

(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) Lajstromszám:

198474

(22) Bejelentés napja: 86. 10. 28. (21) (5443/86)

Bejelentés elsőbbsége: (33) SE:
(32) 85. 10. 29.
(31) (85 05112-6)

(86)A nemzetközi bejelentés száma: PCT/SE86/00493

(87) A nemzetközi közzététel száma: WO87/02668

(41) (42) Közzététel napja: 1987. 12. 28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1989. 10. 30.

(51)

NSZO4
CO7D 401/12
A61K 31/44



(72) Feltaláló(k):

ALMINGER Tomas Börje, Lindome
LARSSON Håkar Sigurd,
LINDBERG Per Lennart,
SUNDEN Gunnel Elisabeth, Göteborg, SE

(73) Szabadalmas:

Aktiebolaget Hässle, Mölndal, SE

(54) ELJÁRÁS BENZIMIDAZOLSZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEKELŐÁLLÍTÁSÁRA

(74) Képviselő: Bp.-i NÜMK

(57) KIVONAT

A találmány az (I) általános képletű új benzimidazolszármazékok és bázisokkal alkotott sóik előállítására vonatkozik. A képletben

R¹ és R² hidrogénatom, alkil- vagy alkoxicsoport;

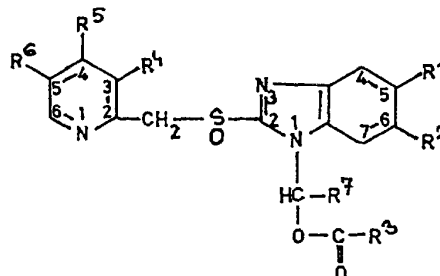
R³ adott esetben karboxicsoporttal vagy dialkilaminocsoporttal helyettesített alkilcsoport, adott esetben két hidroxilcsoporttal helyettesített alkoxicsoport, adott esetben karboxicsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy fenil-alkoxi-karbonil-alkil-aminocsoport;

R⁴ és R⁶ alkilcsoport-

R⁵ hidrogénatom vagy alkoxicsoport és

R⁷ hidrogénatom vagy alkilcsoport.

A vegyületek emésztőrendszeri kórképek kezelésére alkalmasak.



A leírás terjedelme: 12 oldal, 2 ábra

HU 198474 B

A találmány tárgya eljárás gyógyászati határos új benzimidazol-származékok gyógyszerészetileg elfogadható sóik, valamint ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek gátolják az exogén vagy endogén stimulált gyomorsavelválasztást, és így gyomorfekély megelőzésére és kezelésére használhatók.

A találmány szerint előállított vegyületek és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sói alkalmasak emlősökben és emberekben gyomor-bélrendszeri gyulladásos betegségek, beleértve például gyomorhurutot, gyomorfekélyt és nyombélfekélyt, megelőzésére és kezelésére. A vegyületek használhatók továbbá más olyan gyomor-bélrendszeri rendellenességek megelőzésére és kezelésére, ahol gyomorsavelválasztást gátló hatás kívánatos, például gastrinomás betegeknek, akut felső gyomor-bélrendszeri vérzéses betegeknek, krónikus és túlzott etanolfogyasztó előzményekkel rendelkező betegeknek. A találmány tárgyához tartozik továbbá hatóanyagként legalább egy találmány szerinti vegyületet vagy ennek gyógyszerészetileg elfogadható sóját tartalmazó készítmények előállítása.

A gyomorsavelválasztás gátlására alkalmas benzimidazol-származékokat az 1 500 043 és 1 525 958 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásokban, a 4 182 766 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, a 0 005 129 számú európai szabadalmi leírásban és a 890 024 számú belgiumi szabadalmi leírásban közölnek. Speciális gyomor-bélrendszeri gyulladásos betegségek kezelésére és megelőzésére való felhasználásra javasolt benzimidazol-származékokat a 0 045 200 számú nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben közölnek.

Megállapítottuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek - amelyek képletében

R^1 és R^2 egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport;

R^3 adott esetben egy karboxicsoporttal vagy egy di (1-4 szénatomos alkil) -aminocsoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben két hidroxilcsoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkoxicsoport, adott esetben egy karboxicsoporttal helyettesített fenilcsoport vagy fenil- (1-4 szénatomos alkoxi) -karbonil- (1-4 szénatomos alkil) -aminocsoport;

R^4 és R^6 egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^5 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport, és

R^7 hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

azzal a fenntartással, hogy

R^5 jelentése hidrogénatom, ha

R^3 jelentése adott esetben egy szabad karboxicsoporttal helyettesített alkilcsoport vagy fenilcsoport és bázisokkal alkotott, fiziológiásan elviselhető sóik emlősökben és emberben gyomorsavelválasztást gátló hatásuk.

A találmány szerinti vegyületek a kénatomon egy aszimmetriás centrummal rendelkeznek, azaz ezek a vegyületek két optikai izomerként (enantiomerek) léteznek, vagy ha még egy vagy több aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, akkor a vegyületeknek két vagy több diasztereomer alakjuk van, melyek mind-

egyike két enantiomer formában létezik.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

(a) R^1 és R^2 mindkettő 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

(b) R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkil-, különösen metilcsoport; 1-6 szénatomos alkoxicsoport; fenilcsoport, amely szubsztituálatlan vagy karboxilcsoporttal van szubsztituálva, és utóbbi esetben előnyösen só formájában van; 1-6 szénatomos dihidroxil-alkoxicsoport; az alkilrészben 1-3 szénatomot tartalmazó dialkil-aminocsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport,

(c) R^3 jelentése karboxilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, előnyösen 4-karboxil-fenilcsoport;

(d) R^3 jelentése az alkilrészben 1-3 szénatomos dialkil-aminocsoporttal szubsztituált 1-6 szénatomos alkilcsoport;

(e) R^1 és R^2 hidrogénatomokat jelentenek;

(f) R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése metoxicsoport, vagy R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 jelentése metoxicsoport;

(h) R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkoxicsoport;

(i) R^7 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, különösen hidrogénatom;

(j) a benzimidazol-magon 1-helyzetben a következő előnyös szubsztituensek vannak:

1-(etoxi-karboniloxi) -etil-, (etoxi-karboniloxi) -metil-, (neopentiloxi-karboniloxi) -metil-, [(2,3 -dihidroxi-propoxi) -karboniloxi] -metil-, [(nátrium-4-karboxilátobutoxi) -karboniloxi] -metil-, (nátrium-4-karboxilátobenziloxi) -metil-, [(dietil-amino) -acetoxi] -metil-, [3-(dimetil-amino) -propioniloxi] -metil-, [4-(dimetil-amino) -butiriloxi] -metil- csoport;

(k) az (a), (e), (f), (i) képleteknek megfelelő előnyös benzimidazol-szerkezeti részletet tartalmaznak.

(l) Előnyös piridilcsoport szerkezeti részletek a következők: 3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil-, 3,5-dimetil-2-piridil-csoport.

(m) Előnyös (piridil-metánszulfonil) -benzimidazolcsoport szerkezeti részletek a következők: 2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil) -metánszulfonil] -1-benzimidazolil-, 2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil) -metánszulfonil] -5-metoxi-1-benzimidazolil-, 2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil) -metánszulfonil] -6-metoxi-1-benzimidazolil-csoportok.

(n) Az R^4 és R^6 csoportok előnyös jelentése metil- és etilcsoport. A szubsztituensek meghatározásánál szereplő alkilcsoport előnyösen 1-4 szénatomos alkilcsoport, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil- vagy izobutilcsoport.

A szubsztituensek meghatározásánál szereplő alkoxicsoport előnyösen 1-3 szénatomot tartalmazó alkoxicsoport, például metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy izopropoxicsoport.

Ha R^3 dialkil-amino-csoporttal szubsztituált alkilcsoportot jelent, akkor előnyösek az olyan csoportok, amelyekben az aminocsoporton levő alkil-szubsztituensek 1-3 szénatomot tartalmaznak. A dialkil-amino-szubsztituens előnyösen 1-3 szénatomot tartalmazó alkilcsoportokhoz kapcsolódik.

A 8., 13. és 14. példákban megadott vegyületek a találmány szerinti előnyös vegyületek, amelyekben a karboxicsoport valamilyen só formájában lehet. A 13. és 14. példákban megadott vegyületek különösen

előnyösek. A karboxilcsoport lehet valamilyen só formájában.

Az (I) általános képletű vegyületek metabolizálódhatnak, mielőtt kifejtik hatásukat. Ilyen lebomlás fordulhat elő a benzimidazol-mag 1-helyzetében lévő -szubsztituensénél.

Úgy véljük, hogy minden (I) általános képletű vegyület, az élő szervezetbe való beadás után gyorsorsavelválasztást gátló hatását más reaktív anyagokká való metabolikus vagy tiszta kémiai átalakítás után fejt ki.

Az (I) általános képletű vegyületek úgy állíthatók elő, hogy:

a) Egy (II) általános képletű vegyületet – amelynek képletében

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése az (I) általános képletnél megadottakkal azonos;

és M jelentése vagy valamilyen fémkation, például nátrium, kálium vagy litium, vagy valamilyen kvaterner ammóniumion, például tetrabutil-ammóniumion- reagáltatunk egy (III) általános képletű vegyülettel – amelynek képletében R^3 és R^7 jelentése az (I) általános képletnél megadottakkal azonos; és

Y jelentése halogénatom, például klóratom, brómatom vagy jódatom, vagy valamilyen funkcionálisan ekvivalens csoport.

A (II) általános képletű vegyületnek a (III) általános képletű vegyülettel való reagáltatását alkalmasan védőgáz alatt víz kizárásával végezzük. Alkalmas oldószerek szénhidrogének, például toluol és benzol, valamint halogénezett szénhidrogének, például diklór-metán és kloroform.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját szobahőmérséklet és a reakcióelegy forrási hőmérséklete közötti hőfoktartományban hatjuk végre.

b) Olyan (I) általános képletű vegyületek előállításában, amelyek képletében

R^7 jelentése hidrogénatom,

egy (IV) általános képletű vegyületet – amelynek képletében R^1 , R^2 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése az (I) általános képletnél megadottakkal azonos – reagáltatunk egy (V) általános képletű vegyülettel – amely képletben

R^3 jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos – vagy annak valamilyen aktivált származékával.

A (IV) általános képletű vegyületnek az (V) általános képletű vegyülettel való reagáltatását alkalmasan vagy közvetlenül vagy diciklohexil-karbodiimid és kívánt esetben még N,N -dimetil-amino-piridin (DMAP) jelenlétében végezzük, vagy az (V) általános képletű vegyület valamilyen aktivált formájával, például valamilyen savhalogéniddel valamilyen vegyes anhidriddel vagy valamilyen karbonáttal.

Alkalmas oldószerek szénhidrogének, például toluol és benzol, vagy halogénezett szénhidrogének, például diklór-metán és kloroform, vagy poláros oldószerek, például aceton, dimetil-formamid (DMF), tetrahidrofurán (THF) és piridin.

A (IV) és (V) általános képletű vegyületek reakcióját -15 °C és a reakcióelegy forráspontja közé eső hőmérsékleti tartományba eső hőmérsékleten hatjuk végre.

Az eljárás körülményeitől és a kiindulási anyagoktól függően az (I) általános képletű végtermékeket szabad bázisként – ha karboxilcsoportot tartalmaznak

– szabad savként vagy bázissal alkotott sóként kapjuk. Sóképzésre például alkálifémek, alkáliföldfémek és szerves aminok alkalmasak.

A racemátok ismert módszerekkel választhatók szét, például valamilyen optikailag aktív oldószertől végzett átkristályosítással, mikroorganizmusok segítségével, olyan optikailag aktív savakkal végzett reakciókkal, amelyek olyan diasztereomer sókat képeznek, melyek szétválaszthatók (például a diasztereomerek eltérő oldékonyságán alapuló szétválasztással), valamilyen szubsztituensben levő nitrogénatom vagy oxigénatom valamilyen optikailag aktív aktivált karbonsavval (például savkloriddal) történő acilezésével, majd ezt követő kromatográfiás elválasztással és de-acilezéssel.

Sóképzéshez alkalmas optikailag aktív savak az L- és D- borkósav, -di-O-tolil-borkósav, -almasav, -mandulasav, -kámforszulfonsav vagy -kinasav, és acilezéshez O-metil-mandulasav. Előnyösen a két antipód közül az aktívabb részt izoláljuk.

Diasztereomer keverékek (racém elegyek) esetében ezek kromatográfia vagy frakcionált kristályosítás segítségével választhatók szét sztereoiszomer (diasztereomer) tiszta racemátokra.

Az a) és b) előállítási módszereknel használt kiindulási anyagok egyes esetekben új vegyületek. Ezek az új kiindulási anyagok azonban önmagukban ismert eljárások szerint előállíthatók.

A (III), és (IV) és (V) általános képletű kiindulási anyagok ismert módszerekkel előállíthatók. Így a (III) általános képletű kiindulási anyagok valamilyen R^3 COCl általános képletű savkloridból állíthatók elő egy oxocsoportot tartalmazó R^7 CHO általános képletű vegyületből cink (II) -klorid jelenlétében, ahogy a továbbiakban leírjuk. A (IV) általános képletű kiindulási anyagok az alább az „Intermedierek előállítása” címszó alatt megadott példák szerint állíthatók elő.

Klinikai felhasználás céljára a találmány szerinti vegyületeket szájon át, végbélen át, parenteralis vagy más úton való beadásra szolgáló gyógyszerkészítményekké formázzák. A gyógyszerkészítmény valamilyen találmány szerinti vegyületet tartalmaz valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva. A hordozó lehet valamilyen szilárd, felszilárd vagy folyékony hígító vagy valamilyen kapszula. Ezek a gyógyszerkészítmények szintén a jelen találmány tárgyát képezik. A hatóanyag mennyisége általában a készítmény 0,1 – 95 tömeg %-a közötti, parenteralis használatra szolgáló készítményekben 0,2 – 20 tömeg % közötti, míg szájon át való beadásra szolgáló készítményekben 1 és 50 tömeg % közötti.

Valamely jelen találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények szájon át való beadásra szolgáló dózisegységek formájában való előállításakor a kiválasztott vegyületet valamilyen szilárd, porított hordozóval, például laktózzal, szacharózzal, szorbittal, mannittal, keményítővel, amilopektinnel, cellulózszármazékokkal, zselatinnal vagy más alkalmas hordozóval valamint síkosítószerekkel, például magnézium-sztearáttal, kalcium-sztearáttal, nátrium-szteri-fumaráttal és polietilén-glikol viaszokkal keverjük. A keveréket utána granulákká alakítjuk vagy tablettákká préseljük. A szulfoxidokat tartalmazó granulákat és tablettákat valamilyen bélben oldódó be-

vonattal látjuk el, amely a hatóanyagot védi a savas lebontástól, amíg a dózisegység a gyomorban tartózkodik. A bélben oldódó bevonatot gyógyszerészetileg elfogadható bevonó anyagok, például méhviasz, sellak vagy anionos filmképző polimerek, például cellulóz-acetát-ftalát, (hidroxi-propil)-metil-cellulóz-ftalát, részlegesen metil-észterezett metakril-sav- polimerek és hasonlóak közül választjuk ki, és előnyösen valamilyen alkalmas lágyítóval kombinálva használjuk. Ehhez a bevonathoz különböző színezőanyagok is adhatók, hogy különbséget tudjunk tenni a különböző hatóanyagokat vagy különböző mennyiségű hatóanyagot tartalmazó tabletták vagy granulátumok között.

Lágy zselatinkapszulák a kapszuláknak a találmány szerinti hatóanyag vagy hatóanyagok, növényi olaj, zsír vagy lágy zselatinkapszulákhoz megfelelő más alkalmas hordozó vagy segédanyag keverékével való töltésével készíthetők. A lágy zselatinkapszulák is bevonhatók az előbb leírtak szerint valamilyen bélben oldódó bevonattal. Kemény zselatinkapszulák a hatóanyag granulátumát vagy bélben oldódó bevonattal ellátott granulátumot tartalmazhatják. Kemény zselatinkapszulák tartalmazhatják a hatóanyag valamilyen szilárd porított hordozóval, például laktózzal, szacharózzal, szorbittal, mannittal, burgonyakeményítővel, amilopektinnel, cellulózszármazékkal vagy zselatinnal készített kombinációját is. A kemény zselatinkapszulák is bevonathók valamilyen előbb leírt bélben oldódó bevonattal.

Végbélben át való beadásra szánt dózisegységek olyan kúpok formájában készülhetnek, amelyek a hatóanyagot valamilyen semleges zsíralappal keverve tartalmazzák, vagy készíthetők olyan zselatin végbélkapszula formájában is, amely a hatóanyagot valamilyen növényi olajjal, paraffinolajjal vagy zselatin végbélkapszulákhoz megfelelő más alkalmas segédanyaggal készített keverékben tartalmazza, vagy készülhetnek használatra kész mikro-beöntés formájában, vagy készülhetnek olyan száraz mikro-beöntés formájában, amely közvetlenül használat előtt hozandó alkalmazásra kész állapotba valamilyen alkalmas oldószerrel.

Szájon át való beadásra szánt folyékony készítmények szirupok vagy szuszpenziók, például 0,2 tömeg %-tól 20 tömeg %-ig terjedő mennyiségű hatóanyagokat és a fennmaradó mennyiségként cukor vagy cukoralkoholok és etanol, víz, glicerin, propilén-glikol és polietilén-glikol keverékét tartalmazó oldatok vagy szuszpenziók formájában készülhetnek. Kívánt esetben az ilyen folyékony készítmények színezőanyagokat, ízesítőszerket, szacharint és (karboxi-metil)-cellulózt vagy más sűrítőanyagokat is tartalmazhatnak. Szájon át való beadásra szánt folyékony készítmények készülhetnek olyan száraz por formában is, amely közvetlenül felhasználás előtt hozandó beadásra alkalmas állapotba valamilyen alkalmas oldószerrel.

Parenterális beadásra szánt oldatok valamely találmány szerinti vegyület valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható oldószerrel készült, előnyösen 0,1 - 10 tömeg %-os oldatként állíthatók elő. Ezek az oldatok stabilizálószereket és/vagy pufferoló anyagokat is tartalmazhatnak, és különböző egységdózis ampullákba vagy fiolákba tölthetők. Parenterális beadásra szolgáló oldatok előállíthatók valamilyen al-

kalmis oldószerrel azonnal használat előtt elkészíthető száraz készítmények formájában is.

A hatóanyag tipikus napi dózisa széles tartományon belül változik, és különböző tényezőktől függ, például minden egyes paciens egyéni igényétől, a beadás módjától és a betegségtől. Általában szájon át és parenterális beadásra szolgáló dózisok az 5 - 500 mg hatóanyag/nap tartományban esnek.

A találmányt a következő példák szemléltetik.

1. példa:

Ecetsav -[2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]-1H-benzimidazol-1-il]-metil]-észter előállítására.
 0,48 g (0,012 mól) nátrium-hidroxid 20 ml vízzel készített oldatához keverés közben 1,89 g (0,006 mól) 2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]-1H-benzimidazol és 2,04 g (0,006 mól) (tetra-butil-ammonium)-hidrogén-szulfátot adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten körülbelül 5 percig keverjük, és utána 30 ml diklór-metánnal háromszor extraáljuk. Elválasztás után az egyesített diklór-metános fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószerrel eldesztilláljuk. A visszamaradó olajat 40 ml toluolban oldjuk és +60 °C-ra melegítjük. Feldoldunk 0,72 g (0,0066 mól) (klór-metil)-acetátot 10 ml vízmentes toluolban, és védőgáz alatt keverés közben hozzáadjuk az előbbi oldathoz. Az oldatot éjszakán keresztül +60 °C-on hagyjuk állni. Utána a toluolt ledesztilláljuk, és a maradék olajat szilikagéllal töltött oszlopon metanol: diklór-metán (5:95) eleggyel eluálva kromatografáljuk, majd a terméket diizopropil-éterből átkristályosítva 0,39 g (17 %) anyagot kapunk. A kapott cím szerinti termék azonosságát magmágneses rezonanciaspektroszkópiával igazoljuk.

2 - 6. példa:

A 2. táblázatban 2-6. szám alatt felsorolt vegyületeket az 1. példában megadott módszer szerint állítjuk elő.

7. példa :

Adipinsav -[2-[(3,5 -dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]-1H-benzimidazol-1-il]-metil]-monoészter-nátriumsó előállítására.
 0,60 g (0,0011 mól) fentiek szerint előállított adipinsav -[2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]-1H-benzimidazol-1-il]-metil]-észtert oldunk 40 ml 50 %-os vizes acetónitrilben, és állandó keverés közben lassan három ekvivalens vizes nátrium-hidroxid oldatot adunk hozzá. Az acetónitrilt ledesztilláljuk, a maradékot diklór-metánnal mossuk, és a vizes fázist bepároljuk. A kapott olajos maradékot szilikagélen etil-acetát/etanol eleggyel eluálva kromatografáljuk, így 0,02 g kívánt terméket kapunk. A termék azonosságát magmágneses rezonanciaspektroszkópiával igazoljuk.

8. példa:

Tereftálsav-[2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]-1H-benzimidazol-1-il]-metil]-monoészter-nátriumsó előállítására.
 1,66 g (0,01 mól) tereftálsav 50 ml tetrahidrofuránal készített oldatához 2,6 g (0,02 mól) diizopropil-etil-amint adunk, és az elegyet -10 °C-ra hűtjük.

Keverés közben cseppenként hozzáadjuk 1,36 g (0,01 mól) (klór-hangyasav)-izobutil-észter 20 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az adagolás befejezése után az elegy hőmérsékletét +15 °C-ra emeljük, és hozzácsepegtetjük {2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]-1H-benzimidazol-1-il}-metanol 20 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát. Az elegyet 2 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. A tetrahidrofuránt ledesztilláljuk, és a maradékot diklór-metánban oldjuk, és vízzel mossuk. Elválasztás után a diklór-metános fázist bepároljuk. A maradék olajat etil-acetátban oldjuk, vizet adunk hozzá, és az elegy pH-ját 1 mólós nátrium-hidroxid oldattal 2,5-re állítjuk. Elválasztás után az etil-acetátos fázist bepároljuk, és a maradékot diklór-metánban oldjuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Így 0,8 g kívánt vegyületet kapunk (16 % kitermelés). A kapott cím szerinti vegyület azonosságát magmágneses rezonanciaspektroszkópiával igazoljuk.

9. példa:

N,N-Dimetil-β-alanin-[[2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]-1H-benzimidazol-1-il]-metil]-észter előállítás.

0,76 g (0,005 mól) N,N-dimetil-alanint és 0,99 g (0,01 mól) N-metil-morfolint adunk 15 ml diklór-metánhoz. Az oldatot lehűtjük -10 °C-ra, és inert atmoszférában hozzáadjuk 0,68 g (0,005 mól) (klór-hangyasav)-izobutil-észter 15 ml diklór-metánnal készített oldatát. Az oldatot -10 °C-on körülbelül 20 percig keverjük, majd a vegyes anhidridhez -10 °C-on cseppenként hozzáadjuk {2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]-1H-benzimidazol-1-il}-metanol 15 ml diklór-metánnal készített oldatát. Az oldatot -10 °C-on 2 óra hosszat keverjük, és utána hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni. Ezután keverés közben hozzáadjuk 25 ml 0,24 nátrium-hidroxid oldatot, és az elegyet körülbelül 5 perdig keverjük. Elválasztás után a diklór-metános fázist nátrium-szulfáton szárít-

juk, szűrjük, és az oldatot bepároljuk. Így 0,7 g (32 %) kívánt vegyületet kapunk. A termék azonosságát magmágneses rezonanciaspektroszkópiával igazoljuk.

5 Olvadáspont: 230 °C felett.

10. és 12. példa:

A 2. táblázatban 10. és 12. példaként felsorolt vegyületeket a 8. és 9. példa-módszere szerint állítjuk elő.

13. – 14. példa:

A 2. táblázatban 13. és 14. példaként felsorolt vegyületeket a 8. és 9. példa módszere szerint állítjuk elő.




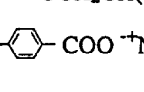
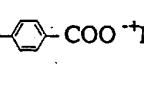
11. példa:

N,N-Dietil-glicin-[[2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]-1H-benzimidazol-1-il]-metil]-észter előállítás.

3,5 g (0,010 mól) {2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]-1H-benzimidazol-1-il}-metanol, 2,1 g (0,010 mól) N,N-diciklohexil-karbodiimid, 1,7 g (0,010 mól) N,N-dietil-glicin-hidroklorid és 1,3 g (0,011 mól) 4-(dimetil-amino)-piridin 75 ml piridinnel készített oldatát szobahőmérsékleten 39 óra hosszat keverjük. A kívánt N,N-diciklohexil-karbamidot kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk, a maradékot diklór-metánban oldjuk. A diklór-metános oldatot 0,080 g (0,0020 mól) nátriumhidroxid 25 ml vízzel készült oldatával majd 25 ml vízzel mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert ledesztilláljuk. Így a kívánt termékhez jutunk. A termék azonosságát magmágneses rezonanciaspektroszkópiával igazoljuk.

Az 1 – 14. példákban kapott termékek azonosságát igazoló magmágneses rezonanciaspektroszkópiás adatokat a 3. táblázatban adjuk meg.

2. táblázat 1 – 14. példák összegezése

Példa	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	Kitermelés %	Azonosító adatok
2.	CH ₃	CH ₃	-C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	57	NMR
1.	H	H	-CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	17	NMR
3.	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	22	NMR
4.	H	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12	NMR
5.	H	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	56	NMR
6.	H	H	-OCH ₂ CHOHCH ₂ OH	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
7.	H	H	-(CH ₂) ₄ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
8.	H	H	 -COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	16	NMR
9.	H	H	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	32	NMR
10.	H	H	-NHCH ₂ COOCH ₂ - 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
11.	H	H	-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂ CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
12.	H	H	-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
13.	OCH ₃	H	 -COO ⁻ NH ⁺ (CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
14.	H	OCH ₃	 -COO ⁻ NH ⁺ (CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR

3.táblázat A találmány szerinti vegyületek azonosító adatai

Példa	Oldószer	NMR adatok	δppm (500 MHz)
2.	CDC1 ₃	1,15 (s, 9H), 2,3 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,9-5,0 (q, 2H), 6,35-6,40 (q, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,2 (s, 1H)	
1.	CDC1 ₃	2,5 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,85-6,95 (q, 2H), 7,75-7,9 (m, 2H), 8,5 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,55 (s, 1H)	
3.	CDC1 ₃	2,2 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,95-5,1 (q, 2H), 6,7-6,8 (q, 2H), 7,3-7,5 (m, 4H), 7,55 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 8,15 (s, 1H)	
4.	CD ₃ OD	1,3 (t, 3H), 2,0 (d, 3H), 2,3 (s, 6H), 3,8 (s, 3H), 4,2-4,35 (m, 4H), 5,0 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 7,4-7,6 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 9,2 (s, 1H)	
5.	CDC1 ₃	1,25 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,05-4,4 (q, 2H), 5,0 (s, 2H), 6,35-6,75 (q, 2H), 7,35-8,0 (m, 4H), 8,2 (s, 1H)	
6.	(90 MHz) CDC1 ₃	2,15 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,55-5,05 (m, 12H), 6,55 (dd, 2H), 7,3-7,95 (m, 4H), 8,2 (s, 1H)	
7.	(500 MHz) CD ₃ OD	1,55-1,75 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,25 (t, 3H), 2,45 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 5,05 (dd, 2H), 6,5 (dd, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,5 (dd, 1H), 7,55-7,65 (m, 2H), 8,10 (s, 1H)	
8.	DMSO	2,1 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,8-5,05 (q, 2H), 6,7 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,8-8 (m, 4H), 8,05 (s, 1H)	
9.	CDC1 ₃	2,15 (s, 6H), 2,2 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 6,4-6,55 (q, 2H), 7,25-7,5 (m, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,1 (s, 1H)	
10.	CDC1 ₃	2,25 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 5,4 (s, 2H), 6,4 (s, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,35-7,5 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,05-8,15 (q, 4H), 8,25 (s, 1H)	
11.	(90MHz) CDC1 ₃	0,85-1,0 (t, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,45-2,7 (q, 4H), 3,4 (s, 2H), 3,7 (s, 3H), 5,0 (s, 2H), 6,55 (s, 2H), 7,3-7,95 (m, 4H), 8,2 (s, 1H)	
12.	CDC1 ₃	0,9 (d, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 3,95 (d, 2H), 4,95-5,05 (q, 2H), 6,45-6,65 (q, 2H), 7,4-7,55 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,2 (s, 1H)	
13+14 (az anionos rész)	CDC1 ₃	2,2(s, 3H), 2,25(s, 3H), 3,7(s, 3H), 3,85 and 3,9 (2 s,tot, 3H), 5,0-5,1 (q, 2H), 6,65-6,75 (2q, tot, 2H), 7,0 and 7,1 (2d, tot, 1H), 7,2 and 7,3 (2s, tot, 1H), 7,6 and 7,65 (2d, tot, 1H), 8,05 (m, 4H), 8,2 (s, 1H)	

Intermedierek előállítása.

(Klór-metil)-benzoát előállítása: 35 g (0,25 mól) benzil-kloridot és 1,0 g (0,0073 mól) olvasztott cink/II/-kloridot 7,5 g (0,75 mól) száraz paraformaldehid jelenlétében 2 óra hosszat melegítjük. A kapott olaj vákuumban történő desztillálásával 175 g (41 %) kívánt terméket kapunk. A termék azonosságát magmágneses rezonanciaspektroszkópiával igazoljuk.

δ(500 MHz ; CDC1₃) 6,0 (s,2H) ; 7,5 (dd,2H) ; 6,5

7,65) t, 1H) ; 8,1 (d, 2H).

{2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]-1H-benzimidazol-1-il}-metanol előállítása:

3,15 g (10 mmól) 2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]-1H-benzimidazol és 120 mg (1 mmól) 4-(dimetil-amino)piridint oldunk 50 ml diklór-metánban. Hozzáadunk 10 ml (50 mmól) 5 mólos formaldehid-oldatot, és az elegyet 2 percig élénken keverjük. A fázisokat elválasztjuk, és a diklór-metános

oldatot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és szárazra pároljuk. Az enyhén vörös maradék a cím szerinti vegyület lényegében tiszta olaj formájában. A magmágneses rezonanciaspektrum adatai (500 MHz; CDC13) : δ : 2,15 ; 2,27 ; 3,70 ; 4,89 ; 5,89 ; 7,33 ; 7,63 ; 7,96. Hatóanyagként valamely találmány szerinti vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményekre szemléltetésként a következő formázási példákat soroljuk fel:

Szirup:

1 tömeg/térfogat % hatóanyagot tartalmazó szirupot a következő alkotórészekből készítünk:

7. példa szerinti vegyület	1,0 g
Nádcukor, elporított	30,0 g
Szacharin	0,6 g
Glicerín	5,0 g
Ízesítőszer	0,05 g
96 %-os etanol	5,0 g

Desztillált víz szükség szerint 100 ml végtérfogatra.

A cukrot és szacharint 60 g meleg vízben oldjuk. Lehűtés után a hatóanyagot hozzáadjuk a cukoroldathoz, és utána a glicerín és az ízesítőszer etanolos oldatát adjuk hozzá. Az elegyet vízzel 100 ml végtérfogatra töltjük fel.

Bélben oldódó bevonattal ellátott tabletták:

20 mg hatóanyagot tartalmazó bélben oldódó bevonattal ellátott tablettát a következő alkotórészekből készítünk:

I. 5. példa szerinti vegyület	200 g
Laktóz	700 g
Metil-cellulóz	6 g
Keresztkötéses polivinilpirrolidon	50 g
Magnézium-sztearát	15 g
Nátrium-karbonát	6 g
Desztillált víz igény szerint.	

II. Cellulóz-acetát-ftalát.	200 g
Cetilalkohol	15 g
Izopropanol	2000 g
Diklór-metán	2000 g.

I. Az 5. példa szerinti elporított vegyületet összekeverjük laktózzal, és metil-cellulóz és nátrium-karbonát vizes oldatával granuláljuk. A nedves masszát szitán áttörjük, és a granulátumot szárítószekrényben megszáritjuk. A granulátumot szárítás után polivinilpirrolidonnal és magnézium-sztearáttal keverjük össze. A száraz keveréket 10000 db egyenként 20 mg hatóanyagot tartalmazó tablettamagga préseljük 6 mm átmérőjű bélyeggel ellátott tablettázógépen.

II. A tablettákra cellulóz-acetát-ftalát és cetilalkohol izopropanol/diklór-metán eleggyel készített oldatát

permetezzük egy Accela Cota ®, Manesty bevonó készülékben. Így 110 mg végsúlyú tablettákat kapunk.

Intravénás beadásra szolgáló oldat:

5 Intravénás használatra szolgáló, milliliterenként 4 mg hatóanyagot tartalmazó parenterális készítményt a következő alkotórészekből állítunk elő:

8. példa szerinti vegyület	4 g
Injekciós minőségű polietilén-glikol	400 g
Dinátrium-hidrogén-foszfát szükség szerint	
Steril vízzel feltöltve	1000 ml
	végtérfogatra.

A hatóanyagot feloldjuk polietilén-glikol 400-ban, és 550 ml vizet adunk hozzá. Az oldat pH-ját vizes dinátrium-hidrogén-foszfát oldat hozzáadásával, 7,4-re állítjuk, majd vízzel 1000 ml végtérfogatra egészítjük ki. Az oldatot 0,22 μ m pórusú szűrőn át szűrjük, és végül 10 ml-es steril ampullákba töltjük. Az ampullákat lezárjuk.

20 Biológiai vizsgálatok.

In vino gátló hatás a gyomorsavelválasztásra éber kutyákban.

Vizsgálati módszer:

25 Krónikus gyomorsipolyos kutyákat használunk. A kutyák gyomrába sebészetileg egy gyomorkanült vezetünk be, és egy duodenalis sipolyt használunk fel a kísérleti vegyületeknek a nyombélbe való közvetlen beadására. A sebészeti beavatkozást követően 4 héttel végezzük a vizsgálatokat minden kutyán heti egy alkalommal. A vizsgálatot megelőzően 18 órával a táplálékot és vizet megvonjuk.

30 A vizsgált vegyületet 0,5 %-os Methocel ® (90 HG 15000, Dow Chem. Corp.) oldatban szuszpendálva adjuk be vagy szájon át egy gyomorszonda segítségével, vagy intraduodenalisán a duodenalis sipolyon át bevezetett katéterrel. A beadást követően 1 órával gyomorsavelválasztást idézünk elő hisztamin egyedi dózisokban (400 - 600 μ mól/kg.óra/ való folytonos infúziójával, ami a gyomorsavelválasztás maximuma körülbelül 90 %-ának megfelelő elválasztást eredményez. A gyomomedvet a gyomorkanülön át való szabad kifolyással gyűjtjük egymást követő 30 perces mintákban 2 órán keresztül. A mintákat 0,1 mólos nátrium-hidroxid oldattal pH 7,0-ig titráljuk Radiometer automata titráló segítségével, és kiszámítjuk a savkiválasztást. A gyomorsavelválasztás százalékos gátlását minden egyes kutyánál a kontroll vizsgálatokban mért savkiválasztáshoz viszonyítva számítjuk, amikor csak segédanyagot adunk be. Minden egyes vegyületre meghatározzuk a gátló hatás csúcsertékét. A vizsgálati eredményeket a 4. táblázatban adjuk meg.

4. táblázat.

Gyomorsavelválasztás gátlás kutyánál.

Vizsgált vegyület	Vizsgált vegyület beadott mennyisége (szájon át, μ mól)	Gyomorsavelválasztás gátlása
2. példa	8	75 %
3. példa	2	95 %

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű benzimidazol-szarmazékok - a képletben
- R¹ és R² egymástól függetlenül hidrogénatom, 1 - 4 szénatomos alkilcsoport vagy 1 - 4 szénatomos alkoxycsoport;
- R³ adott esetben egy karboxycsoporttal vagy di (1 - 4 szénatomos alkil)-aminocsoporttal helyettesített 1 - 6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben két hidroxilcsoporttal helyettesített 1 - 6 szénatomos alkoxycsoport, adott esetben egy karboxycsoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy fenil-(1 - 4 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1 - 4 szénatomos alkil)-aminocsoport;
- R⁴ és R⁶ egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- R⁵ hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkoxycsoport és
- R⁷ hidrogénatom vagy 1 - 4 szénatomos alkilcsoport, azzal a fenntartással, hogy
- R⁵ jelentése hidrogénatom, ha R³ jelentése adott esetben egy szabad karboxycsoporttal helyettesített alkilcsoport vagy fenilcsoport és bázisokkal alkotott fiziológiásan elviselhető sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
- a) egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben R¹, R², R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése az (I) általános képletnél megadottakkal azonos;
- és M jelentése fémkation, előnyösen nátrium-, kálium- vagy litiumion, vagy kvaterner ammóniumion, előnyösen tetrabutil-ammónium-ion - reagáltatunk egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben
- R³ és R⁷ jelentése az (I) általános képletnél megadottakkal azonos;
- és Y jelentése halogénatom, előnyösen klóratom, brómatom vagy jódatom, vagy egy funkcionálisan ekvivalens csoport;
- b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
- R⁷ jelentése hidrogénatom - egy (IV) általános képletű vegyületet - amelynek képletében R¹, R², R⁴, R⁵ és R⁶ jelentése az (I) általános képletnél megadottakkal azonos - reagáltatunk egy (V) általános képletű vegyülettel - amelynek képletében
- R³ jelentése az (I) általános képletnél megadottakkal azonos - vagy reakcióképes származékával; majd a kapott (I) általános képletű vegyületet - ha karboxycsoportot tartalmaz - kívánt esetben egy bázissal fiziológiásan elfogadható sójává alakítjuk. (Elsőbbsége: 1986. 10.28.)
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R³ jelentése egy karboxilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, előnyösen 4-karboxi-fenilcsoport, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ és R⁷ az 1. igénypontban meghatározott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 10.28.)
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében
- R³ jelentése az alkilrészben 1 - 3 szénatomot tartalmazó dialkil-amino-szubsztituált 1 - 6 szén-

atomos alkilcsoport, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ az 1. igénypontban meghatározott.

azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 10. 28.)

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a benzimidazol-gyűrűrendszer 1-helyzetében levő szubsztituens 1-(etoxi-karboniloxi)-etil-, (etoxi-karboniloxi)-metil-, -(neopentiloxi-karboniloxi)-metil-, [(2,3-dihidroxi-propoxi)-karboniloxi]-metil-, -[nátrium-(4-karboxiláto-benzoiloxi)]-metil-, [nátrium-(3-karboxiláto-benzoiloxi)]-metil-, [(N,N-dietil-amino)-acetoxi]-metil-, [3-(N,N-dimetil-amino)-propioniloxi]-metil- vagy [4-(N,N-dimetil-amino)-butiriloxi]-metil-csoport, R¹, R², R⁴, R⁵, és R⁶ az 1. igénypontban meghatározott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 10. 28.)
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R¹ és R² jelentése hidrogénatom, R³-R⁷ az 1. igénypontban meghatározott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 10. 28.)
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás során (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R¹ jelentése hidrogénatom és R² jelentése metoxycsoport, vagy R² jelentése hidrogénatom és R¹ jelentése metoxycsoport, R³ - R⁷ az 1. igénypontban meghatározott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 10. 28.)
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R⁷ jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, előnyösen hidrogénatom, R¹ - R⁶ az 1. igénypontban meghatározott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 10.28.)
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a piridin-gyűrű 3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil- vagy 3,5-dimetil-2-piridil-csoport, R¹, R², R³ és R⁷ az 1. igénypontban meghatározott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 10. 28.)
9. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében a (piridil-metil-szulfonil)-benzimidazolil-rész 2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]-1H-benzimidazol-1-il-csoport; 2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]-5-metoxi-1H-benzimidazol-1-il-csoport; 2-[(3,5-dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]-6-metoxi-1H-benzimidazol-1-il-csoport, R³ és R⁷ az 1. igénypontban meghatározott, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbség: 1986. 10. 28.)
10. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R⁴ és R⁶ jelentése metilcsoport; R¹, R², R³, R⁵ és R⁷ pedig a következő táblázatban megadott kombinációknak megfelelő jelentésűek:

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁷
metil	metil	terc-butil	hidrogén	hidrogén
hidrogén	hidrogén	etoxi	metoxi	metil
hidrogén	hidrogén	etoxi	metoxi	hidrogén
hidrogén	hidrogén	2,3-dihidroxi-propoxi-	metoxi	hidrogén
hidrogén	hidrogén	nátrium-(4-karboxiláto-butil)-	metoxi	hidrogén
hidrogén	hidrogén	nátrium-(4-karboxiláto-fenil)-	metoxi	hidrogén
hidrogén	hidrogén	2-(dimetil-amino)-etil-	metoxi	hidrogén
hidrogén	hidrogén	[(benziloxi-karbonil-metil)-amino-	metoxi	hidrogén
hidrogén	hidrogén	(diethyl-amino)-metil	metoxi	hidrogén
hidrogén	hidrogén	2-metil-propoxi	metoxi	hidrogén
metoxi	hidrogén	(N-etil-N-izopropil-ammónio)-(4-karboxiláto-fenil)-	metoxi	hidrogén
hidrogén	metoxi	(N-etil-N-izopropil-ammónio)-(4-karboxiláto-fenil)-	metoxi	hidrogén

azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 10. 28.)

11. Az igénypont szerinti eljárás [[2-[(3,5 -dimetil-4-metoxi-2-piridil)-metilszulfonil]- 1H-benzimidazol-1-il]-metil]-acetát vagy -benzoát előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 10. 28.)

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és bázisokkal alkotott sóik előállítására, amelyek képletében R⁴ és R⁶ jelentése metilcsoport; R⁵ jelentése metoxicsoport; R¹, R² és R³ pedig a következő táblázatban megadott kombinációknak megfelelő jelentésűek:

R ¹	R ²	R ³
hidrogén	hidrogén	4-karboxi-fenil-
metoxi	hidrogén	4-karboxi-fenil-
hidrogén	metoxi	4-karboxi-fenil

azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási vegyületeket reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1986. 10. 28.)

13. Eljárás az (I) általános képletű benzimidazol-származékok – a képletben

R¹ és R² egymástól függetlenül hidrogénatom, 1 – 4 szénatomos alkilcsoport vagy 1 – 4 szénatomos alkoicsoport;

R³ adott esetben egy karboxicsoporotl vagy di(1 – 4 szénatomos alkil)-aminocsoporttal helyettesített 1 – 6 szénatomos alkilcsoport, adott esetben két hidroxil-csoporttal helyettesített 1 – 6 szénatomos karboxicsoport vagy adott esetben egy karboxicsoporttal helyettesített fenilcsoport;

R⁴ és R⁶ egymástól függetlenül 1 – 4 szénatomos alkilcsoport;

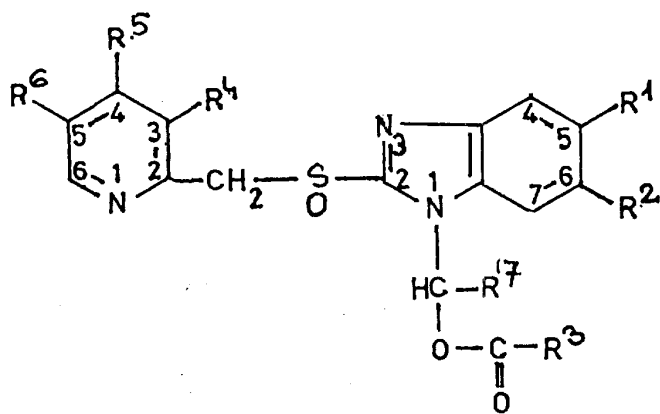
R⁵ hidrogénatom vagy 1 – 4 szénatomos alkoicsoport és

20 R⁷ hidrogénatom vagy 1 – 4 szénatomos alkilcsoport – és bázisokkal alkotott, fiziológiásan elviselhető sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyület – R¹, R², R⁴, R⁵ és R⁶ a fenti jelentésű és M jelentése fémkation, előnyösen nátrium-, kálium- vagy litiumion, vagy kvaterner ammóniumion, előnyösen tetrabutil-ammónium-ion- egy (III) általános képletű vegyülettel – R³ és R⁷ a fenti jelentésű és Y halogénatom, előnyösen klór-, bróm- vagy jódatom, vagy egy funkcionálisan ekivalens csoport – reagáltatunk,

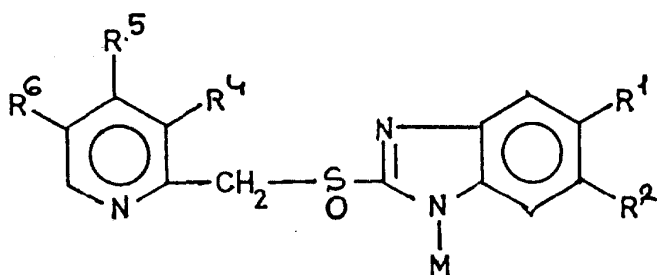
30 kivánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet – ha karboxicsoportot tartalmaz – egy bázissal fiziológiásan elviselhető sójává alakítjuk. (Elsőbbsége: 1985. 10. 29.)

35 14. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű benzimidazol-származékot – a képletben R¹ – R⁷ az 1. igényponiban meghatározott – vagy fiziológiásan elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1 – 12. igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított hatóanyagot a szokásos segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1986. 10. 28.)

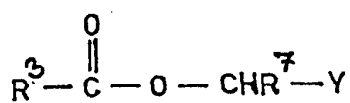
45 15. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű benzimidazol-származékot – a képletben R¹ – R⁷ a 13. igénypontban meghatározott – vagy fiziológiásan elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy a 13. igényponti szerinti eljárással előállított hatóanyagot a szokásos segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk. (Elsőbbsége: 1985. 10. 29.)



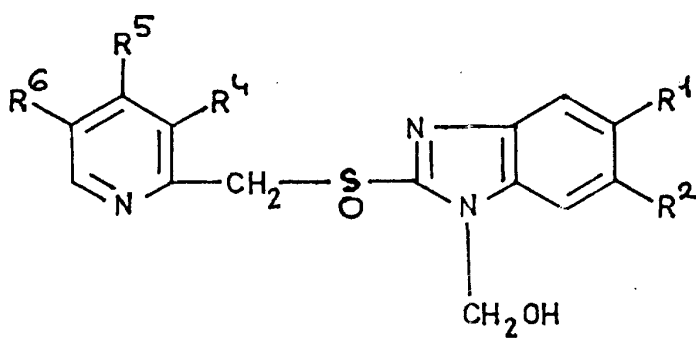
(I)



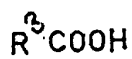
(II)



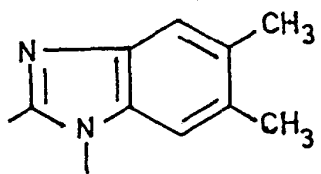
(III)



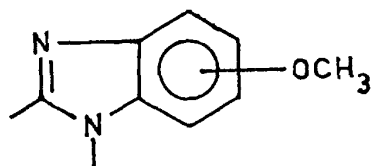
(IV)



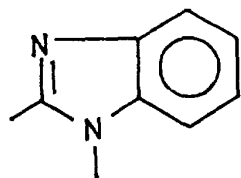
(V)



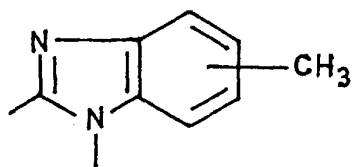
(a) 2/2



(e)



(f)



(i)

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
SZÜV LASER GYŐR
Felelős vezető: Dr. Monoki Árpád igazgató