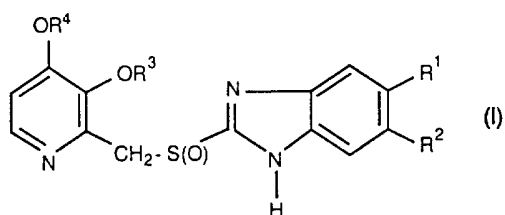


- (11) Patent numeris: **3977** (51) Int. Cl.⁵: **C07D 401/12**
A61K 31/415
- (21) Paraiškos numeris: **IP1713** **A61K 31/44**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 08 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **1996 06 25**
- (60) SU duomenys: **PCT/SE 91/00416, 1991 06 11**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **9002206, 1990 06 20, SE**
9002207, 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:
Dialkoksi-piridinil-benzimidazolo dariniai, jų gavimas ir panaudojimas
farmacijoje
- (57) Referatas:
Nauji I formulės junginiai:



ir jų fiziologiškai priimtinos druskos, kurioje R^1 ir R^2 yra skirtingi ir kiekvienas yra H, alkilas, turintis 1-4 anglies atomus arba $-C(O)-R^5$, kurioje R^5 yra alkilas, turintis 1-4 anglies atomus arba alkoksi-grupė, turinti 1-4 anglies atomus ir vienas iš R^1 arba R^2 visada yra $-C(O)-R^5$;

R^3 ir R^4 yra tikie patys arba skirtingi ir sudaryti iš $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2-$, $-CH_2-$

ir $-CH_2CH_2OCH_3$, arba R^3 ir R^4 , kartu su šalia esančiais prie piridino žiedo prijungtais deguonies atomais ir piridino žiedo anglies atomais, sudaro žiedą, kur dalis, sudaryta iš R^3 ir R^4 yra $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ arba $-CH_2-$, taip pat tarpiniai junginiai, farmaciniai preparatai, į kurių sudėtį tokie junginiai įeina kaip aktyvus ingredientas ir jų panaudojimas medicinoje.

Šis išradimas liečia naujus junginius ir jų terapiškai priimtinas druskas, kurios slopina egzogeniškai ir endogeniškai skatinamą skrandžio sulčių išsiskyrimą ir todėl gali būti naudojamos apsisaugojimui nuo peptinės opos ir jos gydymui.

Šis išradimas taip pat liečia išrastų junginių ir jų terapiškai priimtinių druskų panaudojimą skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimui žinduoliuose, įskaitant ir žmogų. Bendresne prasme, išrasti junginiai gali būti panaudoti virškinamojo trakto uždegiminių susirgimų, taip pat su skrandžio sulčių rūgštingumu susietų žinduolių bei žmogaus susirgimų, tokių kaip gastritas, skrandžio opa, dvylikapirštės žarnos opa, refluksinis ezofagitas ir Zolingerio-Elisono sindromas gydymui ir profilaktikai. Junginiai gali būti naudojami taip pat ir kitų virškinamojo trakto sutrikimų gydymui, kur reikia sumažinti skrandžio sekreciją, pvz., gastrinomas turintiems pacientams, bei pacientams, su stipriu viršutinio virškinamojo trakto kraujavimu. Jie taip pat gali būti panaudoti intensyvioje terapijoje bei prieš ir po operacijos, kad išvengtų rūgšties aspiracijos bei stresinės opos. Išrasti junginiai taip pat gali būti panaudoti uždegimų, ypač tų, kuriuose dalyvauja lizocimininiai fermentai, gydymui ir profilaktikai žinduoliams bei žmogui. Tokie uždegimai - tai pvz., reumatiniai artritai ir podagra. Junginius galima naudoti taip pat ir kaulų metabolizmo sutrikimų bei gleukomos gydymui. Išradimas taip pat apima farmacinius junginius, į kurių sudėtį, kaip aktyvioji sudedamoji dalis, įeina išrasti junginiai ir jų farmaciškai priimtinos druskos. Žvelgiant toliau, išradimas liečia šių naujų junginių gavimą, naujus tarpinius junginius, naudojamus išrastų junginių gaminimui ir aktyvių junginių panaudojimą farmaciniuose dariniuose, skirtuose aukščiau nurodytų ligų gydymui.

Pagrindinis išradimo tikslas yra aukšto bioprieinamumo lygio junginių gavimas. Išrasti junginiai, esant neutraliam pH, pasižymi geru stabilumu ir geru skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimu. Be to, išrasti junginiai neblokuoja jodo patekimo į skydliaukę. Anksčiau, keletose kompanijos, kurioje dirba išradėjai, perskaitytų paskaitų buvo atskleista, kad toksinis junginių poveikis į skydliaukę priklauso nuo to, ar junginiai yra lipofiliniai ar ne. Tačiau išradėjai netikėtai aptiko, kad lemiamas parametras yra visai ne lipofiliškumas. Pasirinkti junginiai, į kurių sudėtį taip pat įeina hidrofiliniai junginiai, nėra toksiški skydliaukei ir tuo pačiu metu pasižymi stipriu rūgšties sekrecijos slopinimu, geru bioprieinamumu ir stabilumu.

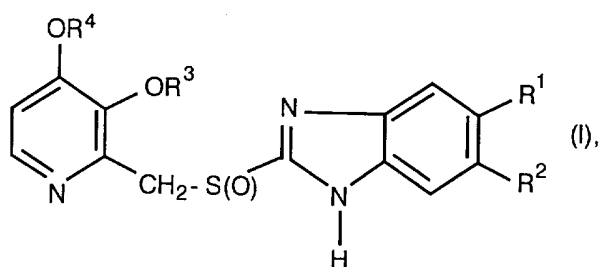
Benzimidazolo dariniai, skirti skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimui, buvo aprašyti eilėje patentinių dokumentų. Tarp jų galima paminėti GB Nr. 1 500 043, GB Nr. 1 525 958, US Nr. 4 182 766, US Nr. 4 255 431, US Nr. 4 599 347, EP Nr. 124 495, BE Nr. 898 880, EP Nr. 208 452 ir Derwent referatą 87-294449/42.

Benzimidazolo dariniai, siūlomi ypatingų virškinamojo trakto susirgimų gydymui bei profilaktikai yra aprašyti US patente Nr. 4 359 465.

Išradimo aprašymas

Buvo atrasta, kad I formulės junginiai turi aukštą biologinį prieinamumą. I formulės junginiai taip pat yra efektyvūs skrandžio rūgšties sekrecijos slopintojai žinduoliams ir žmogui ir neblokuoja jodo patekimo į skydliaukę. Išrasti junginiai taip pat yra chemiškai stabilūs tirpaluose su neutraliu pH.

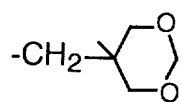
Išrasti I formulės junginiai yra šie:



bei jų fiziologiškai priimtinos druskos,

kur R^1 ir R^2 yra skirtingi ir į kiekvieną iš jų įeina 1-4 anglies atomai arba $-C(O)-R^5$; kurioje vienas iš R^1 ar R^2 visada yra $-C(O)-R^5$; ir kurioje R^5 yra alkilas, į kurio sudėtį įeina 1-4 anglies atomai arba alkoksi-grupė, į kurią įeina 1-4 anglies atomai;

R^3 ir R^4 yra tokie patys ar skirtingi ir sudaryti iš $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2-$ ,



ir $-CH_2CH_2OCH_3$ arba R^3 ir R^4 , kartu su šalia esančiais prie piridino žiedo prijungtais deguonies atomais ir piridino žiedo anglies atomais, sudaro žiedą, kur dalis, sudaryta iš R^3 ir R^4 yra $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ arba $-CH_2$. Reikia suprasti, kad „alkilo“ ir „alkoksi“ grupių terminai apibrėžia tiesias ir šakotas struktūras.

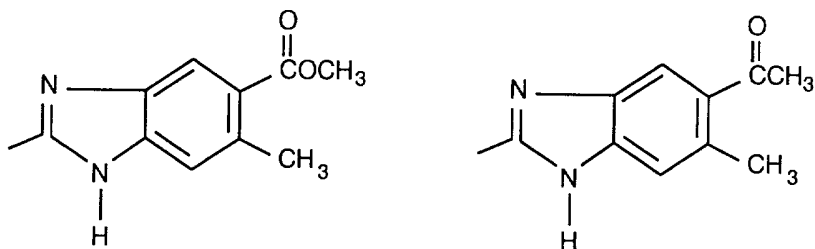
Išrasti I formulės junginiai sieros atome turi asimetrinį centrą, t.y. turi du optinius izomerus (enantiomerus) arba, jei į jų sudėtį taip pat įeina vienas ar daugiau asimetrinių anglies atomų, junginiai turi dvi ar daugiau diastereomerinių formų, kurių kiekviena turi dvi enantiomerines formas.

Šis išradimas apima abu grynus enantiomerus, raceminius mišinius (po 50% kiekvieno enantiomero) ir nelygių dalių šių enantiomerų mišinius. Reikia suprasti, kad išradimas apima visas įmanomas diastereomerines formas (grynus enantiomerus ar raceminius mišinius).

Pagrindinės I formulės junginių grupės yra šios:

1. Junginiai, kuriuose R^1 ir R^2 yra parenkami iš H, metilo arba $-C(O)R^5$, kur R^5 yra alkilas, į kurio sudėtį įeina 1-4 anglies atomai arba alkoksi, turinti 1-4 anglies atomus.

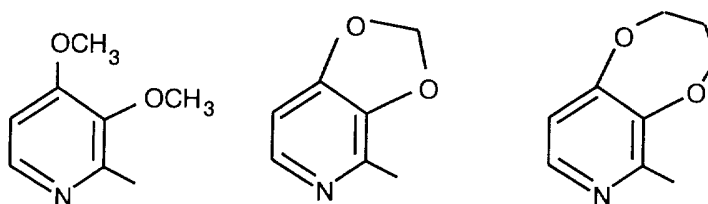
2. Ypatingą reikšmę turinčios benzimidazolo struktūros yra šios:



3. Junginiai, kuriuose R^3 ir R^4 yra CH_3 .

4. Junginiai, kuriuose R^3 ir R^4 , kartu su šalia esančiais prie piridino žiedo prijungtais deguonies atomais ir piridino žiedo anglies atomais suformuoja žiedą, kur dalis, sudaryta iš R^3 ir R^4 yra $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ arba CH_2- .

5. Ypatingą reikšmę turinčios piridino struktūros yra šios:



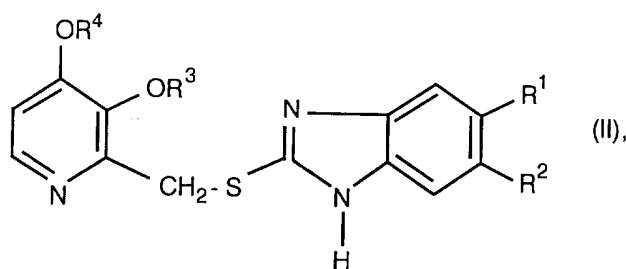
6. Toliau ypač reikšmingi specifiniai junginiai yra surašyti lentelėje:

R^1	R^2	R^3	R^4
C(O)OCH_3	CH_3	CH_3	CH_3
C(O)CH_3	CH_3	CH_3	CH_3
C(O)OCH_3	CH_3	$-\text{CH}_2-$	
C(O)CH_3	CH_3	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	

Gavimas

Išrasti junginiai gali būti gaunami sekančiu būdu:

II formulės junginio oksidacija



kurioje R^1 , R^2 , R^3 ir R^4 tokie patys kaip ir nurodyti I formulėje.

Ši oksidacija gali būti vykdoma, naudojant oksidacinę medžiagą, tokią kaip azoto rūgštis, vandenilio peroksidas (esant reikalui - naudojant vanadžio junginius), perrūgštys, peresteriai, ozonas, diazotetraoksidas, jodobenzenas, N-halogensukcinimidas, 1-chlorobenzotriazolas, t-butilhipochloritas, diazobiciklo-[2,2,2]-oktano-bromo kompleksas, natrio metaperjodatas, seleno dioksidas, magnio dioksidas, chromo rūgštis, cerio-amonio nitratas, bromas, chloras ir sulfurilo chloridas. Oksidacija dažniausiai vyksta tokiuose tirpikliuose kaip halogeninti angliavandeniliai, alkoholiai, eteriai, ketonai.

Oksidacija taip pat gali vykti fermentų pagalba, panaudojant oksiduojantį fermentą, ar mikrobiologiškai, panaudojant tinkamą mikroorganizmą.

Priklausomai nuo proceso sąlygų ir pradinių medžiagų, išrasti junginiai gaunami arba neutraliu arba druskos pavidalu. Išradimas apima tiek neutralius junginius, tiek jų druskas. Todėl gali būti gaunamos ne tik bazinės, neutralios ar maišytos druskos, bet ir hemi-, mono-, seskvi- arba polihidratai.

Šarminės išrastų junginių druskos yra išradimo junginių druskos su Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} ir $\text{N}^+(\text{R})_4$, kur R yra (1-4 C) alkilas. Ypač pirmenybė yra teikiama Na^+ ir Mg^{2+} druskoms. Ypatingą reikšmę turi Na^+ ir Mg^{2+} druskos. Šios druskos gali būti gautos junginiui reaguojant su baze, galinčia atpalaiduoti reikiamą katijoną.

Tokius katijonus galinčių atpalaiduoti bazių pavyzdžiai ir reakcijų sąlygų pavyzdžiai yra pateikti žemiau.

a) Druskos, kuriose katijonu yra Li^{2+} , Na^+ arba K^+ , gaunamos išrastą junginį veikiant LiOH , NaOH ar KOH vandeninėje arba bevandenėje terpėje, arba veikiant LiOR , LiNH_2 , LiNR_2 , NaOR , NaNH_2 , NaNR_2 , KOR , KNH_2 arba KNR_2 bevandenėje terpėje, kur R - alkilo grupė, turinti 1-4 anglies atomus.

b) Druskos, kuriose katijonu yra Mg^{2+} ar Ca^{2+} , gaunamos išrastą junginį veikiant $\text{Mg}(\text{OR})_2$, $\text{Ca}(\text{OR})_2$ arba CaH_2 ; kur R - alkilo grupė, į kurios sudėtį įeina 1-4 anglies atomai. Reakcija vyksta bevandeniame tirpiklyje, tokiaime kaip alkoholis (tik alkoholiatuose) pvz., ROH arba eteri, tokiaime kaip tetrahidrofuranas.

Gautus racematus galima išskirstyti į grynus enantiomerus. Tai galima atlikti žinomais metodais, pvz., iš raceminių diasteromerinių druskų chromatografijos arba frakcinės kristalizacijos būdu.

Pradinės medžiagos, aprašytos tarpinių junginių pavyzdžiuose, gali būti gautos per se procesų pagalba.

Klinikiniam naudojimui, išrastas junginys gali būti įjungtas į vaisto formą, skirtą peoraliniam, rektaliniam, parenteraliniam arba kitokiam vartojimo būdui. Paprastai, į vaistinį preparatą išrastas junginys įeina kartu su farmaciškai priimtiniu nešikliu. Nešiklis gali būti kietos, pusiau kietos formos, skystas skiediklis, arba kapsulė. Šie vaistiniai preparatai yra tolimesni išradimo objektai. Dažniausiai, aktyvių junginių kiekis sudaro 0.1-95 preparato masės %, 0.2-20 svorio 1 preparato masės %, skirtame

parenteraliniam vartojimui ir 1-50 masės % preparate, skirtame peroraliniam įvedimo būdui.

Dozuotų, peroraliniam naudojimui skirtų vaistinių preparatų, į kurių sudėtį įeina išrastas junginys, gavimui, pasirinktas junginys gali būti sumaišytas su kietu, miltelių pavidalo nešikliu, tokiu kaip laktozė, sacharozė, sorbitolis, manitolis, krakmolas, amilopektinas, celiuliozės dariniai, želatina arba kitu tinkamu nešikliu, stabilizuojančiomis medžiagomis, tokiomis kaip šarminiai junginiai, pvz., natrio, kalio, kalcio, magnio karbonatai, hidroksidai arba oksidai bei sutepančiomis medžiagomis, tokiomis kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, natrio stearilo fumaratas ir polietilenglikolio vašakai. Po to mišinys yra granuliuojamas arba presuojamas į tabletes. Granulės ir tabletės gali turėti išorinę dangą, kuri apsaugo aktyvų junginį nuo rūgšties skatinimo irimo tol, kol dozė lieka skrandyje. Išorinei dangai parenkamos farmaciškai priimtinos medžiagos, pvz., bičių vaškas, šelakas ar anijonines plėveles sudarantys polimerai, tokie kaip celiuliozės acetato ftalatas, hidroksipropil-metilceliuliozės ftalatas, dalinai metilesterizuoti metakrilo rūgšties polimerai, jei reikia - kartu su tinkamu plastifikatoriumi. Tam, kad pažinti preparatą tarp tablečių ir granulių su įvairiais aktyviais junginiais bei įvairiais aktyvių junginių kiekiais, į dangą galima pridėti įvairių dažų.

Minkštos želatinos kapsulės gali būti pagamintos iš išrasto junginio ir augalinio aliejaus, riebalų ar kitų minkštomis želatininėms kapsulėms tinkančių komponentų mišinio. Minkštos želatininės kapsulės iš išorės gali būti padengtos taip pat, kaip aprašyta aukščiau. Kietose želatinos kapsulėse gali būti aktyvaus junginio granulės ar išorinę dangą turinčios granulės. Kietose želatinos kapsulėse aktyvus junginys gali būti kartu su kietu miltelių nešikliu, tokiu kaip laktozė, sacharozė, sorbitolis, manitolis, bulvių krakmolas, amilopektinas, celiuliozės dariniai arba želatina. Kietos želatinos kapsulės iš išorės gali būti padengtos taip pat, kaip aprašyta anksčiau.

Rektalinio įvedimo dozuoti vienetai gali būti paruošti kaip supozitoriai, į kurių sudėtį įeina aktyvi medžiaga, sumaišyta su neutralia arba riebaline baze arba jos gali būti paruoštos kaip aktyvios medžiagos ir augalinio aliejaus, parafino aliejaus, ar kitų želatinos rektalinėms kapsulėms skirtų medžiagų mišinys; arba jos gali būti paruoštos kaip sausi preparatai mikrokliizmoms, kurie yra ištirpinami atitinkamame tirpiklyje prieš pat įvedimą.

Skysti preparatai, skirti peroraliniam įvedimui, gali būti pagaminti kaip sirupai arba suspensijos, pvz., tirpalai arba suspensijos, kuriuose nuo 0.2 iki 20% svorio sudaro aktyvūs ingredientai, o likę komponentai yra cukrus arba cukraus alkoholiai ir etanolis, vanduo, glicerolis, propileno glikolis ir/arba polietileno glikolis. Galima į šiuos skystus preparatus pridėti dažančių, kvapniųjų medžiagų, sacharino, karboksimetilceliuliozės arba kitų tirštinančių medžiagų. Skysti preparatai, skirti peroraliniam naudojimui, gali būti paruošti ir kaip sausi milteliai, kurie prieš pat vartojimą ištirpinami atitinkamame tirpiklyje.

Parenteraliniam naudojimui skirti tirpalai gali būti pagaminti kaip išrasto junginio tirpalas farmaciškai tinkamame tirpiklyje, pageidautina 0.1-10% pagal masę. Į šių tirpalų sudėtį gali įeiti stabilizuojančios medžiagos. Šie tirpalai gali būti išpilstyti skirtingomis dozėmis į ampules arba buteliukus. Tirpalai, skirti parenteraliniam naudojimui, gali būti pagaminti kaip sausi preparatai, kurie prieš pat vartojimą, ištirpinami atitinkamame tirpiklyje.

Tipinė aktyviosios medžiagos dienos dozė priklauso nuo įvairių faktorių, tokių kaip paciento individualus poreikis, įvedimo būdas ir susirgimas. Peroralinės ir parenteralinės dozės yra nuo 5 iki 500 mg aktyviosios medžiagos per dieną.

Išradimas iliustruojamas sekančiais pavyzdžiais.

1 pavyzdys

5-Karbometoksi-6-metil-2-[[[(4-ciklopropil-metoksi-3-metoksi-2-pirimidil)metil] sulfinil]-1H-benzimidazolo gavimas

5-Karbometoksi-6-metil-2-[[[(4-ciklopropil-metoksi-3-metoksi-2-piridinil)metil] tio]]-1H-benzimidazolas (0.42 g, 1.0 mmol) ištirpintas metileno chloride (30 ml). Pridėtas ištirpintas vandenyje (5 ml) NaHCO_3 (0.17 g, 20 mmol). Mišinys atšaldytas iki $+2^\circ\text{C}$. Po to, maišant, po lašą pridėta 71% (0.19, 0.80 mmol) m-chloroperbenzoinės rūgšties, ištirpintos metileno chloride (5 ml). Maišymas tęsiamas 15 min. $+2^\circ\text{C}$ temperatūroje. Po atskyrimo, organinis sluoksnis buvo praplautas vandeniu, išdžiovintas Na_2SO_4 ir išgarintas. Į aliejingas liekanas pridėta acetonitrilo (1 ml) ir atšaldžius, norimas produktas buvo nufiltruotas ir gauti balti kristalai (0.15g, 44%).

BMR duomenys pateikti žemiau.

2 pavyzdys

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

5-Acetil-6-metil-2-[[[(3,4-etilendioksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolas (0.17 g, 0.49 mmol) ištirpintas metileno chloride (5 ml). Po to pridėta vandenyje (2 ml) ištirpinto NaHCO_3 (0.082 g, 0.97 mmol) ir mišinys atšaldytas iki $+2^\circ\text{C}$. Maišant, prilašinta metileno chloride (2 ml) ištirpintos 69.5% (0.11g, 0.44 mmol) m-chloroperbenzoinės rūgšties.

Maišyta 15 min. +2°C temperatūroje. Atskyrus, organinis sluoksnis išekstrahuotas vandeniniu 0.20 M NaOH tirpalu (3 x 2.5 ml, 1.5 mmol). Į sujungtus vandeninius tirpalus pridėta metilo formiato (0.093 ml, 1.5 mmol) ir po 15 min. tirpalas buvo išekstrahuotas metileno chloridu. Organinis tirpalas išdžiovintas H₂SO₄ ir išgarintas. Liko balta kristalinė medžiaga, kuri praplauta eteriu. Taip buvo gautas norimas junginys (0.050 g, 30%).

BMR duomenys pateikti žemiau.

3 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) ištirpintas CH₂Cl₂ (30 ml). Po to pridėtas vandenyje (10 ml) ištirpintas NaHCO₃ (0.46 g, 0.0055 mol) ir mišinys atšaldytas iki +2°C. Maišant, pridėta 69.5 % (0.62 g, 0.0025 mol) m-chlorperbenzoinės rūgšties, ištirpintos CH₂Cl₂ (5 ml). 15 min. maišoma +2°C temperatūroje. Po atskyrimo, organinis sluoksnis išekstrahuotas vandeniniu 0.2 M NaOH tirpalu (3 x 15 ml, 0.009 mol). Po atskyrimo, vandeniniai tirpalai buvo sujungti ir neutralizuoti metilofarmiatu (0.56 ml, 0.009 mol), dalyvaujant CH₂Cl₂ (25 ml). Po atskyrimo, organinis sluoksnis džiovinimas Na₂SO₄ ir išgarintas sumažintame slėgyje. Nuosėdos iškristalizuotos iš CH₃CN (10 ml) ir gautas reikiamas junginys (0.68 g, 70%).

BMR duomenys pateikti žemiau.

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) ištirpintas CH_2Cl_2 (70 ml). Po to pridėta vandenyje (25 ml) ištirpinto NaHCO_3 (1.76 g, 21 mmol) ir mišinys atšaldytas iki $\approx +3^\circ\text{C}$. Maišant ir lašinant, pridėta CH_2Cl_2 (20 ml) ištirpintos m-perbenzoinės rūgšties. Maišymas truko 10 min. Fazės atskirtos, organinė fazė išdžiovinta Na_2SO_4 ir išgarinta sumažintame slėgyje. Liekanos iškristalizuotos iš CH_3CH . Gautas reikiamas junginys (2.25 g, 60%).

BMR duomenys pateikti žemiau.

5 pavyzdys

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

5-Karbetoksi-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolas (95.2 % grynumo) (1.4 g, 0.0036 mol) ištirpintas CH_2Cl_2 (30 ml). Po to pridėta vandenyje (10 ml) ištirpinto NaHCO_3 (0.6 g, 0.0072 mol) ir mišinys atšaldytas iki $+2^\circ\text{C}$. Po to, maišant prilašinta 69.5 % (0.87 g, 0.0035 mol) m-chloroperbenzoinės rūgšties, ištirpintos CH_2Cl_2 (5 ml). Maišyta dar 10 min. 2°C temperatūroje. Fazės atskirtos, organinė fazė išdžiovinta Na_2SO_4 ir išgarinta, sumažintame slėgyje. Liekanos iškristalizuotos iš CH_3CN (15 ml) ir gautas reikalingas junginys (0.76 g, 54 %).

BMR duomenys pateikti žemiau.

6 pavyzdys

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

Junginys gautas iš 5-acetil-6-metil-2-[[[(3,4-propilendioksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo ir m-chlorperbenzoinės rūgšties iš 0.01 mmol mėginio pagal standartines metodikas.

BMR duomenys pateikti žemiau.

7 pavyzdys

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

5-Acetil-6-metil-2-[[[(3,4-metilendioksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolas (140 mg, 0.41 mmol), ištirpintas metileno chloride (20 ml) ir natrio hidrokarbonate (5 ml, 1M). Mišinys maišytas kambario temperatūroje ir porcijomis į jį pridėta metileno chloride (10 ml) ištirpinto MCPBA (100 g, 0.41 mmol, 70%). Pridėjus natrio tiosulfato (100 mg), po 10 min. atsiskyrė fazės. Organinė fazė džiovinama natrio sulfatu, nufiltruota ir sukoncentruota sumažintame slėgyje. Liekanos chromatografuotos per silicio dioksida (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃, 97.5 : 2.5 : pris). Gauta 90 mg (61 %) reikiamo junginio. Lyd. t. 178-180°C (skyla).

BMR duomenys pateikti žemiau.

8 pavyzdys

5-Acetil-6-metil-2-[[[(3-metoksi-4-(5-metil-1,3-dioksan-5-il-metoksi)-2-piridinil)metil]-sulfinil]-1H-benzimidazolo gavimas

5-Acetil-6-metil-2-[[[(3-metoksi-4-(5-metil-1,3-dioksan-5-il-metoksi)-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo (87 mg, 0.19 mmol) 20-yje ml CH_2Cl_2 ir NaHCO_3 (32 mg, 0.38 ml) 5-se ml vandens išmaišytas mišinys atšaldytas iki 0°C ir veikiamas 3-chlor-perbenzoine rūgštimi (47 mg 70%, 0.19 mmol). Po 10 min. trukusios reakcijos, sluoksniai atsiskyrė (vandeninis sluoksnis buvo dar kartą plautas 5 ml CH_2Cl_2) ir organinis sluoksnis ekstrahuotas 10-čia ml vandens, kuriame buvo NaOH (15 mg, 38 mmol). Šarminis vandeninis sluoksnis surinktas ir paveiktas keliomis metilformiato porcijomis (kiekviena jų 23 ml, 38 mmol) tol, kol tirpalas susidrumstė. Vandeninis sluoksnis išekstrahuotas 20+10 ml CH_2Cl_2 . Du paskutiniai organiniai sluoksniai sujungti, išdžiovinti MgSO_4 ir išgarinti. Liekanos chromatografuotos (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, prisotinto $\text{NH}_3(\text{g})$ 93/7) ir gauta 40 mg (44 %) gryno sulfoksido.

BMR duomenys pateikti žemiau.

9 pavyzdys

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

5-Acetil-6-metil-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas (0.50 g, 1.3 mmol), ištirpintas dichlormetane, ir natrio hidroksidas (51 mg, 1.3 mmol), ištirpintas vandenyje (6 ml), supilti į

dalomąjį piltuvėlį. Mišinys buvo suplaktas ir po kurio laiko fazės atsiskyrė. Vandeninis tirpalas plautas dichlormetanu ir tada išdžiovintas šaldant.

BMR duomenys pateikti žemiau.

10 pavyzdys

5-Acetil-6-metil-2-[[[(ciklopropilmetoksi-3-metoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo gavimas

5-Acetil-6-metil-2-[[[(4-chlorpropilmetoksi-3-metoksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolas (40 mg, 0.10 mmol buvo ištirpintas metileno chloride (10 ml) ir natrio hidrokarbonate (3 ml, 1M). Mišinys maišomas kambario temperatūroje ir į jį porcijomis pridėta metileno chloride (5 ml) ištirpinto MCPBA (25 mg, 0.10 mmol, 70 %). Praėjus 10 min. įdedama natrio tiosulfato (30 mg) ir fazės atskiriamos. Organinė fazė buvo išdžiovinta natrio sulfatu, nufiltruota ir sukonzentruota sumažintame slėgyje. Liekanos chromatografuotos per silicio dioksida (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃, 97.54 : 2.5 : pris). Gauta 30 mg (73 %) reikiamo junginio.

1 lentelė

Pvz.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ mln. dalių
1	CDCl ₃ (300 MHz)	0.30-0.35 (m, 2H), 0.60-0.67 (m, 2H), 1.2-1.3 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.83 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.72 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 7.35 (b, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.24 (b, 1H)

Pvz.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ mln. dalių
2	CDCl ₃ (500 MHz)	2.65 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.9-4.2 (m, 4H), 4.70 (d, 1H), 4.82 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.3 (b, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.2 (b, 1H)
3	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 (b, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.35 (b, 1H)
4	CDCl ₃ (300 MHz)	2.60 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.70 (d, 1H), 4.90 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.30 (b, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.20 (b, 1H)
5	CDCl ₃ (300 MHz)	1.45 (t, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 4.65 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.50-7.80 (b, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.25, 8.55 (b, 1H)
6	CDCl ₃ (500 MHz)	2.16 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.23 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.88 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.3-7.5 (b, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.1-8.2 (b, 1H)
7	CDCl ₃ (300 MHz)	2.66 (s, 6H), 4.54 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.93 (br. 1H), 8.07 (d, 1H), 8.12 (br. 1H)
8	CDCl ₃ (300 MHz)	0.91 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.94 (d, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.66 (d, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.86 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.14 (d, 1H)

Pvz.	Tirpiklis	BMR duomenys, δ mln. dalių
9	D ₂ O (protonų kiekis vandenyje buvo nustatytas 4.82 mln. dalių) (300 MHz)	2.66 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.73 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.30 (s, 1H)
10	CDCl ₃ (300 MHz)	0.33 (m, 2H), 0.65 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.84 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.73 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.11 (d, 1H)

Tarpinių junginių gavimo pavyzdžiai

11 pavyzdys

5-Karbometoksi-6-metil-2-[[4-ciklopropil-metoksi-3-metoksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo gavimas

[5-karbometoksi-6-metil-2-merkaptio-1H-benzimidazolo (0.58 g, 2.6 mmol) tirpalą metanolyje (25 ml) pridėta metanolyje (25 ml) ištirpintų vandeninio NaOH (1.0 ml 5M, 5.0 mmol) ir 4-ciklopropilmetoksi-3-metoksi-2-chlormetil-piridino hidrochlorido (gauto pagal procesus, žinomus kaip per se) (0.03 g, 24 mmol). Mišinys vieną valandą virinamas su grįžtamuju šaldytuvu, o po to išgarintas.

Liekanos patalpintos tarp metileno chlorido ir vandens. Po atskyrimo, organinis tirpalas džiovinamas Na₂SO₄ ir išgarintas virto geltonu sirupu (1.0 g, 100%).

BMR duomenys pateikti žemiau.

1 2 pavyzdys

5-Acetil-6-metil-2-[[3,4-etilendioksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo gavimas

Į 5-acetil-6-metil-2-merkaptio-1H-benzimidazolo (0.14 g, 0.66 mmol) tirpalą metanolyje (2 ml) eilės tvarka buvo pridėta vandeninio NaOH tirpalo (0.25 ml 5M, 1.25 mmol) ir 3,4-etilendioksi-2-chlormetil-piridino hidrochlorido (0.13 g, 0.60 mmol), ištirpinto metanolyje (2 ml). Valandą laiko mišinys virintas su grįžtamoju šaldytuvu, o po to išgarintas. Liekana padalinta tarp metileno chlorido ir vandens. Po atskyrimo, organinis tirpalas džiovinamas Na_2SO_4 ir išgarintas, virto geltonu sirupu (0.17 g, 81%).

BMR duomenys pateikti žemiau.

1 3 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 vandeninis (0.6 ml) NaOH (0.12 g, 0.003 mol) ištirpinti CH_3OH (15 ml). Po to pridėta 3,4-dimetoksi-2-chlorometilpiridino hidrochlorido (≈ 0.0036 mol) (nevalyto) ir vandeninio (0.72 ml) NaOH (0.144 g, 0.0036 mol). Valandą laiko mišinys virinamas su grįžtamoju šaldytuvu. CH_3OH išgarintas ir nevalyta medžiaga chromatografijos būdu buvo išgryninta

silicio dioksido kolonėlėje, kaip eliuentą, panaudojant $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH}$ (98-2). Gautas grynas reikalingas junginys (1.03 g, 92 %).

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 4 pavyzdys

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

5-Acetil-6-metil-2-merkaptio-1H-benzimidazolas (4.2 g, 20 mmol) ir vandeninis (1 ml) NaOH (0.8 g, 20 mmol) ištirpinti 60-je ml etanolio. Po to pridėta 3,4-dimetoksi-2-chlormetilpiridino hidrochlorido (≈ 17 mmol) (nevalyto) ir mišinys šildytas iki užvirimo. Buvo pridėta vandeninio (1 ml) NaOH tirpalo (0.7 g, 17 mmol) ir 6 valandas virinta su grįžtamuoju šaldytuvu. Tirpiklis buvo išgarintas ir liekanos praskiestos metileno chloridu ir vandeniu. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir tirpiklis išgarintas sumažintame slėgyje. Reikiamas junginys iškristalizuotas iš acetonitrilo (3.75 g, 62%).

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 5 pavyzdys

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

5-Karbetoksi-2-merkaptio-1H-benzimidazolas (2.0 g, 9 mmol) ir vandeninis (1 ml) NaOH (0.36 g, 9 mmol) ištirpinti 30-yje ml etanolio. Buvo pridėta

3,4-dimetoksi-2-chlormetilpiridino hidrochlorido (≈ 6.6 mmol) (nevalyto) ir šildyta iki užvirimo. Po to pridėta vandeninio (1ml) NaOH (0.26 g, 6.6 mmol) ir 6 valandas virinta su grįžtamuoju šaldytuvu. Tirpiklis išgarintas, o liekana ištirpinta metileno chloride ir vandenyje. Organinė fazė džiovinama Na_2SO_4 ir tirpiklis pašalintas sumažintame slėgyje. Reikiamas produktas iškristalizuotas iš CH_3CN (1.75 g, 71%).

BMR duomenys pateikti žemiau.

l 6 pavyzdys

5-Acetil-6-metil-2-[[3,4-propilendioksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo gavimas

Junginys susintetintas iš 5-acetil-2-merkaptobenzimidazolo ir 2-chlormetil-3,4-propilendioksipiridino 0.01 mmol kiekiais pagal standartines metodikas.

BMR duomenys pateikti žemiau.

l 7 pavyzdys

5-Acetil-6-metil-2-[[3,4-metilendioksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo gavimas

2-Chlormetil-3,4-metilendioksipiridinas (90 mg, 0.52 mmol) ir 5 acetil-6-metil-2-merkaptobenzimidazolas (214 mg, 1.04 mmol) ištirpinti etanolyje (15 ml). Tirpalo pH reikšmė sukoreguota iki 9 (0.2 M NaOH), po to 10 min. tirpalas virintas su grįžtamuoju šaldytuvu. Reakcijos mišinys

sukoncentruotas sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinta metileno chloride (10 ml) ir druskos rūgštyje (2 ml). Fazės atskirtos ir organinė fazė džiovinama natrio sulfatu, nuflitruota ir sukoncentruota sumažintame slėgyje. Liekanos chromatografuojamos per silicio dioksida (etilo acetate). Gauta 140 mg (79%) reikiamo junginio. Lyd. t. 141-143°C (nekor.).

BMR duomenys pateikti žemiau.

18 pavyzdys

5-Acetil-6-metil-2-[[[(3-metoksi-4-(5-metil-1,3 dioksan-5-il-metoksi)-2-piridinil) metil] tio]-1H-benzimidazolo gavimas

2-(Hidroksimetil)-3-metoksi-4-(5-metil-1,3-dioksan-5-il-metoksi)piridinas (0.34 g, 1.3 mmol), ištirpintas 10-yje ml CH₂Cl₂ atšaldytas iki 0°C ir veikiamas SOCl₂ (0.12 ml, 1.7 mmol). Po to tirpalas paliktas atšilimui iki kambario temperatūros ir 1 valandą vyko reakcija. Po tirpalo išgarinimo, gautas kiekybinis kiekis atitinkamo chlormetilo darinio hidrochlorido pavidale. DI-MS, m/z (%): 289 ir 287 (11 ir 38). 5-Acetil-2-merkpto-6-metil-1H- benzimidazolo (0.29 g, 1.4 mmol) suspensija 10-yje ml MeOH buvo veikiamas NaOH (0.10g, 26 mmol) tirpalu 1.5-se ml vandens. Gautas tirpalas paveiktas gautu chlormetilo junginiu. Reakcija vyko 21 val. kambario temperatūroje. Tirpiklis išgarintas ir liekanos ištirpintos 20-yje ml 2.5 % NaOH. Vandeninis sluoksnis išekstrahuotas 50+25 ml CH₂Cl₂, organiniai sluoksniai sujungti, džiovinoti MgSO₄ ir išgarinti. Gauta 0.49 g (82%) geltonai rudos putos pavidalo reikiamo junginio.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 9 pavyzdys

5-Acetil-6-metil-2-[[(4-ciklopropilmetoksi-3-metoksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo gavimas

2-Chlormetil-4-ciklopropilmetoksi-3-metoksipiridinas (50 mg, 0.22 mmol) ir 5-acetil-6-metil-2-merkaptobenzimidazolas (50 mg, 0.24 mmol) buvo ištirpinti etanolyje (15 ml). Tirpalo pH sukoreguotas iki 9 (0.2 M NaOH), po to 10 min. tirpalas virintas su grįžtamu šaldytuvu. Po reakcijos mišinio koncentravimo sumažintame slėgyje, liekana ištirpinta metileno chloride (10 ml) ir druskos rūgštyje (2 ml). Fazės buvo atskirtos ir organinė fazė džiovinta natrio sulfatu, nufiltruota, ir sukonzentruota sumažintame slėgyje. Liekanos chromatografuotos per silicio dioksidą (etilo acetate). Išeiga: 40 mg (46 %) reikiamo junginio.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 10 pavyzdys

4-Chlor-3-hidroksietoksi-2-metilpiridinas

4-Chlor-3-hidroksietoksi-2-metilpiridino tirpalas (2.78 g, 0.014 mol) sausame CDCl_3 (≈ 14 ml) 23 val. kambario temperatūroje ir Ar atmosferoje buvo veikiamas TMSI (5.10 ml, 0.036 mol). Reakcijos mišinys padalintas tarp 100 ml CH_2Cl_2 ir 100 ml 1M HCl. Vandeninis sluoksnis atskirtas dar kartą plautas 50-čia ml CH_2Cl_2 ir po to veikiamas Na_2CO_3 tol, kol pH reikšmė tapo ≈ 10 . Vandeninis sluoksnis išekstrahuotas 100+50 ml CH_2Cl_2 . Du paskutiniai organiniai sluoksniai sujungti, išdžiovinti MgSO_4 ir išgarinti. Gauta 2.31 g prisotinto produkto.

Chromatografijos (silikagelis, dietilo eteris po dietilo eterio/MeOH; 95/5) pagalba gauta 1.06 g (40 %) gryno produkto.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 11 pavyzdys

3,4-Etilendioksi-2-metilpiridino gavimas

4-Chlor-3-hidroksietoksi-2-metilpiridino (1.03 g, 0.0055 mol) ir NaH (55 %) aliejuje, 599 mg, 0.0138 mol) mišinys 600-se ml THF 15 val. virinama su grįžtamuoju šaldytuvu. NaH perteklius pašalintas 3-mis ml vandens. Tirpiklis nugarintas ir liekanos patalpintos tarp 100 ml 1M HCl ir 100 ml CH₂Cl₂ ir po to paveiktos Na₂CO₃, kol pH pasiekė ≈ 10. Vandeninis sluoksnis išekstrahuotas 150+100 ml CH₂Cl₂. Du paskutiniai organiniai sluoksniai sujungti, išdžiovinti MgSO₄ ir išgarinti. Gauta 720 mg prisotinto tirpalo. Chromatografijos (silikagelis, dietilo eteris) dėka gauta 0.49 g (59 %) gryno produkto.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 12 pavyzdys

3,4-Etilendioksi-2-hidroksimetil-piridino gavimas

Reikalingas junginys buvo gautas pagal standartines metodikas 3.2 mmol kiekiais. Išeiga - 395 mg (77 %) gryno produkto.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 13 pavyzdys

3-(3-Hidroksi-1-propoksi)-2-metil-4-pirono gavimas

3-Hidroksi-2-metil-4-pirono (25 g, 200 mmol), 3-bromo-1-propanolio (70 g, 500 mmol) ir K_2CO_3 (111 g, 800 mmol) suspensija 600-se ml acetono 3 dienas buvo maišoma. Tirpiklis išgarintas ir liekanos paskirstytos tarp 300 ml metileno chlorido ir 500 ml 2.5 % NaOH. Vandeninis sluoksnis atskirtas ir išekstrahuotas 2 x 300 ml metileno chlorido. Organinės fazės sujungtos išdžiovintos Na_2SO_4 ir išgarintos 50°C temperatūroje. Aštuoni gramai nuosėdų (24 g) chromatografuoti per silikagelį, eliuentu naudotas metanolis/metileno chloridas (5 : 95), ko pasekoje gauta 2.7 g (22 %) aliejaus pavidalo reikiamo produkto.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 14 pavyzdys

3-(3-Metoksi-1-propoksi)-2-metil-4-pirono gavimas

3-(3-Hidroksi-1-propoksi)-2-metil-4-pironas (1.4 g, 7.6 mmol), 85 % KOH (0.55 g, 8.4 mmol) ir metiliodido (11 g, 76 mmol) mišinys vieną dieną buvo maišomas kambario temperatūroje. Raudonas tirpalas paskirstytas tarp metileno chlorido ir pusiau prisotinto vandeninio amonio chlorido tirpalo. Organinė fazė plauta vandeniu, išdžiovinta Na_2SO_4 ir išgarinta. Liekanos išgrynintos chromatografijos per silikagelį būdu, eliuentu panaudotas metanolis/metileno chloridas (3:97). Pašalinus eliuentą plėveliniu išgarinimu, gauta 0.31 g (20 %) reikiamo aliejaus pavidalo produkto.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 15 pavyzdys

3-(3-Metoksi-1-propoksi)-2-metil-4-piridono gavimas

3-(3-Metoksi-1-propoksi)-2-metil-4-pironas (0.31 g, 1.7 mmol), ištirpintas 50-je ml koncentruoto vandeninio NH_3 , autoklave kaitintas 2 val. 120°C temperatūroje. Reakcijos mišinys perkeltas į apvaliadugnę kolbą ir tirpiklis išgarintas. Gauta 0.32 g (100%) geltono aliejaus pavidalo produkto.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 16 pavyzdys

4-Chlor-3-(3-metoksi-1-propoksi)-2-metil-4-piridino gavimas

4-Chlor-3-(3-metoksi-1-propoksi)-2-metil-4-piridono (0.32 g, 1.6 mmol) tirpalas 50-je ml POCl_3 14 val. virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu. POCl_3 išgarintas ir nuosėdos paskirstytos tarp metileno chlorido ir vandens. Vandeninis sluoksnis atskirtas, veiktas K_2CO_3 , iki $\text{pH}=10$ ir išekstrahuotas metileno chloridu. Organinis sluoksnis išdžiovintas Na_2SO_4 ir išgarintas. Liekanos išgrynintos chromatografijos būdu per silikagelį, eliuentu panaudotas metanolis/metileno chloridas (3 : 97). Išgarinus tirpiklį, gauta 0.12 g (34 %) raudono aliejaus pavidalo produkto.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 17 pavyzdys

4-Chlor-3-(3-hidroksi-1-propoksi)-2-metil-piridino gavimas

I 4-chlor-3-(3-metoksi-1-propoksi)-2-metil-piridino tirpalą (120 mg, 0.56 mmol) 2-se ml CDCl_3 pridėta trimetilsilil jodido (0.16 ml, 1.3 mmol), visa tai buvo atlikta BMR ampulėje. Reakcija baigėsi po keturių dienų, apie tai buvo sprendžiama iš OCH_3 protonų signalo išnykimo ties 3.3 m.d. BMR spektre. I tirpalą buvo pripilta 10 ml 1M HCl, 10 ml metileno chlorido ir viskas buvo maišoma 5 minutes. Vandeninis sluoksnis atskirtas, paveiktas K_2CO_3 iki pH=10 ir išekstrahuotas metileno chloridu. Organinė fazė išdžiovinta Na_2SO_4 ir išgarinta. Gauta 0.049 g (43 %) geltonos alieingos plėvelės pavidalo reikiamo produkto.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 18 pavyzdys

2-Metil-3,4-propilendioksipiridino gavimas

4-Chlor-3-(3-hidroksi-1-propoksi)-2-metil-piridino (49 mg, 0.24 mmol) tirpalas 3-se ml DMSO, kartu su 55 % NaH šildomas 2 val. 70° C temperatūroje (32 mg, 0.73 mmol). Mišinys atšaldytas, atskiestas vandeniu ir ekstrahuotas metileno chloridu. Organinis tirpalas išgarintas ir liekana chromatografuota per silikagelį, eliuentu naudojant metileno chloridą. Tirpiklis išgarintas ir gauta 22 mg (55%) geltono aliejaus.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 19 pavyzdys

2-Hidroksimetil-3,4-propilendioksipiridino gavimas

Šis produktas susintetintas iš 2-metil-3,4-propilendioksipiridino pagal standartines metodikas 0.01 mmol kiekiu. Išeiga - 3 mg (11%) produkto.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 20 pavyzdys

2-Chlormetil-3,4-propilendioksipiridino gavimas

Šis junginys buvo gautas kiekybine išeiga iš 2-hidroksimetil-3,4-propilendioksipiridino pagal standartines metodikas 0.01 mmol kiekiu. Junginys buvo panaudotas be gryninimo ir apibūdinimo.

I 21 pavyzdys

2-Metil-3,4-metilendioksipiridino gavimas

2-Metil-3-hidroksi-4-piridonas (1.25 g, 10 mmol) ištirpintas sausame DMSO (20 ml). Pridėta dibrommetano (3.5 g, 20 mmol) ir natrio hidrido (1 g, >20 mmol, 50-60 % aliejuje). Mišinys tris dienas paliktas kambario temperatūroje (maišant) ir po to supiltas į druskos rūgštį (50 ml). Vandens-DMSO tirpalas išekstrahuotas metileno chloridu (3 x 50 ml) ir

surinkti ekstraktai tiesiogiai panaudoti sekančiame etape. Paimtas mėginys BMR analizei.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 22 pavyzdys

2-Metil-3,4-metilendioksipiridino gavimas

I 21 pavyzdyje aprašyto 2-metil-3,4-metilendioksipiridino tirpalą metileno chloride pridėta natrio hidrokarbonato (1M, 50 ml) ir MCPBA (4 g, 70 %). Mišinys maišomas 15 min. aplinkos temperatūroje ir po to MCPBA perteklius pašalintas pridedant natrio tiosulfato (1 g). Organinė fazė buvo atskirta, o vandeninė fazė išekstrahuota metileno chloridu (3 x 50 ml). Surinktos organinės fazės sukonzentruotos sumažintame slėgyje ir chromatografuojamos per silicio dioksida ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 90 : 10). Išeiga: 120 mg (7,8 %) reikiamo produkto.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 23 pavyzdys

2-Hidroksimetil-3,4-metilendioksipiridino gavimas

2-Metil-3,4- metilendioksipiridin-N- oksidas (120 mg, 0.78 mmol) ištirpintas acetanhidride (10 ml) ir tirpalas šildytas 15 min. 110°C temperatūroje, po to mišinys sukonzentruotas sumažintame slėgyje. Liekana ištirpinta metanolyje (20 ml) ir pridėta natrio hidroksido (3 lašai, 6M). Po 30 min. mišinys kambario temperatūroje neutralizuotas acto rūgštimi (pH 6) ir

sukoncentruotas sumažintame slėgyje. Liekanos chromatografuotos per silicio dioksida (heksanas/etilo acetatas, 1:1). Išėiga: 90 mg (75 %) reikiamo produkto.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 24 pavyzdys

2-Chlormetil-3,4-metilendioksipiridino gavimas

2-Hidroksimetil-3,4-metilendioksipiridinas (90 mg, 0.59 mmol) ištirpintas metileno chloride (10 ml) ir pridėta tionilo chlorido (240 mg, 2 mmol). Po 10 min. kambario temperatūroje mišinys hidrolizuotas natrio hidrokarbonatu ir fazės atskirtos. Organinė fazė išdžiovinta natrio sulfatu nufiltruota ir sukoncentruota sumažintame slėgyje. Išėiga: 90 mg (88 %) reikalingo junginio (nevalyto).

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 25 pavyzdys

3-Metoksi-2-metil-4-(5-metil-1,3-dioksan-5-il-metoksi)piridin-N-oksido gavimas

Deaeruos 5-(hidroksimetil)-5-metil-1,3-dioksano (1.19 g, 9 mmol) tirpalas 125-se ml sauso THF 20-čiai min. paveiktas NaH (0.79 g 55 % dispersija aliejuje, 18 mmol). Pridėta 4-chlor-3-metoksi-2-metilpiridin-N-oksido (1.04 g, 6 mmol) ir mišinys 26 val. virintas su grįžtamuoju šaldytuvu. NaH pertekliu pašalintas 10-čia ml vandens ir tirpiklis

išgarintas. Liekanos paskirstytos tarp 150 ml CH_2Cl_2 ir 50 ml 5 % Na_2CO_3 . Organinis sluoksnis praleistas pro fazių atskyrimo popierių ir išgarintas. Gauta 1.83 g prisotinto produkto. Chromatografijos būdu ($\text{SiO}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95/5) gauta 0.39 g (24 %) gelsvai-rudo aliejaus pavidalo gryno produkto.

BMR duomenys pateikti žemiau.

I 26 pavyzdys

2-(Hidoksimetil)-3-metoksi-4-(5-metil-1,3-dioksan-5-il-metoksi)piridino gavimas

3-Metoksi-2-metil-4-(5-metil-1,3-dioksan-5-il-metoksi)piridin-N-oksido (0.39 g, 1.5 mmol) tirpalas 4.5-se ml $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ 4 val. kaitinamas 100°C temperatūroje. $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ perteklius azeotropiškai šalintas 4 kartus, panaudojant porcijomis po 75 ml abs. EtOH. Gauta 0.42 g (90 %) 3-metoksi-4-(5-metil-1,3-dioksan-5-il-metoksi)-2-piridinil)-metilacetato (nevalyto).

Nevalytas acetatas 1 val. 100°C temperatūroje veikiamas 20-čia ml 2M NaOH. Vandeninis sluoksnis ekstrahuotas 75 + 50 + 25 ml CH_2Cl_2 . Organiniai sluoksniai sujungti, išdžiovinti MgSO_4 ir išgarinti. Gauta 0.34 g (97 %) pakankamai gryno tolesniam panaudojimui produkto.

BMR duomenys pateikti žemiau.

2 lentelė

Pvz.	Tirpiklis	BMR duomenys δ , mln. dalių
I 1	CDCl ₃ (300 MHz)	0.37-0.42 (m, 2H), 0.67-0.73 (m, 2H), 1.25-1.40 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.3 (b, 1H), 8.2 (b, 1H), 8.22 (d, 1H)
I 2	CDCl ₃ (500 MHz)	2.64 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.40 (s, 4H), 6.85 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.08 (s, 1H)
I 3	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)
I 4	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, 0.6H), 7.40 (s, 0.4H), 7.85 (s, 0.4H), 8.05 (s, 6H), 8.30 (m, 1H)
I 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)
I 6	CDCl ₃ (500 MHz)	2.32 (p, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 4.37-4.43 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 6.88-6.90 (m, 1H), 7.29 (s, 0.6H), 7.42 (s, 0.4H), 7.85 (s, 0.4H), 8.07 (s, 0.6H), 8.11 (m, 1H)
I 7	CDCl ₃ (300 MHz)	2.648 (s, 3H), 2.652 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.34 (br. 1H), 8.00 (br. 1H), 8.20 (d, 1H)

Pvz.	Tirpiklis	BMR duomenys δ , mln. dalių
I 8	CDCl ₃ (300 MHz)	0.98 (s, 3H), 2.65 (s, 6H), 3.53 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (d, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 6.9-7.0 (2d, 1H), 7.3-7.5 (keletas b, 1H), 7.8-8.1 (keletas b, 1H), 8.2-8.3 (2d, 1H), 13.2 (b, 1H)
I 9	CDCl ₃ (300 MHz)	0.38 (m, 2H), 0.69 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.636 (s, 3H), 3.93 (d, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.22 (d, 1H)
I 10	CDCl ₃ (500 MHz)	2.57 (s, 3H), 2.70 (t, 1H), 3.99 (dt, 2H), 4.09 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 8.16 (d, 1H)
I 11	CDCl ₃ (500 mHz)	2.41 (s, 3H), 4.30 (s, 4H), 6.65 (d, 1H), 7.90 (d, 1H)
I 12	CDCl ₃ (500 MHz)	4.11 (b, 1H), 4.33 (m, 4H), 4.69 (b, 2H), 6.76 (d, 1H), 7.99 (d, 1H)
I 13	CDCl ₃ (300 MHz)	1.85 (p, 2H), 2.30 (s, 3H), 3.85 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.35 (t, 1H), 6.35 (d, 1H), 7.65 (d, 1H)
I 14	CDCl ₃ (300 MHz)	2.00 (p, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 4.13 (t, 2H), 6.33 (d, 1H), 7.59 (d, 1H)
I 15	CDCl ₃ (300 MHz)	1.98 (p, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.61 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 6.35 (d, 1H), 7.63 (d, 1H)
I 16	CDCl ₃ (300 MHz)	2.09 (p, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.13 (d, 1H)
I 17	CDCl ₃	2.10 (p, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.96 (t, 2H), 4.10 (t,

Pvz.	Tirpiklis	BMR duomenys δ , mln. dalių
I 18	(500 MHz) CDCl ₃ (300 MHz)	2H), 7.18 (d, 1H), 8.15 (d, 1H) 2.52 (p, 2H), 2.45 (s, 3H), 4.28 (t, 2H), 4.34 (t, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.96 (d, 1H)
I 19	CDCl ₃ (500 MHz)	2.27 (p, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.71 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 8.05 (d, 1H)
I 21	CDCl ₃ (500 MHz)	2.34 (s, 3H), 5.92 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 7.93 (d, 1H)
I 22	CDCl ₃ (500 MHz)	2.42 (s, 3H), 6.12 (s, 2H), 6.59 (d, 1H), 7.90 (d, 1H)
I 23	CDCl ₃ (300 MHz)	4.73 (s, 2H), 6.05 (s, 2H), 6.76 (d, 1H), 8.09 (d, 1H)
I 24	CDCl ₃ (300 MHz)	4.65 (s, 2H), 6.10 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 8.13 (d, 1H)
I 25	CDCl ₃ (300 MHz)	0.97 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.52 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.98 (d, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.67 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 8.08 (d, 1H)
I 26	CDCl ₃ (300 MHz)	0.98 (s, 3H), 3.52 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.00 (d, 2H), 4.09 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.75 (d, 2H), 5.02 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 8.20 (d, 1H)

Geriausias dabar žinomas išradimo įgyvendinimas - tai panaudojimas junginio pagal 4 pavyzdžio aprašymą arba panaudojimas jo druskų pagal 9 pavyzdžio aprašymą.

3 lentelė

I pirmą formulę įeinantys junginiai išdėstyti sekančioje lentelėje

Pvz.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Išga	Ident. duom.
1.	C(O)-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	44	NMR
2.	C(O)CH ₃	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -		30	NMR
3.	C(O)-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	70	NMR
4.	C(O)CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	60	NMR
5.	C(O)OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	54	NMR
6.	C(O) CH ₃	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -			NMR
7.	C(O) CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -		61	NMR
8.	C(O) CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	44	NMR
9.	C(O) CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Natrio druska	NMR
10.	C(O) CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	73	NMR

Sirupas

1% (masė tūryje) aktyvios medžiagos turintis sirupas buvo gautas iš sekančių ingredientų:

4 pavyzdyje aprašytas junginys 1.0 g

Cukrus, pudra 30.0 g

Sacharinas 0.6 g

Glicerolis 15.0 g

Prieskoninės medžiagos 0.05 g

Etanolis 96 % 5.0 g

Distiliuotas vanduo iki galut. tūrio 100 ml

Cukrus ir sacharinas buvo ištirpinti 60-je g šilto vandens. Po atšaldymo, į cukraus tirpalą buvo pridėta aktyvaus junginio, glicerolio ir prieskonių, ištirpintų etanolyje. Mišinys atskiestas vandeniu iki galutinio 100 ml tūrio.

Tabletės su išoriniu padengimu

Tabletės su išoriniu padengimu, į kurių sudėtį įeina 50 mg aktyvios medžiagos, buvo pagamintos iš sekančių ingredientų:

I	4 pavyzdyje aprašyto junginio Mg druska	500 g
	Laktozė	700 g
	Metilceliuliozė	6 g
	Susiūtas polivinilpirolidonas	50 g

	Magnio stearatas	15 g
	Natrio karbonatas	6 g
	Distiliuotas vanduo	tr.k.
II	Celiuliozės acetato ftalatas	200 g
	Cetilo alkoholis	15 g
	Izopropanolis	2000 g
	Metileno chloridas	2000 g

I I pavyzdyje aprašytas junginys miltelių pavidale sumaišytas su laktoze ir granuliuotas su metilceliuliozės vandeniniu tirpalu ir natrio karbonatu. Šlapia masė išspausta pro sietą ir granuliatas išdžiovintas krosnyje. Po džiovinimo granuliatas sumaišytas su polivinilpirolidonu ir magnio stearatu ir įpresuotu į tablečių šerdis (10 000 tablečių), kiekvienoje tabletėje buvo 50 mg aktyvios medžiagos. Tabletavimo aparate panaudotos 7 mm diametro formos.

II Celiuliozės acetato ftalato tirpalas ir cetilo alkoholis izopropanolio/metileno chloride buvo užpurkštas ant I tablečių Acela Cota[®], Manesty įrenginiu, skirtu padengimui. Galutinis tablečių svoris - 110 mg.

Tirpalas, skirtas intraveniniam naudojimui

Parenteralinis preparatas, į kurio sudėtį įeina 4 mg/ml aktyvaus junginio, skirtas intraveniniam naudojimui, gautas iš sekančių komponentų:

9 pavyzdyje aprašytas junginys	4 g
Sterilus vanduo iki galutinio tūrio	1000 ml

Aktyvus junginys buvo ištirpintas vandenyje, galutinis tūris - 1000 ml. Tirpalas perfiltruotas per 0.22 µm filtrą ir nedelsiant išpilstytas į 10 ml sterilas ampules. Po to ampulės užlydytos.

Kapsulės

Kapsulės su 30-čia mg aktyvios medžiagos buvo paruoštos iš sekančių ingredientų:

4 pavyzdyje aprašytas junginys 300 g

Laktozė 700 g

Mikrokristalinė celiuliozė 40 g

Hidroksipropilceliuliozė (mažai pavaduota) 62 g

Dinatrio hidrofosfatas 2 g

Išvalytas vanduo tr.k.

Aktyvi medžiaga sumaišyta su sausais ingredientais ir granuluota su dinatrio hidrofosfatu. Šlapia masė buvo praleista pro ekstruderį, sferizuota ir džiovinama džiovykloje su skystu sluoksniu.

500 g gautų granulių padengta hidroksipropilmetilceliuliozės, 30 g ištirpinta 750 g vandens tirpalu, naudojant padengimo skystoje aplinkoje įrenginį. Po džiovinimo granulės buvo padengtos antru sluoksniu, duotu žemiau:

Padengimo tirpalas:

Hidroksipropilmetilceliuliozės ftalatas 70 g

Cetilo alkoholis 4 g

Acetonas 200 g

Etanolis 600 g

Galutinai padengtos granulės buvo patalpintos į kapsules.

Supozitoriai

Supozitoriai buvo pagaminti iš sekančių ingredientų, panaudojant sulydymo procedūrą. Kiekvienoje supozitorijoje buvo 40 mg aktyvios medžiagos.

4 pavyzdyje aprašytas junginys 4 g

Witepsol H-15 180 g

Aktyvus junginys 41°C temperatūroje homogeniškai sumaišytas su Witepsol H-15. Po to, gauta išsilydžiusia mase buvo užpildyti iš anksto paruošti supozitorių įpakavimai iki 1.84 g gryno svorio. Atšaldžius, įpakavimai hermetiškai užlydyti. Kiekviename supozitoriuje buvo 40 mg aktyvios medžiagos.

Biologinis poveikis

Bioprieinamumas

Bioprieinamumas nustatomas skaičiuojant santykį tarp koncentraciją žiurkių plazmoje nusakančios kreivės dengiamo ploto, esant introduodenaliniam (id) ir intraveniniam (iv) įvedimui.

Rūgšties sekrecijos slopinimas

Gebėjimas slopinti rūgšties sekreciją matuojamas intraveniškai (iv) įvedant preparatą šunims ir žiurkių patelėms.

Poveikis jodo patekimui į skydliaukę

I formulę atitinkančio išrasto junginio poveikis jodo patekimui į skydliaukę išmatuotas kaip poveikis į ^{125}I kaupimąsi skydliaukėje.

Biologiniai bandymai

Skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimas benarkozinėse žiurkių patelėse

Eksperimentams panaudotos Sprague-Dawley kamieno žiurkių patelės. Skrandžio sulčių surinkimui į jų skrandį buvo įvestos kaniulės. Tyrimai pradėti po operacijos parėjus 14 dienų reabilitaciniam periodui.

Likus 20 val. iki sekrecijos tyrimų, gyvuliukams buvo duodamas tik vanduo. Per skrandžio kaniulę skrandis periodiškai praplautas ir po oda (s.c.) suleista 6 ml Ringerio-gliukozės. Rūgšties sekrecija stimuliuota 3.5 val. (1.3 ml/val, s.c.), įleidžiant pentagastrino ir karbacholio (atitinkamai 20 ir 110 nmol/kg, val), tuo metu skrandžio sultys surinktos į 30-min. frakcijas. Bandymo medžiagos ar tirpiklis buvo įvesti iv po 1 ml/kg praėjus 90 min. po stimuliacijos pradžios. Skrandžio sultys nutitruotos NaOH, 0.1 mol/L iki pH 7.0 ir skrandžio sulčių kiekis suskaičiuotas pagal titro tūrį ir koncentraciją. Toliau skaičiavimai paremti 3-7 žiurkių grupės vidutinėmis reikšmėmis. Rūgšties kiekis po bandymo medžiagų ar tirpiklio įvedimo išreikštas kaip frakcijų atsakas, priimant 30 min.-periode prieš preparato įvedimą išskirtą rūgšties kiekį už 1.0. Procentinis slopinimas skaičiuojamas remiantis frakcijų atsaku, iššauktu bandymo medžiagų ar tirpiklio. ED_{50} -reikšmės yra gaunamos grafiškai interpoliuojant logaritmines dozė-atsakas kreives arba išskaičiuojant iš vienkartinės dozės eksperimentų priimant, kad visos atsakas-dozė kreivės turi vienodą

pakrypimo kampą. Rezultatai paremti skrandžio rūgšties sekrecija antrą valandą po preparato/nešiklio įvedimo.

Bioprieinamumas žiurkių patinuose

Eksperimentams panaudoti Sprague-Dawley kamieno suaugę žiurkių patinai. Vieną dieną prieš eksperimentą, visoms žiurkėms po narkoze į kairiąją miego arteriją buvo įvestos kaniulės. Intraveniniams eksperimentams naudotoms žiurkėms taip pat buvo įvestos kaniulės į jungo veną (žr. V.Popovic ir P.Popovic, J. Appl. Physiol. 1960; 15, 727-728). Intraduodenaliniams eksperimentams naudotoms žiurkėms taip pat buvo įvestos kaniulės į viršutinę dvylikapirštės žarnos dalį. Kaniulės išvestos užpakalinėje kaklo dalyje. Po operacijos žiurkės buvo patalpintos į atskirus narvelius ir iki medžiagų įvedimo maitinamos vien vandeniu. Maždaug 1 min. buvo įvedinėjama (2 ml/kg) tokia pati dozė (4 μmol/kg) iv ir id. 4 valandas po dozės įvedimo, iš miego arterijos periodiškai buvo imami kraujo mėginiai (0.1-0.4 g). Šie mėginiai kaip galima greičiau buvo užšaldomi ir laikomi užšaldyti iki pat bandomo junginio analizės. Kreivės, nusakančios kraujo koncentraciją vs laiko atžvilgiu, AUC, dengiamas plotas nustatytas linijinės trapecijos taisyklės pagalba ir ekstrapoliuotas iki begalybės, dalinant paskutinę nustatytą kraujo koncentraciją iš mažėjimo konstantos paskutinėje fazėje.

Sisteminis bioprieinamumas (F %), esant intraduodenaliniam įvedimo būdui, buvo paskaičiuotas taip:

$$F (\%) = \frac{AUC_{id}}{AUC_{iv}} \times 100$$

Skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimas benarkoziniame šunyje

Eksperimentuose panaudoti Harrier abiejų lyčių šunys. Į dvylikapirštę žarną jiems buvo įstatytos fistulės - bandomų preparatų ar tirpiklio įvedimui ir Heidenhain-kišenė-skrandžio išskyrų surinkimui.

Prieš tiriant išskyras, maždaug 18 val. gyvuliukai nebuvo maitinami, tačiau vandens buvo duodama sočiai. Skrandžio rūgšties sekrecija buvo skatinama 4 val. leidžiant histamino dihidrochloridą (12 ml/val.) dozėmis, duodančiomis apie 80 % maksimalaus individualaus sekretorinio atsako ir skrandžio sultys paeiliui surinktos į 30-min. frakcijas. Bandomoji medžiaga ar tirpiklis buvo įvedami iv, 0.5 ml/kūno svorio kg, praėjus 1 val. po histamino leidimo pradžios. Skrandžio sulčių pavyzdžių rūgštingumas nustatytas titruojant iki pH 7.0. Rūgšties kiekis apskaičiuotas. Rūgšties kiekis frakcijose, surinktose po bandomo preparato ar tirpiklio įvedimo, buvo išreikštas kaip frakcijų atsakai, priimant, kad rūgšties kiekis prieš įvedant preparatą lygus 1.0. Procentinis slopinimas skaičiuojamas remiantis frakcijų atsaku, iššauktu bandymo medžiagų ar tirpiklio. ED_{50} -reikšmės yra gaunamos grafiškai interpoliuojant logaritmines dozė-atsakas kreives arba išskaičiuojant iš vienkartinės dozės eksperimentų darant prielaidą, kad visos atsakas-dozė kreivės turi vienodą pakrypimo kampą. Rezultatai paremti skrandžio rūgšties sekrecija antrą valandą po preparato/tirpiklio įvedimo.

Poveikis į 125 I kaupimąsi skydliaukėje

125 I kaupimasis skydliaukėje buvo tiriamas Sprague-Dawley žiurkių patinuose, kurie 24 val. prieš eksperimentą nebuvo maitinami. Remtasi Searle, CE ir kt. (Biochem I 1950, 47:77-81) eksperimento protokolu.

Eksperimento medžiagos, esančios 0.5 % buferiniame (pH 9) metocelyje, buvo įvestos peroraliniu būdu, santykiu 5 ml/kūno svorio kg. Po 1 val ^{125}I (300 kBq/kg, 3 ml/kg) buvo įvesta intraperitonine injekcija. Praėjus 4 val. po ^{125}I įvedimo gyvuliukai užmušti (uždusimas nuo CO_2 ir nukraujavimas). Radioaktyvumo nustatymui, gama skaitiklyje (LKB-Wallac modelis 1282 Compugama) buvo išimta skydliaukė kartu su trachėjos gabalu ir patalpinta į mažą mėgintuvėlį.

Procentinis slopinimas paskaičiuotas pagal 100 formulę $(1-T/P)$, kur T ir P yra gyvuliukų skydliaukių, paveiktų atitinkamai bandoma medžiaga ir placebo (buferiniu metoceliu) radioaktyvumo reikšmės. Statistinis reikšmingumas tarp tiriamomis medžiagomis ir placebo paveiktų gyvuliukų skirtumo buvo nustatytas Mann-Whitney U-testu. $P < 0.05$ priimtas kaip reikšmingas.

Cheminis stabilumas

Išrasto junginio cheminio stabilumo kinetika stebėta esant žemoms koncentracijoms 37°C temperatūroje vandeniniuose buferiniuose tirpaluose prie skirtingų pH. 4 lentelėje pateikti rezultatai rodo gyvavimo pusperiodį ($t_{1/2}$) prie pH 7, tai yra laiko tarpas, po kurio pusė kiekio pradinio produkto lieka nepakitęs.

Biologinių ir stabilumo bandymų rezultatai

4 lentelėje pateikti suminiai išrastų junginių bandymų rezultatai.

4 lentelė

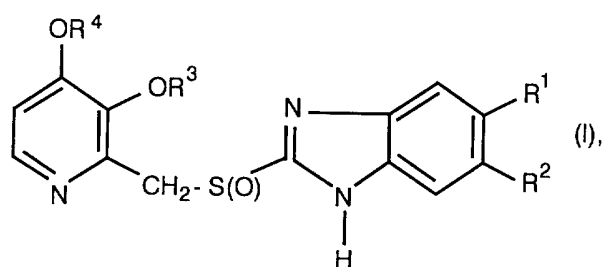
Biologinių eksperimentų ir stabilumo tyrimų duomenys

Bandomojo junginio pavyzdžio Nr.	Rūgšties sekrecijos slopi- mas, iv įvedimas ED ₅₀ μmol/kg	Bioprieina- mumas F%, Žiurkė	400μmol/kg procentinis slopinama- sis poveikis l patekimui į skydliaukę	Cheminis stabilumas prie pH 7 gyvavimo pusperiodis (t 1/2) min.
2	Šuo	Žiurkė		
3	0.5	a)	0	480
4	0.74	0.9	> 100	470
5			-6	270

a) 1μmol/kg sąlygoja 14 % inhibiciją

APIBRĖŽTIS

1. I formulės junginys:



ir jo fiziologinės druskos, kurioje R^1 ir R^2 yra skirtingi ir kiekvienas yra H, alkilas, turintis 1-4 anglies atomus arba $-C(O)-R^5$; kurioje R^5 yra alkilas, turintis 1-4 anglies atomus arba alkoksi-grupė, turinti 1-4 anglies atomus ir vienas iš R^1 arba R^2 visada yra $-C(O)-R^5$;

R^3 ir R^4 yra tokie patys arba skirtingi ir parinkti iš $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-CH_2-$,

$-CH_2-$ ir $-CH_2CH_2OCH_3$, arba R^3 ir R^4 , kartu su šalia esančiais prie piridino žiedo prijungtais deguonies atomais ir piridino žiedo anglies atomais, sudaro žiedą, kuriame dalis, sudaryta iš R^3 ir R^4 yra $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ arba $-CH_2$.

2. I formulės junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra 5-karbometoksi-6-metil-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas.

3. I formulės 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-benzimidazolas.

4. I formulės 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-propilendioksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas.

5. I formulės 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-metilendioksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas.

6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra natrio druskos pavidalu.

7. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra natrio druskos pavidalu.

8. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra magnio druskos pavidalu.

9. Vaistinis preparatas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kaip aktyviąją dalį savo sudėtyje turi junginį pagal 1 punktą.

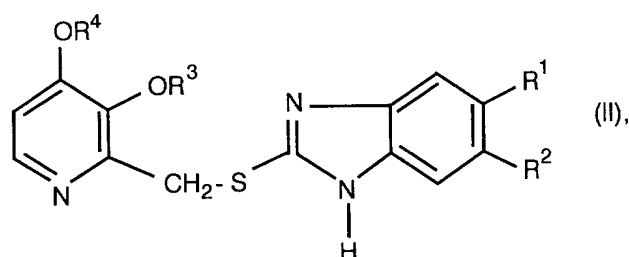
10. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimui žinduoliuose, tame tarpe ir žmoguje.

11. Junginys pagal 1 punktą, skirtas panaudoti žinduolių, tame tarpe ir žmogaus, virškinamojo trakto uždegiminių susirgimų gydymui.

12. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas medikamentų, skirtų skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimui žinduoliuose, tame tarpe ir žmoguje, gamybai.

13. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas medikamentų, skirtų uždegiminių virškinamojo trakto susirgimų gydymui žinduoliuose ir žmoguje, gamybai.

14. I formulės junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad oksiduoja II formulės junginį



kurioje R^1, R^2, R^3 ir R^4 yra tokie, kaip nurodyta prie I formulės 1 punkte.

15. Nauji tarpiniai junginiai 2-metil-3,4-propilendioksi-piridinas, 2-hidroksimetil-3,4-propilendioksi-piridinas, 2-metil-3,4-metilendioksi-piridinas, 2-hidroksimetil-3,4-metilendioksi-piridinas, 5-acetil-6-metil-2-[[3,4-propilendioksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolas ir 5-acetil-6-metil-2-[[3,4-metilendioksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolas, skirti I formulės junginio, nurodyto 1 punkte, gavimui.