

(19)



(10) **LT IP1788 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

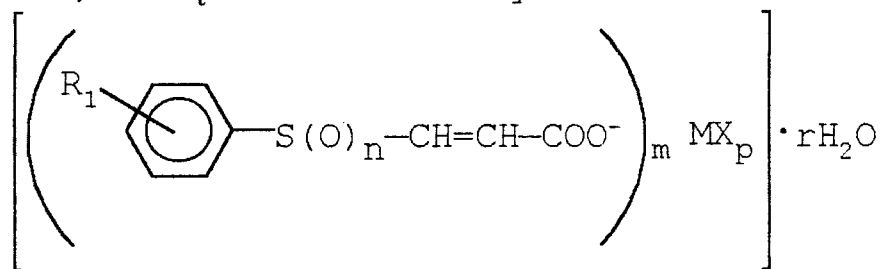
- (21) Paraiškos numeris: **IP1788** (51) Int. Cl. (2006): **B01F 3/04**
B01F 3/08
- (22) Paraiškos padavimo data: **1994 01 21** **B01F 5/04**
B01F 15/00
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 08 25** **B01F 15/02**
G01F 1/76
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: — **G05D 11/00**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: **35 70/89, 1989 07 14, HU**
4830598, 1990 07 13, SU
- (71) Pareiškėjas:
RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT., Gyomroi ut 19-21, 1475 Budapest, HU
- (72) Išradėjas:
Tamas FODOR, HU
Janos FISCHER, HU
Laszlo DOBAY, HU
Ferenc TRISCHLER, HU
Elemer EZER, HU
Judit MATUZ, HU
Katalin SAGHY, HU
Laszlo SZPORNÝ, HU
Gyorgy HAJOS, HU
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
—

- (54) Pavadinimas:
Naujos akrilo rūgšties druskos, jų gavimo būdas, farmacinės kompozicijos, į kurias įeina šios druskos ir jų panaudojimas medicinoje
- (57) Referatas:
—

Naujos akrilo rūgšties druskos, jų paruošimo procesas, jas įjungiančios farmacinės kompozicijos ir jų panaudojimas medicinoje.

Pateikiamas išradimas supažindina su naujomis akrilo rūgšties druskomis, jų paruošimo procesu, farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina akrilo rūgšties druskos, ir jų panaudojimu medicinoje, ypač žinduolių, tame tarpe ir žmogų, opų profilaktikoje ir gydyme.

Pirmas išradimo aspektas yra tas, kad pateikiamos naujos akrilo rūgšties druskos, kurių bendra formulė yra



kur,

R - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę,

M - simbolizuoja katijoną gautą iš bismuto, cinko ar farmakologiškai priimtinos organinės bazės,

X - simbolizuoja neorganinį anijoną,

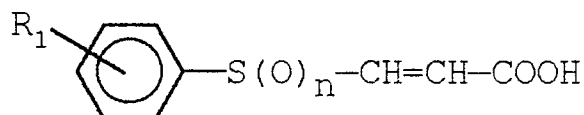
n - yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 2,

m - yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 3,

p - yra 0 arba 1, ir

r - sveikasis skaičius nuo 0 iki 6.

Siekiant struktūrizuoti žinomus junginius, pavyzdžiu imami junginiai, kurių bendra formulė yra



ir naudojama kaip pradinė medžiaga paruošiant šio išradimo junginius, ir jų natrio druskas, ir taip pat paruošiant nefarmaciniam naudojimui, kas yra aprašyta daugybėje dokumentų ir patentų vartojimo instrukcijose.

Šie junginiai, kurių formulė yra (II), kur n yra nulis, ir analogiški junginiai skiriasi tiksliai reikšme R ir pažymėti žemiau kaip feniltiopropioninės rūgšties dariniai.

Šie junginiai, kurių formulė yra (II), kur n yra 1, ir analogiški junginiai skiriasi tiksliai reikšme R ir pažymėti žemiau kaip fenilsulfinilpropioninės rūgšties dariniai.

Šie junginiai, kurių formulė yra (II), kur n yra 2, ir analogiški junginiai skiriasi tiksliai reikšme R ir pažymėti žemiau kaip fenilsulfonilpropioninės rūgšties dariniai.

JAV patento vartojimo instrukcija aprašo feniltiopropioninės rūgšties darinių paruošimą. Tačiau ten nenurodytas jų naudojimas.

Japonų patento vartojimo instrukcijoje 52-7919 ir 52-7920 aprašomi feniltio-, fenil-, sulfinil- ir fenilsulfonilpropioninės rūgšties dariniai ir jų šarminių metalų druskos. Junginiai, paruošti pagal JP 52-7919 yra laikomi paviršiaus aktyviomis medžiagomis.

Japonų patento vartojimo instrukcijoje 151,121 aprašomi feniltiopropioninės rūgšties dariniai ir jų šarminių metalų druskos. Šie

junginiai yra paviršiaus aktyvios medžiagos ir antibakterinės medžiagos ir siūlomi naudoti kaip detergentai, baktericidinės ar dezintoksinės medžiagos, dargi kaip pagrindas kremui.

Japonų patento vartojimo instrukcijoje 151,123 aprašomi fenilsulfinil- ir fenilsulfonilpropioninės rūgšties dariniai ir jų šarminių metalų druskos. Šių junginių šarminių metalų ir žemės šarminių metalų druskos yra taip pat apibrėžiamos, bet neparuošiamos. Yra siūlomas šių junginių, kaip antibakterinių, dezintoksininių ir fungicidinių medžiagų prieš pelėsius, naudojimas ir taip pat jų, kaip antioksidantų, panaudojimas.

Europos patento vartojimo instrukcija 40359 aprašo tikrų fenilsulfinilpropioninės rūgšties darinių, kaip tarpininkų, panaudojimą paruošiant dažus. Mes atradome, kad junginiai pagal formulę (I) ir jų druskos gali taip pat būti panaudojami kaip medikamentai žmonėms, ypač prieš ir po gydymo pacientų, turinčių ar linkusių turėti opas.

Pastoviai didėjanti gyventojų dalis kenčia nuo virškinamojo trakto opų. Opos sukelia labai stiprius skausmus ir jų aktyvioje stadijoje taip pat gali vykti kraujavimas. Pagal tradicinę mediciną, pirmas dalykas yra sumažinti skausmus, o po to padėti užgydyti pažeistus audinius. Tradiciniai medikamentai (pvz. Pyrenzepine, Cimetidine, Omeprazole ir t.t.) numato pasiekti anksčiau paminėtus efektus sumažinant skrandžio rūgšties lygį ir atitinkamai inhibuojant skrandžio rūgšties sekreciją. Taikant medikamentus ir dietą, opa paprastai užgydoma per 4-6 savaites. Tačiau dažniausiai atsitinka, kad opos pasikartoja ir yra rekomenduojami medikamentai.

Paskutiniai tyrinėjimai užfiksavo taip vadinamų citoapsauginių junginių išaugimą. Šie junginiai padidina skrandžio apsaugojimo galimybes tuo būdu, kad įvedant šiuos junginius, opos pasikartojimo galimybė žymiai sumažėja ar nuo opos pavojaus gali būti apsaugotas jautrus opai subjektas.

Junginiai, pasireiškiantys inhibuojančiu skrandžio rūgščių sekreciją veikimu, papildomai su citoapsauginiu aktyvumu, žinoma, yra ypač dominantys junginiai.

Tarp šiame išradime pateikiamų junginių yra keletas junginių, pasižyminčių tiek citoapsauginiu, tiek ir skrandžio rūgščių sekreciją inhibuojančiu aktyvumu. Mes papildomai atradome, kad išradime pateikiami junginiai pasireiškia abiejų aktyvumų prailgintu veikimu.

Žemiau pateiktos lentelės parodo biologinių tyrinėjimų rezultatus, kur naudojami šie sutrumpinimai:

- A: bismuto tris[3-fenilsulfonil-2(E)-propionat] pentahidratas
- B: cinko bis[feniltio-2(Z)-propionat] hidratas
- C: 3-fenilsulfonil-2(E)-propioninės rūgšties monoetanolamino druska
- D: bismuto bis[3-fenilsulfonil-2(E)-propionat] chloridoheksahidratas
- E: 3-fenilsulfonil-2(E)-propioninės rūgšties (S)-arūgštinino druska
- F: 3-fenilsulfonil-2(E)-propioninės rūgšties (S)-lizino druska
- G: bismuto tris[3-feniltio-2(E)-propionat] trihidratas
- H: cinko bis[3-fenilsulfonil-2(Z)-propionat] tetrahidratas

Išradimo junginiai buvo tiriama, nustatant jų biologinį aktyvumą, naudojant šiuos metodus.

1) Skrandžio pažeidimų, kuriuos sukelia rūgštiniai alkoholiai, tyrimas.

[A. Robert, Gastroenterology, 77, 761-767 (1979)]

Šiame eksperimente buvo panaudotos žiurkių patelės, apie 120-150 g svorio, badavusios 24 val. Tiriamieji junginiai, suspenduoti su Tween'u 80, per intragastrinę vamzdelį gyvūnams įvesti oraliu būdu.

Po tam tikro laiko (poveikio laikas), rūgštiniai alkoholiai, dozė ar 0.5 ml/100 g kūno svorio įvesti per intragastrinį vamzdelį. Po 1 val. gyvūnai buvo paskersti, jų skrandis išimtas ir išpjautas didžiausiu perimetru. Raudonai-rudų réžių ilgis (hemoraginiai pažeidimai) buvo išmatuotas ir apskaičiuotas bendras vidutinis ilgis skrandžiui. Tiriamųjų junginių biologinis aktyvumas buvo palygintas su kontroline grupe. Rezultatai parodyti žemiau 1 ir 2 lentelėse.

1 lentelė

Junginys	ED ₅₀ p.o. (poveikio laikas: 30 min)
A	4.0 mg/kg
C	3.6 mg/kg
D	3.1 mg/kg
F	4.1 mg/kg
H	3.2 mg/kg
Kontrolinis junginys: Sucralfat	150 mg/kg

2 lentelė

Junginys	10 mg/kg dozės inhibicija % (poveikio laikas: 30 min)
B	61
E	73

2) Skrandžio sulčių sekrecijos inhibavimo, naudojant prievarties ligatūrą, tyrimas

[Shay et al., Gastroenterology, 5, 43-61 (1945)]

Prieš užrišant prievartį, tiriamieji junginiai buvo suspenduoti Tween'u ir įvesti oraliniu būdu 0.5ml/100 mg kūno svorio Wistar žiurkių patelėms, badavusioms 20 val. Praėjus 4 val. po operacijos, gyvūnai buvo paskersti ir rūgščių kiekis skrandyje išmatuotas titruojant 0.01 N natrio šarmo tirpalu, naudojant indikatorių fenolftaleiną. Skrandžio pH dydis buvo išmatuotas, naudojant pH-metrą (Radelkis, Tipas OP-211/1). Rezultatai demonstruojami 3 lentelėje.

3 lentelė

Junginys	ED ₅₀ p.o. (poveikio laikas: 30 min)
A	8.6 mg/kg
C	11.0 mg/kg
D	12.0 mg/kg
H	8.0 mg/kg

4 lentelė

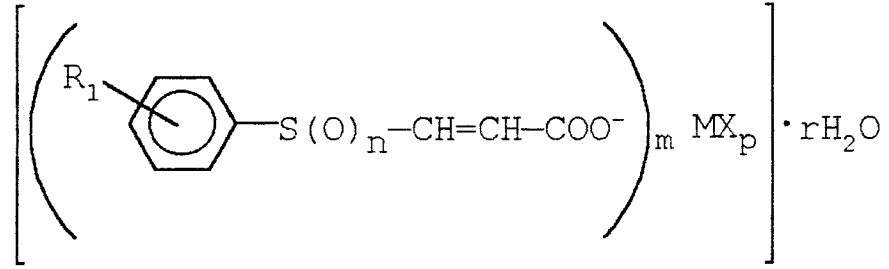
Junginys	Inhibicija % rūgšties kiekiu 25 mg/kg dozėje, p.o. (poveikio laikas: 30 min)
E	56
F	50
G	15

Pagal šį išradimą, junginių terapeutinė reikšmė dar padidėja dėl to fakto, kad jie pasižymi baktericidiniu veikimu prieš *Campylobacter pylori*, kuri savo buvimu yra rizikos faktorius opų atsiradimui, ir taip pat, gydant virškinamojo trakto opą, šios bakterijos buvimas turi neigiamą įtaką. [Internist, 29, 745-754, (1988)].

Šio išradimo pateikiamų junginių veikimas prieš *Campylobacter pylorus* buvo tiriamas naudojant agarą difuzijos ir agarą tirpinimo metodus. Eksperimentas buvo vykdomas *Campylobacter pylorus* kultūrą išskiriant iš 5 skirtingų pacientų opų. Junginio D MIC (minimalios inhibuojančios koncentracijos) dydis buvo nustatytas nuo 250 iki 1000 µg/ml.

Išradimo pateikiamų junginių toksikologiniai duomenys yra taip pat sėkmingi. Nebuvo užfiksuota žuvimo atvejo, įvedus junginius oraliniu būdu vienietinėmis dozėmis 1000 mg/kg kūno svorio.

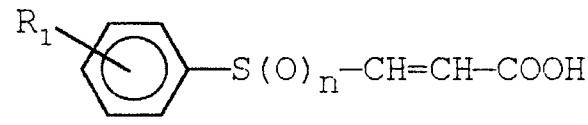
Šio išradimo kitu aspektu, naujos akrilo rūgšties druskos, kurių bendra formulė yra



kur,

- R - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę,
- M - simbolizuoja katijoną gautą iš bismuto, cinko ar farmakologiškai priimtinos organinės bazės,
- X - simbolizuoja neorganinį anijoną,
- n - yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 2,
- m - yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 3,
- p - yra 0 arba 1, ir
- r - sveikasis skaičius nuo 0 iki 6

gali būti paruoštos bet koku atitinkamu būdu, pavyzdžiui vykdant reakciją su junginiu, kurio formulė yra



kur

R - yra, kaip apibrėžta anksčiau, arba šio junginio druska sudaryta su šarminio metalo hidroksidu, su neorganinės rūgšties bismuto ar cinko druska; ar su farmakologiškai priimtina organine baze ar hidrohaliido druska.

Junginiai, kurių bendra formulė yra (I) gali būti (E) ar (Z) konfigūracijos. Be to, jie gali būti išskirti bevandenėje formoje ar gali būti sukristalinti kaip mono- ar oligohidratai.

Šio išradimo junginiai, kurių bendra formulė yra (I), gali būti paversti į vandenyje tirpias formas, pageidautina į natrio druską, kuri toliau paverčiama į norimą druską.

Bismuto ir cinko druskos gali būti paruoštos vandeninėje alkoholio aplinkoje iš šarminio metalo druskos, kurios formulė yra (II), kuri savo ruožtu paruošiama in situ iš junginio, kurio formulė yra (II) ir

ekvivalentišku šarminio metalo kiekiu, pageidautina natrio šarmo tirpalu.

Druskos, kurių bendra formulė yra (II) sudarytos su organinėmis bazėmis, pvz.: monoetanolaminu ar amino rūgštimis, esančiomis baltymuose, gali būti paruoštos tiesiogiai iš pradinio junginio, kurio formulė yra (II) druskų susidarymo procesu inertiniame organiniame tirpiklyje, pageidautina metanolyje ar etanolyje.

Bismuto ar cinko druskų, kurių bendra formulė yra (I), kur p yra nulis, druskų susidarymo reakcija vykdoma nežymiai pakeltose temperatūrose, pageidautina apie 40°C.

Druskų susidarymo reakcija su organine baze vykdoma su ekvivalentišku bazės kiekiu kambario temperatūroje, alkoholio tipo tirpiklyje apie 1-2 val., po to tirpiklis išgarinamas ir druska kristalinama paprastu tirpikliu, pageidautina acetonitrilu, dietilo eteriu ir t.t.

Bismuto ir cinko druskos, kurių formulė yra (I), tirpsta vandenyje labai blogai, todėl jokio organinio tirpiklio nereikia, norint jas išsodinti. Šios druskos išsėda hidratinėje formoje, priklausomai nuo reakcijos sąlygų.

Pradinės medžiagos gali būti paruoštos pagal žinomus metodus, aprašytus pvz. H.Hogeveen [Recueil, 83, 813 (1964)].

Šio išradimo trečias aspektas yra farmakologinės kompozicijos, kurių sudėtyje kaip veiklioji medžiaga yra mažiausiai vienas junginys, kurio formulė yra (I) ir/arba farmakologiškai priimtina druska, su mažiausiai vienu farmaciniu nešėju ar užpildu, skirtu parenteraliniam ar enteraliniam įvedimui. Šios farmakologinės kompozicijos gali būti naudojamos opų profilaktikoje ar gydyme. Nešėjas ar užpildas turi būti netoksiškas ir farmaciniu atžvilgiu priimtinas recipientui ir gali būti kieto ar skysto pavidalo. Atitinkami nešėjai yra pvz.: vanduo, želatina, laktozė, krakmolas, pektinas, magnio stearatas, stearino rūgštis, talkas, daržovių aliejus, kaip žemės riešutų aliejus, alyvuogių aliejus ir t.t. Veiklioji medžiaga gali būti įprastos vaistinės formos pvz.: kieto pavidalo-tabletės, pastilės, kapsulės, želatininės kapsulės, piliulės ir t.t.

Šio išradimo farmakologinės kompozicijos paprastai gali jungti vieną ar daugiau tradicinių užpildų, pvz.: konservantus, stabilizuojančias medžiagas, higroskopines medžiagas, emulgatorius ir t.t. ir todėl veikliosios medžiagos nepasižymi sinergetiniu aktyvumu gautoje kombinacijoje.

Tokios vaistinės formos gali būti paruoštos bet koku priimtinu būdu, pvz.: kieto pavidalo vaistinė forma - persijojant, paruošiamuoju maišymu, granuliuojant ir suspaudžiant ingredientus. Taip gautos vaistinės formos apdorojamos tradiciniu būdu, naudojamu farmacijoje, pvz. sterilizacija. Šiose vaistinėse formose veikliosios medžiagos kiekis gali svyruoti plataus diapazono ribose, pvz.-maždaug nuo 0.01 iki 95% pagal svorį.

Pagal šį išradimą pageidautina, kad tablečių pavidalo vaistinė forma kaip priedą prie veikliosios medžiagos turėtų užpildą, pvz.-mikrokristalinę celiuliozę ir/arba polivinilpirolidoną, kaip dezintegratorius, pvz. krakmolą ir/arba karboksometilo krakmolą, kaip antiadhezinę medžiagą ar tepalą, pvz. magnio stearatą ir/arba talką.

Pagal šį išradimą pageidautina, kad kapsulių pavidalo vaistinė forma gali turėti anksčiau paminėtus inertinį užpildą, dezintegratorių ir/arba tepalą.

Pagal šį išradimą pageidautina, kad suspensijos pavidalo vaistinė forma gali būti paruošta tolygiai disperguojant galutinai paruoštą

veikliąją medžiagą sirupe su aromatizuojančiomis medžiagomis, pvz. aviečių ar žemuogių; dažančiomis medžiagomis; maistiniais dažais; viskoziškumą padidinančiomis medžiagomis, pvz. Carbopole; higroskopinėmis medžiagomis, pvz. Tween ir taip pat, kaip konservantu, pvz. natrio benzoatu.

Šio išradimo ketvirtas aspektas yra žinduolių, tame tarpe ir žmogaus, gydymo ir asaugojimo nuo opų metodas, naudojant junginį, kurio formulė yra (I), kur R yra kaip apibrėžta anksčiau ar yra farmakologinė kompozicija, turinti junginį, įeinantį į kompoziciją, kuris yra efektyvus siekiant gydomojo ar profilaktinio efekto.

Išradimo penktas aspektas yra tas, kad pateikiamas naudojimui junginys, kurio bendra formulė yra (I), kur R yra kaip apibrėžta anksčiau aprašant farmakologinių kompozicijų, naudojamų žinduolių, tame tarpe ir žmogaus opų profilaktikai ir gydymui, paruošimą.

Veikliosios medžiagos dozavimo režimas gali varijuoti plataus diapazono ribose, priklausomai nuo tokių faktorių, kaip veikliosios medžiagos prigimtis, rūšis, gydomojo subjekto amžius ir kūno svoris, ligos sunkumas ir simptomai ir t.t., dar daugiau - tikslinė dozė kiekvienu atveju turi būti skiriama gydytojo individualiai. Bendrai, dozės gali varijuoti maždaug nuo 10 iki 200 mg veikliosios medžiagos per dieną suaugusiam žmogui enteralinio įvedimo atveju.

Norint geriau suprasti išradimą, pateikti sekantys vaistinių formų pavyzdžiai ir darbiniai pavyzdžiai, jais neapsiribojant ir norint pailiustruoti farmakologinių kompozicijų ir junginių, kurių bendra formulė yra (I), paruošimą.

I pavyzdys

Tabletės

Buvo paimtas reikiamas kiekis veikliosios medžiagos, prasijota ir homogenizuota su užpildytojais, po to išmaišoma pridėjus mikrokristalinės celiuliozės. Mišinys buvo granuliuojamas polivinilpirolidono vandeniniu tirpalu ir išdžiovintas. Iš pradžių granuliuotas mišinys buvo išmaišytas su dezintegratoriumi, vėliau visas mišinys homogenizuotas su antiadhezinėmis medžiagomis ir tepalais. Homogeniškos granulės buvo suspaustos į tabletes.

Tablečių sudėtis

Kiekis	Veiklioji medžiaga	
	D	H
veiklioji medžiaga	10.0 mg	20.0 mg
koloidinis hidrofilinis silicis	0.7 mg	1.5 mg
magnio stearatas	1.5 mg	3.0 mg
polivinilpirolidonas	3.0 mg	6.0 mg
talkas	4.5 mg	9.0 mg
natrio karboksimetilamilopektinas	6.0 mg	12.0 mg
mikrokristalinė celiuliozė	6.3 mg	18.5 mg
kukurūzų krakmolas	40.0 mg	80.0 mg
laktozė	78.0 mg	150.0 mg
	150.0 mg	300.0 mg
bendras svoris		

II pavyzdys

Suspensija

Cukrus ir sterilus vanduo kaitinti iki gautas sirupas. Carbopole išbrinkinamas steriliame vandenyje ir sumaišomas su sirupu. Galutinai paruošta veiklioji medžiaga kruopščiai sumaišoma su paviršiaus

aktyviomis medžiagomis ir disperguojama su tirštu sirupu. Dažančiosios ir aromatinės medžiagos ir konservantai buvo ištirpinti steriliame vandenyje ir sumaišyti su suspensija. Suspensija buvo homogenizuota ir išpilstyta į ampules ar plastiko talpas, kontroliuojant mišinio homogeniškumą.

Suspensijos sudėtis

Kiekis	Veiklioji medžiaga	
	D	H
veiklioji medžiaga	1.00 g	1.00 g
aviečių aromatas	1.00 g	0.40 g
FD+C raudona No 40	0.03 g	0.01 g
citrinos rūgštis	0.97 g	0.33 g
natrio benzoatas	0.90 g	0.30 g
poliakrilo rūgštis	1.20 g	0.40 g
sorboksietanoleinatas	0.10 g	0.03 g
cukrus	150.0 g	50.0 g
distiliuotas vanduo	ad 300.0 g	ad 150.0 g
Atitnkamas įvedimas	50 mg/šaukštui	50 mg/arbat.šaukš teliui

1 pavyzdys

Bismuto tris [3-fenilsulfonil-2(E)-propionat] pentahidratas

3-Fenilsulfonil-2(E)-propioninė rūgštis (3.18 g, 15 mmol) etanolyje (100 ml) buvo neutralizuota 3% natrio šarmo vandeniniu tirpalu (20 ml), po to visas mišinys sulašintas į bismuto trichlorido (1.57 g, 5 mmol) etanolyje (250 ml) tirpalą prie 40°C temp. Po 3 val. maišymo, iškritę nuosėdos buvo nufiltruotos, praplautos vandeniu ir išdžiovintos gaunant norimą produktą (3.35 g, 72%).

Lydymosi taškas: 235-240°C (su suirimu)

Melekulinė formulė: $C_{27}H_{21}BiO_{12}S_3 \cdot 5H_2O$ (M.m. 932.68)

pagal paprastos analizės duomenis.

Bi kiekis pagal kompleksometrinių titravimą:

teorinis: 22.40%

nustatytas: 22.60%.

2 pavyzdys

Cinko bis[3-feniltio-2(Z)-propionat] hidratas

3-Feniltio-2(Z)-propioninė rūgštis (7.2 g, 40 mmol) buvo ištirpinta 5% natrio šarmo vandeniniame tirpale (32 ml) ir šis tirpalas supiltas į cinko sulfato heptahidrato (5.75 g, 20 mmol) vandenyje tirpalą (40 ml). Stebimas spontaninis nuosėdų iškritimas. Po 10 min. maišymo, nuosėdos buvo nufiltruotos ir praplautos vandeniu norint gauti norimą produktą (7.9 g, 89%).

Lydymosi taškas: 180°C (su suirimu)

Molekulinė formulė: $C_{18}H_{14}O_4S_2Zn \cdot xH_2O$ (M.m. 441.82)

pagal paprastos analizės duomenis.

Zn kiekis pagal kompleksometrinių titravimą:

teorinis: 14.79%

nustatytas: 14.77%.

3 pavyzdys3-fenilsulfonil-2(E)-propiono rūgšties monoetanolamino druska

Monoetanolamino (0.61 g, 10 mmol) metanolyje tirpalas (5 ml) buvo pridėtas į 3-fenilsulfonil-2(E)-propiono rūgštis (2.12 g, 10 mmol) metanolyje (20 ml). Po 1 val. maišymo tirpiklis buvo išgarintas ir kietos nuosėdos suspenduotos dietilo eteriye, po to nufiltruotos norint gauti norimą produktą (2.54 g, 93%).

Lydymosi taškas: 184°C (su suirimu).

4 pavyzdysBismuto bis[3-fenilsulfonil-2(E)-propionat] chlorido heksahidratas

Natrio šarmo (2.4 g, 60 mmol) tirpalas vandenyje (50 ml) supiltas į 3-fenilsulfonil-2(E)-propioninės rūgšties (12.72 g, 60 mmol) etanolyje tirpalą (150 ml) po to visas mišinys supiltas į bismuto trichlorido (6.3 g, 20 mmol) etanolyje (600 ml) tirpalą. Po 2 val. maišymo, nuosėdos buvo nufiltruotos ir praplautos vandeniu ir etanolu norint gauti norimą produktą (14.9 g, 96%).

Lydymosi taškas: 244°C (su suirimu)

Molekulinė formulė: $C_{18}H_{14}BiClO_6S_2 \cdot 6H_2O$ (M.m. 441.82)

pagal paprastos analizės duomenis.

Bi kiekis pagal kompleksometrinių titravimą:

teorinis: 27.0%

nustatytas: 27.1%.

5 pavyzdys3-Fenilsulfonil-2(E)-propioninės rūgšties (S)-arginino druska

3-Fenilsulfonil-2(E)-propioninės rūgšties (2.12 g, 10 mmol) tirpalas metanolyje (15 ml) buvo supiltas į (S)-arginino (1.74 g, 10 mmol) vandeninį tirpalą (15 ml). Po 1 val. maišymo, tirpiklis buvo išgarintas ir nuosėdos suspenduotos acetonitrile (200 ml), nufiltruotos ir praplautos acetonitrilu norint gauti norimą produktą (3.55 g, 92%).

Lydymosi taškas: 184-185 °C (su suirimu)

Molekulinė formulė: $C_{15}H_{22}N_4O_6S$ (M.m. 386.42)

pagal paprastos analizės duomenis.

$[\alpha]_D^{25}$: +3.99° (c=1, vanduo)

6 pavyzdys3-Fenilsulfonil-2(E)-propioninės rūgšties (S)-lizino druska

3-Fenilsulfonil-2(E)-propioninės rūgšties (2.12 g, 10 mmol) tirpalas metanolyje (25 ml) buvo supiltas į (S)-lizino (1.46 g, 10 mmol) metanolyje tirpalą (50 ml). Po 4 val. maišymo, išsėdusi druska nufiltruota ir praplauta dietilo eteriu norint gauti norimą produktą (2.96 g, 83%).

Lydymosi taškas: 190-191 °C (su suirimu)

$[\alpha]_D^{25}$: +3.97° (c=1, vanduo)

7 pavyzdysBismuto bis[3-feniltio-2(E)-propionat] trihidratas

Natrio šarmo (0.72 g, 18 mmol) tirpalas vandenyje (5 ml) supiltas į 3-feniltio-2(E)-propioninės rūgšties (3.24 g, 18 mmol) etanolyje tirpalą (50 ml), po to visas mišinys supiltas į bismuto trichlorido (2.07 g, 6.6 mmol) etanolyje (200 ml) tirpalą. Po 2 val. maišymo, etanolis buvo išgarintas ir nuosėdos ištrintos su vandeniu,

nufiltruotos ir praplautos vandeniu norint gauti norimą produktą (4.0 g, 83%).

Lydymosi taškas: 197-228°C (su suirimu)
Molekulinė formulė: $C_{27}H_{21}BiO_6S_3 \cdot 3H_2O$ (M.m. 800.66)
pagal paprastos analizės duomenis.
Bi kiekis pagal kompleksometrinių titravimą:
teorinis: 26.1%
nustatytas: 26.6%.

8 pavyzdys

3-(4-chlorofenilsulfonil)-2(E)-propioninės rūgšties (S)-lizino druska

33% vandenilio peroksido (25.4 g, 0.2 mol) tirpalas supiltas į 3-(4-chlorofeniltio)-2(E)-propioninės rūgšties (21.5 g, 0.1 mol) glacialacto rūgštyje tirpalą (150 ml). Po 2 val. tirpalo maišymo prie 90-100°C temperatūros, tirpiklis buvo išgarintas ir kietos nuosėdos perkristalinamos glacialacto rūgštimi norint gauti 3-(4-chlorofenilsulfonil)-2(E)-propioninę rūgštį (21 g, 85%).

Tokiu būdu gauta 3-(4-chlorofenilsulfonil)-2(E)-propioninė rūgštis buvo ištirpinta metanolyje (30 ml) ir į ją supiltas (S) lizino (1.46 g, 10 mmol) tirpalas metanolyje (50 ml). Po 2 val. maišymo, iškritę nuosėdos buvo nufiltruotos ir praplautos vandeniu su metanoliu norint gauti norimą produktą (2.88.0 g, 74%).

Lydymosi taškas: 204-205°C (su suirimu)
 $[\alpha]_D^{25}$: +3.91° (c=1, vanduo)

9 pavyzdys

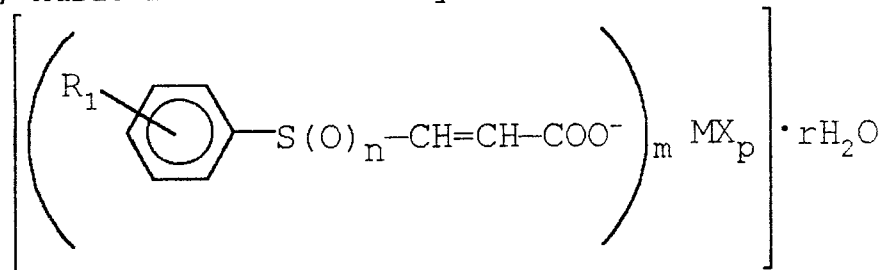
Cinko bis[3-fenilsulfonil-2(E)-propionat] tetrahidratas

3-Fenilsulfonil-2(E)-propioninės rūgšties (4.24 g, 20 mmol) ir cinko oksido (0.82 g, 10 mmol) vandenyje (30 ml) mišinys buvo išmaišytas prie 100°C temp. 2 val., po to dar 2 val. prie 5°C temp. Susidarę nuosėdos buvo nufiltruotos, ir praplautos lediniu vandeniu ir etanoliu, po to išdžiovintas norint gauti norimą produktą (3.45 g, 71%).

Lydymosi taškas: lydymosi pradžia prie 85°C, po to suyra prie 102°C
Molekulinė formulė: $C_{18}H_{14}O_8S_2Zn_x4H_2O$ (M.m. 487.8)
pagal paprastos analizės duomenis.
Zn kiekis:
teorinis: 11.67%
nustatytas: 12.87%.
Vandens kiekis:
teorinis: 11.76%
nustatytas: 12.58%.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio bendra formulė yra



kur,

R - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę, M - simbolizuoja katojoną gautą iš bismuto, cinko ar farmakologiškai priimtinos organinės bazės,

X - simbolizuoja neorganinį anijoną,

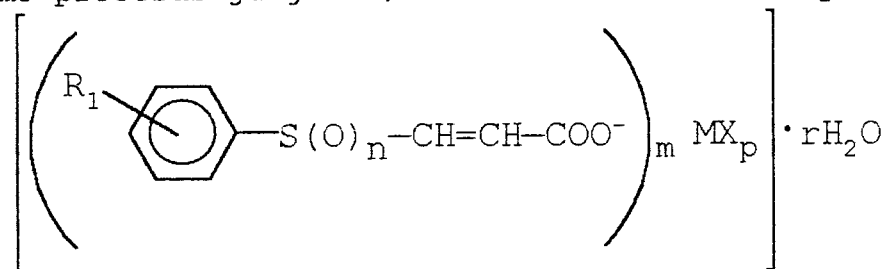
n - yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 2,

m - yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 3,

p - yra 0 arba 1, ir

r - sveikasis skaičius nuo 0 iki 6.

2. Paruošimo procesas junginio, kurio bendra formulė yra



kur,

R - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę,

M - simbolizuoja katijoną gautą iš bismuto, cinko ar farmakologiškai priimtinos orūgštaninės bazės,

X - simbolizuoja neorganinį anijoną,

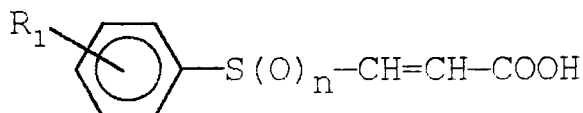
n - yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 2,

m - yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 3,

p - yra 0 arba 1, ir

r - sveikasis skaičius nuo 0 iki 6

ir kuris įjungia reakciją junginio, kurio formulė yra



kur R yra anksčiau apibrėžtas, ar šarminio metalo druska (sudaryta su šarminio metalo hidroksidu),

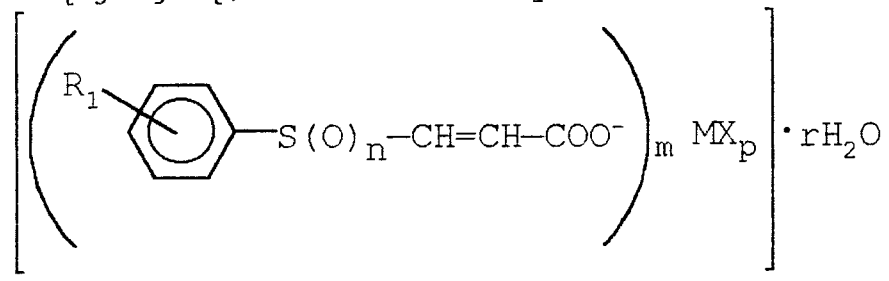
su neorganinės rūgšties bismuto ar cinko druska, ar su farmakologiškai priimtina organine baze ar hidrohalido druska.

3. Procesas, pagal Apibr. 2 punktą, kur farmakologiškai priimtina organinė bazė yra monoetanolaminas, argininas ir lizinas.

4. Procesas, pagal Apibr. 2 ir 3 punktus, kur neorganinis anijonas X yra halido anijonas.

5. Procesas, pagal bet kurį Apibr. nuo 2 iki 4 punktus, kur bismuto ar cinko druskos sudarytos su neorganine rūgštimi yra bismuto ar cinko halidai, pageidautina chloridai.

6. Farmakologinės kompozicijos apimančios, kaip veikliąją medžiagą mažiausiai vieną junginį, kurio formulė yra



kur,

R - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę,

M - simbolizuoja katijoną gautą iš bismuto, cinko ar farmakologiškai priimtinos organinės bazės,

X - simbolizuoja neorganinį anijoną,

n - yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 2,

m - yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 3,

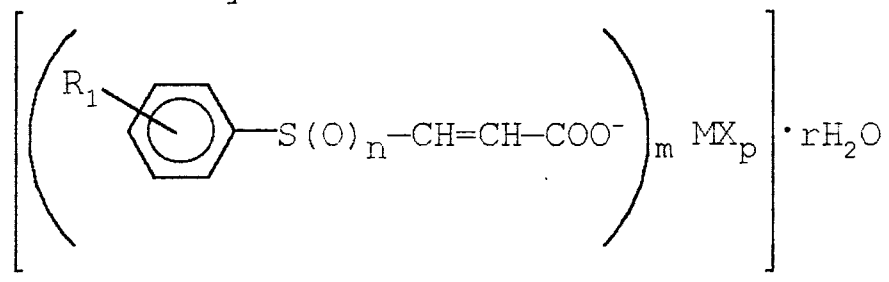
p - yra 0 arba 1, ir

r - sveikasis skaičius nuo 0 iki 6

ir mažiausiai vieną farmakologiškai priimtina nešėją ir/arba kitą užpildą.

7. Kompozicija pagal Apibr. 5 punktą, apima papildomai vieną ar daugiau žinomų veikliųjų medžiagų, kurios gautoje kombinacijoje nepasižymi sinergetiniu efektu.

8. Farmakologinės kompozicijos paruošimo procesas, kuris apima junginio, kurio formulė yra



kur,

R - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę,

M - simbolizuoja katijoną gautą iš bismuto, cinko ar farmakologiškai priimtinos organinės bazės,

X - simbolizuoja neorganinį anijoną,

n - yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 2,

m - yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 3,

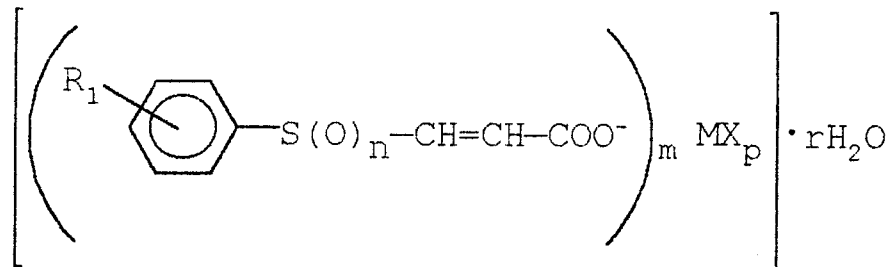
p - yra 0 arba 1, ir

r - sveikasis skaičius nuo 0 iki 6

paruošiamąjį sumaišymą su mažiausiai vienu farmakologiškai priimtinu nešėju ir/arba kitu užpildu ir ypač viena ar daugiau žinomų veikliųjų

medžiagų, nepasižyminčių sinergetiniu veikimu gautoje kombinacijoje ir tuo būdu paverčiančia mišinį vaistine forma.

9. Metodas, skirtas žinduolių, tame tarpe ir žmogaus, virškinamojo trakto opų gydymui ir profilaktikai, ir kuris įjungia junginio, kurio formulė yra



kur,

R - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę,

M - simbolizuoja katijoną gautą iš bismuto, cinko ar farmakologiškai priimtinos organinės bazės,

X - simbolizuoja neorganinį anijoną,

n - yra sveikasis skaičius nuo 0 iki 2,

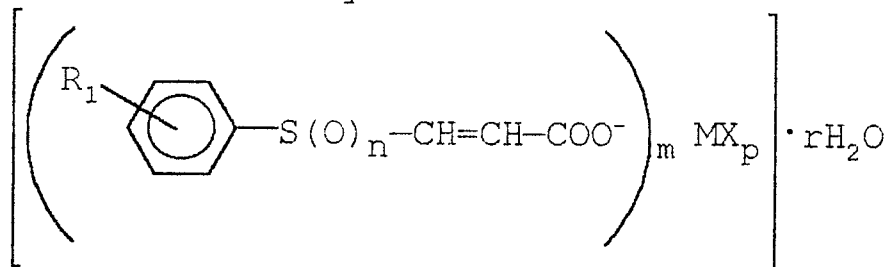
m - yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 3,

p - yra 0 arba 1, ir

r - sveikasis skaičius nuo 0 iki 6

ar farmacinės kompozicijos, turinčios tokių junginių, panaudojimą kiekiu, efektyviu užtikrinti norimą gydymo ar profilaktinį efektą.

10. Junginio, kurio formulė yra



kur,

R - simbolizuoja vandenilio ar halogeno atomą, C₁₋₄ alkilo, C₁₋₄ alkoksi ar nitro grupę,

M - simbolizuoja katijoną gautą iš bismuto, cinko ar farmakologiškai priimtinos organinės bazės,

X - simbolizuoja neorganinį anijoną,

n - yra sveikasis skaičius nuo 2 iki 2,

m - yra sveikasis skaičius nuo 1 iki 3,

p - yra 0 arba 1, ir

r - sveikasis skaičius nuo 0 iki 6

panaudojimas farmacinės kompozicijos paruošime, naudojamos žinduolių, tame tarpe ir žmogaus, virškinamojo trakto opų profilaktikai ir gydymui.