

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3810**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 401/12,**
A61K 31/415

(21) Paraiškos numeris: **IP1685**

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

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

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

(60) SU duomenys: **PCT/SE 87/00546, 1987 11 20 SU 4614294, 1989 05 19**

(31,32,33) Prioritetas: **8604998, 1986 11 21, SE 8605551, 1986 12 23, SE 8704049,**
1987 10 16,
SE

(72) Išradėjas:

Tomas Boerje Alminger, SE
Rolf Axel Bergman, SE
Per Lennart Lindberg, SE
Gunnel Elisabeth Sunden, SE
Hans Bundgaard, SE

(73) Patent savininkas:

AB Haessle, S-431 83 Moelndal, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

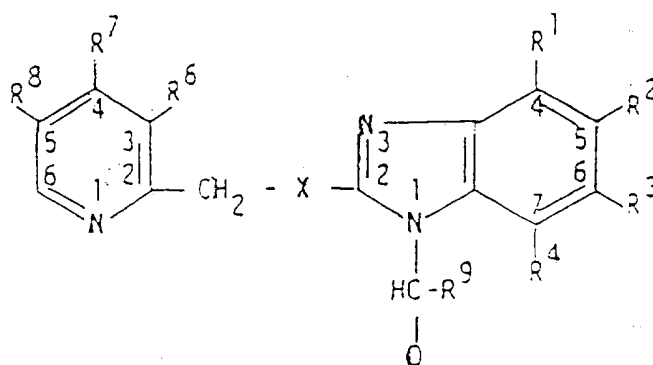
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji benzimidazolo dariniai, jų gavimo būdas ir farmacinė kompozicija su jais

(57) Referatas:

LT 3810 B



(I)

Nauji formulės (I) junginiai, farmacinės kompozicijos, turinčios šiuos junginius kaip aktyvų ingredientą, ir junginių panaudojimas medicinoje.

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

Išradimas susijęs su jame aprašytų junginių, ypač terapinai priimtinių jų druskų, panaudojimu žinduoliams ir žmonėms skrandžio rūgšties sekrecijai inhibuoti. Platesne prasme, išradime aprašyti junginiai gali būti panaudoti skrandžio ir žarnyno uždegimų, su skrandžio rūgštingumu susijusių žinduolių ir žmonių ligų, tokių kaip gastritas, skrandžio opa, dvylikapirštės žarnos opa ir stemplės atoslūgis, profilaktikai ir gydymui. Be to, junginiai gali būti panaudoti, gydant kitus skrandžio ir žarnyno sutrikimus, kai norima sukelti antisekrecinį efektą, pav., pacientams, sergantiems gastrinoma arba ūmiu skrandžio ar žarnyno kraujavimu. Jie taip pat gali būti panaudoti pacientų intensyviai gydymui prieš arba pooperaciniame periode, kad sutrukdyti rūgšties ištraukimą ir opų susidarymą. Išradimas taip pat susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, turinčiomis kaip aktyvų ingredientą bent vieną išradime aprašytą junginį ar terapiškai priimtina jo druską. Be to, išradimas susietas su tokių naujų junginių gavimo būdais, naujomis tarpinėmis medžiagomis šių junginių gavimui ir su aktyvių junginių panaudojimu ruošiant farmacinės kompozicijas aukščiau nurodytiems medicininiams tikslams.

Benzimidazolo dariniai, skirti skrandžio rūgščių sekrecijos inhibicijai, aprašyti daugelyje patentų, tarp kurių paminėtini GB 1 500 043, GB 1 525 958, US 4 182 766, EP 0 005 129 ir BE 890 024. Benzimidazolo dariniai, pasiūlyti skrandžio ir žarnyno kai kurių uždegimo formų gydymui ir profilaktikai, aprašyti patente EP-A-O 045 200.

N-Pakeisti-2-(piridilalkilensulfinil)benzimidazolai aprašyti patente EP-A-O 176 308.

Kai kuriais gydymo atvejais būtina, kad junginys labai
 5 gerai tirptų vandenyje, pav., naudojant injekcijas į
 veną ar raumenis, kada dozė turi būti ištirpinama mažame kiekyje vandens. Tam, be abejonės, būtinas geras tirpumas vandenyje. Vienok ši savybė dažnai suteikia
 10 junginiui pranašumą ir kitais atvejais, pav., preparatuose, įvedamuose per burną.

Anksčiau aprašyti junginiai pasižymi nedideliu tirpumu vandenyje, o tai neleidžia pagaminti tokius koncentruotus vandeninius tirpalus, kurie reikalingi intra-
 15 veninėms ir raumenų injekcijoms. Pav., junginiai, pateikti Europos patente (publikacijos Nr. 0176308), aprašančiame N-pakeistus benzimidazolo darinius, turi žemą tirpumą vandenyje ir nėra tinkami aukščiau minėtam naudojimui.

20 Buvo nustatyta, kad junginiai formulės I yra efektyvūs skrandžio rūgšties sekrecijos inhibitoriai žinduoliams ir žmonėms, ir kad minimi junginiai I pasižymi neįtikėtinai aukštu tirpumu vandenyje, palyginus su anksčiau
 25 žinomais junginiais.

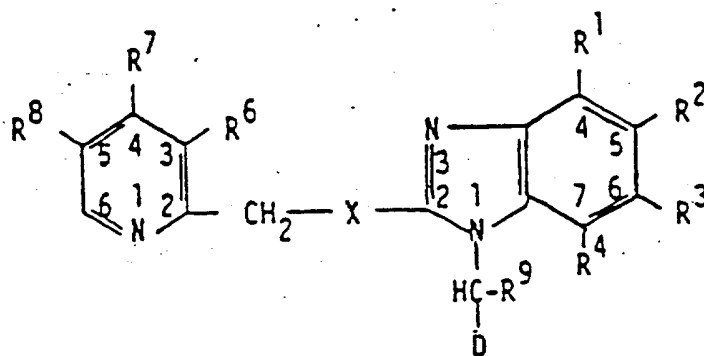
Išradime aprašyti junginiai, kuriuose X yra SO, pasižymi didesniu cheminiu stabilumu vandeniniuose tirpaluose esant tokiems pH, kada pasireiškia optimalus sta-
 30 bilumas, palyginus juos su atitinkamais N-1 nepakeistais junginiais prie tokių pačių pH. Kai kurie išradime aprašyti junginiai pasižymi išskirtinai aukštu cheminiu stabilumu tirpaluose. Dėl to junginiai formulės I yra ypatingai tinkami parenteraliniam įvedimui,
 35 ypač intraveniniam ir į raumenis. Didelis tirpumas ir cheminis stabilumas daro išradime aprašytus junginius

tinkamais ir kuriems jų įvedimo būdams, tokiems kaip, pavyzdžiui, per burną ar tiesiąją žarną.

Išradime aprašyti formulės junginiai formulės I:

5

10



I

15

ir jų fiziologiškai priimtinos druskos,

kur

20

X yra -S- arba -SO-;

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

(a) H

25

(b) alkilas, turintis 1-8, ypač 1-6 anglies atomus

(c) alkoksigrupė, turinti 1-8, ypač 1-6 anglies atomus

30

(d) alkoksialkilas, turintis 1-3 anglies atomus kiekvienoje alkilo grupėje

35

(e) alkoksialkoksigrupė, turinti 1-3 anglies atomus kiekvienoje alkilo grupėje

(f) halogenas

- (g) -CN
- (h) -CF₃
- 5 (i) -NO₂
- (j) -COR¹⁰
- 10 (k) alkiltiogrupė, turinti 1-6 anglies atomus alkilo dalyje
- (l) alkilsulfinilas, turintis 1-7 anglies atomus alkilo dalyje
- 15 (m) aril-tio, -sulfinil, -sulfonil, -sulfoniloksi, -oksisulfonil, -sulfonamido ar -aminosulfonilgrupė, kur kiekviena arilo grupė gali būti pakeista 1-3 pakaitais, tais pačiais ar skirtingais - halogenu, CF₃, (1-5C)-alkilu ar (1-5C)alkoksi, pasirinktinai
- 20 (n) arilalkilas ar arilalkoksigrupė, turintys 1-6 anglies atomus alkilo ir alkoksi dalyje, kur arilo dalis gali būti pakeista 1-3 pakaitais, tais pačiais ar skirtingais, pasirinktinai halogenu, CF₃, (1-5C)alkilu ir (1-5C)-alkoksigrupe
- 25 (o) arilas ar ariloksi, kur kiekviena arilo grupė gali būti pakeista 1-3 pakaitais, tais pačiais ar skirtingais, pasirinktinai halogenu, CF₃, (1-5C)alkilu ir (1-5C)-alkoksigrupe
- 30 (p) halogenalkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus, ir 1-11, ypatingai 1-6 halogeno atomus
- 35 (q) hidroksialkilas, turintis 1-6 anglies atomus

(r) R^1 ir R^2 , R^2 ir R^3 arba R^3 ir R^4 kartu su gretimais anglies atomais benzimidazolo žiede sudaro vieną ar daugiau 5-, 6- ar 7-narius žiedus, kurių kiekvienas gali būti sotus ar nesotus, ir gali turėti 0-3 heteroatomus, pasirinktinai N, S arba O, kur kiekvienas žiedas gali būti pakeistas 1-10, tinkamiausiai 1-6 arba 1-4 pakaitais, pasirinktinai alkilo grupėmis su 1-3 anglies atomais ir halogenu, arba du ar keturi iš paminėtų pakaitų kartu sudaro

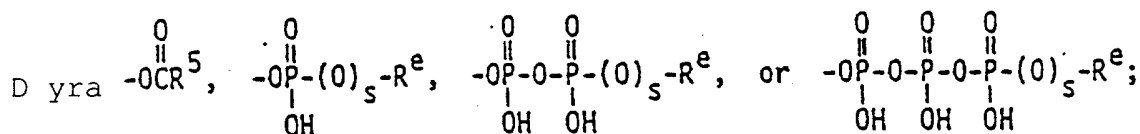
10



15

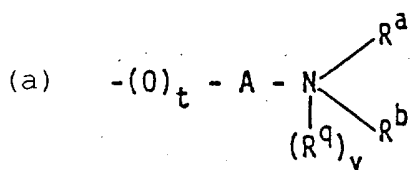
vieną arba dvi oksogrupes ($-\text{C}-$), kur, jeigu R^1 ir R^2 , R^2 ir R^3 arba R^3 ir R^4 kartu su gretimais benzimidazolo žiedo anglies atomais sudaro du žiedus, žiedai gali kondensuotis vienas su kitu;

20

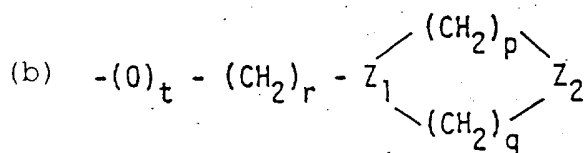


25

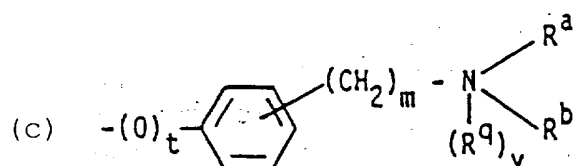
R^5 yra



30

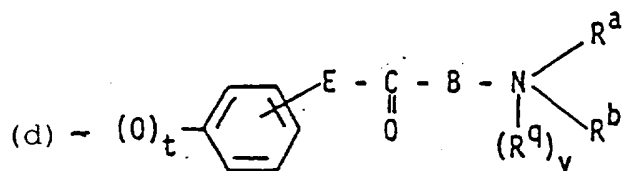


35



kur pakaitas fenilo grupėje yra meta- arba para-
padėtyje,

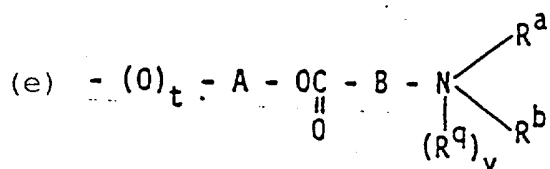
5



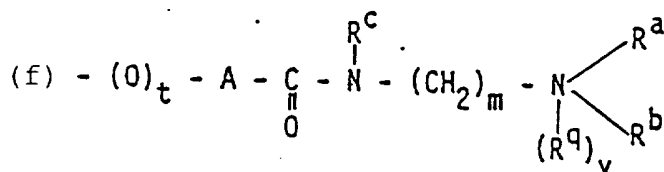
10

kur pakaitas fenilo grupėje yra meta- arba para-
padėtyje,

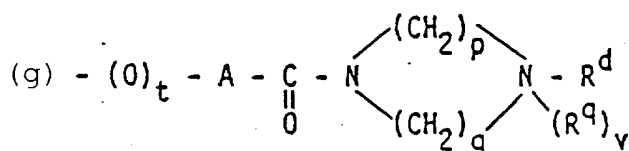
15



20

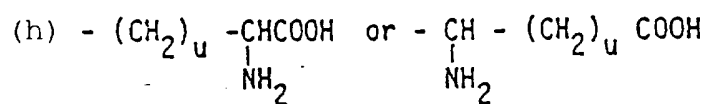


25



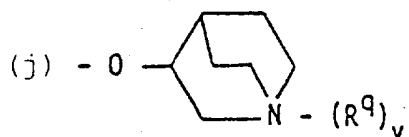
30

35



- (i) mono- arba dikarboksipakeista 2-, 3- ar 4-piridinil, mono- arba dikarboksipakeista 2-, 3- ar 4-piridiniloksigrupė

5



R⁶ yra (a) H

10

(b) alkilas, turintis 1-8, ypatingai 1-6 anglies atomus

(c) alkoksigrupė, turinti 1-8, ypatingai 1-6 anglies atomus

15

(d) halogenas

R⁸ yra (a) H

20

(b) alkilas, turintis 1-8, ypatingai 1-6 anglies atomus

(c) alkoksigrupė, turinti 1-8, ypatingai 1-6 anglies atomus

25

(d) halogenas

(e) arilalkilas, turintis alkile 1-4 anglies atomus

30

R⁷ yra (a) H

(b) alkilas, turintis 1-7 anglies atomus

35

(c) alkoksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus

- (d) alkoksialkilas, turintis 1-3 anglies atomus kiekvienoje alkilinėje dalyje
- 5 (e) alkoksialkoksigrupė, turinti 1-3 anglies atomus kiekvienoje alkilinėje dalyje
- 10 (f) ariloksigrupė, kur arilo grupė gali būti pakeista 1 ar 2 pakaitais, tais pačiais ar skirtingais - halogenu, CF_3 , (1-3C)alkilu arba (1-3C)alkoksi, pasirinktinai
- 15 (g) arilalkilas arba arilalkoksigrupė, turintys 1-7 anglies atomus alkilinėje ir alkoksidalyje, atitinkamai, kur arilo dalis gali būti pakeista 1 arba 2 pakaitais, tais pačiais arba skirtingais - pasirinktinai halogenu, CF_3 , (1-3C)alkilu arba (1-3C)alkoksigrupė
- 20 (h) alkeniloksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus alkenilo dalyje
- (i) alkiniloksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus alkinilo dalyje
- 25 (j) alkiltiogrupė, turinti 1-7, geriausiai 1-3 anglies atomus alkilo dalyje
- (k) ariltio arba arilalkiltiogrupė, turinti 1-3, geriausia 1 anglies atomą alkilo dalyje
- 30 (l) dialkilaminogrupė, turinti 1-7, geriausia 1-3 anglies atomus kiekvienoje alkilo dalyje
- (m) morfolinas
- 35 (n) piperidinas

(o) N-metilpiperazinas

(p) pirolidinas

5 (q) floralkoksigrupė, turinti 2-5 anglies atomus
ir 1-9 floro atomus

arba R^6 ir R^7 , arba R^7 ir R^8 kartu su gretimais piridino
žiedo atomais sudaro 5- arba 6-narių sotų ar nesotų
10 žiedą, kuris gali turėti deguonį, sierą arba iš dalies
alkilintą azoto atomą;

R^9 yra (a) vandenilis

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

R^{10} yra (a) alkilas, turintis 1-6 anglies atomus

(b) alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus

20

(c) arilas;

A yra (a) tiesus arba šakotas (1-8C)alkilenas

25 (b) (3-7C)cikloalkilenas

(c) (4-9C)alkilenas, turintis cikloalkileno grupę;

B yra (a) $-(CH_2)_m-$

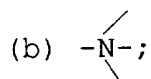
30

(b) $-CH-$;



35 E yra (a) $-O-$ arba (b) $-NH-$;

Z_1 yra (a) $-\underset{\diagdown}{\overset{\diagup}{CH}}-$



Z_2 yra (a) $\text{-CH}_2\text{-}$

5 (b) $\text{-NR}^d(\text{R}^q)_v\text{-}$

(c) -S-

(d) -O- ;

10

R^a , R^b , R^c ir R^q yra tie patys arba skirtingi, pasirinktinai iš

(a) H

15

(b) (1-6C)alkilas;

R^e yra (a) H

20

(b) (1-6C)alkilas

(c) aril(0-3C)alkilas, kur arilo grupė pasirinktinai pakeista 1-3 pakaitais, tais pačiais ar skirtingais - halogenu, CF_3 , NO_2 , (1-5C)alkilu ir (1-5C) alkoksi;

25

R^f yra aminorūgšties šoninė grandinė;

m yra sveikas skaičius 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 arba 8;

30

p yra sveikas skaičius 1, 2, 3 arba 4;

q yra sveikas skaičius 1, 2, 3 arba 4;

35

r yra sveikas skaičius 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8;

s yra sveikas skaičius 0 arba 1;

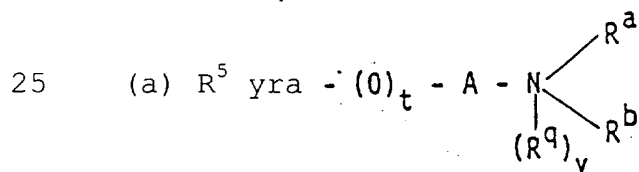
t yra sveikas skaičius 0 arba 1;

u yra sveikas skaičius 1 arba 2;

5 v yra sveikas skaičius 0 arba 1;

ir kur grupė D, kai turi vieną arba dvi karboksilines grupes, arba fosforą turinčią grupę, paprastai yra mono-, di-, tri- arba tetra- joninių druskų, turinčių fiziologiškai priimtina katijoną, formoje, arba, kai jos sudėtyje yra amino grupė, gali būti amonio druskos ($v=1$; azotas turi teigiamą krūvį) su fiziologiškai priimtinu anijonu formoje, arba laisvo amino formoje ($v=0$). Tuo atveju, kai R^5 yra asparagininės rūgšties ($u=1$) arba glutamininės rūgšties ($u=2$) šoninė grandinė, kaip h), R^5 taip pat gali būti cviterjoninėje formoje, su išlyga, kad

(1) A yra (3-7C)cikloalkilenas arba (4-9C)alkilenas, turintis cikloalkileninę grupę, kai kartu išpildomos sekančios sąlygos:



(b) R^a yra H, (1-3C)alkilas

30

(c) R^b yra H, (1-3C)alkilas

(d) v yra 0, arba R^q yra H ir v yra 1

35 (2) Vienas arba abu R^6 ir R^7 yra halogenas, kai R^7 yra dialkilaminas, morfolinas, piperidinas, N-metilpiperazinas ar pirolidinas.

Savaime suprantama, kad sąvokos "alkilas" ir "alkoksigrupė" apima tiesias, šakotas ir ciklines struktūras, tame tarpe cikloalkilalkilines ir cikloalkilalkoksi, atitinkamai.

5

Anglies atomų skaičius duotame radikale yra išde-
talizuotas arba specialiai nurodomas, arba pateikiamas
sutrumpinta forma skliausteliuose, pav., (1-3C)alkilas.

- 10 Išradime aprašyti sulfoksidai turi asimetrinį sieros
atomą, t.y. šie junginiai egzistuoja kaip du optiniai
izomerai (enantiomerai), arba jeigu jie turi vieną ar
daugiau asimetrinių anglies atomų, junginiai turi dvi
ar daugiau diastereomerinių formų, kiekviena iš kurių
15 egzistuoja dviejose enantiomerinėse formose.

- Tiek grynai enantiomerai, tiek raceminiai mišiniai (50%
kiekvieno enantiomero) ar paprastai jų mišiniai taip pat
yra šio išradimo tikslas, t.y., išradimas apima visas
20 galimas diastereomerines formas (grynus enantiomeras ar
raceminius mišinius).

- Išradime aprašyti junginiai, turintys sulfidų struktūrą
(X=S) gali būti asimetriniai dėl vieno ar daugiau
25 asimetrinių anglies atomų buvimo, kaip aprašyta aukš-
čiau. Skirtingos galimos diastereomerinės formos, taip
kaip ir grynai enantiomerai ir raceminiai mišiniai, yra
šio išradimo tikslas.

- 30 Tinkamiausios junginių formulės I grupės yra:

1. Junginiai, kuriuose X yra -SO-.

2. Junginiai, kuriuose X yra -S-.

35

3. Junginiai, kuriuose R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 yra tie patys
arba skirtingi, pasirinktinai vandenilis, (1-4C)al-

kilas, (5-6C)-cikloalkilas, (1-4C)alkoksi, (1-2C)alkoksi (1-2C)alkilas, (1-2C)alkoksi (1-2C)alkoksi, halogenas, CF_3 , (2-4C)alkanoilas, arilkarbonilas, (1-2C)alkoksikarbonilas, aril(1-3C)alkoksi, arilas, halogen
5 (1-4C)alkoksi, hidroksi(1-4C)alkilas, (2-4C)-alkanoil
(1-3C)alkilas, arba kuriuose R^2 ir R^3 kartu su žiedo
anglies atomais sudaro 5- ar 6-narių sotų, turintį
deguonį arba karbociklinį žiedą, galimai pakeistą 1-6
pakaitais, vienodais ar skirtingais - pasirinktinai ha-
10 logenu, (1-2C)-alkilu arba kur du iš pakaitų kartu
sudaro oksogrupę.

4. Junginiai, kuriuose R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 yra vienodi arba
skirtingi - pasirinktinai halogenas, (1-4C)alkilas,
15 (1-4C)alkoksi, (1-2C)-alkoksi(1-2C)alkilas, floras,
 CF_3 , (2-4C)alkanoilas, (1-2C)-alkoksikarbonilas, flor
(1-4C)alkoksi, hidroksi(1-4C)alkilas, arba kuriuose R^2
ir R^3 sudaro grupę $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCF}_2\text{O}-$, $-\text{OCF}_2-\text{CHFO}-$ arba
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COC}(\text{CH}_3)_2-$.

20 5. Junginiai, kuriuose R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 yra vienodi arba
skirtingi - pasirinktinai vandenilis, metilas, etilas,
izopropilas, t-butilas, metoksi, etoksi, metoksimeti-
las, etoksimetilas, floras, triflormetoksi, tetraflor-
25 etoksi, hidroksimetilas, arba kuriuose R^2 ir R^3 sudaro
grupę $-\text{OCF}_2\text{O}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COC}(\text{CH}_3)_2$ arba $-\text{OCH}_2\text{O}-$.

6. Junginiai, kuriuose R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 yra vienodi arba
skirtingi - pasirinktinai vandenilis, t-butilas, metok-
30 si, etoksi, metoksimetilas, etoksimetilas, floras, tri-
flormetoksi, tetrafloretoksi, hidroksimetilas arba hid-
roksietilas.

7. Junginiai, kuriuose R^1 ir R^4 yra vandenilis, R^2 ir R^3 -
35 pasirinktinai t-butilas, metoksi, metoksimetilas, flo-
ras, triflormetoksi, hidroksimetilas ir hidroksietilas.

8. Junginiai, kuriuose R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 yra vandenilis, alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, arba alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus.
- 5 9. Junginiai, kuriuose R^1 ir R^4 yra H ir R^2 ir R^3 yra alkoksigrupės, turinčios 1-3 anglies atomus.
- 10 10. Junginiai, kuriuose R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 yra vandenilis.
- 10 11. Junginiai, kuriuose R^1 ir R^4 yra alkoksigrupės, turinčios 1-3 anglies atomus, ir R^2 ir R^3 yra H arba hidroksialkilas, turintis 1-3 anglies atomus.
- 15 12. Junginiai, kuriuose R^1 , R^3 ir R^4 yra H ir R^2 yra OCH_3 .
13. Junginiai, kuriuose R^1 , R^2 ir R^4 yra H ir R^3 yra OCH_3 .
- 20 14. Junginiai, kuriuose R^7 yra vandenilis, alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus.
- 25 15. Junginiai, kuriuose R^7 yra pakeista ariloksi arba arilalkoksigrupė.
16. Junginiai, kuriuose R^7 yra alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus.
- 30 17. Junginiai, kuriuose R^9 yra H arba CH_3 , ypatingai H.
18. Tinkamiausi pakaitai benzimidazolo žiedo 1-padėtyje yra tie, kur R^9 yra H ir D, išvardinti žemiau sekančioje lentelėje 1.
- 35 19. Junginiai, kuriuose D yra $\begin{array}{c} O \\ || \end{array} -OCR^5$.

20. Junginiai, kuriuose D yra $-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{OC}}-\text{A}-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-\text{R}^d$,
ypatingai jų druskos su rūgštimis.

5

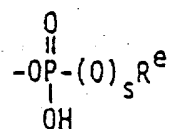
21. Junginiai, kuriuose D yra $-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{OC}}\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$ arba

10

$-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{OC}}\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$, ypatingai jų druskos su rūgštimis.

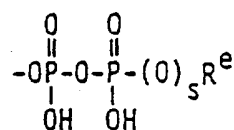
15

22. Junginiai, kuriuose D yra ypatingai jų šarminės druskos.



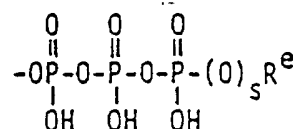
20

23. Junginiai, kuriuose D yra ypatingai jų šarminės druskos.



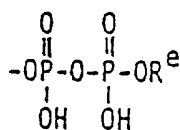
25

24. Junginiai, kuriuose D yra ypatingai jų šarminės druskos.



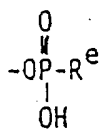
30

25. Junginiai, kuriuose D yra ypatingai jų šarminės druskos.

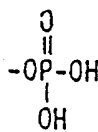


35

27. Junginiai, kuriuose D yra ypatingai jų šarminės druskos.

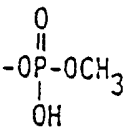


28. Junginiai, kuriuose D yra ypatingai jų šarminės druskos.



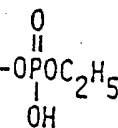
5

29. Junginiai, kuriuose D yra ypatingai jų šarminės druskos.



10

30. Junginiai, kuriuose D yra ypatingai jų šarminės druskos.



15

31. Junginiai, kuriuose R^e yra galimai pakeista arilo grupė.

32. Tinkamiausios benzimidazolo struktūros yra: nepakeista ir pakeistos 5-metoksi- ir 6-metoksigrupėmis.

20

33. Tinkamiausi piridino fragmentai yra: 3,5-dimetil-4-metoksi-, 3-metil-4-metoksi-, 5-etil-4-metoksi-, 4-metoksi-, 4-etoksi-, 4-izopropoksi-, 3,5-dimetil, 3,4-dimetil-, 4,5-dimetil-, 3-metil-4-(2,2,2-triflor)etoksi-, 3,4-dimetoksi-, 4,5-dimetoksi-, 3-metil-4-etiltio-, 3-metil-4,5-dimetoksi-, 3,4,5-trimetil-, 3-etil-4-metoksi-, 3-n-propil-4-metoksi-, 3-izopropil-4-metoksi-, 3-t-butyl-4-metoksi-pakeistas piridinas.

25

30

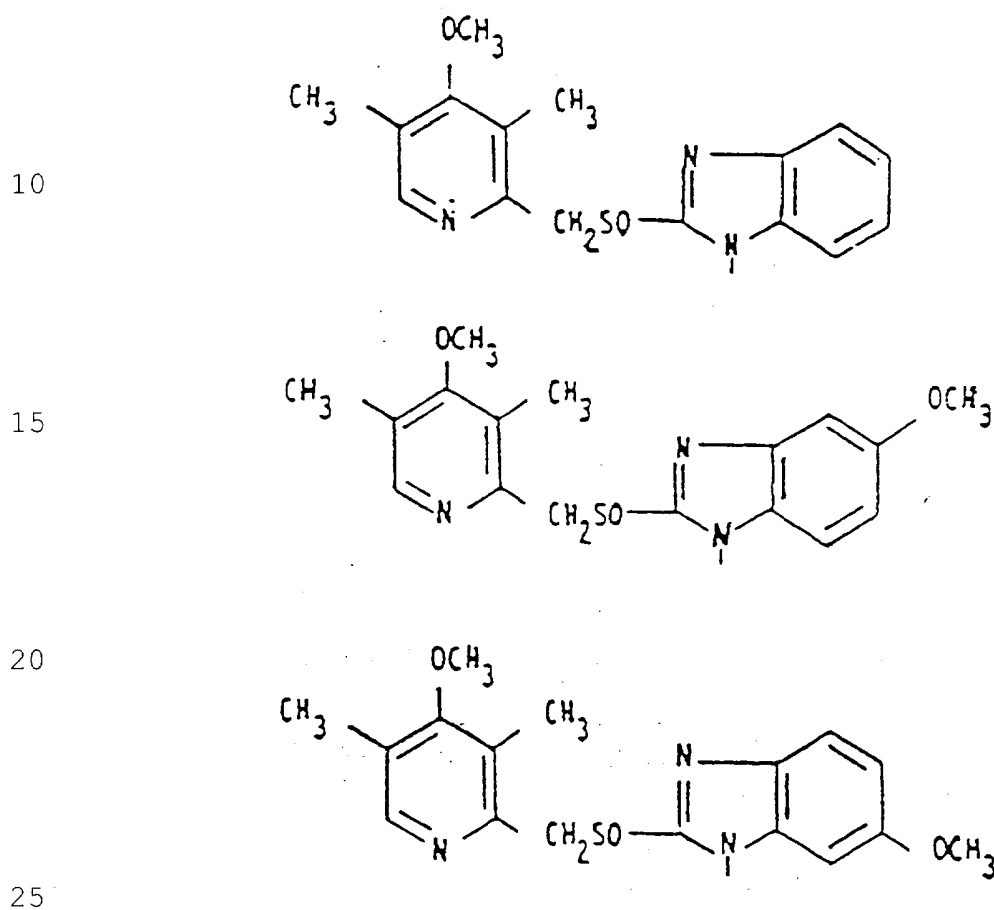
34. Ypatingai tinkami piridino fragmentai yra pakeistas 3,5-dimetil-4-metoksi-, 3-metil-4-metoksi-, 3-etil-4-metoksi-, 3-izopropil-4-metoksi-, 4-metoksi-, 4-etoksi- ir 4-izopropoksi-, ypatingai 3,5-dimetil-4-metoksigrupė piridinas.

35

35. Papildomi tinkami junginiai gauti, kombinuojant nurodytas tinkamiausias reikšmes su kai kuriais ar visais

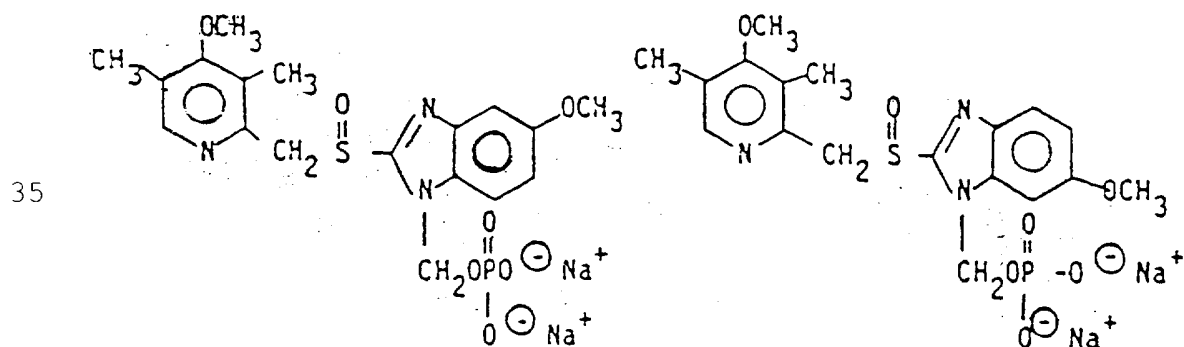
radikalais X ir R^1-R^{10} , kaip nurodyta aukščiau išvardintose grupėse 1-34.

36. Tinkamiausi piridinilmetilsulfinilbenzimidazolo fragmentai yra

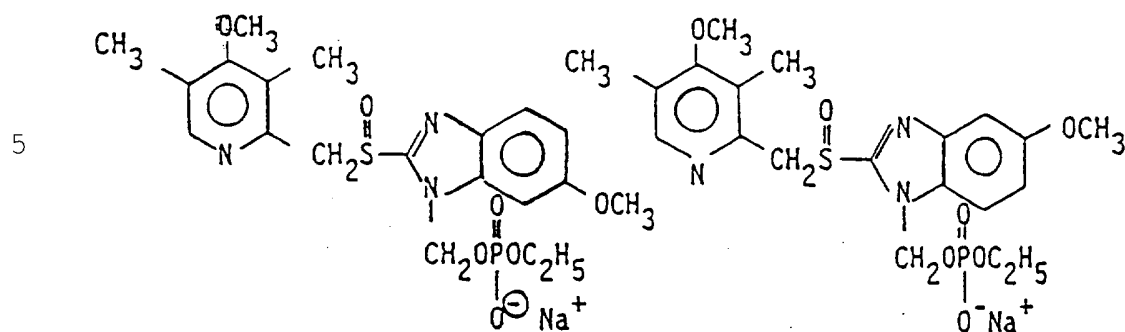


37. Tinkamiausios radikalų R^6 ir R^8 grupės yra H, CH_3 , C_2H_5 , $n-C_3H_7$, $i-C_3H_7$ ir $t-C_4H_9$.

38. Tinkamiausi išradime aprašyti junginiai yra



39. Kiti tinkami išradime aprašyti junginiai yra



Toliau pateikiami iliustraciniai įvairių radikalų formulėje I pavyzdžiai. Jie taikytini įvairiems radikalams, priklausomai nuo anglies atomų, priskirtų kiekvienam radikalui, skaičiaus.

15

Alkilo grupė R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e ir R^f apibrėžimuose iliustruojama metilu, etilu, n-propilu, izopropilu, n-butilu, izobutilu, t-butilu, n-pentilu, n-heksilu, ciklopropilu, ciklopentilu, cikloheksilu, ciklopropilmetilu, ciklopentilmetilu, ciklopentiletilu ir cikloheksilmetilu. Žemesnės alkilo grupės, turinčios 1-4 anglies atomus, yra ypatingai tinkamos.

20

25

Alkoksigrupė R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 ir R^{10} apibrėžimuose iliustruojama metoksi, etoksi, n-propoksi, izopropoksi, n-butoksi, i-butoksi, s-butoksi, t-butoksi, n-pentoksi, i-pentoksi, n-heksoksi, ciklopropoksi, ciklopentoksi, cikloheksoksi, ciklopropilmetoksi, ciklopentilmetoksi, ciklopentiletoksi ir cikloheksilmetoksigrupe. Žemesnės alkoksigrupės yra tinkamiausios, ypatingai turinčios 1-4 anglies atomus, iš kurių bevelijamos turinčios 1-3 anglies atomus, t.y. metoksi, etoksi, n-propoksi arba izopropoksigrupė.

30

35

Halogenas R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 ir R^8 apibrėžimuose yra chloras, bromas, fluoras ir jodas, geriausiai chloras, bromas ir fluoras.

5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ir R^7 radikaluose, nurodančiuose alkiltio- arba alkilsulfinilo grupes, kaip alkilas geriausi yra žemesnieji alkilai, iš kurių tinkamiausi yra turintys 1-4 anglies atomus, pav., metiltio, metilsulfinil, etiltio, etilsulfinil, izopropiltio, n-butilsulfinil
10 arba izobutiltiogrupė.

Tinkamiausia arilo grupė R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^{10} ir R^e radikaluose yra grupė iki 10 anglies atomų, ypatingai bevelijant grupes iki 6 anglies atomų, pav., fenilo grupė.
15

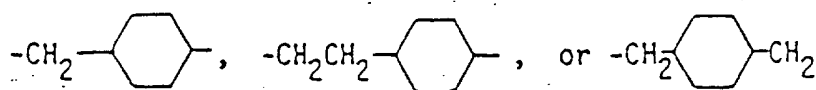
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ir R^7 radikaluose, apibrėžiančiuose ariloksi ar ariltiogrupes, tinkamiausias arilas yra iki 10 anglies atomų, geriausiai iki 6, pav., fenoksi arba
20 feniltiogrupė.

Tinkamiausios arilalkilo, arilalkoksi ir arilalkiltio- grupės, esančios radikaluose R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 ir R^e , turi iki 10 anglies atomų arilo grupėje. Ypatingai bevelytinos yra grupės, turinčios 6 anglies atomus
25 arile ir 1-3 anglies atomus alkilo ar alkoksi grupėje, atitinkamai, pav., fenilmetil, feniletil, fenilmetoksi, feniletoksi, fenilpropil, fenilizopropoksi, fenilme- tiltio ir feniletiltiogrupės.

30

Bevelijama grupė "(4-9C)alkilenas, turintis cikloalki- leno grupę", esanti A dalyje, yra

35



5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ir R^7 , nurodantys alkoksialkilo arba alkoksialkoksi grupę, iliustruojami metoksimetilo, metoksietilo, metoksipropilo, etoksimetilo, etoksietilo, propoksietilo, metoksimetoksi, metoksietoksi, metoksi-propoksi, etoksietoksi ir propoksietoksigrupėmis.

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

Žiedinės struktūros, sudaromas R^1 ir R^2 , R^2 ir R^3 , R^3 ir R^4 , iliustruoja $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,
15 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{COCH}_2\text{CO}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{SCH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $\text{OCF}_2\text{O}-$, $-\text{OCF}_2\text{CHFO}-$, $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{O}-$.

20 Tinkamiausi R^6 ir R^7 arba R^7 ir R^8 , žymintys 5- ar 6-narių sotų ar nesotų žiedą, yra sotus karbociklinis žiedas arba sotus žiedas, turintis 4-oje piridino padėtyje deguonį arba sierą, pav., $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ arba $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

25 Tinkamiausi R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 , žymintys halogenalkoksigrupę, yra žemesnieji halogenalkoksiradikalai. Pačios tinkamiausios yra žemesniosios fluoralkoksi ar fluor-chloralkoksigrupės, pav., OCF_3 , OCHF_2 , OCF_2CHF_2 , OCF_2CF_3 , OCF_2Cl , OCH_2CF_3 .

30 R^7 , žymintis fluoralkoksigrupę, iliustruojamas OCH_2CF_3 , $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ir $\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$.

35 R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 , žymintys hidroksialkilo grupę, iliustruojami CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ir $(\text{CH}_2)_4\text{OH}$.

Tinkamiausia R^7 , žyminti dialkilaminogrupę, yra $(CH_3)_2$ arba $-N(C_2H_5)_2$.

5 R^f , kuris žymi aminorūgšties šoninę grandinę, yra, pav., alanino CH_3 arba glutamininės rūgšties $(CH_2)_2COOH$ grupės.

10 Junginių, apibrėžiamų pagrindine formule I ir turinčių asimetrinį centrą, tiek grynai enantiomerai, tiek raceminiai mišiniai, taip pat yra šio išradimo tikslas.

15 Tolesni pavyzdžiai, iliustruojantys radikalų struktūrą formulėje I, pateikti kituose pavyzdžiuose ir specifinių junginių sąrašuose.

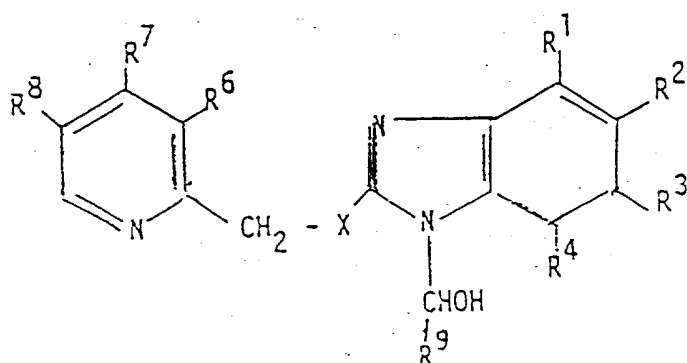
Galima manyti, kad formulės I junginiai metabolizuojasi prieš pasireiškiant jų efektui. Toks metabolizmas gali vykti benzimidazolo žiedo 1-pozicijos N-pakaite. Dar daugiau, įtikėtina, kad išradime aprašytų junginių, 20 kuriuose X yra S, antisekrecinis aktyvumas pasireiškia po jų metabolizmo į junginius, kuriuose X yra SO.

Junginys formulės I, kuriame D yra R^5COO , gali būti gautas

25

A. Reaguojant junginiui formulės II

30



II

35

kuriame R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ir X yra tokie patys, kaip formulėje I, su junginiu formulės III



III

- 5 arba jo aktyvuotu dariniu, kuriame R^5 yra tokie patys, kaip apibrėžti formulėje I.

10 Junginio formulės II reakcija su junginiu formulės III atliekama tiesiogiai, dalyvaujant dicikloheksilkarbodiimidui ir, jeigu reikia, N,N-dimetilaminopiridinui (DMAP), arba su aktyvuota junginio III forma, tokia kaip rūgšties chloranhidridas arba mišrus anhidridas ar karbonatas.

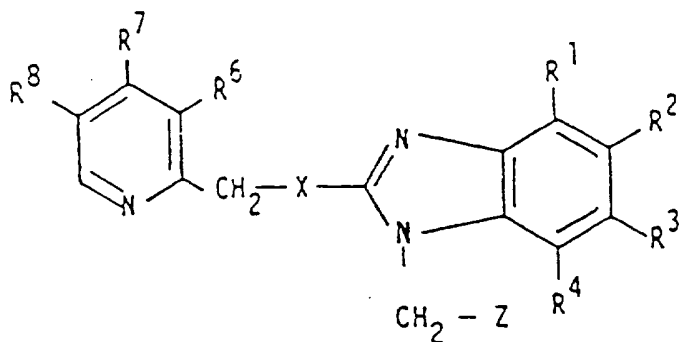
15 Tinkamiausi tirpikliai yra angliavandeniliai, tokie kaip toluolas ir benzolas, arba halogeninti angliavandeniliai, tokie kaip metileno chloridas ir chloroformas, arba poliariniai tirpikliai, tokie kaip acetonas, dimetilformamidas (DMF), acetonitrilas, tetra-
20 hidrofuranas (THF) ir piridinas.

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

25

B. Formulės I junginiams, kuriuose R^9 yra H, reaguojant junginiui formulės IV

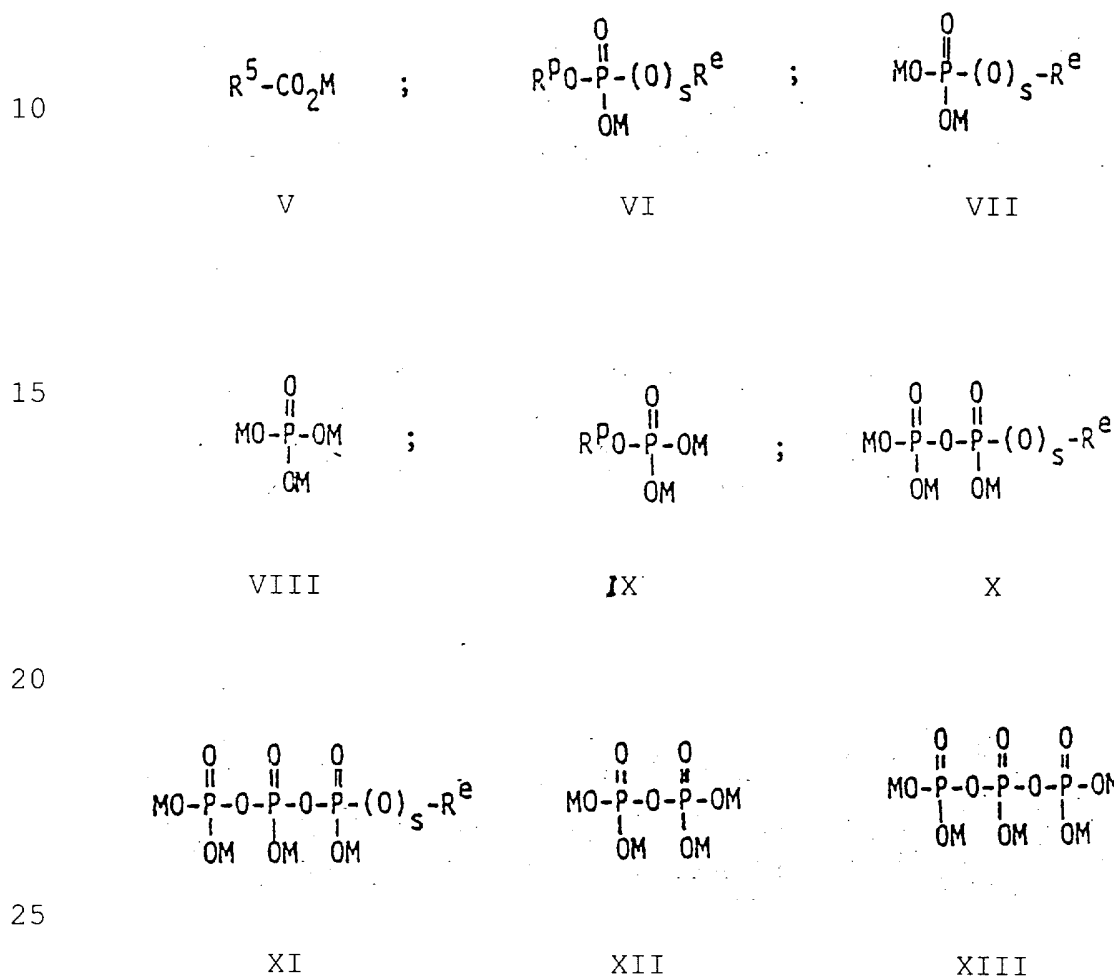
30



IV

35

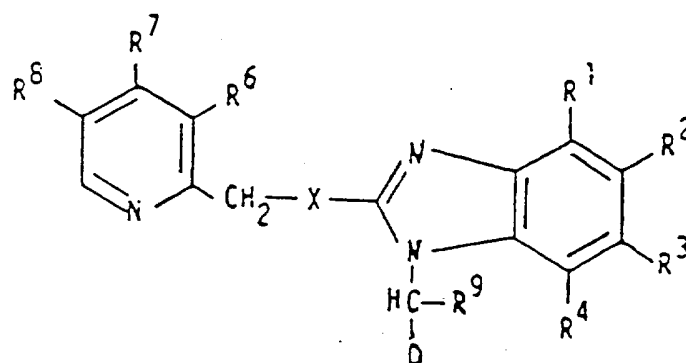
kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 ir X yra tokie patys, kaip formulėje I, ir Z yra halogenas, toks kaip Cl, Br arba J, arba funkcionaliai ekvivalentiška grupė, su junginiu formulės V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII arba XIII:



kur s , R^5 ir R^e yra tokie patys, kaip nurodyti formulėje I, R^p yra atitinkama apsauginė grupė, tokia kaip cianoetilo, benzilo arba p-nitrofenilo, M yra priešingas jonas, toks kaip Na^+ , K^+ , Ag^+ arba tri-alkilamonis. Tuo atveju, kai naudojama apsauginė grupė, ji pašalinama po reakcijos (žr. E).

C. Oksiduojuojant junginį formulės I

5



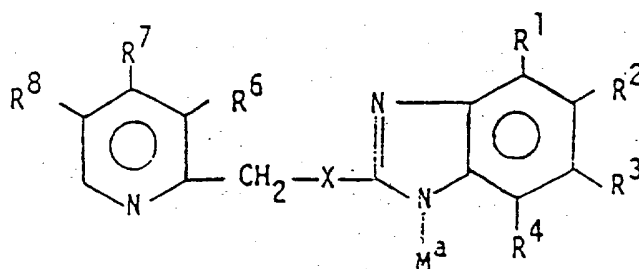
I

10 kur X yra S, o R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ir D turi
 aukščiau nurodytas reikšmes, gaunant tos pačios for-
 mulės I junginį, kuriame X yra SO. Oksidacija gali būti
 atlikta, naudojant oksiduojantį agentą, pasirinktinai
 iš grupės: azoto rūgštis, vandenilio peroksidas, per-
 rūgštys, peresteriai, ozonas, azoto tetraoksidas, jodo-
 15 zobenzolas, N-halogensukcinimidas, 1-chlorbenzotria-
 zolas, t-butilhipochloritas, diazabi-ciklo-[2,2,2]-ok-
 tano-bromo kompleksas, natrio perjodatas, seleno di-
 oksidas, mangano dioksidas, chromo rūgštis, cerio amo-
 20 nio nitratas, bromas, chloras ir sulfurilo chloridas.
 Paprastai oksidacija vyksta tirpiklyje, kuriame yra tam
 tikras oksiduojančio agento perteklius oksiduojamo pro-
 dukto atžvilgiu.

25 Oksidacija taip pat gali būti atlikta fermentiniu būdu,
 naudojant oksidacinį fermentą, arba mikrobiologiškai,
 naudojant atitinkamą mikroorganizmą.

D. Reaguojant junginiui formulės IIA

30



IIA

35

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

5

D-CH-Y

XII



kur D ir R^9 yra tokie pat, kaip formulėje I, ir Y yra halogenas, toks kaip Cl, Br arba J , arba funkcionaliai ekvivalentiška grupė.

10

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

15

Junginių formulės IIA ir XII reakcija gali būti atliekama temperatūrų intervale nuo kambario iki reakcijos mišinio virimo temperatūros.

20

E. Apsauginė D grupė pakaite pašalinama gerai žinomais metodais. Taip, pav., fosfatai gali būti apsaugoti kaip dibenzilo arba difenilo esteriai, kurie suardomi šarmine hidrolize. Dibenzilo esteriai taip pat gali būti suskaldomi natrio jodidu acetone. Apsauginė cianoetilinė grupė gali būti pašalinta veikiant šarmu, pav., $NaOH$.

25

30

Priklausomai nuo reakcijos sąlygų ir pradinių medžiagų, galutiniai produktai formulės I gaunami neutralioje arba druskų formoje. Tiek neutralūs galutiniai produktai, tiek jų druskos yra šio išradimo tikslas. Drus-

kos gali būti gaunamos pusinės, mono, pusantrinės ar polihidratai.

5 Aminojunginių druskos su rūgštimis savaime žinomu būdu gali būti paverstos į laisvą bazę, naudojant bazinius agentus, tokius kaip šarmas, arba jonų apykaitą. Gautos laisvos bazės tada gali būti vėl paverstos į druskas su organinėmis ar neorganinėmis rūgštimis. Gaunant druskas paprastai naudojamos tokios rūgštys, kurios sudaro ati-
10 tinkamas terapiškai priimtinas druskas. Tokių rūgščių pavyzdžiai yra halogenų rūgštys, sulforūgštis, fosforo, azoto, perchloro rūgštys; alifatinės, aliciklinės, aro-
15 matinės ar heterociklinės karboninės arba sulfo rūgš-
tys, tokios kaip skruzdžių, acto, propioninė, sukcinio, glikolinė, pieno, obuolių, vyno, citrinos, askorbino, maleino, hidroksimaleino, pirovynuogių, fenilacto, ben-
zoinė, p-aminobenzoinė, p-hidroksibenzoinė, salicilo
arba p-aminosalicilo rūgštys, metansulfo, etansulfo, hidroksietansulfo, etilensulfo, halogenbenzolsulfo, to-
20 luensulfo, naftilsulfo rūgštys arba aminobenzensul-
forūgštys, metioninas, triptofanas, lizinas arba argi-
ninas.

25 Karboksirūgščių arba fosforo turinčių rūgščių druskos su bazėmis atitinkamu būdu gali būti paverstos į rūgš-
tinę formą, o pastarosios, savo ruožtu, į terapiškai
priimtinas druskas, tokias kaip natrio arba kalio
druskos.

30 Gauti racematai atskiriami žinomais metodais, pav.,
perkristalinant iš optiškai aktyvaus tirpiklio.

35 Diastereomerinių mišinių (racematų mišinių) atveju jie
gali būti išskirstomi į stereoizomeriškai (diastereo-
meriškai) grynus racematus, naudojant chromatografiją
arba frakcinę kristalizaciją.

Kai kurios metoduose **A-E** naudojamos pradinės medžiagos yra naujos, vienok jos gali būti gaunamos jau žinomais metodais.

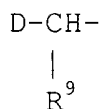
5 Pradinės medžiagos formulės II gaunamos reaguojant N-1 padėtyje nepakeistam atitinkamam benzimidazolui su aldehidu R^9CHO .

10 Pradinės medžiagos formulės IV yra naujos ir sudaro šio išradimo dalį. Junginiai formulės IV, kuriuose Z yra chloras, gaunami reaguojant junginiui formulės II su chlorinimo agentu, tokiu kaip $SOCl_2$, dalyvaujant bazei, tokiai kaip trietilaminas, atitinkamame tirpiklyje, tokiam kaip metileno chloridas, toluolas, acetonitrilas, tetrahidrofuranas arba jų mišiniai. Junginiai 15 formulės IV, kuriuose Z yra Br arba J, gaunami analogiškais metodais, naudojant atitinkamus reagentus - turinčius bromą (BBr_3) arba jodą. Šių tarpinių junginių pavyzdžiai pateikti pavyzdžiuose nuo I 1 iki 139 lentelėje 3.

20

Pradinės medžiagos, kuriose $X=S$, naudojamos **Metode C**, gali būti gautos **Metodu A** arba **Metodu B**.

25 Sekančiu aspektu išradimas susietas su panaudojimu benzimidazolo žiedo N-1 padėtyje radikalo formulės



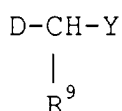
30 kur D ir R^9 yra tokie, kaip formulėje I, padidinančio skrandžio rūgšties sekreciją inhibuojančių benzimidazolo darinių tirpumą vandenyje.

Išradimas taip pat susijęs su skrandžio sekrecija inhibuojančiais benzimidazolo dariniais, turinčiais benzimidazolo žiedo N-1 padėtyje radikalo formulės

D-CH(R⁹)-, kuriame D ir R⁹ yra tokie patys, kaip formulėje I.

5 Tinkamiausios D ir R⁹ reikšmės nurodytos kitose išradimo vietose.

Išradimas taip pat susijęs su panaudojimu agento, jungiamo benzimidazolo žiedo N-1 padėtyje skrandžio rūgšties sekreciją inhibuojančių benzimidazolo darinių
10 tirpumui vandenyje padidinti. Jo formulė



kur D, R⁹ ir Y yra tokie, kaip aprašyti šiame išradime.

15 Klinikiniam išradime aprašytų junginių panaudojimui paruošti farmaciniai preparatai taikomi parenteralinei, per burną, tiesiąją žarną ar kitoms įvedimo formoms. Ypatingai pageidautina sudaryti farmacines kompozicijas parenteraliniam įvedimui. Farmaciniai preparatai turi
20 išradime aprašytą junginį derinyje su farmakologiškai priimtiniu nešikliu. Nešiklis gali būti kietas, pusiau kietas ar skystas skiediklis arba kapsulė. Tokie farmaciniai preparatai yra tolesnis šio išradimo objektas. Įprastai aktyvaus junginio kiekis sudaro 0.1-95% pre-
25 parato svorio: 0.2-20% pagal svorį preparatuose parenteraliniam naudojimui ir 1-50% preparatuose įvedimui per burną.

30 Ruošiant farmacinius preparatus, turinčius šiame išradime aprašytą junginį, įvedimui per burną, pasirinktas junginys gali būti sumaišomas tiek su kietu miltelių pavidalo nešikliu, tokiu kaip laktozė, sacharozė, sorbitolis, manitolis, krakmolas, amilopektinas, celiuliozės dariniai, želatina ar kitas tinkamas

nešėjas, tiek su riebalinančiais agentais, tokiais kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, natrio stearilfumaratas ir polietilenglikolio parafinais. Mišinys tada suformuojamas į granules arba tabletes. Granulės arba tabletės, turinčios sulfoksidus, gali būti padengiamos specialia plėvele, kuri apsaugo junginį nuo rūgštimi katalizuojamo skilimo tiek ilgai, kiek išdozuota forma lieka skrandyje. Dengiančioji plėvelė daroma iš farmakologiškai įsisavinamų medžiagų, pav., bičių vaško, šelako ar anijoninių plėvelės sudarančių polimerų, tokių kaip acetatceliuliozės ftalatas, hidroksipropilmetilceliuliozės ftalatas, dalinai metilesterinta metakrilinė rūgštis ir kt., jei reikia, naudojant atitinkamą plastifikatorių. Šios dangos gali būti įvairiai nudažomos, norint atskirti tabletes ar granules, turinčias skirtingus aktyvius junginius arba skirtingus aktyvaus junginio kiekius.

Minkštos želatinos kapsulės gali būti pagamintos su kapsulėmis, turinčiomis mišinį aktyvaus junginio ir augalinio aliejaus, riebalų ar kitos medžiagos, tinkančios minkštoms želatinos kapsulėms. Minkštos želatinos kapsulės taip pat gali būti padengiamos plėveline danga, kaip aprašyta aukščiau. Kietos želatinos kapsulės gali turėti aktyvaus junginio granules ar plėvele dengtas granules, arba aktyvų junginį derinyje su kietu miltelių pavidalo nešėju, tokiu kaip laktozė, sacharozė, sorbitolis, manitolis, bulvių krakmolai, amilopektinas, celiuliozės dariniai ar želatina. Jos taip pat gali būti padengtos plėvele.

Vaistinės formos įvedimui per tiesiąją žarną gali būti pagamintos kaip žvakutės, turinčios aktyvią medžiagą, sumaišytą su neutralia riebia baze, arba kaip želatinos kapsulės, turinčios aktyvią medžiagą, sumaišytą su augaliniu aliejumi, parafininio aliejumi ar kita šiam tikslui tinkama medžiaga, arba kaip gatavos mikro-

klizmos, arba kaip sausos mikrokлизmos, paruoštos iš-
tirpinimui atitinkamame tirpiklyje tiesiog prieš var-
tojimą.

- 5 Skystas preparatas, skirtas naudojimui per burną, gali
būti pagamintas sirupo ar suspensijos formoje, pav.,
kaip tirpalai ar suspensijos, turinčios nuo 0.2% iki
20% aktyvaus ingrediento (pagal svorį), kurių likusią
10 dalį sudaro cukrus ar cukraus alkoholiai ir etanolio,
vandens, glicerino, propilenglikolio ir polietilen-
glikolio mišinys. Jei pageidaujama, tokie skysti pre-
paratai gali turėti spalvinančias, kvapnias medžiagas,
sachariną ir karboksimetilceliuliozę arba kitus tirš-
tinančius agentus. Skysti preparatai taip pat gali būti
15 pagaminti miltelių pavidale, sumaišant juos su ati-
tinkamu tirpikliu prieš vartojimą.

- Tirpalai parenteraliniam naudojimui gali būti pagaminti
kaip junginio tirpalas farmakologiškai tinkamame tir-
20 piklyje, geriausiai 0.1% - 10% koncentracijos (pagal
svorį). Šie tirpalai taip pat gali turėti stabili-
zuojantį agentą ir/arba buferinius agentus, ir gaminami
įvairių dozių ampulėse arba bonkutėse. Tirpalai pa-
renteraliniam naudojimui taip pat gali būti gaminami
25 kaip sausi preparatai, tirpinami atitinkamame tirpik-
lyje prieš pat vartojimą.

- Tipiška aktyvaus junginio dozė dienai kinta plačiose
ribose ir priklauso nuo įvairių faktorių, tokių kaip
30 individualus kiekvieno paciento poreikis, naudojimo bū-
das ir ligos pobūdis. Įprastinės dozės, taikomos pa-
renteraliniam arba naudojimui per burną, svyruoja nuo 5
iki 500 mg aktyvaus junginio per dieną.

- 35 Išradimas iliustruojamas sekančiais pavyzdžiais.

Pavyzdys 1

1-Metilpiperidin-4-il karboninės rūgšties [2-[4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metilo esterio gavimas. Bromo vandenilio druska (**Metodas A**)

I maišomą 4-karboksi-N-metilpiperidino (1.8 g, 0.01 mol) 75 ml acetono sudedami dietilaminas (1.5 g, 0.015 mol) ir izobutilchlorformiatas (1.93 ml, 0.015 mol) ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 15 min. [2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metanolis (0.01 mol) ištirpinamas 15 ml piridino ir sulašinamas į mišinį, kuris po to maišomas 2 val. kambario temperatūroje. Neorganinės druskos atskiriamos filtruojant, filtratas nugarinamas ir liekana tirpinama 100 ml dichlormetano. Dichlormetano tirpalas 3 kartus plaunamas 0,5 M NaOH tirpalu (10 ml) ir vieną kartą vandeniu (25 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas, filtruojamas, tirpiklis nugarinamas ir gaunamas produktas. Išeiga 0,4 g (8,5 %). Bromo vandenilio druska gauta iš laisvos bazės įprastais metodais.

Pavyzdys 2

p-N,N-Dimetilaminometilbenzoininės rūgšties [2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]-metilo esterio gavimas (**Metodas B**)

p-N,N-Dimetilaminometilbenzoinė rūgštis (50 mg, 0,28 mmol) ir trietilaminas (60 mg, 0,6 mmol) ištirpinami 10 ml metileno chlorido ir sudedamas 1-chlormetil-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo (100 mg, 0,27 mmol) tirpalas 5 ml metileno chlorido. Išlaikius 10 val. kambario temperatūroje, metileno chloridas perplaunamas 0,5 M NaOH (5 ml) ir pasūdytu vandeniu. Organinis sluoksnis džiovinamas virš

natrio sulfato, filtruojamas ir nugarinamas vakuume. Lieka praktiškai grynas norimas produktas. Išeiga 56 mg (40%).

5 **Pavyzdys 3**

Šio pavyzdžio junginys pateiktas lentelėje 1. Jis gautas **Metodu A**, kaip aprašyta pavyzdyje 1.

10 **Pavyzdys 10**

Fosforo rūgšties benzil-[2[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metilo diesterio natrio druskos gavimas (**Metodas E**)

15

Fosforo rūgšties dibenzil-[2[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metilo triesteris (90 mg, 0,15 mmol) ištirpinamas 2 ml metanolio/vandens (1:1). 58 mg (0,7 mmol) natrio hidrokarbonato sudedama į mišinį, kuris virinamas ant vandens vonios 2 val. Mišinys koncentruojamas vakuume, liekana chromatografuojama ant silikagelio (etilo acetatas:metanolis:vanduo, 20:4:3). Gaunamas praktiškai grynas norimas produktas. Išeiga 30 mg (37 %).

20

25

Pavyzdžiai 12, 13, 15 ir 16

Šie junginiai pateikti 1 lentelėje ir gauti **A metodu**, kaip aprašyta pavyzdyje 14.

30

Pavyzdys 14

2-[(4-Metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metil(1-metil)-4-piperidinil)karbonato gavimas. Bromo vandenilio druska (**Metodas A**)

35

p-Nitrofenilchlorformiatas (3,1 g, 15 mmol) ištirpinamas 75 ml toluolo ir į jį maišant (5 min.) kambario temperatūroje sudedamas 4-hidroksi-1-metilpiperidino (1.75 g, 15 mmol) ir trietilamino tirpalas 75 ml toluolo. Išlaikius 5 min. kambario temperatūroje, reakcijos mišinys nufiltruojamas ir filtratas nugarinamas vakuume. Aliejinga liekana tirpinama 50 ml metileno chlorido ir sudedama į 10 mmol 2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil-1H-benzimidazol-1-il]metanolio ir 1 g (10 mmol) trietilamino tirpalą 50 ml metileno chlorido. Metileno chloridas nugarinamas ir liekana šildoma ant vandens vonios 70°C temperatūroje 5 min. Atšaldžius iki kambario temperatūros, pridedama 100 ml metileno chlorido ir tirpalas ekstrahuojamas natrio hidroksidu (1 M, 16 ml), perplaunamas pasūdytu vandeniu ir džiovinamas virš bevandenio natrio sulfato. Nufiltravus ir nugarinus tirpiklį, gaunama aliejinga liekana, iš kurios galutinio produkto laisva bazė iškristalinama pridedant etilo acetato ir eterio mišinį. Išeiga 1,4 g. Lyd. temp. 134-136°C.

BMR (500 MHz, CDCl₃): 2.22, 2.25, 2.30, 3.70, 4.96, 6.52, 7.40, 7.74, 8.14.

Bromų vandenilio druska gauta iš laisvos bazės žinomais metodais.

Pavyzdys 23

1,1-Dimetil-4-[2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metoksikarbonil-oksipropilpiperazinio jodido gavimas

Galutinis produktas gautas alkilinant 2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metil-3-(1-metilpiperazin-4-il)propilkarbonata metilo jodidu žinomais metodais.

Pavyzdžiai 29 ir 32

- a) Fosforo rūgšties [6-metoksi[2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]]metiloesterio, dinatrio druskos ir fosforo rūgšties [5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]]metilo esterio, dinatrio druskos (2:1) mišinio gavimas. **(Metodas B)**
-
- 10 Tributilaminas (14 ml, 0,059 mol) sudedamas į maišomą 85% fosforo rūgšties (2 ml, 0,030 mol), tirpalą 10 ml etanolio. Tirpiklis nugarinamas ir liekana užpilama 25 ml metileno chlorido. Organinis sluoksnis džiovinamas virš natrio sulfato, filtruojamas ir nugarinamas. 1-Chlor-
- 15 metil-6-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo ir 1-chlormetil-5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo mišinys, 2:1 (1,0 g, 0,0025 mol) ir fosforo rūgšties tributilamonio druska, gauta aprašytu
- 20 aukščiau metodu, ištirpinami 50 ml metileno chlorido. Metileno chloridas nudistiliuojamas ir liekana šildoma 60°C temperatūroje 5 min ant vandens vonios. Liekana ištirpinama 50 ml metileno chlorido ir pastarasis vėl nudistiliuojamas, o liekana šildoma ant vandens vonios
- 25 5 min. 60°C temperatūroje. Ši procedūra kartojama 4 kartus, iki pasibaigiant reakcijai. Liekana ištirpinama metileno chloride ir perplaunama 3 porcijomis vandens. Organinis sluoksnis džiovinamas, nufiltruojamas ir nugarinamas. Gautas tributilamonio druskų mišinys ištir-
- 30 pinamas 25 ml metileno chlorido ir 10 ml vandens, tada maišant dedamas natrio hidroksido tirpalas, kartu atidžiai sekant vandeninio sluoksnio pH. Kai jo pH pasiekia 9.0-9.5 (priedėjus 0,005 mol NaOH), mišinys centrifuguojamas. Vandeninis sluoksnis 3 kartus perplau-
- 35 namas metileno chloridu (25 ml) ir užšaldomas. Gauta 760 mg (61%) galutinio produkto. Mišinio BMR spektras

analogiškas grynų izomerų spektrams, pateiktiems lentelėje 2.

b) Fosforo rūgštis [5-metoksi-[2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]]metilo esterio, dinatrio druskos gavimas

Iš tributilamonio druskų, gautų stadijoje **a)**, mišinio fosforo rūgštis [5-metoksi-[2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]]metilo-esterio tributilamonio druska gauta chromatografuojant grįžtamoje kolonėlėje, kaip eliuentą naudojant 15 % acetonitrilą vandenyje. Po išdžiovinimo žemiau 0°C liekana tirpinama metileno chloride ir apdorojama natrio hidroksidu, kaip aprašyta aukščiau. Grynas fosforo rūgštis [5-metoksi-[2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]]metilo esteris, dinatrio druska gautas su maždaug 1 % išeiga. BMR spektras pateiktas lentelėje 2.

c) Fosforo rūgštis [6-metoksi-[2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]]metilesterio, dinatrio druskos gavimas.

Metodas A

Galutinis junginys gaunamas analogiškai aprašytam stadijoje **a)** metodu, kaip pradines medžiagas naudojant gryną 1-chlormetil-6-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolą (1,9 g, 0,0048 mol), 85 % fosforo rūgštį (4 ml, 0,060 mol), tributilaminą (28 ml, 0,118 mol) ir 100 ml metileno chlorido. Produktas kristalinamas iš etanolio-vandens mišinio, išeiga 0,85 g (35 %). Junginio BMR spektras identiškas spektrui, pateiktam lent. 2.

Metodas E

I liekaną, gautą sintetinant fosforo rūgšties cianetil-6-metoksi-[2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metilo diesterio trietilamonio druska, sudedamas NaOH (0,30 g, 0,0075 mol) tirpalas 25 ml vandens. Mišinys šildomas ant vandens vonios (60°C) 15 min., tada du kartus perplaunamas metileno chloridu (25 ml) ir nugarinamas iki sausumo, gaunant 0,25 g norimo junginio. Išeiga 22 %. Produkto identiškumas patvirtintas BMR spektrais.

Pavyzdys 33

15 Fosforo rūgšties etil-[6-metoksi-[2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metilo diesteris, natrio druskos gavimas.

20 Grynas 1-chlormetil-6-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas (0,3 g, 0,00076 mol) ir fosforo rūgšties monoetilo esterio monotrietilamonio druska (0,5 g, 0,0022 mol) sumaišomi su trietilaminu (0,3 ml) ir 10 ml metileno chlorido. Tirpiklis nugarinamas ir liekana šildoma 5 min ant vandens vonioje 60°C, užpilama metileno chloridu, kuris nugarinamas ir liekana vėl šildoma 5 min prie 60°C. Ši procedūra kartojama 4 kartus iki pilnos reakcijos pabaigos. Gautas produktas gryninamas chromatografiškai atvirkščių fazių kolonėlėje, kaip eliuentą naudojant vandens-acetonitrilo mišinį (90:10). Grynų frakcijų sujungiamos, nugarinamos ir į liekaną pridedamas vienas ekvivalentas natrio hidroksido. Tirpalas nugarinamas ir išdžiovinamas vakuume. Gauta 0,37 g, 26 % gryno produkto. Junginio struktūra nustatyta BMR spektrais.

Pavyzdžiai 34 ir 35

1-Piperazibutaninės rūgšties 4-metil-γ-okso-, [5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil)-2-piridinil)metil] sulfinil]-1H-benzimidazol]-1-il]metilo esterio ir 1-piperazinbutaninės rūgšties, 4-metil-1-γ-okso,[6-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil]-1F-benzimidazol-1-il]metiloesterio mišinio (1:2) gavimas (**Metodas A**)

10

Etandikarboninės rūgšties anhidridas (4 g, 0,04 mol), N-metilpiperazinas (4 g, 0,04 mol) ir trietilaminas (4 g, 0,04 mol) sudedami į 250 ml dichlormetano. Mišinys maišomas 10 min. kambario temperatūroje, tada atšaldomas iki -15°C ir į jį sudedama 3,78 g (0,04 mol) metilchlorformiato. Izomerinis 1-hidroksimetil-(5-metoksi)- ir -(6-metoksi)-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil]-1H-benzimidazolų mišinys (15 g, 0,04 mol) ir trietilaminas (4 g, 0,04 mol) ištirpinamas 75 ml dichlormetano ir sulašinamas į mišraus anhidrido tirpalą, tada sudedama 0,49 g (0,04 mol) dimetilaminopiridino ir temperatūra pakeliama iki kambario, kurioje mišinys maišomas 90 min. Tirpalas du kartus perplaunamas vandeniu (150 ml), du kartus 0,5 M natrio hidroksidu (50 ml). Sluoksniai atskiriami, dichlormetano sluoksnis džiovinamas, filtruojamas ir nugarinamas. Galutinių produktų išeiga 15,2 g. Liekana perkristalinama iš eterio (80 ml) ir etilo acetato (80 ml) mišinio, gaunama 12,2 g, 56 % pagrindinių produktų izomerinio mišinio (santykis 1:2).

30

Pavyzdys 45

Fosforo rūgšties p-nitrofenil-[2[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metilo diesterio, natrio druskos gavimas

35

1-Chlormetil-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-sulfinil]-1H-benzimidazolas 0,22 g, 0,60 mmol) ir p-nitrofenilfosfato dinatrio druska x 6H₂O (2,4 g, 6,4 mmol) ištirpinami 15 ml acetonitrilo, turinčio 10 ml vandens. Mišinys virinamas 1 val., tirpikliai nugarinami vakuume ir liekana tirpinama vandenyje. Vandeninis sluoksnis plaunamas metileno chloridu ir tada nugarinamas. Gautas produktas valomas chromatografiškai ant silicio dioksido plokštelės, kaip eliuentą naudojant etilacetometanolio-vandens mišinį (20:4:3). Gaunama 32 mg (10 %) gryno galutinio junginio.

Pavyzdys 54

15 Fosforo rūgšties etil-[2[[(4-(2,2,2-trifloreтокси)-3-metil-2-piridinil)metil] sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]]metilo diesterio, natrio druskos gavimas

1-Chlormetil-2-[[(4-(2,2,2-trifloreтокси)-3-metil-2-piridinil)metil] sulfinil]-1H-benzimidazolas (40,5 mg, 0,1 mmol) ir fosforo rūgšties monoetilo esterio ditributilamonio druska (198 mg, 0,4 mmol) sumaišomi su tributilaminu (19 mg, 0,1 mmol) ir 10 ml metileno chlorido. Tirpiklis nugarinamas ir liekana šildoma 5 min. 20 prie 60°C ant vandens vonios, tada užpilama metileno chloridu, kuris nudistiliuojamas ir liekana vėl šildoma 25 prie 60°C 5 min. Ši procedūra pakartojama 4 kartus, kol pasibaigia reakcija. Liekana tirpinama metileno chloride ir perplaunama trimis porcijomis vandens. Organinis sluoksnis džiovinamas, filtruojamas ir nugarinamas. Gautas tributilamonio druskų mišinys ištirpinamas metileno chloride, pridedama vandens ir natrio hidroksido tirpalo iki pH=10. Mišinys centrifuguojamas, vandeninis sluoksnis plaunamas trimis porcijomis metileno chlorido. Atšaldžius žemiau 0°C, gaunamas grynas 35 galutinis produktas, kuris identifikuotas BMR spektrais (Lent. 2).

Pavyzdžiai 57 ir 58

5 Fosforo rūgšties [6-metoksi-[2[(4-izopropiloksi-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il] metilo esterio, dikalio druskos ir fosforo rūgšties [5-metoksi-[2[(4-izopropiloksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metilo esterio, dikalio druskos mišinio gavimas

10 Galutiniai junginiai gauti pavyzdžiuose 29 ir 32 aprašytu metodu, tik vietoj natrio hidroksido naudojant kalio hidroksidą.

Pavyzdžiai 63 ir 64

15 Fosforo rūgšties metil-[6-metoksi-[2[(4-izopentiloksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metilo diesterio, natrio druskos ir fosforo rūgšties metil-[5-metoksi-[2[(4-izopentiloksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metilo diesterio, natrio druskos mišinio gavimas

20

Galutiniai junginiai gauti pavyzdyje 54 aprašytu metodu, naudojant fosforo rūgšties monometilo esterio di-
 25 tributilamonio druską.

Pavyzdys 67

Šis junginys pateiktas lentelėje 1 ir gautas metodu B,
 30 aprašytu pavyzdžiuose 63 ir 64, vietoj natrio hidroksido naudojant kalio hidroksidą.

Pavyzdžiai 75 ir 76

35 Šie junginiai pateikti lentelėje 1 ir gauti pavyzdyje 54 aprašytu metodu, vietoj natrio hidroksido naudojant kalio hidroksidą.

Tarpinių junginių gavimas

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

5

2-[[(4-Metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -
1H-benzimidazolas (3,15 g, 10 mmol) ir N,N-dimetil-
aminopiridinas (120 mg, 1 mmol) ištirpinami 50 ml me-
tileno chlorido ir pridedamas formaldehido (5 M, 10 ml,
50 mmol) tirpalas. Mišinys energingai maišomas 2 min,
sluoksniai atskiriami, metileno chlorido tirpalas džio-
vinamas virš natrio sulfato, filtruojamas ir nuga-
rinamas iki sausumo. Liekanti šviesiai rausvos spalvos
alyva yra praktiškai grynas galutinis junginys.

15

BMR spektras (500 MHz, CDCl₃): 2.15, 2.27, 3.70, 4.89,
5.89, 7.33, 7.63, 7.96.

1-Hidroksimetil-(5-metoksi)- ir 1-hidroksimetil-(6-me-
toksi)-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]
sulfinil-1H-benzimidazolas

20

5-Metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)me-
til] sulfinil] -1H-benzimidazolas (34,5 g, 0,1 mol) iš-
tirpinamas 500 ml metileno chlorido. Pridedamas for-
maldehido tirpalas (5 M, 100 ml, 0,5 mol) ir mišinys
energingai maišomas 2 min. Sluoksniai atskiriami, ir
metileno chloridas džiovinamas virš natrio sulfato,
filtruojamas ir nugarinamas iki sausumo žemoje tem-
peratūroje (<30°C). Šviesiai rausvos spalvos alyvos pa-
vidalo liekana yra praktiškai grynas galutinių produktų
izomerų mišinys (1:2). Ši alyva naudojama tolesnėse
reakcijose be papildomo gryninimo.

25

30

Pavyzdys I 12

1-Chlormetil-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-sulfinil]-1H-benzimidazolas

- 5
- 2-[[(4-Metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil]-1H-benzimidazol-1-il]metanolis (4,8 g, 14 mmol) ir trietilaminas (1,6 g, 15 mmol) ištirpinami 100 ml metileno chlorido. Tionilo chloridas (1,8 g, 15 mmol) 10 ml metileno chlorido pridedamas tokiu greičiu, kad reakcijos mišinys lėtai virtų. Išlaikius 10 min. kambario temperatūroje, metileno chloridas nudistiliuojamas vakuumu, ir liekana užpilama 100 ml etilacetato ir 50 ml vandens. Sluoksniai atskiriami, etilacetato sluoksnis džiovinamas virš natrio sulfato, filtruojamas ir nugarinamas. Chromatografuojant ant silikagelio (etilacetatas) gautas kristalinis produktas, kuris perkristalinamas iš etilacetato-eterio mišinio. Lyd. t. 140-141°C. Išeiga 1,5 g (27 %).
- 10
- 15
- 20
- Analogiškai buvo gauti junginių pavyzdžiai I 1 - I 11, I 13 - I 20, I 23 - I 39.

Pavyzdžiai I 21 ir I 22

- 25
- 1-Chlormetil-(5-metoksi)- ir (6-metoksi)-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil]-1H-benzimidazolas
-
- 30
- 1-Hidroksimetil-(5-metoksi)- ir (6-metoksi)-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil]-1H-benzimidazolas (30 g, 0,08 mol, santykis 1:2) ištirpinamas 500 ml toluolo ir tirpalas atšaldomas iki -30°C. Į jį sulašinamas tionilo chlorido (19 g, 0,16 mol) tirpalas
- 35
- 100 ml toluolo ir mišinys maišomas 10 min. prie -30°C. Tada sulašinamas trietilamino (45 g, 0,45 mol) tirpalas 200 ml toluolo. Po sulašinimo temperatūra pakeliama iki

kambario temperatūros ir mišinys maišomas 30 min., tada nugarinamas ir liekana (120 g) chromatografuojama ant silikagelio (etilacetatas-metileno chloridas, 50:50). Galutinis produktas gautas kaip izomerų mišinys (1:3),
5 išeiga 11,9 g.

BMR spektras (500 MHz, CDCl₃): 2,23, 2,25, 2,26, 3.72, 3,87, 3.92, 4.88, 4.95, 4.96, 6.17, 6.18, 6.54, 6.57, 6.95, 7.01, 7.19, 7.26, 7.43, 7.67, 8.17.

10

Jeigu norimas grynas 1-chlormetil-6-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-benzimidazolas gaunamas kristalinant izomerų mišinį iš acetonitrilo, jo BMR spektras (500 MHz, CDCl₃): 2.23, 2.25, 3.72, 3.92, 4.88, 4.96, 6.17, 6.57, 6.95, 7.01, 7.67, 8.17.

15

Fosforo rūgšties cianetil-[6-metoksi-[2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-benzimidazol-1-il]]metilo diesterio, trietilamonio druskos, gavimas (**Metodas B**)

20

1-Chlormetil-6-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil] sulfinil] 1H-benzimidazolas (0,90 g, 0,0023 mol) maišant sudedamas į fosforo rūgšties cianetilo esterio monotrietilamonio druskos (0,70 g, 0,0028 mol) ir trietilamino (0,65 g, 0,0064 mol) tirpalą 20 ml metileno chlorido. Mišinys virinamas per naktį, metileno chloridas nudistiliuojamas, liekana šildoma ant vandens vonios 10 min. prie 60°C ir be tolesnio gryninimo naudojama sekančiose reakcijose.

25

30

Fosforo rūgšties dibenzil-[2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil] -1H-benzimidazol-1-il]metilo triesterio gavimas

35

1-Chlormetil-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil] sulfinil]-1H-benzimidazolas (1,29 g, 3,5 mmol) ir fosforo rūgšties dibenzilo esterio sidabro druska (1,79 g, 4,6 mmol) suspenduojami sausame toluole. Mišinys šildomas 90°C temperatūroje ant vandens vonios 3 val. ir toluolas nugarinamas vakuume. Liekana užpilama 50 ml metileno chlorido, filtruojama (Hyflo) ir nugarinama vakuume. Gaunamas alyvos pavidalo produktų mišinys, kuris chromatografuojamas ant silikagelio (etilacetatas). Praktiškai gryno alyvos pavidalo galutinio produkto išeiga 0,9 g (42 %).

BMR spektras (500 MHz, CDCl₃): 2.20 (ds, 6H), 3.65 (s, 3H), 4.8-5.0 (m, 6H), 6.25-6.3 (m, 1H), 6.45-6.5 (m, 1H), 7.15-7.40 (m, 12H), 7.65 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.1 (s, 1H).

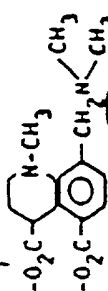
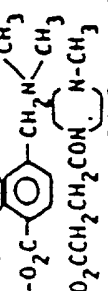
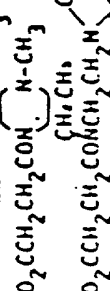
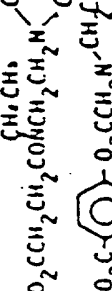
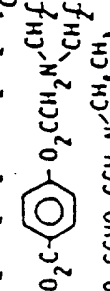
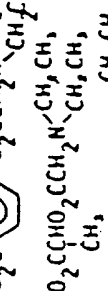
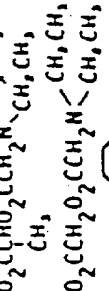
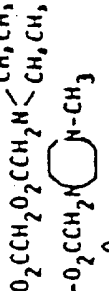
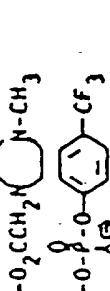
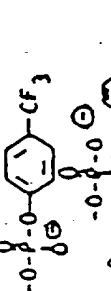
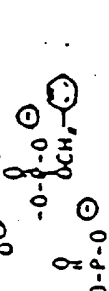
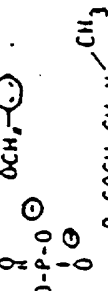
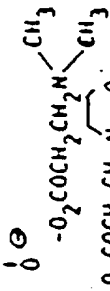
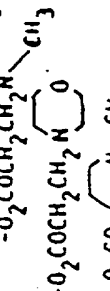
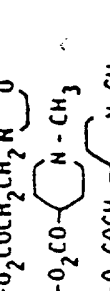
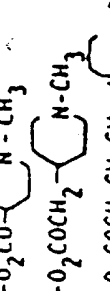
Izomerinės formos

Izomerinė gryno pavyzdžio Nr. 29 struktūra buvo nustatyta, naudojant BMR metodą pagal sintetinio jo pirm-tako Nr. I 22 struktūrą. Visų kitų benzimidazolo izomerų struktūros nustatytos, lyginant jų BMR spektrus su pavyzdžio Nr. 29 BMR spektru.

Sintetinant primtakus I 21 ir II 22 susidaro izomerų mišinys santykiu 1:2, dėl ko ir tiksliniai junginiai Nr. 32 ir 29 susidaro kaip izomerai tuo pačiu santykiu 1:2. Kituose pavyzdžiuose izomerų santykis kai kuriais atvejais skiriasi nuo 1:2 ir priklauso nuo pakaitų, ypač benzimidazolo žiede.

Visi pavyzdžiai pateikti lentelėje 1.

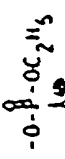
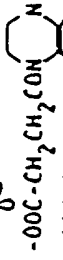
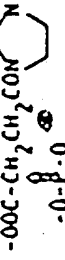
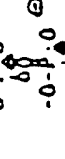
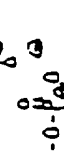
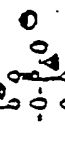
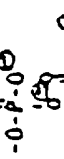
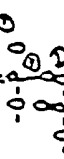
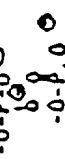
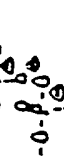
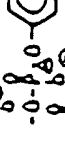
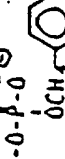
Lentelė 1. Pavyzdžių santrauka

Pav.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	D	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Metodas (Eks.Nr)	Išga %	Identifi- kacija	Fizinė forma	
1	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (1)	8.5	BMR	HBr druska	
2	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (2)	40	BMR	Bazė	
3	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (1)	5	BMR	HBr druska	
4	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H					
5	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H					
6	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H					
7	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H					
8	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H					
9	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H					
10	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	(10)	37	BMR	Na druska	
11	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (29)	20	BMR	Na druska	
12	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (14)	25	BMR	Bazė	
13	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (14)	12	BMR	Bazė	
14	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (14)	29	BMR	HBr druska	
15	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (14)	14	BMR	HBr druska	
16	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (14)	6	BMR	HBr druska	

Lentelė 1, tęsinys

Pav.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	D	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Metodas (Eks.Nr)	Išeiğa %	Identifi- kacija	Fizinė forma
17	SO	H	H	H	H		CH3	OCH3	CH3	H				
18	SO	H	H	H	H		CH3, CH3, CH3, CH3	OCH3	CH3	H				
19	SO	H	H	H	H		CH3	OCH3	CH3	H				
20	SO	H	H	H	H		CH3, CH3, CH3, CH3	OCH3	CH3	H				
21	SO	H	H	H	H		CH3	OCH3	CH3	H				
22	SO	H	H	H	H		CH3	OCH3	CH3	H				
23	SO	H	H	H	H		CH3	OCH3	CH3	H	23	32	BMR	
24	SO	H	H	H	H		CH3	OCH3	CH3	H				
25	SO	H	H	H	H		CH3	OCH3	CH3	H				
26	SO	H	H	H	H		CH3	OCH3	CH3	H				
27	SO	H	H	H	H		CH3	OCH3	CH3	H				
28	SO	H	H	OCH3	H		CH3	OCH3	CH3	H				
29	SO	H	H	OCH3	H		CH3	OCH3	CH3	H	E (29) B (29)	22 35	BMR BMR	Na druska Na druska
30	SO	H	H	OCH3	H		CH3	OCH3	CH3	H				
31	SO	H	OCH3	H	H		CH3	OCH3	CH3	H				
32	SO	H	OCH3	H	H		CH3	OCH3	CH3	H	B 32	1	BMR	Na druska

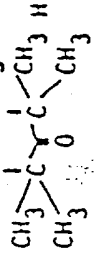
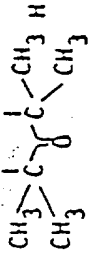
Lentelė 1, tęsinys

Pav.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	D	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Metodas (Eks.Nr)	Išga %	Identifi- kacija	Fizinė forma	
33	SO	H	H	OCH ₃	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (33)	26	BMR	Na druska	
34	SO	H	OCH ₃	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (34)	56	BMR		
35	SO	H	H	OCH ₃	H		N-CH ₃ CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (35)		BMR		
36	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	H	B (29)		BMR	Na druska	
37	SO	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H		H	CH ₃	CH ₃	H	B (29)		BMR	Na druska	
38	SO	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃		H	CH ₃	CH ₃	H					
39	SO	H		H	H		H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	B (29)		BMR	Na druska	
40	SO	H	H		H		H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	B (29)		BMR	Na druska	
41	SO	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H		CH ₃	CH ₃	H	H	B (29)		BMR	Na druska	
42	SO	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	H		CH ₃	CH ₃	H	H	B (29)		BMR	Na druska	
43	SO	H	CH(CH ₃) ₂	H	H		CH ₃	H	CH ₃	H	B (29)		BMR	Na druska	
44	SO	H	H	CH(CH ₃) ₂	H		CH ₃	H	CH ₃	H	B (29)		BMR	Na druska	
45	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (45)	10	BMR	Na druska	
46	SO	H	H	OCH ₃	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (10)		BMR	Na druska	

Lentelė 1, tęsinys

Pav.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	D	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Metodas (Eks.Nr)	Išreiga %	Identifi- kacija	Fizinė forma
47	SO	H	OCH ₃	H	H		CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	B (29)		BMR	Na druska
48	SO	H	H	OCH ₃	H		CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	B (29)		BMR	Na druska
49	SO	H		H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (29)		BMR	Na druska
50	SO	H		H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (29)		BMR	Na druska
51	SO	OCH ₃	H	H	OCH ₃		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (29)		BMR	Na druska
52	SO	H	Br	H	H		CH ₃	OCH ₂ CH-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	B (29)		BMR	Na druska
53	SO	H	H	Br	H		CH ₃	OCH ₂ CH-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	B (29)		BMR	Na druska
54	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	H	B (54)		BMR	Na druska
55	SO	H	Br	H	H		CH ₃	OCH ₂ CH-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	B (54)		BMR	Na druska
56	SO	H	H	Br	H		CH ₃	OCH ₂ CH-CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	B (54)		BMR	Na druska
57	SO	H	OCH ₃	H	H		H	O-CH(CH ₃) ₂	H	H	B (57)		BMR	K druska
58	SO	H	H	OCH ₃	H		H	O-CH(CH ₃) ₂	H	H	B (57)		BMR	K druska
59	SO	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H		H	CH ₃	CH ₃	H	B (54)		BMR	Na druska
60	SO	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃		H	CH ₃	CH ₃	H				

Lentelė 1, tęsinys

Pav.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	D	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Metodas (Eks.Nr)	Išreiga %	Identifi- kacija	Fizinė forma
61	SO	H		H	H	-O-P(=O)(OCH ₂ CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (54)		BMR	Na druska
62	SO	H		H	H	-O-P(=O)(OCH ₂ CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (54)		BMR	Na druska
63	SO	H	OCH ₃	H	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	B (63)		BMR	Na druska
64	SO	H	H	OCH ₃	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	B (63)		BMR	Na druska
65	SO	H	OCH ₃	H	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	B (57)		BMR	K druska
66	SO	H	H	OCH ₃	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	B (57)		BMR	K druska
67	SO	H		H	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	B (57)		BMR	K druska
68	SO	H		H	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	H	H	B (67)		BMR	K druska
69	SO	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (57)		BMR	K druska
70	SO	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (57)		BMR	K druska
71	SO	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	B (67)		BMR	K druska

Lentelė 1, tęsinys

Pav.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	D	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Metodas (Eks.Nr)	Išga %	Identifi- kacija	Fizinė forma	
72	SO	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	$\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{O}^{\ominus}$ OCH_3	CH ₃	H	CH ₃		B (67)		BMR	K druska	
73	SO	H	OCH ₃	H	H	$\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{O}^{\ominus}$ OCH_2CH_3	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃		B (54)		BMR	Na druska	
74	SO	H	H	OCH ₃	H	$\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{O}^{\ominus}$ OCH_2CH_3	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃		B (54)		BMR	Na druska	
75	SO	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	$-\text{OP}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH ₃	OCH ₃	CH ₃		B (75)		BMR	K druska	
76	SO	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	$-\text{OP}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	CH ₃	OCH ₃	CH ₃		B (76)		BMR	K druska	
77	SO	H	OCH ₃	H	H	$-\text{OP}(\text{O})\text{O}^{\ominus}$ $\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	CH ₃	OCH ₃	CH ₃						Na druska
78	SO	H	OCF ₂ CHF ₂	H	H	$\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{O}^{\ominus}$ OCH_2CH_3	H	OCH ₃	H						Na druska
79	SO	H	H	OCF ₂ CHF ₂	H	$\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{O}^{\ominus}$ OCH_2CH_3	H	OCH ₃	H						Na druska
80	SO	H	OCF ₂ CHF ₂	H	H	$\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{O}^{\ominus}$ OCH_2CH_3	H	OCH ₃	H						Na druska
81	SO	H	H	OCF ₂ CHF ₂	H	$\text{O}-\text{P}(\text{O})\text{O}^{\ominus}$	H	OCH ₃	H						Na druska

Lentelė 1, tęsinys

Pav.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	D	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Metodas (Eks.Nr)	Išėiga %	Identifi- kacija	Fizinė forma
82	S	H	H	H	H	$-\text{OP}(O)O^{\ominus}$	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (57)		BMR	K druska
83	S	H	H	H	H	$-\text{OP}(O)OCH_2CH_3$	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (54)		BMR	Na druska
84	SO	H	OCH ₂ CH ₂ - 	H	H	$-\text{OP}(O)OCH_3$	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (67)		BMR	K druska
85	SO	H	H	OCH ₂ CH ₂ - 	H	$-\text{OP}(O)OCH_3$	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (67)		BMR	K druska
86	SO	H	-CO- 	H	H	$-\text{OP}(O)O^{\ominus}$	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (57)		BMR	K druska
87	SO	H	H	-CO- 	H	$-\text{OP}(O)O^{\ominus}$	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (57)		BMR	K druska
88	SO	H	OCH ₃	H	H	$-\text{OP}(O)O^{\ominus}$	H	OCH ₂ - 	CH ₂ CH ₃	H	B (57)		BMR	K druska
89	SO	H	H	OCH ₃	H	$-\text{OP}(O)O^{\ominus}$	H	OCH ₂ - 	CH ₂ CH ₃	H	B (57)		BMR	K druska
90	SO	H	H	OCH ₃	H	-OOCCH ₂ CH ₂ CON-  -N-CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	A (1)		BMR	HBr druska

Lentelė 1, tęsinys

Pav.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	D	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Metodas (Eks.Nr)	Išreiga %	Identifi- kacija	Fizinė forma
91	SO	H	H	H	H	H	CH ₃		CH ₃	H				K druska
92	SO	H	H	H	H	H	CH ₃	SC ₂ H ₅	H	H				K druska
93	SO	H	H	H	H	H	CH ₃	SC ₂ H ₅	H	H				K druska
94	SO	H	H	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ S-		H	H				Na druska
95	SO	H	OCH ₃	F	H	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	H				Na druska
96	SO	H	F	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	H				Na druska
97	SO	H	F	H	H	H	H	OCH ₃	n-C ₄ H ₉	H				K druska
98	SO	H	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	n-C ₅ H ₁₁	H				Na druska
99	SO	H	-OCF ₂ O-	H	H	H	H	OCH ₃	H	H				Na druska
100	SO	H	-OCF ₂ O-	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	H				K druska
101	SO	H	-OCF ₂ CHFO-	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	H				K druska
102	SO	H	-OCHF ₂ O-	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	H				Na druska

Lentelė 1, tęsinys

Pav.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	D	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Metodas (Eks.Nr)	Išreiga %	Identifi- kacija	Fizinė forma
103	SO	H	-OCF ₂ O-			H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	CH ₃	OCH ₃	H	H				Na druska
104	SO	H	H		OCF ₃	H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	H	OCH ₃	H	H				Na druska
105	SO	H	H		OCF ₃	H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	CH ₃	OCH ₃	H	H				Na druska
106	SO	H	H		OCF ₃	H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	H	OCH ₃	CH ₃	H				Na druska
107	SO	H	-SO ₂ O-C ₆ H ₄ -F			H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	H	O(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H				K druska
108	S	H	H		-SO ₂ O-C ₆ H ₄ -F	H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	H	OCH ₃	H	H				K druska
109	SO	H	H		-NH ₂ SO ₂ -C ₆ H ₄ -F	H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	H	OCH ₃	H	H				Na druska
110	SO	H	H		H	H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	CH ₃	OCH ₂ -C ₆ H ₄ -F	H	H				K druska
111	SO	H	H		OCH ₃	H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	CH ₃	OCH ₂ -C ₆ H ₄ -F	H	H				Na druska
112	SO	H	H		H	H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	CH ₃	OCH ₂ -C ₆ H ₄ -F	H	H				Na druska
113	SO	H	H		H	H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	CH ₃	OCH ₂ -C ₆ H ₄ -F	H	H				Na druska
114	SO	H	H		CH ₃	H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	CH ₃	OCH ₂ -C ₆ H ₄ -F	H	H				Na druska

Lentelė 1, tęsinys

Pav.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	D	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Metodas (Eks.Nr)	Išreiga %	Identifi- kacija	Fizinė forma
115	SO	H	H	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)}_2$	CH ₃	O-()	H	H				K druska
116	SO	H	H	CH ₃	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)}_2$	H	OCH ₂ - 	CH ₃	H				K druska
117	SO	H	H	H	H	$\text{-O-P(=O)(OC}_2\text{H}_5\text{)}_2$	CH ₃	OCH ₂ - 	H	H				Na druska
118	SO	H	H	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)}_2$	H	OCH ₂ CF ₃	H	H				Na druska
119	SO	H	H	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)}_2$	CH ₃	OCH ₂ CF ₂ CF ₃	H	H				K druska
120	SO	H	H	H	H	$\text{-O-P(=O)(-OC}_2\text{H}_5\text{)}_2$	CH ₃	OCH ₂ CF ₂ CHF ₂	H	H				K druska
121	SO	H	H	OCH ₃	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)}_2$	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	H				Na druska
122	SO	H	H	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)}_2$	H	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H				K druska
123	SO	H	CF ₃	H	H	$\text{-O-P(=O)(-OC}_2\text{H}_5\text{)}_2$	CH ₃	OCH ₃	H	H				Na druska
124	SO	H	H	CF ₃	H	$\text{-O-P(=O)(-OC}_2\text{H}_5\text{)}_2$	CH ₃	OCH ₃	H	H				Na druska
125	SO	H	H	H	H	$\text{-O-P(=O)(O}^{\ominus}\text{)}_2$	OCH ₃	OCH ₃	H	H				Na druska

Lentelė 1, tęsinys

Pav.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	D	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Metodas (Eks.Nr)	Išeiğa %	Identifi- kacija	Fizinė forma
126	SO	H	H	H	H	$\text{-O-P(=O)(OCH}_3\text{)-OCH}_3$	OCH_3	$\text{O(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3$	H	H				K druska
127	SO	H	H	OCH_3	OCH_3	$\text{-O-P(=O)(OC}_2\text{H}_5\text{)-OCH}_3$	OCH_3	OCH_3	H	H				K druska
128	SO	H	OCH_3	OCH_3	OCH_3	$\text{-O-P(=O)(OC}_2\text{H}_5\text{)-OCH}_3$	OCH_3	OCH_3	H	H				Na druska
129	SO	H	H	OCH_3	OCH_3	$\text{-O-P(=O)(OCH}_3\text{)-OCH}_3$	OCH_3	OCH_2CF_3	H	H				Na druska
130	SO	H	H	CF_3	CF_3	$\text{-O-P(=O)(OCH}_3\text{)-OCH}_3$	OCH_3	OCH_3	H	H				Na druska
131	SO	H	CF_3	H	CF_3	$\text{-O-P(=O)(OCH}_3\text{)-OCH}_3$	OCH_3	OCH_3	H	H				Na druska
132	SO	H	H	$\text{-OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-F}$	$\text{-OSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-F}$	$\text{-O-P(=O)(OCH}_3\text{)-OCH}_3$	CH_3	OCH_3	CH_3	H				K druska
133	SO	H	H	$\text{-SO}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-O}$	$\text{-SO}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-O}$	$\text{-O-P(=O)(OCH}_3\text{)-OCH}_3$	CH_3	OCH_3	CH_3	H				Na druska
134	SO	H		$\text{-OCF}_2\text{CHF-}$	$\text{-OCF}_2\text{CHF-}$	$\text{-O-P(=O)(OCH}_3\text{)-OCH}_3$	CH_3	OCH_3	H	H				Na druska
135	S	H		$\text{-OCF}_2\text{CHF-}$	$\text{-OCF}_2\text{CHF-}$	$\text{-O-P(=O)(OC}_2\text{H}_5\text{)-OCH}_3$	CH_3	OCH_3	H	H				K druska
136	SO	H	H	H	H	$\text{-O-P(=O)(OCH}_3\text{)-OCH}_3$	H	SCH_3	C_2H_5	H				Na druska

Lentelė 1, tęsinys

Pav.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	D	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Metodas (Eks.Nr)	Išėiga %	Identifi- kacija	Fizinė forma
146	SO	H	H		OCF ₃	H	-O-P(O)O ⁻ O ⁻	OCCH ₃	OCH ₃	H	H			Na druska
147	SO	H	OCF ₃		H	H	-O-P(O)O ⁻ O ⁻	OCCH ₃	OCH ₃	H	H			Na druska
148	SO	H	H		OCF ₂ CHF ₂	H	-O-P(O)O ⁻ O ⁻	OCCH ₃	OCH ₃	H	H			Na druska
149	SO	H	H		OCF ₃	H	-O-P(O)OCH ₂ - ⁻ O ⁻	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H			Na druska
150	S	H	-OCF ₂ O-			H	-O-P(O)OC ₂ H ₅ O ⁻	H	OCH ₃	OCH ₃	H			Na druska
151	SO	H	-OCF ₂ O-			H	-O-P(O)O ⁻ O ⁻	H	OCH ₃	OCH ₃	H			Na druska
152	SO	H	OCF ₂ H		OCF ₂ H	H	-O-P(O)OC ₂ H ₅ O ⁻	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H			Na druska
153	SO	H	OCH ₃		OCF ₂ H	H	-O-P(O)OCH ₃ O ⁻	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H			Na druska
154	SO	H	H		OCF ₂ CF ₂ H	H	-O-P(O)O ⁻ O ⁻	H	OCH ₃	OCH ₃	H			Na druska
155	SO	H	-OCF ₂ CFH-			H	-O-P(O)O ⁻ O ⁻	H	OCH ₃	OCH ₃	H			Na druska
156	SO	H	H		OCH ₃	H	-O-P(O)O ⁻ O ⁻	Cl	-N ⁺	CH ₃	H			Na druska

Lentelė 1, tęsinys

Pav.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	D	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Metodas (Eks.Nr)	Išreiga %	Identifi- kacija	Fizinė forma
137	SO	H	H	OCH ₃		H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	OCH ₂ - 	C ₂ H ₅	H				Na druska
138	SO	H	H	OCH ₃		H	-O-P(=O)(O ⁻) ₂	S- 	C ₂ H ₅	H				K druska
139	SO	H	H	OCH ₃		H	-O-P(=O)(O ⁻) ₂	O- 	C ₂ H ₅	H				Na druska
140	SO	H	H	OCH ₃		H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅ SC ₄ H ₉	H	H				Na druska
141	SO	H	H	H		H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	SCH ₃	H	H				K druska
142	SO	H	-OCH ₂ O-			H	-O-P(=O)(O ⁻) ₂	CH ₃ OCH ₃	H	H				K druska
143	SO	H	-OCH ₂ O-			H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	CH ₃ OCH ₃	CH ₃	H				K druska
144	SO	H	H	OCF ₃		H	-O-P(=O)(O ⁻) ₂	OCH ₃ OCH ₃	H	H				K druska
145	SO	H	H	OCH ₃		H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅ OCH ₃	H	H				K druska

Lentelė 1, tęsinys

Pav.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	D	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Metodas (Eks.Nr)	Išeiğa %	Identifi- kacija	Fizinė forma
157	SO	H	H		OCF ₂ CH ₂	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	Cl	-N $\square$	CH ₃	H			Na druska
158	SO	H	H		OCH ₃	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	Cl	-N $\square$	H	H			Na druska
159	SO	H	H		OCH ₃	H	-O-P(=O)(O ⁻) ₂	H	-N $\square$	Br	H			Na druska
160	SO	H	OCH ₃		H	H	-O-P(=O)(O ⁻) ₂	Br	-N $\square$	H	H			Na druska
161	SO	H	H		OCH ₃	H	-O-P(=O)(O ⁻) ₂	CH ₃	-N $\square$	Br	H			Na druska
162	SO	H	H		OCH ₃	H	-O-P(=O)(OCH ₃) ₂	H	-N $\square$	Br	H			Na druska
163	SO	H	H		OCH ₃	H	-O-P(=O)(OC ₂ H ₅) ₂	Cl	-N $\square$	CH ₃	H			Na druska
164	SO	H	H		OCH ₃	H	-O-P(=O)(O ⁻) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃			Na druska
165	SO	H	H		OCH ₃	H	-O-P(=O)(O ⁻ -P(=O)(O ⁻) ₂) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	B (29)	BMR	Na druska

Junginių, aprašytų pavyzdžiuose lentelėje 1, identifikacijos duomenys pateikti lentelėje 2.

Lentelė 2

5

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
1	DMSO-d ₆	1.75 (q, 2H), 2.0 (d, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.7 (m, 5H), 2.9 (q, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.8-5.05 (dd, 2H), 6.45 (s, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.15 (s, 1H)
2	CDCl ₃	2.20-2.25 (3s, 12H), 3.45 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.70 (dd, 2H), 7.25-7.45 (m, 4H), 7.75 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.0 (d, 2H), 8.15 (s, 1H)
3	CD ₃ OD	3 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.7 (s, 3H), 2.7-3.0 (m, 8H), 3.6-3.85 (m, 4H), 3.8 (s, 3H), 5.0-5.15 (dd, 2H), 6.45-6.6 (dd, 2H), 7.5 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.2 (s, 1H)
10	DMSO-D ₆	2.15 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.50-4.55 (m, 2H), 4.75 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.95-6.0 (m, 1H), 6.05-6.10 (m, 1H), 7.10-7.40 (m, 7H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.15 (s, 1H)
11	D ₂ O	2.00 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.85-4.90 (m, 1H), 5.00-5.05 (m, 1H), 5.70-5.75 (m, 1H), 5.80-5.85 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.10 (s, 1H)
12	CDCl ₃ (90 MHz)	2.23 (s, 6H), 2.53 (t, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.2 (t, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.47 (dd, 2H), 7.2-7.9 (m, 4H), 8.12 (s, 1H)

Lentelė 2, tęsinys

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
13	CDCl ₃	2.2 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.5 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.3 (m, 2H), 4.9-5.0 (dd, 2H), 6.42-6.58 (dd, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.1 (s, 1H)
14	CDCl ₃	2.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.02 (dd, 2H), 6.51 (dd, 2H), 7.43 (dm, 2H), 7.73 (dm, 2H), 8.10 (s, 1H)
15	CDCl ₃	1.8-2.05 (m, 5H), 2.2 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.8 (d, 2H), 3.5 (d, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.0-4.1 (m, 2H), 5.0 (dd, 2H), 6.4-6.6 (dd, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.15 (s, 1H)
16	CDCl ₃	1.85 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.50 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.75 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.95 (dd, 2H), 6.5 (dd, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.1 (s, 1H)
23	CDCl ₃	1.8 (t, 2H), 2.2 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 3.5 (s, 6H), 3.6 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.26 (m, 2H), 4.74 (dd, 2H), 6.51 (dd, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.1 (s, 1H)
29	D ₂ O	2.0 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 3.5 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.85-4.9 (m, 1H), 5.0-5.05 (m, 1H), 5.65-5.7 (m, 1H), 5.75-5.8 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.1 (s, 1H)

Lentelė 2, tęsinys

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
32	D ₂ O	1.97 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.81-4.88 (m, 1H), 4.97-5.02 (m, 1H), 5.61-5.67 (m, 1H), 5.70-5.75 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.09 (s, 1H)
33	D ₂ O	0.85 (t, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.39-3.59 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.78-4.90 (m, 1H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.64-5.75 (m, 2H), 7.06 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H) 7.67 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H)
34	CDCl ₃	2.21 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.29 (s, 3H), 2.32 (t, 2H), 2.36 (t, 2H) 2.63 (t, 2H) 2.69 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H) 7.51 (d, 1H), 8.12 (s, 1H)
35	COCl ₃	2.21 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.32 (t, 2H), 2.36 (t, 2H) 2.63 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 3.45 (t, 2H) 3.57 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.93 (s, 2H) 6.39 (d, 1H) 6.48 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.12 (s, 1H)
36	D ₂ O	2.12 (s, 3H), 4.63-4.73 (m, 2H), 5.02 (d, 1H)* 5.13 (d, 1H)* 5.80-5.86 (m, 1H), 5.87-5.97 (m, 1H), 7.00 (d, 1H) 7.52 (t, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.83 (d, 1H) 7.99 (d, 1H), 8.23 (d, 1H)

Lentelė 2, tėsinsys

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
37	D ₂ O	1.85 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.47 (s, 3H) 3.52 (s, 3H), 3.86-3.91 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 2H) 4.72 (d, 1H)*, 4,80 (d, 1H)*, 5.75 (dd, 1H), 5.90 (dd, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H)
39] 40]	D ₂ O	1.12 (s, 6H), 1.24-2.00 (m, 20H), 1,99 (s, 6H), 2.56 (q, 4H), 2.66-2.80 (m, 2H), 4.81-5.99 (m, 4H)* 5.68 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 5.82 (dd, 1H), 5.91 (dd, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.14 (s, 1H)
41	D ₂ O	2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.03 (d, 1H)*, 5.10 (d, 1H)*, 5.79 (dd, 1H), 5.87 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.29 (s, 1H)
42	D ₂ O	2.15 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.02 (d, 1H)*, 5.09 (d, 1H)*, 5.79 (dd, 1H), 5.88 (dd, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,38 (s, 1H)
43] 44]	D ₂ O	1.31 (d, 6H), 1.33 (d, 6H), 2.19 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 3.11 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 4.91 (D ₂ H)*, 5.03 (d, 2H)*, 5.76-5.82 (m, 2H), 5.82-5.99 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.08 (d, 1H)

Lentelė 2, tęsinys

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
45	D ₂ O	2.15 (s,3H), 2.18 (s,3H), 3.67 (s,3H), 4.67 (d,1H), 5.01 (d,1H), 6.05 (t,1H), 6.16 (t,1H), 7.10 (d,2H), 7.28 (t,1H), 7.33 (t,1H), 7.69 (d,1H), 7.73 (d,1H), 7.95 (d,2H), 8.16 (s,1H)
46	D ₂ O	1.95 (s,3H), 2.11 (s,3H), 3.45 (s,3H), 3.79 (s,3H), 4.48-4.49 (m,2H), 4.65 (d,1H)*, 4.88 (d,1H)*, 5.72 (t,1H), 5.80 (t,1H), 6.81 (d,2H), 6.97 (d,1H), 7.09- 7.21 (m,4H), 7.57 (d,1H), 8.06 (s,1H)
47	D ₂ O	0.87 (d,3H), 0.88 (d,3H), 1.47-1.57 (m,2H), 1.59-1.70 (m,1H), 1.91 (s,3H), 2.21 (s,3H), 3.20-3.27 (m,1H), 3.40-3.47 (m,1H), 3.95 (s,3H), 4.90 (d,1H)*, 5.10 (d,1H)*, 5.55-5.62 (m,1H), 5.65-5.72 (m,1H), 7.20 (dd,1H), 7.33 (d,1H), 7.73 (d,1H), 8.25 (s,1H)
48	D ₂ O	0.87 (d,3H), 0.88 (d,3H), 1.47-1.57 (m,2H), 1.59-1.70 (m,1H), 1.90 (s,3H), 2.22 (s,3H), 3.20-3.27 (m,1H), 3.40-3.47 (m,1H), 3.97 (s,3H), 4.90 (d,1H)*, 5.09 (d,1H)*, 5.55-5.62 (m,1H), 5.65-5.72 (m,1H), 7.13 (dd,1H), 7.39 (d,1H), 7.73 (d,1H), 8.25 (s,1H)
49 } 50 }	D ₂ O	2,00 (s,3H), 2.02 (s,3H), 2.18 (s,6H), 3.46 (s,6H), 5.0 (s,)*, 5.75-5.82 (m,2H), 5.88 (dd,2H), 7.39-7.61 (m,7H), 7.65-7.92 (m,7H), 7.98 (s,1H), 8.07 (s,1H), 8.14 (s,1H), 8.15 (s,1H)

Lentelė 2, tęsinys

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
51	D ₂ O	1.98 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.1 (s)*, 5.89-5.93 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 8.18 (s, 1H)
52 } 53 }	D ₂ O	2.02 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 4.00-4.07 (m, 2H), 4.11-4.17 (m, 2H), 4.93 (d, 2H)*, 5.08 (d, 2H)*, 5.33 (dd, 4H), 5.66-5.75 (m, 2H), 5.76-5.87 (m, 2H), 5.95-6.05 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.18 (s, 2H)
54	D ₂ O	0.85 (t, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.42-3.58 (m, 2H), 5.0 (s)*, 5.78 (dd, 1H), 5.82 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.16 (d, 1H)
55 } 56 }	D ₂ O	0.95 (t, 6H), 2.10 (s, 6H), 2.20 (s, 6H), 3.50-3.72 (m, 4H), 4.00-4.10 (m, 2H), 4.10-4.20 (m, 2H), 5.10 (s)*, 5.37 (d, d, 4H), 5.66-5.75 (m, 2H), 5.76-5.87 (m, 2H), 5.95-6.05 (m, 2H), 7.60-7.90 (m, 4H), 8.07 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.18 (s, 2H)
57 } 58 }	D ₂ O	1.01 (d, 6H), 1.02 (d, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.20 (m, 2H), 5.0 (s)*, 5.65-5.73 (m, 2H), 5.80-5.88 (m, 2H), 6.67-7.13 (m, 7H), 7.23-7.56 (m, 3H), 8.23 (d, 2H)

Lentelė 2, tęsinys

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
59	D ₂ O	0.88 (t, 3H), 1.76 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.49-3.60 (m, 2H), 3.79-3.80 (m, 2H), 3.94-3.96 (m, 2H), 4.62 (d, 1H), 4.82 (d, 1H), 5.65 (dd 1H), 5.78 (dd 1H), 6.60 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)
61) 62)	D ₂ O	0.95 (t, 6H), 2.07 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 3.48 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.45-3.58 (m, 2H), 3.58-3.71 (m, 2H), 5.2 (s)*, 5.76-5.93 (m, 4H), 7.50-7.70 (m, 6H), 7.79-7.93 (m, 7H), 7.97 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.22 (s, 2H)
63	D ₂ O	0.78 (d, 3H), 0.80 (d, 3H), 1.40 (t, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.15 (d, 3H), 3.85 (s, 1H), 5.0 (s)*, 5.55 (dd, 1H), 5.62 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 8.15 (s, 1H)
64	D ₂ O	0.78 (d, 3H), 0.80 (d, 3H), 1.40 (t, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.15 (d, 3H), 3.85 (s, 1H), 5.0 (s)*, 5.55 (dd, 1H), 5.62 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.15 (s, 1H)
65	D ₂ O	1.91 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.44-3.62 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.82 (d, 1H)*, 5.01 (d, 1H)*, 5.56-5.66 (m, 1H), 5.66-5.75 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.12 (s, 1H)

Lentelė 2, tęsinys

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
66	D ₂ O	1.91 (s,3H), 2.14 (s,3H), 3.30 (s,3H), 3.44-3.62 (m,4H), 3.90 (s,3H), 4.82 (d,1H)*, 5.01 (d,1H)*, 5.56-5.66 (m,1H), 5.66-5.75 (m,1H), 7.03 (dd,1H), 7.31 (d,1H), 7.62 (d,1H), 8.12 (s,1H)
67	D ₂ O	1.36 (s,3H), 1.40 (s,3H), 1.42 (s,3H), 1.44 (s,3H), 1.94 (s,3H), 3.18 (d,3H), 3.78 (s,3H), 5.0 (s)*, 5.82 (dd,1H), 5.85 (dd,1H), 6.88 (d,1H), 7.78 (s,1H), 7.80 (s,1H), 8.17 (d,1H)
68	D ₂ O	1.38 (s,3H), 1.41 (s,3H), 1.43 (s,3H), 1.44 (s,3H), 1.97 (s,3H), 3.79 (s,3H), 5.0 (s)*, 5.75 (dd,1H), 5.84 (dd,1H), 6.88 (d,1H), 7.73 (s,1H), 7.86 (s,1H), 8.13 (s,1H)
69	D ₂ O	1.98 (s,3H), 2.19 (s,3H), 2.97 (m,2H), 3.38 (s,3H), 3.47 (s,3H), 3.76-3.83 (m,2H), 5.04 (s)*, 5.69-5.80 (m,2H), 7.44 (d,1H), 7.65 (s,1H), 7.76 (d,1H), 8.14 (s,1H)
70	D ₂ O	1.98 (s,3H), 2.19 (s,3H), 3.07 (m,2H), 3.38 (s,3H), 3.45 (s,3H), 3.76-3.87 (m,2H), 5.04 (s)*, 5.69-5.80 (m,2H), 7.36 (d,1H), 7.70 (s,1H), 7.72 (d,1H), 8.14 (s,1H)
71	D ₂ O	1,26 (d,6H), 2.10 (s,3H), 2.18 (s,3H), 3.03 (m,1H), 3.20 (d,3H), 4.85 (d,1H)*, 5.01 (d,1H)*, 5.74-5.84 (m,2H), 7.26 (s,1H), 7.45 (d,1H), 7.65 (d,1H), 7.68 (s,1H), 8.05 (s,1H)

Lentelė 2, tęsinys

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
72	D ₂ O	1.28 (d, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 3.20 (d, 3H), 4.85 (d, 1H)*, 5.01 (d, 1H)*, 5.74-5.84 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.05 (s, 1H)
73	D ₂ O	0.88 (t, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 5.00 (d)*, 5.64-5.75 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.12 (s, 1H)
74	D ₂ O	0.88 (t, 3H), 1.90 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.00 (d)*, 5.64-5.75 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.12 (s, 1H)
75] 76]	D ₂ O	0.93 (t, 6H), 2.05 (s, 6H), 2.26 (s, 6H), 3.13 (t, 2H), 3.14 (t, 2H), 3.44 (s, 6H), 3.47 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.47-3.69 (m, 4H), 3.86 (t, 4H), 5.13 (d)*, 5.74- 5.85 (m, 4H), 7.46 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.22 (s, 2H)
82	D ₂ O	2.11 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 5.80 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.07 (s, 1H)
83	D ₂ O	0.90 (t, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.59 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.71 (d, 1H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.02 (s, 1H)

Lentelė 2, tėsinsys

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
84	D ₂ O	1.93 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.03 (t, 2H), 3.23 (d, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.24 (t, 2H), 4.86 (d, 1H)*, 5.06 (d, 1H)*, 5.65-5.75 (m, 1H), 5.75-5.87 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.27-7.48 (m, 5H), 7.57 (d, 1H), 8.12 (s, 1H)
85	D ₂ O	1.95 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.09 (t, 2H), 3.23 (d, 3H), 3.28 (s, 3H), 4.34 (m, 2H), 4.86 (d, 1H)*, 5.06 (d, 1H)*, 5.65-5.75 (m, 1H), 5.75-5.87 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.27-7.48 (m, 5H), 7.65 (d, 1H), 8.14 (s, 1H)
86 } 87 }	D ₂ O	2.09 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.97 (d, 1H)*, 5.09 (d, 1H)*, 5.78-5.90 (m, 1H), 5.90-6.03 (m, 1H), 7.57-7.94 (m, 5H), 7.99 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.17 (s, 1H)
88 } 89 }	D ₂ O	0.93 (t, 6H), 2.34 (q, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.65 (s, 4H), 5.1 (s)*, 5.50-5.84 (m, 4H), 6.35 (s, 2H), 6.58-7.52 (m, 16H), 8.02 (s, 2H)
90	D ₂ O	1.76 (t, 2H), 2.01 (s, 3H), 2.11 (t, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.65-3.83 (m, 4H), 3.12 (t, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.81 (d, 1H)*, 5.02 (d, 1H)*, 5.95 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.07 (s, 1H)

Lentelė 2, tęsinys

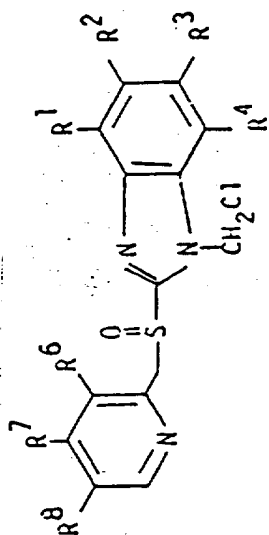
Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
165	D ₂ O	2.0 (s,3H), 2.2 (s,3H), 3.5 (s,3H), 3.9 (s,3H), 5.9 (d,1H), 6.0 (d,1H), 7.1 (dd, 1H), 7.3 (d,1H), 7.7 (d,1H), 8.2 (s,1H).

* Protonai pasikeičia, laikant junginius D₂O.

5

Tarpiniai junginiai I 1-I 39, naudojami aprašytiems pavyzdžiams gauti, pateikti lentelėje 3.

Lentelė 3, Tarpiniai junginiai I 1-I 39

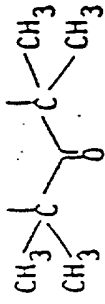


Pavyzdys	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Identifi- kacija
I1	SO	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₂ CF ₃	H	BMR
I2	SO	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	BMR
I3	SO	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	
I4	SO	H		H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	BMR
I5	SO	H	H		H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	BMR
I6	SO	H	OCH ₃	H	H	H	OCH ₂ - 	CH ₂ CH ₃	BMR

Lentelė 3, tęsinys

Pavyzdys	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Identifi- kacija
I7	SO	H	H	OCH ₃	H	H		CH ₂ CH ₃	BMR
I8	SO	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	BMR
I9	SO	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	BMR
I10	SO	H	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H	CH ₃	BMR
I11	SO	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	CH ₃	BMR
I12	SO	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	BMR
I13	5	H	H	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	BMR
I14	SO	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	BMR
I15	SO	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	BMR
I16	SO	H		H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	BMR

Lentelė 3, tęsinys

Pavyzdys	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Identifi- kacija
I17	SO	H	H		H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	BMR
I18	SO	OCH ₃	H	H	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	BMR
I19	SO	H	Br	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	BMR
I20	SO	H	H	Br	H	CH ₃	OCH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	BMR
I21	SO	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	BMR
I22	SO	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	BMR
I23	SO	H	OCH ₃	H	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	BMR
I24	SO	H	H	OCH ₃	H	H	OCH(CH ₃) ₂	H	BMR
I25	SO	H	OCF ₃ CF ₂ H	H	H	H	OCH ₃	H	BMR
I26	SO	H	H	OCF ₃ CF ₂ H	H	H	OCH ₃	H	BMR
I27	SO	H	CH ₂ OCOCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	H	BMR
I28	SO	H	H	CH ₂ OCOCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	BMR
I29	SO	H			H	CH ₃	OCH ₃	H	BMR

Lentelė 3, tęsinys

Pavyzdys	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	R ⁷	R ⁸	Identifi- kacija
I30	SO	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	BMR
I31	SO	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	BMR
I32	SO	H	OCH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	BMR
I33	SO	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OOCH ₃	CH ₃	BMR
I34	SO	H	OCH ₂ CH ₂ - 	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	BMR
I35	SO	H	H	OCH ₂ CH ₂ - 	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	BMR
I36	SO	H	-CO- 	H	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	BMR
I37	SO	H	H	-CO--	H	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	BMR
I38	SO	H	OCF ₂ CF ₂ H	H	H	H	OCH ₃	H	BMR
I39	SO	H	H	OCF ₂ CF ₂ H	H	H	OCH ₃	H	BMR

Junginių, aprašytų pavyzdžiuose I 1-I 39, identifikacijos duomenys pateikti lentelėje 4.

Lentelė 4. BMR spektrų duomenys

5

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
I 1	CDCl ₃	2.27 (s, 3H), 4.38 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.30 (d, 1H)
I 2	CDCl ₃	2.19 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.76-3.78 (m, 2H), 3.97-3.99 (m, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.81 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 8.29 (s, 3H)
I 4 } I 5 }	CDCl ₃	1.20 (t, 3H), 1.25-1.95 (m, 11H), 2.21 (s, 3H), 2.60-2.64 (m, 2H), 4.75-4.83 (m, 2H), 6.14-6.18 (m, 1H), 6.44-6.49 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.26-7.45 (m, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 8.31 (s, 1H)
I 6	CDCl ₃	1.18 (t, 3H), 2.61 (q, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.78-4.82 (m, 4H), 6.10 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H), 7.43 (d, 1H), 8.24 (s, 1H)
I 7	CDCl ₃	1.18 (t, 3H), 2.61 (q, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.78-4.82 (m, 4H), 6.09 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H), 7.71 (d, 1H), 8.24 (s, 1H)

Lentelė 4, tęsinys

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
I 8	CDCl ₃	2.29 (s, 6H), 2.78 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.97-5.05 (m, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.41 (s, 1H)
I 9	CDCl ₃	2.29 (s, 6H), 2.72 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.97-5.05 (m, 2H), 6.21 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.18 (d, 1H)
I 10 } I 11 }	CDCl ₃	1.32 (d, 6H), 1.34 (d, 6H), 2.27 (s, 6H), 2.34 (s, 6H), 3.08 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 4.86 (d, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.28-7.74 (m, 8H), 8.20 (s, 2H)
I 12	CDCl ₃	2.22 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.91 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.17 (s, 1H)
I 13	CDCl ₃	2.26 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H)
I 14	CDCl ₃	0.97 (d, 6H), 1.65-1.69 (m, 2H), 1.81 - 1.84 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.75-3.79 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.90 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.16 (s, 1H)

Lentelė 4, tęsinys

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
I 15	CDCl ₃	0.97 (d, 6H), 1.65-1.69 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.75-3.79 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.88 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.16 (s, 1H)
I 16 } I 17 }	CDCl ₃	2.23 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 4.95-4.97 (m, 4H), 6.26 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.38-7.71 (m, 14H), 7.87 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.18 (s, 2H)
I 18	CDCl ₃	2.24 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.90 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 8.21 (s, 1H)
I 19 } I 20 }	CDCl ₃	2.22 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 4.31 (d, 4H), 4.91 (d, 2H), 4.95 (d, 2H), 5.28 (d, 2H), 5.39 (d, 2H), 6.03 (m, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.14 (s, 2H)
I 21	CDCl ₃	2.23 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.89 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.17 (d, 1H)

Lentelė 4, tęsinys

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
I 22	CDCl ₃	2.23 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.88 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.17 (s, 1H)
I 23	CDCl ₃	1.25 (d, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.44 (m, 1H), 4.82 (dd, 2H), 6.13 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.71 (d+s, 2H), 7.12 (dd 1H), 7.26 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)
I 24	CDCl ₃	1.25 (d, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.44 (m, 1H), 4.82 (dd, 2H), 6.13 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.71 (d+s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.35 (d, 1H)
I 25 } I 26 }	CDCl ₃	3.81 (s, 6H), 4.84 (dd, 4H), 5.97 (m, 2H), 6.16 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.41 (d, 1H) 6.77 (d+s, 4H), 7.30 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.36 (d, 2H)
I 27 } I 28 }	CDCl ₃	2.11 (s, 6H), 2.22 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 4.99 (m, 4H), 5.24 (d, 2H), 5.27 (d, 2H), 6.44 (d, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.20 (d, 2H)
I 29	CDCl ₃	1.40 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.95 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.29 (d, 1H)

Lentelė 4, tęsinys

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
I 30 I 31	CDCl ₃	2.22 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 3.01-3.07 (m, 4H), 3.36 3.37 (s, 3H), 3.64-3.71 (m, 4H), 3.71 (s, 6H), 4.89 (d, 2H), 4.95 (d, 2H), 6.20 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.17 (s, 2H)
I 32	CDCl ₃	2.26 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.66-3.69 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.85-3.93 (m, 2H), 4. (7-4.96 (m, 2H), 6.17 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.16 (s, 1H)
I 33	CDCl ₃	2.26 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.66-3.69 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85-3.93 (m, 2H), 4.87-4.96 (m, 2H), 6.17 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.16 (s, 1H)
I 34	CDCl ₃	2.22 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.13 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.23 (t, 2H), 4.88 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.25 (d, H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.41 (d, 1H), 8.17 (s, 1H)
I 35	CDCl ₃	2.22 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.26 (t, 2H), 4.87 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.66 (d, 1H), 8.17 (s, 1H)

Lentelė 4, tėsinsys

Pav.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ m.d. (500 MHz)
I 36 } I 37 }	CDCl ₃	2.23 (s, 6H), 2.27 (s, 6H), 3.74 (s, 6H), 4.96-4.98 (m, 4H), 6.25 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.48-7.87 (m, 15H), 8.03 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.23 (s, 1H)
I 38 } I 39 }	CDCl ₃	3.74 (s, 6H), 4.84 (m, 4H), 5.86-6.08 (m, 2H), 6.16 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.77 (d+s, 4H), 7.29 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.36 (d, 2H)

- 5 Farmaciniai preparatai, turintys išradime aprašytą junginį kaip aktyvų ingredientą, iliustruojami sekančiomis kompozicijomis.

Sirupas

- 10 Sirupas, turintis 1 % (svoris tūryje) aktyvios medžiagos, buvo paruoštas iš šių ingredientų:

Junginys, aprašytas pavyzdyje 29	1.0 g
Cukraus pudra	30.0 g
Sacharinas	0.6 g
Glicerinas	5.0 g
Kvapni medžiaga	0.05 g
Etanolis, 96 %	5.0 g
Distiliuotas vanduo praskiedimui	iki 100 ml

Cukrus ir sacharinas ištirpinami 60 ml šilto vandens. Tirpalas atšaldomas ir į jį sudedama aktyvi medžiaga, po to glicerino ir kvapniosios medžiagos tirpalas etanolyje. Mišinys praskiedžiamas vandeniu iki galutinio 100 ml tūrio.

Plėvele dengtos tabletės

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

I Junginys, aprašytas pavyzdyje 1	200 g
Laktozė	700 g
Metilceliuliozė	6 g
Susiūtas polivinilpirolidonas	50 g
Magnio stearatas	15 g
Natrio karbonatas	6 g
Distiliuotas vanduo	kiek reikalinga
II Acetatceliuliozės ftalatas	200 g
Cetilo alkoholis	15 g
Izopropanolis	2000 g
Metileno chloridas	2000 g

I Junginys, gautas pagal pav. 5, sumaišomas su laktoze ir granuliuojamas su vandeniniu metilceliuliozės ir natrio karbonato tirpalu. Šlapia masė išspaudžiama pro tinklelį ir granulės išdžiovinamos krosnyje. Išdžiovinotos granulės sumaišomos su polivinilpirolidonu ir magnio stearatu. Sausas mišinys supresuojamas į tablečių blokus (10 000 tablečių), kurių kiekvienoje tabletėje yra 20 mg aktyvios medžiagos, naudojant 6 mm diametro tabletavimo mašinos presą.

II Acetatceliuliozės ftalatas ir cetilo alkoholis, ištirpinti izopropanolyje/metileno chloride, užpurškiami ant tablečių I, naudojant Accela Cota^R Manesty prietaisą padengimui. Gaunamos 110 mg svorio tabletės.

5

Tirpalas intraveninėms injekcijoms

Parenteraliniai preparatai intraveniniam naudojimui, turintys 4 mg aktyvios medžiagos, buvo paruošti iš šių ingredientų:

10

Junginys, aprašytas pav.1	4 g
Sterilizuotas vanduo iki galutinio tūrio	1000 ml

15

Aktyvus junginys ištirpinamas vandenyje (bendras tūris 1000 ml), tirpalas filtruojamas per 0,22 µm filtrą ir nedelsiant išpilstomas į 10 ml sterilias ampules. Ampulės užlydomos.

Tabletės

20 Tabletės, turinčios 30 mg aktyvaus junginio, buvo paruoštos iš šių ingredientų:

Junginys, aprašytas pav. 33. lent.1	300 g
Laktozė	700 g
Metilceliuliozė	6 g
Susiūtas polivinilpirolidonas (PVP-XL)	62 g
Dinatrio hidrofosfatas	2 g
Magnio stearatas	30 g
Išvalytas vanduo	kiek reikalinga

25

Aktyvus junginys sumaišomas su laktoze ir dalimi PVP-XL, ir granuliuojamas su metilceliuliozės ir dinatrio hid-

rofosfato tirpalu. Šlapia masė išspaudžiama per sieta ir džiovinama judančio sluoksnio džiovykloje. Sudedamas magnio srearatas ir likusi PVP-XL dalis, sumaišoma ir vaistinis mišinys presuojamas į 110 mg vidutinio svorio tabletes, kurių kiekviena turi 30 mg aktyvaus junginio.

Plėvele dengtos tabletės

500 g aukščiau aprašytų tablečių buvo padengtos plėvele. Tam tikslui žemiau pateiktos sudėties tirpalas buvo užpurkštas ant tablečių, naudojant judančio sluoksnio aparatą ir Wurster padengimo technologiją.

Tirpalas padengimui:

15

Acetatceliuliozės ftalatas	40 g
Cetilo alkoholis	2 g
Izopropanolis	400 g
Dichlormetanas	400 g

Galutinis padengtos tabletės svoris 117 mg.

Žvakutės

20

Žvakutės buvo paruoštos iš sekančių ingredientų, naudojant sulydymo metodą. Kiekviena žvakutė turėjo 40 mg aktyvaus junginio.

Junginys, aprašytas pav.3, lent.1	4 g
Witepsol H-15	180 g

25

Aktyvus junginys sumaišomas su Witepsol H-15 iki homogeniško būvio 41°C temperatūroje. Sulydyta mase užpildomos iš anksto paruoštos žvakučių formos iki neto

svorio 1.84 g. Atšaldžius šios formos užlydomos. Kiekviena žvakutė turi 40 mg aktyvaus junginio.

Sirupas

5

Sirupas, turintis 1 % aktyvios medžiagos, buvo paruoštas iš šių ingredientų:

Junginys, aprašytas pav. 33, lent. 1	1.0 g
Cukraus pudra	30.0 g
Sacharinas	0.6 g
Kvapni medžiaga	0.05 g
Etanolis, 96 %	5.0 g
Išvalytas vanduo, kiek reikia iki	100 ml

- 10 Cukrus ir sacharinas ištirpinami 60 ml šilto vandens. Atšaldžius į cukraus tirpalą sudedamas aktyvus junginys ir kvapnioji medžiaga, ištirpinta etanolyje. Mišinys praskiedžiamas vandeniu iki galutinio 100 ml tūrio.

15 **Tirpalas intraveninėms ar į raumenis injekcijoms**

Junginys, aprašytas pav. 29. lent.1	60 g
Vanduo injekcijoms	1000 ml

- 20 Aktyvus junginys ištirpinamas vandenyje iki galutinio 1000 ml tūrio. Tirpalas filtruojamas per sterilų 0,22 µm filtrą ir aseptinėse sąlygose supilstomas į 1 ml sterilias ampules. Ampulės užlydomos.

Kompozicija intraveninei infuzijai

Sterilus junginys, aprašytas pav. 29, lent. 1 60 mg
Sterilios injekcijų bonkutės ir kamščiai

5 Sterilus aktyvus junginys (60 mg) ištirpinamas 10 ml tūrio bonkutėse injekcijoms, kurios užkemšamos steriliais gumos kamščiais. Visa užpildymo operacija atliekama aseptinėse sąlygose, sterilioje patalpoje, naudodant vertikalią laminarinę srovę.

10 Prieš pat naudojant aktyvus junginys, ištirpintas 10 ml sterilaus vandens, perpilamas į 100 ml normalaus fiziologinio skysčio, naudojamo infuzijai (visas tūris apie 110 ml). Tirpalas sunaudojamas intraveninei infuzijai maždaug per 30 min.

Biologiniai bandymai

15 Inhibicinis poveikis in vivo į šuns skrandžio rūgšties sekreciją

Bandymo metodika

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

30 Skrandžio rūgšties sekrecija indukuojama pastovia 4 val. histamino infuzija individualiomis dozėmis (400-600 nmol/kg h), sukeliančia apie 90% maksimalios skrandžio rūgšties sekrecijos. Po 1 val. stimuliacijos histaminu tiriamieji junginiai arba tirpiklis įvedami intraveniniu būdu arba į raumenis (tirpiklis = 0.5 % fiziologinis tirpalas), arba į tiesiąją žarną (tirpiklis = 0.5 % Methocel^R, 90 HG 15000, Dow Chem. Corp.)

35 per kateterį tiesiojoje žarnoje. Infuzijos histaminu metu išsiskiriančios per kateterį skrandžio sultys su-

- renkamos kas 30 min. Pavyzdžiai nutitruojami iki pH 7.0 su 0.1 M NaOH, naudojant automatinį titratorių, ir apskaičiuojamas rūgšties sunaudojimas. Rūgšties sunaudojimas per laiko tarpus po tiriamų junginių ar tirpiklio įvedimo nustatomas kaip prieš įvedimą sunaudoto kiekio frakcija, ir procentinė rūgšties sekrecijos inhibicija apskaičiuojama, palyginant dalinį atsaką į poveikį tiriamais junginiais su atsaku į tirpiklio sukeltą poveikį kiekvienam šuniui.
- 5
- 10
- Tyrimo rezultatai, pateikti lentelėje 5, rodo inhibicijos dydį 2-ąją valandą po dozės įvedimo.

Lentelė 5. Skrandžio rūgšties inhibicija šunims

Ištirtas junginys. Pavyzdžio Nr.	Junginio dozė μmol/kg	Ivedimo būdas	Rūgšties sekrecijos inhibicija, % šunų arba bandymų skaičius pateiktas skliausteliuose
29	0,3	iv	45(1)
	0,5	iv	60(1)
	1	iv	80-85(2)
	1	im	90(1)
29 ir 32 mišinys (2:1)	0,3	iv	55-64(2)
	1	iv	98-98(2)
32	0,3	iv	55(1)
	0,6	iv	53(1)
33	1	id	97(1)
	4	id	98(1)
3	0,3	iv	72(1)
	1	iv	98(1)
	2	id	100(1)

Tirpumas

Ištirtas junginių, aprašytų pavyzdžiuose 3 (HBr druska) ir 29 (dinatrio druska), tirpumas vandenyje kambario temperatūroje ir nustatyta, kad jis yra didesnis nei 60 mg/ml. Palyginimui, omeprazolo - 5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetilpiridinil)metil] sulfinil] -1H-benzimidazolo - tirpumas yra 0,4 mg/ml prie pH 9, laikomo tinkamu intraveniniam naudojimui.

Cheminis stabilumas

Cheminis įvairių junginių, aprašytų išradime, stabilumas buvo tiriamas 37°C temperatūroje vandeniniame buferiniame tirpale prie skirtingų pH, naudojant žemas koncentracijas. Rezultatai, pateikti lentelėje 6, rodo, kad išradime aprašyti junginiai pasižymi aukštu cheminiu stabilumu.

Lentelė 6

Junginys		t 1/2 (val.)			
Pav. Nr.	pH 2	pH 3	pH 5	pH 7,3	pH 9,5
Omeprazolas-Na ⁺¹⁾	0.07			0.04	20
3			112	32	
29				74	>>600 ²⁾
32				51	
33			nesuskyla po 30 val.		
34			80	100	40
90	73	78	28		

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

- ²⁾ Po 25 dienų 22°C temperatūroje suskyla 12 %, koncentracija 50 mg/ml.

5

10

15

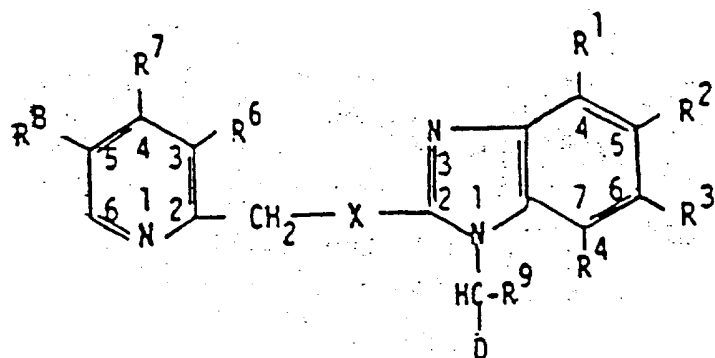
20

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys formulės

5

10



I

15

ir fiziologiškai priimtinos jo druskos,

kurioje

X yra -S- arba -SO-;

20

R¹, R², R³ ir R⁴, tie patys arba skirtingi, yra

(a) H

(b) alkilas, turintis 1-8, ypač 1-6 anglies atomus

(c) alkoksigrupė, turinti 1-8, ypač 1-6 anglies atomus

25

(d) alkoksialkilas, turintis 1-3 anglies atomus kiekvienoje alkilinėje dalyje

(e) alkoksialkoksigrupė, turinti 1-3 anglies atomus kiekvienoje alkilinėje dalyje

(f) halogenas

30

(g) -CN

(h) -CF₃

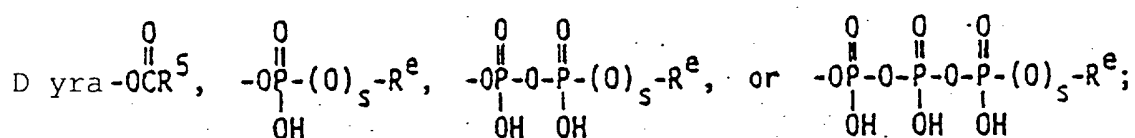
- (i) $-\text{NO}_2$
- (j) $-\text{COR}^{10}$
- (k) alkiltiogrupė, turinti 1-6 anglies atomus alkile
- (l) alkilsulfinilo grupė, turinti 1-7 anglies atomus
5 alkilinėje dalyje
- (m) aril-tio, -sulfinil-, -sulfonil-, sulfoniloksi,
-oksisulfonil, -sulfonamido arba -aminosulfonil-
grupės, kuriose kiekviena arilo grupė atitinkamai
pakeista 1-3 pakaitais, tais pačiais ar skirtingais - halogenu, CF_3 , (1-5C)alkilu ir (1-5C)alkoksi, pasirinktinai
10
- (n) arilalkilas ar arilalkoksigrupė, turinčios 1-6
anglies atomus alkilo ir alkoksinėje dalyse, o
arilas atitinkamai pakeistas 1-3 pakaitais, tais
pačiais ar skirtingais - halogenu, CF_3 , (1-5C)alkilu,
15 (1-5C)-alkoksi, pasirinktinai
- (o) arilas ar ariloksigrupė, kur kiekviena arilo grupė
atitinkamai pakeista 1-3 pakaitais, tais pačiais
ar skirtingais - halogenu, CF_3 , (1-5C)alkilu,
20 (1-5C)-alkoksi, pasirinktinai
- (p) halogenalkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus ir
1-11, ypač 1-6 halogeno atomus
- (q) hidroksialkilas, turintis 1-6 anglies atomus
- (r) R^1 ir R^2 , R^2 ir R^3 arba R^3 ir R^4 kartu su gretimais
25 anglies atomais benzimidazolo žiede sudaro vieną
arba daugiau 5-, 6- arba 7-narius žiedus, kurių
kiekvienas gali būti sotus arba nesotus ir gali
turėti 0-3 heteroatomus, pasirinktinai N, S ir O,
ir kuriuose kiekvienas žiedas gali būti atitin-
kamai pakeistas 1-10, tinkamiausiai 1-6, ar 1-4
pakaitais, pasirinktinai iš alkilo grupių su 1-3
30

anglies atomais ir halogeno, arba du ar keturi
minėti pakaitai sudaro vieną arba dvi oksogrupes



5 (-C-), kurių pagalba, jeigu R^1 ir R^2 , R^2 ir R^3 arba
 R^3 ir R^4 kartu su gretimais benzimidazolo žiedo
anglies atomais sudaro du žiedus, šie žiedai gali
kondensuotis vienas su kitu

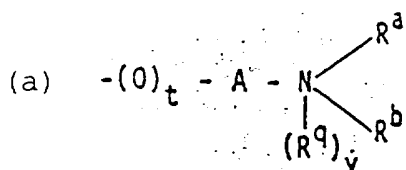
10



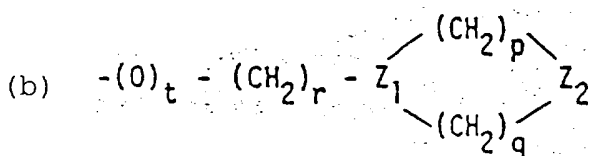
15

R^5 yra

20

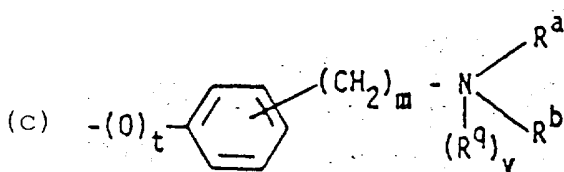


25



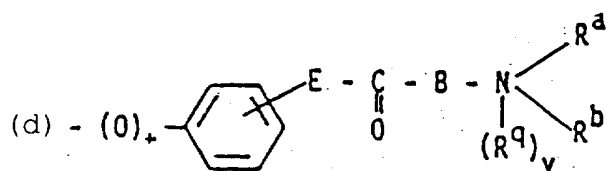
30

35



kur pakaitas fenilo grupėje yra meta- arba para-
padėtyje,

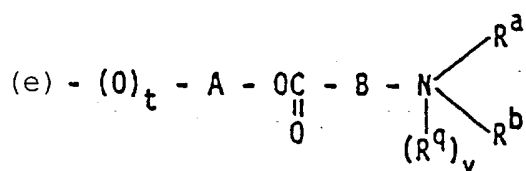
5



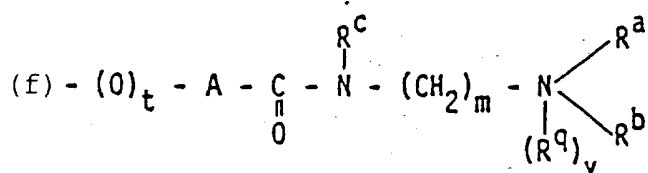
10

kur pakaitas fenilo grupėje yra meta- arba para-
dėtyje,

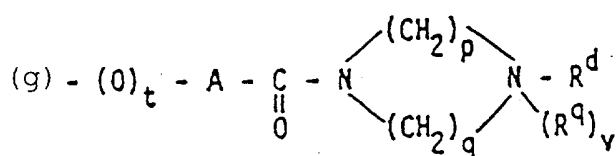
15



20

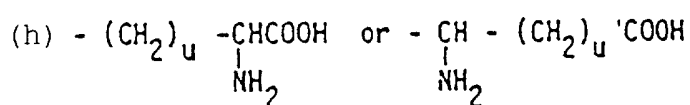


25



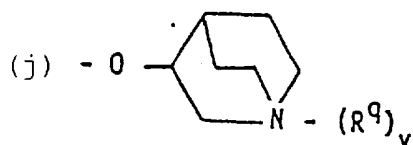
30

35



- (i) mono- arba dikarboksipakeistas 2-, 3- arba 4-piridinilas arba dikarboksipakeistas 2-, 3- arba 4-piridiniloksiradikalas

5



10

R^6 yra (a) H

(b) alkilas, turintis 1-8, ypač 1-6 anglies atomus

(c) alkoksigrupė, turinti 1-8, ypač 1-6 anglies atomus

15

(d) halogenas

R^8 yra (a) H

(b) alkilas; turintis 1-8, ypač 1-6 anglies atomus

20

(c) alkoksigrupė, turinti 1-8, ypač 1-6 anglies atomus

(d) halogenas

(e) arilalkilas, turintis 1-4 anglies atomus alkilinėje dalyje

25

R^7 yra (a) H

(b) alkilas, turintis 1-7 anglies atomus

(c) alkoksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus

(d) alkoksialkilas, turintis 1-3 anglies atomus kiekvienoje alkilinėje dalyje

- 5

(e) alkoksialkoksigrupė, turinti 1-3 anglies atomus kiekvienoje alkilinėje dalyje
- 10

(f) ariloksigrupė, kur arilo grupė gali būti pakeista 1 ar 2 pakaitais, tais pačiais ar skirtingais - halogenu, CF_3 , (1-3C)alkilu arba (1-3C)alkoksi, pasirinktinai
- 15

(g) arilalkilas arba arilalkoksigrupė, turintys 1-7 anglies atomus alkilinėje ir alkoksi dalyje, atitinkamai, kur arilo dalis gali būti pakeista 1 arba 2 pakaitais, tais pačiais arba skirtingais - pasirinktinai halogenu, CF_3 , (1-3C)alkilu arba (1-3C)alkoksi
- 20

(h) alkeniloksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus alkenilo dalyje
- 25

(i) alkiniloksigrupė, turinti 1-7 anglies atomus alkinilo dalyje
- (j) alkiltiogrupė, turinti 1-7, geriausiai 1-3 anglies atomus alkilo dalyje
- (k) ariltio arba arilalkiltiogrupės, turinčios 1-3, geriausiai 1 anglies atomą alkilo dalyje
- (l) dialkilaminogrupė, turinti 1-7, geriausiai 1-3 anglies atomus kiekvienoje alkilo dalyje
- (m) morfolinas
- (n) piperidinas
- (o) N-metilpiperazinas
- (p) pirolidinas

(q) fluoralkoksigrupė, turinti 2-5 anglies atomus ir 1-9 fluoro atomus

5 arba R^6 ir R^7 , arba R^7 ir R^8 kartu su gretimais piridino žiedo atomais sudaro 5- arba 6-narių sotų ar nesotų žiedą, kuris gali turėti deguonį, sierą arba pasirinktinai alkilintą azoto atomą;

R^9 yra (a) vandenilis

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

10 R^{10} yra (a) alkilas, turintis 1-6 anglies atomus

(b) alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus

(c) arilas;

A yra (a) tiesus arba šakotas (1-8C)alkilenas

(b) (3-7C)cikloalkilenas

15 (c) (4-9C)alkilenas, turintis cikloalkileno grupę;

B yra (a) $-(CH_2)_m-$

(b) $-CH-$;



20 E yra (a) $-O-$ arba (b) $-NH-$;

Z_1 yra (a) $-\overset{\diagup}{\underset{\diagdown}{CH}}$

(b) $-\overset{\diagup}{\underset{\diagdown}{N}}$;

Z_2 yra (a) $-CH_2-$

25 (b) $-NR^d(R^q)_v-$

(c) $-S-$

(d) -O-;

R^a , R^b , R^c ir R^q yra tie patys arba skirtingi, pasirinktinai iš

(a) H

5 (b) (1-6C)alkilas;

R^e yra (a) H

(b) (1-6C)alkilas

10 (c) aril(0-3C)alkilas, kur arilo grupė pasirinktinai pakeista 1-3 pakaitais, tais pačiais ar skirtingais - halogenu, CF_3 , NO_2 , (1-5C)alkilu ir (1-5C)alkoksi;

R^f yra aminorūgšties šoninė grandinė;

m yra sveikas skaičius 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 arba 8;

p yra sveikas skaičius 1, 2, 3 arba 4;

15 q yra sveikas skaičius 1, 2, 3 arba 4;

r yra sveikas skaičius 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8;

s yra sveikas skaičius 0 arba 1;

t yra sveikas skaičius 0 arba 1;

u yra sveikas skaičius 1 arba 2;

20 v yra sveikas skaičius 0 arba 1;

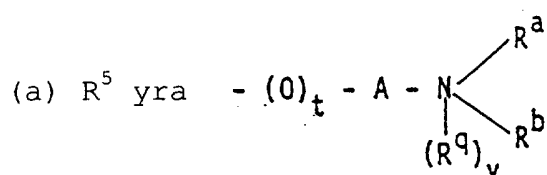
ir kur grupė D, kai turi vieną arba dvi karboksilines grupes arba fosforą turinčią grupę, dažniausiai yra mono-, di-, tri- arba tetra-joninių druską, turinčių fiziologiškai priimtina katijoną, formoje, arba, kai jos sudėtyje yra aminogrupė, gali būti amonio druskos ($v=1$; azotas turi teigiamą krūvį) su fiziologiškai priimtinu anijonu formoje, arba laisvo amino formoje

(v=0); tuo atveju, kai R^5 yra asparto rūgšties (u=1) arba glutamino rūgšties (u=2) šoninė grandinė, kaip h), R^5 taip pat gali būti cviter-joninėje formoje, su išlyga, kad

5

(1) A yra (3-7C)cikloalkilenas arba (4-9C)alkilenas, turintis cikloalkileninę grupę, kai kartu išpildomos sekančios sąlygos:

10



15

(b) R^a yra H, (1-3C)alkilas

(c) R^b yra H, (1-3C)alkilas

(d) v yra 0, arba R^q yra H ir v yra 1

20

(2) vienas arba abu R^6 ir R^8 yra halogenas, kai R^7 yra dialkilaminas, morfolinas, piperidinas, N-metilpiperazinas ar pirolidinas.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra SO.

25

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad X yra S.

30

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 yra tie patys arba skirtingi, pasirinktinai vandenilis, (1-4C)alkilas, (5-6C)cikloalkilas, (1-4C)alkoksi, (1-2C)alkoksi(1-2C)alkilas, (1-2C)alkoksi(1-2C)alkoksi, halogenas, CF_3 , (2-4C)alkanoil, arilkarbonil, (1-2C)alkoksikarbonil, aril(1-3C)alkoksi, aril, halogen(1-4C)alkoksi, hidroksi(1-4C)al-

5 kilas, (2-4C)alkanoil(1-3C)alkilas, arba b e s i s k i-
r i a n t i s tuo, kad R^2 ir R^3 kartu su žiedo anglies
atomais sudaro 5- ar 6-narių sotų, turintį deguonį arba
karbociklinį žiedą, pakeistą 1-6 pakaitais, tais
pačiais arba skirtingais - pasirinktinai halogenu,
(1-2C)alkilu, arba du pakaitai kartu sudaro oksogrupę.

10 5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 yra H, alkilas, turintis 1-6
anglies atomus, arba alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies
atomus.

15 6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad visi R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 yra H.

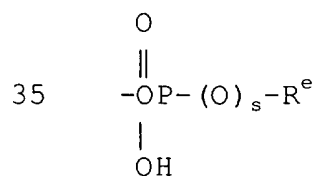
7. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad R^1 , R^3 ir R^4 yra H, ir R^2 yra OCH_3 , arba R^1 , R^2
ir R^4 yra H ir R^3 yra OCH_3 .

20 8. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad R^7 yra alkilas, turintis 1-6 anglies atomus,
arba alkoksigrupė, turinti 1-6 anglies atomus.

25 9. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad R^9 yra H.

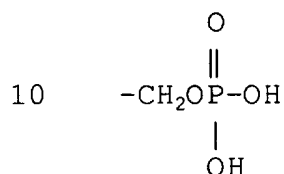
10. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad D yra $-OCOR^5$, kur R^5 yra apibrėžtas 1 punkte.

30 11. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad D yra



ir jo šarminių metalų druskos, kur s ir R^e yra apibrėžti 1 punkte.

12. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
5 tuo, kad benzimidazolo žiedo 1-padėtyje esantis pakaitas yra

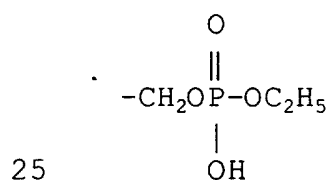


ir jo šarminio metalo druska.

15

13. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad benzimidazolo žiedo 1-padėtyje esantis pakaitas yra

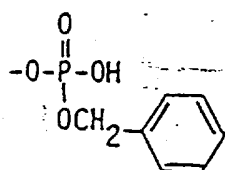
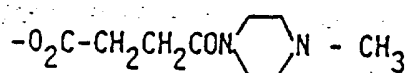
20



ir jo šarminio metalo druska.

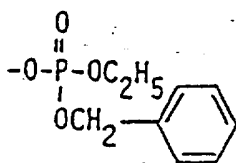
14. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
30 tuo, kad R⁹ yra H ir D yra pasirinktinai

35



40

5



15. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad piridino fragmentas yra pakeistas 3,5-dimetil-
10 4-metoksi-, 3-metil-4-metoksi-, 5-etil-4-metoksi-,
4-metoksi-, 4-etoksi-, 4-izopropoksi-, 3,5-dimetil-,
3,4-dimetil, 4,5-dimetil-, 3-metil-4-(2,2,2-trifluor)
etoksi-, 3,4-dimetoksi-, 4,5-dimetoksi-, 3-metil-4-
etiltio-, 3-metil-4,5-dimetoksi-, 3,4,5-trimetil, 3-
15 etil-4-metoksi-, 3-n-propil-4-metoksi-, 3-izopropil-4-
metoksi- arba 3-t-butil-4-metoksi-grupe.

16. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad piridino fragmentas yra pakeistas 3,5-dimetil-
20 4-metoksi-, 3-metil-4-metoksi-, 3-etil-4-metoksi-, 3-izo-
propil-4-metoksi-, 4-metoksi-, 4-etoksi- arba 4-izo-
propoksigrupe.

17. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
25 tuo, kad

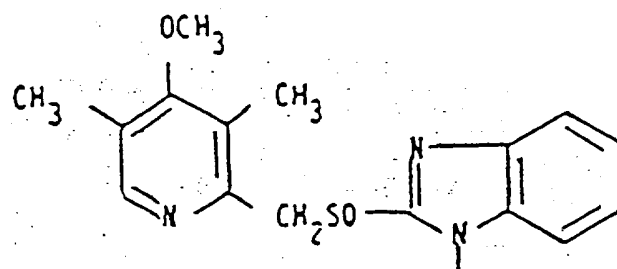
X yra SO

30 R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 yra kaip apibrėžti 4 punkte,

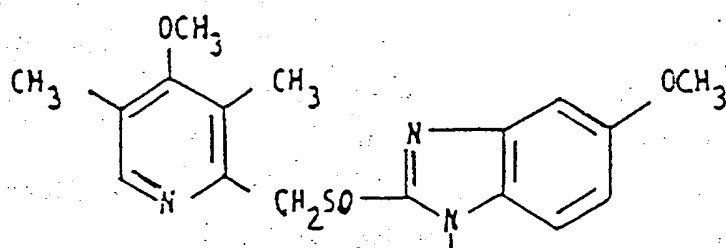
D yra toks kaip apibrėžta 11 punkte, R^6 ir R^8 yra CH_3 ,
 R^7 yra OCH_3 .

18. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
35 tuo, kad piridinilmetilsulfinilbenzimidazolo grupuotės
yra

5

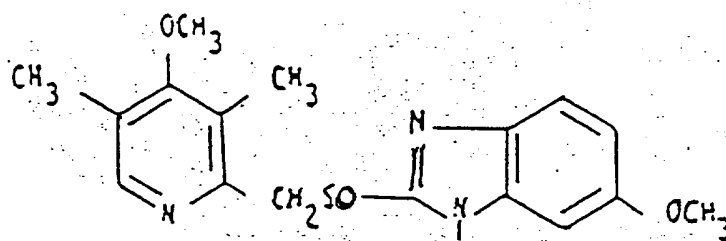


10



15

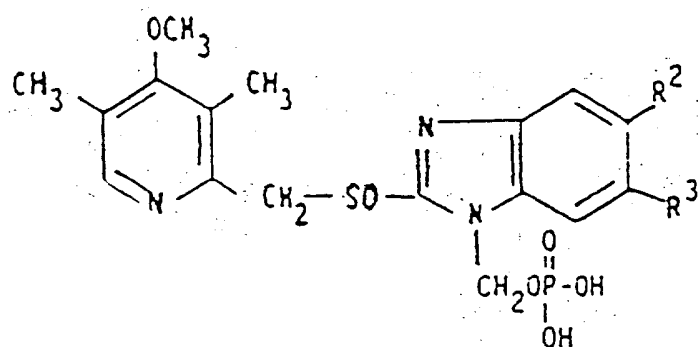
20



25

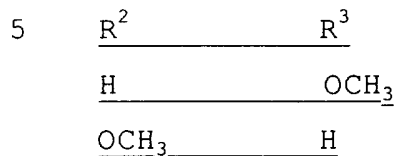
19. Junginys formulės

30



35

arba jo mono- arba dijoninės druskos, turinčios fiziologiškai priimtinius katijonus, kur R^2 ir R^3 yra suderinti sekančiu būdu:



10 20. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyvus ingredientas yra junginys, apibrėžtas pagal vieną iš punktų 1-19.

15 21. Junginys, apibrėžtas pagal vieną iš punktų 1-19, naudojamas gydymo tikslams.

22. Junginys, apibrėžtas pagal vieną iš punktų 1-19, naudojamas skrandžio rūgšties sekrecijos inhibicijai žinduoliams ir žmonėms.

20 23. Junginys, apibrėžtas pagal vieną iš punktų 1-19, naudojamas žinduolių ir žmonių skrandžio ir žarnyno uždegiminių susirgimų gydymui.

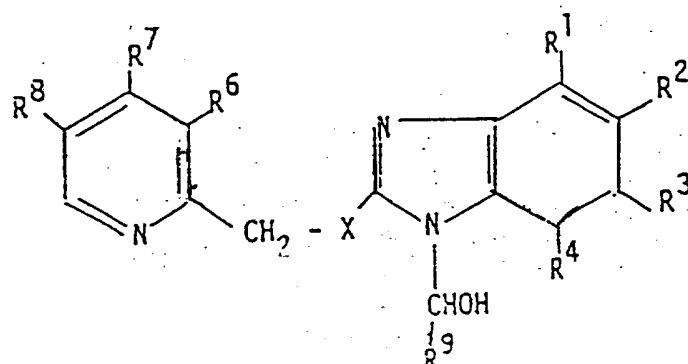
25 24. Junginys, apibrėžtas pagal vieną iš punktų 1-19, skirtas vaisto inhibuojančio žinduolių ir žmonių skrandžio rūgšties sekreciją, gamybai.

30 25. Junginys, apibrėžtas pagal vieną iš punktų 1-19, skirtas vaisto žinduolių ir žmonių skrandžio ir žarnyno uždegiminiams susirgimams gydyti gamybai.

35 26. Junginio formulės I, pagal 1 punktą, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad formulės I, kurioje D yra R^5COO , junginį gauna:

A. reaguojant junginiui formulės II

5



II

10

kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ir X yra tokie patys, kaip apibrėžti 1 punkte, su junginiu formulės III



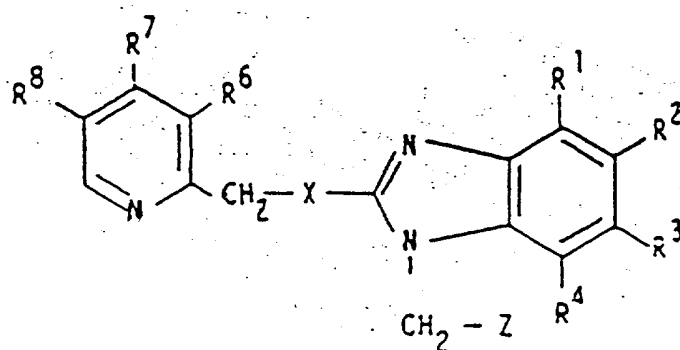
III

15

arba jo aktyvuotu dariniu, kuriame R^5 yra tokie patys, kaip nurodyti aukščiau 1 punkte;

B. reaguojant junginiui formulės IV

20



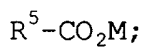
IV

25

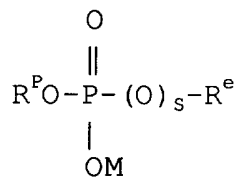
30

kurioje R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ir X yra tokie patys, kaip apibrėžti 1 punkte ir Z yra halogenas, toks kaip chloras, arba funkcionaliai ekvivalentiška grupė, su junginiu formulės V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII arba XIII:

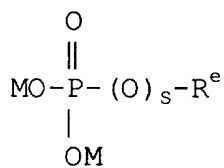
35



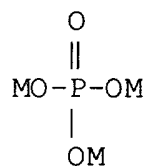
V



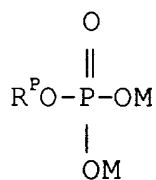
VI



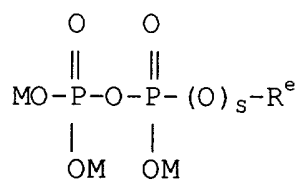
VII



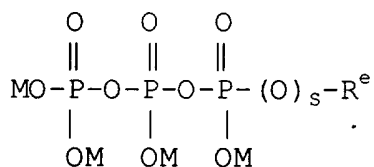
VIII



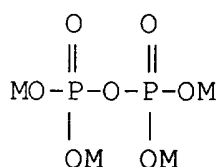
IX



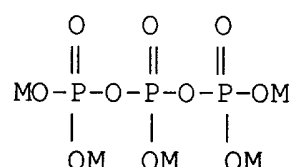
X



XI



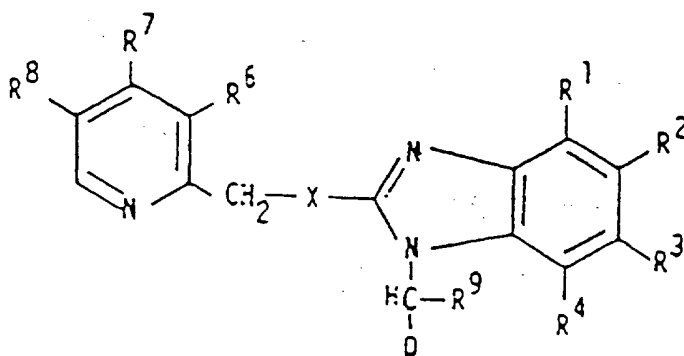
XII



XIII

kuriuose s, R⁵, R^a ir R^e yra tokie patys, kaip nurodyti
junginiui formulės I, R^P yra apsauginė grupė ir M yra
5 neutralizuojantis jonas;

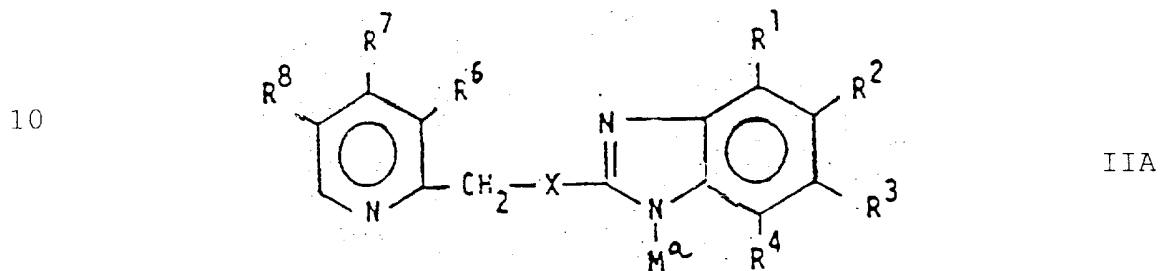
C. oksiduojant junginį formulės I



I

kurioje X yra S, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ ir D yra tokie patys, kaip apibrėžti 1 punkte, susidarant junginiui tos pačios formulės I, kurioje X yra SO;

5 D. reaguojant junginiui formulės IIA



15

kurioje R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ ir X yra tokie patys, kaip nurodyti junginiui formulės I, ir M^a yra arba metalo katijonas, toks kaip Na⁺, K⁺, Li⁺ arba Ag⁺, arba ketvirtinis amonio jonas, toks kaip tetrabutilamonis, su junginiu formulės

20



kurioje D ir R⁹ yra tokie patys, kaip nurodyti junginiui formulės I, ir Y yra halogenas, toks kaip Cl, Br arba J, arba funkcionaliai ekvivalentiška grupė;

25

E. apsauginės grupės pakeičimas D pašalinimas;

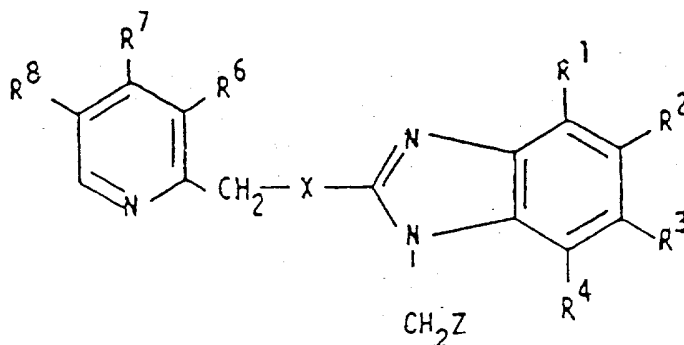
30 kai apsauginės grupės, jeigu reikia, pašalinamos ir tokiu būdu gautas junginys formulės I gali būti paverčiamas į druską arba optinį izomerą.

27. Būdas pagal 26 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gauna junginį, apibrėžtą 2-19 punktuose.

28. Junginys formulės

5

10



15

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 ir R^8 yra tokie patys, kaip apibrėžti 1 punkte, ir Z yra halogenas, toks kaip Cl, Br arba J.

20

29. Radikalo formulės $D-CH(R^9)$, kurioje D ir R^9 apibrėžti 1 punkte, kaip benzimidazolo žiedo pakaito panaudojimas skrandžio rūgšties sekreciją inhibuojančių benzimidazolo darinių tirpumui vandenyje padidinti.

25

30. Benzimidazolo dariniai, pasižymintys skrandžio rūgšties sekreciją inhibuojančiu veikimu, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad benzimidazolo žiedo 1-padėtyje turi radikala formulės $D-CH(R^9)$, kurioje D ir R^9 apibrėžti pagal 1 punktą.

31. Junginio formulės

$D-CH-Y$



30

kurioje D ir R^9 apibrėžti 1 punkte, kaip pakaito 1-je benzimidazolo žiedo padėtyje panaudojimas benzimidazolo darinių, pasižyminčių skrandžio rūgšties sekreciją inhibuojančiu veikimu, tirpumui vandenyje padidinti.