



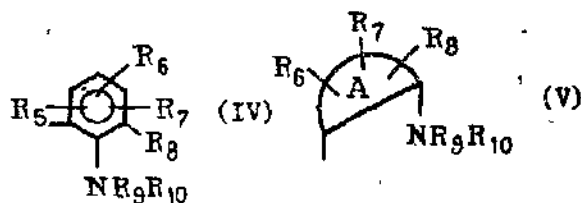
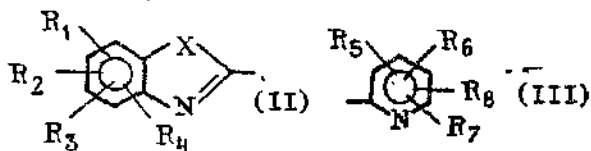
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

- (21) 3979903/23-04
(22) 28.11.85
(31) 84/30163; 85/09406
(32) 29.11.84; 12.04.85
(33) GB
(46) 23.11.89. Бюл. № 43
(71) Физонз ШС (GB)
(72) Дэвид Кокс, Энтони Говард
Инголл и Джон Льюис Сучитский (GB)
(53) 547.781.785.07 (088,8)
(56) Вейганд-Хильгетаг. Методы экс-
перимента в органической химии. - М.:
Химия, 1968, с. 611.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СУЛЬФИНИЛЬНЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕ-
ДИНЕНИЙ ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМ-
ЛЕМЫХ СОЛЕЙ

(57) Изобретение касается гетероцик-
лических соединений, в частности их
сульфинильных производных общей фор-
мулы M-S(O)-R_c (I), где M - группа
формулы (II), а R_c - группа формулы
-(CR₁₆R₁₇)_y - (CR₁₈R₁₉)_z-R_x, где Y и Z
(равные или разные) - 0 или 1, или 2;
R₁₆, R₁₇ и R₁₉ - H и R_x - группа фор-
мул (III), (IV) или (V):



и, когда (Y+Z) ≠ 0, R_x может быть
NR₉R₁₀; R₁, R₂, R₃ и R₄ (равные или

разные) - H, галоген, алкокси, алкил
или -N(R)₂, или смежная пара R₁, R₂,
R₃ или R₄ могут вместе с атомом уг-
лерода образовать ненасыщенное кар-
боциклическое или N-содержащее кольцо
с 6-ю членами; X - O, S или NH; R -
H или алкил; R₅, R₆, R₇ и R₈ (равные
или разные) - H, галоген, алкокси,
алкил или -N(R)₂; R₉ и R₁₀ (равные
или разные) - H, алкил, циклоалкил
или R₉R₁₀ - насыщенное или ненасы-
щенное кольцо с 4-8-ю членами (оно мо-
жет иметь 0, 1 или 2 гетероатома и 1 или
более заместителей R₁), или R₉ - H, а
R₁ и R₁₀ вместе с атомами азота и
углерода кольца, к которому атом азо-
та и R₁ присоединены, образуют кольцо
с 4-8-ю членами (оно может иметь 0,
1 или 2 гетероатома и 1 или более за-
местителей R₁); A - N- или S-содер-
жащее кольцо с 5-ю или 6-ю членами,
которое присоединено к остатку моле-
кулы кольцевым атомом углерода, при
условии, что а) R_c ≠ -CH₂-CH₂ - мор-
фолино, б) когда X - NH, то R_c не со-
держит ненасыщенное N-содержащее
кольцо, кроме кольца, замещенного за-
мещенной или незамещенной NH₂, в) ког-
да X - >NH, то R_c не содержит алки-
л, замещенный необязательно алки-
лом или галозамещенной пиперидино-
группой, или его фармацевтически при-
емлемой соли, которые ингибируют же-
лудочную кислотную секрецию. Цель
изобретения - создание новых более
активных соединений указанного класса.
Синтез ведут избирательным окислением
соответствующего соединения формулы
(VI) M-S-R_c, где M и R_c - см. выше,
в органическом растворителе с выде-
лением целевого продукта в свободном

виде или в виде фармацевтически приемлемой соли. Новые соединения имеют эффективную дозу $ED_{50} = 2,5-55$ мМ

при низкой токсичности, против $ED_{50} = 80$ мМ для тимепазола.
1 табл.

5

Изобретение относится к способу получения новых сульфинильных производных гетероциклических соединений и к их фармацевтически приемлемым солям, которые предупреждают или ингибируют желудочную кислотную секрецию.

Цель изобретения — синтез новых соединений, по своей активности превосходящих структурный аналог.

Пример 1. N,N-Диметил-2-(1H-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-бензоламин;

N,N-Диметил-2-(1H-бензимидазол-2-илтиометил)-бензоламин (а).

Гидрохлорид 2-диметиламинобензилхлорида (8,18 г) растворяют в сухом диметилформамиде (100 мл), обрабатывают 2-меркаптобензимидазолом (5,4 г) и безводным карбонатом калия (11,0 г) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь вливают в воду и экстрагируют этилацетатом, который промывают водой и сушат над сульфатом магния. Растворитель выпаривают и остаток перекристаллизовывают из толуола с получением 5,68 г твердого вещества кремового цвета. Продукт элюируют из испарительной хроматографической колонки смесью дихлорметан: этилацетат (9:1) в качестве элюанта с получением бесцветного твердого вещества с т.пл. 158–160°C.

N,N-Диметил-2-(1H-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-бензоламин (b).

98%-ную м-хлорпербензойную кислоту (0,67 г) добавляют порциями в течение нескольких минут к перемешиваемому раствору продукта а (1,0 г) в дихлорметане (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 0,5 ч, промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем соляным раствором и сушат. Растворитель выпаривают и остаток элюируют из испарительной хроматографической колонки с использованием в качестве элюанта смесь дихлорметан: этилацетат (7:3) с получением 0,6 г бесцветного твердого вещества с т.пл. 120–121°C.

Пример 2. С помощью способа, описанного в примере 1, с использованием соответствующих исходных веществ могут быть приготовлены следующие соединения: 2-(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинилметилсульфинил)-бензоксазол (а), т.пл. 103–105°C; 2-(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинилметилсульфинил)-бензотиазол (b), т.пл. 142–142,6°C; 5-хлор-2-(2-пиридинилметилсульфинил)-бензоксазол (с), т.пл. 91–93°C; N,N-диметил-2-(5,6-диметил-1H-2-бензимидазолилсульфинилметил)-бензоламин (d), т.пл. 141–142°C; 2-(1H-2-бензимидазолилсульфинилметил)-N,N-4-триметил-бензолиламин (e), т.пл. 133–134°C; 2-[2-(1-пиперидинил)-фенилметилсульфинил]-1H-бензимидазол (f), т.пл. 160–161°C; 2-[2-(5-метокси-1H-бензимидазолил)-сульфинилметил]-N,N-диметилбензоламин (g).

Найдено, %: С 60,36; Н 5,81; N 11,89; S 9,69.

$C_{17}H_{19}SO_2 \cdot 1/7 CH_2Cl_2$

Вычислено, %: С 60,30; Н 5,65; N 12,30; S 9,38.

2-(2-Бензотиазолилсульфонилметил)-N,N-диметилбензоламин (h), т.пл. 72–73°C; 2-(5,6-диметокси-1H-2-бензимидазолилсульфинилметил)-N,N-диметилбензоламин (i), т.пл. 142–144°C; 5-(1H-2-бензимидазолилсульфинилметил)-N,N-2-триметил-4-пиримидинамин (j), т.пл. 189–190,5°C; N-2-(1H-2-бензимидазолилсульфинил)-этил]-N-метилбензоламин (k), т.пл. 148–149,5°C; N,N-диметил-2-(1H-2-нафто-[2,3-d]имидазолилсульфинилметил)-бензоламин (l), т.пл. 129°C (разложение); 2-[2-(1H-бензимидазолил)-сульфинил]-бензоламин (m), т.пл. 202–203°C, дает усадку при 160°C; 2-(1H-2-бензимидазолилсульфинилметил)-4-метокси-N,N-диметилбензоламин (n), т.пл. 130–131°C; 2-(1H-2-бензимидазолилсульфинилметил)-N-этилпропилбензоламин (o), т.пл. 114°C; 2-[2-(4-морфолинил)-фенилметилсульфинил]-1H-бензимидазол (p),

т.пл. 74–76°C; 2-(5-амино-1Н-2-бен-
зимидазоллилсульфинилметил)-N,N-ди-
метилбензоламин (q), т.пл. 156–157°C
(разложение).

Пример 3. 2-(1,2,3,4-Тетра-
гидро-1,6-диметилхинолин-8-илметил-
сульфинил)-1Н-бензимидазол.

1,2,3,4-Тетрагидро-1,6-диметил-
хинолин-8- карбоксальдегид (a).

Фосфорилхлорид (1,17 мл, 1,982 г,
12,5 ммоль) добавляют по каплям к
раствору 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-ди-
метилхинолина (2,1 г, 10,3 ммоль) в
сухом диметилформамиде (7 мл) в ат-
мосфере азота в условиях перемешива-
ния при температуре ледяной бани.
Реакционную смесь нагревают до 120°C
(на мгновение) и затем поддерживают
при 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаж-
дают, вливают в разбавленный водный
раствор бикарбоната натрия и экстра-
гируют этилацетатом (3 раза). Объеди-
ненный органический слой промывают
водой (3 раза), сушат над сульфатом
натрия и выпаривают с получением це-
левого соединения в виде желтого мас-
ла, 960 мг (49%).

m/z: 189 (m.w. основной пик), 172,
160, 144, 132, 117, 105, 91.

ЯМР-спектр (CDCl₃) показал наличие
альдегида при δ 10,06 ч./мин.

1,2,3,4-Тетрагидро-8-гидроксиме-
тил-1,6-диметилхинолин (b).

Боргидрид натрия (300 мг, 7,94 ммоль)
добавляют порциями к продукту a
(1,5 г, 7,94 ммоль) в этаноле при пе-
ремешивании при комнатной температу-
ре в течение 10 мин. Смесь перемешива-
ют дополнительно в течение 20 мин,
вливают в воду и экстрагируют этил-
ацетатом (3 раза). Объединенные орга-
нические слои промывают водой (2 ра-
за), сушат над сульфатом натрия и
выпаривают с получением целевого сое-
динения в виде вязкого бледно-желтого
масла, 1,41 г (93%).

m/z: (моно TMS производная): 263
(m.w.), 248 (основной пик), 172, 73.

1,2,3,4-Тетрагидро-8-хлорметил-
1,6-диметилхинолина гидрохлорид (c).

Продукт b (1,4 г, 7,33 ммоль) в
сухом бензоле (10 мл) обрабатывают
порциями тионилхлорида (0,8 мл,
1,31 г, 11 ммоль) при перемешивании
в условиях охлаждения холодной водя-
ной баней. Температуру смеси доводят
до комнатной температуры (2 ч) и за-
тем нагревают при 50°C (1 ч). Затем

смесь охлаждают снова, обрабатывают
эфирным раствором хлористого водоро-
да (2 мл) и выпаривают досуха. Полу-
чающееся твердое коричневое вещество
растирают с эфиром и фильтруют с по-
лучением целевого соединения в виде
светло-коричневого твердого вещества,
1,73 г (96%).

m/z: 209/11 (m.w.), 175 (основной
пик), 158, 145, 131, 119, 91.

2-(1,2,3,4-Тетрагидро-1,6-диче-
тилхинолин-8-илметилтио)-1Н-бензими-
дазол (d).

Продукт с превращают в целевое
соединение (т.пл. 85–88°C, разложе-
ние) по примеру 1 а.

2-(1,3,3,4-Тетрагидро-1,6-диметил-
хинолин-8-илметилсульфинил)-1Н-
бензимидазол (e).

Продукт d превращают в це-
левое соединение (т.пл. 112–113°C)
по примеру 1b.

Пример 4. 3-(1Н-2-Бензими-
дазоллилсульфинилметил)-N,N-диметил-
-2-пиридинамин.

Этил-2-диметиламино-3-пиридинкар-
боксилат (a).

Этил-2-хлор-2-пиридин карбоксилат
(14,9 г) в сухом тетрагидрофуране
(100 мл) обрабатывают диметиланили-
ном (15 мл) при 0°C в условиях пере-
мешивания. Реакционную смесь затем
перемешивают при комнатной темпера-
туре в течение 20 ч. Растворитель вы-
паривают и продукт экстрагируют этил-
ацетатом (400 мл), промывают водным
раствором бикарбоната натрия (100 мл),
соляным раствором (100 мл) и сушат
над сульфатом магния. Растворитель
выпаривают и продукт отгоняют с по-
мощью аппарата Kugelrohr (температу-
ра воздушного термостата 137°C,
1,1 мм рт.ст.) с получением 15,4 г
целевого соединения в виде бледно-
желтого масла.

2-Диметиламино-3-пиридинметанол (b).

Раствор литийалюминийгидрида
(44,2 мл, 1М в эфире) добавляют пос-
тепенно к раствору продукта a (7,8 г)
в сухом тетрагидрофуране (150 мл)
при 0°C при перемешивании в атмосфе-
ре азота. Смесь кипятят с обратным
холодильником в течение 1,5 ч и за-
тем резко охлаждают водой со льдом.
Продукт экстрагируют этилацетатом
(500 мл), промывают соляным раство-
ром (2 × 100 мл), сушат над сульфатом
магния и растворитель выпаривают.

Продукт дистиллируют с помощью аппарата Kugelrohr (температура воздушного термостата 105°C, 0,4 мм рт.ст.) с получением 5,65 г целевого соединения в виде бледно-желтого масла.

3-Хлорметил-2-[N,N-диметиламино]-пиридина гидрохлорид (с).

Тионилхлорид (3,25 мл) добавляют по каплям к перемешиваемому раствору продукта б (5,65) в сухом дихлорметане (100 мл) при 0°C в атмосфере азота. Температуру реакционной смеси доводят до комнатной и затем кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Растворитель выпаривают, продукт отгоняют в виде азеотропной смеси с толуолом и растирают с эфиром. Остаток, белое твердое вещество, представляет собой целевое соединение (7,16 г), т.пл. 190-192°C.

2-(1H-2-Бензимидазолилтиометил)-N,N-диметил-2-пиридинамин (d).

Продукт с превращают в целевое соединение (т.пл. 106-109°C) по примеру 1a.

3-(1H-2-Бензимидазолилсульфинилметил)-N,N-диметил-2-пиридинамин (e).

Продукт d превращают в целевое соединение (т.пл. 124-126°C) по примеру 1b.

Пример 5. 2-(H-2-Бензимидазолилсульфинилметил)-бензоламин.

N-[2-Хлорметилфенил]-2,4,6-триметилбензолсульфонамид (a).

N-(2-Гидроксиметилфенил)-2,4,6-триметилбензолсульфонамид (4,0 г) в сухом дихлорэтано (80 мл) обрабатывают тионилхлоридом (1,15 мл) при комнатной температуре при перемешивании. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч, дополнительно добавляют тионилхлорид (0,1 мл) и перемешивание продолжают в течение ночи. Затем реакционную смесь вливают в воду и органический слой отделяют. Водный слой промывают дихлорметаном, органические растворы объединяют, сушат над сульфатом магния и растворитель выпаривают с получением 4,06 г целевого соединения в виде бледно-желтого масла.

N-[2-(1H-2-Бензимидазолилтиометил)-фенил]-2,4,6-триметилфенилсульфонамид (b).

Продукт а (4,06 г) и 1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-тион (1,9 г) перемешивают с безводным карбонатом калия (2,1 г) в сухом диметилформамиде

(70 мл) в течение 3 ч. Реакционную смесь вливают в воду и осажденный продукт отделяют фильтрованием, хорошо промывают водой и сушат с получением 4,39 г целевого продукта в виде темно-желтого порошка, т.пл. 202-203°C.

2-(1H-2-Бензимидазолилтиометил)-бензоламин (с).

Продукт б (3,87 г) и анисол (4,83 г) обрабатывают при комнатной температуре метансульфоновой кислотой (29 мл) при перемешивании. Реакционную смесь, окрашенную в красный цвет, перемешивают в течение 27 ч, медленно вливают в избыток водного раствора бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом, который затем промывают соляным раствором и высушивают. Растворитель выпаривают и остаток элюируют из испарительной хроматографической колонки с использованием в качестве элюанта смесь дихлорметан:этилацетат (4:1) с получением 1,43 г целевого продукта в виде светло-коричневого твердого вещества с т.пл. 270°C (плавится при 139°C и вновь отверждается).

2-(1H-2-Бензимидазолилсульфинилметил)-бензоламин (d).

Продукт с окисляют по примеру 1b с получением после перекристаллизации из этанола целевого соединения в виде пухообразного бесцветного твердого вещества с т.пл. 177°C (разложение).

Пример 6. 2-(1H-2-бензимидазолилсульфинилметил)-N-циклогексил-N-метилбензоламин.

2-(Циклогексил-N-метиламино)-бензальдегид.

o-Фторбензальдегид (8,68 г) и N-метилциклогексаламин (11,9 г) кипятят с обратным холодильником в диметилформамиде (70 мл), содержащем карбонат калия (14,49 г), при перемешивании в течение 5,5 ч. Охлажденную реакционную смесь вливают в разбавленную соляную кислоту и экстрагируют в CHCl₃. Водный слой отделяют, подщелачивают карбонатом калия и экстрагируют в CHCl₃, который затем промывают водой, сушат и выпаривают с получением целевого соединения (11,8 г) MS : M⁺ 217 (основной пик) 174.

2-(N-Циклогексил-N-метиламино)-бензол метанол (b).

Продукт а обрабатывают по примеру 5d) с получением целевого соединения. MS: M^+ 219 (основной пик) 148.

2-(1H-2-Бензимидазолилтиометил)-N-циклогексил-N-метилбензоламин (с).

Продукт б превращают в целевое соединение по примеру 3, т.пл. 165-166°C.

2-(1H-2-Бензимидазолилсульфинилметил)-N-циклогексил-N-метилбензоламин (d).

Продукт с превращают в целевое соединение по примеру 1b, т.пл. 132-133°C.

Пример 7. По примеру 3 с использованием соответствующих исходных материалов может быть получен 2-(1H-2-бензимидазолилсульфинилметил)-N,N-диметил-4-(1,1-диметилэтил)-бензоламин с т.пл. 130°C.

Пример 8. 2-(1H-2-Бензимидазолилсульфинил)-N,N-диметилэтиламин.

1,7 г (7,7 ммоль) 2-[2-(N-диметил-амино)-этилтио]-3H-бензимидазола, 200 мг ванадил(III)ацетилацетоната и 1,05 г трет-бутилгидроперекиси (70%-ный водный раствор, 1,5 г, 11,6 ммоль) в сухом хлористом метиле перемешивают в токе азота на бане из смеси воды со льдом в течение 3 ч. По истечении 40 мин и 2 ч добавляют дополнительно 200-миллиграммовые аликвоты ванадилацетилацетоната. Далее смесь выпаривают досуха в ротторном испарителе при комнатной температуре и подвергают немедленной быстрой хроматографической обработке с использованием смеси хлороформ:метанол (5:1) в качестве элюента.

Целевое соединение в количестве 700 мг (38%) получают в виде бледно-желтого маслянистого продукта.

Н-ЯМР-спектр ($CDCl_3$, 360 MHz): 7,7 (м., 2H), 7,34 (м., 2H), 3,52 (м., 1H), 3,35 (м., 1H), 2,97 (м., 1H), 2,81 (м., 1H), 2,25 (2,6H).

Пример 9. Получение натриевых солей соединений указанной общей формулы.

Соединение указанной общей формулы растворяют в водном этаноле, затем добавляют эквивалентный объем NaOH и полученную в осадке соль подвергают сушке вымораживанием.

Пример 10. 2-(5,6-Диэтокси-1H-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диэтилбензамин.

2-(5,6-Диэтокси-1H-бензимидазол-2-илтиометил)-N,N-диэтилбензамин (а).

2-(Диэтиламино)-бензолметанол (7,5 г, 41,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) охлаждают льдом и обрабатывают $SOCl_2$ (60 ммоль, 7,14 г, 4,38 мл). Полученную смесь оставляют на сутки при 25°C, после чего отгоняют при 35°C в вакууме. Остаток растворяют в сухом диметилформамиде (120 мл) и добавляют к 5,6-диэтокси-1H-бензимидазол-2-тиолу (4,879 г, 20 ммоль) в сухом диметилформамиде (25 мл) и в присутствии K_2CO_3 (50 ммоль, 6,9 г). Смесь перемешивают 48 ч при 25°C, переносят в воду (800 мл) и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и высушивают. Вытеснительной хроматографией (SiO_2 , CH_2Cl_2 : этилацетат 4:1) получают указанное соединение в виде твердого вещества кремового цвета, т.пл. 78-82°C.

2-(5,6-Диэтокси-1H-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диэтилбензамин (b).

Продукт а (6,5 г, 16,29 ммоль) охлаждают до 0°C и добавляют м-хлорнадбензойную кислоту (16,29 ммоль, 2,95 г, 95%). Реакционную смесь перемешивают 2 ч при охлаждении льдом и затем еще 2 ч при 25°C, промывают водным раствором $NaHSO_3$, затем водным раствором $NaHCO_3$ и водой. Реакционную смесь сушат, испаряют и очищают вытеснительной хроматографией (SiO_2 , CH_2Cl_2 : этилацетат 3:1) с получением в качестве основного продукта смолообразного вещества (4,6 г). Промыванием эфиром получают заглавное соединение в виде белого порошка, т.пл. 116-117°C.

Описанным способом на основе соответствующих исходных продуктов могут быть получены следующие соединения: 2-(4,5-диметокси-1H-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диметилбензамин, т.пл. 101-102°C (с размягчением); 2-(4,7-диметокси-1H-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N,4-триметилбензамин, т.пл. 129-130°C; 2-(4,5,6-триметокси-1H-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диметилбензамин, т.пл. 125-127°C; 2-(4,6-диметокси-1H-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диметилбензамин, т.пл. 70°C; 2-(5-метокси-1H-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диметил-4-(1,1-диметилэтил)-бензамин,

т.пл. 70-71°C; 2-(5,6-диметокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N,4-триметилбензамин, т.пл. 136-138°C; 2-(5,6-диметокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диметил-4-(1,1-диметилэтил)-бензамин, т.пл. 87-89°C; 2-(5,6-диэтокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диметилбензамин, т.пл. 110°C (с разложением); 2-(5,6-диэтокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N-этил-N-метилбензамин, т.пл. 105-107°C; 2-(5-бутилокси-6-этокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диметилбензамин, т.пл. 87-97°C (с разложением); 2-(4,5,7-триметокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диметилбензамин, т.пл. 116°C; 2-(5,6-диэтокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N,4-триметилбензамин, т.пл. 138°C (с разложением); 2-(5-метокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N,3-триметилбензамин, т.пл. 66°C (с разложением); 2-(5,6-диэтокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N,3-триметилбензамин, т.пл. 150-151°C; 2-(5,6-диметокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N,3-триметилбензамин, т.пл. 144-145°C; 2-(5,6-диэтокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-4-метокси-N,N,3,5-тетраметилбензамин, т.пл. 132-134°C (с разложением); 2-(4,7-диметокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N-циклогексил-N-метилбензамин, т.пл. 74°C (с разложением); 2-(5-метокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диэтилбензамин, МС (FAB), ш/е 358 (M^+1); 2-(5-метокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N-циклогексил-N-метилбензамин, т.пл. 71°C (с разложением); 2-(4-метокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диметилбензамин, МС (FAB), 330 (M^+1); 2-(4,7-диэтокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диметилбензамин, т.пл. 83-86°C; 2-(5,6-диэтокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диэтил-3-метилбензамин, т.пл. 49°C; 2-(5,6-диэтокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N,5-триметилбензамин, т.пл. 136°C; 2-(5-метокси-6-пропилокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диметилбензамин, т.пл. 138-140°C; 2-(5,6-диэтокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диэтил-5-метилбензамин, т.пл. 120-122°C;

5,6-диэтокси-2-(2-метил-6)-1-пиперидил-(фенилметилсульфинил)-1Н-бензимидазол, т.пл. 80°C; 2-(5,6-диэтокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N,3,6-тетраметилбензамин, т.пл. 161-162°C; 2-(5-метокси-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-4-метокси-N,N,6-триметилбензамин, т.пл. 73°C; 2-(5-хлор-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диэтилбензамин, т.пл. 91-94°C; 2-(5-амино-1Н-бензимидазол-2-илсульфинилметил)-N,N-диметилбензамин, т.пл. 156-157°C; 2-[2-(4-морфолин)-фенилметилсульфинил]-1Н-бензимидазол, т.пл. 74-76°C.

Испытания биологической активности.

Препарат железы желудка.

Способ включает сосудистое опрыскивание желудка кролика через артерии желудка, соскабливание и размельчение ножницами отделенной слизистой оболочки желудка и коллагенированное вываривание при 37°C в течение 60-90 мин. Затем железы собирают и фильтруют через нейлоновую ткань для удаления грубых частиц. После этого железы выдерживают в термостате при 37°C в среде, содержащей, мМ: NaCl 132,4; KCl 5,4; NaH_2PO_4 5,0; $MgSO_4$ 1,2; $CaCl_2$ 1,0; глюкоза 10, и 1 мг/мл белков кролика, pH 7,4.

Измерение выделения кислоты.

Выделение кислоты в отделенном препарате железы определено измерением поднятия аминопирина 14C в железах.

Накопление аминопирина в железах указывает на выделение желудочной кислоты в железах. Стандартная среда содержит 10^{-6} М 14 C-аминопирина. После выдержки в термостате железы центрифугируют, удаляют плавающие наверху, железы сушат, взвешивают и растворяют в Солуоле-350. Отдельно подсчитывают в сцинтилляторе образцы, плавающие на поверхности, и железы. Накопление аминопирина 14 C в железах подсчитано известным методом.

Протокол эксперимента. Железы выдерживают в термостате 60 мин в присутствии 50×10^{-5} М хисталина и испытуемое соединение изучают. Свободное основание испытуемого соединения растворяют в метаноле. Конечная концентрация метанола 1% в среде термостата и не имеет никакого воздействия на степень накопления аминопирина. Для каждого испытуемого сое-

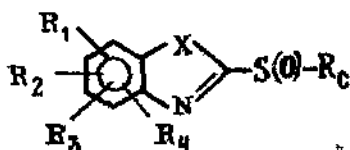
динения записана концентрация испытуемых соединений, дающая 50% торможения накопления аминопирина в железах (ED₅₀). Чем менее активно испытуемое соединение, тем меньше требуется концентрация для 50% торможения.

В таблице приведены результаты опыта над железами желудка кролика (Berglindeh T., Obrink K.I. Acta Physiol. Scand., 1976, 96, 150-159, 97 401-414, 97 403).

Данные опытов показывают, что предлагаемые соединения более активны, чем тимепразол.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

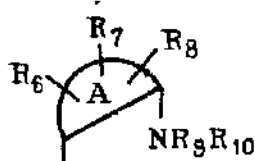
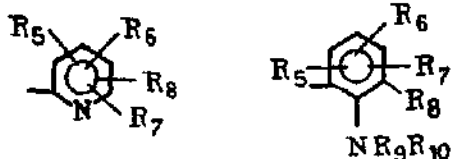
Способ получения сульфидных производных гетероциклических соединений общей формулы



где R₅ - группа формулы (CR₁₆R₁₇)₂ - (CR₁₈R₁₉)₂ - R_X,

где Y и Z = 0; 1 или 2 каждый, одинаковые или разные;

R₁₆, R₁₇,
R₁₈ и R₁₉ - каждый водород;
R_X - кольцо формул



- и когда Y+Z≠0, R_X может быть NR₉R₁₀;

R₁ - R₄ - одинаковые или разные, каждый - водород, галоген, алкокси, алкил или -N(R)₂ или смежная пара R₁ - R₄ могут в дополнение к приведенным значениям вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образовывать ненасыщенное карбоциклическое или азотсодержащее гетероцикли-

ческое кольцо с 6-ю членами;

X = O, S или NH;

R - водород или алкил;

R₅ - R₄ - одинаковые или разные, каждый - водород, галоген, алкокси, алкил или -N(R)₂;

R₉ и R₁₀ - одинаковые или разные, каждый - водород, алкил или циклоалкил или R₉ и R₁₀ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать насыщенное или ненасыщенное кольцо с 4-8-ю членами, которое может содержать дополнительно 0; 1 или 2 гетероатома и кольцо может служить носителем одного или более заместителей R₁, или R₉ имеет указанные значения, за исключением того, что он не может образовывать кольцо с R₉ и R₁₀ вместе с атомом азота и атомами углерода кольца, к которому атом азота и R₉ присоединены, образуют кольцо с 4-8-ю членами, которое может дополнительно содержать 0; 1 или 2 гетероатома и кольцо может служить носителем одного или более заместителей R₁,

A - азото- или серосодержащее гетероциклическое кольцо с 5- или 6-ю членами, которое присоединено к остатку молекулы кольцевым атомом углерода, при условии, что:

а) R₅ не является

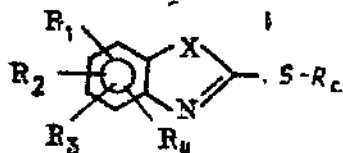
-CH₂CH₂-морфолино;

б) когда X - NH, R₅ не содержит ненасыщенное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, кроме кольца, замещенного замещенной или незамещенной аминогруппой;

в) когда X - NH, R₅ не содержит алкильную группу, замещенную необяза-

тельно алкильной или галазамещенной пиперидино-
группой,

или их фармацевтически приемлемых со-
лей, отличающийся тем,
что осуществляют избирательное окис-
ление соответствующего соединения
общей формулы



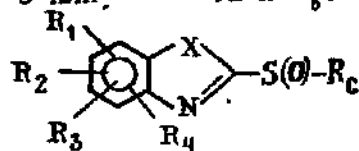
где R_1, R_2, R_3, R_4, X и R_5 имеют ука-
занные значения, в органическом раст-
ворителе с выделением целевого про-
дукта в свободном виде или в виде
фармацевтически приемлемой соли.

Приоритет по признакам

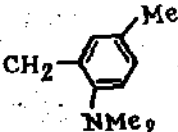
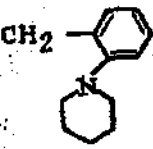
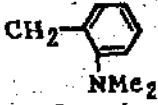
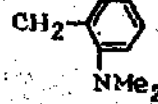
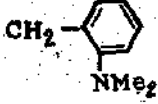
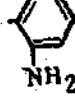
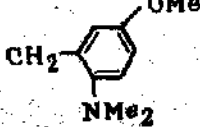
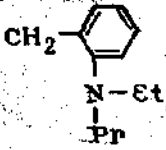
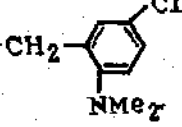
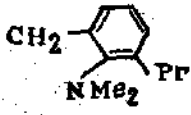
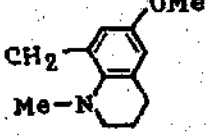
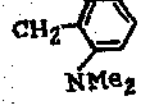
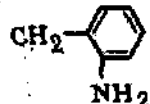
29.11.84 при R_5 - группа формулы -
($CR_{16}R_{17}$)_Y - ($CR_{18}R_{19}$)_Z- R_X , где Y и
 Z , одинаковые или разные, принимают
каждый значения 0, 1 или 2; $R_{16}, R_{17},$
 R_{18} и R_{19} каждый - водород и R_X -
кольцо формулы (IV), и когда $Y + Z \neq 0,$
 R_1, R_2, R_3 и R_4 , одинаковые или раз-
ные, каждый является водородом, га-
логеном, алкокси, алкилом или $N(R)_2$,
или смежная пара R_1, R_2, R_3 или R_4
могут в дополнение к приведенным
значениям, вместе с атомами углерода,
к которым они присоединены, образо-
вывать ненасыщенное карбоциклическое
или азотсодержащее гетероциклическое
кольцо с 6-ю членами; X - O, S или

NH; R - водород или алкил; R_5, R_6, R_7
и R_8 , идентичные или разные, каждый
является водородом, галогеном, алкокс-
си, алкилом; R_9 и R_{10} , идентичные
или разные, каждый является водородо-
м, алкилом или циклоалкилом, или
 R_9 и R_{10} вместе с атомом азота, к ко-
торому они присоединены, могут обра-
зовывать насыщенное или ненасыщенное
кольцо с 4-8-ю членами, которое может
дополнительно содержать 0, 1 или 2
гетероатомов и кольцо может служить
носителем одного или более заместите-
лей R_1 или R_2 , имеет определенные вы-
ше значения, за исключением, что он
не может образовывать кольцо с R_{10} ;
 A - азото- или серосодержащее гетеро-
циклическое кольцо с 5- или 6-ю члена-
ми, которое присоединено к остатку
молекулы кольцевым атомом углерода,
при условии, что R_5 не является -
 CH_2CH_2 морфолино; когда X - NH, R_5 не
содержит ненасыщенное азотсодержащее
гетероциклическое кольцо, кроме коль-
ца, замещенного замещенной или неза-
мещенной аминогруппой, и когда X -
NH, R_5 не содержит алкильную группу,
замещенную необязательно алкильной
или галазамещенной пиперидиногруппой.

12.04.85 при R_X - кольцо формул
II, III и $NR_9R_{10}-R_1-R_8-N(R)_2$
4-8-членные кольца, образованные за-
местителями R_9 и R_{10} вместе с ато-
мом азота и углеродными атомами коль-
ца, к которому присоединены атом азо-
та и R_8 .



R_1	R_2	R_3	R_4	X	R_5	Пример	ЕД ₅₀ , мМ	Токсичность
1	2	3	4	5	6	7	8	9
H	H	H	H	NH	CH ₂ -	1	2,5	Низкая
H	H	H	H	O	CH ₂ -	2a	55,0	Низкая
H	Cl	H	H	O	CH ₂ -	2c	50,0	- " -
H	Me	Me	H	NH	CH ₂ -	2d	4,0	- " -

1	2	3	4	5	6	7	8	9
H	H	H	H	NH		2e	2,6	Низкая
H	H	H	H	NH		2f	48,0	- " -
H	OMe	H	H	NH		2g	5,0	- " -
H	OMe	OMe	H	NH		2i	50,0	- " -
-CH=CH-CH=CH-		H	H	NH		2l	8,0	Низкая
H	H	H	H	NH		2m	36,0	- " -
H	H	H	H	NH		2n	6,5	- " -
H	H	H	H	NH		2o	7,0	- " -
H	H	H	H	NH		2p	11,0	Низкая
H	H	H	H	NH		2q	60,0	- " -
H	H	H	H	NH		3	19,0	- " -
H	H	H	H	NH		4	52,0	- " -
H	H	H	H	NH		5	20,0	Низкая

1	2	3	4	5	6	7	8	9
H	H	H	H	NH	<chem>CC1=CC=C(C=C1)CC2=CC=CC=C2</chem> <chem>CN1CCCCC1</chem>	6	4,5	Низкая
H	H	H	H	NH	<chem>CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1)CC2=CC=CC=C2</chem> <chem>CN(C)C1=CC=C(C=C1)</chem>	7	3,3	"
H	H	H	H	NH	<chem>CC1=CC=CC=C1CC2=CC=CC=C2</chem> <chem>C1=CC=CC=C1N</chem>	- Тимепразол 80,0	-	-

Редактор О. Мрковецкая

Техред М. Ходанич

Корректор М. Самборская

Заказ 7056/58

Тираж 352

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при КНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101