

(19)



(10) **LT 3952 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3952**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 401/12**

(21) Paraiškos numeris: **IP1712**

A61K 31/415

A61K 31/44

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

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

(45) Patent paskelbimo data: **1996 05 27**

(60) SU duomenys: **PCT/SE 91/00415, 1991 06 11**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9002206, 1990 06 20, SE**

(72) Išradėjas:

Arne Elof Braendstroem, SE

Per Lennart Lindberg, SE

Gunnel Elisabeth Sunden, SE

(73) Patent savininkas:

Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company,

Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

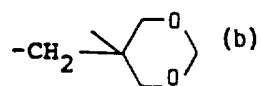
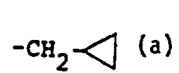
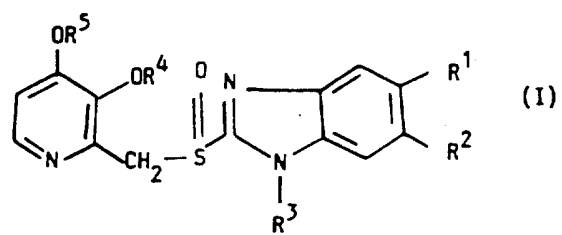
Pakeisti benzimidazolai, jų gavimo būdas ir farmacinis panaudojimas

(57) Referatas:

Šis išradimas susijęs su naujais junginiais formulės (I), kurioje R¹ ir R² yra skirtingi, ir kiekvienas iš jų yra H, alkilas, turintis 1-4 anglies atomus, arba -C(O)-R⁶ grupė, kurioje R⁶ yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba alkoksi-grupė, turinti 1-4 anglies atomus, kur būtinai vienas iš R¹ ir R² yra -C(O)-R⁶ grupė;

R³ yra CH₂OCOOR⁷ grupė, kurioje R⁷ yra alkilas, turintis 1-6 anglies atomus, arba benzilas; R⁴ ir R⁵ gali būti vienodais arba skirtingais, ir yra -CH₃, -C₂H₅, (a), (b), arba -CH₂-CH₂-OCH₃, arba R⁴ ir R⁵, sujungti kartu su deguonies atomais, prijungtais prie piridino žiedo, ir anglies atomais piridino žiede, sudaro žiedą, kur dalis, sudaroma R⁴ ir R⁵ yra -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-, arba -CH₂-.

Šis išradimas taip pat susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, turinčiomis aukščiau minėtus junginius kaip aktyvų ingredientą; ir aukščiau minėtų junginių panaudojimu medicinoje.



Šis išradimas susijęs su naujais junginiais, kurie egzogeniniu ir endogeniniu būdais slopina stimuliuotą skrandžio rūgšties sekreciją, ir todėl gali būti naudojami peptinės opos gydymui bei profilaktikai.

Šis išradimas taip pat susijęs su aukščiau minėtų junginių taikymu žinduolių, įskaitant žmogų, skrandžio sulčių sekrecijai slopinti. Iš esmės, šio išradimo junginiai gali būti panaudoti gydymui ir profilaktikai virškinamojo trakto uždegiminių ligų ir susirgimų, susijusių su žinduolių, įskaitant žmogų, skrandžio sulčių rūgštingumu, pavyzdžiui, tokių kaip gastritai, skrandžio opa, refluksinis ezofagitas ir Zollingerio-Elisono sindromas. Be to, nurodyti junginiai gali būti panaudoti kitų virškinamojo trakto sutrikimų, kuriems esant, pageidautina slopinti skrandžio sulčių sekrecinę funkciją, gydymui, pavyzdžiui, ligonių su gastrinomomis ir stipriais virškinamojo trakto kraujavimais. Šio išradimo junginiai taip pat gali būti naudojami intensyviai terapijai ir prieš- ar pooperaciniais periodais aspiracijos rūgštimi ir stresinės opos profilaktikai. Šie junginiai taip pat gali būti naudojami žinduolių, įskaitant žmogų, uždegiminių būklių gydymui arba profilaktikai, ypač tų, kurioms gydyti reikalingi lizociminiai fermentai. Tokių būklių pavyzdžiais yra reumatoidinis artritas ir podagra. Šio išradimo junginiai taip pat gali būti panaudoti susirgimų, susijusių su medžiagų apykaitos sutrikimais ir gliukomos gydymui. Šis išradimas taip pat susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, į kurių sudėtį kaip aktyvus ingredientas įeina aukščiau minėti junginiai. Kitu savo variantu, šis išradimas susijęs su minėtų naujų

junginių gavimo būdu, ir su aktyvių junginių panaudojimu gauti farmacinėms kompozicijoms, skirtoms aukščiau minėtų ligų gydymui.

Pagrindinis šio išradimo tikslas yra gauti didelio biologinio prieinamumo junginius. Šio išradimo junginiai pasižymi dideliu stabilumu, esant neutraliai pH terpei, ir dideliu efektyvumu, inhibuojant skrandžio sulčių sekreciją. Be to, šio išradimo junginiai neblokuoja skydliaukės jodo įsisavinimo. Anksčiau keliose paskaitose, skaitytose organizacijoje, kur dirba šio išradimo autoriai, buvo nurodyta, jog toksinis junginių poveikis skydliaukei priklauso nuo to, ar tie junginiai yra lipofiliniai ar ne. Netikėtai šios paraiškos autorių buvo nustatyta, kad lipofiliškumas nėra kritinis šio išradimo parametras. Išradimo junginiai yra pakankamai hidrofiliški, tačiau nepasižymi jokių toksiniu poveikiu skydliaukei, tuo pat metu pasižymėdami stipriu inhibuojančiu poveikiu rūgščių sekrecijai, geru biologiniu prieinamumu ir stabilumu.

Ankstesnis technikos lygis

Benzimidazolų dariniai, skirti skrandžio rūgščių sekrecijos slopinimui, buvo aprašyti daugelyje patentinių dokumentų. Tokiais dokumentais, pavyzdžiui yra GB 1 500 043, GB 1 525 958, US 4 182 766, US 4 255 431 ir US 4 599 347, BE 898880, EP 208452, EP 124495, EP 221041, EP 279149, EP 176308 ir dokumento "Dervent" referatas 87-294449/42.

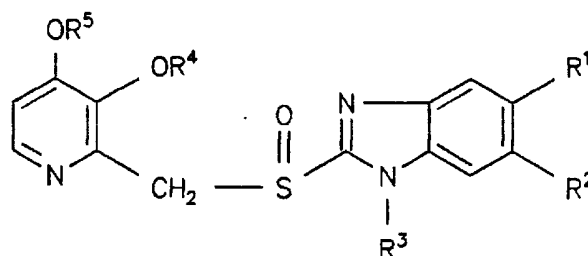
Benzimidazolų dariniai, pasiūlyti specifinių virškinamojo trakto uždegiminių ligų gydymui ir profilaktikai, aprašyti JAVpatente 4 359 465 .

Šio išradimo aprašymas.

Junginiai pagal formulę I yra efektyvūs žinduolių, įskaitant ir žmogų, skrandžio sulčių sekrecijos inhibitorai, tuo pat metu neblokuojantys skydliaukės jodo

įsisavinimo. Taipogi buvo nustatyta, jog minėti junginiai pasižymi dideliu biologiniu prieinamumu. Be to, rasta, jog šio išradimo junginiams būdingas didelis cheminis stabilumas tirpaluose, turinčiuose neutralų ar rūgštinį pH. Didelis cheminis stabilumas, esant rūgštiniam pH, įgalina šio išradimo junginius panaudoti peroralinių kompozicijų be enterosoliubilaus padengimo gamybai.

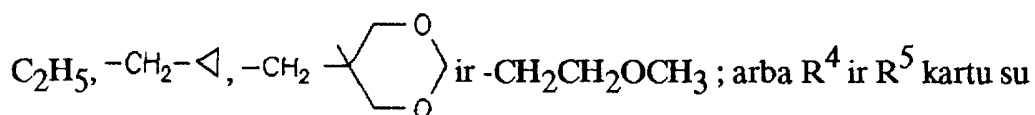
Šio išradimo junginiai turi formulę I:



kur R^1 ir R^2 yra skirtingi, ir kiekvienu iš jų gali būti H, alkilas, turintis 1-4 anglies atomus, arba $-C(O)-R^6$ grupė; be to vienas iš R^1 ir R^2 būtinai turi būti $-C(O)-R^6$ grupė, kur R^6 yra alkilas, turintis 1-4 anglies atomus arba alkoksi grupė su 1-4 anglies atomais.

R^3 yra $-CH_2OCOOR^7$ grupė, kur R^7 gali būti alkilas su 1-6 anglies atomais arba benzilas;

R^4 ir R^5 gali būti vienodi arba skirtingi, ir gali būti pasirinkti iš šių grupių: $-CH_3$, -



kaimyniniais deguonies atomais, prijungtais prie piridino žiedo ir anglies atomais,

šiam piridino žiede sudaro žiedą, kuriame dalimi sudaryta R^4 ir R^5 , yra -
 $CH_2CH_2CH_2$, $-CH_2CH_2-$ arba $-CH_2-$.

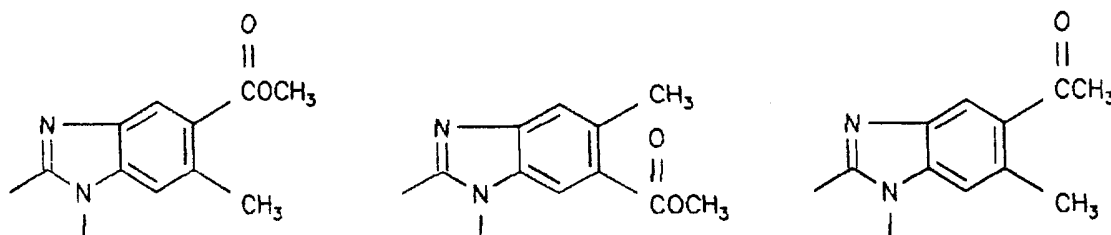
Reikia pabrėžti, jog alkilu ir alkoksi vadinamos tiek tiesios, tiek išsišakojusios struktūros.

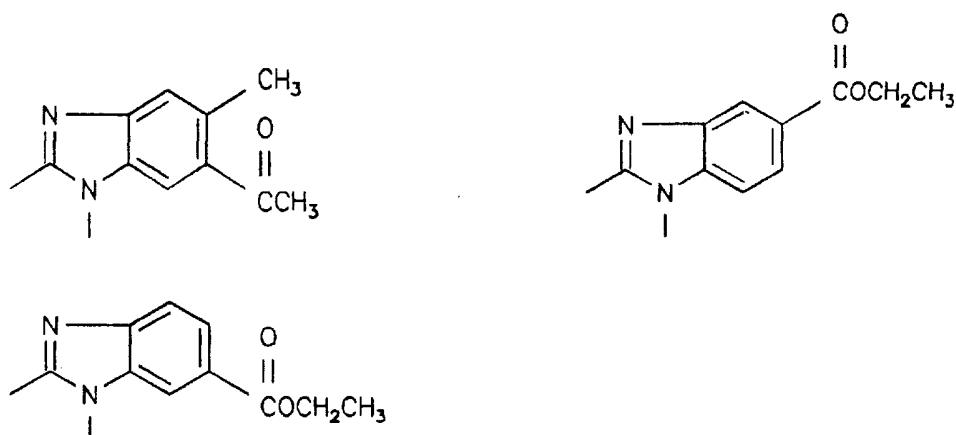
Šio išradimo struktūriniai izomerai, aprašyti 1-6 pavyzdžiuose, gali būti panaudoti tiek atskirai, tiek mišinių - su lygia ar nelygia komponentų sudėtimi - pavidalu.

Šio išradimo junginiai pagal formulę I turi asimetrinį centrą sieros atome, tai yra jie egzistuoja optinių izomerų (enantiomerų) pavidalu, arba, jei šie junginiai taip pat turi vieną ar kelis asimetrinius anglies atomus, tai jie gali turėti dvi ar kelias diastereoizomerų formas, kurių kiekvienas egzistuoja dviejų enantiomerų pavidalu. Reikia pažymėti, jog šis išradimas apima tiek grynus enantiomeras, tiek jų raceminius (50% kiekvieno enantiomero) mišinius, o taip pat mišinius su nelygiu minėtų enantiomerų kiekiu. Tuo būdu šis išradimas apima visas įmanomas diastereoizomerų (grynus enantiomeras arba raceminius mišinius) formas.

Pageidautiniais junginiais pagal formulę I yra:

1. Junginiai, kuriuose R^3 , yra $-CH_2OCOCH_2CH_3$.
2. Junginiai, kuriuose R^1 ir R^2 parenkami iš H, metilo arba $-C(O)-R^6$, kur R^6 yra alkilas su 1-4 anglies atomais arba alkoksi grupė su 1-4 anglies atomais.
3. Ypač pageidautinos yra šios benzimidazolo struktūros:





4. Ypač pageidautini junginiai, kuriuose R^5 ir R^4 yra metilas.

5. Ypač pageidautini šio išradimo junginiai pateikti žemiau esančioje lentelėje :

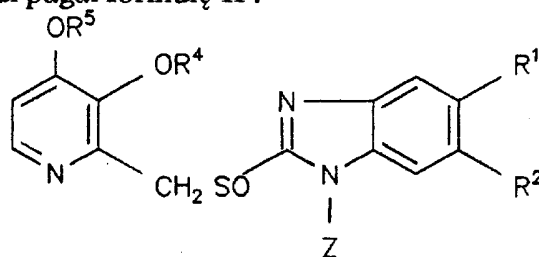
R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
CH_3	$C(O)OCH_3$	$CH_2OCOOCH_2CH_3$	CH_3	CH_3
$C(O)OCH_3$	CH_3	$CH_2OCOOCH_2CH_3$	CH_3	CH_3
CH_3	$C(O)CH_3$	$CH_2OCOOCH_2CH_3$	CH_3	CH_3
$C(O)CH_3$	CH_3	$CH_2OCOOCH_2CH_3$	CH_3	CH_3

Aišku, jog medžiagų apykaitos procese junginiai pagal formulę I, prieš tai, kai išryškės šių junginių poveikis, gali virsti atitinkamais junginiais, kur R^3 yra H.

Junginių gavimas

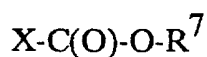
Šio išradimo junginiai gali būti gaunami sekančiais būdais :

a) reaguojant junginiui pagal formulę II :



kur R^1 , R^2 , R^4 ir R^5 yra kaip aprašyti aukščiau, I formulėje, o Z yra arba metalo katijonas, toks kaip Na^+ , K^+ , Zi^+ arba Ag^+ , arba keturvalenčio amonio jonas, toks kaip tetrabutilamonis su alkilchlormetilkarbonatu arba benzilchlormetilkarbonatu.

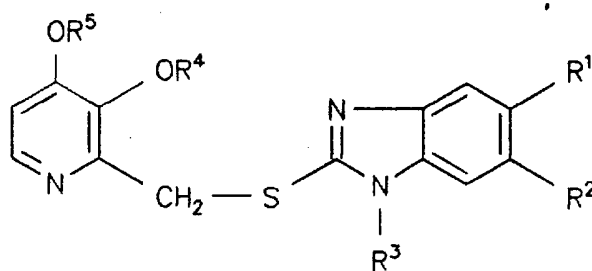
b) reaguojant junginiui pagal formulę II, kur R^1 , R^2 , R^4 ir R^5 yra kaip aprašyti aukščiau, I formulėje, o Z yra hidroksimetilas, su junginiu pagal formulę III :



kur R^7 yra kaip aprašytas aukščiau, o X yra Cl, imidazolas, p-nitrofenoksi-grupė arba funkciškai ekvivalentinė grupė, dalyvaujant tinkamai bazei, pavyzdžiui trietilaminui.

Reakcijos, aprašytos a) ir b) pavyzdžiuose, paprastai vyksta dalyvaujant apsauginėms dujoms ir nedalyvaujant vandeniui. Tinkamais tirpikliais yra angliavandeniliai, tokie kaip toluolas arba benzolas; arba halogeninti angliavandeniliai, tokie kaip metilenchloridas arba chloroformas; acetonas; acetonitrilas; arba dimetilformamidas. Minėtos reakcijos gali vykti padedant kambario ir baigiant reaguojančio mišinio virimo temperatūrų ribose.

c) Vykstant junginio pagal formulę IV



oksidacijos reakcijai, kur R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ir R^5 yra kaip aprašyti I formulėje.

Minėta oksidacijos reakcija gali vykti, panaudojant oksiduojantį agentą, pavyzdžiui, azoto rūgštį, vandenilio peroksida, pagal norą dalyvaujant vanadžio junginiams, perrūgštį, perrūgšties eterį, azoto tetraoksida, jodobenzolą, N-halogenosukcinimida, 1-chlorobenzotriazolą, t-butilhipochloritą, diazabiciklo-[2, 2, 2]-oktan-bromo kompleksą, natrio metaperiodatą, seleno dioksida, mangano dioksida, chromo rūgštį, ceriamonio nitrato bromą, chlorą ir sulfurilchloridą. Oksidacijos reakcija paprastai vyksta tirpiklyje, tokiame kaip halogeninti angliavandeniliai, spiritai, eteriai ir ketonai.

Oksidacija taip pat gali būti vykdoma fermentiniu būdu, pavyzdžiui, panaudojant oksiduojantį fermentą, arba mikrobiologiniu būdu, panaudojant atitinkamą mikroorganizmą. Gauti struktūriniai izomerai gali būti išskirti kristalizacijos arba chromatografijos būdu.

Gauti racematai gali būti išskirti jau žinomais būdais, pavyzdžiui, perkristalinant iš optiškai aktyvaus tirpiklio. Esant diastereomerų raceminiams mišiniams, šie gali būti išskirti į grynus enantiomerus chromatografijos arba frakcinės kristalizacijos būdu.

Aukščiau minėtuose a) - c) būduose kai kurios naudojamos pradinės medžiagos yra nežinomos. Tačiau šios medžiagos gali būti gautos per se žinomais būdais.

Alkilchlorometilkarbonatas ir benzilchlorometilkarbonatas gali būti gauti iš atitinkamo spirito, paveikiant jį chlorometilchloroformatu, dalyvaujat piridinui.

Tarpiniai junginiai pagal formulę II, kur Z yra hidroksimetilas, gaunami, reaguojant atitinkamam benzilimidazolo junginiui, turinčiam N-1 padėtyje vandenilį, su formaldehidu.

Pradinės formulės III medžiagos gali būti gautos jau žinomais būdais, pavyzdžiui, spiritą paveikiant HOR^7 fosgenu arba 1,1¹ -karbonildiimidazolu, arba p-nitrofenilchloroformatu.

Klinikiniam naudojimui šio išradimo junginiai gali būti įvesti į farmacinių preparatų, skirtų peroraliniam, rektaliniam, parenteraliniam ar kitokiam įvedimui, sudėti. Minėtų farmacinių preparatų sudėtyje aktyvūs junginiai paprastai yra kartu su farmaciškai priimtiniu nešikliu. Šiuo nešikliu gali būti kietas, pusiau kietas ar skystas skiediklis, arba kapsulė. Apžvelgiami farmaciniai preparatai taip pat yra šio išradimo dalykas. Aktyvaus junginio kiekis tokiuose preparatuose paprastai svyruoja nuo 0.1-95 mas. % kompozicijos masės iki 1-50 mas. % peroraliniams preparatams ribose.

Farmacinės kompozicijos, kurių sudėtyje yra šio išradimo junginiai, gali būti gautos vienkartinės vaistinės formos, skirtos peroraliniam įvedimui, pavidalu. Tuo tikslu išsirinktas junginys maišomas su kietu, miltelių pavidalo nešikliu, tokiu, kaip laktozė, sacharozė, sorbitas, manitas, krakmolas, amilopektinas, celiuliozės dariniai, želatinas arba kiti tinkami nešikliai; su stabilizuojančiomis medžiagomis, pavyzdžiui, su Na, K, Ca, Mg ir t.t. karbonatais, hidroksidais arba oksidais, o taip pat su sutepančia medžiaga, tokia kaip Mg stearatas, Ca stearatas, Na stearilfumaratas ir polietilenglikolių vaškas. Po to mišinys granuliuojamas ir supresuojamas į tabletes. Granulės ir tabletės gali būti padengtos enterosoliubiliu dangalu, apsaugančiu aktyvųjį junginį nuo katalitinio rūgštinio suskaidymo, vaistinei formai esant skrandyje. Medžiaga enterosoliubiliam dangalui pasirenkama iš paprastai tokiems atvejams naudojamų farmaciškai priimtinių medžiagų, pavyzdžiui, tokių, kaip bičių vaškas, šelakas arba anijoniniai plėvelę sudarantys polimerai, tokie, kaip celiuliozės acetatftalatas, hidroksipropil-metilceliuliozės ftalatas, dalinai metil-eterifikuotos

metakrilo rūgšties polimerai, ir t.t., pageidautina, kartu su atitinkamu plastifikatoriumi. Tam, kad atskirti tabletes ar granules su įvairiais aktyviais junginiais arba su įvairiais esančio aktyvaus junginio kiekiais, į minėtą dangalą gali būti pridėti įvairūs dažai.

Minkštos želatininės kapsulės gali būti gautos pavidalu kapsulių, turinčių savo sudėtyje aktyvaus junginio ir augalinio aliejaus, riebalų ar kito tinkamo užpildo, kuris paprastai naudojamas minkštų želatininių kapsulių gamybai, mišinį. Minkštos želatininės kapsulės taip pat gali būti padengtos enterosoliubiliu dangalu, kaip aprašyta aukščiau. Kietos želatininės kapsulės savo sudėtyje gali turėti aktyvaus junginio granules, padengtas enterosoliubiliu dangalu. Kietos želatininės kapsulės taip pat savyje gali turėti aktyvaus junginio kartu su kietu miltelių pavidalo nešikliu, tokiu, kaip laktozė, sacharozė, sorbitas, manitas, bulvių krakmolos, amilopektinas, celiuliozės arba želatino dariniai. Minėtosios kietos želatininės kapsulės gali būti padengtos enterosoliubiliu dangalu, kaip aprašyta aukščiau.

Vienkartinės vaistų formos, skirtos rektaliniam įvedimui, gali būti gautos supozitorijų (žvakučių) pavidalu, savo sudėtyje turinčių aktyvaus junginio, sumaišyto su neutraliu riebaliniu pagrindu, arba jos gali būti gautos želatininių rektalinių kapsulių pavidalu, kuriose aktyvus junginys sumaišytas su augaliniu aliejumi, parafino aliejumi arba kitu tinkamu, paprastai naudojamu želatininių rektalinių kapsulių gamybai, užpildu; arba jos gali būti gautos paruoštų naudojimui mikrokлизмų pavidalu; arba jos gali būti gautos sausų kompozicijų mikrokлизмoms, kurias ištirpina atitinkamame tirpiklyje prieš pat įvedimą, pavidalu.

Skystos kompozicijos, skirtos peroraliniam įvedimui, gali būti gautos sirupų arba suspensijų pavidalu, pavyzdžiui, tirpalų arba suspensijų, turinčių 0.2-20 mas. %

aktyvaus ingrediento, o daugiau susidedančių iš cukraus arba cukraus spiritų ir etanolio, vandens, glicerino, propilenglikolio ir/ arba polietilenglikolio mišinio. Norint, minėtos skystos kompozicijos gali savo sudėtyje turėti dažus, sazariną, karboksimetilceliuliozę ir kitus sutirštinančius agentus. Skystos peroralinės kompozicijos taip pat gali būti gautos sausų miltelių, kuriuos prieš vartojimą ištirpina tinkamame tirpiklyje, pavidalu.

Aktyvaus junginio dienos dozė priklauso nuo įvairių faktorių, pavyzdžiui, nuo individualių kiekvieno ligonio poreikių, medikamento įvedimo būdo ir susirgimo. Pagrindė, aktyvaus junginio peroralinės dozės yra nuo 5 iki 500 mg per dieną.

Šis išradimas iliustruojamas sekančiais pavyzdžiais:

1 Pavyzdys.

5- karboksi- 6-metil- 2-[[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] sulfinil] 1H- benzimidazol- 1- ilmetil- etilkarbonato ir 6- karbometoksi- 5- metil- 2-[[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] sulfinil] - 1H- benzimidazol -1-ilmetil- etilkarbonato gavimas izomerinių mišinių pavidalu.

Į 0.45 g (1.1 mmol) 5- karbometoksi- 6-metil- 2-[[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] sulfinil]- 1H-benzimidazolo suspensijos ir 0.25 g (1.8 mmol) bevandenio kalio karbonato 45-se ml sauso acetonitrilo pridėta 0.21 g (1.5 mmol) chlorometiletilkarbonato, ištirpinto 5-uose ml acetonitrilo. Reaguojantis mišinys maišytas kambario temperatūroje per naktį. Po to tirpiklis pašalintas vakuume ir likutis praskiestas metilenchloridu ir vandeniu. Organinis tirpiklis džiovintas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis pašalintas vakuume, ir gautas nevalytas

produktas, kuris chromatografuotas ant silikagelio, kaip eliuentą naudojant etilacetatą. Gauta 0.94 g geltonos aliejinės medžiagos, kuri nedelsiant kristalizuota. Perkristalizavus etanolio, gauta 0.25 g (44%) norimo junginio izomerų mišinio pavidalu.

Gauto produkto BMR duomenys pateikti toliau.

2 Pavyzdys.

6- karbometoksi- 5- metil-2- [[[3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] sulfinil] - 1H- benzimidazol -1-ilmetil- etilkarbonato gavimas

Norimas junginys gautas 1 pavyzdžio izomerinio mišinio kristalizacijos iš etanolio būdu.

BMR duomenys pateikti toliau.

3 Pavyzdys.

5- acetil- 6-metil- 2-[[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] sulfinil]-1H-benzimidazol-1- ilmetiletilkarbonato ir 6- acetil- 5- metil-2-[[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] sulfinil] - 1H- benzimidazol -1-ilmetiletilkarbonato gavimas izomerinių mišinių pavidalu.

Į bevandenio kalio karbonato (0.48 g, 3.47 mmol) suspensiją 80-yje ml sauso acetonitrilo, sumaišytą magnetiniame maišytuve pridėta 0.80 g (2.14 mmol) 5-acetil-6-metil-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo ir 0.39 g (2.8 mmol) chlormetiletilkarbonato, po lašą ištirpinto 10-yje ml acetonitrilo. Po to maišyta kambario temperatūroje 20 val. Tirpiklis pašalintas vakuume, likutis praskiestas metilenchloridu, o metilenchlorido tirpalas praplautas vandeniu ir išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis pašalintas vakuume, ir gautas nevalytas produktas chromatografuotas ant silikagelio, kaip eliuentą naudojant etilacetatą. Gauta 0.63 g beveik baltos kristalinės kietos medžiagos. Perkristalizavus produktą iš etilacetato, gauta 0.50 g (49%) norimo junginio izomerų mišinio pavidalu.

Gauto produkto BMR duomenys pateikti toliau.

4 Pavyzdys.

5-acetil-6-metil-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetiletilkarbonato gavimas

Norimas junginys išskirtas iš izomerinio mišinio, aprašyto 3 pavyzdyje chromatografijos kolonėle su silicio dioksidu, eliuuojant metilenchlorido ir acetonitrilo (santykis 6 : 4) mišiniu. Norimas junginys kristalizuotas iš etanolio.

BMR duomenys pateikti toliau.

5 Pavyzdys.

6- acetil- 5- metil-2- [[[3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] sulfinil] - 1H- benzimidazol -1-ilmetiletilkarbonato gavimas

Norimas junginys išskirtas iš izomerinio mišinio aprašyto 3 pavyzdyje chromatografijos kolonėle su silicio dioksidu, eliuuojant metilenchlorido ir acetonitrilo (santykis 6 : 4) mišiniu. Norimas junginys kristalizuotas iš etanolio.

BMR duomenys pateikti toliau.

6 Pavyzdys.

5- karboetoksi- 2-[[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] sulfinil]- 1H-benzimidazol- 1-ilmetil- etilkarbonato ir 6- karboetoksi- 2- [[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] sulfinil] - 1H- benzimidazol -1-ilmetiletilkarbonato gavimas izomerinio mišinio pavidalu.

Į 0.28 g (0.72 mmol) 5- karboetoksi- 2-[[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] sulfinil]- 1H-benzimidazolo suspensijos ir 0.16 g (1.2 mmol) bevandenio kalio karbonato 20- yje ml sauso acetonitrilo pridėta 0.16 g (1.2 mmol) chlormetiletilkarbonato, ištipinto 2-uose ml sauso acetonitrilo. Mišinys maišytas kambario temperatūroje per naktį. Tipiklis išgarintas, o gautas nevalytas produktas chromatografuotas kolonėle su silicio dioksidu, eliuuojant etilacetatu. Perkristalizavus produktą iš etanolio, gauta 0.13 g (37%) norimo junginio izomerų mišinio pavidalu.

Gauto produkto BMR duomenys pateikti toliau.

1 Lentelė

Pvz.	Tirpiklis	BMR duomenys, mln.dal.
1.	CDCl ₃ (300 MHz)	1.20-1.30 (m, 3H); 2.70 (s, 1.8H); 2.75 (s, 1.2H); 3.85-3.95 (m, 9H); 4.15-4.25 (m, 2H); 4.85-5.05 (m, 2H); 6.40-6.55 (m, 2H); 6.75 (d, 1H); 7.45 (s, 0.6H); 7.65 (s, 0.4 H); 8.10 (d, 1H); 8.40 (s, 0.4H); 8.40 (s, 0.6H).
2.	CDCl ₃ (300 MHz)	1.30 (t, 3H); 2.70 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 3.90 (s, 3H) 3.95 (s, 3H); 4.25 (kv, 2H); 4.95 (d, 1H); 5.05 (d, 1H); 6.50 (m, 2H); 6.75 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.20 (s, 1H).
3.	CDCl ₃ (300 MHz)	1.30 (t, 3H); 2.60-2.70 (m, 6H); 3.85-3.90 (m, 6H); 4.25 (kv, 2H); 4.85-5.05 (m, 2H); 6.75 (d, 1H); 7.45 (s, 0.7H); 7.60 (s, 0.3H); 8.05 (s, 0.3H); 8.10 (d, 1H); 8.20 (s, 0.7H).
4.	CDCl ₃ (300 MHz)	1.30 (t, 3H); 2.60(s, 3H); 2.70 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.20 (kv, 2H); 4.90 (d, 1H); 5.05 (d, 1H); 6.50 (m, 2H); 6.80 (d, 1H); 7.50 (s, 1H); 8.15 (d, 1H); 8.20 (s, 1H).
5.	CDCl ₃ (300 MHz)	1.30 (t, 3H); 2.60(s, 3H); 2.70 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.25 (kv, 2H); 4.90 (d, 1H); 5.05 (d, 1H); 6.55 (m, 2H); 6.80 (d, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.15 (d, 1H).
6.	CDCl ₃ (300 MHz)	1.30 (m, 3H); 1.45 (m, 3H); 3.90 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.25 (m, 2H); 4.45 (m, 2H); 5.00 (m, 2H); 6.55 (m, 2H); 6.8L (d, 1H); 7.70 (d, 0.55H); 7.8L (d, 0.45H); 8.10 (m, 2H); 8.35 (s, 0.45H); 8.50 (d, 0.55H).

Tarpinių junginių gavimas1 Pavyzdys

5- karbometoksi- 6-metil-2 -[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] tio]- 1H-
benzimidazolo gavimas

5- karbometoksi- 6-metil-2 -merkaptio- 1H-benzimidazolas (0.67 g, 0.003 mol) ir NaOH (0.12 g, 0.003 mol) vandenyje (0.6 ml) tirpinti CH_3OH (15 ml). Po to pridėta 3,4-dimetoksi-2 -chlormetilpiridinhydrochlorido, (=0.0036 mol) neapdirbtos medžiagos pavidalu 10-yje ml CH_3OH ir NaOH (0.144 g, 0.0036 mol) vandenyje (0.72 ml). Mišinys kaitintas iki distiliavimo temperatūros ir kaitintas su grįžtamu šaldytuvu 1 valandą. CH_3OH išgarintas, o negryna medžiaga išvalyta chromatografijos kolonėle su silicio dioksidu, eliuuojant CH_2Cl_2 - CH_3OH (98-2), ko pasekoje gautas grynas norimas junginys (1.03, g 92%).

BMR duomenys pateikti toliau.

1.2 Pavyzdys

5- karbometoksi- 6-metil-2 -[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] sulfinil]- 1H-
benzimidazolo gavimas

5- karbometoksi- 6-metil-2 -[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] tio]- 1H-
benzimidazolas (1.03 g, 0.00276 mol) tirpintas CH_2Cl_2 (30 ml). Po to pridėta NaHCO (0.46 g, 0.0055 mol) vandenyje (10 ml), ir mišinys atšaldytas iki $+2^\circ\text{C}$. Po to lašais ir maišant pridėta 69.5% m-chlorperbenzoinės rūgšties (0.62 g, 0.0025 mol), ištirpintos CH_2Cl_2 (5 ml), po to dar kartą maišyta 15 minučių, esant $+2^\circ\text{C}$. Po

atsiskyrimo organinis sluoksnis ekstrahuotas 0.2 M NaOH (3 x 15 ml, 0.009 mol) vandeniniu tirpalu. Po atsiskyrimo vandeniniai tirpalai sujungti ir neutralizuoti metilformatu (0.56 ml, 0.009 mol), dalyvaujant CH_2Cl_2 (25 ml). Po to organinis sluoksnis džiovintas Na_2SO_4 ir išgarintas, esant sumažintam slėgiui. Likutis kristalizuotas iš CH_3CN (10 ml), ko pasėkoje gautas norimas junginys (0.68 g, 70%).

BMR duomenys pateikti toliau.

1.3 Pavyzdys

5- acetil- 6-metil-2 -[[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] tio]- 1H-benzimidazolo gavimas

5- acetil- 6-metil-2 -merkpto- 1H-benzimidazolas (4.2 g, 20 mmol) ir NaOH (0.8 g, 20 mmol) vandenyje (1 ml) tirpinti 60 ml etanolio. Po to pridėta 3,4-dimetoksi-2 -chlormetilpiridinhidrochlorido (~17 mol) žaliavos pavidalu, ir mišinys kaitintas iki užvirimo. Po to pridėta NaOH (0.7 g, 17 mmol) vandenyje (1 ml), ir kaitinta su grįžtamu šaldytuvu 6 valandas. Tirpiklis išgarintas, ir likutis praskiestas metilenchloridu ir vandeniu. Organinė fazė išdžiovinta Na_2SO_4 , tirpiklis išgarintas, esant sumažintam slėgiui. Kristalizavus iš acetonitrilo gautas norimas junginys (3.75 g, 62%).

BMR duomenys pateikti toliau.

1.4 Pavyzdys

5- acetil- 6-metil-2 -[[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] sulfinil]- 1H-benzimidazolo gavimas

5- acetil- 6-metil-2 -[[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] tio]- 1H-benzimidazolas (3.75 g, 10 mmol) tirpintas CH_2Cl_2 (70 ml). Pridėta NaHCO_3 (1.76 g, 21 mmol) vandenyje (25 ml), ir mišinys atšaldytas iki $+3^\circ\text{C}$. Po to lašais ir maišant pridėta 69.5% m-chlorperbenzoinės rūgšties (2.43 g, 9.8 mmol), ištirpintos CH_2Cl_2 (20 ml). Po to dar kartą maišyta 10 minučių. Fazės atskirtos, o organinė fazė džiovinta Na_2SO_4 ir išgarinta, esant sumažintam slėgiui. Likutis kristalizuotas iš CH_3CN , ko pasekoje gautas norimas junginys (2.25 g, 60%).

BMR duomenys pateikti toliau.

1.5 Pavyzdys

5- karbetoksi- 2 -[[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] tio]- 1H-benzimidazolo gavimas

5- karbetoksi- 2 -merkpto- 1H-benzimidazolas (2.0 g, 9 mmol) ir NaOH (0.36 g, 9 mmol) vandenyje (1 ml) tirpinti etanolyje (30 ml). Po to pridėta 3,4-dimetoksi-2 -chlormetilpiridinhydrochlorido, (~ 6.6 mmol) negrynos medžiagos pavidalu, ir mišinys kaitintas iki užvirimo. Po to pridėta NaOH (0.26 g, 6.6 mmol) vandenyje (1 ml) ir kaitinta su grįžtamu šaldytuvu 6 valandas. Tirpiklis išgarintas, o likutis praskiestas metilenchloridu ir vandeniu. Organinė fazė išdžiovinta Na_2SO_4 , ir tirpiklis pašalintas, esant sumažintam slėgiui. Kristalizavus iš CH_3CN gautas norimas junginys (1.75 g, 71%).

BMR duomenys pateikti toliau.

1.6 Pavyzdys

5- karbetoksi- 2 -[[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metilsulfinil]- 1H-benzimidazolo gavimas

5- karbetoksi- 2 -[[[(3,4- dimetoksi- 2- piridinil) metil] tio]- 1H-benzimidazolas (95.2% grynos medžiagos) (1.4 g, 0.0036 mmol) tirpintas CH_2Cl_2 (30 ml). Po to pridėta NaHCO_3 (0.6 g, 0.0072 mmol) vandenyje (10 ml), ir mišinys atšaldytas iki $+2^\circ\text{C}$. Po to lašais ir maišant pridėta 69.5% m-chlorperbenzoinės rūgšties (0.87 g, 0.0035 M), ištirpintos CH_2Cl_2 (5 ml). Po to dar kartą maišyta 10 minučių, esant $+2^\circ\text{C}$. Fazės atskirtos, o organė fazė džiovinta Na_2SO_4 ir išgarinta, esant sumažintam slėgiui. Likutis kristalizuotas iš CH_3CN (15 ml), ko pasėkoje gautas norimas junginys (0.76 g, 54%).

BMR duomenys pateikti toliau.

2 Lentelė

Pvz.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ mln.dal.
1.1	CDCl_3 (300 MHz)	2.70 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 4.00 (s, 3H); 4.40 (s, 2H); 6.90 (d, 1H); 7.35 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.25 (d, 1H).

1.2	CDCl ₃ (500 MHz)	2.70 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 4.70 (d, 1H); 4.90 (d, 1H); 6.8 (d, 1H); 7.30 (pl. 1H); 8.20 (d, 1H); 8.35 (pl. 1H).
-----	--------------------------------	--

1.3	CDCl ₃ (300 MHz)	2.60 (s, 3H); 2.65 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.35 (s, 2H); 6.85 (d, 1H); 7.25 (s, 0.6 H); 7.40 (s, 0.4H); 7.85 (s, 0.4 H); 8.05 (s, 0.6H); 8.30 (m, 1H).
-----	--------------------------------	---

1.4	CDCl ₃ (300 MHz)	2.60 (s, 6H); 3.85 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 4.70 (d, 1H); 4.80 (d, 1H); 6.80 (d, 1H); 7.30 (pl., 1H); 8.15 (d, 1H); 8.20 (pl., 1H).
-----	--------------------------------	---

1.5	CDCl ₃ (300 MHz)	1.40 (m, 3H); 3.90 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.40 (m, 4H); 6.90 (dd, 1H); 7.45 (d, 0.4H); 7.60 (d, 0.6H); 7.90 (m, 1H); 8.20 (s, 0.6H); 8.25 (m, 1H); 8.25 (s, 0.4H).
-----	--------------------------------	--

1.6	CDCl ₃ (300 MHz)	1.45 (t, 3H); 3.85 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.40 (kv, 2H); 4.65 (d, 1H); 4.40 (d, 1H); 6.80 (d, 1H); 7.50, 7.80 (pl.1H); 8.05 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 8.25, 8.55 (pl. 1H).
-----	--------------------------------	---

Geriausiu šio išradimo įgyvendinimo variantu yra junginio pagal 3 pavyzdį ir junginio pagal 4 pavyzdį mišinio panaudojimas.

3 Lentelė

Junginių pagal formulę 1 pavyzdžiai pateikti šioje lentelėje

Pvz	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Išga (%)	Identiški duomenys	Pastabos
1.	C(O)OCH ₃ CH ₃	CH ₃ C(O)OCH ₃	CH ₂ OCOOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	44	BMR	Izomerinis mišinys
2.	CH ₃	C(O)OCH ₃	CH ₂ OCOOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃		BMR	Atskiras izomeras
3.	C(O)CH ₃	CH ₃						
	CH ₃	C(O)CH ₃	CH ₂ OCOOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	49	BMR	Izomerinis mišinys
4.	C(O)CH ₃	CH ₃	CH ₂ OCOOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃		BMR	Atskiras izomeras
5.	CH ₃	C(O)CH ₃	CH ₂ OCOOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃		BMR	Atskiras izomeras
6.	C(O)OCH ₂ CH ₃ H	H C(O)OCH ₂ CH ₃	CH ₂ OCOOC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	37	BMR	Izomerinis mišinys

Sirupas

Sirupas, kurio sudėtyje yra 1% (masė/tūryje) aktyvaus junginio, gautas iš sekančių ingredientų:

Junginys pagal 4 pavyzdį	1.0 g
Cukraus pudra	30.0 g
Sacharinas	0.6 g
Glicerinas	5.0 g
Tvinas	1.0 g
Aromatinė medžiaga	0.05 g
Etanolis 96%	5.0 g
Distiliuotas vanduo (kiek reikia)	iki 100 ml

Gautas junginio pagal 4 pavyzdį mišinio tirpalas etanolyje ir Tvine. Cukrus ir sacharinas ištirpinti 60 g šilto vandens. Atšaldžius, į cukraus ir glicerino tirpalą pridėta aktyvaus junginio tirpalo ir pridėta aromatizuojančių medžiagų, ištirpintų etanolyje. Mišinys praskiestas vandeniu iki bendro 100 ml. kiekio.

Tabletės

Tabletės, kurių sudėtyje yra 50 mg aktyvaus junginio, gautos iš sekančių ingredientų:

I Junginio pagal 3 pavyzdį mišinys	500 g
Laktozė	700 g
Metilceliuliozė	6 g
Susikryžiuojančiai-susiūtas polivinilpirolidonas	50 g
Magnio stearatas	15 g
Natrio karbonatas	6 g

Distiliuotas vanduo	pakankamas kiekis
II Hidroksipropilmetilceliuliozė	36 g
Polietilenglikolis	19 g
Spalvoto titano dioksidas	4 g
Išvalytas vanduo	313 g

I Junginio pagal 3 pavyzdį mišinys pudros pavidalu maišytas su laktoze ir granuliuotas, naudojant vandeninį metilceliuliozės ir natrio karbonato tirpalą. Neapdorota masė praleista pro sietą ir gautas granuliatas išdžiovintas krosnyje. Išdžiovinus, granuliatas sumaišytas su polivinilpirolidonu ir magnio stearatu. Sausas mišinys presuotas į tabletes (t.y. į branduolius 10000-iui tablečių), kur kiekvienos tabletės sudėtyje buvo 50 mg aktyvaus junginio, tabletavimo mašina, panaudojus 7 mm diametro formą.

II Gautas hidroksipropilmetilceliuliozės ir polietilenglikolio tirpalas išvalytame vandenyje. Po titano dioksido dispergavimo, tirpalas užpurkštas ant tablečių I, naudojant padengimo įrenginį Acella Cota^R, Manesty. Galutinė tablečių masė 125 mg.

Kapsulės

Kapsulės, kurių sudėtyje yra 30 mg aktyvaus junginio, gautos iš sekančių ingredientų:

Junginiai pagal 4 pavyzdį	300 g
Laktozė	700 g
Mikrokristalinė celiuliozė	40 g
Mažai pakeista hidroksipropilceliuliozė	62 g
Išvalytas vanduo	pakankamas kiekis

Aktyvių junginių mišinys sumaišytas su sausais ingredientais ir granuluotas, naudojant dinatriobifosfato tirpalą. Drėgna masė praleista pro ekstruderį, suformuota į rutuliukus ir išdžiovinta džiovykloje su verdančiu sluoksniu.

500 g gautų granulių padengtos hidroksimetilceliuliozės (30 g) tirpalu vandenyje (600 g), naudojant apvalkalo padauginimui įrengimą su verdančiu sluoksniu.

Išdžiovinus, granulės padengtos antru sluoksniu, kuris aprašytas žemiau:

Tirpalas padengimui :

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

Pabaigoje padengtos granulės sudėtos į kapsules.

Žvakutės

Naudojant suvirinimo procedūrą, iš žemiau išvardintų ingredientų; gautos žvakutės; kiekvienos žvakutės sudėtyje buvo 40 mg aktyvaus junginio.

Junginiai pagal 4 pavyzdį	4 g
Witepsol H-15	180 g

Aktyvus junginys maišytas su Witepsol H-15 iki homogeniškumo, esant 41°C. Po to gauta išsilydžiusia mase užpildyti iš anksto paruošti įpakavimai žvakutėms iki gryno svorio 1.84 g. Pakaitinus, įpakavimai hermetiškai užlydyti termosuvirinimo būdu. Kiekvienoje žvakutėje buvo 40 mg aktyvios medžiagos.

Biologinis veikimas

Biologinis prieinamumas

Biologinis prieinamumas vertintas, nustatant plotų santykį po koncentracijos priklausomybės kreivę junginio pagal formulę I, (toliau vadinamo A junginiu), kuriame R^3 yra H plazmoje (AUC) po: 1) tinkamo šio išradimo junginio intraduodenalinio (i d) arba peroralinio (p o) įvedimo ir 2) A junginio intraveninio (i v) įvedimo žiurkėms ir šunims. Naudotos nedidelės, terapiškai priimtinos dozės. Gauti duomenys pateikti 4 lentelėje.

Sugebėjimas inhibuoti rūgščių sekreciją

Sugebėjimas inhibuoti rūgščių sekreciją matuotas žiurkių patelėms, įvedant peroraliai, ir šunims, įvedant peroraliai ir intraduodenaliai. Gauti rezultatai pateikti 4 lentelėje.

Poveikis į skydliaukės jodo įsisavinimą

Šio išradimo junginių, turinčių formulę I, poveikis į skydliaukės jodo įsisavinimą nustatytas pagal junginio, turinčio formulę I, kuriame R^3 yra H, ir esančio kito junginio pagal formulę I metabolitu, poveikį į ^{125}J akumuliaciją skydliaukėje.

Biologiniai testai

Skrandžio rūgščių sekrecijos inhibavimas žiurkių patelėms be anestezijos

Eksperimente naudotos Sprague-Dawley štamo žiurkių patelės. Skrandžio sultims surinkti šioms žiurkėms į skrandžio ertmę įvestos kaniulės. Tyrimas pradėtas, praėjus 14 dienų po kaniulių įvedimo.

Prieš pradedant skrandžio rūgščių sekrecijos testą, gyvūnams 20 val. duotas tik vanduo. Skrandis periodiškai plautas pro kaniulę, ir po oda (s c) įvesta 6.0 ml Ringerio- Gliukozės tirpalo. Rūgščių sekrecija stimuliuota, 2.5 val. (1.2 ml/ val., s c) pilant pentagastriną ir karbacholį (20 ir 110 nmol/kg, val., atitinkamai), ir visą tą laiką kas 30 min. rinktos skrandžio sekrecinės frakcijos. Praėjus 120 min. nuo stimuliacijos pradžios, peroraliai (p o) įvesti 5 ml/kg bandomojo junginio arba pripildytojo. Skrandžio sulčių pavyzdžiai titruoti iki pH 7.0, panaudojant NaOH 0.1 mol/l, ir rūgšties išeiga nustatyta kaip tūrio produktas ir titruoto tirpalo koncentracija. Poto išskaičiuotos vidutinės atsakymų reikšmės 4-7 žiurkių grupei. Inhibavimo procentas apskaičiuotas rūgščių išmetimo absoliučių greičių pagrindu. ED₅₀ -dydžiai gauti kaip grafinio logaritminių kreivių "dozė- atsakas" interpoliavimo rezultatas, arba kaip eksperimentų su viena doze rezultatas, darant prielaidą, jog visos dozių priklausomybės kreivės turi vienodus nuolydžio kampus. Rezultatai gauti skrandžio rūgščių sekrecijos, produkuotos antrosios valandos bėgyje po vaistinės medžiagos arba pripildytojo įvedimo, pagrindu.

Biologinio prieinamumo bandymai, atlikti su žiurkiu patinėliais

Šiuose eksperimentuose naudoti Sprague-Dawley štamo žiurkių patinėliai. Vieną dieną prieš eksperimentų atlikimą visoms žiurkėms į kairiąją miego arteriją (su narkoze) įvesta kaniulė. Žiurkėms, naudotoms eksperimentuose su intraveniniu medžiagų įvedimu, papildomai įvesta kaniulė į jungo veną (v. jugularis) (žr. Popovic and Popovic. J. Appl. Physiol. 1960, 15, 727-726). Žiurkėms, naudotoms eksperimentuose su intraduodenaliniu medžiagos įvedimu, papildomai įvesta kaniulė į viršutinę dvylikapirštės žarnos sritį. Šios kaniulės išvestos į paviršių prieš sprando. Po šios operacijos žiurkės patalpintos į atskirus narvelius ir iki bandomųjų junginių įvedimo girdytos tik vandeniu. Bandomieji junginiai įvesti intraveniniu būdu ir intraduodenaliai vienodomis dozėmis (4 mmol/kg) boliusu, maždaug 1 min. (2

ml/kg) eigoje. 4 valandų bėgyje periodiškai, po dozių įvedimo, iš miego arterijos imti kraujo (0.1-0.4 g) mėginiai. Šiuos mėginius pagal galimybę laikė užšaldytus iki pat bandomojo junginio analizės.

Plotai po koncentracijos priklausomybės nuo laiko (AUC) kreive apskaičiuoti pagal linijinę trapecijų formulę ir ekstrapoliruoti iki begalybės, dalijant paskutiniąją nustatytą medžiagos kraujyje koncentraciją iš eliminacijos greičio galinėje stadijoje konstantos.

Sisteminis biologinis prieinamumas (F %) po intraduodenalinio įvedimo apskaičiuotas taip :

$$F\% = \frac{\text{AUC (A junginys) i d (šio išradimo junginys)}}{\text{AUC (A junginys) i v (A junginys)}} \times 100$$

Skrandžio rūgščių sekrecijos inhibavimas ir biologinis prieinamumas bandymuose su šunimis, be narkozės

Eksperimentuose naudoti abiejų lyčių Harrier šunys. Šiems šunims bandomojo junginio arba pripildytojo įvedimui padarytos duodeninės angos su Heidenhaino kišene skrandžio sultims surinkti.

Prieš skrandžio rūgščių sekrecijos testą gyvuliai nemaitinti maždaug 18 val., be apribojimų duodant tik gerti. Skrandžio rūgščių sekrecija stimuliuota, 4 val. bėgyje įvedant histamino dihidrochloridą (12 ml/val.); tai dozė, iššaukianti maždaug 80 % maksimalaus sekrecinio gyvulio atsako, o skrandžio sulčių frakcijos rinktos kas 30 min. Praėjus 1 val. nuo histamino įvedimo pradžios, gyvuliams peroraliai,

intraduodenaliai arba intraveniniu būdu įvestas 0.5 ml/kg kūno masės bandomojo junginio arba pripildytojo. Reikia pažymėti, jog vedant peroraliai, bandomasis junginys įvestas į rūgštį sekretuojantį skrandžio kūną šunims su Heidenhaino kišene.

Skrandžio sulčių pavyzdžių rūgštingumas nustatytas jų titravimo iki pH 7.0 būdu, apskaičiuojant rūgšties išeigą. Rūgšties išeiga surinkimo periodais po bandomojo junginio arba pripildytojo įvedimo išreikšta parcialinių atsakymų pavidalu, skaičiuojant rūgšties išmetimą frakcijoje iki junginio įvedimo kaip 1.0. Inhibavimo procentas nustatytas, atsižvelgus į parcialinius atsakymus, gautus, įvedus bandomąjį junginį arba pripildytoją. ED₅₀ - dydžiai, gauti grafinio logaritminės kreivės "dozė-atsakas" interpoliavimo keliu, arba įvertinus eksperimentų su viena doze rezultata, darant prielaidą, jog visos dozių priklausomybės kreivės turi vienodą nuolydžio kampą. Visi rezultatai gauti rūgšties išeigos 2 val. bėgyje po dozės įvedimo pagrindu.

Kraujo pavyzdžiai bandomojo junginio koncentracijos plazmoje analizei imti tam tikrais intervalais, 3 val. bėgyje po dozės įvedimo. Plazma atskirta ir užšaldyta 30 min. bėgyje po surinkimo, o po to analizuota, AUC (plotas po "koncentracijos-laiko" priklausomybės kreive) (0-3 val. po A junginio įvedimo) skaičiuotas pagal linijinę trapecijų formulę. A junginio sisteminis biologinis prieinamumas (F %) po peroralinio arba paranteralinio šio išradimo junginių įvedimo apskaičiuotas pagal procedūrą, aprašytą aukščiau, bandymuose su žiurkėmis.

Poveikis į ¹²⁵I kaupimą skydliaukėje

¹²⁵I kaupimas skydliaukėje tirtas Sprague-Dawley štamo žiurkių patinėliams, kuriems nebeduodavo maisto 24 val. iki eksperimentų pradžios. Eksperimentas vykdytas pagal Searle C.E ir kt. (Biochem. J 1950, 47; 77-81) scemą, kuri yra tokia:

Bandomieji junginiai suspenduoti 0.5% buferinėje (pH 9) metilceliuliozėje ir įvesti per skrandžio zondą peroraliai 5 ml/kg kūno masės. Po 1 val. injekcija į pilvą įvesta ^{125}I (300 kBk/kg, 3 ml/kg). Praėjus 4 val. po ^{125}I įvedimo, gyvūnai numarinti, sukėlus CO_2 asfikciją ir nuleidus kraują. Po to skydliaukė su dalimi trachėjos išpjauta ir patalpinta į nedidelį mėgintuvėlį radioaktyvumo analizei γ spinduliavimo skaitiklio (LKB- Wallar model 1282 Compugamhea) pagalba. Inhibavimo procentas apskaičiuotas pagal formulę $100(1-T/P)$, kur T ir P - gyvūno skydliaukės, paveiktos bandomuoju junginiu, radioaktyvumo ir atitinkamai buferinės metilceliuliozės placebo vidutinės reikšmės. Statistinis patikimumas rezultatų, gautų iš gyvūnų, paveiktų bandomuoju junginiu, ir placebo skirtumo, vertinamas dvipusio Mam-Whitney U-kriterijaus pagalba. $P < 0.05$ reikšmė laikyta reikšminga.

Cheminis stabilumas

Šio išradimo junginio cheminis stabilumas ištirtas kinetiškai, esant žemai koncentracijai, ir esant 37°C , vandeniniame buferiniame tirpale, esant įvairiems pH. Rezultatai pateikti 4 Lentelėje, rodo skilimo pusperiodį ($t_{1/2}$), esant pH 7, t.y. laiko atkarpą, kuriai praėjus, pusė pradinio junginio kiekio liko nepakitusi; ir 10% esant pH 2, t.y. laiko atkarpą, kuriai praėjus, 10% pradinio junginio liko nepakitę.

Biologinių testų ir stabilumo testo rezultatai

4 ir 5 lentelėse susisteminti šio išradimo junginių biologinių testų ir stabilumo testo rezultatai.

Biologinių testų duomenys

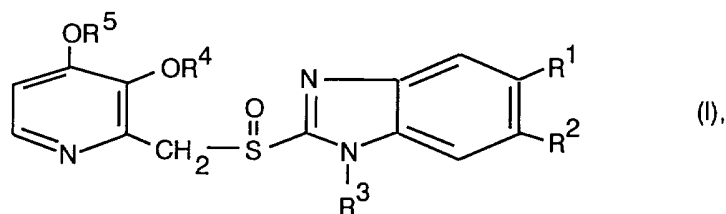
Tiriamas junginys Pavyzdžio Nr.	Rūgšties sekrecijos inhibavimas, įvedant peroraliai, ED ₅₀ mkmol/kg		Rūgšties sekrecijos inhibavimas, intraduodenaliai, įvedant šunims ED ₅₀ mkmol/kg	Biologinis prieinamumas, F %		Inhibavimo procentas 400 mkmol/kg, ¹²⁵ I sugeriant skydliaukei
	Šunys	Žiurkės		Šunys	Žiurkės	
1.	1.0 ^{b)}		1.3 ^{a)}	p.o. 51 ^{b)}	106	0
2.						0
3.	1.5 ^{b)}	0.9	1.3 ^{a)} 0.8 ^{b)}	51 ^{b)} 66 ^{b)}	99	-7
4.	2.2 ^{b)}			35 ^{b)}		-7
5.	1.5 ^{b)}			50 ^{b)}		-7
6.						-6
a) šunys su skrandžio fistule			b) šunys su Heidenhaino kišene			

5 LentelėStabilumo testo duomenys

Bandomasis junginys Pvz. Nr.	Cheminis stabilumas			
	pH 7	t _{1/2} (val.)	pH 2	t _{10%} (val.)
1		87		9.5
2		50		6:5
3		51		7.5
4		82		13
5		60		7
6		63		13

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginiai formulės I:



kurioje R^1 ir R^2 yra skirtingi, ir kiekvienu iš jų gali būti H, alkilas, turintis 1-4 anglies atomus, arba $-C(O)-R^6$ grupė; be to, vienas iš R^1 ir R^2 būtinai turi būti $-C(O)-R^6$ grupė, kurioje R^6 yra alkilo grupė, turinti 1-4 atomus, arba alkoksi- grupė su 1-4 anglies atomais.

R^3 yra $-CH_2OCOOR^7$ grupė, kurioje R^7 gali būti alkilas su 1-6 anglies atomais arba benzilas;

R^4 ir R^5 gali būti vienodi arba skirtingi, ir gali būti pasirinkti iš šių grupių: $-CH_3$,

$-C_2H_5$, $-CH_2-$ (cyclopropyl), $-CH_2-$ (tetrahydropyran-2-yl), ir $-CH_2CH_2OCH_3$; arba R^4 ir R^5 kartu su kaimyniniais deguonies atomais, prisijungusiais prie piridino žiedo ir anglies atomais šiame piridino žiede sudaro žiedą, kuriame dalimi, sudaryta R^4 ir R^5 , yra $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ arba $-CH_2-$.

2. Junginiai formulės I pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad yra kaip 5-karbometoksi-6-metil-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetiletilkarbonato ir 6-karbometoksi-5-metil-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetiletilkarbonato mišinys.

3. Junginiai formulės I pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad yra kaip 5-acetil-6-metil-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetiletilkarbonato ir 6-acetil-5-metil-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetiletilkarbonato mišinys.
4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 5-karbometoksi-6-metil-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetiletilkarbonatas.
5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 6-karbometoksi-5-metil-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetiletilkarbonatas.
6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 5-acetil-6-metil-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetiletilkarbonatas,
7. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 6-acetil-5-metil-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol-1-ilmetiletilkarbonatas.
8. Junginys formulės I pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad joje R^3 yra $-CH_2OCOOR^7$ grupė.
9. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R^1 ir R^2 kiekvienas yra H, metilas $-C(O)-R^6$; kur R^6 yra alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus, arba alkoksi- grupė, turinti 1-4 anglies atomus.
10. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje aktyviu komponentu yra junginys pagal 1 punktą.
11. Junginys pagal 1 punktą, skirtas naudoti terapinėms reikmėms.

12. Junginys pagal 1 punktą, skirtas žinduolių, įskaitant žmogų, skrandžio sulčių sekrecijos slopinimui.

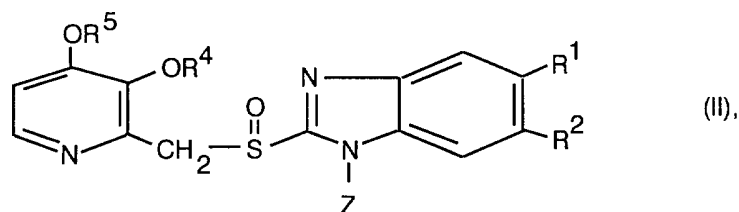
13. Junginys pagal 1 punktą, skirtas žinduolių, įskaitant žmogų, virškinamojo trakto uždegiminių ligų gydymui.

14. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas, gaminant vaistinę medžiagą skrandžio sulčių sekrecijos slopinimui žinduoliams, įskaitant žmogų.

15. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas, gaminant vaistinę medžiagą, skirtą virškinamojo trakto uždegiminių ligų gydymui žinduoliams, įskaitant žmogų.

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

a) junginys formulės II:



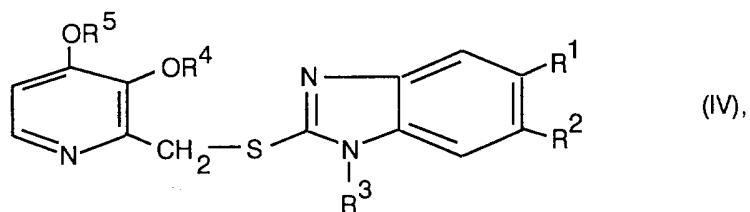
kurioje R^1 , R^2 , R^4 ir R^5 yra tokie, kaip aprašyti aukščiau, I formulėje, o Z yra arba metalo katijonas, toks kaip Na^+ , K^+ , Li^+ ir Ag^+ , arba keturvalenčio amonio jonas, toks, kaip tetrabutilamonis, reaguoja su alkilchlormetilkarbonatu arba benzilchlormetilkarbonatu; arba

b) junginys formulės II, kurioje R^1 , R^2 , R^4 ir R^5 yra tokie, kaip aprašyti aukščiau, I formulėje, o Z yra hidroksimetilas, reaguoja su junginiu formulės III:



kurioje R^7 yra kaip aprašytas aukščiau, o X yra Cl arba imidazolo arba p-nitrobenziloksigrupė arba funkciškai ekvivalentinė grupė, dalyvaujant tinkamai bazei, tokiai, kaip trietilaminui; arba

c) vykdo junginio formulės IV:



oksidacijos reakciją, kur R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ir R^5 atitinka reikšmes, nurodytas formulei I.