

(11) Patent numeris: **3287**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 401/12,**
A61K 31/44

(21) Paraiškos numeris: **IP1941**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 05 18**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 06 26**

(31,32,33) Prioritetas: **9301830, 1993 05 28, SE**

(72) Išradėjas:
Per Lennart Lindberg, SE
Sverker von Unge, SE

(73) Patent savininkas:
AB Astra, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:
Marlus Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Optiškai gryni junginiai, jų gavimo būdas ir panaudojimas

(57) Referatas:

Nauji optiškai gryni junginiai (+)-5-metoksi-2-[[[4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfonil]-1H-benzimidazolo arba (-)-5-metoksi-2-[[[4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfonil]-1H-benzimidazolo Na⁺, Mg²⁺, Li⁺, K⁺, Ca²⁺ ir N⁺(R)₄ druskos, kur R yra alkilas su 1-4 anglies atomais, jų ir farmacinių kompozicijų, kurių sudėtyje kaip aktyvūs ingredientai yra šie junginiai, gavimo būdai ir šių junginių panaudojimas farmaciniuose preparatuose, taip pat tarpiniai šių junginių gavimo produktai.

Šis išradimas skirtas naujiems optiškai labai gryniems junginiams, skirtiems naudoti medicinoje, jų gavimo būdui ir jų panaudojimui farmacinių preparatų gamyboje. Išradimas taip pat skirtas naujiems tarpiniams šio išradimo junginių gavimo produktams.

Junginys 5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil] sulfinil]-1H-benzimidazolas, kurio bendras pavadinimas omeprazolas, ir jo terapiškai tinkamos šarminės druskos yra aprašytos atitinkamai EP Nr. 5129 bei EP Nr. 124 495. Omeprazolas bei jo šarminės druskos yra efektyvūs skrandžio rūgšties sekrecijos inhibitoriai ir yra naudingi kaip antiopinės medžiagos. Šie junginiai, būdami sulfoksidai, turi asimetrinį centrą sieros atome, t.y. egzistuoja kaip du optiniai izomerai (enantiomerai). Pageidaujama gauti junginius su pagerintomis farmakokinetinėmis savybėmis ir metabolinėmis savybėmis, kurių terapinis poveikis būtų geresnis, būtent, būtų mažesnis interindividualių svyravimų laipsnis. Šis išradimas pateikia tokius junginius, kurie yra atskirų omeprazolo enantiomerų naujos druskos.

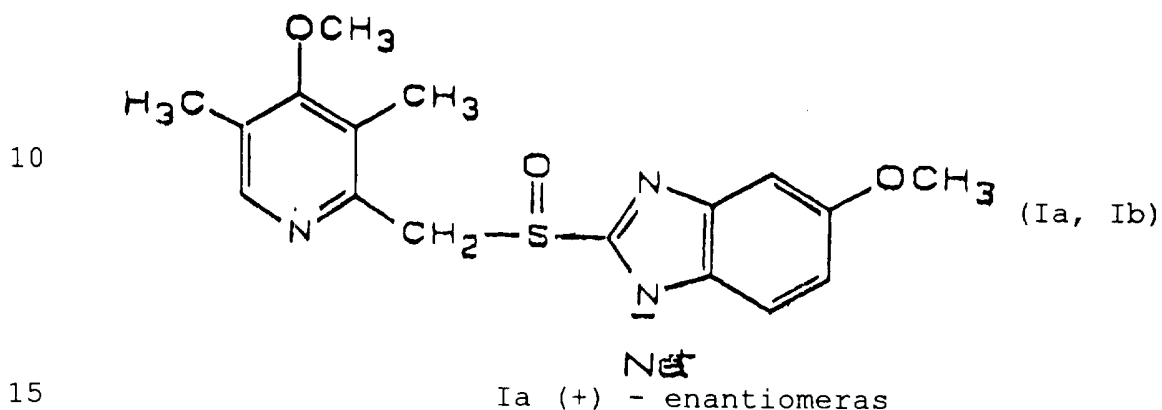
Analitinis omeprazolo enantiomerų atskyrimas yra aprašytas, pavyzdžiui, J. Chromatography, 532 (1990), 305-319, o preparatyvinis atskyrimas - DE Nr. 4 035 455. Pastarasis atliekamas panaudojant diastereomerinį eterį, kuris atskirtas ir paskui hidrolizuotas rūgštiniame tirpale. Rūgštinėse sąlygose, kurios reikalingos prijungtos grupės hidrolizei, omeprazolas yra gana jautrus ir rūgštis turi būti greitai neutralizuota su baze, norint išvengti rūgščiai jautraus junginio skilimo. Aukščiau minėtame panaudojime tai daroma, sudedant reakcijos mišinį, turintį koncentruotos sieros rūgšties, į koncentruotą NaOH tirpalą. Tai yra nepalanku, kadangi atsiranda rizika pasiekti pH dydį tarp 1 ir 6, kas būtų medžiagos

suardymas. Dar daugiau, momentinė neutralizacija sukurs šilumą, kurią bus sunku reguliuoti gamyboje dideliu mastu.

- 5 Kitame išradimo aspekte pateikiamas naujas būdas šio išradimo junginių gavimui dideliu mastu. Šis naujas būdas taip pat gali būti naudojamas dideliu mastu gauti atskirus neutralios formos omeprazolo enantiomerus.
- 10 Šioje srityje nėra žinoma optiškai gryno omeprazolo kokių nors išskirtų arba apibūdintų druskų, t.y. atskirų omeprazolo enantiomerų arba jų analogų pavyzdžių.
- 15 Šis išradimas skirtas naujoms omeprazolo atskirų enantiomerų Na^+ , Mg^{2+} , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} ir $\text{N}^+(\text{R})_4$ druskoms, kur R yra alkilas su 1-4 anglies atomais, t.y. (+)-5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metoksi]sulfinil]-1H-benzimidazolo ir (-)-5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo Na^+ , Mg^{2+} , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} ir $\text{N}^+(\text{R})_4$ druskoms, kur R yra alkilas su 1-4 anglies atomais.
- 20 Ypač tinkamos druskos pagal šį išradimą yra Na^+ , Ca^{2+} ir Mg^{2+} druskos, t.y. (+)-5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo natrio druska, (-)-5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo natrio druska, (+)-5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo magnio druska, (-)-5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-sulfinil]-1H-benzimidazolo magnio druska, (+)-5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo magnio druska, (+)-5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo kalcio druska ir (-)-5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-
- 25
- 30
- 35

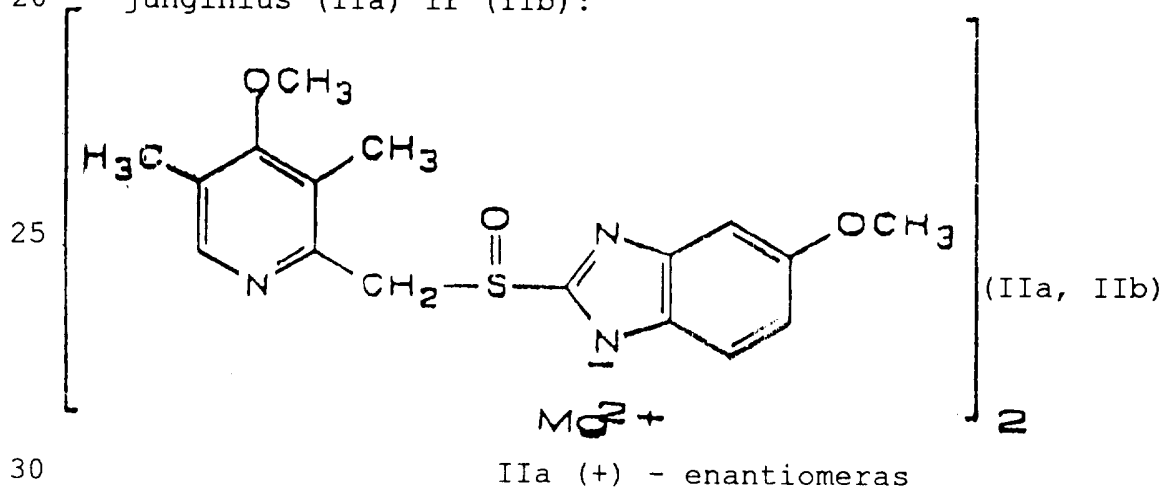
dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-benzimidazolo
kalcio druska.

Tinkamiausios druskos pagal šį išradimą yra optiškai
grynos omeprazolo Na^+ druskos pagal junginius (Ia) ir
(Ib):



Ib (-) - enantiomeras

ir optiškai grynos omeprazolo magnio druskos pagal
junginius (IIa) ir (IIb):



IIb (-) - enantiomeras

Išsireiškimas "optiškai grynos omeprazolo Na^+ druskos"
reiškia omeprazolo (+)-enantiomero Na-druską, atskirtą
nuo omeprazolo (-)-enantiomero Na-druskos ir atitin-
kamai (-)-enantiomerą iš esmės atskiria nuo

(+)-enantiomero. Atskiri omeprazolo enantiomerai iki šiol buvo gauti kaip sirupai, bet ne kaip kristaliniai produktai. Naudojant naują specifinį būdą omeprazolo atskirų enantiomerų gavimui pagal vieną šio išradimo aspekta, druskos pagal šį išradimą gali būti lengvai gautos. Be to, nors druskos ne neutralios formos, gaunamos kaip kristaliniai produktai. Kadangi galima išgryninti omeprazolo enantiomerų optiškai negrynas druskas kristalizacija, jos gali būti gautos optiškai labai grynos, būtent, su $\geq 99,8\%$ enantiomeriniu pertekliumi (e.e) net iš optiškai užterštų preparatų. Dar daugiau, optiškai grynos druskos yra stabilios racemizacijos atžvilgiu ir neutraliame pH, kas nustebino, nes buvo laukiama žinomo protono atskyrimo prie anglies atomo tarp piridino žiedo ir chiralinio sieros atomo, kas sukeltų racemizaciją šarminėse sąlygose. Šis didelis stabilumas racemizacijos atžvilgiu įgalina naudoti atskiras enantiomerines išradimo druskas terapijoje.

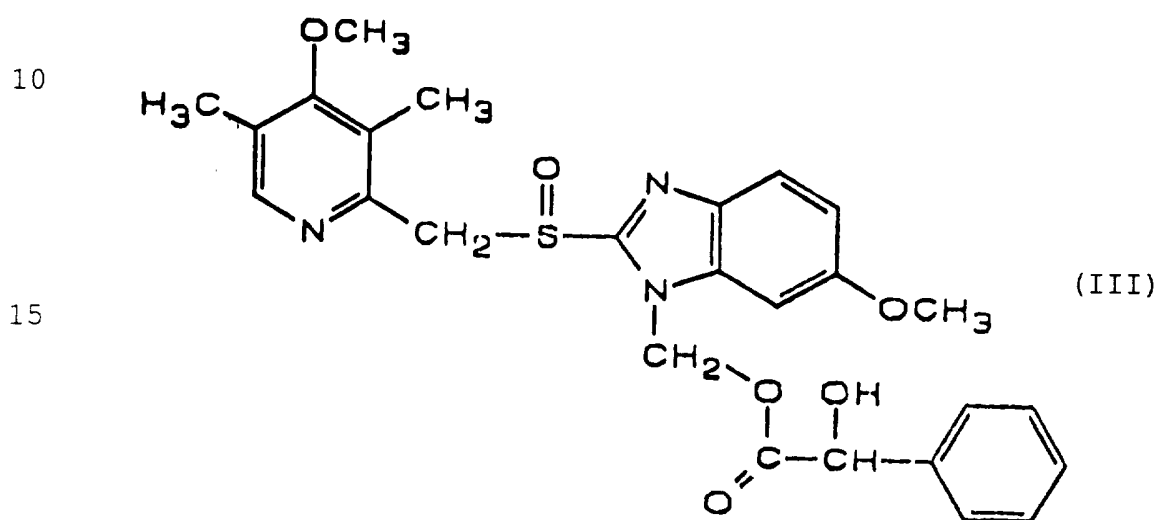
Būdingas omeprazolo atskirų enantiomerų gavimo būdas yra kitas šio išradimo aspektas, kaip minėta aukščiau, ir gali būti naudojamas gauti atskirus omeprazolo neutralios formos enantiomerus bei jų druskas.

Junginiai pagal šį išradimą gali būti naudojami skrandžio rūgšties sekrecijos inhibicijai žinduoliams ir žmogui. Bendresne prasme šio išradimo junginiai gali būti naudojami žinduolių ir žmogaus su skrandžio rūgštimi susijusių ligų ir skrandžio-žarnyno uždegiminių ligų, tokių kaip skrandžio opa, dvylikapirštės žarnos opa, stemplės uždegimas ir gastritas, gydymui. Be to, junginiai gali būti naudojami kitų skrandžio-žarnyno sutrikimų gydymui, kur reikalingas antisekrecinis efektas, pavyzdžiui, pacientams NSAID terapijoje, pacientams su gastrinoma ir pacientams su ūmiu skrandžio-žarnyno kraujavimu. Jie

taip pat gali būti naudojami pacientams intensyvios priežiūros situacijose ir prieš bei po operacijų - apsaugoti nuo rūgšties aspiracijos ir stresinių opų atsiradimo.

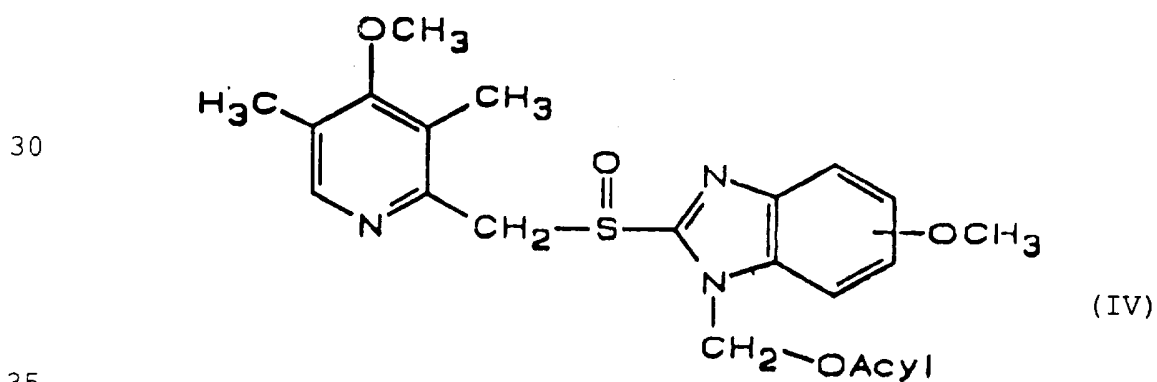
5

Dar vienas šio išradimo aspektas yra III junginys, kuris yra tarpinis produktas būdingame gavimo būde.



20

Optiškai grynai išradimo junginiai, t.y. atskiri enantiomerai, yra gaunami, atskiriant du stereoizomeras iš diastereomerinio mišinio, kuris yra tokio tipo: 5- arba 6-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil] sulfinil-1-[aciloksimetil] -1H-benzimidazolas, IV formulė:



- kur metoksi pakaitas benzimidazolo fragmente yra 5 arba 6 padėtyje ir kur Acyl, po to atliekant kiekvieno atskirto diastereomero solvolizę šarminiame tirpale.
- 5 Susidarę omeprazolo atskiri enantiomerai paskui yra išskiriami neutralizuojant omeprazolo atskirų enantiomerų druskų vandeninius tirpalus su neutralizuojančia medžiaga, kuri gali būti rūgštis arba esteris, toks kaip metilo formiatas.
- 10 Acilo fragmentas diastereomeriniame esteryje gali būti chiralinė acilo grupė, tokia kaip mandeloilas, ir asimetrinis centras chiralinėje acilo grupėje gali būti arba R, arba S konfigūracijos.
- 15 Diastereomeriniai esteriai gali būti atskirti arba chromatografija, arba frakcine kristalizacija.
- 20 Solvolizė paprastai vyksta kartu su baze protoniniame tirpiklyje, tokiame kaip alkoholiai, arba vanduo, bet acilo grupė taip pat gali būti hidrolizuota baze aprotoniniame tirpiklyje, tokiame kaip dimetilsulfoksidas arba dimetilformidas. Reaguojanti bazė gali būti OH^- arba R^1O^- , kur R^1 gali būti bet kokia alkilo
- 25 arba arilo grupė.
- 30 Norint gauti išradimo optiškai grynas Na^+ druskas, t.y. omeprazolo Na^+ druskų atskirus enantiomerus, gautas junginys yra veikiamas baze, tokia kaip NaOH vandeninėje arba nevandeninėje terpėje, arba NaOR^2 , kur R^2 yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba NaNH_2 . Šarminės druskos, kur kationas yra Li^+ arba K^+ , taip pat gali būti gautos, panaudojant aukščiau minėtų bazių ličio arba kalio druskas. Norint gauti Na^+
- 35 druskos kristalinę formą, geriausia pridėti NaOH į nevandeninę terpę, tokia kaip 2-butanono ir tolueno mišinys.

Norint gauti šio išradimo optiškai grynas Mg^{2+} druskas, optiškai grynos Na^+ druskos yra apdorojamos neorganinės magnio druskos, tokios kaip $MgCl_2$, vandeniniu tirpalu, po to Mg^{2+} druskos yra nusodinamos. Optiškai grynos Mg^{2+} druskos taip pat gali būti gautos, apdorojant atskirus omeprazolo enantiomerus baze, tokia kaip $Mg(OR^3)_2$, kur R^3 yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, nevandeniniame tirpiklyje, tokiame kaip alkoholis (vien alkoholiatams), pavyzdžiui, ROH, arba eteryje, tokiame kaip tetrahidrofuranas. Analogiškai šarminės druskos, kur katijonas yra Ca^{2+} , gali būti gautos, panaudojant vandeninį neorganinės kalcio druskos, tokios kaip $CaCl_2$, tirpalą.

Atskirų išradimo enantiomerų šarminių druskų pavyzdžiai, kaip minėta aukščiau, šalia natrio druskų (junginiai Ia ir Ib) ir magnio druskų (junginiai IIa ir IIb), yra druskos su Li^+ , K^+ , Ca^{2+} ir $N^+(R)_4$, kur R yra alkilas su 1-4 C-atomais.

Klinikiniam naudojimui šio išradimo atskiri enantiomerai, t.y. optiškai gryni junginiai, yra įjungiami į farmacinius preparatus peroraliniam, rektaliniam, parenteraliam bei kitokiam vartojimui. Paprastai farmaciniuose preparatuose kartu su išradimo atskiru enantiomeru yra farmaciškai tinkamo nešiklio. Nešiklis gali būti kietas, pusiau kietas arba skystas skiediklis, arba kapsulė. Šie farmaciniai preparatai yra tolesnis išradimo objektas. Paprastai aktyvaus junginio kiekis yra tarp 0,1-95 preparato svorio %, tarp 0,2-20 preparato svorio % parenteraliam naudojimui ir tarp 1-50 preparato svorio % peroraliniam naudojimui.

Gaminant farmacinius dozavimo vieneto formas preparatus peroraliam vartojimui, optiškai gryni junginiai gali

būti sumaišyti su kietu, miltelių pavidalo nešikliu, tokiu kaip laktozė, sacharozė, sorbitas, manitas, krakmolas ir kiti tinkami nešikliai, stabilizuojančios medžiagos, tokios kaip šarminiai junginiai, pavyzdžiui, natrio, kalio, kalcio, magnio ir panašiai karbonatai, hidroksidai ir oksidai, taip pat lubrikantai, tokie kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, natrio stearilo fumaratas bei polietilenglikolio vaškas. Po to iš mišinio padaromos granulės arba supresuojamos tabletės. Granulės arba tabletės gali būti apvilktos enteriniu apvalkalu, kuris apsaugo aktyvų junginį nuo rūgštimi katalizuojamo skilimo, kol dozavimo vienetas pasilieka skrandyje. Enterinis apvalkalas yra parenkamas iš farmaciškai tinkamų enteriniams apvalkalams medžiagų, pavyzdžiui, bičių vaško, šelako arba anijoninių plėvelę sudarančių polimerų ir panašiai, jei pageidaujama, kartu su tinkamu plastifikatoriumi. Į apvalkalą gali būti pridėta įvairių dažų, kad galima būtų atskirti tabletes arba granules su skirtingais aktyvaus junginio kiekiais.

Minkštos želatino kapsulės gali būti gautos iš aktyvaus junginio, augalinio aliejaus, riebalų ar kito tinkamo nešiklio minkštomis želatino kapsulėms mišinio. Minkštos želatino kapsulės taip pat gali būti apvilktos enteriniu apvalkalu, kaip aprašyta aukščiau.

Kietose želatino kapsulėse gali būti aktyvaus junginio granulės arba granulės su enteriniu apvalkalu. Kietų želatino kapsulių sudėtyje gali būti aktyvūs junginiai kartu su kietu miltelių pavidalo nešėju, tokiu kaip laktozė, sacharozė, sorbitas, manitas, bulvių krakmolas, amilopektinas, celiuliozės dariniai arba želatinas. Kapsulės gali būti apvilktos enteriniu apvalkalu, kaip aprašyta aukščiau.

Dozavimo vienetai rektaliniam naudojimui gali būti gaunami žvakučių formos, ir jos gali susidėti iš aktyvios medžiagos, sumaišytos su neutralia riebia baze, arba jie gali būti gaunami želatino rektalinių kapsulių formos, ir šios kapsulės gali būti sudarytos iš aktyvios medžiagos mišinyje su augaliniu aliejumi, parafino aliejumi arba kitais tinkamais želatino rektalinėms kapsulėms nešėjais, arba jie gali būti gaunami sauso mikro klizmos preparato pavidalo, ir ši preparatą prieš pat vartojimą reikia ištirpinti tinkamame tirpiklyje.

Skysti preparatai peroraliniam naudojimui gali būti gaminami sirupų arba suspensijų pavidalo, pavyzdžiui, kaip tirpalai ir suspensijos, turinčios 1,2-20 svorio % aktyvaus ingrediento, kur likusią dalį sudaro cukrus arba cukraus alkoholiai ir etanolio, vandens, glicerino, propileno glikolio ir/arba polietileno glikolio mišinys. Jeigu reikia, tokie skysti preparatai gali turėti dažančių, suteikiančių skonį ir aromatą medžiagų, sacharino ir karboksietilo celiuliozės ar kitų tirštintojų. Skysti preparatai peroraliniam naudojimui gali būti gaminami sausų miltelių pavidalo, ir šie milteliai prieš vartojimą ištirpinami tinkamame tirpiklyje.

Tirpalai parenteraliam naudojimui gali būti gaunami kaip šio išradimo optiškai grynų junginių tirpalai farmaciškai tinkamuose tirpikliuose, ir tinkamesnė koncentracija yra nuo 0,1 iki 10 svorio %. Šiuose tirpaluose taip pat gali būti stabilizuojančių medžiagų ir/arba buferinių medžiagų, ir tirpalai gali būti gaminami kaip įvairių vienetinių dozių ampulės ir buteliukai. Tirpalai parenteraliam naudojimui taip pat gali būti gaminami kaip sausi preparatai, kurie ištirpinami prieš vartojimą.

Būdinga aktyvaus junginio dienos dozė priklausys nuo įvairių faktorių, tokių kaip, pavyzdžiui, individualūs kiekvieno paciento reikalavimai, vartojimo būdas ir liga. Apskritai, oralinės ir parenteralios aktyvios medžiagos dozės bus 5-500 mg per dieną ribose.

Išradimas iliustruojamas toliau pateikiamais pavyzdžiais.

10 **1 pavyzdys.** (+)-5metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piradinil)metil] sulfinil]-1H-benzimidazolo natrio druskos gavimas

15 100 mg (0,3 mmol) (-)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil] sulfonil]-1H-benzimidazolo užteršto su 3 % (+)-izomero) maišant buvo ištirpinta viename ml 2-butanono. Buvo pridėta 60 µl vandeninio 5,0 M natrio hidroksido ir 2 ml tolueno tirpalo. Gautas mišinys buvo nehomogeniškas. Norint gauti skaidrų
20 tirpalą, buvo pridėta daugiau 2-butanono (maždaug 1 ml), ir mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje per naktį. Susidariusios nuosėdos buvo nufiltruotos ir perplautos eteriu. Gauta 51 mg (46%) antraštėje nurodyto junginio kaip baltų kristalų, lyd.t. (skilimas)
25 246-248⁰C. Optinis grynumas (e.e.), kuris buvo analizuojamas chiralinės kolonėlės chromatografija, daugiau/lygu 99,8 %.[α]_D²⁰=+42,8⁰C (c=0,5 %, vanduo).

BMR duomenys pateikti žemiau.

30

2 pavyzdys. (-)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil(metil) sulfinil]-1H-benzimidazolo natrio druskos gavimas.

35 100 mg (0,3 mmol) (+)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil] sulfinil]-1H-benzimidazolo (užteršto su 3% (-)-izomeru) maišant buvo ištirpinta

viename ml 2-butanono. Buvo pridėta 60 μ l vandeninio 5,0 M natrio hidroksido ir 2 ml toluolo. Gautas mišinys buvo nehomogeniškas. Norint gauti skaidrą tirpalą, buvo pridėta daugiau 2-butanono (maždaug 1 ml), ir mišinys
5 buvo maišomas kambario temperatūroje per naktį. Susidariusios nuosėdos buvo nufiltruotos ir perplautos eteriu. Buvo gauta 56 g (51%) antraštėje nurodyto junginio kaip baltų kristalų, lyd.t. (skilimas) 247-249°C. Optinis grynumas (e.e), kuris buvo analizuojamas chiralinės kolonėlės chromatografija, daugiau/
10 lygu 99,8 %. $[\alpha]_D^{20} = -44,1^{\circ}$ (c=0,5%, vanduo).

BMR duomenys pateikti žemiau.

15 **3 pavyzdys.** (+)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-benzimidazolo magnio druskos gavimas.

2,9 ml 0,1 M NaOH tirpalo buvo pridėta į 0,10 g
20 (0,29 mmol) (+)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-benzimidazolo. Į šį mišinį buvo pridėta 2 ml metileno chlorido ir sumaišius dalinamajame piltuvėlyje, vandeninis tirpalas buvo atskirtas. Buvo išlašinta 14 mg (0,145 mmol) $MgCl_2$ tirpalo
25 vandenyje. Susidariusios nuosėdos buvo atskirtos centrifūgavimu, ir 52 mg (50%) produkto buvo gauta kaip amorfiniai milteliai. Optinis grynumas (e.e.) buvo 98%, taigi, toks pat, kaip pradinės medžiagos. Optinis grynumas buvo nustatytas chromatografija analitinėje
30 chiralinėje kolonėlėje. $[\alpha]_D^{20} = +101,2^{\circ}$ (c=1%, metanolis). Mg kiekis šiame junginyje buvo 3,0%, ir jis buvo nustatytas atomine absorbcijos spektroskopija.

4 pavyzdys. (+)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-benzimidazolo magnio
35 druskos gavimas.

(-)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil[sulfinil] -1H-benzimidazolo natrio druska (0,500 g, 1,36 mmol) buvo ištirpinta vandenyje (10 ml). Į šį mišinį buvo įlašinta 10 ml vandeninio $MgCl_2 \cdot xH_2O$ (138 mg, 0,68 mmol) tirpalo, ir susidariusios nuosėdos buvo atskirtos centrifūgavimu. Buvo gauta 418 mg (86%) produkto kaip baltų miltelių. Optinis produkto grynumas (e.e) buvo 99,8%, kas sutapo su pradinės medžiagos optiniu grynumu. Optinis grynumas buvo nustatytas chromatografija analitinėje kolonėlėje. $[\alpha]_D^{20} = +129,9^0$ (c=1%, metanolis).

5 pavyzdys. (-)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-benzimidazolo magnio druska.

(+)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil] -sulfinil] -1H-benzimidazolo natrio druska (0,165 g, 0,45 mmol) buvo ištirpinta vandenyje (3 ml). Į šį mišinį buvo įlašinta 2 ml vandeninio $MgCl_2 \cdot x H_2O$ (46 mg, 0,623 mmol) tirpalo ir susidariusios nuosėdos buvo atskirtos centrifūgavimu. Buvo gauta 85 g (51%) produkto kaip baltų miltelių. Optinis produkto grynumas (e.e) buvo 99,9 %, ir tai buvo toks pat ar geresnis optinis grynumas negu pradinės medžiagos. Optinis grynumas buvo nustatytas chromatografija analitinėje chiralinėje kolonėlėje. $[\alpha]_D^{20} = -128,2^0$ (c=1%, metanolis).

1 Lentelė

30

Pvz. Tirpiklis BMR duomenys δ , m.d.

1.	DMSO- d_6	2,20 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,69 (s, 3H),
	500 MHz	3,72 (s, 3H), 4,37 (d, 1H), 4,75 (d, 1H),
		6,54 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,30 (d, 1H),
		8,21 (s, 1H).
2.	DMSO- d_6	2,20 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,69 (s, 3H),
	500 MHz	3,72 (s, 3H), 4,38 (d, 1H), 4,73 (d, 1H),

6,54 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,31 (d, 1H),
8,21 (s, 1H).

Sintetinių tarpinių produktų pagal šį išradimą gavimas aprašytas toliau pateikiamuose pavyzdžiuose.

5 **Pavyzdys A.** Optinio grynumo padidinimas

10 (-)-5-metoksi-2-|| (4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-
metil|sulfinil|-1H-benzimidazolo magnio druskos
paruošimo nevandeniniame tirpale ir jos kristalizacijos
būdu

15 Magnį (0,11g, 45 mmol) ištirpino ir veikė metanolio
(50 ml) 40°C temperatūroje, pridėjus katalitinį meti-
leno chlorido kiekį. Reakciją atliko azoto atmosferoje
ir baigė po 5 valandų. Kambario temperatūroje į magnio
20 metoksido tirpalą pridėjo 5-metoksi-2-|| (4-metoksi-3,5-
dimetil-2-piridinil)metil|sulfinil|-1H-benzimidazolo
dviejų enantiomerų |90%(-)-izomero ir 10%(+)izomero|
mišinį (2,84g, 8,2 mmol). Mišinį maišė 12 valandų. Po
25 to įpylė truputį vandens (0,1 ml) tam, kad iškristų
nuosėdomis neorganinės magnio druskos. Po 30 minučių
maišymo šias neorganines druskas nufiltravo ir tirpalą
išgarino (rotavapor). Tai, kas liko, buvo koncentruotas
enantiomerų mišinio metanolinis tirpalas (t.y.,
užrašytas pavadinime junginys, užterštas (+)izomeru).
Jo optinis grynumas (t.y. enantiomerinis perteklius,
e.p.) - 80%. Šį mišinį praskiedė acetonu (100 ml),
15 minučių maišė kambario temperatūroje, po to iškrito
30 baltos nuosėdos. Papildomai maišė dar 15 minučių, po to
nufiltravo ir gavo 1,3 g (50%) užrašyto pavadinime
junginio baltų kristalų. Atlikto kristalų ir motininio
skysčio chiralinę analizę chromatografijos būdu su
analitine chiraline kolonėle. Kristalų ir motininio
35 tirpalo optinis grynumas buvo atitinkamai 98,4 e.p. ir
64,4% e.p. Taigi optinį grynumą (e.p.) padidino nuo 80%

iki 98,4% paprasčiausiai iškristalinę Mg druskas iš acetono ir metanolo mišinio. Miltelių rentgeno difrakcija parodė, kad produktas yra kristalinis, o atomo absorbcinės spektroskopijos duomenimis magnio kiekis buvo 3,44%. $[\alpha]_D^{20} = -131,5^{\circ}$ ($c=0,5\%$, metanolis).

Pavyzdys B. Optinio grynumo padidinimas

(+)-5-metoksi-2-|| (4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil|sulfinil|-1H-benzimidazolo magnio druskos paruošimo nevandeniniame tirpale ir jos kristalizacijos būdas

Magnį (0,11g, 45 mmol) ištirpino ir veikė metanoliu (50 ml) 40°C temperatūroje, pridėjus katalitinį metileno chlorido kiekį. Reakciją atliko azoto atmosferoje ir baigė po penkių valandų. Kambario temperatūroje i magnio metoksido tirpalą pridėjo 5-metoksi-2-|| (4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil|sulfinil|-1H-benzimidazolo (2,84g, 8,2 mmol) dviejų enantiomerų 90%(+)izomero ir 10%(-)izomero) mišinį. Mišinį maišė 12 valandų. Po to įpylė truputį vandens (0,1 ml) tam, kad iškristų nuosėdomis neorganinės magnio druskos. Po 30 minučių maišymo šias neorganines druskas nufiltravo ir tirpalą išgarino (rotavapor). Tai, kas liko, buvo koncentruotas enantiomerų mišinio metanolinis tirpalas (t.y., pavadinime užrašytas junginys, užterštas (+)izomeru), kuriame optinis grynumas (e.p.) 80%. Šį mišinį praskiedė acetonu (100 ml), 1 valandą maišė kambario temperatūroje, po to iškrito baltos nuosėdos. Po papildomo 30 minučių maišymo nufiltravus gavo 0,35 g baltų pavadinime nurodyto junginio kristalų. Kambario temperatūroje motininį skystį maišė dar 24 valandas ir gavo dar 1,0g (bendra išeiga 52%). Atliko kristalų ir antrojo motininio skysčio chiralinę analizę chromatografijos būdu su analitine chiraline kolonėle. Kristalų optinis grynumas buvo atitinkamai

98,8 e.p. ir 99,5% e.p. Motininio skysčio optinis grynumas buvo 57% e.p.. Taigi, optinį grynumą (e.p.) padidino nuo 80% iki apytiksliai 99% paprasčiausiai iškristalinę Mg druską iš acetono ir metanolo mišinio.

5 Miltelių rentgeno difrakcija parodė, kad pirmosios nuosėdos buvo kristalinės, o atomo absorbcinės spektroskopijos duomenimis magnio kiekis toje pačioje frakcijoje buvo 3,49%. $[\alpha]_D^{20} = +135,6^{\circ}$ (c=0,5%, metanolis).

10 **6 pavyzdys.** 6-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]-R/S-sulfinil]-1-[(R)-mandeloiloksimetil]-1H-benzimidazolo gavimas.

15 3.4 g natrio hidroksido tirpalas 40-tyje ml vandens buvo pridėtas į 14,4 g (42 mmol) tetrabutylamonio hidrosulfato ir 6,4 g (42 mmol) (R)-(-)-migdolų rūgšties mišinį. Mišinys ekstrahuotas 400 ml chloroformo. Po atskyrimo organinis ekstraktas pašildytas iki virimo su grižtamu šaldytuvu temperatūros su 16,6 g (42 mmol) 6-

20 metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-sulfinil]-1-[chlorometil]-1H-benzimidazolo racematu. Po tirpiklio išgarinimo mišinys atskiestas 100 ml dichlormetano ir 700 ml etilo acetato. Mišinys perplautas 3 x 200 ml vandens ir organinis tirpalas

25 išdžiovintas virš $MgSO_4$, paskui išgarintas. Nevalyta medžiaga gryninama rekristalizacija iš 100 ml acetonitrilo, taip gaunant 8,1 g antraštėje nurodyto junginio (38 %) kaip diastereomerinio mišinio.

30 BMR duomenys pateikti žemiau.

7 pavyzdys. Labiau hidrofilinio 6-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-(R/S)-sulfinil]-1-[(R)-mandeloiloksimetil]-1H-benzimidazolo

35 diastereomero atskyrimas.

6-to pavyzdžio antraštėje nurodyto junginio diastereomerai buvo atskirti, panaudojant atvirkštinės fazės chromatografiją (HPLC). Apytikriai 300 mg diastereomerinio mišinio buvo ištirpinta 10-tyje ml karšto
5 acetonitrilo, kuris buvo atskiestas 10 ml vandeninio 0,1 M amonio acetato ir acetonitrilo (70/30) mišinio. Tirpalas buvo įleistas į kolonėlę ir junginiai buvo išplauti (eliuoti) su vandeninio 0,1 M amonio acetato
10 tirpalo ir acetonitrilo (70/30) mišiniu. Labiau hidrofilių izomerą buvo lengviau gauti gryną, negu mažiau hidrofilių. Apdirbimo procedūra frakcijai, kuri turėjo gryną izomerą, buvo tokia: ekstrahavimas
dichlormetanu, perplovimas organiniu tirpikliu su vandeniniu 5 % natrio hidrokarbonato tirpalu,
15 išdžiovinimas virš Na_2SO_4 ir tirpiklio išgarinimas rotaciniu garintuvu (garinimo pabaigoje acetonitrilo pašalinimas buvo palengvintas, pridėdant daugiau
dichlormetano). Panaudojant 1,2 diastereomerinio mišinio, aukščiau minėtu būdu buvo gautas labiau
20 hidrofilius izomeras, 410 g, grynas, kaip bespalvis sirupas.

BMR duomenys pateikti žemiau.

25 **8 pavyzdys.** 6-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] - (R/S)-sulfinil] -1-[(S)-mandeloiloksimetil] -1H-benzimidazolo gavimas.

Šis produktas buvo gautas iš 8,1 g (202 mmol) natrio
30 hidroksido 100-e ml vandens, 34,4 g (101) mmol tetrabutilamonio hidrosulfato, 15,4 g (101 mmol) (S)-(+)-migdolų rūgšties ir 39,9 g (101 mmol) 6-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-pirimidil)-metil] -sulfinil] -1-[(S)-chlorometil] -1H-benzimidazolo racemato, panaudojant
35 tą patį būdą, kaip 6 pavyzdyje. Perkristalinus iš 100 ml acetonitrilo gauta 21,3 g, t.y. 41 % antraštėje nurodyto junginio kaip diastereomerinio mišinio.

BMR duomenys pateikti žemiau.

5 **9 pavyzdys.** Labiau hidrofilinio 6-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] - (R/S)-sulfinil] - 1-[(S)-mandeloiloksimetil] -1H-benzimidazolo diastereomero atskyrimas.

10 8 pavyzdžio antraštėje nurodyto junginio diastereomerai buvo atskirti, panaudojant atvirkštinės fazės chromatografiją (HPLC), tuo pačiu būdu, kaip 7 pavyzdyje, bet naudojant 6-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] - (R/S)-sulfinil] -1-[(S)-mandeliloksimetil] -1H-benzimidazolo diastereomerų mišinį vietoj (R)-migdolų esterio, naudoto 7 pavyzdyje. Panaudojant 2,1 g diastereomerų mišinio, buvo gautas hidrofiliškesnis izomeras, 760 g, grynas, kaip bespalvis sirupas.

BMR duomenys pateikti žemiau.

20

10 pavyzdys. (-)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] -sulfinil] -1H-benzimidazolo gavimas.

25 0,23 g (0,45 mmol) hidrofiliškesnio 6-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1-[(R)-mandeloiloksimetil] -1H-benzimidazolo diastereomero buvo ištirpinta 15-oje ml metanolio. Buvo pridėta 36 g (0,9 mmol) natrio hidroksido tirpalo 0,45 ml vandens ir po 10 minučių mišinys buvo išgarintas rotaciniu garintuvu. Likutis buvo paskirstytas tarp 15 ml vandens ir 15 ml dichlorometano. Organinis tirpalas ekstrahuotas 15 ml vandens, ir į sujungtus vandeninius tirpalus pridėta 85 µl (1,4 mmol) metilo formiato. Po 15 minučių mišinys ekstrahuotas 3 x 10 ml
35 dichlorometanu. Organinis tirpalas išdžiovintas virš Na₂SO₄, paskui išgarintas. Buvo gauta 0,12 g (77%) antraštėje nurodyto junginio kaip bespalvio sirupo.

Optinis grynumas (e.e), kuris buvo analizuojamas chiralinės kolonėlės chromatografija, 94 %. $[\alpha]_D^{20} = -155^{\circ}$ (c=0,5%, chloroformas).

5 BMR duomenys pateikti žemiau.

11 pavyzdys. (+)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-sulfinil]-1H-benzimidazolo gavimas.

- 10 0.76 g (1,5 mmol) hidrofiliškesnio 6-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil]-1-[(S)-mandeloiloksimetil]-1H-benzimidazolo diastereomero buvo ištirpinta 50 ml metanolio. Buvo pridėta 0,12 mg (3,0 mmol) natrio hidroksido 1,5 ml vandens ir po
- 15 10 minučių mišinys buvo išgarintas rotaciniu garintuvu. Likutis buvo paskirstytas tarp 25 ml vandens ir 25 ml dichlorometano. Organinis tirpalas buvo ekstrahuotas 25 ml vandens ir į sujungtus vandeninius tirpalus buvo pridėta 200 μ l (3,2 mmol) metilo formiato. Po 15 minučių
- 20 mišinys buvo ekstrahuotas 3 x 25 ml dichlormetanu. Organinis tirpalas buvo išdžiovintas virš Na_2SO_4 , paskui išgarintas. Buvo gauta 0,42 g (81%) anraštėje nurodyto junginio kaip bespalvio sirupo. Optinis grynumas (e.e.), kuris buvo analizuojamas chiralinės kolonėlės
- 25 chromatografija, buvo 98 %. $[\alpha]_D^{20} = +157^{\circ}$ (c=0,5%, chloroformas).

BMR duomenys pateikti žemiau.

30 2 Lentelė

Pvz. Tirpiklis BMR duomenys δ , m.d.

6.	CDCl_3	2,18 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H),
	500 MHz	2,39 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,78 (s, 3H),
		3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,80 (d, 1H),
		4,88 (d, 1H), 5,0 (m, 2H), 5,34 (s, 2H),
		6,43 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,6-6,7 (m, 2H),

- 6,90 (d, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,2-7,3 (m, 6H), 7,37 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).
7. CDCl_3 2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,78 (s, 3H),
500 MHz 3,82 (s, 3H), 4,80 (d, 1H), 5,00 (d, 1H),
5,35 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,63 (d, 1H),
6,90 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H),
7,37 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,97 (s, 1H).
8. CDCl_3 2,19 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H),
500 MHz 2,39 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,78 (s, 3H),
3,83 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,80 (d, 1H),
4,88 (d, 1H), 5,0 (m, 2H), 5,34 (s, 2H),
6,43 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,6-6,7 (m, 2H),
6,90 (d, 1H), 6,96-6,98 (m, 2H), 7,01 (D, 1H),
7,2-7,3 (m, 6H), 7,37 (m, 2H), 7,44 (m, 2H),
7,58 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (s, 1H),
7,97 (s, 1H).
9. CDCl_3 2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,78 (s, 3H),
500 MHz 3,82 (s, 3H), 4,80 (d, 1H), 5,00 (d, 1H),
5,35 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,63 (d, 1H),
6,90 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H),
7,37 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,97 (s, 1H).
10. CDCl_3 2,18 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,68 (s, 3H),
300 MHz 3,83 (s, 3H), 4,77 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H),
 $\approx 7,0$ (b, 1H), $\approx 7,5$ (b, 1H), 8,19 (s, 1H).
11. CDCl_3 2,21 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,69 (s, 3H),
3,84 (s, 3H), 4,76 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H),
 $\approx 7,0$ (b, 1H), $\approx 7,5$ (b, 1H), 8,20 (s, 1H).

Geriausias šiuo metu žinomas išradimo realizavimo būdas yra naudoti šio išradimo optiškai gryną junginių natrio druskas, taigi, junginius, aprašytus 1 ir 2 pavyzdžiuose.

Farmaciniai preparatai, kuriuose kaip aktyvus ingredientas yra šio išradimo junginiai, yra iliustruojami žemiau pateiktais preparatų pavyzdžiais.

- 5 **Sirupas.** Sirupas, kuriame buvo 1 svorio % aktyvios medžiagos, buvo gautos iš tokių ingredientų:

Junginys pagal 2 pavyzdį	1,0 g
Cukrus, milteliai	30,0 g
Sacharinas	0,6 g
Glicerinas	5,0 g
Aromatinė medžiaga	0,05 g
Etanolis 96 %	5,0 g
Distiliuotas vanduo iki galutinio tūrio	100 ml

- 10 Cukrus ir sacharinas buvo ištirpinti 60 g šilto vandens. Atšaldžius į cukraus tirpalą buvo pridėta aktyvaus junginio ir glicerino, paskui aromatinę medžiagą, ištirpintų etanolyje. Mišinys buvo atskiestas vandeniu iki galutinio 100 ml tūrio.

- 15 **Tabletės su enteriniu apvalkalu**

Tabletė su enteriniu apvalkalu, turinti 50 g aktyvaus junginio, buvo pagaminta iš tokių ingredientų:

I Junginys pagal 3 pavyzdį kaip Mg druska	500 g
Laktozė	700 g
Metilo celiuliozė	6 g
Skersinio ryšio polivinilpirolidonas	50 g
Magnio stearatas	15 g
Natrio karbonatas	6 g
Distiliuotas vanduo - kiek reikia iki norimo tūrio	
II Celiuliozės acetato ftalatas	200 g
Cetilo alkoholis	15 g
Izopropanolis	2000 g
Metilo chloridas	2000 g

I Junginio pagal 3 pavyzdį milteliai buvo sumaišyti su laktoze ir granuliuoti su metilo celiuliozės bei natrio karbonato vandens tirpalu. Drėgna masė perspausta per sieta ir granuluota masė išdžiovinta krosnyje. Po išdžiovinimo granuluota masė buvo sumaišyta su polivinilpirolidonu bei magnio stearatu. Iš sauso mišinio buvo suspaustos tabletės, panaudojant tablečių darymo įrenginį su 7 mm diametro šlampavimo presu, ir kiekviena tabletė turėjo 50 mg aktyvios medžiagos (išeiga - 10 000 tablečių).

II Celiuliozės acetato ftalato ir cetilo alkoholio tirpalas izopropanolyje/metileno chloride buvo purškiamas ant I tablečių Accela Cota®, Manesty padengimo įrenginiu. Galutinis gautos tabletės svoris buvo 110 mg.

Tirpalas intraveniniam naudojimui

20

Parenteralinis preparatas intraveniniam naudojimui, turintis 4 mg aktyvaus junginio/ml, buvo gautas iš tokių ingredientų:

Junginys pagal 2 pavyzdį	4 g
Sterilus vanduo iki galutinio tūrio	1000 ml

25

Aktyvus junginys buvo ištirpintas vandenyje iki galutinio 1000 ml tūrio. Tirpalas buvo filtruotas per 0,22 m filtrą ir nedelsiant išskirstytas į 10 ml sterilias ampules. Ampulės buvo hermetiškai užlydytos.

30

Kapsulės

Kapsulės, turinčios 30 mg aktyvaus junginio, buvo gautos iš tokių ingredientų:

35

Junginys pagal 1 pavyzdį	300 g
Laktozė	700 g
Mikrokristalinė celiuliozė	40 g
Nedaug pakeista hidroksipropilo celiuliozė	62 g
Dinatrio hidrofosfatas	2 g
Išvalytas vanduo-iki pageidaujamo tūrio	

5 Aktyvus- junginys buvo sumaišytas su sausais ingredientais ir granuluotas dinatrio hidrofosfato tirpalu. Drėgna masė buvo išspausta per ekstruderį, iš jos suformuoti rutulėliai ir išdžiovinti praskiesto sluoksnio džiovintuve.

10 500 g aukščiau gautų rutulėlių buvo pirmiausiai padengti hidroksipropilo metilceliuliozės tirpalu, 30 g, vandenyje, 750 g, panaudojant praskiesto sluoksnio padengimo įrenginį. Po išdžiovinimo rutulėliai buvo padengti antru apvalkalu, kaip nurodyta žemiau.

15 Padengiantis tirpalas:

Hidroksipropilo metilceliuliozės ftalatas	70 g
Cetilo alkoholis	4 g
Acetonas	200 g
Etanolis	600 g

20 Antrą kartą padengtais rutulėliais buvo užpildytos kapsulės.

Žvakutės

Žvakutės buvo gautos iš tokių ingredientų, naudojant suvirinimą.

25

Junginys pagal 2 pavyzdį	4 g
Witepsol H-15	180 g

Aktyvus junginys buvo homogeniškai sumaišytas su Witepsol H-15 41°C temperatūroje. Sulydyta mase buvo užpildyti iš anksto pagaminti žvakučių paketėliai iki 5 1,84 g svorio. Atšaldyti paketėliai buvo užpildyti. Kiekviena žvakutė turėjo 40 mg aktyvaus junginio.

Stabilumas racemizacijos atžvilgiu, esant skirtingiems pH

10

Optiškai gryną išradimo junginių stabilumas racemizacijos atžvilgiu buvo matuojamas, esant mažoms koncentracijoms šaldytuve vandeniniuose buferiniuose tirpaluose su pH 8, 9,3, 10 ir 11,2. Stereocheminis 15 stabilumas buvo matuojamas, palyginant 5-metoksi-2-
|(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil|sulfinil|-
1H-benzimidazolo (-)-izomero optinį grynumą buferiniame tirpale iš karto po ištirpinimo ir po kelių dienų. Matavimas buvo atliekamas chromatografijos analitinėje 20 chiralinėje kolonėlėje. Netikėtai didelis išradimo junginių stabilumas šarminėse sąlygose iliustruojamas tuo faktu, kad nebuvo gauta tiriamo junginio racemizacijos, esant pH 11,2 net po 21 dienos. Kai pH buvo 8, 9,3 ir 10, junginio cheminis skilimas buvo 25 labiau aiškus, dėl ko racemizacijos matavimą buvo sunkiau atlikti, tačiau nė vienam iš šių pH dydžių nebuvo nustatyta racemizacija po 16 dienų.

Kitame racemizacijos eksperimente su optiškai grynais 30 šio išradimo junginiais vandeninis fosfato buferinis (pH=11) 5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo (+)-izomero natrio druskos tirpalas buvo šildomas 26 valandas 37°C temperatūroje, ir nebuvo pastebėta jokios racemi- 35 zacijos.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Optiškai gryni junginiai, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad šie junginiai yra (+)-5-metoksi-2-[[(4-
5 metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-
benzimidazolo ir (-)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-di-
metil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-benzimidazolo Na^+ ,
 Mg^{2+} , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} ir $\text{N}^+(\text{R})_4$ druskos, kur R yra alkilas
su 1-4 anglies atomais.
- 10
2. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t y s tuo, kad šie junginiai yra (+)-5-metoksi-2-[[(4-
metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-
benzimidazolo natrio druska, (-)-5-metoksi-2-[[(4-
15 metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil] sulfinil] -1H-
benzimidazolo natrio druska, (+)-5-metoksi-2-[[(4-
metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-
benzimidazolo magnio druska, (-)-5-metoksi-2-[[(4-
metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-
20 benzimidazolo natrio druska, (+)-5-metoksi-2-[[(4-
metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-
benzimidazolo magnio druska, (-)-5-metoksi-2-[[(4-
metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil)-sulfinil] -1H-
benzimidazolo magnio druska, (+)-5-metoksi-2-[[(4-
25 metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-
benzimidazolo kalcio druska ir (-)-5-metoksi-2-[[(4-
metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-
benzimidazolo kalcio druska.
- 30
3. Junginiai pagal 1 ir 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t y s tuo, kad šie junginiai yra (+)-5-
metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]
sulfinil] -1H-benzimidazolo natrio druska, (-)-5-
metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]
35 sulfinil] -1H-benzimidazolo natrio druska, (+)-5-
metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]
sulfinil] -1H-benzimidazolo magnio druska ir (-)-5-

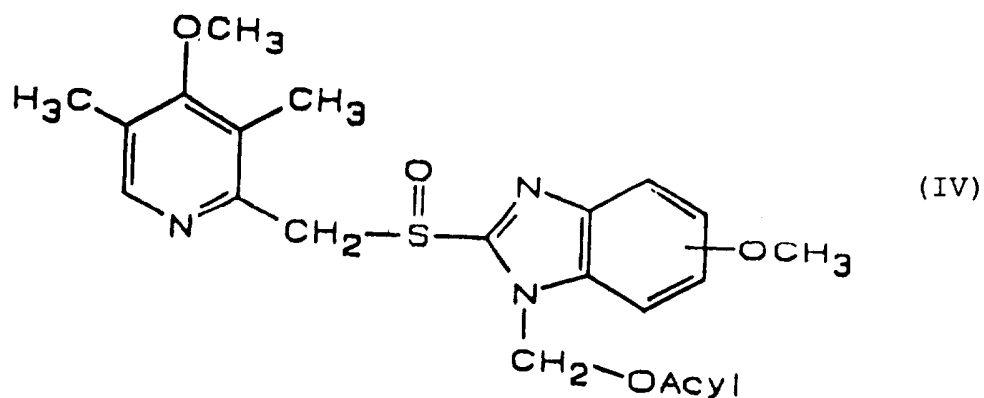
metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-benzimidazolo magnio druska.

4. Junginiai pagal 1 ir 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t y s tuo, kad šie junginiai yra (+)-5-
metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] -
sulfinil] -1H-benzimidazolo natrio druska ir (-)-5-
metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]
sulfinil] -1H-benzimidazolo natrio druska jų krista-
linėje formoje.

5. Junginiai pagal 1 ir 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t y s tuo, kad junginys yra (+)-5-metoksi-2-
[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] -sulfinil] -
1H-benzimidazolo natrio druska jos kristalinėje
formoje.

6. Junginiai pagal 1 ir 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t y s tuo, kad junginys yra (-)-5-metoksi-2-
[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -
1H-benzimidazolo natrio druska jos kristalinėje
formoje.

7. Junginių pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s -
k i r i a n t i s tuo, kad atskiria diastereomerinį IV
formulės esterį



kurioje Acyl reiškia chiralinę acilo grupę, tokia kaip mandeloilas, turinčią arba R, arba (S) konfigūraciją, ir kiekvieną iš atskirtų diastereomerų ištirpina šarminiame tirpale, kur aciloksimetilo grupė yra
5 hidrolizuojama, kad būtų gautas optiškai grynas junginys.

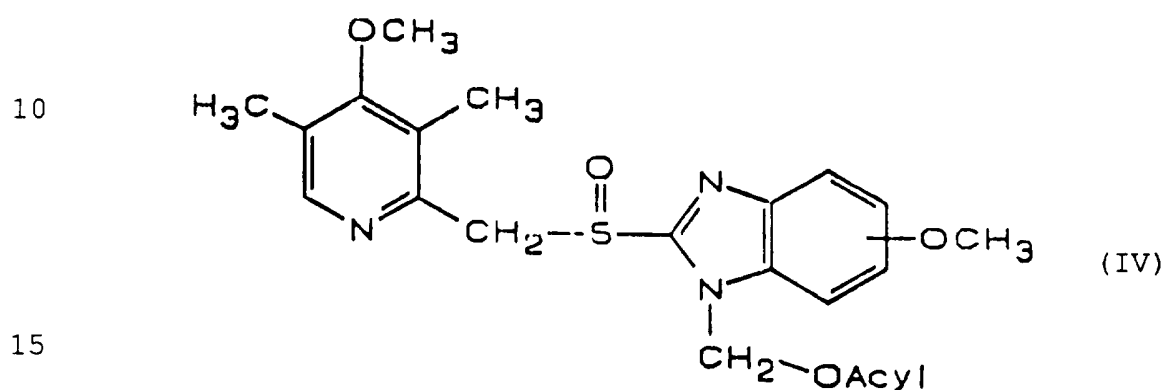
8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
10 tuo, kad atskiria diastereomerus chromatografija arba frakcine kristalizacija.

9. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
15 tuo, kad atlieka solvolizę šarminiame tirpale, susidedančiame iš bazės protoniniame tirpiklyje, tokiame kaip alkoholiai ir vanduo; arba iš bazės aprotoniniame tirpiklyje, tokiame kaip dimetilsulfoksidas arba dimetilformamidas.

10. Junginio pagal 1 punktą kristalinėje formoje gavimo
20 būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad produktą, gautą pagal 7 punkto būdą, neutralizuoja su neutralizuojančia medžiaga, kuri gali būti rūgštis arba esteris, toks kaip metilo formiatas, po to apdoroja baze nevandeniniame tirpale.

25
11. (+)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] -sulfinil] -1H-benzimidazolo natrio druskos ir (-)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-benzimidazolo natrio druskos jų
30 kristalinėje formoje gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (+)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] -sulfinil] -1H-benzimidazolo natrio druskos ir (-)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-benzimidazolo natrio druskos nevalytą produktą neutralizuoja,
35 po to apdoroja NaOH nevandeninėje terpėje.

12. (+)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-sulfinil]-1H-benzimidazolo ir (-)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo gavimo būdas, b e s i s k i r i a n -
 5 t i s tuo, kad atskiria IV formulės diastereomerinį esterį



kurioje Acyl reiškia chiralinę acilo grupę, tokią kaip
 20 mandeloilas, turinčią arba R, arba S konfigūraciją, ir
 kiekvieną atskirtą diastereomerą ištirpina šarminiame
 tirpale, kur aciloksimetilo grupę hidrolizuoja, kad
 būtų gautas optiškai grynas junginys po neutralizacijos
 su neutralizuojančia medžiaga, kuri gali būti rūgštis
 25 arba esteris.

13. Būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n -
 t i s tuo, kad diastereomerus atskiria chromatografija
 arba frakcine kristalizacija.

30

14. Būdas pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
 tuo, kad solvolizę atlieka šarminiame tirpiklyje,
 susidedančiame iš bazės protoniniame tirpiklyje,
 tokiame kaip alkoholiai arba vanduo; arba iš bazės
 35 aprotoniniame tirpiklyje, tokiame kaip dimetilsul-
 foksidas arba dimetilformamidas.

15. Junginys (+)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-sulfinil]-1H-benzimidazolas, gautas būdu pagal 12 punktą.
- 5 16. Junginys (-)-5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-sulfinil]-1H-benzimidazolas, gautas pagal 12 punktą.
- 10 17. Farmacinis preparatas, susidedantis iš aktyvaus ingrediento ir farmaciškai tinkamo nešėjo, b e s i s - k i r i a n t i s tuo, kad jo aktyvus ingredientas yra optiškai grynas junginys pagal bet kuri 1 - 6 punktą.
- 15 18. Optiškai grynį junginį pagal bet kuri iš 1 - 6 punktą, skirti naudoti terapijoje.
- 20 19. Optiškai gryną junginių pagal bet kuri 1 - 6 punktą panaudojimas farmacinių preparatų, skirtų skrandžio rūgšties sekrecijos inhibicijai, gamyboje.
- 25 20. Optiškai gryną junginių pagal bet kuri 1 - 6 punktą panaudojimas farmacinių preparatų, skirtų skrandžio-žarnyno uždegiminių ligų gydymui, gamyboje.
- 25 21. Junginys 6-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil] sulfinil]-1-[mandeloiloksimetil]]-1H-benzimidazolas.