

(19)



(10) **LT IP1681 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP1681**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/44**
A61K 31/4427
A61P 1/00
C07D 401/00

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 28**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 09 25**

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **8505112, 1985 10 29, SE**
PCT/SE86/00493, 1986 10 28, SE
4202960, 1987 06 26, SU

(71) Pareiškėjas:
AB Haessle, , S-431 83 Moelndal, SE

(72) Išradėjas:
Tomas Boerje ALMINGER, SE
Haakan Sigurd LARSSON, SE
Per Lennart LINDBERG, SE
Gunnel Elisabeth SUNDEN, SE

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, J.Jasinskio g. 16A,
LT-01112 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji farmakologiškai aktyvūs junginiai

(57) Referatas:

—

NAUJI FARMAKOLOGIŠKAI AKTYVŪS JUNGINIAI

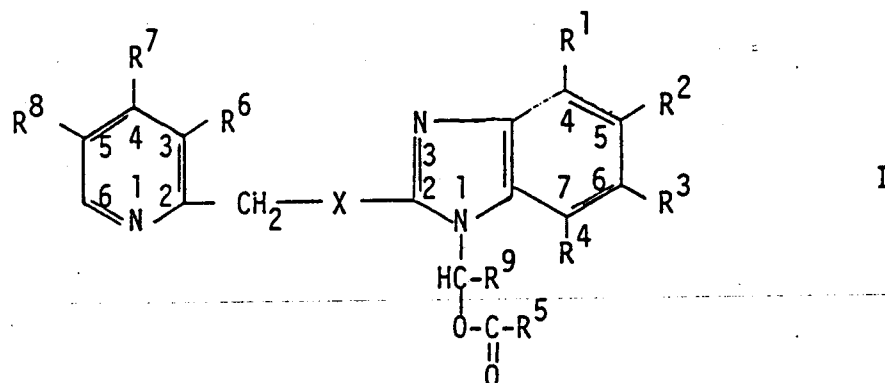
Šio išradimo tikslas yra sukurti naujus junginius ir terapiškai priimtinas jų druskas, inhibuojančias egzogeniškai ar endogeniškai stimuliuojamą skrandžio rūgšties sekreciją, ir panaudoti juos virškinimo organų opų profilaktikai ir gydymui.

Išradimas susijęs su jame aprašytų junginių arba terapiškai priimtinių jų druskų panaudojimu žinduoliams ir žmonėms skrandžio rūgšties sekrecijai inhibuoti. Platesne prasme, išradime aprašyti junginiai gali būti panaudojami žinduoliams ir žmonėms skrandžio ir žarnyno uždegimų, tokių kaip gastritas, skrandžio opa ir dvylikapirštės žarnos žaizda, profilaktikai ir gydymui. Be to, junginiai gali būti panaudojami profilaktikai ir gydymui kitų skrandžio ir žarnyno negalavimų, kai norima sukelti skrandžio antisekrecinį efektą, pav., pacientams, sergantiems gastrinoma arba ūmiu skrandžio ir žarnyno kraujavimu, arba pacientams, chroniškai ir daug vartojusiems alkoholio. Išradimas taip pat susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, turinčiomis bent vieną išradime aprašytą junginį arba terapiškai priimtina jo druską kaip aktyvų ingredientą. Be to, išradimas susijęs su tokių naujų junginių gavimo būdais, su naujomis tarpinėmis medžiagomis šių junginių gavimui ir su aktyvių junginių panaudojimu ruošiant farmacines kompozicijas aukščiau išvardintiems medicininiams tikslams.

Benzimidazolo dariniai, skirti skrandžio rūgšties sekrecijos inhibicijai, aprašyti Didžiosios Britanijos patentuose 1 500 043 ir 1 525 958, JAV patente 4 182 766, Europos patente 0 005 129 ir Belgijos patente 890 024. Benzimidazolo dariniai, pasiūlyti specifinių skrandžio ir žarnyno uždegimo ligų gydymui ir profilaktikai, aprašyti paraiškoje Europos patentui gauti, publikacijos Nr. 0 045 200.

Nustatyta, kad junginiai formulės I yra efektyvūs skrandžio

rūgšties sekrecijos inhibitoriai žinduoliams ir žmonėms:



taip kaip ir terapiškai priimtinos jų druskos, kuriuose X yra -S- arba -SO-;

R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 - vienodi arba skirtingi ir yra

- (a) H
- (b) alkilas, turintis 1-6 anglies atomus
- (c) cikloalkilas, turintis 3-7 anglies atomus
- (d) alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus
- (e) alkoksialkilas, turintis 1-3 anglies atomus kiekvienoje alkilo dalyje
- (f) alkoksialkoksigrupė, turinti 1-3 anglies atomus kiekvienoje alkilo dalyje
- (g) halogenas
- (h) -CN
- (i) -CF₃
- (j) -NO₂
- (k) -COR¹⁰
- (l) alkiltiogrupė, turinti alkile 1-6 anglies atomus
- (m) alkilsulfinilas, turintis alkile 1-7 anglies atomus
- (n) arilas
- (o) arilalkilas, turintis alkile 1-6 anglies atomus
- (p) ariloksigrupė
- (q) halogenalkoksigrupė, turinti 1-6 anglies ir 1-6 halogeno atomus
- (r) arilalkoksigrupė, turinti alkile 1-6 anglies atomus
- (s) R^1 ir R^2 , R^2 ir R^3 arba R^3 ir R^4 kartu su gretimais

anglies benzimidazolo žiedo atomais sudaro 5-, 6- arba 7-narius žiedus, kurių kiekvienas gali būti sotus arba nesotus ir turėti 0-3 heteroatomus, pasirinktinai N, S arba O, ir kur kiekvienas žiedas gali būti pakeistas 1-10, geriausiai 1-6 arba 1-4 pakaitais, pasirinktinai alkilo grupėmis iš 1-3 anglies atomų ar halogenu, arba vienas ar keturi iš minėtų pakaitų kartu sudaro vieną

arba dvi oksogrupes ($\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{-}$), kur, jeigu R^1 ir R^2 , R^2 ir R^3 arba R^3 ir R^4 kartu su gretimais benzimidazolo žiedo anglies atomais sudaro du žiedus, žiedai gali kondensuotis vienas su kitu;

- R^5 yra
- (a) alkilas, turintis 1-6 anglies atomus
 - (b) mono- arba dihidroksi-pakeistas alkilas, turintis 1-6 anglies atomus
 - (c) aminu, monoalkil(1-3 anglies atomai)aminu ir dialkil(1-3 anglies atomai kiekviename alkile)aminu pakeistas alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, paprastai druskų, tokių kaip hidrochloridas, formoje
 - (d) karboksilu pakeistas alkilas, turintis 1-7 anglies atomus, paprastai druskų, tokių kaip natrio ar kalio, formoje
 - (e) cikloalkilas, turintis 3-7 anglies atomus
 - (f) alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus
 - (g) mono- arba dihidroksipakeista alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus
 - (h) aminu, monoalkil(1-3 anglies atomai)aminu ir dialkil(1-3 anglies atomai kiekviename alkile)aminu pakeista alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus, paprastai druskos, tokios kaip hidrochloridas, formoje
 - (i) karboksilu pakeista alkoksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus, paprastai druskos, tokios kaip kalio ar natrio, formoje

- (j) alkoksialkoksigrupė, turinti kiekviena alkile 1-3 anglies atomus
- (k) alkilaminogrupė, turinti 1-6 anglies atomus
- (l) dialkilaminogrupė, turinti kiekviena alkile 1-4 anglies atomus
- (m) mono- arba dikarboksipakeista alkilaminogrupė, turinti kiekviena alkile 1-4 anglies atomus, paprastai druskos arba esterio, ypatingai mono- arba dialkilo esterio, turinčio 1-4 anglies atomus, formoje, arba mono- ar dibenzilo esterio formoje
- (n) arilas, pakeistas vienu ar dviem pakaitais, kurie gali būti vienodi arba skirtingi - pasirinktinai alkilas, turintis 1-4 anglies atomus, alkoksigrupė, turinti 1-4 anglies atomus, halogenas, CF_3 , alkanoilas, turintis 2-5 anglies atomus, alkoksikarbonilgrupė, turinti 2-5 anglies atomus, ir karboksigrupės, kur bet kuri iš jų gali būti druskos, tokios kaip natrio druska, formoje
- (o) ariloksigrupė, pakeista vienu ar dviem pakaitais, kurie gali būti vienodi arba skirtingi - pasirinktinai alkilas, turintis 1-4 anglies atomus, alkoksigrupė, turinti 1-4 anglies atomus, halogenas, CF_3 , alkanoilas, turintis 2-5 anglies atomus, alkoksikarbonilas, turintis 2-5 anglies atomus, ir karboksigrupės, kur bet kuri iš jų gali būti druskos, tokios kaip natrio druska, formoje
- (p) arilalkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus alkoksidalyje, o arilas pakeistas vienu ar dviem pakaitais, kurie gali būti vienodi arba skirtingi - pasirinktinai alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus, ir karboksigrupės, kur bet kuri iš jų gali būti druskos, tokios kaip natrio druska, formoje

R^6 ir R^8 yra vienodi arba skirtingi, pasirinktinai

- (a) H
- (b) alkilas, turintis 1-6 anglies atomus

- R⁷
- (a) H
 - (b) alkilas, turintis 1-7 anglies atomus
 - (c) alkoksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus
 - (d) arilas
 - (e) arilalkilas, turintis alkile 1-7 anglies atomus
 - (f) ariloksigrupė
 - (g) arilalkoksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus
alkoksidalyje
 - (h) alkeniloksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus
alkenilinėje dalyje
 - (i) alkiniloksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus alkinilo
dalyje
 - (j) alkiltiogrupė, turinti alkile 1-7, geriausiai 1-3
anglies atomus
 - (k) ariltiogrupė
 - (l) arilalkiltiogrupė, turinti alkile 1-7, geriausiai 1-3
anglies atomus
 - (m) dialkilaminogrupė, turinti kiekviename alkile 1-7,
geriausiai 1-3 anglies atomus
 - (n) morfolidinas
 - (o) piperidinas

arba R⁶ ir R⁷, arba R⁷ ir R⁸ kartu su gretimais anglies atomais piridino žiede sudaro 5- arba 6-narį, sotų arba nesotų žiedą, kuris gali turėti deguonį, sierą arba alkilintą azoto atomą;

- R⁹
- (a) H
 - (b) alkilas, turintis 1-4 anglies atomus;

- R¹⁰
- (a) alkilas, turintis 1-6 anglies atomus
 - (b) alkoksigrupė turinti 1-6 anglies atomus;

su išlyga, kad

- (a) R^7 yra vandenilis, alkilas, arilas arba arilalkilas, jeigu tuo pat metu išpildomos sąlygos (a1)-(a3):
- (a1) R^1 ir R^4 yra vandeniliai
- (a2) R^2 ir R^3 yra vandenilis, alkilas, alkoksigrupė, CF_3 arba COR^{10} ir
- (a3) R^5 yra alkilas, laisva karboksiline grupė pakeistas alkilas, aminogrupė pakeistas alkilas, arba R^5 yra arilas, pakeistas alkilu, alkoksigrupė, halogenu arba CF_3 .
- (b) R^5 nėra 2-metilpropoksigrupė, kada $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8$ ir R^9 yra vandenilis ir X yra S.

Papildomai, išradimas susijęs su dviem junginiais, aprašytais žemiau pateikiamuose pavyzdžiuose 2 ir 3, naudojamais tiems patiems tikslams kaip ir junginiai formulės I.

Išradime aprašyti sulfoksidai ($X=SO$) turi asimetrinį sieros atomą, t.y. jie gali egzistuoti kaip du optiniai izomerai (enantiomerai), arba jeigu juose yra vienas arba du asimetriniai anglies atomai, junginiai gali sudaryti vieną arba du diastereomerus, iš kurių kiekvienas egzistuoja dviejose enantiomerinėse formose.

Tiek gryni enantiomerai, tiek raceminiai mišiniai (50 % kiekvieno enantiomero) arba paprastai jų abiejų mišiniai taip pat yra šio išradimo objektas. Tai reiškia, kad visos galimos diastereomerinės formos (gryni enantiomerai arba raceminiai mišiniai) yra išradimo tikslas.

Išradime aprašyti sulfidai ($X=S$), turintys vieną arba daugiau asimetrinių anglies atomų, gali turėti asimetrinę struktūrą, kaip kad aprašyta aukščiau. Galimos skirtingos diastereomerinės formos kaip ir gryni enantiomerai arba raceminiai mišiniai taip pat yra išradimo objektas.

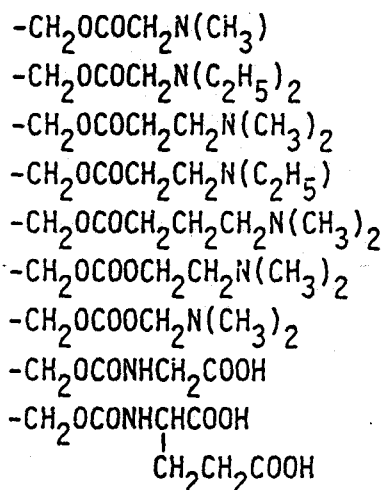
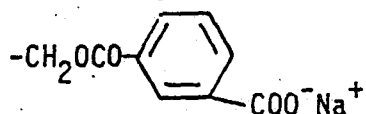
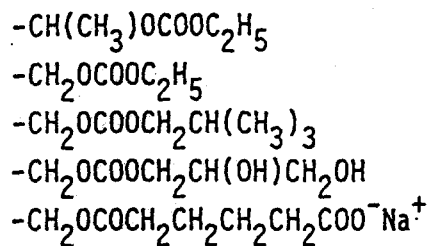
Tinkamiausios junginių formulės I grupės yra:

1. Junginiai, kuriuose X yra -SO-.
2. Junginiai, kuriuose X yra -S-.
3. Junginiai, kuriuose R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 yra tie patys arba skirtingi, pasirinktinai
 - (a) H
 - (b) alkilas, turintis 1-6 anglies atomus
 - (c) alkoksigrupė, turinti alkile 1-6 anglies atomus, arba
 - (d) R^2 ir R^3 kartu su gretimais benzimidazolo žiedo atomais sudaro sotų arba nesotų 5- arba 6-nari žiedą, turintį tik anglies atomus
 - (e) R^2 ir R^3 kartu su gretimais benzimidazolo žiedo atomais sudaro sotų arba nesotų 5- arba 6-nari žiedą, turintį anglies ir deguonies atomus.
4. Junginiai, kuriuose R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 yra H, alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, arba alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus.
5. Junginiai, kuriuose R^1 ir R^4 yra H, R^2 ir R^3 abu yra alkilas, turintis 1-6 anglies atomus.
6. Junginiai, kuriuose R^5 yra alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, ypatingai metilas; alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus; arilas, ypatingai fenilas, pakeistas arba nepakeistas karboksiline grupe, geriausiai druskos formoje; mono- arba dihidroksipakeistas alkilas, turintis 1-6 anglies atomus; mono- arba dihidroksipakeista alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus; karboksipakeistas alkilas, turintis 1-7 anglies atomus, kur karboksilinė grupė yra druskos formoje; karboksipakeista alkoksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus, kur karboksilinė grupė gali būti druskos formoje; mono- arba dikarboksipakeistas alkilaminas turintis alkile 1-4 anglies atomus; aminu, monoalkil(1-3 anglies atomai)aminu ir dialkil(1-3 anglies atomai kiekviename alkile)aminu pakeistas

alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, paprastai druskos, tokios kaip hidrochloridas, formoje; aminu, monoalkil(1-3 anglies atomai)aminu ir dialkil(1-3 anglies atomai kiekviename alkile)aminu pakeista alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus, paprastai druskos, tokios kaip hidrochloridas, formoje.

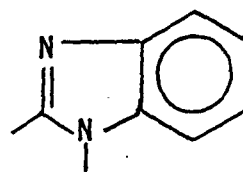
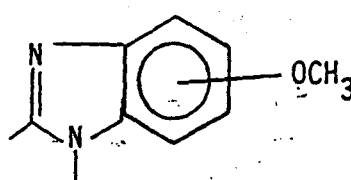
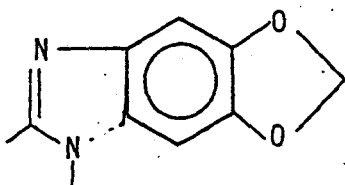
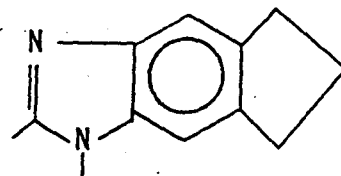
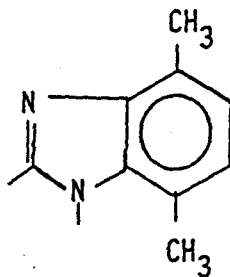
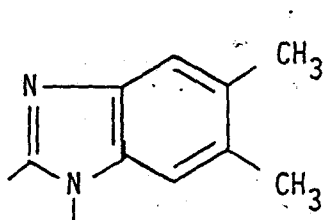
7. Junginiai, kuriuose R^5 yra karboksiline grupe, geriausiai 4-padėtyje, pakeistas fenilas.
8. Junginiai, kuriuose R^5 yra dialkil(1-3 anglies atomai)aminu pakeistas alkilas (1-6 anglies atomai), druskos formoje.
9. Junginiai, kuriuose R^5 yra dialkil(1-3 anglies atomai)aminu pakeista alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus, druskos formoje.
10. Junginiai, kuriuose R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 yra H.
11. Junginiai, kuriuose R^1 ir R^4 yra alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, kai R^2 ir R^3 yra H.
12. Junginiai, kuriuose R^1 , R^3 ir R^4 yra H, R^2 yra OCH_3 arba R^1 , R^2 ir R^4 yra H, R^3 yra OCH_3 .
13. Junginiai, kuriuose R^7 yra H, alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, arba alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus.
14. Junginiai, kuriuose R^7 yra alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, arba alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus.
15. Junginiai, kuriuose R^7 yra alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus.
16. Junginiai, kuriuose R^9 yra H arba CH_3 , ypatingai H.

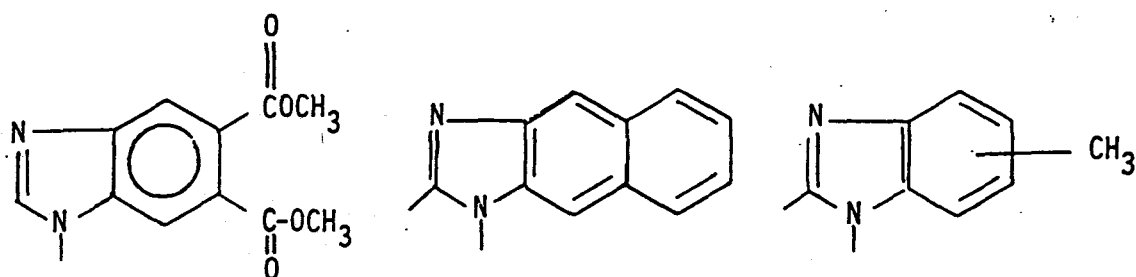
17. Tinkamiausi pakaitai benzimidazolo žiedo 1-padėtyje yra:



kur aminogrupė atitinkamai yra druskos formoje, o karboksilinė grupė yra atitinkamai druskos arba esterio formoje.

18. Tinkamiausios benzimidazolo struktūros yra:

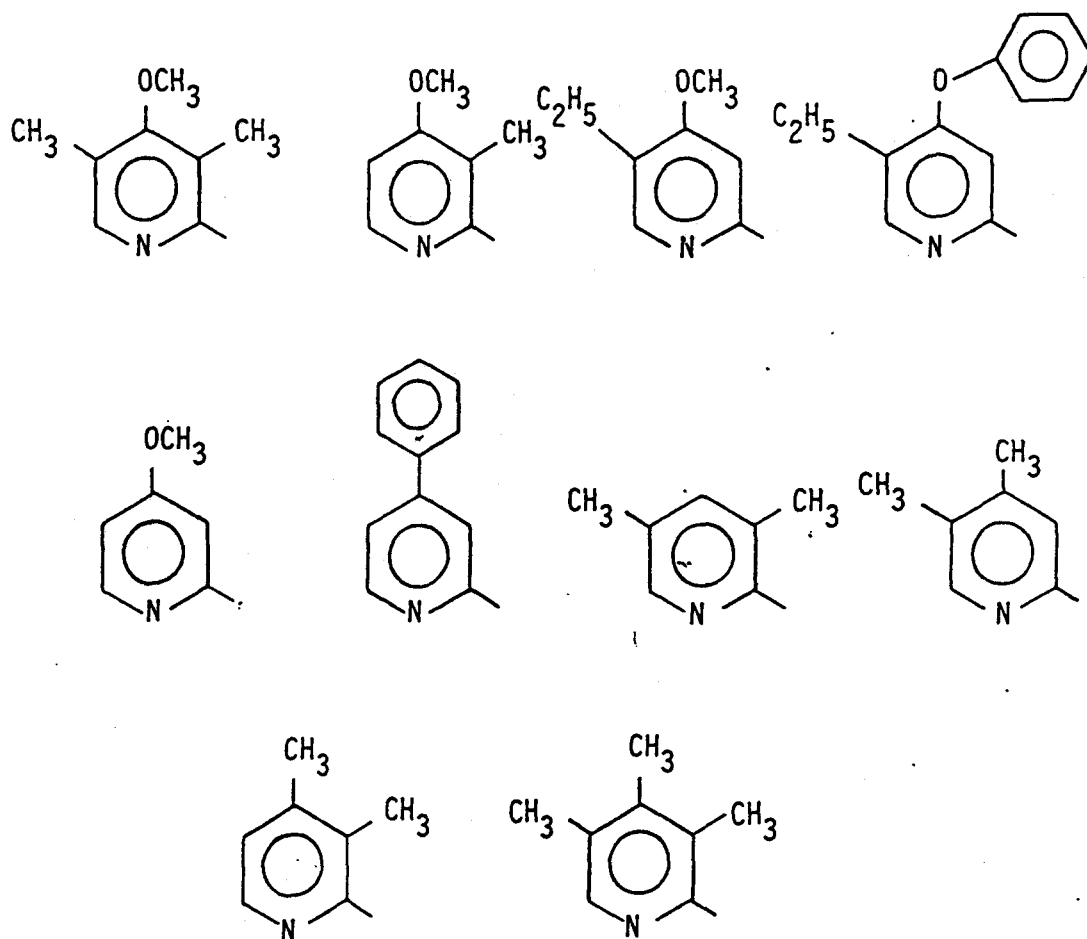




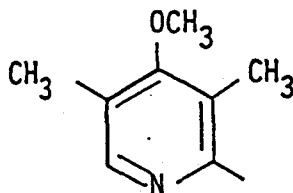
Papildomi aktyvūs junginiai gaunami kombinuojant nurodytas p. 1-18 kai kurias arba visas radikalų X ir R^1-R^{10} reikšmes. Ypatingai tinkamų derinių pavyzdžiai yra

19. 1, 3, 6, 14 ir 18 derinys.

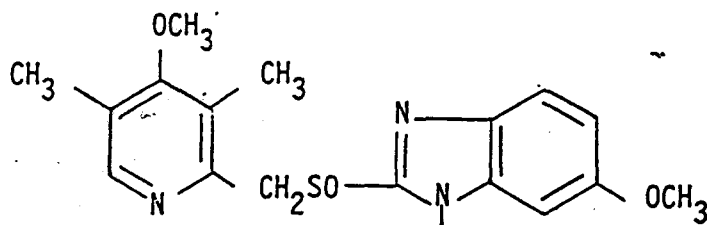
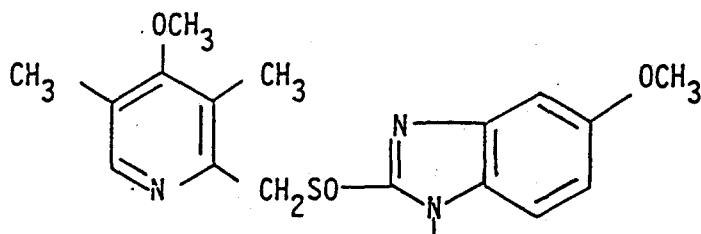
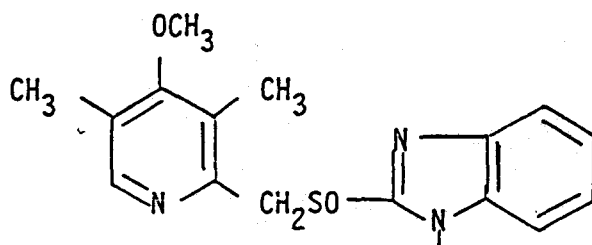
20. Tinkamiausi piridino fragmentai yra:



21. Tinkamiausias iš piridino fragmentų yra



22. Tinkamiausi piridinilmetilsulfinilbenzimidazolo fragmentai yra



23. Tinkamiausios grupės radikaluose R^6 ir R^8 yra H, CH_3 ir C_2H_5 .

Tinkamiausia alkilo grupė $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ ir R^{10} apibrėžimuose yra žemesnysis alkilas, pageidautinai turintis 1-4 anglies atomus, pav., metilas, etilas, n-propilas, izopropilas, n-butilas arba izobutilas.

Tinkamiausia alkoksigrupė R^1, R^2, R^3, R^4, R^7 ir R^{10} apibrėžimuose yra žemesnioji alkoksigrupė, pageidautinai turinti 1-3 anglies atomus, pav., metoksi, etoksi, n-propoksi arba izopropoksigrupė.

Tinkamiausias halogenas R^1, R^2, R^3, R^4 ir R^5 apibrėžimuose yra chloras, bromas, fluoras arba jodas.

R^1, R^2, R^3, R^4 ir R^7 alkiltio- arba alkilsulfinilo grupės yra žemesnysis alkilas, ypatingai turintis 1-4 anglies atomus, pav., metiltio-, metilsulfinil-, etiltio-, etilsulfinil-, izopropiltio-, n-butilsulfinil- arba izobutiltio-grupės.

Tinkamiausia arilo grupė radikaluose R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ir R^7 yra arilas, turintis iki 10, ypatingai iki 6 anglies atomų, pav., fenilo grupė.

Tinkamiausia ariloksigrupė radikaluose R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ir R^7 yra arilas, turintis iki 10, ypatingai iki 6 anglies atomų, pav., fenoksigrupė.

Radikaluose R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 ir R^7 , žyminčiuose arilalkilo arba arilalkoksigrupes, tinkamiausi yra arilai, turintys iki 10 anglies atomų. Labiausiai tinkami yra arilai, turintys 6 anglies atomus, ir alkilai, turintys 1-3 anglies atomus alkile arba alkoksigrupėje, pav., fenilmetilas, feniletilas, fenilmetoksi-, fenilpropilas ir fenilizopropoksigrupė.

Radikaluose R^1, R^2, R^3, R^4 ir R^5 , žyminčiuose cikloalkilo grupė, tinkamiausias yra cikloalkilas, turintis 3-7, ypatingai 5-6 anglies atomus, pav., ciklopentilas, cikloheksilas ir metilciklopentilas.

Radikaluose R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ir R^5 , žyminčiuose alkoksialkila arba alkoksialkoksigrupė, tinkamiausias yra 1-6 arba ypatingai 1-3 anglies atomus turinčios alkoksi- arba alkilo grupės, pav., metoksietilas, metoksipropilas, etoksietilas, propoksietilas, metoksietoksi-, metoksipropoksi-, etoksietoksi- ir propoksietoksigrupės.

Tinkamiausias R^7 alkeniloksi- arba alkiniloksigrupėje turi 2-7, geriausiai 3-4 anglies atomus, pav., aliloksi-, propargiloksi-, 2-buteniloksi- ir 2-butiniloksigrupės.

Žiedines struktūras, kurias sudaro R^1 ir R^2 , R^2 ir R^3 arba R^3 ir R^4 , iliustruoja $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{SCH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ ir $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

Tinkamiausi R^6 ir R^7 arba R^7 ir R^8 , žymintys 5- arba 6-narių sotų arba nesotų žiedą, yra sotus karbociklinis žiedas arba sotus žiedas, turintis deguonies atomą 4-je piridino žiedo padėtyje, pav., $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ arba $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Tinkamiausi R^5 ir R^7 , žymintys alkilamino- arba dialkilaminogrupę, yra $-\text{NHCH}_3$, $-\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ arba $-\text{NHCH}(\text{CH})_2$.

Tinkamiausias R^5 aminu, monoalkilaminu ir dialkilaminupakeistoje alkilo grupėje turi 1-3 anglies atomus alkiliniame arba aminogrupės pakaite. Amino-, monoalkilamino- arba dialkilamino-pakaitas dažniausiai yra prijungtas prie alkilo grupės, turinčios 1-3 anglies atomus.

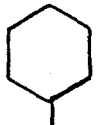
Tinkamiausias R^5 aminu, monoalkilaminu ir dialkilaminupakeistoje alkoksigrupėje turi 1-3 anglies atomus alkiliniame arba aminogrupės pakaite. Amino-, monoalkilamino- arba dialkilaminopakaitas dažniausiai yra prijungtas prie alkoksigrupės, turinčios 1-3 anglies atomus.

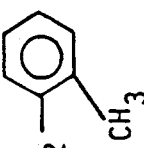
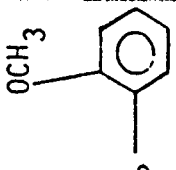
Junginių bendros formulės I, turinčių asimetrinį centrą, tiek grynų enantiomerai, tiek raceminiai mišiniai yra šio išradimo objektas.

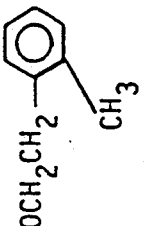
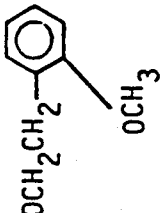
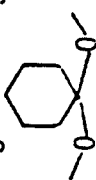
Kitos radikalų reikšmės formulėje I pateiktos šio aprašymo pavyzdžiuose ir atskirų junginių sąrašuose.

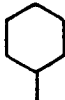
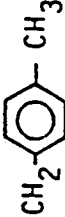
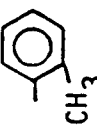
Junginių, sudarančių išradimo objektą, pavyzdžiai pateikti toliau sekančioje lentelėje 1.

Junginiai, aprašyti išradimo pavyzdžiuose 8, 13 ir 14, yra tinkamiausi. Juose karboksilinė grupė gali būti druskos formoje. Pavyzdžiuose 13 ir 14 aprašyti junginiai yra patys tinkamiausi. Juose karboksilinė grupė gali būti druskos formoje.

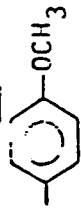
X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
SO	H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-CH ₂ -CH ₂ - 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -  -CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
SO	H	H	H	H	-O(CH ₂) ₅ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₂ OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₂ - 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₂ - 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₂ - 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-O-CH ₂ - 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₃ - 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-NHCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-NHCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-NHCH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-N(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
SO	H		CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
SO	H	- O - CH ₂ - O -		H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H		H	H	H	H
SO	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	Cl	Cl	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	-CH=CH-CH=CH-		H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	- O - CH ₂ - O -		H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	CH ₃	CH ₃	H		H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	-OCH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	-OC ₂ H ₅	H	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	-OCH ₂ OCH ₃	H	OCH ₃	COOCH ₃	CH ₃
SO	H	COOCH ₃	COOCH ₃	H	-OCH ₂ - 	CH ₃	H	H	H

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
SO	H	-CH=CH-CH=CH-	H	-O-CH ₂ - 	H	H	H	H	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	-NHCH ₃	H		H	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	-N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	H
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	-O-CH(CH ₃) ₂	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H
SO	CH ₃	H	H	CH ₃	-OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-O- 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-NHCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	H	H	H	-O- 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	H	H	H	-NHCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	Cl	H	H	Cl	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	Cl	Cl	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
SO	H	Cl	Cl	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	Cl	H	H	Cl		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	Cl	H	H	Cl		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	OCH ₃	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	OCH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	OCH ₃	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	OCH ₃	H	H	NHCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	⁺ OCH ₂ CH ₂ NH(C ₂ H ₅) ₂ Cl ⁻	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ⁺ (CH ₃) ₂ Cl ⁻	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	OCH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	OCH ₃	H	H	⁺ OCH ₂ CH ₂ NH ⁺ (CH ₃) ₂ Cl ⁻	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H

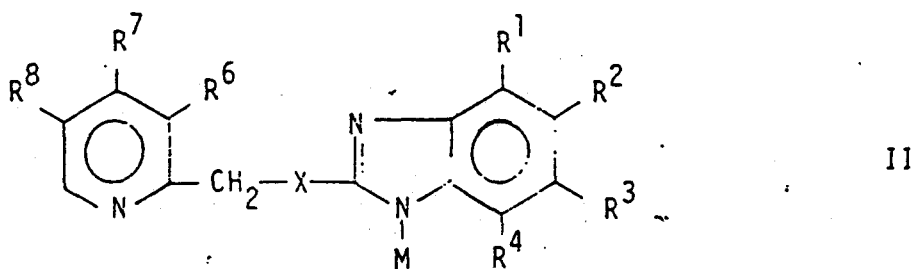
65

Išradime atsižvelgiama, kad junginiai formulės I gali metabolizuotis prieš pasireiškiant jų veikimui. Toks metabolizmas gali vykti benzimidazolo žiedo 1-N-pakaite. Dar daugiau, įtikėtina, kad išradime aprašytų junginių, kuriuose X yra S, antisekrecinis veikimas pasireiškia po jų metabolizmo į junginius, kuriuose X yra SO. Šios prielaidos taip pat turimos omenyje.

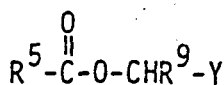
Manoma, kad visų formulės I junginių, kuriuose X yra SO, antisekrecinis veikimas, patekus jiems į gyvą organizmą, pasireiškia po jų metabolitinės arba grynai cheminės transformacijos į kitas reaktingas formas. Atitinkamai, tas pats pasakytina ir apie junginius formulės I, kuriuose X yra S, turint omenyje, kad pirminiame etape jie virsta į atitinkamus junginius formulės I, kuriuose X yra SO. Šios prielaidos, kartu su minėtomis savaime reaktingomis formomis, taip pat įjungtos į šio išradimo akiratį.

Junginiai formulės I gali būti gauti:

A. Reaguojant junginiui formulės II



kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 ir X yra tokie patys, kaip nurodyti formulėje I, ir M yra arba metalo katijonas, toks kaip Na^+ , K^+ ir Li^+ , arba ketvirtinis amonio jonas, toks kaip tetrabutilamonis, su junginiu formulės III



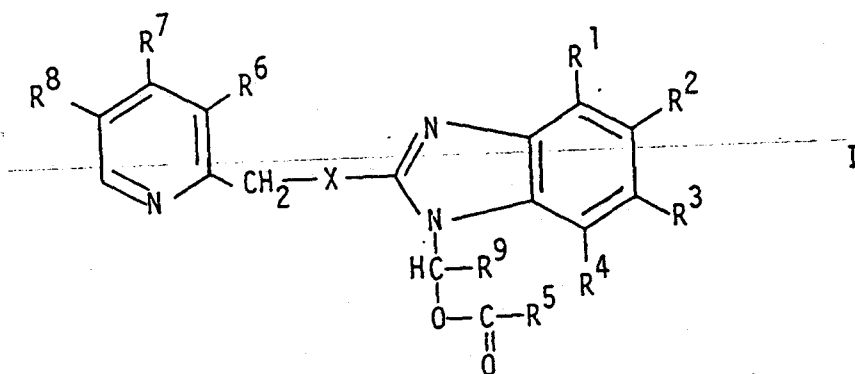
III

kurioje R^5 ir R^9 yra tokie patys, kaip nurodyti formulėje I, ir Y yra halogenas, toks kaip Cl, Br arba J, arba funkcionaliai ekvivalentiška grupė.

Junginio formulės II reakcija su junginiu formulės III geriausiai vyksta inertinių dujų aplinkoje bevandenėje terpėje. Tinkamiausi tirpikliai yra angliavandeniliai, tokie kaip toluolas arba benzolas, ir halogeninti angliavandeniliai, tokie kaip metileno chloridas ir chloroformas.

Junginių II ir III reakcija gali būti atliekama temperatūrose, svyruojančiose nuo kambario iki reakcijos mišinio virimo temperatūrų.

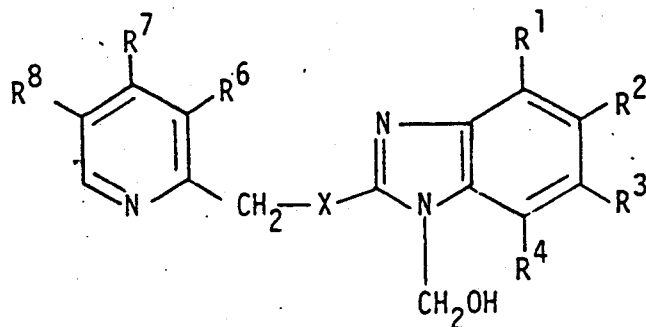
B. Oksiduojant junginį formulės I



kurioje X yra S, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 ir R^9 turi aukščiau išvardintas reikšmes, susidarant tos pačios formulės I junginiui, kuriame X yra SO. Ši oksidacija gali būti atlikta, naudojant pasirinktinai tokius oksiduojančius agentus kaip azoto rūgštis, vandenilio peroksidas, perrūgštys, peresteriai, ozonas, azoto tetraoksidas, jodozobenzolas, N-halogensukcinimidas, 1-chlorbenzotriazolas, t-butilhipochloritas, diazabiciklo-[2,2,2]-oktano-bromo kompleksas, natrio metaperjodatas, seleno dioksidas, mangano dioksidas, chromo rūgštis, cerio amonio nitratas, bromas, chloras ir sulfurilo chloridas. Paprastai oksidacija vyksta tirpiklyje, naudojant oksiduojančio agento perteklių oksiduojamo produkto atžvilgiu.

Oksidacija taip pat gali būti atlikta fermentiniu būdu, kai naudojamas oksidacinis fermentas, arba mikrobiologiniu būdu, naudojant atitinkamą mikroorganizmą.

C. Junginių formulės I, kurioje R^9 yra H, gavimui junginys formulės IV



IV

kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 ir X tokie patys, kaip nurodyti formulei I, reaguoja su junginiu formulės V



V

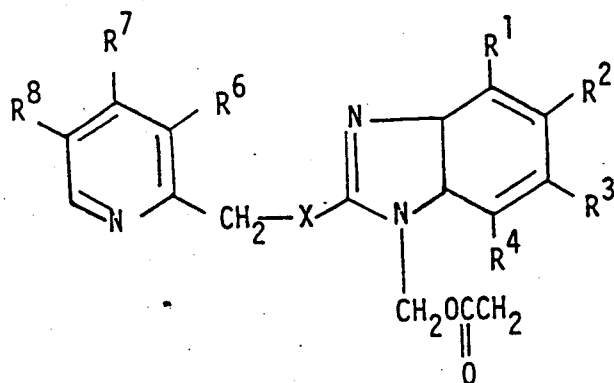
arba jo aktyvuotu dariniu, kur R^5 toks pat, kaip nurodytas formulėje I.

Junginio formulės I reakciją su junginiu formulės V geriausiai atlikti arba tiesiogiai, dalyvaujant dicikloheksilkarbodiimidui, arba, jei pageidaujama, N,N-dimetilaminopiridinui (DMAP), arba naudojant aktyvuotą junginio V formą, tokią kaip rūgščių chloranhidridai arba mišrūs anhidridai, arba karbonatai.

Kaip tirpikliai tinka angliavandeniliai, tokie kaip toluolas ir benzolas, arba halogeninti angliavandeniliai, tokie kaip metileno chloridas ir chloroformas, arba poliariniai tirpikliai, tokie kaip acetonas, dimetilformamidas (DMF), tetrahidrofuranas (THF) ir piridinas.

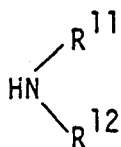
Junginių IV ir V reakcija gali būti atlikta temperatūrose nuo -15°C iki reakcijos mišinio virimo temperatūros.

D. Junginių formulės I, kurioje R^9 yra H, ir kuris turi radikale R^5 amino-, monoalkilamino- arba dialkilaminopakaitą, gavimui junginys formulės VI



VI

kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 ir X yra tokie patys kaip formulėje I, ir Z yra halogenas, toks kaip Cl arba funkcionaliai ekvivalentiška grupė, reaguoja su junginiu formulės

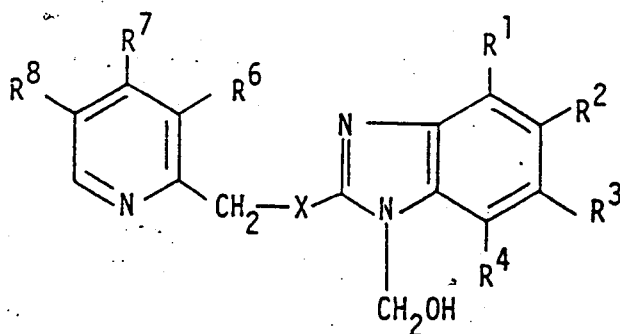


VII

kurioje R^{11} ir R^{12} yra tokie patys arba skirtingi - H arba alkilas, turintis 1-6 anglies atomus.

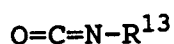
Reakcija atliekama atitinkamame tirpiklyje, tokiame kaip acetonas arba acetonitrilas, temperatūrų intervale nuo kambario iki reakcijos mišinio virimo temperatūros.

E. Junginių formulės I, kurioje R^9 yra H ir R^5 yra monoalkilaminas, turintis 1-6 anglies atomus, gavimui junginys formulės



IV

kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 ir X yra tokie patys kaip formulėje I, reaguoja su junginiu formulės



VII

kurioje R^{13} yra alkilas, turintis 1-6 anglies atomus.

Junginių formulės VII reakcija su junginiu formulės IV vyksta arba tiesiogiai, arba, jeigu reikia, dalyvaujant atitinkamai bazei, tokiai kaip piridinas arba N,N-dimetilaminopiridinas. Tinkamiausi tirpikliai yra angliavandeniliai, tokie kaip toluolas ir benzolas, arba halogeninti angliavandeniliai, tokie kaip metileno chloridas ir chloroformas. Šių junginių reakcija atliekama temperatūrose nuo kambario iki reakcijos mišinio virimo temperatūros.

F. Junginyje formulės I apsauginė grupė pakaite R^5 gali būti pašalinta įvairiais gerai žinomais metodais. Pavyzdžiui, monohidroksialkilas gali būti blokuojamas esterine grupe, kuri pašalinama hidrolizuojant; heminalinių dihidroksialkilo arba dihidroksialkoksigrupių apsaugai gali būti gauti acetonidai, kurie suardomi rūgštine hidrolize. Amino- ir monoalkilaminoalkilo arba amino- ir monoalkilaminoalkoksigrupių apsaugai galima panaudoti t-butiloksikarbonilo (t-Boc) grupę, kuri pašalinama veikiant rūgštimi, karboksialkilo arba karboksialkoksigrupę gali būti apsaugoma paverčiant į esterius, kurie suardomi hidrolizuojant.

Priklausomai nuo proceso sąlygų ir pradinių medžiagų, galutiniai reakcijos produktai formulės I gaunami arba laisvos bazės arba druskos pavidale. Tiek šių galutinių produktų laisvos bazės, tiek druskos yra išradimo objektas. Druskos gali būti gautos kaip hemi, mono, pusantriniai arba polihidratai. Rūgštinės naujų junginių druskos savaime žinomu būdu gali būti paverstos į laisvas bazines, naudojant bazinius agentus, tokius kaip šarmas, arba jonų mainais. Gautos laisvos bazės taip pat gali sudaryti druskas su organinėmis arba neorganinėmis rūgštimis. Gaminant druskas su rūgštimis, bevelijama naudoti tokias rūgštis, kurios sudaro atitinkamas

terapiškai priimtinas druskas.

Tokių rūgščių pavyzdžiai yra halogeno vandenilio rūgštys, sulfo- rūgštis, azoto ir perchloro rūgštis; alifatinės, aliciklinės, aromatinės ir heterociklinės karboninės arba sulforūgštys, tokios kaip skruzdžių, acto, propioninė, sukcininė, glikolinė, pieno, obuolių, vyno, citrinos, askorbininė, maleininė, hidroksima- leininė, pirovynuogių, fenilacto, benzoinė, p-aminobenzoinė, p- hidroksibenzoinė, salicilo arba p-aminosalicilo rūgštis; metansulfo-, etansulfo-, hidroksietansulfo-, etilensulfo-, halogenbenzolsulfo-, toluolsulfo-, naftilsulfo- arba sulfanilinė rūgštys, metioninas, triptofanas, lizinas arba argininas.

Šios ar kitos naujų sulfidų druskos, kaip, pav., pikratai, gali būti panaudotos gautų laisvų bazių gryninimui: susidarančios bazių druskos išskiriamos iš tirpalo ir tada aukšto grynumo laisvos bazės regeneruojamos iš naujos bazės tirpalo.

Gauti racematai atskiriami žinomais metodais, pav., perkristali- nant iš optiškai aktyvių tirpiklių, naudojant mikroorganizmus, sudarant diastereomerines druskas reakcijose su optiškai aktyviomis rūgštimis, kurios gali būti atskiriamos, pasinaudojant skirtingu diastereomerų tirpumu, acilinant pakaite esanti azoto arba deguonies atomą optiškai aktyvia aktyvuota karbonine rūgštimi (pav., rūgšties chloranhidridu) ir tolesniu chromatografiniu atskyrimu ir deacetilinimu.

Tinkamiausios druskų sudarymui optiškai aktyvios rūgštys yra vyno, di-o-tolilvyno, obuolių, migdolų, sulfokamparo arba chinino rūgšties L- ir D-formos, acilinimui - O-metilmigdolų rūgštis. Iš dviejų antipodų dažniausiai išskiriamas aktyvesnis.

Diastereomeriniai mišiniai (racematų mišiniai) gali būti išskirstomi į grynus stereoizomerų (diastereoizomerų) mišinius chromatografiškai arba frakcinės kristalizacijos būdu.

Pradinės medžiagos, naudojamos metoduose A-E, kai kuriais atvejais yra naujos. Vienok šios naujos pradinės medžiagos gali būti gautos jau žinomais metodais.

Pradinės medžiagos, kurių formulė III, IV, V, VI ir VII gaunamos žinomais metodais. Pav., pradinės medžiagos formulės III gali būti gautos iš rūgščių chloranhidridų R^5COCl , veikiant juos, kaip nurodyta žemiau, ketogrupę turinčiais junginiais R^9CHO , esant $ZnCl_2$. Pradinės medžiagos formulės VI gali būti gautos reaguojant junginiui formulės IV su halogenkarboninės rūgšties halogenanhidridu. Pradinės medžiagos formulės IV gali būti gautos taip, kaip aprašyta žemiau skyrelyje "Tarpinių medžiagų gavimas".

Junginiai formulių III, IV, V, VI ir VII kai kuriais atvejais yra nauji ir sudaro šio išradimo dalį. Tai ypatingai liečia junginius formulės IV, apie kuriuos šiame išradime kalbama atskiru aspektu.

Klinikiniam išradime aprašytų junginių naudojimui sudaromos farmacinės kompozicijos, tinkamos vartojimui per burną, tiesiąją žarną, parenteraliai ar kitu keliu. Farmacinės kompozicijos savo sudėtyje turi išradime aprašytą junginį derinyje su terapiškai priimtinu nešėju. Nešėjas gali būti kietas, pusiau kietas ar skystas tirpiklis, kapsulė. Šie farmaciniai preparatai yra tolesnis išradimo tikslas. Paprastai aktyvaus junginio kiekis juose sudaro 0.1-95 % viso preparato svorio; 0.2-20 % preparatuose parenteraliniam naudojimui ir 1-50 % preparatuose, vartojamuose per burną.

Ruošiant farmacinių kompozicijų, turinčių išradime aprašytą junginį, vaistines formas vartojimui per burną, pasirinktas junginys gali būti sumaišomas tiek su kietu miltelių pavidalo nešėju, tokiu kaip laktozė, sacharozė, sorbitolis, manitolis, krakmolas, amilopektinas, celiulozės dariniai, želatina ar kitas tinkamas nešėjas, tiek su riebaliniais agentais, tokiais kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, natrio fumaratas ir polietilenglikolio parafinai. Mišinys tada formuojamas į granules arba tabletes. Granulės ir tabletės, turinčios sulfoksidus, gali

būti padengiamos išorine plėvele, kuri apsaugo aktyvų junginį nuo skaldomo rūgšties poveikio skrandyje. Išorinė plėvelė parenkama iš farmaciškai priimtinių medžiagų, pav., bičių vaško, šelako arba anijonines plėveles sudarančių polimerų, tokių kaip acetatceliulozės ftalatas, hidroksipropilmetilceliulozės ftalatas, nepilnai metilesterifikuoti metakrilinės rūgšties polimerai ir pan. Jeigu reikia, gali būti naudojamas atitinkamas plastifikatorius. Į šią plėvelę gali būti pridėdama įvairių dažų, padedančių atskirti tabletes arba granules su skirtingais aktyviais junginiais arba skirtingais jų kiekiais.

Minkštos želatinos kapsulės gali būti paruoštos iš kapsulių, turinčių aktyvaus junginio ar išradime aprašyto junginio mišinį su augalų aliejumi, riebalais ar kitu nešėju, tinkamu minkštomis želatinos kapsulėms. Jos taip pat gali būti padengtos išorine plėvele, kaip tai aprašyta aukščiau. Kietos želatinos kapsulės gali turėti aktyvaus junginio granules ar išoriškai padengtas granules. Į jų sudėtį taip pat gali įeiti aktyvus junginys derinyje su kietu miltelių pavidalo nešėju, tokiu kaip laktozė, sacharozė, sorbitolis, manitolis, bulvių krakmolai, amilopektinas, celiulozės dariniai arba želatina. Kietos želatinos kapsulės taip pat gali būti padengtos išorine plėvele aukščiau aprašytu būdu.

Vaistinės formos vartojimui per tiesiąją žarną gali būti paruoštos žvakučių, turinčių aktyvaus junginio ir neutralios riebios bazės mišinį, formoje arba želatininės kapsulės, turinčios aktyvaus junginio mišinį su augaliniu aliejumi, parafininiu aliejumi ar kitu tinkamu riebaliniu nešėju, formoje, arba jos gali būti paruoštos kaip sausa mikrokлизma, kuri ištirpinama atitinkamame tirpiklyje prieš pat vartojimą.

Skysti preparatai vartojimui per burną gali būti paruošti kaip sirupai arba suspensijos, pav., tirpalai arba suspensijos, turinčios nuo 0.2 % iki 20 % pagal svorį aktyvaus junginio, kurių likusią dalį sudaro cukrus arba cukraus alkoholiai ir etanolio, vandens, glicerino, propilenglikolio ir polietilenglikolio mišinys.

Jeigu pageidaujama, toks skystas preparatas gali turėti dažančius, suteikiančius kvapą agentus, sachariną ir karboksimetilceliulozę ar kitas sutirštinančias medžiagas. Skysti preparatai vartojimui per burną taip pat gali būti paruošti sausų miltelių, ištirpinamų prieš pat vartojimą atitinkamame tirpiklyje, formoje.

Tirpalai parenteraliniam naudojimui gali būti paruošti kaip išradime aprašyto junginio tirpalas farmaciškai priimtina tirpiklyje, geriausiai 0.1-10 % koncentracijos (pagal svorį). Šie tirpalai taip pat gali turėti stabilizuojančius ir/arba buferinius agentus ir ruošiami įvairių dozių ampulėse ar buteliukuose. Tirpalai parenteraliniam naudojimui taip pat gali būti gaminami kaip sausas preparatas, kuris tirpinamas atitinkamame tirpiklyje išimtinai prieš pat vartojimą.

Įprastinė aktyvaus junginio dozė dienai kinta plačiame intervale ir priklausys nuo įvairių faktorių, pav., tokių kaip individualus kiekvieno paciento poreikis, vartojimo būdas ir susirgimas. Dažniausiai dozės oraliniam ar parenteraliniam vartojimui turėtų sudaryti nuo 5 iki 500 mg aktyvios medžiagos per dieną.

Išradimas iliustruojamas šiais pavyzdžiais.

Pavyzdys 1. Acto rūgšties [2-[[[3,5-dimetil-4-metoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metil esterio natrio druskos gavimas. (Metodas A)

Į NaOH (0.48 g, 0.012 mol), ištirpintą 20 ml H₂O, maišant sudedamas 2-[[[3,5-dimetil-4-metoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas (1.89 g, 0.006 mol) ir tetrabutylamonio hidrosulfatas (2.04 g, 0.006 mol). Mišinys maišomas apie 5 min. kambario temperatūroje ir tada 3 kartus ekstrahuojamas metileno chloridu (30 ml). Atskyrus CH₂Cl₂ sluoksniai sujungiami ir džiovinami virš Na₂SO₄, filtruojami ir nugarinami. Lieka alyva, kuri ištirpinama 40 ml toluolo, pašildoma iki +60°C ir į ją maišant inertinių dujų atmosferoje

sudedamas chlormetilacetatas (0.72 g, 0.0066 mol), ištirpintas 10 ml sauso toluolo. Mišinys paliekamas per naktį +60°C temperatūroje. Toluolas nugarinamas ir likusi alyva chromatografuojama silicio dioksido kolonėlėje, naudojant CH₃OH-CH₂Cl₂ (5:95) kaip eliuentą. Produktas perkristalinamas iš izopropilo eterio. Išeiga 0.39 g, 17 %). Gauto galutinio produkto struktūra patvirtinta BMR spektru.

Pavyzdžiai 2-6

Junginiai, išvardinti pavyzdžiuose 2-6, gauti, naudojant pavyzdyje 1 aprašytą metodą.

Pavyzdys 7. Adipininės rūgšties [2-[[3,5-dimetil-4-metoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metil monoesterio natrio druskos gavimas

Adipininės rūgšties [2-[[3,5-dimetil-4-metoksi-2-piridinil)metil]-sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metil chlormetilo esteris (0.60 g, 0.0011 mol) (gautas metodu A) ištirpinamas 40 ml 50% vandeninio acetonitrilo ir į jį pastoviai maišant lėtai sudedami trys ekvivalentai vandeninio NaOH. Acetonitrilas nugarinamas, liekana perplaunama CH₂Cl₂, o likęs vanduo nugarinamas. Lieka alyva, kuri chromatografuojama ant SiO₂ su etilacetatu-etanolio, gaunant norimą junginį (0.02 g). Produkto identiškumas patvirtintas BMR spektru.

Pavyzdys 8. Tereftalio rūgšties [2-[[4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metil monoesterio natrio druskos gavimas (Metodas C)

Į tereftalio rūgšties (166 g, 0.01 mol) tirpalą 50 ml THF sudedamas diizopropiletilaminas (2.6 g, 0.02 mol) ir mišinys atšaldomas iki -10°C. Į jį maišant sulašinamas izobutilchlorformiato (1.36 g, 0.01 mol) tirpalas 20 ml THF. Po to mišinio temperatūra pakeliama iki +15°C ir į jį sulašinamas [2-[[4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metanolis, ištirpintas 20 ml

THF. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. THF nugarinamas, liekana ištirpinama CH_2Cl_2 ir plaunama vandeniu. Atskirta CH_2Cl_2 fazė nugarinama. Likusi alyva ištirpinama etilacetate, pridedama vandens ir su 1 M NaOH nustatomas pH 2.5. Etilacetato fazė atskiriama ir nugarinama, liekana ištirpinama CH_2Cl_2 , džiovinama virš Na_2SO_4 , filtruojama ir nugarinama. Gauta 0.8 g (16 %) norimo galutinio produkto, kurio struktūra patvirtinta BMR spektru.

Pavyzdys 9. N,N-Dimetil- β -alanino [2-[[[4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metil esterio gavimas. (Metodas C)

N,N-Dimetil- β -alaninas (0.76 g, 0.005 mol) ir N-metilmorfolinas (0.99 g, 0.01 mol) ištirpinami 15 ml CH_2Cl_2 . Tripalas atšaldomas iki -10°C ir į jį inertinėje atmosferoje sudedamas izobutilchlorformiato (0.68 g, 0.005 mol) tirpalas 15 ml CH_2Cl_2 . Mišinys maišomas apie 20 min. prie -10°C . [2-[[[4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metanolis, ištirpintas 15 ml CH_2Cl_2 , sudedamas į mišraus anhidrido tirpalą -10°C temperatūroje. Tirpalas maišomas 2 val. prie -10° , po to temperatūra pakeliama iki kambario temperatūros. Maišant sudedamas NaOH tirpalas (25 ml, 0.24 mol) ir mišinys maišomas dar 5 min. CH_2Cl_2 sluoksnis atskiriamas, džiovinamas virš Na_2SO_4 , filtruojamas ir nugarinamas, gaunant norimą junginį (0.7 g, 32 %). Galutinio produkto identiškumas patvirtintas BMR spektru. $\text{Lyd.t.: } > 230^\circ$.

Pavyzdžiai 10 ir 12

Junginiai, išvardinti pavyzdžiuose 10 ir 12 lentelėje 2, gauti metodu C.

Pavyzdžiai 13 ir 14

Junginiai, išvardinti pavyzdžiuose 13 ir 14 lentelėje 2, gali būti gauti metodu C.

Pavyzdys 11. N,N-Dietilglicino [2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metil esterio gavimas (Metodas C)

[2-[[(4-Metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metanolio (3.5 g, 0.010 mol), N,N-dicikloheksilkarbodiimido (2.1 g, 0.010 mol), N,N-dietilglicino hidrochlorido (1.7 g, 0.010 mol) ir 4-dimetilaminopiridino (1.3 g, 0.011 mol) mišinys 75 ml piridino maišomas 39 val. kambario temperatūroje. Susidaręs N,N-dicikloheksilkarbamidas nufiltruojamas, filtratas nugarinamas ir liekana ištirpinama dichlormetane. Dichlormetano tirpalas plaunamas NaOH (0.080 g, 0.0020 mol), ištirpintu 25 ml vandens, ir vieną kartą 25 ml vandens. Organinis sluoksnius džiovinamas (Na_2SO_4), filtruojamas ir nugarinamas, gaunant norimą produktą. Jo identiškumas patvirtintas BMR spektru.

Lentelė 2.

Pavyzdžiai 1-14

Pav. X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Išga %	Identi- fikacija
1	SO	H	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	57	BMR
2	SO	H	H	H	-CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	17	BMR
3	SO	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	22	BMR
4	SO	H	H	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12	BMR
5	SO	H	H	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	56	BMR
6	SO	H	H	H	OCH ₂ CHOHCH ₂ OH	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		BMR
7	SO	H	H	H	(CH ₂) ₄ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		BMR
8	SO	H	H	H	 -COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	16	BMR
9	SO	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	32	BMR
10	SO	H	H	H	-NHCH ₂ COOCH ₂ - 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		BMR
11	SO	H	H	H	-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		BMR
12	SO	H	H	H	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		BMR
13	SO	H	OCH ₃	H	 -COO ⁻ NH ⁺ CH(C ₂ H ₅)CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		BMR
14	SO	H	OCH ₃	H	 -COO ⁻ NH ⁺ CH(C ₂ H ₅)CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		BMR

Junginių, aprašytų pavyzdžiuose 1-14, identifikacijos duomenys pateikti lentelėje 3.

Lentelė 3. Išradime aprašytų junginių identifikacijos duomenys

Pav. Tirpiklis

BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)

1.	CDCl_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)
2.	CDCl_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.	CDCl_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_3OD	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.	CDCl_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) CDCl_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_3OD	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)

Lentelė 3. Tęsinys

Pav. Tirpiklis

BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)

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.	CDCl 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.	CDCl 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.	(90 MHz) CDCl 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.	CDCl 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	CDCl ₃ (anijoninė dalis)	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)

Tarpiniu junginiu gavimasChlormetilbenzoato gavimas

Benzilo chloridas (35 g, 0.25 mol) ir išlydytas ZnCl_2 (1.0 g, 0.0073 mol) kaitinami kartu su sausu polioksimetilenų (7.5 g, 0.75 mol) 2 val. Susidaro alyva, kuri distiliuojama vakuume. Produkto išeiga 175 g (41 %). Produkto identiškumas patvirtintas BMR spektru: δ (500 MHz, CDCl_3) 6.0 (s, 2H), 7.5 (dd, 2H), 7.65 (t, 1H), 8.1 (d, 2H).

[2-[[(4-Metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metanolis

2-[[(4-Metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas (3.15 g, 10 mmol) ir N,N-dimetilaminopiridinas (120 mg, 1 mmol) ištirpinami 50 ml metileno chlorido. Į tirpalą sudedamas formaldehido tirpalas (5M, 10 ml, 50 mmol) ir mišinys energingai maišomas 2 min. Sluoksniai atskiriami, metileno chlorido sluoksnis džiovinamas (natrio sulfatas), filtruojamas ir nugarinamas iki sausumo. Likusią rausvos spalvos alyvą sudaro praktiškai grynas galutinis junginys.

BMR: δ , 500 MHz, CDCl_3 : 2.15, 2.27, 3.70, 4.89, 5.89, 7.33, 7.63, 7.96.

Farmaciniai preparatai, turintys išradime aprašytą junginį kaip aktyvų ingredientą, iliustruojami šiomis kompozicijomis.

Sirupas

Sirupas, turintis 1 % (svoris tūryje) aktyvios medžiagos, pagamintas iš šių ingredientų:

Junginys, aprašytas pavyzdyje 7	1.0 g
Cukraus pudra	30.0 g
Sacharinas	0.6 g

82

Glicerinas	5.0 g
Kvapni medžiaga	0.05 g
96 % etanolis	5.0 g
Distiliuotas vanduo praskiedimui iki	100 ml

Cukrus ir sacharinas ištirpinami 60 g šilto vandens. Aktyvus junginys sudedamas į atšaldytą cukraus tirpalą ir gliceriną, po to sudedamas kvapnios medžiagos tirpalas etanolyje. Mišinys praskiedžiamas distiliuotu vandeniu iki galutinio 100 ml tūrio.

Plėvele padengtos tabletės

Plėvele padengtos tabletės, turinčios 20 mg aktyvios medžiagos, buvo pagamintos iš šių ingredientų:

I	Junginys, aprašytas pavyzdyje 5	200 g
	Laktozė	700 g
	Metilceliulozė	6 g
	Kryžmiškai surištas polivinilpirolidonas	50 g
	Magnio stearatas	15 g
	Natrio karbonatas	6 g
	Distiliuotas vanduo	kiek reikia
II	Acetatceliulozės ftalatas	200 g
	Cetilo alkoholis	15 g
	Izopropanolis	2000 g
	Metileno chloridas	2000 g

I Junginys, aprašytas pavyzdyje 5, sutrinamas į miltelius, sumaišomas su laktoze ir granuliuojamas su vandeniniu metilceliulozės ir natrio karbonato tirpalu. Drėgna masė išspaudžiama per tinklėlį ir granulės išdžiovinamos krosnyje. Išdžiovinotos granulės sumaišomos su polivinilpirolidonu ir magnio stearatu. Sausas mišinys supresuojamas į tablečių blokus (10000 tablečių), naudojant tabletavimo mašiną su 6 mm diametro presus. Kiekviena tabletė turi 20 mg aktyvios medžiagos.

II Acetatceliulozės ftalato ir cetilo alkoholio tirpalas izopropanolyje/metileno chloride užpurškiamas ant tablečių I, naudojant padengimui Accela Cota^R, Manesty įrangą. Galutinis tabletės svoris 110 mg.

Tirpalas intraveniniam vartojimui

Kompozicijos intraveniniam vartojimui, turinčios 4 mg aktyvaus junginio ml, buvo pagamintos iš šių ingredientų:

Junginys, aprašytas pavyzdyje 8	4 g
Polietilenglikolis 400 injekcijoms	400 g
Dinatrio hidrofosfatas	kiek reikia
Sterilus vanduo praskiedimui iki	1000 ml

Aktyvus junginys ištirpinamas polietilenglikolyje 400 ir pridedama 550 ml vandens. Tirpalo pH 7.4 nustatomas, dedant vandeninį dinatrio hidrofosfato tirpalą. Tirpalas praskiedžiamas iki galutinio 1000 ml tūrio, filtruojamas per 0.22 μm filtrą ir nedelsiant išpilstomas į 10 ml sterilias ampules. Ampulės užlydomos.

Biologiniai tyrimai

Skrandžio rūgšties sekrecija inhibuojantis veikimas eksperimentiniams šunims in vivo

Tyrimo metodika

Bandymams naudoti chroniško gastrito fistulą turintys šunys, kuriems chirurginiu būdu į skrandį ir dvylikapirštės žarnos fistulą įstatomas kateteris, naudojamas tiesioginiam tiriamų junginių įvedimui. Praėjus 4 savaitėms po šios operacijos, bandymai atliekami kartą per savaitę su kiekvienu šunimi. Likus 18 val. iki kiekvieno bandymo, pašalinami maistas ir vanduo.

Tiriamas junginys suspenduojamas 0.5 % Methocel^R (90 HG 15000, Dow Chem. Corp.) ir įvedamas arba per burną, naudojant skrandžio vamzdelį, arba į tiesiąją žarną, naudojant kateterį. Po 1 val. skrandžio rūgšties sekrecija indukuojama nenutrūkstama histamino infuzija (individualios dozės 400-600 $\mu\text{mol/kg}$, val), sukeliančia apie 90 % maksimalios skrandžio rūgšties sekrecijos. Skrandžio sultys, laisvai tekančios per kateterį, surenkamos kas 30 min. 2 val. laikotarpyje. Pavyzdžiai nutitruojami iki pH 7.0 su 0.1 M NaOH, naudojant Radiometer automatinį titratorių, ir apskaičiuojamas rūgšties sunaudojimas. Procentinė rūgšties sekrecijos inhibicija apskaičiuojama, palyginant su rūgšties sunaudojimu kontroliniuose bandymuose, kuriuose šunims buvo įvedamas tik tirpiklis. Nustatytas didžiausias inhibicinis efektas kiekvienam junginiui.

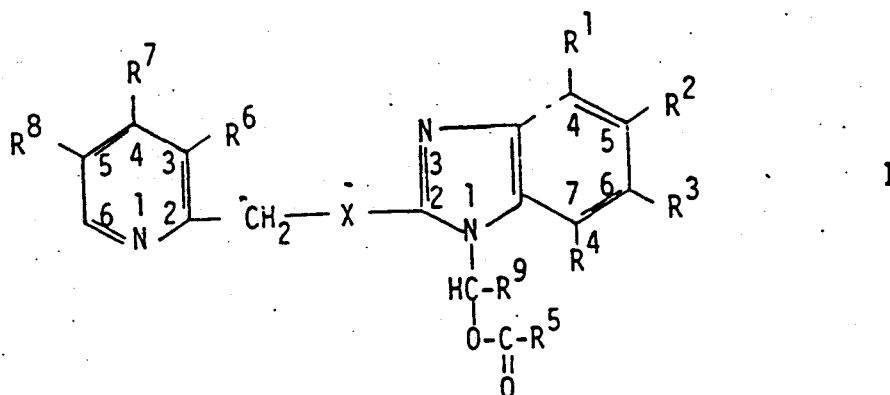
Tyrimų rezultatai pateikti lentelėje 4.

Lentelė 4. Skrandžio rūgšties inhibicija šunims

<u>Tiriamas</u> <u>junginys</u>	<u>Tiriamo junginio dozė</u> <u>(per burną, μmol)</u>	<u>Skrandžio rūgšties</u> <u>sekrecijos inhibicija</u>
Pavyzdys 2	8	75 %
Pavyzdys 3	2	95 %

Išradimo apibrėžtis

1. Junginys formulės



ir fiziologiškai priimtinos jo druskos, kur
X yra -S- arba -SO-;

R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 - vienodi arba skirtingi ir yra

- (a) H
- (b) alkilas, turintis 1-6 anglies atomus
- (c) cikloalkilas, turintis 3-7 anglies atomus
- (d) alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus
- (e) alkoksialkilas, turintis 1-3 anglies atomus kiekvienoje alkilo dalyje
- (f) alkoksialkoksigrupė, turinti 1-3 anglies atomus kiekvienoje alkilo dalyje
- (g) halogenas
- (h) -CN
- (i) -CF₃
- (j) -NO₂
- (k) -COR¹⁰
- (l) alkiltiogrūpė, turinti alkile 1-6 anglies atomus
- (m) alkilsulfinilas, turintis alkile 1-7 anglies atomus
- (n) arilas
- (o) arilalkilas, turintis alkile 1-6 anglies atomus
- (p) ariloksigrupė
- (q) halogenalkoksigrupė, turinti 1-6 anglies ir 1-6 halogeno atomus

- (r) arilalkoksigrupė, turinti alkile 1-6 anglies atomus
- (s) R^1 ir R^2 , R^2 ir R^3 arba R^3 ir R^4 kartu su gretimais anglies benzimidazolo žiedo atomais sudaro 5-, 6- arba 7-narius žiedus, kurių kiekvienas gali būti sotus arba nesotus ir turėti 0-3 heteroatomus, pasirinktinai N, S arba O, ir kur kiekvienas žiedas gali būti pakeistas 1-10, geriausiai 1-6 arba 1-4 pakaitais, pasirinktinai alkilo grupėmis iš 1-3 anglies atomų arba halogenu, arba vienas ar keturi iš minėtų pakaitų kartu sudaro vieną arba dvi oksogrupes ($\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-}$), kur, jeigu R^1 ir R^2 , R^2 ir R^3 arba R^3 ir R^4 kartu su gretimais benzimidazolo žiedo anglies atomais sudaro du žiedus, žiedai gali kondensuotis vienas su kitu;

- R^5 yra
- (a) alkilas, turintis 1-6 anglies atomus
 - (b) mono- arba dihidroksi-pakeistas alkilas, turintis 1-6 anglies atomus
 - (c) aminu, monoalkil(1-3 anglies atomai)aminu ir dialkil(1-3 anglies atomai kiekviename alkile)aminu pakeistas alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, paprastai druskų, tokių kaip hidrochloridas, formoje
 - (d) karboksilu pakeistas alkilas, turintis 1-7 anglies atomus, paprastai druskų, tokių kaip natrio ar kalio, formoje
 - (e) cikloalkilas, turintis 3-7 anglies atomus
 - (f) alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus
 - (g) mono- arba dihidroksipakeista alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus
 - (h) aminu, monoalkil(1-3 anglies atomai)aminu ir dialkil(1-3 anglies atomai kiekviename alkile)aminu pakeista alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus, paprastai druskos, tokios kaip hidrochloridas, formoje
 - (i) karboksilu pakeista alkoksigrupė, turinti 1-7 anglies

atomus, paprastai druskos, tokios kaip kalio ar natrio, formoje

(j) alkoksialkoksigrupė, turinti kiekviename alkile 1-3 anglies atomus

(k) alkilaminogrupė, turinti 1-6 anglies atomus

(l) dialkilaminogrupė, turinti kiekviename alkile 1-4 anglies atomus

(m) mono- arba dikarboksipakeista alkilaminogrupė, turinti kiekviename alkile 1-4 anglies atomus, paprastai druskos arba esterio, ypatingai mono- arba dialkilo esterio, turinčio 1-4 anglies atomus, formoje, arba mono- ar dibenzilo esterio formoje

(n) arilas, pakeistas vienu ar dviem pakaitais, kurie gali būti vienodi arba skirtingi - pasirinktinai alkilas, turintis 1-4 anglies atomus, alkoksigrupė, turinti 1-4 anglies atomus, halogenas, CF_3 , alkanoilas, turintis 2-5 anglies atomus, alkoksikarbonilgrupė, turinti 2-5 anglies atomus, ir karboksigrupės, kur bet kuri iš jų gali būti druskos, tokios kaip natrio druska, formoje

(o) ariloksigrupė, pakeista vienu ar dviem pakaitais, kurie gali būti vienodi arba skirtingi - pasirinktinai alkilas, turintis 1-4 anglies atomus, alkoksigrupė, turinti 1-4 anglies atomus, halogenas, CF_3 , alkanoilas, turintis 2-5 anglies atomus, alkoksikarbonilas, turintis 2-5 anglies atomus, ir karboksigrupės, kur bet kuri iš jų gali būti druskos, tokios kaip natrio druska, formoje

(p) arilalkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus alkoksidadalyje, o arilas pakeistas vienu ar dviem pakaitais, kurie gali būti vienodi arba skirtingi - pasirinktinai alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus, ir karboksigrupės, kur bet kuri iš jų gali būti druskos, tokios kaip natrio druska, formoje

R⁶ ir R⁸ yra vienodi arba skirtingi, pasirinktinai

- (a) H
- (b) alkilas, turintis 1-6 anglies atomus

R⁷

- (a) H
- (b) alkilas, turintis 1-7 anglies atomus
- (c) alkoksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus
- (d) arilas
- (e) arilalkilas, turintis alkile 1-7 anglies atomus
- (f) ariloksigrupė
- (g) arilalkoksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus
alkoksidalyje
- (h) alkeniloksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus
alkenilinėje dalyje
- (i) alkiniloksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus alkinilo
dalyje
- (j) alkiltiogrupė, turinti alkile 1-7, geriausiai 1-3
anglies atomus
- (k) ariltiogrupė
- (l) arilalkiltiogrupė, turinti alkile 1-7, geriausiai 1-3
anglies atomus
- (m) dialkilaminogrupė, turinti kiekviename alkile 1-7,
geriausiai 1-3 anglies atomus
- (n) morfolinas
- (o) piperidinas

arba R⁶ ir R⁷, arba R⁷ ir R⁸ kartu su gretimais anglies atomais
piridino žiede sudaro 5- arba 6-narį, sotų arba nesotų žiedą, kuris
gali turėti deguonį, sierą arba alkilintą azoto atomą;

R⁹

- (a) H
- (b) alkilas, turintis 1-4 anglies atomus;

R¹⁰

- (a) alkilas, turintis 1-6 anglies atomus
- (b) alkoksigrupė turinti 1-6 anglies atomus;

su išlyga, kad

- (a) R^7 yra vandenilis, alkilas, arilas arba arilalkilas, jeigu tuo pat metu išpildomos sąlygos (a1)-(a3):
- (a1) R^1 ir R^4 yra vandeniliai
- (a2) R^2 ir R^3 yra vandenilis, alkilas, alkoksigrupė, CF_3 arba COR^{10} ir
- (a3) R^5 yra alkilas, laisva karboksiline grupė pakeistas alkilas, aminogrupė pakeistas alkilas, arba R^5 yra arilas, pakeistas alkilu, alkoksigrupė, halogenu arba CF_3 .
- (b) R^5 nėra 2-metilpropoksigrupė, kada $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8$ ir R^9 yra vandenilis ir X yra S .

2. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad X yra SO .

3. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad X yra S .

4. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad R^1, R^2, R^3 ir R^4 yra tie patys arba skirtingi, pasirinktinai

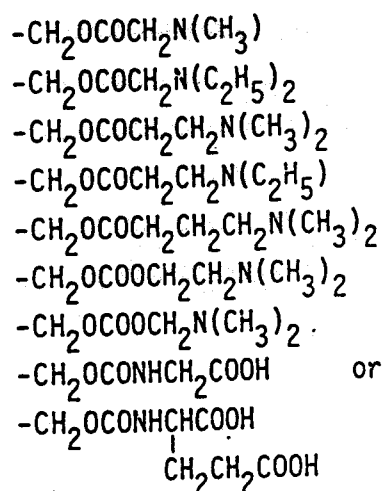
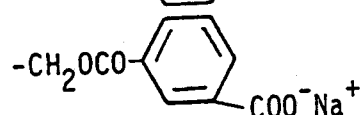
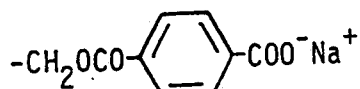
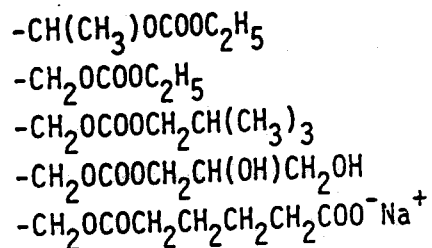
- (a) H
- (b) alkilas, turintis 1-6 anglies atomus
- (c) alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus alkilinėje dalyje, arba
- (d) R^2 ir R^3 kartu su gretimais benzimidazolo žiedo atomais sudaro sotų arba nesotų 5- arba 6-nari žiedą, turintį tik anglies atomus
- (e) R^2 ir R^3 kartu su gretimais benzimidazolo žiedo atomais sudaro sotų arba nesotų 5- arba 6-nari žiedą, turintį anglies ir deguonies atomus.

5. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad R^1, R^2, R^3 ir R^4 yra H , alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, arba alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus.

6. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad R^5 yra alkilas,

turintis 1-6 anglies atomus, ypatingai metilas; alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus; arilas, ypatingai fenilas, pakeistas arba nepakeistas karboksiline grupe, geriausiai druskos formoje; mono- arba dihidroksipakeistas alkilas, turintis 1-6 anglies atomus; mono- arba dihidroksipakeista alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus; karboksipakeistas alkilas, turintis 1-7 anglies atomus, kur karboksilinė grupė yra druskos formoje; karboksipakeista alkoksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus, kur karboksilinė grupė gali būti druskos formoje; mono- arba dikarboksipakeistas alkilaminas turintis alkile 1-4 anglies atomus; aminu, monoalkil(1-3 anglies atomai)aminu ir dialkil(1-3 anglies atomai kiekviename alkile)aminu pakeistas alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, paprastai druskos, tokios kaip hidrochloridas, formoje; aminu, monoalkil(1-3 anglies atomai)aminu ir dialkil(1-3 anglies atomai kiekviename alkile)aminu pakeista alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus, paprastai druskos, tokios kaip hidrochloridas, formoje.

7. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad R^5 yra karboksiline grupe, geriausiai 4-oje žiedo padėtyje, pakeistas fenilas.
8. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad R^5 yra dialkil(1-3 anglies atomai)aminu pakeistas alkilas (1-6 anglies atomai), druskos formoje.
9. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad R^5 yra dialkil(1-3 anglies atomai)aminu pakeista alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus, druskos formoje.
10. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad benzimidazolo žiedo 1-oje padėtyje yra pakaitai

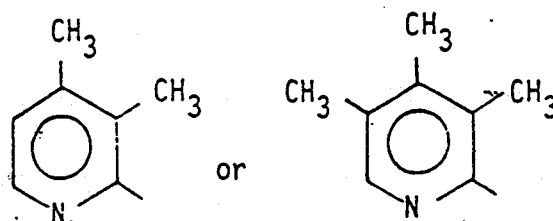
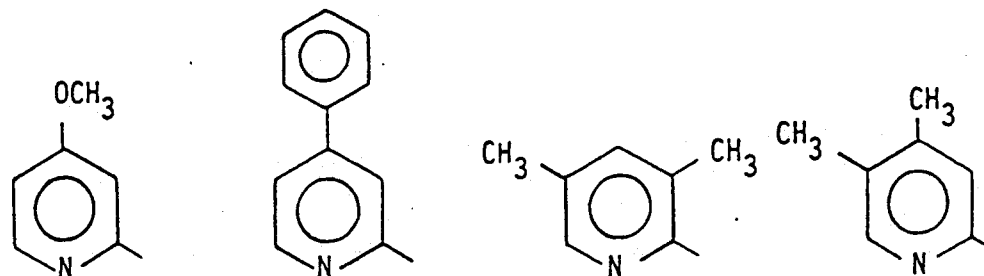
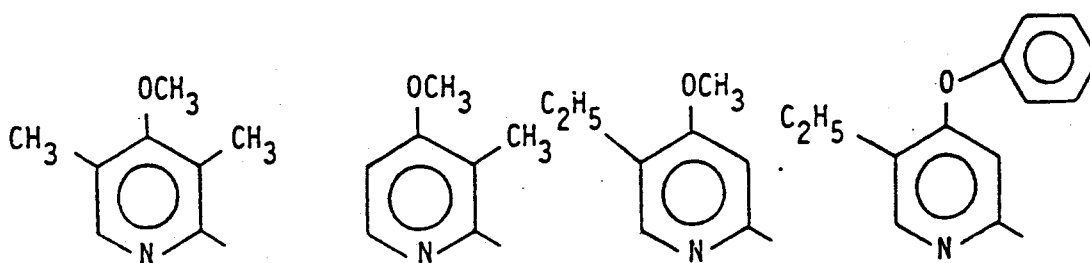


kuriuose aminogrupės gali būti druskos, o karboksigrupės gali būti druskos arba esterio formoje.

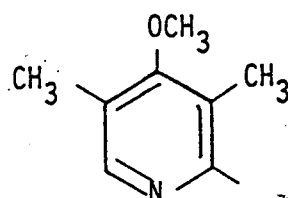
11. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 visi yra H.
12. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad R^1 , R^3 ir R^4 yra H, ir R^2 yra OCH_3 , arba R^1 , R^2 ir R^4 yra H ir R^3 yra OCH_3 .
13. Junginys pagal p.1, besiskiriantis tuo, kad R^7 yra alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, arba alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus.
14. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad R^9 yra H arba

CH₃, ypatingai H.

15. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad piridino fragmentas yra

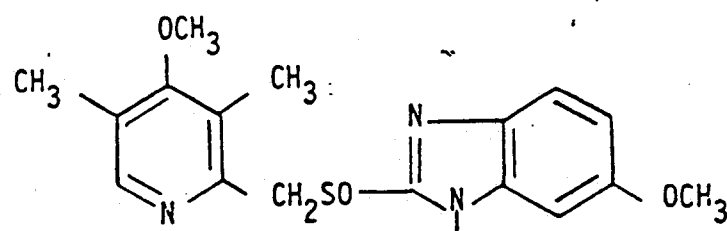
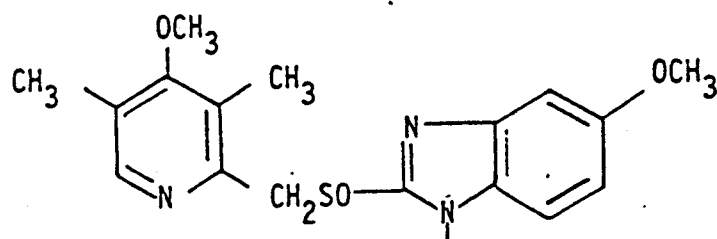
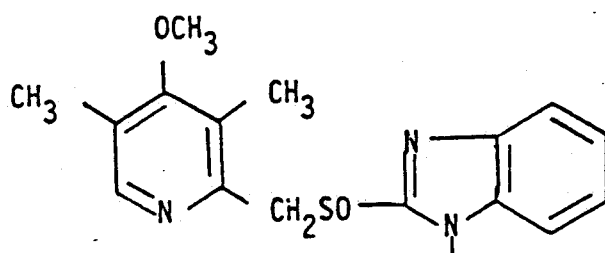


16. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad piridino fragmentas yra

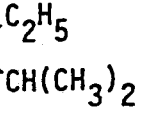
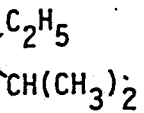


17. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad X yra SO,
R¹, R², R³ ir R⁴ tokie, kaip nurodyti p. 4,
R⁵ yra toks, kaip nurodytas p. 7, ir
R⁶, R⁷ ir R⁸ yra tokie, kaip nurodyti pp. 13, 15 arba 16.

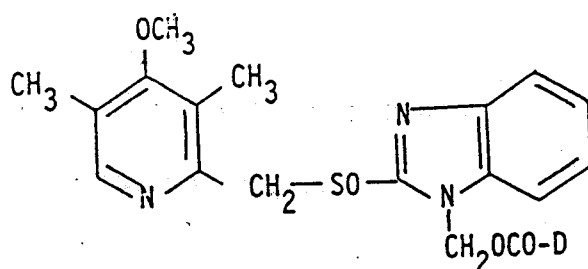
18. Junginys pagal p. 1, besiskiriantis tuo, kad piridinilmetil-
sulfinilbenzimidazolo fragmentai yra



19. Junginys, įeinantis į grupę formulės I junginių, kurių struktūroje yra šie radikalai

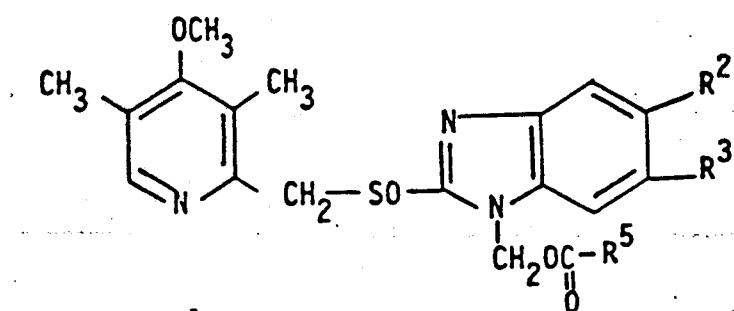
X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	H	H	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	OCH ₂ CHOHCH ₂ OH	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	(CH ₂) ₄ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	 COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-NHCH ₂ COOCH ₂ - 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	OCH ₃	H	H	 COO ⁻ NH- 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	OCH ₃	H	 COO ⁻ NH- 	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H

20. Junginys formulės



arba fiziologiškai priimtina jo druska, kur D yra metilas arba fenilas.

21. Junginys formulės



arba fiziologiškai priimtina jo druska, kuriame R^2 , R^3 ir R^5 derinami sekančiu būdu:

R^2	R^3	R^5
H	H	
OCH_3	H	
H	OCH_3	

22. Junginys pagal p. 21 arba fiziologiškai priimtina jo druska, besiskiriantis tuo, kad R^2 , R^3 ir R^5 derinami sekančiu būdu:

R^2	R^3	R^5
OCH_3	H	
H	OCH_3	

arba fiziologiškai priimtina jo druska, kur D yra metilas arba fenilas.

23. Farmacinė kompozicija, kaip aktyvų ingredientą turinti junginį pagal vieną iš p. 1-22.

24. Junginys pagal vieną iš p. 1-22 arba jo fiziologiškai priimtina druska, naudojami gydymui.

25. Junginys pagal vieną iš p. 1-22 arba jo fiziologiškai priimtina druska, naudojami skrandžio rūgšties sekrecijos inhibicijai žinduoliams ir žmonėms.

26. Junginys pagal vieną iš p. 1-22 arba jo fiziologiškai priimtina druska, naudojami skrandžio ir žarnyno uždegiminių procesų gydymui žinduoliams ir žmonėms.

27. Skrandžio rūgšties sekrecijos inhibicijos metodas, paremtas tuo, kad žinduoliams ir žmonėms panaudojamas junginys, apibrėžtas pagal vieną iš p. 1-22, arba fiziologiškai priimtina jo druska.

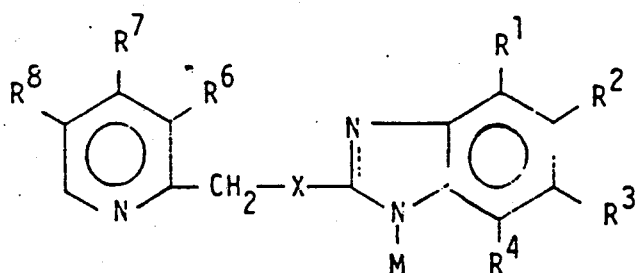
28. Skrandžio ir žarnyno uždegimo ligų gydymo būdas, paremtas tuo, kad žinduoliams ir žmonėms panaudojamas junginys, apibrėžtas pagal vieną iš p. 1-22, arba fiziologiškai priimtina jo druska.

29. Junginys pagal vieną iš p. 1-22, naudojamas vaistų, inhibuojančių skrandžio rūgšties sekreciją žinduoliams ir žmonėms, gamybai.

30. Junginys pagal vieną iš p. 1-22, naudojamas vaistų skrandžio ir žarnyno uždegimo ligoms gydyti žinduoliams ir žmonėms gamybai.

31. Junginio formulės I pagal p. 1 gamybos būdas, paremtas

A. Junginio formulės II



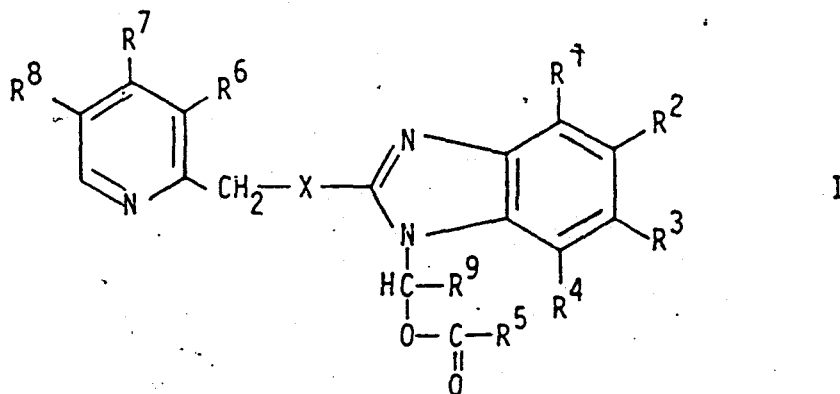
II

kur R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 ir X yra tokie, kaip nurodyti formulei I, ir M yra arba metalo katijonas, toks kaip Na^+ , K^+ ir Li^+ , arba ketvirtinis amonio jonas, toks kaip tetrabutilamonis, reakcija su junginiu formulės III



kur R^5 ir R^9 yra tokie, kaip nurodyti formulei I, ir Y yra halogenas, toks kaip Cl , Br arba J , arba funkcionaliai ekvivalentiška grupė;

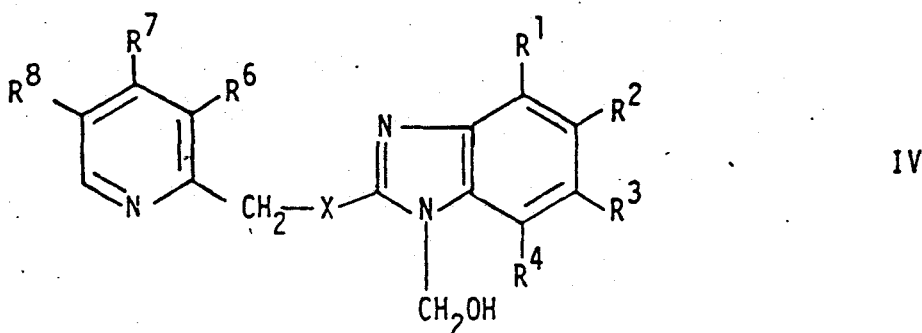
B. Junginio formulės I oksidacija



kur X yra S , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 ir R^9 turi reikšmes, nurodytas tos pačios formulės I junginiui, kuriame X yra SO ;

C. Junginių formulės I, kuriuose R^9 yra H , gamybai

junginio formulės IV



kur R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 ir X yra tokie, kaip nurodyti

formulei I, reakcija su junginiu formulės V

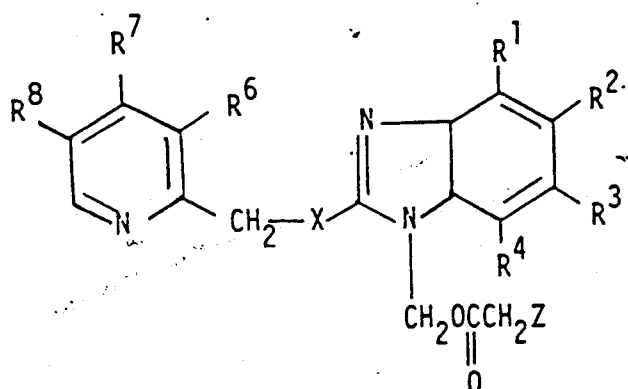


V

arba jo aktyvuota forma, kur R^5 yra toks, kaip nurodyta formulei I;

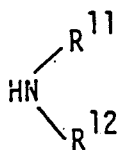
D. Junginių formulės I, kuriuose R^9 yra H ir kurie turi amino, monoalkilamino arba dialkilaminopakaitus radikale R^5 , gamybai

junginio formulės VI



VI

kur R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 ir X yra tokie, kaip nurodyti formulei I, ir Z yra halogenas, toks kaip Cl, arba funkcionaliai ekvivalentiška grupė, reakcija su junginiu formulės

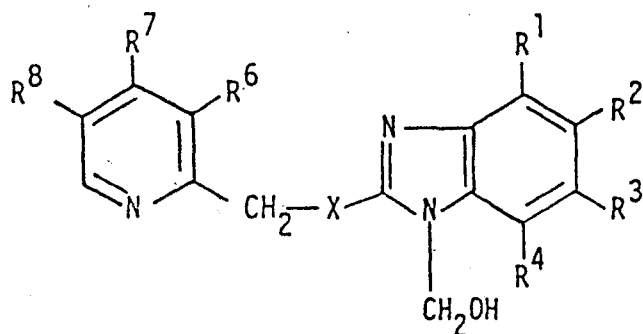


VII

kur R^{11} ir R^{12} yra vienodi arba skirtingi H arba alkilas, turintis 1-6 anglies atomus.

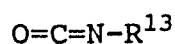
E. Junginių formulės I, kuriuose R^9 yra H ir R^5 yra monoalkilaminas, turintis 1-6 anglies atomus, gamybai

junginio formulės



IV

kur R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 ir X yra tokie, kaip nurodyti formulei I, reakcija su junginiu formulės



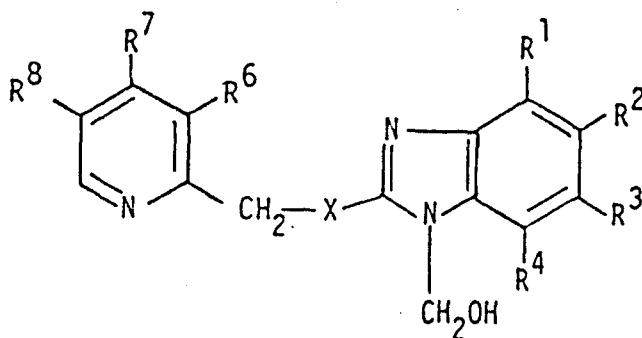
VII

kur R^{13} yra alkilas, turintis 1-6 anglies atomus,

po to, jeigu reikia, pašalinant apsaugines grupes ir tokiu būdu gautą junginį formulės I paverčiant, jei pageidaujama, į fiziologiškai priimtina druską arba optinį izomerą.

32. Gamybos būdas pagal p. 31 junginiams pagal vieną iš p. 2-22 gauti.

33. Junginys formulės



IV

besiskiriantis tuo, kad R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 ir R^8 yra tokie patys, kaip nurodyta formulei I pagal p. 1, tame tarpe ir sąlygos (a) punktai, išskyrus (a3).