

(19)



(10) **LT 3809 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3809**

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

(21) Paraiškos numeris: **IP1732**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 08 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 03 25**

(60) SU duomenys: **PCT/SE 90/00839, 1990 12 17**

(31, 32, 33) Prioritetas: **454048, 1989 12 20, US**

(72) Išradėjas:

Arne Elof Braendstroem, SE
Per Lennart Lindberg, SE
Gunnel Elisabeth Sunden, SE

(73) Patent savininkas:

AB Haessle, S-431 83 Moelndal, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

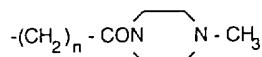
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,
Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Terapiškai aktyvūs fluoru pakeisti benzimidazolai, jų gavimo būdas ir panaudojimas

(57) Referatas:

Nauji I ir I' formulės, kuriose F yra 5 ar 6 pozicijoje, R abiejose formulėse yra grupė $-\text{CH}_2\text{OCOOR}_1$, R_1 - tiesus ar išsišakojęs alkilas, į kurio sudėtį įeina 1-6 anglies atomai, arba benzilas, arba R_1 yra grupė



LT 3809 B

$-(\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ arba $-(\text{CH}_2)_n - \text{SO}_3\text{H}$, kur $n = 1-6$, junginiai ir jų fiziologiškai priimtinos druskos, o taip pat tarpiniai produktai, farmacinės kompozicijos į kurių sudėtį tokie junginiai įeina kaip aktyvūs ingredientai, o taip pat nurodytų junginių panaudojimas medicinoje.

Šio išradimo tikslas - nauji junginiai ir jų terapiškai priimtinos druskos, slopinančios ekzogeniškai ar endogeniškai stimuliuojamą skrandžio rūgšties sekreciją, ko pasekoje juos galima panaudoti peptinės opos profilaktikai ir gydymui.

Šis išradimas taip pat apima pateikiamų junginių ir jų terapiškai priimtinių druskų panaudojimą skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimui žinduoliuose, įskaitant žmogų. Plačiaja prasme, šio išradimo junginiai gali būti naudojami su skrandžio rūgštimi susijusių uždegiminių virškinamojo trakto susirgimų, tokių kaip gastrito, skrandžio opos, dvylikapirštės žarnos opos, peptinio ezofagito ir Zolingerio-Elisono sindromo profilaktikai ir gydymui. Be to, nurodyti junginiai gali būti panaudoti kitų virškinamojo trakto susirgimų, kai reikalingas antisekrecinis efektas, gydymui, pavyzdžiui - gydant pacientus su kasos alcerogenine adenoma ir dideliu viršutinio virškinamojo trakto kraujavimu. Nurodytus junginius taip pat galima panaudoti intensyvios paciento priežiūros atvejais bei prieš- ir pooperacinių periodų metu, kad išvengti rūgšties aspiracijos ir stresinės opos. Nurodytus junginius taip pat galima panaudoti žinduolių, tame tarpe ir žmogaus, uždegiminių procesų profilaktikai ir gydymui, ypač tais atvejais, uždegimai kilę dėl lizociminių fermentų. Ypatingai reiktų paminėti tokius uždegimus kaip reumatoidinis artritas ir podagra. Šio išradimo junginius taip pat galima panaudoti ligų, susietų su medžiagų apykaitos sutrikimais kauluose, bei gleukomos gydymui. Išradimas taip pat apima farmacines kompozicijas, į kurių sudėtį kaip aktyvūs ingredientas įeina šiame išradime nurodyti junginiai arba jų terapiškai priimtinos druskos. Dar viena šio išradimo ypatybė yra ta, kad naujų junginių gavimo procese gaunami nauji tarpiniai junginiai, be to aukščiau nurodyti aktyvūs junginiai panaudojami medicininės paskirties farmacinių kompozicijų gavimui.

Šio išradimo pagrindinis specifinis tikslas yra aukšto biologinio prieinamumo junginių gavimas. Šio išradimo junginiai taip pat bus

chemiškai stabilūs neutralioje bei rūgščioje terpėje ir efektyviai slopins skrandžio rūgšties sekreciją. Biologinis prieinamumas nustatomas kaip dalinė ar procentinė įvestos junginio dozės dalis, pastoviai patenkanti į kraujo apytakos sistemą. Šiuo atveju efektyvumas nustatomas kaip ED50 reikšmė.

Benzimidazolo darinių panaudojimas skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimui aprašytas daugelyje patentinių dokumentų. Tarp jų galima paminėti tokius, kaip Didžiosios Britanijos patentai Nr.Nr. 1500043, 1525958, JAV patentai Nr.Nr. 4182766, 4255431, 4599347, 4555518, 4727150, 4628098, Europatentai Nr.Nr. 124495, 208452, 221041, 279149, 176308 ir "Derwent" referatas Nr. 87-294449/42. Benzimidazolo dariniai, siūlomi ypatingų uždegiminių virškinamojo trakto susirgimų profilaktikai ir gydymui, taip pat aprašyti JAV patente Nr. 4359465.

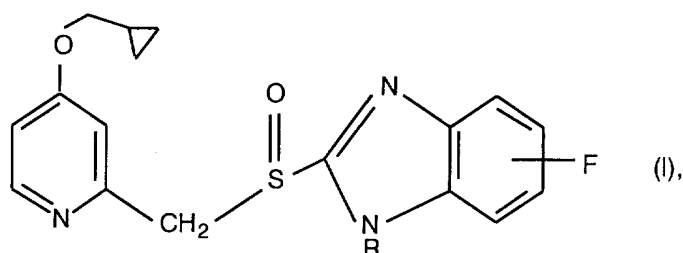
"Ankstesniame technikos lygyje" nurodyti junginiai yra efektyvūs skrandžio rūgšties sekrecijos inhibitoriai ir todėl juos galima panaudoti kaip vaistus nuo opos. Šių junginių efektyvumo padidinimui pageidautina, kad jie turėtų didesnę biologinę prieinamumą, tačiau išsaugotą didelį efektyvumą slopinant skrandžio rūgšties sekreciją, o taip pat didelį cheminį stabilumą neutralioje terpėje.

Tyrinėjant 2-[(piridinilmetil)-sulfinil]-1H-benzimidazolus buvo nustatyta, kad nei jų biologinis prieinamumas, nei efektyvumas ir stabilumas nėra pastovūs ir sunku surasti junginius, pasižyminčius visais trimis aukščiau išvardintais pranašumais. Šiandien žinomuose darbuose nėra nuorodų apie tai, kaip gauti junginius su visomis nurodytomis savybėmis.

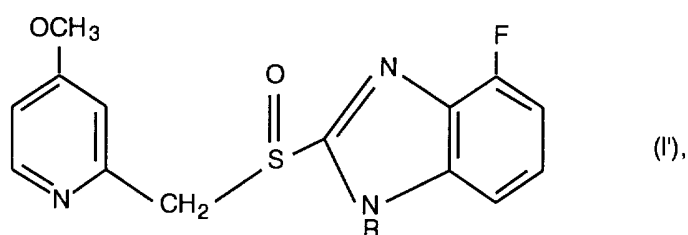
Nustatyta, kad šiame išradime aprašyti junginiai, į kurių sudėtį įeina stabilizuojanti, fermentiškai atskeliama grupė (žemiau pateiktose formulėse -grupė R), pasižymi ypatingai dideliu biologiniu prieinamumu ir tuo pačiu labai efektyvūs kaip skrandžio rūgšties inhibitoriai bei yra chemiškai pastovūs neutralioje ir rūgštinėje terpėje. Dėl šių junginių

cheminio stabilumo rūgščioje terpėje juos galima panaudoti preparatuose, skirtuose peroraliniam naudojimui ir gaunamuose vaistinių priemonių, nepadengtų enterosoliubiniu dangalu, forma.

Šio išradimo junginiai turi formulę I:



kurioje F yra 5 ar 6 pozicijoje ir formulę I':



kur R abiejose formulėse yra grupė $-\text{CH}_2 \text{OCOOR}^1$, o R^1 - tiesus ar išsišakojęs alkilas, į kurio sudėtį įeina 1-6 anglies atomai, arba benzilas,

arba R^1 yra grupė $-(\text{CH}_2)_n - \text{CON} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} \text{N} - \text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ arba $-(\text{CH}_2)_n - \text{SO}_3\text{H}$, kur $n=1-6$, o taip pat fiziologiškai priimtinos druskos, kuriose R^1 grupė, jei ji turi aminofunkciją, gali įeiti kaip amonio druska, savo sudėtyje turinti fiziologiškai priimtina antianijoną, o kai ji turi karboninės arba sulforūgšties grupę, tai gali įeiti kaip fiziologiškai priimtina antikatijoną turinti druska.

Pageidautini junginiai yra 4-fluor-2-[[4-metoksi-2-piridinil)]metil]sulfinil-1H-benzimidazol-1-ilmetiletilkarbonatas ir 5-fluor- bei 6-fluor-2-[[4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)]metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetiletilkarbonatas.

Aminofunkciją turinčios rūgščių druskos yra tokios mineralinių rūgščių, kaip HCl, HBr, H₂CO₄, H₃PO₄ ir t.t. arba tokių mono-, di- ar tribazių karboksirūgščių, kaip acto rūgštis, vyno rūgštis ar citrinos rūgštis, druskos. Karboksi- ar sulforūgšties druskos formos antikatijonai yra Na⁺, K⁺ arba N⁺ (R²)₄, kur R² - tiesus ar išsišakojęs alkilas, į kurio sudėtį įeina 1-4 anglies atomai.

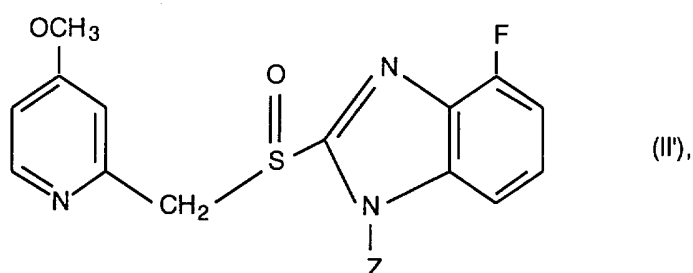
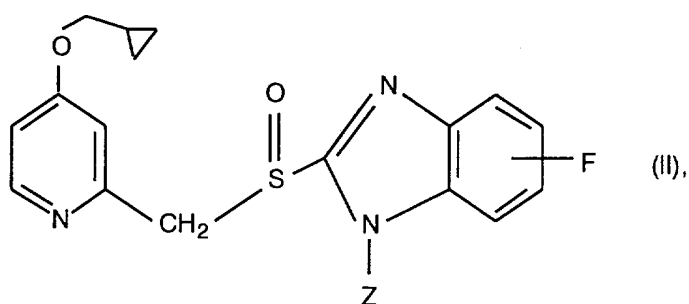
Šio išradimo junginiai sieros atome turi asimetrinį centrą, t.y. egzistuoja dviejų optinių izomerų (veidrodinių izomerų) pavidalu. Šis išradimas apima ir raceminius grynų veidrodinių izomerų mišinius (po 50% kiekvieno veidrodinio izomero mišinyje), ir mišinius, kuriuose veidrodinių izomerų kiekiai nevienodi. Į šį išradimą taip pat įeina tarpiniai junginiai bei nurodytų junginių gavimo būdai.

Šiame išradime nurodyti 5-fluor- ir 6-fluor-izomerai gali būti naudojami atskirai bei mišiniuose su lygiu ir nelygiu nurodytų izomerų santykiu.

Gavimas

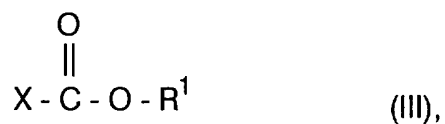
Šiame išradime nurodyti junginiai gali būti gauti sekančiais būdais:

a) I arba II formulės junginių reakcijos keliu



kur Z - arba metalo kationas, toks kaip Na^+ , K^+ , Li^+ ar Ag^+ , arba ketvirtinio amonio jonas, pvz., tetrabutilamonis, su alkilchlormetil-karbonatu ar benzilchlormetilkarbonatu;

b) II arba II' formulės junginių, kur Z - hidroksimetilas, jungimosi reakcijos su III formulės junginiais keliu



kur R^1 turi aukščiau nurodytą reikšmę, o X - Cl arba imidazolas arba p-nitrofenoksi-grupė, arba funkciškai ekvivalentiška grupė, kartu su tinkama baze, pvz., trietilaminu arba 4-N,N-dimetilaminopiridinu.

a) ir b) metodais reakcijos vykdomos atitinkamu būdu kartu su apsauginėmis dujomis ir be vandens. Tinkami tirpikliai yra tokie angliavandeniliai, kaip toluenas ar benzenas arba tokie halogeninti angliavandeniliai, kaip metilenchloridas ar chloroformas.

Reakciją galima vykdyti reakcijos mišinio temperatūroje, kuri yra diapazone nuo aplinkos temperatūros iki reakcijos mišinio virimo temperatūros.

c) Esterio R^1 pakaitale I ar I' formulės junginyje hidrolizės keliu, kai esanti karboksialkilinė grupė apsaugota kaip esteris.

Priklausomai nuo proceso sąlygų ir nuo pradinių medžiagų, galutiniai I ir I' formulės produktai gaunami arba neutralių medžiagų pavidalu arba druskų forma. Jonų mainų metodu arba panaudojant tokius bazinius agentus kaip šarmai, aminą turinčias rūgščių prisijungimo druskas žinomu būdu galima paversti laisvomis bazėmis. Organinių ir neorganinių rūgščių pagalba gautas laisvas bazes po to galima paversti į druskas. Bazių prisijungimo druskas junginių, į kurių sudėtį įeina karboksirūgštys, druskas atitinkamu būdu galima paversti į rūgštinę formą, o po to vėl paversti į terapiškai priimtina tinkamą druską, tokią kaip pvz., natrio ar kalio druska.

Gautus 5-fluor- ar 6-fluor-izomeras galima išskirti kristalizacijos ar chromatografijos būdu. Gautus racematus galima išskirti į grynus enantiomeras. Tai galima atlikti žinomais metodais, pvz., išskiriant iš raceminių diastereomerų druskų chromatografijos ar frakcinės kristalizacijos būdu.

a) panaudojamus metode tarpinius II ir II' formulės produktus galima gauti žinomais metodais, aprašytais žemiau.

Alkilchlormetilkarbonatą ir benzilchlormetilkarbonatą galima gauti iš atitinkamo alkoholio, paveikiant jį chlormetilformiatu piridino aplinkoje.

Tarpiniai II ir II' formulės produktai, kur Z - hidroksimetilas, gaunami atitinkamam benzimidazolo junginiui, į kurio sudėtį (N-1) pozicijoje įeina H, žemiau nurodytais būdais reaguojant su formaldehidu.

III formulės pradinės medžiagos gali būti gaunamos žinomais metodais; pvz., iš HOR^1 alkoholio, paveikiant jį fosgenu arba I, I' - karbonildiimidazolu, arba p-nitrofenilchlorformiatu.

c) panaudojami metode tarpiniai produktai gali būti gauti b) metodu, kur į R^1 įeina karboksialkilinė grupė, apsaugota kaip esteris.

Pradinės medžiagos, aprašytos tarpinių produktų gavimo pavyzdžiuose, gali būti gautos žinomais būdais.

Klinikiniam panaudojimui, šio išradimo junginiai yra paruošiami farmacinių kompozicijų, skirtų peroraliniam, rektaliniam, parenteraliniam ar kitiems vaistų įvedimo būdams, pavidalu. Į farmacinės kompozicijos sudėtį paprastai įeina šio išradimo junginys kartu su farmaciškai priimtiniu nešikliu. Toks nešiklis gali būti kietos medžiagos, pusiau kietos medžiagos ar skysto skiediklio forma, arba kapsulių pavidalu. Panašaus pobūdžio farmacinės kompozicijos taip pat įeina į šį išradimą. Paprastai aktyvaus junginio kiekis sudaro (0.1 - 95) % preparato svorio, (0.2 - 20) % svorio - parenteralinio naudojimo preparatams, (1 - 50) % svorio - peroralinio naudojimo preparatams.

Peroraliniam naudojimui skirtų farmacinių kompozicijų, į kurių sudėtį įeina šiame išradime aprašyti junginiai dozavimo vienetų forma, gavimui, pasirinktas junginys gali būti sumaišytas su kietu, miltelių pavidalo nešikliu, pvz., laktoze, sacharoze, sorbitu, manitu, krakmolu, amilopektinu, celiuliozės dariniais, želatinu ar kitu tinkamu nešikliu, kartu su stabilizuojančiomis medžiagomis, tokiomis kaip šarminiai junginiai, pvz., karbonatais, natrio, kalio, kalcio, magnio ir kt. hidroksidais ir oksidais, o

taip pat su tepalinėmis medžiagomis, tokiomis kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, natrio stearilfumaratas ir polietilenglikoliniai parafinai. Po to toks mišinys perdirbamas į granules arba presuojamas į tabletes. Granulės ir tabletės gali turėti enterosoliubilų dangalą, apsaugantį aktyvų junginį nuo rūgšties skatinamo irimo tiek laiko, kiek vaistinė forma lieka paciento skrandyje. Enterosoliubilus dangalas pasirenkamas iš farmaciškai priimtinių enterosoliubinių padengimo medžiagų, pvz., tokių kaip bičių vaškas, šelakas arba iš polimerų, sudarančių anijonines plėveles, pavyzdžiui, celiuliozės acetatftalato, hidroksipropilmetil-celiuliozės ftalato, dalinai metil-esterintos metakrilinės rūgšties polimerų ir panašių medžiagų, jeigu jos yra labiau tinkamos deriniui su tinkamu plastifikatoriumi. Į vaistinių formų dangalus galima pridėti įvairių dažančių medžiagų, kad tarp skirtingų tablečių galima būtų išskirti vaistines formas, pasižyminčias skirtingais aktyviais junginiais ar skirtingais aktyvaus junginio kiekiais.

Gaminant minkštas želatinines kapsules galima panaudoti šiame išradime aprašytų junginių, augalinio aliejaus, taukų ar kokių kitų minkštoms želatininėms kapsulėms tinkančių medžiagų mišinį. Minkštas želatinines kapsules taip pat galima padengti enterosoliubiliu dangalu kaip aprašyta aukščiau. Kietose želatininėse kapsulėse taip pat gali būti derinamas aktyvus junginys kartu su miltelinio nešikliu, tokiu kaip laktozė, sacharozė, sorbitas, manitas, bulvių krakmolai, amilopektinas, celiuliozės ar želatinos dariniai. Kaip aprašyta aukščiau, kietos želatininės kapsulės gali turėti enterosoliubilų dangalą.

Rektaliniam įvedimui skirtas vienetines dozes galima gaminti žvakučių pavidale, į kurių sudėtį įeina aktyvi medžiaga, sumaišyta su neutralia riebaline baze arba želatininių rektalinių kapsulių, savo sudėtyje turinčių aktyvios medžiagos ir augalinio aliejaus, parafininio aliejaus ar kitos tinkamos rektalinėms želatininėms kapsulėms medžiagos mišinį, forma, arba jas galima gaminti paruoštų naudojimui mikrokлизmų pavidalu, arba

mikrokлизмoms skirto sauso mišinio, ištirpinamo atitinkamame tirpiklyje prieš pat vartojimą, pavidalu.

Skystą preparatą, skirtą peroraliniam naudojimui, galima gaminti sirupų ar suspensijų pavidalu, pvz., tirpalų ar suspensijų, kurių sudėtyje yra nuo 0.2% iki 20% svorio aktyvaus ingrediento, pavidalu, kur kitos sudedamosios dalys - tai cukrus ar cukraus spiritai, o taip pat etanolio, vandens, glicerino, propilenglikolio ir/arba polietilenglikolio mišinys. Esant reikalui, tokiuose skystuose preparatuose gali būti dažančios medžiagos, aromatizuojančios medžiagos, sacharinas ir karboksimetilceliuliozė ar kiti tirštikliai. Peroraliniam naudojimui skirtus skystus preparatus taip pat galima gaminti sausų miltelių, kurie ištirpinami tinkamame tirpiklyje prieš pat vartojimą, pavidalu.

Parenteralinio naudojimo tirpalus galima gaminti kaip šio išradimo junginio tirpalus farmaciškai priimtinais tirpiklyje, pageidautina esant nuo 0.1% iki 10% koncentracijai pagal svorį. Šiuose tirpaluose taip pat gali būti stabilizatoriai ir/arba buferinės medžiagos, ir šie tirpalai gali būti gaminami ampulėse ar buteliukuose su skirtingomis dozėmis. Parenteraliniam naudojimui skirtus tirpalus galima gaminti taip pat ir sausų preparatų pavidalu ir ištirpinti juos tinkamame tirpiklyje prieš pat vartojimą.

Tipinė aktyvios medžiagos paros dozė priklausys nuo įvairių faktorių, pvz., nuo individualaus kiekvieno paciento poreikio, vaistų įvedimo būdo ir susirgimo. Kaip taisyklė, parenteralinio ir peroralinio įvedimo dozės svyruoja 5 - 500 mg aktyvios medžiagos diapazone per parą.

Išradimas iliustruojamas sekančiais pavyzdžiais.

1 pavyzdys4-fluor-2-[[4-metoksi-2piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetil-benzilkarbonato gavimas

Metilenchloride (10 ml) ištirpintas 4-fluor-2-[[4-metoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas (200 mg, 0.66 mol), tris minutes energingai maišytas su penkiamoliu formaldehido tirpalu (1 ml, 5 mmol). Po atskyrimo organinis sluoksnis džiovintas virš MgSO₄ ir filtruotas. Į mišinį pridėta trietilamino (0.091 ml, 0.66 mmol) ir lašintas 90% grynumo benzilchlorformiato (0.10 ml, 0.66 mmol) tirpalas metilenchloride (1 ml). Valandą laiko kambario temperatūroje mišinys maišytas ir po to išgarintas. Medžiaga išvalyta silikagelyje, eliuentu panaudotas metilenchlorido ir etilacetato mišinys (3:1), o gautas produktas iškristalintas iš etanolio ir gautas reikiamas junginys (išeiga 0.047 g, 15%). Šio junginio identiškumas su reikiamu junginiu nustatytas branduolių magnetinio rezonanso (BMR) būdu.

BMR duomenys pateikti žemiau.

2 pavyzdys4-fluor-2-[[4-metoksi-2piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetil-etilkarbonato gavimas

Į vandenyje (12 ml) ištirpintą NaOH (0.26 g, 6.5 mmol) maišant buvo pridėta 4-fluor-2-[[4-metoksi-2piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo (1.0 g, 3.3 mmol) ir rūgštaus tetrabutilamonio sulfato (1.1 g, 3.2 mmol). Apie penkias minutes mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje, o

po to tris kartus išekstrahuotas CH_2Cl_2 (20 ml). Po atskyrimo, fazė su CH_2Cl_2 džiovinta virš Na_2SO_4 , filtruota, tirpiklis išgarintas ir gautas aliejus. Aliejus ištirpintas toluene (30 ml). Į gautą medžiagą apsauginių dujų aplinkoje ir maišant pridėta bevandeniame toluene (3 ml) ištirpinto chloretilmetilkarbonato (0.68 g, negryna medžiaga). Visą naktį mišinys maišytas kambario temperatūroje. Toluenas išgarintas, o likęs aliejus chromatografuotas silicio dioksido kolonėlėje, eliuentu panaudojant etilacetatą. Kristalinant iš etilacetato dietilo eterio gautas reikiamas junginys (0.33 g, 25 %).

BMR duomenys pateikti žemiau.

3 ir 4 pavyzdžiai

5-fluor-2-[[[(4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetiletilkarbonato ir 6-fluor-2-[[[(4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetiletilkarbonato gavimas

Į I-hidroksimetil-5-fluor-2-[[[(4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo ir I-hidroksimetil-6-fluor-2-[[[(4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo neišvalytą 80 % grynumo mišinį (0.55 g, 1.2 mmol) metilenchloride (10 ml) sekančia tvarka buvo pridėta : trietilamino (0.20 ml, 1.4 mmol) ir etilchlorformiato (0.14 ml, 1.5 mmol), ištirpinto metilenchloride (4 ml). Po valandą trukusio mišinio maišymo kambario temperatūroje ir apsauginių dujų aplinkoje, metilenchloridas išgarintas. Likęs aliejus chromatografuotas silicio dioksido kolonėlėje, eliuentu panaudojant etilacetatą. Tokiu būdu, pageidaujami junginiai buvo gauti izomerų mišinio pavidalu (santykiu 1:1, išeiga 0.12 g, 18%).

BMR duomenys pateikti žemiau.

1 lentelė

Pvz. Nr.	Tirpiklis	BMR duomenys δ , m.d.
1	CDCl ₃ (300 MHz)	3.73 (c, 3H), 4.34 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 5.17 (c, 2H), 6.46 (c, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.03 - 7.11 (m, 1H), 7.30-7.44 (m, 7H), 8.35 (d, 1H)
2	CDCl ₃ (300 MHz)	1.30 (t, 3H), 3.80 (c, 3H), 4.20 (d, 2H), 4.90 (c, 2H), 6.40-6.50 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 8.40 (d, 1H)
3	CDCl ₃	0.30 (m, 2H), 0.60-0.65 (m, 2H), 1.20 (m, 1H),
ir	(300 MHz)	1.30 (m, 3H), 3.65-3.80 (m, 2H)
4		4.20 (m, 2H), 4.80 (c, 2H), 6.30-6.45 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 7.35 (dd, 0.5 H), 7.50 (dd, 0.5 H), 7.60 (dd, 0.5 H), 7.75 (dd, 0.5 H), 8.35 (d, 1H)

Tarpinių produktų gavimas

1.1. pavyzdys.

4-fluor-2-[[[4-metoksi-2piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo gavimas

4-fluor-2-[[[4-metoksi-2piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolas (1.31 g, 0.0045 mol) ištirpintas metilenchloride (60 ml). Pridėta vandenyje (10 ml) ištirpinto NaHCO_3 (0.76 g, 0.0090 mol) ir gautas mišinys atšaldytas iki $+2^\circ \text{C}$. Po to maišant lašinta metilenchloride ištirpinta 84 % meta-chlorperbenzoinė rūgštis (1.64 g, 0.0045 mol).

15 min. maišyta $+2^\circ \text{C}$ temperatūroje. Po atskyrimo organinis sluoksnis išekstrahuotas vandeniniu 0.20- moliniu NaOH tirpalu (2 x 25 ml, 0.010 mol). Dalyvaujant metilenchloridui (100 ml), vandeninių tirpalų kombinacija neutralizuota 0.1-moline HCl iki $\text{pH} = 7-8$. Po atskyrimo, vandeninis sluoksnis išekstrahuotas metilenchloridu, o organinių sluoksnių kombinacija džiovinta virš MgSO_4 . Išgarinus tirpalus gautas reikiamas produktas (1.06 g, 77 %).

BMR duomenys pateikti žemiau.

1.2. ir 1.3. pavyzdžiai.l-hidroksimetil-5-fluor-2-[[(4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo ir l-hidroksimetil-6-fluor-2-[[(4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo gavimas

5-fluor-2-[[(4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas (3.45 g, 10.0 mmol) ištirpintas metilenchloride (50 ml). Pridėta formaldehido tirpalo (5M, 10 ml, 50 mmol) ir dvi minutes mišinys energingai maišytas. Fazės atskirtos ir metilenchlorido tirpalas išdžiovintas natrio sulfatu, nufiltruotas ir tirpiklis išgarintas žemesnėje nei 30° C temperatūroje. Likutis - 80 % grynumo reikiamo junginio izomerų mišinys (santykis 1:1)- be gryninimo panaudotas sekančioje reakcijoje.

BMR duomenys pateikti žemiau.

1.4. pavyzdysl-hidroksimetil-4-fluor-2-[[(4-metoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo gavimas

4-fluor-2-[[(4-metoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas (1.6 g, 5.2 mmol) ištirpintas metilenchloride (50 ml). Metanolio pridėta tiek, kad tirpalas būtų skaidrus. Mišinys sumažintame slėgyje koncentruotas garintuve. Aliejaus likutis, kurio nepavyko iškristalinti, ištirpintas metilenchloride (30 ml). Į mišinį pridėta formaldehido tirpalo (5 M, 10 ml, 50 mmol) ir keturias minutes viskas energingai maišyta. Po atskyrimo, organinis sluoksnis džiovintas (Na₂SO₄) ir koncentruotas iki tol, kol mišinio tūris sumažėjo iki 10 ml. 15 min. kolba šaldyta, po to susidariusios

nuosėdos nufiltruotos ir praplautos šaltu metilenchloridu. Tokiu būdu gautas reikiamas junginys (1.1 g, 63 %).

BMR duomenys pateikti žemiau.

1.5. pavyzdys

4-ciklopropilmetoksi-2-metilpiridin-N-oksido gavimas

Į 55 % grynumo natrio hidridą (4.4 g, 0.1 mol) (praplautą petroleteriu) pridėta ciklopropilmetanolio (50 ml). Po to, maždaug 1 valandą, buvo pridedama 2-metil-4-nitropiridin-N-oksido (6.5 g, 0.042 mol) tirpalo ciklopropilmetanolyje (30 ml). Tamsiai rudas mišinys maždaug 1 valandą kaitintas iki 90° C temperatūros. Po to sumažintame slėgyje išdistiliuotas ciklopropilmetanolis ir į nuosėdas pridėta metilenchlorido (100 ml). Maždaug 30 min. mišinys maišytas, o po to filtruotas ir koncentruotas, ko pasekoje gauta 9.5 g negrynos medžiagos.

Negryna medžiaga išgryninta greitos chromatografijos silicio dioksido būdu, eliuentu panaudojant metilenchlorido ir metanolio mišinį (90:10), ko pasekoje gauti 4.0 g (53 %) gryno reikiamo junginio.

BMR duomenys pateikti žemiau.

1.6. pavyzdys

2-acetoksimetil-4-ciklopropilmetoksipiridino gavimas

4-ciklopropilmetoksi-2-metilpiridin-N-oksidas (3.8 g, 0.021 mol) ištirpintas acto rūgšties anhidride (10 ml) ir į gautą medžiagą lašintas iki 90 ° C pakaitintas acto rūgšties anhidridas (20 ml). Po lašinimo temperatūra pakelta iki 110 ° C ir šioje temperatūroje vieną valandą mišinys maišytas, o po to tirpiklis išdistiliuotas ir negrynas produktas panaudotas be gryninimo.

BMR duomenys pateikti žemiau.

1.7. pavyzdys

4-ciklopropilmetoksi-2-hidroksimetilpiridino gavimas

Į neišgrynintą 2-acetoksimetil-4-ciklopropilmetoksipiridiną pridėta NaOH (100 ml, 2M) ir mišinys inde 2 valandas kaitintas su grįžtamu šaldytuvu. Gautas mišinys išekstrahuotas metilenchloridu ir atskirtos fazės. Organinis sluoksnis išdžiovintas virš Na₂SO₄, filtruotas, tirpiklis išgarintas ir gauti 2.7g negryno reikiamo junginio. BMR duomenys pateikti žemiau. Negrynas produktas toliau naudotas be jokio gryninimo.

1.8. pavyzdys4-ciklopropilmetoksi-2-chlormetilpiridinhydrochlorido gavimas

93 % grynumo 4-ciklopropilmetoksi-2-hidroksimetilpiridinas (0.9 g, 0.0046 mol) ištirpintas metilenchloride (10 ml) ir atšaldytas iki 0° C. Į metilenchloridą (5 ml), esant 0° C temperatūrai, prilašinta SOCl₂ (0.5 ml, 0.0069 mol) ir 15 min. reakcijos mišinys maišytas kambario temperatūroje. Pridėta izopropanolio (0.5 ml) ir mišinys išgarintas iki gautas reikiamas produktas (0.68 g, 78 %).

BMR duomenys pateikti žemiau.

1.9. pavyzdys.5-fluor-2-[[4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo gavimas

Į metanolyje (25 ml) ištirpintą 5-fluor-2-merkpto-1H-benzimidazolą (0.88 g, 0.0051 mol) nurodyta tvarka pridėta vandenyje (1 ml) ištirpinto NaOH (0.2 g, 0.0051 mol) ir metanolyje (10 ml) ištirpinto 4-ciklopropilmetoksi-2-chlormetilpiridinhydrochlorido (0.91 g, 0.0046 mol). Mišinys įkaitintas iki virimo ir pridėta vandenyje (1 ml) ištirpinto NaOH (0.2 g, 0.005 mol), po to mišinys inde vieną valandą kaitintas su atgaliniu šaldytuvu. Po metanolio išgarinimo pridėta CH₂Cl₂ (75 ml) ir H₂O (50 ml), o pH pakelta iki 10. Mišinys energingai maišytas, fazės atskirtos, organinė fazė išdžiovinta virš Na₂SO₄ ir išgarinta. Gautas reikiamas produktas (1.25 g, 72 %).

BMR duomenys pateikti žemiau.

1.10 pavyzdys4-fluor-2-merkpto-1H-benzimidazolo gavimas

1,2-diamino-3-florbenzolas (1.6 g, 12.7 mmol) ir kalio etilksantogenatas (2.64 g, 16.5 mmol) ištirpintas etanolyje (25 ml) ir vandenyje (6 ml). Mišinys inde 14 valandų kaitintas su grįžtamu šaldytuvu, o po to koncentruotas garintuve. Pridėta vandens (20 ml) ir tirpalas parūgštintas dvimolekuline druskos rūgštimi. Nuosėdos nufiltruotos ir išdžiovintos. Tokiu būdu gautas reikiamas junginys (1.23 g, 58 %).

BMR duomenys pateikti žemiau.

1.11. pavyzdys.4-fluor-2-[[4-metoksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo gavimas

Į 4-fluor-2-merkpto-1H-benzimidazolo (1.15 g, 0.0068 mol) tirpalą metanolyje (60 ml) nurodyta tvarka pridėta vandenyje (3 ml) ištirpinto NaOH (0.54 g, 0.014 mol) ir metanolyje (20 ml) ištirpinto 4-metoksi-2-chlormetilpiridinhydrochlorido (1.32 g, 0.0068 mol). Valandą laiko mišinys inde kaitintas su grįžtamu šaldytuvu, o po to tirpalas išgarintas. Nuosėdose buvo fazės su metilenchloridu ir vandeniu. Po atskyrimo organinis tirpalas išdžiovintas virš MgSO_4 ir išgarintas, ko pasekoje gautas aliejus, kuris išvalytas silikagelyje (50 g), kur eliuentu panaudotas 1% metanolio tirpalas metilenchloride. Tokiu būdu gautas reikiamas junginys (1.35 g, 69 %).

BMR duomenys pateikti žemiau.

1.12 pavyzdys.5-fluor-2-[[[4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo
gavimas

5-fluor-2-[[[4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolas (1.25 g, 0.0036 mol) ištirpintas CH_2Cl_2 (40 ml). Pridėta vandenyje (20 ml) ištirpinto NaHCO_3 (0.6 g, 0.0072 mol) ir mišinys atšaldytas iki $+2^\circ\text{C}$ temperatūros. Maišant prilašinta CH_2Cl_2 (5ml) ištirpintos 84 % meta-chlorperbenzoinės rūgšties (0.73 g, 0.0036 mol). Penkiolika minučių buvo maišyta kambario temperatūroje. Abi fazės išskirtos ir į organinę fazę pridėta vandenyje (25 ml) ištirpinto NaOH (0.29 g, 0.0072 mol). Mišinys maišytas, fazės atskirtos, vandeninė fazė apdirbta noritu ("Norite") ir nufiltruota. Maišant prilašinta vandenyje (5 ml) ištirpinto metilformiato (0.45 ml, 0.0073 mol). Po ekstrahavimo CH_2Cl_2 ir džiovinimo virš Na_2SO_4 , tirpiklis išgarintas. Tokiu būdu buvo gautas reikiamas junginys (0.93 g, 69%).

BMR duomenys pateikti žemiau.

Toliau pateikiami tarpinių junginių analizės BMR būdu duomenys.

2 lentelė

Pvz. Nr.	Tirpiklis	BMR duomenys δ , m.d.
1.1.	CDCl ₃ (500 MHz)	3.65 (c, 3H), 4.55 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.25 (dt, 1H), 7.3-7.4 (pl., 1H), 8.35 (d, 1H)
1.2.	CDCl ₃	0.30 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 1.20 (m, 1H),
ir	(500 MHz)	3.60-3.80 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.80
1.3		(m, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.90 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 0.5 H), 7.15-7.20 (m, 0.5H), 7.20 (dd, 0.5H), 7.40 (dd, 0.5H), 7.50 (dd, 0.5H), 7.70 (dd, 0.5H), 8.15 (d, 1H)
1.4.	DMSO (300 MHz)	3.74 (c, 3H), 4.76 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 5.7-5.9, (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.1-7.2 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.33 (d, 1H).
1.5.	CDCl ₃ (500 MHz)	0.36 (m, 2H), 0.68 (m, 2H), 1.26 (m, 1H), 2.52 (c, 3H); 3.83 (d, 2H); 6.70 (dd, 1H) 6.77 (d, 1H), 8.16 (d, 1H)

Pvz. Nr.	Tirpiklis	BMR duomenys δ , m.d.
1.6.	CDCl ₃ (500 MHz)	0.37 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 2.16 (c, 3H), 3.87(d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 8.42 (d, 1H)
1.7.	CDCl ₃ (500 MHz)	0.36 (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 3.86 (d, 2H), 4.69 (c, 2H), 6.72 (dd, 1H), 6.78 (c, 1H), 8.33 (d, 1H)
1.8.	DMSO (300 MHz)	0.40 (m, 2H), 0.60 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 4.20 (d, 2H), 5.00 (c, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.70 (d, 1H)
1.9.	CDCl ₃ (500 MHz)	0.36-0.39 (m, 2H), 0.67-0.71 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 3.89 (d, 2H), 4.29 (c, 2H), 6.81 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H)
1.10	DMSO (500 MHz)	6.95 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.10 (dt, 1H)

Pvz. Nr.	Tirpiklis	BMR duomenys δ , m.d.
1.11	CDCl ₃ (500 MHz)	3.90 (c, 3H), 4.30 (c, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.90(d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.10 (dt, 1H), 7.2-7.4(pl., 1H), 8.50 (d, 1H)
1.12	CDCl ₃ (500 MHz)	0.22 (m, 2H), 0.60 (m, 2H), 1.10 (m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.30-7.90 (pl., 2H), 8.28 (d, 1H).

Geriausias dabar žinomas šio išradimo realizacijos būdas yra 3 ir 4 pavyzdžiuose aprašyto junginio panaudojimas.

Farmacinės kompozicijos, į kurių sudėtį kaip aktyvus ingredientas įeina šio išradimo junginys, iliustruojami sekančiomis sudėtimis.

Sirupas

Sirupas, į kurio sudėtį įeina 1 % (pagal svorį tūriui) aktyvios medžiagos, pagamintas iš sekančių ingredientų:

Junginys pagal 1 pavyzdį	1.0 g
Cukrus, milteliai	30.0 g
Sacharinas	0.6 g
Glicerinas	5.0 g

Tween®	1.0 g
Aromatizuojančios medžiagos	0.05g
96 % etanolis	5.0 g
Distiliuotas vanduo iki bendro tūrio	100 ml.

1 pavyzdyje aprašytas junginys tirpinamas etanolyje ir Tween®. Cukrus ir sacharinas ištirpintas 60 ml šilto vandens. Po aktyvaus junginio tirpalo atšaldymo, į jį buvo pridėtas cukraus tirpalas ir glicerinas, bei aromatizuojančios medžiagos tirpalas etanolyje. Mišinys atskiestas vandeniu iki galutinio 100 ml tūrio.

Tabletės

Tabletės, į kurių sudėtį įėjo po 50 mg aktyvaus junginio, pagamintos iš sekančių ingredientų:

I. 1 pavyzdyje aprašytas junginys	500 g
Laktozė	700 g
Metilceliuliozė	6 g
Akytas polivinilpirolidonas	50 g
Magnio stearatas	15 g
Natrio karbonatas	6 g
Distiliuotas vanduo	pagal poreikį
II. Hidroksipropilmetilceliuliozė	36 g
Polietilenglikolis	9 g
Dažantis titano dioksidas	4 g
Išvalytas vanduo	313 g

I. Miltelių pavidalo 1 pavyzdyje aprašytas junginys sumaišytas su laktoze ir metilceliuliozės ir natrio karbonato tirpalo pagalba granuliuotas. Drėgna masė persunkta per sietelį ir gautas granuliatas džiovintas krosnyje. Po džiovinimo granuliatas sumaišytas su polivinilpirolidonu ir magnio stearatu. Sausas mišinys supresuotas į formas tabletėms (po 10000 tablečių) ir kiekvienoje tabletėje buvo po 50 mg aktyvios medžiagos, o presavimas vyko tabletavimo mašinoje, kurios puansonų diametras 7 mm.

II. Buvo gaminamas hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietilenglikolio tirpalas išvalytame vandenyje. Po titano dioksido dispergavimo, tirpalas užpurkštas ant 1 tablečių, tam panaudojant tablečių padengimui skirtą prietaisą "Accela Cota"®, Manesty. Galutinis tabletės svoris buvo 125 mg.

Tirpalas vidiniam naudojimui

Medžiaga parenteraliniam intraveniniam naudojimui, kurios sudėtyje yra 4 mg aktyvaus junginio kiekvienam tirpalo mililitrui, paruošta iš sekančių ingredientų:

Tirpus šio išradimo aktyvus junginys

arba junginių mišinys	4 g
Polietilenglikolis	400 g
Etanolis	100 g
Sterilus vanduo	iki bendro tūrio 1000 ml

Aktyvus junginys arba junginių mišinys ištirpintas polietilenglikolyje ir etanolyje ir iki galutinio 1000 ml tūrio pridėta sterilaus vandens. Tirpalas nufiltruotas per filtrą, kurio skylių dydis 0.22 µm ir iš karto išpilstytas į sterilas 10 ml ampules. Ampulės hermetizuotos.

Kapsulės

Kapsulės, į kurių sudėtį įeina po 30 mg aktyvaus junginio, pagamintos iš sekančių ingredientų:

3 ir 4 pavyzdyje aprašytų junginių mišinys	300 g
Laktozė	700 g
Mikrokristalinė celiuliozė	40 g
Hidroksipropilceliuliozė	62 g
Išvalytas vanduo	pagal poreikį

Aktyvių junginių mišinys sumaišytas su sausais ingredientais ir granuluotas antriniu rūgštaus natrio hidrofosfato tirpalu. Drėgna masė išspausyta per ekstruderį, atskiriems jos gabaliukams suteikta sferinė forma, ir džiovinta džiovykloje su verdančiu sluoksniu. Po džiovinimo, rutuliukai padengti antru sluoksniu, kurio sudėtis pateikiama žemiau.

Padengimo tirpalas

Hidroksipropilmetilceliuliozės ftalatas	70 g
Cetilo spiritas	4 g
Acetonas	600 g
Etanolis	200 g

Galutinai padengti rutuliukai patalpinti į kapsules.

Žvakutės

Žvakutės gaminamos sulydymo būdu iš sekančių ingredientų (kiekvienoje žvakutėje yra po 40 mg aktyvaus junginio):

2 pavyzdyje aprašytas junginys	4 g
--------------------------------	-----

Vitepsolis H-15 ("Witepsol H-15")	180 g
-----------------------------------	-------

41° C temperatūroje aktyvus junginys maišytas su Vitepsoliu H-15 iki gauta homogeniška masė. Išlydyta masė buvo dedama į iš anksto paruoštus žvakučių įpakavimus. Grynas preparato svoris juose buvo po 1.84 g. Po atšaldymo įpakavimai kaitinant hermetizuoti. Kiekvienoje žvakutėje buvo 40 mg aktyvaus junginio.

Biologinis veikimasBiologinis prieinamumas

Analizuojamų pavyzdžių pasirinkimas

Su dviem skirtingomis gyvūnų rūšimis, žiurkėmis ir šunimis, atliktos to pačio junginio biologinio prieinamumo analizės rezultatai skyrėsi išmatavimo lygiu. Mes manome, kad labiau tinkamos biologinio prieinamumo analizei yra žiurkės. Šis pasiūlymas paremtas mūsų įsitikinimu, jog pagrindinis biologinį prieinamumą sąlygojantis faktorius yra medžiagų apykaita kepenyse ir kad medžiagų apykaita žmogaus kepenyse, tyrinėjamų junginių atžvilgiu, yra analogiška medžiagų apykaitai žiurkių patinų kepenyse (labiau panaši nei į žiurkių patelių ar šunų medžiagų apykaitą). Be to, biologinio prieinamumo analizės žiurkių

patinuose rezultatai, palyginus su analizės šunyse rezultatais, turės platesnį "panaudojimą", taigi procesų modelis žiurkių patino organizme leis tiksliau išaiškinti skirtingų junginių biologinio prieinamumo lygį. Kitais žodžiais, žiurkių patino medžiagų apykaitos analizės dėka nustatytas biologinis prieinamumas, palyginus su tų pačių junginių poveikio į šunį analizės rezultatais, duos geriausią žmogaus reakciją į įvairius junginius santykinio skirtumo įvertinimą.

Biologinio prieinamumo nustatymas

Biologinis prieinamumas nustatytas pagal žiurkės ir šuns organizmo elgsenos analizę, skaičiuojant plazmos koncentracijos kreivių dengiamų plotų (AUC) santykį pastovaus reakcijos stiprinimo nesukeliamam junginiui ir fermentiškai atskeliamai I ar I' formulės grupei, kur R pakeistas vandeniliu (toliau tekste - junginys A), esant 1) intraduodenaliniam šio išradimo junginio įvedimui (id įvedimas) ir 2) intraveniniam junginio A įvedimui (iv). Šis biologinio prieinamumo nustatymo metodas pripažintas mokslškai pagrįstu (pvz., žr. W.Rowland ir T.N.Tozer, Clinical Pharmacokinetics, 2nd ed., Lea & Febinger, London 1989, p. 42).

Duomenys pateikti 3 lentelėje.

Efektyvumas

Rūgšties sekrecijos slopinimo efektyvumas išmatuotas žiurkėje ir šunyje, abiejuose intraveniškai ir intraduodenaliai. Konkretaus junginio panaudojimo žmogaus gydymui efektyvumas, palyginus su šio junginio efektyvumo analizės gyvuliukuose rezultatais, yra maždaug tarpinis tarp

efektyvumo, išmatuoto žiurkių patinuose ir efektyvumo, išmatuoto bandymuose su šunimis. Efektyvumo duomenys pateikti 3 lentelėje.

Biologinė analizė

Skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimas sąmonės nepraradusiame žiurkių patinė

Analizė atlikta Sprague-Dawley veislės žiurkių patinuose. Skrandžio sulčių surinkimui ir bandomų medžiagų įvedimui į jų skrandį (ertmę) ir viršutinę dvylikapirštės žarnos dalį buvo įvestos fistulės su kaniulėmis. Po chirurginio fistulių įstatymo, gyvuliukams buvo duodamas 14 dienų reabilitacijos laikotarpis.

20 valandų prieš sekrecijos analizę gyvuliukai nemaitinti (tačiau vandens duota). Panaudojant kaniulę skrandis pakartotinai praplautas 6 ml Rindger-gliukoze, kuri įvesta po oda. 3.5 valandas rūgšties sekrecija buvo stimuliuojama pentagastrino (1.2 ml/val, po oda) ir karbacholo (atitinkamai 20 nmol/kg val. ir 110 nmol/kg val.) infuzija, be to tuo metu skrandžio išskyros surinktos 30 minučių intervalais. Bandomoji medžiaga arba nešiklis buvo įvedami intraveniškai arba intraduodenaliai po 1 ml/kg, praėjus 90 min. po stimuliacijos pradžios. Skrandžio sulčių mėginiai titruoti NaOH, 0.1 mol/l, iki pH pasiekė 7.0, o rūgšties išėiga buvo skaičiuojama kaip titruoto tirpalo tūrio ir koncentracijos santykis. Tolimesniuose skaičiavimuose buvo remiamasi vidutinėmis 4-5 žiurkių grupės reakcijomis. Rūgšties išėiga perioduose po bandomųjų medžiagų ar nešiklio įvedimo išreiškta kaip dalinės reakcijos, atspindinčios rūgšties išėigą 30 minučių laikotarpyje prieš įvedamo preparato dozei pasiekiant pilną tūrį. Slopinimo procentas apskaičiuotas iš dalinės reakcijos, iššaukiamos bandomu junginiu ar nešikliu. ED₅₀ reikšmė gauta grafiškai

interpoliuojant reakcijos priklausomybės nuo dozės logaritmo kreives arba išskaičiuota iš eksperimentų su vienkartinėmis dozėmis, priimant, kad visos reakcijos priklausomybės nuo dozės kreivės turi vienodą pasvirimo kampą. Analizės rezultatai paremti skrandžio rūgšties sekrecijos stebėjimais antros valandos po vaistų/nešiklio įvedimo metu.

Žiurkių patinų biologinis prieinamumas

Bandymai atlikti su suaugusiais Sprague-Dawley veislės žiurkių patiniais. Prieš parą iki eksperimentų vykdymo, visoms žiurkėms po narkoze į kaires karotines arterijas buvo įstatytos kaniulės. Žiurkėms, kurioms vaistai buvo įvedami intraveniškai, į jungo veną taip pat buvo įvestos kaniulės. (Žr. V.Popovic and P.Popovic, I. Appl. Physiol. 1960, 15 727-728). Žiurkėms, kurioms vaistai buvo įvedami intraduodenaliai, kaniulės taip pat įstatytos į viršutinę dvylikapirštės žarnos dalį. Išvadai iš kaniulių patalpinti į užpakalinę bandyminių gyvuliukų kaklo dalį. Po šių chirurginių operacijų žiurkės patalpintos atskirai viena nuo kitos, o prieš įvedant bandomąsias medžiagas joms neduota ėsti (tačiau duota gerti). Tiek intraveniškai, tiek intraduodenaliai įvedant preparatus, maždaug vieną minutę (2 ml/kg) buvo duodama ta pati dozė (4 μ mol/kg).

Laikotarpiuose iki 4 valandų po dozės įvedimo, kraujo mėginiai (0.1-0.4) g periodiškai buvo imami iš karotinės arterijos. Mėginiai kaip galima greičiau užšaldyti iki jų analizės.

Junginio A "koncentracija-laikas" kreivės ribojamas plotas, AUC, apskaičiuotas linijine trapecijų plotų formule ir ekstrapoliuotas iki begalinio laiko tarpo dalinant paskutinę nustatytą koncentraciją iš pašalinimo iš organizmo paskutinėje eksperimento stadijoje konstantos. Bendras junginio A biologinis prieinamumas (F, %) po intraduodenalinio šio išradimo I formulės junginių įvedimo buvo skaičiuojamas taip:

$$F (\%) = \frac{AUC(junginioA)_{id(šioi\šradimojunginys)}}{AUC(junginioA)_{iv(junginysA)}} \times 100$$

Skrandžio rūgšties sekrecija ir biologinis prieinamumas eksperimentuose su sąmonės nepraradusiais šunimis

Panaudoti abiejų lyčių šunys. Junginių ar nešiklių įvedimui jiems buvo įstatytos fistulės ir skrandžio išskyrių surinkimui kanuliuota ventrikuliarinė fistulė.

18 valandų iki sekrecinių išskyrių tyrimo gyvuliukams neduota ēsti, tačiau sočiai duota gerti. Skrandžio sulčių sekrecija stimuliuota keturių valandų histamino dihidrochlorido (12 ml/val.) infuzija, kurios dozė sudarė 80 % maksimalios to gyvuliuko sekrecijos reakcijos dozės, o skrandžio sultys, kurios išsiskyrė sekančiuose po to 30 minučių perioduose, surinktos. Bandoma medžiaga ar nešiklis buvo įvedami intraveniškai arba intraduodenaliai (po 0.5 ml kiekvienam bandyminio gyvuliuko kilogramui) praėjus valandai po histamino infuzijos pradžios. Skrandžio sulčių rūgštingumas nustatytas titruojant iki pH=7.0 ir paskaičiuota rūgšties išeiga. Rūgšties išeiga skrandžio sekrecijos surinkimo perioduose po bandomos medžiagos arba nešiklio įvedimo išreikšta kaip dalinės rūgšties išeigos 30 minučių periode prieš pasiekiant maksimalią įvedamo junginio dozę reakcijos. Slopinimo procentas paskaičiuotas iš dalinės reakcijos, kurią iššaukia bandomas preparatas ar nešiklis. ED₅₀ reikšmės gautos grafiškai interpoliuojant reakcijos priklausomybės nuo dozės logaritmo kreives, arba išskaičiuotos iš eksperimentų su vienkartinėmis dozėmis, priimanč, kad visos reakcijos priklausomybės nuo dozės kreivės turi vienodą pakrypimo kampą esant visiems bandomiems junginiams. Visi

rezultatai, išdėstyti aprašyme, paremti rūgšties išeiga antros valandos po dozės įvedimo metu.

Kraujo mėginiai bandomo junginio koncentracijos plazmoje analizei buvo imami intervaluose iki 3 valandų po dozės įvedimo. 30 minučių bėgyje po surinkimo plazma išskirta ir užšaldyta, o vėliau analizuota. Junginio A AUC ("plazmos koncentracija-laikas" kreivės ribojamas plotas) ekstrapoliuotas iki begalinio laiko tarpo, išskaičiuojant jį pagal linijinę trapecijų plotų formulę. Bendras junginio A biologinis prieinamumas (F %) po intraduodenalinio šio išradimo junginių įvedimo paskaičiuotas pagal formulę, nurodytą bandymų su žiurkėmis aprašyme.

Cheminis stabilumas

Šio išradimo junginių cheminis stabilumas nusistovėjo kinetiškai prie žemos koncentracijos, 37° C temperatūroje, vandeniniame buferiniame tirpale, esant skirtingoms pH reikšmėms. 3 lentelėje pateikti duomenys atspindi skilimo pusperiodį ($t_{1/2}$) prie pH=7 - tai periodas, per kurį suskyla pusė pradinės medžiagos ir dešimtprocentinio suskilimo periodas (t_{10}) prie pH=2 - tai periodas, per kurį suskyla 10 % pradinės medžiagos.

3 lentelė

Biologinės analizės ir stabilumo duomenys

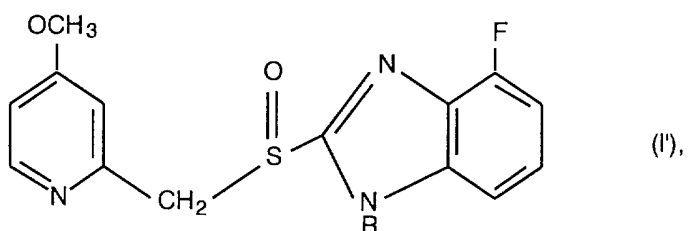
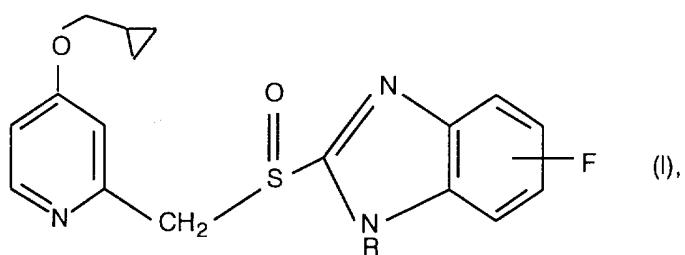
Bandomo junginio gavimo pavyzdžio Nr.	Rūgšties sekrecijos slopinimas prie id įvedimo, ED50 $\mu\text{mol/kg}$		Biologinis prieinamumas, F(%)		Cheminis stabilumas prie pH=7 pH=2 ($t_{1/2}$) ($t_{10\%}$)	
	Šuo	Žiurkė	Šuo	Žiurkė	h	h
1	-	-	-	-	-	2
2	1.3 ^{a)}	-	67	149	16	3
3 ir 4	2.0	-	77 ^{b)}	-	21	5

a) Šuo 1 1.5 $\mu\text{mol/kg}$ - 55 %Šuo 2 1.5 $\mu\text{mol/kg}$ - nėra efektoED₅₀ nustatytas pagal vieno šuns analizės rezultatus.

b) Vertinimas pagal vieno šuns analizės rezultatus.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. I ir I' formulės junginiai



kuriose F yra 5 ar 6 padėtyje, ir

R abiejose formulėse yra grupė $-\text{CH}_2\text{OCOOR}^1$, kurioje R^1 - tiesus ar išsišakojęs alkilas, į kurio sudėtį įeina 1-6 anglies atomai, arba benzilas,

arba R^1 yra grupė $-(\text{CH}_2)_n - \text{CON} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ | \quad | \\ \text{---} \quad \text{---} \end{array} \text{N} - \text{CH}_3$,

$-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$ ar $-(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_3\text{H}$, kur $n = 1-6$, o taip pat fiziologiškai priimtinos jų druskos.

2. I formulės junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 4-fluor-2-[[4-metoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetiletilkarbonatas.

3. I formulės junginių pagal 1 punktą mišinys, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 5-fluor- ir 6-fluor-2-[[4-ciklopropil-metoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetiletilkarbonatų mišinys.

4. Junginys pagal 1punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra hidrochlorido pavidale.

5. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į jos sudėtį kaip aktyvi sudedamoji dalis įeina junginys pagal 1 punktą.

6. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti gydymui.

7. Junginys pagal 1 punktą, skirtas žinduolių, įskaitant ir žmogų, skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimui.

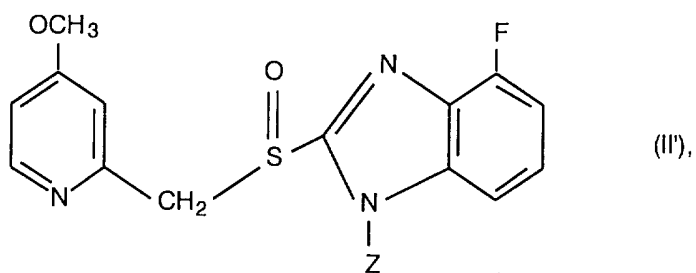
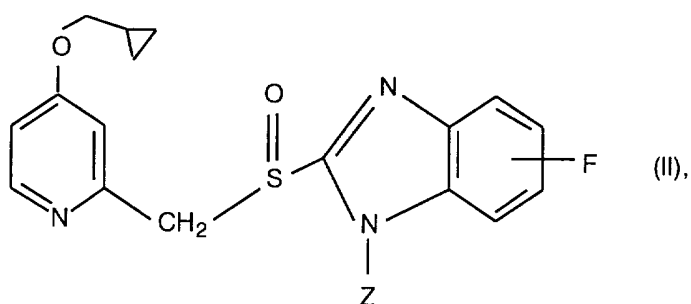
8. Junginys pagal 1 punktą, skirtas žinduolių, įskaitant ir žmogų, virškinamojo trakto uždegiminių susirgimų gydymui.

9. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas žinduolių, įskaitant žmogų, skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimui skirtų medikamentų gamybai.

10. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas žinduolių, įskaitant žmogų, virškinamojo trakto uždegiminių susirgimų gydymui skirtų medikamentų gamybai.

11. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad:

a) vykdoma II ar II' formulės junginių reakcija



kuriose Z - arba toks metalo katijonas kaip Na^+ , K^+ , Li^+ arba Ag^+ , arba ketvirtinio amonio jonas, tokio kaip tetrabutilamonio, su alkilchlormetilkarbonatu ar benzilchlormetilkarbonatu, arba

b) vykdoma II ar II' formulės junginių reakcija, kur Z - hidroksimetilas, su III formulės junginiu



kurioje R^1 turi aukščiau nustatytą reikšmę, o X - tai Cl ar imidazolas ar p-nitrofenoksi-grupės arba funkciškai ekvivalentiška grupė, arba

c) vykdoma esterio R^1 pakaitale hidrolizė į I ar I' formulės junginius, kai esama karboksilinė grupė apsaugota kaip esteris, gaunant I ar I' formulės junginį, kuris, esant reikalui, po to gali būti paverstas druska ar grynu izomeru.

12. 1-hidroksimetil-5-fluor-2-[[4-ciklopropil-metoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas ir 1-hidroksi-metil-6-fluor-2-[[4-ciklopropil-metoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas.

13. 1-hidroksimetil-4-fluor-2-[[4-metoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas.