg (1,04 mmol) 5-acetyl-6-methyl-2-merkaptobenzimidazolu se rozpustí v 15 ml ethanolu. Hodnota pH roztoku se upraví 0,2-molárním roztokem hydroxidu sodného na 9 a potom se roztok vaří pod zpětným chladičem po dobu 10 minut. Potom se reakční směs odpaří za sníženého tlaku a odpadek vyjmeme 10 ml methylen-

chloridu a 2 ml roztoku chloridu sodného. Fáze se oddělí a organická fáze se vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Odperek se chromatografuje na silikagelu při eluování ethylacetátem. Výtěžek sloučeniny pojmenované v nadpisu činí 140 mg, co odpovídá 79 % teorie. Látka má teplotu tání 141 až 143 °C (nekorigováno).

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 8

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

Roztok 0,34 g (1,3 mmol) 2-(hydroxymethyl)-3-methoxy-4-(5-methyl-1,3-dioxan-5-ylmethoxy)pyridinu v 10 ml methylenchloridu se ochladí na teplotu 0 °C a uvede do styku s 0,12 ml (1,7 mmol) SOCl_2 . Roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti a reagovat po dobu 1 hodiny. Odpaření rozpouštědla poskytne kvantitativní výtěžek odpovídajícího chlormethylového derivátu ve formě hydrochloridu.

Di-MS, m/z: 289 a 287 (11 a 38).

Suspenze 0,29 g (1,4 mmol) 5-acetyl-2-merkapto-6-methyl-1H-benzimidazolu v 10 ml methanolu se uvede do styku s roztokem 0,10 g (2,6 mmol) hydroxidu sodného v 1,5 ml vody. Na vzniklý roztok se působí vyrobennou chlormethylovou sloučeninou a nechá reagovat po dobu 21 hodiny za teploty místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek vyjme 20 ml 2,5% roztoku hydroxidu sodného. Vodná vrstva se extrahuje 50 a 25 ml methylenchloridu, organické vrstvy se spojí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 0,49 g sloučeniny pojmenované v nadpisu jako tříslově hnědé pěny. Výtěžek činí 82 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 9

Způsob výroby 5-acetyl-6-methyl-2-[/(4-cyklopropylmethoxy-3-methoxy-2-pyridinyl)methyl/thio]-1H-benzimidazolu

50 g (0,22 mmol) 2-chlormethyl-4-cyklopropylmethoxy-3-methoxypyridinu a 50 mg (0,24 mmol) 5-acetyl-6-methyl-2-merkaptobenzimidazolu se rozpustí v 15 ml ethanolu. Hodnota pH roztoku se upraví 0,2-molárním roztokem hydroxidu sodného na 9, potom se roztok vaří pod zpětným chladičem po dobu 10 minut. Po odpaření reakční směsi za sníženého tlaku se odperek vyjme 10 ml methylenchloridu a 2 ml roztoku chloridu sodného. Fáze se oddělí a organická fáze se vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Odperek se chromatografuje na silikagelu při eluování ethylacetátem. Výtěžek sloučeniny pojmenované v nadpisu činí 40 mg, co odpovídá 46 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 10

Způsob výroby 4-chlor-3-hydroxyethoxy-2-methylpyridinu

Roztok 2,78 g (0,014 mol) 4-chlor-3-methoxyethoxy-2-methylpyridinu zhruba ve 14 ml vysušeného deuterovaného chloroformu se pod dusíkovou atmosférou nechá reagovat s 5,10 ml (0,036 mol) TMSI) po dobu 23 hodin za teploty místnosti. Reakční směs se rozdělí mezi 100 ml methylenchloridu a 100 ml 1-molární kyseliny chlorovodíkové. Organická vrstva se zachytí, jednou promyje 50 ml methylenchloridu a potom se na ní působí uhličitanem sodným, dokud se nedosáhne hodnoty pH přibližně 10. Vodná vrstva se extrahuje 100 a 50 ml methylenchloridu. Obě organické vrstvy se spojí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 2,31 g obohaceného produktu.

Chromatografií na silikagelu při eluování diethyletherem a potom směsi diethyletherem s methanolem v poměru 95 : 5 se dojde k 1,06 g čisté sloučeniny. Výtěžek činí 40 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I a 11

Způsob výroby 3,4-ethylendioxy-2-methylpyridinu

Směs 1,03 g (0,0055 mol) 4-chlor-3-hydroxyethoxy-2-methylpyridinu a 599 mg (0,0138 mol) natriumhydridu (55% v oleji) se vaří pod zpětným chladičem v 600 ml tetrahydrofuranu po dobu 15 hodin. Přebytek natriumhydridu se rozloží 3 ml vody, rozpouštědlo se odpaří a odpadek rozdělí mezi 100 ml 1-molární kyseliny chlorovodíkové a 100 ml methylenchloridu. Vodná vrstva se zachytí, jednou promyje 100 ml methylenchloridu a potom se na ní působí uhličitánem sodným, dokud se nedosáhne hodnoty pH přibližně 10. Vodná vrstva se extrahuje 150 a 100 ml methylenchloridu. Obě organické vrstvy se spojí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 720 mg obohaceného produktu. Chromatografií na silikagelu při eluování diethyletherem se dostane 0,49 g čisté sloučeniny. Výtěžek činí 59 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 12

Způsob výroby 3,4-ethylendioxy-2-hydroxymethylpyridinu

Sloučenina pojmenovaná v nadpisu se vyrobí z množství 3,2 mmol podle obvyklého způsobu. Výtěžek činí 395 mg čisté sloučeniny, co odpovídá 77 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 13

Způsob výroby 3-(3-hydroxy-1-propoxy)-2-methyl-4-pyronu

Suspenze 25 g (200 mmol) 3-hydroxy-2-methyl-4-pyronu, 70 g (500 mmol) 3-brom-1-propanolu a 111 g (800 mmol) uhličitanu draselného v 600 ml acetonu se míchá po dobu 3 dnů. Rozpouštědlo se odparí a odperek rozdělí mezi 300 ml methylenchloridu a 500 ml 2,5 % roztoku hydroxidu sodného. Vodná vrstva se oddělí a dvakrát extrahuje vždy 300 ml methylenchloridu. Organická fáze se spojí, vysuší síranem sodným a odparí za teploty 50 °C. 8 g z odparku (hmotnosti 24 g) se chromatografuje na silikagelu při použití směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 5:95 jako elučního činidla. Dostane se 2,7 g požadované sloučeniny, kterou tvorí olej. Výtěžek činí 22 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 14

Způsob výroby 3-(3-methoxy-1-propoxy)-2-methyl-4-pyronu

Směs 1,4 g (7,6 mmol) 3-(3-hydroxy-1-propoxy)-2-methyl-4-pyronu, 0,55 g (8,4 mmol) hydroxidu draselného a 11 g (76 mmol) methyljodidu se míchá za teploty místnosti jeden den. Získá se červený roztok, který se rozdělí mezi methylenchlorid a polonasycený vodný roztok chloridu ammoného. Organická fáze se promyje vodou, vysuší síranem sodným a odparí. Odperek se čistí chromatograficky na silikagelu se směsi methanolu s methylenchloridem v poměru 3:97 jako elučním činidlem. Odpařením elučního činidla na filmové odparce se dostane 0,31 g požadované sloučeniny ve formě oleje. Výtěžek činí 20 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 15

Způsob výroby 3-(3-methoxy-1-propoxy)-2-methyl-4-pyridonu

Roztok 0,31 g (1,7 mmol) 3-(3-methoxy-1-propoxy)-2-methyl-4-pyronu v 50 ml koncentrovaného vodného amoniaku se zahřívá v autoklávu po dobu 2 hodin. Reakční směs se přenese do baňky s kulatým dnem a rozpouštědlo se odparí. Jako žlutý olej se dostane 0,32 g požadované sloučeniny. Výtěžek činí 100 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 16

Způsob výroby 4-chlor-3-(3-methoxy-1-propoxy)-2-methyl-pyridinu

Roztok 0,32 g (1,6 mmol) 3-(3-methoxy-1-propoxy)-2-methyl-4-pyridonu v 50 ml oxychloridu fosforečného se vaří pod zpětným chladičem po dobu 14 hodin. Přebytek oxychloridu fosforečného se

odparek rozdělí mezi methylenchlorid a vodu. Vodná vrstva se oddělí a působí se na ni uhličitanem draselným až do dosažení hodnoty pH zhruba 10. Potom se provede extrakce methylenchloridem. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odparí. Odparek se čistí chromatograficky na silikagelu za použití směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 3:97 jako elučního činidla. Odpařením rozpouštědla se dostane 0,12 g požadované sloučeniny, kterou tvoří červený olej. Výtěžek činí 34 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 17

Způsob výroby 4-chlor-3-(3-hydroxy-1-propoxy)-2-methylpyridinu.

K roztoku 120 mg (0,56 mmol) 4-chlor-3-(3-methoxy-1-propoxy)-2-methyl-pyridinu ve 2 ml deuterovaného chloroformu se přidá 0,16 ml (1,3 mmol) trimethylsilyljodidu (TMSI) v NMR trubici. Reakce je ukončena po 4 dnech, jak se ukazuje podle neprítomnosti signálu protonů OCH_3 při 3,3 ppm v NMR spektru. Roztok se vylije na 10 ml 1-molární kyseliny chlorovodíkové a potom se směs míchá s 10 ml methylenchloridu po dobu 5 minut. Vodná vrstva se oddělení a působí se na ni uhličitanem draselným až do dosažení hodnoty pH zhruba 10. Potom se provede extrakce methylenchloridem. Organická vrstva se vysuší síranem sodným a odparí. Tak se získá 0,049 g požadované sloučeniny, vytvářející žlutý olejovitý film. Výtěžek činí 43 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 18

Způsob výroby 2-methyl-3,4-propylendioxypyridinu

Roztok 49 mg (0,24 mmol) 4-chlor-3-(3-hydroxy-1-propoxy)-2-methyl-pyridinu ve 3 ml dimethylsulfoxidu se zahřívá na teplotu 70 °C po dobu 2 hodin s 32 mg (0,73 mmol) natriumhydridu (55 %). Směs se ochladí, zředí vodou a extrahuje methylenchloridem. Organický roztok se odparí a odparek chromatografuje na silikagelu za použití methylenchloridu jako elučního činidla. Rozpouštědlo se odparí a dostane se 22 mg žlutého oleje. Výtěžek činí 55 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 19

Způsob výroby 2-hydroxymethyl-3,4-propylendioxypyridinu

Z 2-methyl-3,4-propylendioxypyridinu v množství 0,01 mmol se obvyklým způsobem vyrobí sloučenina pojmenovaná v nadpisu. Získá se 3 mg sloučeniny, co odpovídá 11 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad 20

Způsob výroby 2-chlormethyl-3,4-propylendioxypyridinu

Z 2-hydroxymethyl-3,4-propylendioxypyridinu se v kvantitativním výtěžku v množství 0,01 mmol obvyklým způsobem vyrobí sloučenina pojmenovaná v nadpisu. Sloučenina se použije k syntéze bez čištění a charakterizace.

Příklad 21

Způsob výroby 2-methyl-3,4-methylendioxypyridinu

1,25 g (10 mmol) 2-methyl-3-hydroxy-4-pyridonu se rozpustí ve 20 ml dimethylsulfoxidu. K roztoku se přidá 3,5 g (20 mmol) dibrommethanu a potom 1 g (více než 20 mmol) natriumhydridu (50 až 60 % v oleji). Směs se míchá za teploty místnosti 3 dny a potom se vylije na 50 ml roztoku chloridu sodného. Vodný roztok dimethylsulfoxidu se třikrát extrahuje methylenchloridu a spojené extrakty se přímo použijí v následujícím stupni. Odebere se vzorec pro NMR spektrální analýzu.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 22

Způsob výroby 2-methyl-3,4-methylendioxypyridin-N-oxidu

K methylenchloridovému roztoku 2-methyl-3,4-methylendioxypyridinu z příkladu I 21 se přidá 50 ml 1-molárního roztoku hydrogenučitanu sodného a 4 g MCPBA (70 %). Směs se míchá za teploty místnosti po dobu 15 minut, potom se přebytek MCPBA rozloží přídavkem 1 g thiosíranu sodného. Organická fáze se oddělí a vodná fáze třikrát extrahuje vždy 50 ml methylenchloridu. Spojené organické fáze se odparí za sníženého tlaku a chromatografují na silikagelu při eluování směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 90:10. Výtěžek sloučeniny pojmenované v nadpisu je 120 mg, co odpovídá 7,8 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 23

Způsob výroby 2-hydroxymethyl-3,4-methylendioxypyridinu

120 mg (0,78 mmol) 2-methyl-3,4-methylendioxypyridin-N-oxidu se rozpustí v 10 ml acetanhydridu a roztok se zahřívá na teplotu 110 °C po dobu 15 minut. Potom se směs odparí za sníženého tlaku. Odperek se rozpustí ve 20 ml methanolu a přidají se 3 kapky 6-molárního roztoku hydroxidu sodného. Po 30 minutách za teploty místnosti se směs neutralizuje kyselinou octovou na hodnotu pH 6 a odparí za sníženého tlaku. Odperek se chromatografuje na

silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 1:1 k eluování. Výtěžek činí 90 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu, co odpovídá 75 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 24

Způsob výroby 2-chlormethyl-3,4-methylendioxypyridinu

90 mg (0,59 mmol) 2-hydroxymethyl-3,4-methylendioxypyridinu se rozpustí v 10 ml methylenchloridu a přidá 240 mg (2 mmol) thionylchloridu. Po 10 minutách za teploty místnosti se směs hydrolyzuje hydrogenuhličitanem sodným a fáze se oddělí. Organická fáze se vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Výtěžek činí 90 mg surové sloučeniny pojmenované v nadpisu, co odpovídá 88 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 25

Způsob výroby 3-methoxy-2-methyl-4-(5-methyl-1,3-dioxan-5-ylmethoxy)pyridin-N-oxidu

Roztok 1,19 g (9 mmol) 5-(hydroxymethyl)-5-methyl-1,3-dioxanu ve 125 ml mletého tetrahydrofuranu se uvede do styku s 0,79 g (0,18 mmol) natriumhydridu (55 % disperze v oleji) na dobu 20 minut. K reakční směsi se přidá 1,04 g (6 mmol) 4-chlor-3-methoxy-2-methylpyridin-N-oxidu a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 26 hodin. Přebytek natriumhydridu se rozloží 10 ml vody a rozpouštědlo se odpaří. Odpadek se rozdělí mezi 150 ml methylenchloridu a 50 ml 5% roztoku uhličitanu sodného. Organická vrstva se nechá projít přes papír k oddělování fází a odpaří. Dostane se 1,83 g obohacené látky. Chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu s methanolem v poměru 95:5 se získá 0,39 g čisté sloučeniny pojmenované v nadpisu, kterou tvoří tříslově hnědý olej. Výtěžek činí 24 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Příklad I 26

Způsob výroby 2-(hydroxymethyl)-3-methoxy-4-(5-methyl-1,3-dioxan-5-ylmethoxy)pyridinu

Roztok 0,39 g (1,5 mmol) 3-methoxy-2-methyl-4-(5-methyl-1,3-dioxan-5-ylmethoxy)pyridin-N-oxidu ve 4,5 ml anhydridu kyseliny octové se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 4 hodin. Přebytek anhydridu kyseliny octové se čtyřikrát oddestiluje azeotropicky se 75 ml podíly absolutního ethanolu. Získá se 0,42 g surového [3-methoxy-4-(5-methyl-1,3-dioxan-5-ylmethoxy-2-pyridyl)methyl]acetátu.

Surový acetát se uvede do styku s 20 ml 2-molárního roztoku hydroxidu sodného za teploty 100 °C na dobu 1 hodiny. organická vrstva se extrahuje 75, 50 a 25 ml methylenchloridu, spojí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 0,34 g sloučeniny, která je dostatečně čistá pro další použití. Výtěžek činí 97 % teorie.

Hodnoty NMR spektra jsou uvedeny dále.

Tabulka 2

Příklad	Rozpouštědlo	NMR spektrum δ ppm
I 1	CDCl ₃ (300 MHz)	0,37-0,42 (m, 2H), 0,67-0,73 (m, 2H), 1,25-1,40 (m, 1H) 2,69 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,94 (d, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,3 (široký signál, 1H), 8,2 (široký signál, 1H), 8,22 (d, 1H),
I 2	CDCl ₃ (500 MHz)	2,64 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 4,40 (s, 4H), 6,85 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,08 (s, 1H),
I 3	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),
I 4	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, 0,6H), 7,40 (s, 0,4H), 7,85 (s, 0,4H), 8,05 (s, 0,6H), 8,30 (m, 1H),
I 5	CDCl ₃ (300 MHz)	1,40 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 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),
I 6	CDCl ₃ (500 MHz)	2,32 (p, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,37-4,43 (m, 4H), 4,39 (s, 2H), 6,88-6,90 (m, 1H), 7,29 (s, 0,6H), 7,42 (s, 0,4H), 7,85 (s, 0,4H), 8,07 (s, 0,6H), 8,11 (m, 1H),

Tabulka 2 - pokračování

Příklad	Rozpouštědlo	NMR spektrum δ ppm
I 7	CDCl ₃ (300 MHz)	2,648 (s, 3H), 2,652 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 6,14 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,34 (široký signál, 1H), 8,00 (široký sig- nál, 1H), 8,20 (d, 1H),
I 8	CDCl ₃ (300 MHz)	0,98 (s, 3H), 2,65 (splývající s, 6H), 3,53 (d, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,00 (d, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 6,9-7,0 (2 d, 1H), 7,3-7,5 (několik širokých signálů, 1H), 7,8-8,1 (několik širokých signálů, 1H), 8,2-8,3 (2 d, 1H), 13,2 (široký signál, 1H),
I 9	CDCl ₃ (300 MHz)	0,38 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,636 (s, 3H), 3,93 (d, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,22 (d, 1H),
I 10	CDCl ₃ (500 MHz)	2,57 (s, 3H), 2,70 (t, 1H), 3,99 (dt, 2H), 4,09 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 8,16 (d, 1H),
I 11	CDCl ₃ (500 MHz)	2,41 (s, 3H), 4,30 (s, 4H), 6,65 (d, 1H), 7,90 (d, 1H),
I 12	CDCl ₃ (500 MHz)	4,11 (široký signál, 1H), 4,33 (m, 4H), 4,69 (široký signál, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,99 (d, 1H),
I 13	CDCl ₃ (300 MHz)	1,85 (p, 2H), 2,30 (s, 3H), 3,85 (q, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,35 (t, 1H), 6,35 (d, 1H), 7,65 (d, 1H),
I 14	CDCl ₃ (300 MHz)	2,00 (p, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,33 (d, 1H), 7,59 (d, 1H),

Tabulka 2 - pokračování

Příklad	Rozpouštědlo	NMR spektrum δ ppm
I 15	CDCl ₃ (300 MHz)	1,98 (p, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,61 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 6,53 (d, 1H), 7,63 (d, 1H),
I 16	CDCl ₃ (300 MHz)	2,09 (p, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 7,16 (d, 1H), 8,13 (d, 1H),
I 17	CDCl ₃ (500 MHz)	2,10 (p, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,96 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 8,15 (d, 1H),
I 18	CDCl ₃ (300 MHz)	2,25 (p, 2H), 2,45 (s, 3H), 4,28 (t, 2H), 4,34 (t, 2H), 6,70 (d, 1H), 7,96 (d, 1H),
I 19	CDCl ₃ (500 MHz)	2,27 (p, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,37 (t, 2H), 4,71 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 8,05 (d, 1H),
I 21	CDCl ₃ (500 MHz)	2,34 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,93 (d, 1H),
I 22	CDCl ₃ (500 MHz)	2,42 (s, 3H), 6,12 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 7,90 (d, 1H),
I 23	CDCl ₃ (300 MHz)	4,73 (s, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 8,09 (d, 1H)
I 24	CDCl ₃ (300 MHz)	4,65 (s, 2H), 6,10 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 8,13 (d, 1H),
I 25	CDCl ₃ (300 MHz)	0,97 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,52 (d, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,98 (d, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,67 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 8,08 (d, 1H),
I 26	CDCl ₃ (300 MHz)	0,98 (s, 3H), 3,52 (d, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,00 (d, 2H), 4,09 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,68 (d, 1H), 4,75 (d, 2H), 5,02 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

Nejlepší v současnosti známé provedení vynálezu spočívá v použití sloučeniny podle příkladu 4 nebo její soli podle příkladu 9.

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

Tabulka 3

Příkl.	R ¹	R ²	R ³	R	Výtěžek (%)	Identifikace
1	C(O)-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	44	NMR
2	C(O)CH ₃	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		30	NMR
3	C(O)-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	70	NMR
4	C(O)CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	60	NMR
5	C(O)OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	54	NMR
6	C(O)CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ CH ₂ -			NMR
7	C(O)CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -		61	NMR
8	C(O)CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	44	NMR
9	C(O)CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	sodná sůl	NMR
10	C(O)CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	73	NMR

Sirup

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

sloučenina podle příkladu 4	1,0 g
cukr práškový	30,0 g
sacharin	0,6 g
glycerol	15,0 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. V 60 g horké vody se rozpustí cukr a sacharin. Po ochlazení se k cukrovému roztoku a glycerolu přidá roztok účinné látky a potom roztok ochucovadla rozpouštěného v ethanolu. Směs se zředí vodou na konečný objem 100 ml.

Entrálně povlečené tablety

Entrálně povlečené tablety obsahující 50 mg účinné látky se výrobí z těchto složek:

I.

sloučenina podle příkladu 4,	
jako hořečnatá sůl	500 g
laktóza	700 g
methylcelulóza	6 g
zesítovaný polyvinylpyrrolidon	50 g
stearát hořečnatý	15 g
uhličitan sodný	6 g
destilovaná voda	podle potřeby

II.

acetát ftalát celulózy	200 g
cetylalkohol	15 g
isopropanol	2 000 g
methylenchlorid	2 000 g

I. Směs sloučenin podle příkladu 4 v práškové formě se smíchá s laktózou a granuluje s vodním roztokem methylcelulózy a uhličitanu sodného. Vlhká hmota se protluče sítěm a granulát vysuší v sušárně. Po vysušení se granulát smíchá s polyvinylpyrrolidonom 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. Roztok acetátu ftalátu celulózy a cetylalkoholu v isopropanolu a methylenchloridu se nastříká na tablety získané ad I v zařízení k povlékání tablet (Accela Cota^R, Manesty). Získají se konečné tablety o hmotnosti 110 mg.

Roztok pro intraverózní podání

Parenterální přípravek pro intravenózní použití, obsahující 4 mg účinné látky na mililitr, se výrobí z těchto složek:

sloučenina podle příkladu 9	4 g
sterilní voda, k doplnění na konečný objem	1 000 ml

Účinná látka se rozpustí ve vodě a doplní na konečný objem 1 000 ml. Roztok se filtruje 0,22 µm a hned plní do sterilních ampulí objemu 10 ml. Ampule se uzavřou.

Kapsle

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

sloučenina podle příkladu 4	300 g
laktóza	700 g
mikrokryštallická celulóza	40 g
nízko substituovaná hydroxy-	
propylcelulóza	62 g
hydrogenfosforečnan dvojsodný	2 g
vyčištěná voda	podle potřeby

Účinná sloučenina se smíchá se suchými složkami a granuluje s roztokem hydrogenfosforečnanu dvojsodného. Vlhká hmota se protlačí extruderem, sferonizuje a vysuší v sušárně s fluidním lóžem.

500 g pelet vyrobených jak je popsáno shora se nejprve povlékne roztokem 30 g hydroxypropylmethylelulózy v 750 g vody za použití zařízení k povlékání pelet s fluidním lóžem. Po vysušení se palety povléknou druhým povlakem, jak je uveden dále.

Roztok pro povlékání

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

Konečné povlečené pelety se plní do kapslí.

Čípky

Čípky se vytváří 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 vytvořených 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) po intraduodenálním (id) a intravenózním (iv) podání krysám.

Účinnost inhibice sekrece kyseliny

Účinnost inhibice sekrece kyseliny se měří na psech intravenózně (iv) a na samičích krysách intravenózně (iv).

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.

Biologické testy

Inhibice sekrece žaludeční kyseliny u bdících samic 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 čtrnáctidenní doba na zlepšení zdravotního stavu.

Před testem sekrece se zvířata zbaví na dobu 20 hodin potravy, avšak nikoli vody. Žaludek se opakováně promývá žaludeční kanylou a subkutánně se zavede 6 ml Ringerglukózy. Sekrece kyseliny se stimuluje infuzí 1,2 ml/h subkutánně zaváděného pentagastriну a 20 a 110 nmol/kg.h karbacholu po dobu 3,5 hodiny a během této doby se zachycuje žaludeční sekret ve frakcích jímaných po 30 minutách. Testované látky a vehikulum se podají intravenózně 90 minut před začátkem stimulace v objemu 1 ml/kg. Vzorky žaludečních štavů se titrují na hodnotu pH 7,0 hydroxidem sodným (0,1 mol/litr) a produkce kyseliny se vypočítá jako součin objemu 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. Produkce kyseliny během období se podání testovaných látek nebo vehikula se vyjadřuje jako dílčí odezva, přičemž produkce kyseliny v třicetiminutovém období před podáním se pokládá za 1,0. Procentuální inhibice se vypočítá z dílčí odezvy zjištěné u testované sloučeniny nebo vehikula. Hodnoty ED₅₀ se dostanou grafickou interpolací 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 druhé 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 až 728 (1960). Krysy použité pro intraduodenální experimenty se také kanylují v horní části dvanáctníku. Kanyly jsou vyvedeny v šíji krku. Po chirurgickém zákroku se krysy umístí jednotlivě a zbaví potravy, avšak nikoli vody, před podáním testovaných látek. Stejné dávky (4 µmol/kg) se podávají intravenózně a intraduodenálně jako bolus asi jednu minutu (2 ml/kg).

Vzorky krve o hmotnosti 0,1 až 0,4 g se opakováně 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, se stanoví pomocí lineárního lichoběžníkového pravidla a extrapoluje na nekonečno dělením posledně stanovené koncentrace v krvi při eliminaci rychlostní konstanty v konečné fázi.

Systémová biologická dostupnost (F %) po intraduodenálním podání se vypočítá jako

$$F (\%) = \frac{AUC_{id}}{AUC_{iv}} \times 100$$

Inhibice sekrece žaludeční kyseliny u bdících psů

Při testu se používají lovečtí psi obého pohlaví, kteří jsou opatřeni duodenální fistulí pro podávání testovaných sloučenin nebo vehikula a 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. Sekrece žaludeční kyseliny se stimuluje čtyřhodinovou infuzí 12 ml/h dihydrochloridu histaminu v dávce produkovající zhruba 80 % individuální maximální odezvy sekrece a žaludeční štávy se jímají v po sobě odebíraných frakcích po 30 minutách. Testovaná látka nebo vehiku-lum se podává intravenózně 1 hodinu po začátku histaminové infuze v objemu 0,5 ml na kilogram tělesné hmotnosti.

Acidita vzorků žaludeční štávy 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 jko dílčí odezva, přičemž produkce kyseliny ve frakci předcházející podání se pokládá za 1,0. Procentuální inhibice se vypočítá z dílčí odezvy stanovené pro testovanou sloučeninu a vehikulum. Hodnoty ED₅₀ se získají grafickou interpolací křivek logaritmus dávky-odezva nebo odhadem z experimentů s 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.

Účinek na akumulaci ¹²⁵I ve štítné žláze

Akumulace ¹²⁵I ve štítné žláze se studuje na samcích krys 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 ibjekcí zavede ¹²⁵I o aktivitě odpovídající 300 kBq/kg (3 ml/kg). Čtyři hodiny po podání ¹²⁵I se zvířata usmrtí zadušením oxidem uhličitým a nechají vykrvácat. Štítná žláza dohromady s částí průdušnice se vyjmé a umístí v malé testovací zkumavce pro stanovení radioaktivity v čítači gama (LKB Wallac model 1282 Compugamma). Procento inhibice se vypočítá podle vzorce

100 . (1 - T)

P

ve kterém

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

Statistická významnost rozdílu mezi testem se zvířaty ošetřeným 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. Výsledky v tabulce 4 ukazují poločas ($t_{1/2}$) při hodnotě pH 7, čímž je označeno časové období, po které polovina množství původní sloučeniny zůstane nezměněná.

Výsledky biologických testů a testu stability

Tabulka 4 uvádí shrnutí hodnot testů, kterých se dosáhlo se sloučeninami podle tohoto vynálezu.

Tabulka 4

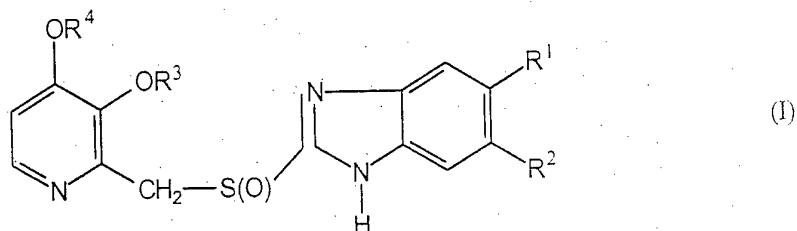
Hodnoty stanovené při biologických testech a testu chemické stability

Testovaná sloučenina z příkladu č.	Inhibice sekrece kyseliny, intravenózní podání	Biologická dostupnost ‰ F, krysa	Procentuální inhibice při 400 $\mu\text{mol}/\text{kg}$, akumulace ^{125}I ve štítné žláze	Chemická stabilita při hodnotě pH 7 $t_{1/2}$ (min)
2	a)			
3	0,5		0	480
4	0,74	0,9	>100	-7
5				270

a) 1 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ způsobuje 14% inhibici.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

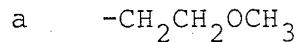
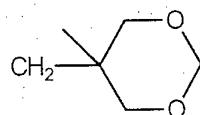
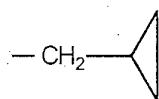
1. Dialkoxypyridylbenzimidazolové deriváty obecného vzorce I



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 $-C(O)-R^5$, přičemž jeden ze substituentů R^1 a R^2 vždy představuje skupinu vzorce $-C(O)-R^5$, kde R^5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^3 a R^4 jsou stejné nebo rozdílné a jsou zvoleny z methylové skupiny, ethylové skupiny nebo skupiny vzorce

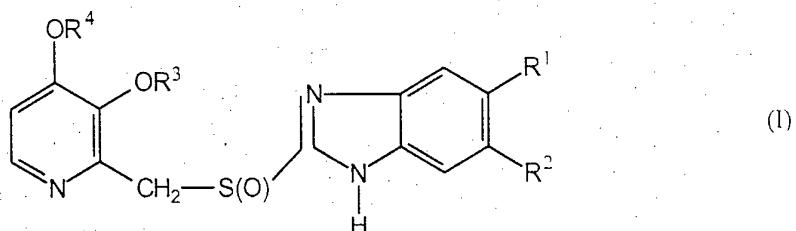


nebo

R^3 a R^4 tvoří dohromady se sousedícími atomy kyslíku připojenými k pyridinovému kruhu a atomy uhlíku v pyridinovém kruhu kruh, kde část tvořená substituenty R^3 a R^4 představuje skupinu vzorce $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ nebo $-CH_2-$,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

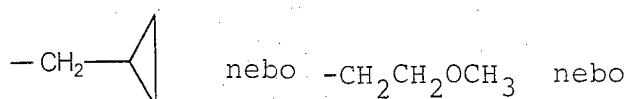
2. Dialkoxypyridylbenzimidazolové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 , které jsou navzájem odlišné, každý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhliku nebo skupnu vzorce $-C(O)-R^5$, přičemž jeden ze substituentů R^1 a R^2 vždy představuje skupinu vzorce $-C(O)-R^5$, kde R^5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhliku nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhliku,

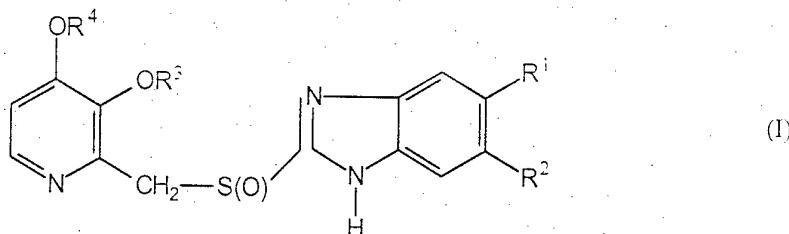
R^3 a R^4 jsou stejné nebo rozdílné a jsou zvoleny z methylové skupiny, ethylové skupiny, skupiny vzorce



R^3 a R^4 tvoří dohromady se sousedícími atomy kyslíku připojenými k pyridinovému kruhu a atomy uhliku v pyridinovém kruhu kruh, kde část tvořená substituenty R^3 a R^4 představuje skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2-$,

s podmínkou, že ve sloučenině obecného vzorce I neznamená současně R^3 methylovou nebo ethylovou skupinu a R^4 methylovou nebo ethylovou skupinu, a jejich fyziologicky přijatelné soli.

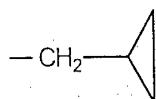
3. Dialkoxypyridylbenzimidazolové deriváty podle nároku 1, obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 , které jsou navzájem odlišné, každý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhliku nebo skupinu vzorce $-C(O)-R^5$, přičemž jeden ze substituentů R^1 a R^2 vždy představuje skupinu vzorce $-C(O)-R^5$, kde R^5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhliku nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhliku,

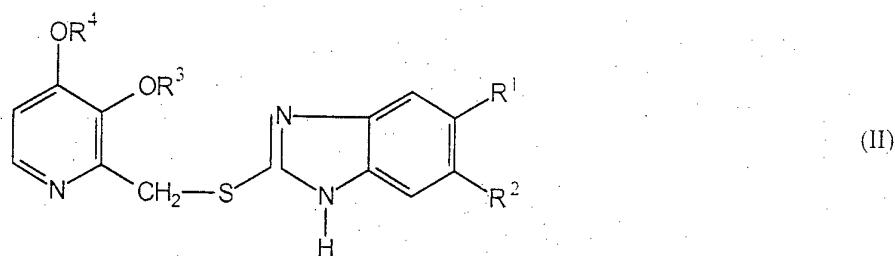
R^3 a R^4 jsou stejné nebo rozdílné a jsou zvoleny z methylové skupiny, ethylové skupiny, skupiny vzorce

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

R^3 a R^4 tvoří dohromady se sousedícími atomy kyslíku připojenými k pyridinovému kruhu a atomy uhlíku v pyridinovém kruhu kruh, kde část tvořená substituenty R^3 a R^4 představuje skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2-$, a jejich fyziologicky přijatelné soli.

4. Dialkoxypyridylbenzimidazol vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-methoxykarbonyl-6-methyl-2-[/(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)-methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol.
5. Dialkoxypyridylbenzimidazol vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-acetyl-6-methyl-2-[/(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol.
6. Dialkoxypyridylbenzimidazol vzorce I podle nároku 1, kterým je 5-acetyl-6-methyl-2-[/(3,4-propylendioxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol.
7. Dialkoxypyridylbenzimidazol vzorce I podle nároku 2, kterým je 5-acetyl-6-methyl-2-[/(3,4-methylendioxy-2-pyridyl)methyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol.
8. Dialkoxypyridylbenzimidazol vzorce I podle nároku 1 ve formě sodné soli.
9. Dialkoxypyridylbenzimidazol vzorce I podle nároku 2 ve formě sodné soli.
10. Dialkoxypyridylbenzimidazol vzorce I podle nároku 5 ve formě sodné soli.
11. Dialkoxypyridylbenzimidazol vzorce I podle nároku 1 ve formě hořečnaté soli.
12. Dialkoxypyridylbenzimidazol vzorce I podle nároku 2 ve formě hořečnaté soli.
13. Farmaceutický prostředek pro použití při inhibici sekrece žaludeční kyseliny a ošetřování gastrointestinálních zánětlivých chorob, vyznacující se tím, že jako účinnou látku obsahuje dialkoxypyridylbenzimidazolový derivát vzorce I podle nároku 1.
14. Farmaceutický prostředek pro použití při inhibici sekrece žaludeční kyseliny a ošetřování gastrointestinálních zánětlivých chorob, vyznacující se tím, že jako účinnou látku obsahuje dialkoxypyridylbenzimidazolový derivát vzorce I podle nároku 2.

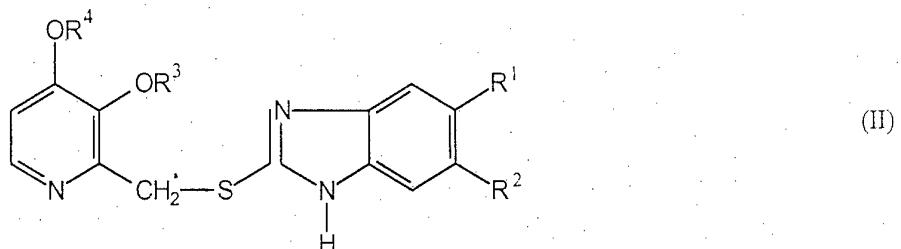
15. Dialkoxypyridylbenzimidazolový derivát vzorce I podle nároku 1 k použití při výrobě léčiva inhibujícího exogenně nebo endogenně stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny.
16. Dialkoxypyridylbenzimidazolový derivát vzorce I podle nároku 2 k použití při výrobě léčiva inhibujícího exogenně nebo endogenně stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny.
17. Dialkoxypyridylbenzimidazolový derivát vzorce I podle nároku 1 k použití při výrobě léčiva inhibujícího sekreci žaludeční kyseliny u savců včetně člověka.
18. Dialkoxypyridylbenzimidazolový derivát vzorce I podle nároku 2 k použití při výrobě léčiva inhibujícího sekreci žaludeční kyseliny u savců včetně člověka.
19. Dialkoxypyridylbenzimidazolový derivát vzorce I podle nároku 1 k použití při výrobě léčiva pro ošetřování gastrointestinálních zánětlivých chorob u savců včetně člověka.
20. Dialkoxypyridylbenzimidazolový derivát vzorce I podle nároku 2 k použití při výrobě léčiva pro ošetřování gastrointestinálních zánětlivých chorob u savců včetně člověka.
21. Použití dialkoxypyridylbenzimidazolového derivátu vzorce I podle nároku 1 k výrobě léčiva pro sekreci žaludeční kyseliny u savců včetně člověka.
22. Použití dialkoxypyridylbenzimidazolového derivátu vzorce I podle nároku 2 k výrobě léčiva pro sekreci žaludeční kyseliny u savců včetně člověka.
23. Použití dialkoxypyridylbenzimidazolového derivátu vzorce I podle nároku 1 k výrobě léčiva pro ošetřování gastrointestinálních zánětlivých chorob u savců včetně člověka.
24. Použití dialkoxypyridylbenzimidazolového derivátu vzorce I podle nároku 2 k výrobě léčiva pro ošetřování gastrointestinálních zánětlivých chorob u savců včetně člověka.
25. Způsob výroby dialkoxypyridylbenzimidazolového derivátu obecného vzorce I podle nároku 1, vyznacující se tím, že se oxiduje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají významy uvedené pod obecným vzorcem I v nároku 1.

26. Způsob výroby dialkoxypyridylbenzimidazolového derivátu obecného vzorce I podle nároku 2, vyznacující se tím, že se oxiduje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají významy uvedené pod obecným vzorcem I v nároku 2.

Konec dokumentu
