

(19)



(10) **LT 3980 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3980**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 401/12**

(21) Paraiškos numeris: **IP1721**

C07D 213/68

C07D 213/89

A61K 31/44

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

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 06 25**

(60) SU duomenys: **PCT/SE 89/00740, 1989 12 20**
SU 4895789, 1991 06 21

(31, 32, 33) Prioritetas: **8804629, 1988 12 22, SE**

(72) Išradėjas:

Arne Elof Braendstroem, SE

Per Lennart Lindberg, SE

Gunnel Elisabeth Sunden, SE

(73) Patento savininkas:

AB Haessle, S-431 83 Moelndal, SE

(74) Patentinis patikėtinis:

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

(54) Pavadinimas:

Naujas terapiškai aktyvus junginys ir jo gavimo būdas

(57) Referatas:

Naujas junginys 5-fluor-2-[[[(4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas ir jo fiziologiškai priimtinos druskos bei tarpiniai junginiai, farmacinės kompozicijos, savo sudėtyje aktyviuoju komponentu turinčios šį junginį ir jo panaudojimas medicinoje.

Šio išradimo tikslas - sukurti naujus junginius bei terapiškai priimtinas jų druskas, kurios slopina egzogeniškai ir endogeniškai skatinamą skrandžio rūgšties išsiskyrimą ir todėl gali būti naudojamos peptinės opos profilaktikai ir jos gydymui.

Šis išradimas taip pat liečia jų atitinkančių junginių, o ypač, jų terapiškai priimtinių druskų panaudojimą skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimui žinduoliuose, įskaitant ir žmogų. Bendresne prasme, šį išradimą atitinkantį junginį gali panaudoti virškinimo trakto uždegiminių susirgimų, taip pat su skrandžio sulčių rūgštingumu susijusių žinduolių bei žmonių susirgimų, tokių kaip gastritas, skrandžio opa, dvylikapirštės žarnos opa, žarnyno refluksas ir Zollingerio-Elisono sindromas gydymui ir profilaktikai. Be to, šį išradimą atitinkantį junginį galima naudoti taip pat ir kitų virškinimo trakto sutrikimų gydymui, kai reikia sumažinti skrandžio sekreciją, pvz., gastrinomas turintiems pacientams bei pacientams, su stipriu viršutinio virškinimo trakto kraujavimu. Jį taip pat gali panaudoti intensyvioje terapijoje bei prieš ir po operacijos, siekiant išvengti rūgšties aspiracijos bei stresinės opos. Išradimą atitinkantis junginys taip pat gali būti panaudotas žmonių ir žinduolių uždegimų, ypač tų, kuriuose dalyvauja lizociminiai fermentai, gydymui ir profilaktikai. Ypatingai paminėtinomis tokiomis būsenomis yra reumatiniai artritai ir podagra. Šį junginį galima naudoti taip pat ir kaulų metabolizmo sąlygojamų sutrikimų bei glaukomos gydymui. Išradimas taip pat apima farmacines kompozicijas, į kurių sudėtį, kaip aktyvi sudedamoji dalis, įeina išrasti junginiai ir jų farmaciškai priimtinos druskos. Kitu savo aspektu šis išradimas yra susijęs su šių naujų junginių gavimu, naujais tarpiniais junginiais, susidaranciais

išrastų junginių gavimo metu ir su aktyvaus junginio panaudojimu farmacinėse kompozicijose, skirtose aukščiau nurodytų ligų gydymui.

Konkrečiu pagrindiniu išradimo tikslu yra gero bioprieinamumo junginių gavimas. Išrasti junginiai pasižymi geru stabilumu prie neutralaus pH ir geru skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimu. Bioprieinamumą galima apibrėžti kaip suvartotą junginio dalį ar procentą, kuris nepakitusiu pavidalu absorbuojamas bendrojoje kraujotakos sistemoje. Šioje paraiškoje slopinimo sugebėjimas yra apibūdinamas kaip ED₅₀ reikšmė.

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, US Nr. 4 555 518, US Nr. 4 727 150, US Nr. 4 628 098, EP Nr. 208 452 ir Derwent referatą 87-294449/42.

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

Iki šiol žinomi aukščiau nurodyto technikos lygio junginiai yra veiksmingos skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimo priemonės ir dėl to yra vertingos priešopinės priemonės. Siekiant toliau padidinti šio tipo vaistų naudingumą, pageidautinas didesnis bioprieinamumas, išlaikant gerą skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimo sugebėjimą bei aukštą cheminį stabilumą prie neutralaus pH.

Buvo pripažinta, kad ištirti 2-[(2-piridinilmetil)-sulfinil]-1H-benzimidazolai pasižymi didele bioprieinamumo įvairove, slopinimo sugebėjimais bei stabilumu ir kad sunku nurodyti visas tris naudingas savybes turinčius junginius. Iki šiol nebuvo žinoma, kaip gauti tokių savybių deriniu pasižyminčius junginius.

Buvo nustatyta, kad šį išradimą atitinkantis junginys pasižymi ypatingai geru bioprieinamumu, kartu išlikdamas labai veiksminga skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimo priemone. Tirpale, esant neutraliam pH, jam

būdingas didelis cheminis stabilumas. Tai reiškia, kad šį išradimą atitinkantį junginį galima panaudoti aukščiau nurodytų žinduolių, tame tarpe ir žmonių, susirgimams gydyti.

Ši išradimą atitinkančiu junginiu yra 5-fluor-2-[[4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas (junginys 1) ir fiziologiškai priimtinos jo druskos. Išrasto junginio sieros atomas turi asimetrišką centrą, t.y., gali egzistuoti kaip du optiniai izomerai (enantimerai). Šis išradimas aprėpia tiek grynus enantiomeras, tiek ir raceminius mišinius (po 50 % kiekvieno enantiomero), o taip pat jų mišinius nelygiomis dalimis. Be to, šis išradimas yra susijęs su penkiais sintetiniais tarpiniais junginiais bei su jų gavimo būdais.

Gavimas

Šį išradimą atitinkantį junginį galima gauti sekančiu būdu:

Oksidinant 5-fluor-2-[[4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]-tio-1H-benzimidazolą (junginį 2), gaunamas šį išradimą atitinkantis junginys. Atliekant šį oksidinimą, galima panaudoti tokį oksidatorių, kaip azoto rūgštis, vandenilio peroksidas (galima, dalyvaujant vanadžio junginiams), perrūgštys, peresteriai, ozonas, diazotetraoksidas, jodzobenzenas. N-halogensukcinimidas, 1-chlorbenzotriazolas, t-butilhipochloritas, diazobiciklo-[2,2,2]-oktan-bromo kompleksas, natrio metaperjodatas, seleno dioksidas, magnio dioksidas, chromo rūgštis, ceriamonio nitratas, bromas, chloras ir sulfurilchloridas. Paprastai oksidacija atliekama tokiuose tirpikliuose, kaip halogeninti angliavandeniliai, alkoholiai, eteriai, ketonai.

Oksidinimas taip pat gali vykti fermentų pagalba, panaudojant oksiduojantį fermentą, arba mikrobiologiškai, panaudojant tinkamą mikroorganizmą.

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

Šį išradimą atitinkančio junginio šarminių druskų pavyzdžiais gali būti jo druskos su Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} ir $\text{N}^+(\text{R})_4$, kur R yra (1-4 C)-alkilas. Labai tinkamomis yra Na^+ , Ca^{2+} ir Mg^{2+} druskos. Ypatingai tinkamomis yra Na^+ ir Mg^{2+} druskos. Šios druskos gali būti gautos, junginiui reaguojant su baze, galinčia atpalaiduoti reikiamą katijoną.

Tokius katijonus galinčių atpalaiduoti bazių bei reakcijų sąlygų pavyzdžiai pateikiami žemiau.

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

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

Iš gautų racematų galima išskirti grynus enantiomerus. Tai galima atlikti žinomais būdais, pvz., iš raceminių diasteromerinių druskų chromatografijos ar frakcinės kristalizacijos būdu.

Pradines medžiagas, aprašytas tarpiniuose pavyzdžiuose, galima gauti savaime žinomais būdais.

Klinikiniam naudojimui išrastas junginys gali būti įterptas į farmacinius preparatus, vartojamus peroraliniu, rektaliniu, parentaliniu arba kitokiu

būdu. Paprastai į farmacinio preparato sudėtį įraštas junginys įeina kartu su farmaciškai priimtiniu nešikliu. Nešikliu gali būti kietas, pusiau kietas ar skystas skiediklis arba kapsulė. Šie farmaciniai gavimo būdai yra tolimesni išradimo objektai. Paprastai aktyvaus junginio kiekis sudaro 0,1-95 preparato masės %, 0,2-20 parenteraliniam naudojimui skirto preparato masės %, ir 1-50 peroraliniam vartojimui skirto preparato masės %.

Peroraliniam naudojimui skirtų farmacinių preparatų dozavimo vienetų, į kurių sudėtį įeina išrastas junginys, gavimui pasirinktasis junginys gali būti maišomas su kietu miltelių pavidalo nešikliu, tokiu kaip laktozė, sacharozė, sorbitas, manitas, krakmolos, amilopektinas, celiuliozės dariniai, želatinas ar su kitu tinkamu nešikliu, stabilizuojančiomis medžiagomis, tokiomis kaip šarminiai junginiai, pvz., natrio, kalio, kalcio, magnio karbonatai, hidroksidai ar oksidai bei suteikiančiomis slidumo medžiagomis, tokiomis kaip magnio stearatas, kalcio stearatas, natrio stearilo fumaratas ir polietilenglikolio vašakai. Po to mišinys granuliuojamas arba presuojamas į tabletes. Granulės ir tabletės gali turėti enterinį apvaskalą, kuris apsaugo aktyvų junginį nuo rūgšties skatinamo irimo tol, kol dozė lieka skrandyje. Enteriniu apvaskalu parenkamos farmaciškai priimtinos medžiagos, pvz., bičių vaškas, šelakas ar anijonines plėveles sudarantys polimerai, tokie kaip celiuliozės acetato ftalatas, hidroksipropilmetilceliuliozės ftalatas, dalinai metilu esterizuoti metakrilo rūgšties polimerai ir pan., esant reikalui, kartu su tinkamu plastifikatoriumi. Kad būtų lengviau atskirti tabletes ar granules, savo sudėtyje turinčias skirtingų aktyviųjų junginių arba skirtingus jų kiekius, į apvaskalą galima pridėti įvairių dažų.

Minkštose želatino kapsulėse gali būti išrastojo aktyvaus junginio ir augalinio aliejaus, riebalų ar kitų minkštoms želatino kapsulėms tinkamų komponentų mišinys. Minkštos želatino kapsulės iš išorės gali būti padengtos taip, kaip aprašyta aukščiau. Kietose želatino kapsulėse gali būti aktyvaus junginio granulės ar enterinį apvaskalą turinčios granulės.

Kietose želatino kapsulėse aktyvus junginys gali būti naudojamas derinyje kartu su kietu milteliniu nešikliu, tokiu kaip laktozė, sacharozė, sorbitas, manitas, bulvių krakmolos, amilopektinas, celiuliozės dariniai ar želatinas. Kietos želatino kapsulės iš išorės gali būti padengtos taip, kaip aprašyta anksčiau.

Rektaliniam vartojimui skirtos dozės gali būti paruoštos 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 rektalinėms želatino kapsulėms skirtų medžiagų mišinys. Be to, jos gali būti paruoštos kaip sausi preparatai mikroklyzmoms, kurie ištirpinami atitinkamame tirpiklyje prieš pat naudojimą.

Skysti peroraliniam vartojimui skirti preparatai gali būti pagaminti kaip sirupai ar suspensijos, pvz., tirpalai ar suspensijos, kuriuose nuo 0,2 iki 20 masės % sudaro aktyvusis komponentas, o likę komponentai yra cukrus arba cukraus alkoholiai ir etanolio, vandens, glicerolio, propilenglikolio ir/arba polietilenglikolio mišinys. Į šiuos skystus preparatus galima pridėti dažančių, kvapniųjų medžiagų, sacharino, karboksimetilceliuliozės ar kitų tirštinančių medžiagų. Skysti peroraliniam naudojimui skirti preparatai gali būti paruošti ir kaip sausi milteliai, kurie prieš pat vartojimą ištirpinami atitinkamame tirpiklyje.

Parenteraliniam vartojimui skirti tirpalai gali būti pagaminti kaip išrasto junginio tirpalas farmaciškai tinkamame tirpiklyje. Pageidautina, kad jo koncentracija būtų 0,1-10 % pagal svorį. Šių tirpalų sudėtyje gali būti stabilizuojančių ir/arba buferinių medžiagų. 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 atitinkami tirpiklyje.

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

Išradimą nušviečia sekantys pavyzdžiai.

1 pavyzdys

5-Fluor-2-[[[(4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H]-benzimidazolo gavimas

5-Fluor-2-[[[(4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]tio]-1H]- benzimidazolas (1,25 g, 0,0036 molio) ištirpinamas CH_2Cl_2 (40 ml). Įdedama NaHCO_3 (0,6 g, 0,072 molio), kuris ištirpinamas H_2O (20 ml). Mišinys ataušinamas iki $+2^\circ \text{C}$. Toliau maišant, pilama 84 % m-chloroperbenzoinės (0,73 g, 0,0036 molio) rūgštis, ištirpintos CH_2Cl_2 (5 ml). Maišoma 15 min. kambario temperatūroje. Atskiriamos dvi fazės, ir į organinę fazę įpilama NaOH (0,29 g, 0,0072 molio), ištirpinto H_2O (25 ml). Mišinys maišomas, atliekamas fazių atskyrimas, vandeninė fazė veikiama Norite ir filtruojama.

Maišant, įlašinama H_2O (5 ml) ištirpinto metilformiato (0,45 ml, 0,0073 molio). Po ekstragavimo CH_2Cl_2 ir džiovinimo Na_2SO_4 , tirpiklis išgarinamas. Taip gaunama 0,93 g (63 %) norimo junginio. Galutinio produkto BMR duomenys pateikti toliau.

2 pavyzdys

5-Fluor-2-[[[(4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazolo
natrio druskos gavimas

5-Fluor-2-[[[(4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]-sulfinil]-1H-benzimidazolas (5 g, 14,5 molio) ištirpintas dichlormetane (100 ml) ir natrio hidroksidas (0,56 g, 14,5 molio), ištirpintas vandenyje (100 ml) supilami į dalijimo piltuvėlį. Mišinys plakamas iki nusistovi pusiausvyra ir atliekamas tirpiklio fazių atskyrimas. Vandeninis tirpalas plaunamas dichlormetanu (2 x 25 ml), o po to džiovinamas šalčiu. Nuosėdos perkristalinamos iš dichlormetano/dietilo eterio. Išėiga: 3,7 g (71%) numatyto gauti junginio. BMR duomenys pateikti žemiau.

1 lentelė

Pvz.Nr.	Tirpiklis	BMR duomenys δ , m.d. (milijoninės dalys) (500 MHz)
1.	CDCl ₃	0.22 (m, 2H); 0.60 (m, 2H); 1.10 (m, 1H); 3.45 (m, 1H); 3.60 (m, 1H); 4.52 (d, 1H); 4.70 (d, 1H); 6.65 (d, 1H); 6.70 (dd, 1H); 7.08 (m, 1H); 7.30-7.90 (b, 2H); 8.28 (d, 1H)
2.	D ₂ O δ (D ₂ O, 4.82)	0.09 (m, 2H); 0.49 (m, 2H); 0.88 (m, 1H); 2.92 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 4.62 (d, 1H); 4.71 (d, 1H); 6.05 (d, 1H); 6.75 (m, 1H); 7.05 (m, 1H); 7.33 (m, 1H); 7.58 (m, 1H); 8.23 (d, 1H)

Sintetinių tarpinių medžiagų gavimas1 1 pavyzdys

4-Ciklopropilmetoksi-2-metilpiridin-1-oksido gavimas

Į natrio hidridą (55 % grynumo) (4,4 g, 0,1 molio) (išplauto petroleteriu) įpilama ciklopropilmetanolio (50 ml). Po to maždaug 1 valandą dar pilama 2-metil-4-nitropiridin-N-oksido (6,5 g, 0,042 mol) tirpalo ciklopropilmetanolyje (30 ml). Susidaręs tamsiai rudos spalvos mišinys kaitinamas iki 90 °C ir šioje temperatūroje maišomas maždaug 1 valandą. Po to sumažinto slėgio sąlygose ciklopropilmetanolis nudistiliuojamas ir į nuosėdas pilama metileno chlorido (100 ml). Mišinys maišomas maždaug 30 minučių, filtruojamas ir koncentruojamas. Gaunama 9,5 g nevalytos medžiagos.

Nevalyta medžiaga išvaloma per silikagelio kolonėlę momentinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant metileno chloridą/metanolį (santykiu 90:10). Gaunama 4,0 g (53%) gryno numatyto junginio. BMR duomenys patekiami žemiau.

1 2 pavyzdys

2-Acetoksimetil-4-ciklopropilmetoksipiridino gavimas

4-Ciklopropilmetoksi-2-metilpiridin-1-oksidas (3,8 g, 0,021 mol) ištirpinamas acto rūgšties anhidride (10 ml) ir lašinamas į acto rūgšties anhidridą (20 ml) (pašildytą iki 90 °C). Po lašinimo temperatūra pakeliama iki 110 °C, mišinys 1 valandą maišomas prie šios temperatūros, po to

tirpiklis nudistiliuojamas ir nevalytas produktas naudojamas be papildomo išgryninimo. BMR duomenys pateikiami žemiau.

I 3 pavyzdys

4-Ciklopropilmetoksi-2-hidroksimetilpiridino gavimas

Į nevalytą 2-acetoksimetil-4-ciklopropilmetoksipiridiną įpilama NaOH (100 ml, 2M) ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 valandas. Mišinys ekstraguojamas metileno chloridu ir atliekamas fazių atskyrimas. Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 ir filtruojamas. Nugarinus tirpiklį, gaunama 2,7 numatyto junginio. BMR duomenys pateikiami žemiau. Nevalytas produktas naudojamas be tolimesnio išgryninimo.

I 4 pavyzdys

4-Ciklopropilmetoksi-2-chlormetilpiridino hidrochloridas

4-Ciklopropilmetoksi-2-hidroksimetilpiridinas (93 % grynumo) (0,9 g, 0,0046 molio) ištirpintas metileno chloride (10 ml) ir atšaldomas iki 0 °C. Po to šioje temperatūroje į gautąjį tirpalą lašinamas SOCl_2 (0,5 ml, 0,0069 molio) metileno chloride (5 ml) ir reakcijos mišinys 15 minučių maišomas kambario temperatūroje. Įpilama izopropanolio (0,5 ml) ir, išgarinus mišinį, gaunamas norimas produktas (0,68 g, 78 %). BMR duomenys pateikiami žemiau.

I 5 pavyzdys

5-Fluor-2-[[[(4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo, naudojamo kaip pradinė medžiaga, gavimas

I 5-fluor-2-merkpto-1H-benzimidazolą (0,88 g, 0,0051 molio), ištirpintą metanolyje (25 ml) čia nurodyta eilės tvarka pilama NaOH (0,2 g, 0,0051 molio), ištirpinto H₂O (1ml) ir 4-ciklopropilmetoksi-2-chlormetilpiridino hidrochlorido (0,91 g, 0,0046 molio), ištirpinto metanolyje. Mišinys šildomas iki užvirimo, įpilama NaOH (0,2 g, 0,005 molio), ištirpinto H₂O (1 ml) ir mišinys 1 valandą virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Išgarinus metanolį, įpilama CH₂Cl₂ (75 ml) ir H₂O (50 ml) ir pH sukoreguotas iki 10. Mišinys energingai maišomas, atliekamas fazių atskyrimas, organinė fazė džiovinama Na₂SO₄ ir po išgarinimo lieka norimas gauti produktas (1,25 g, 72 %). BMR duomenys pateikiami žemiau.

2 lentelė

Pvz.Nr.	Tirpiklis	BMR duomenys δ , m.d.
I 1.	CDCl ₃ (500 MHz)	0.36 (m, 2H); 0.68 (m, 2H); 1.26 (m, 1H); 2.52 (s, 3H); 3.83 (d, 2H); 6.70 (dd, 1H); 6.77 (d, 1H); 8.16 (d, 1H)
I 2.	CDCl ₃ (500 MHz)	0.37 (m, 2H); 0.69 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 3.87 (d, 2H); 6.75 (dd, 1H); 6.87 (d, 1H); 8.42 (d, 1H)
I 3.	CDCl ₃ (500 MHz)	0.36 (m, 2H); 0.67 (m, 2H); 1.27 (m, 1H); 3.86 (d, 2H); 4.69 (s, 2H); 6.72 (dd, 1H); 6.78 (d, 1H); 8.33 (d, 1H)

Pvz.Nr.	Tirpiklis	BMR duomenys δ , m.d. (milijoninės dalys)
I 4.	DMSO-d ₆ (300 MHz)	0.40 (m, 2H); 0.60 (m, 2H); 1.30 (m, 1H); 4.20 (d, 2H); 5.00 (s, 2H); 7.45 (dd, 1H); 7.65 (d, 1H); 8.70 (d, 1H)
I 5.	CDCl ₃ (500 MHz)	0.36-0.39 (m, 2H); 0.67-0.71 (m, 2H); 1.27 (m, 1H); 3.89 (d, 2H); 4.29 (s, 2H); 6.81 (dd, 1H); 6.89 (d, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.24 (dd, 1H); 7.46 (dd, 1H); 8.43 (d, 1H)

Geriausiu dabar žinomu išradimo įgyvendinimo būdu yra išrasto junginio natrio druskos panaudojimas. Toks junginys aprašytas 2 pavyzdyje.

Farmacinių preparatų, savo sudėtyje aktyviuoju komponentu, turinčių išrastąjį junginį, pavyzdžiais gali būti sekančios vaistų formos:

Sirupas

1 % (masė tūryje) aktyvios medžiagos turintis sirupas gaunamas iš sekančių komponentų:

1 pavyzdyje aprašytas junginys	1,0 g
Cukrus, pudra	30,0 g
Sacharinas	0,6 g
Glicerolis	5,0 g
Suteikiančios skonį medžiagos	0,05 g
Etanolis 96 %	5,0 g
Distiliuotas vanduo iki galut. tūrio	100 ml

Cukrus ir sacharinas ištirpinami 60-je g šilto vandens. Po atšaldymo, į cukraus tirpalą pridedama aktyvaus junginio. Įdedama glicerolio bei ištirpintų etanolyje suteikiančių skonį medžiagų. Mišinys atskiedžiamas vandeniu iki galutinio 100 ml tūrio.

Tabletės su enteriniu apvalkalu

Tabletės su enteriniu apvalkalu, į kurių sudėtį įeina 50 mg aktyvios medžiagos, gaminamos iš sekančių komponentų:

I	1 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	q.s.
II	Celiuliozės acetatftalatas	200 g
	Cetilo alkoholis	15 g
	Izopropanolis	2000 g
	Metileno chloridas	2000 g

I 1 pavyzdyje aprašytas miltelių pavidalo junginys maišomas su laktoze ir granuliuojamas kartu su metilceliuliozės vandeniniu tirpalu ir natrio karbonatu. Šlapia masė išspaudžiama pro sietą ir granuliatas išdžiovinamas krosnyje. Po džiovinimo granuliatas sumaišomas su polivinilpirolidonu ir magnio stearatu ir įpresuojamas į tablečių šerdį (10000 tablečių), kurių kiekvienoje yra 50 mg aktyvios medžiagos. Tuo tikslu naudojamas tabletavimo aparatas turi 7 mm diametro formas.

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

Tirpalas, skirtas intraveniniam naudojimui

Intraveninės paskirties parenteralinis preparatas, į kurio sudėtį įeina 4 mg/ml aktyvaus junginio, gaunamas iš sekančių komponentų:

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

Aktyvus junginys ištirpinamas vandenyje iki galutinio tūrio - 1000 ml.
Tirpalas filtruojamas pro 0,22 μ m filtra ir nedelsiant išpilstomas į 10 ml talpos steriles ampules. Po to ampulės užlydomos.

Kapsulės

Kapsulės su 30-čia mg aktyvios medžiagos paruošiamos iš sekančių komponentų:

1 pavyzdyje aprašytas junginys	300 g
Laktozė	700 g
Mikrokristalinė celiuliozė	40 g
Hidroksipropilceliuliozė	62 g
Dinatrio hidrofosfatas	2 g
Išvalytas vanduo	q.s.

Aktyvi medžiaga sumaišoma su sausais komponentais ir granuliuojama kartu su dinatrio hidrofosfatu. Šlapia masė praleidžiama pro ekstruderį, suteikiama sferinė forma ir džiovinama džiovynkloje su skystu sluoksniu.

Pradžioje padengimo skystoje aplinkoje įrenginiu 500 g gautų granulių padengiamos 30 g hidroksipropilmetilceliulioze, ištirpinta 750 g vandens. Po džiovinimo granulės sekančiu būdu padengiamos antru sluoksniu:

Padengimo tirpalas:

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

Galutinai padengtos granulės patalpinamos į kapsules.

Žvakutės

Žvakutės gaminamos iš sekančių komponentų suvirinimo būdu. Kiekvienoje žvakutėje yra 40 mg aktyvios medžiagos.

1 pavyzdyje aprašytas junginys	4 g
Witepsol H-15	180 g

Aktyvus junginys 41 °C temperatūroje homogeniškai sumaišomas su Witepsol H-15. Po to gauta ištirpusia mase užpildomos iš anksto paruoštos žvakučių formos iki 1,84 g gryno svorio. Ataušinus, formos hermetiškai užlydomos termosuvirinimo būdu. Kiekvienoje žvakutėje yra 40 mg aktyvios medžiagos.

Biologinis poveikis

Bioprieinamumas

Gyvūnų rūšių parinkimas bandymams

To paties junginio bandymų, atliktų su dvejomis skirtingomis gyvūnų rūšimis - žiurkėmis ir šunimis - metu išmatuotas bioprieinamumo lygis yra labai skirtingas. Mūsų nuomone, žiurkės yra geriau bioprieinamumo bandymams atlikti tinkama gyvūnų rūšis. Tai pagrįsta mūsų įsitikinimu, kad kepenų metabolizmas turi svarbiausios įtakos bioprieinamumui ir kad metabolinis kepenų modelis žmoguje, kalbant apie šio tipo junginius, yra labai panašus į žiurkių patinų (daugiau negu žiurkių patelių bei šunų). Dar daugiau, su žiurkių patiniais atliktų bandymų rezultatai, palyginus su šunų bandymų rezultatais, suteikia platesnę „perspektyvą“ ir dėl to žiurkių patinų modelis gali geriau paaiškinti įvairių junginių bioprieinamumo skirtumus. Kitais žodžiais tariant, galima tikėtis, jog ištirtas žiurkių patinų bioprieinamumas įgalina geriau įvertinti tuos pačius junginius vartojusių žmonių ir šunų bioprieinamumo skirtumus.

Bioprieinamumo vertinimas

Bioprieinamumas įvertinamas, apskaičiuojant santykį tarp koncentraciją žiurkių ar šunų plazmoje reiškiančios kreivės dengiamų plotų (KPP) po intraduodenalinio (id) ir intraveninio pavartojimo (iv). Naudojamos nedidelės, terapine prasme reikšmingos dozės. Šis metodas pripažintas moksliskai tinkamu bioprieinamumui įvertinti (žr., pvz., M.Rowland and T.N.Torer, Clinical Pharmacokinetics, 2nd ed. Lea and Febiger, London, 1989, p. 42). Su žiurkėmis ir šunimis atliktų bandymų rezultatai pateikiami 3 lentelėje.

Apytikslės atrankos modelis

Kadangi aukščiau aprašytas bioprieinamumo modelis reikalauja daug laiko bei darbo sąnaudų ir didelio plazmos analizių kiekio, tai taip pat naudojamas santykinis skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimo sugebėjimu pagrįstas apytikslės atrankos modelis (žr., pvz., A.Goth, Medical Pharmacology, 7th ed., C.V.Mosby Company, Saint Louis, 1974, p.19). Tai reiškia, kad apskaičiuojamas ED_{50} po intraveninio vartojimo ir ED_{50} po intraduodenalinio vartojimo tarpusavio santykis (3 lentelėje vadinamas „bioprieinamu“). Šie duomenys taip pat nurodyti 3 lentelėje.

Slopinimo sugebėjimas

Išmatuojamas skrandžio rūgščių išsiskyrimo slopinimo sugebėjimas žiurkių patinuose ir šunyse tiek po intraveninio, tiek po intraduodenalinio preparato vartojimo. Iškilus klausimui apie tai, kiek su gyvūnais atliktų duotojo junginio bandymų rezultatai gali būti pritaikyti tokio tipo junginius vartojusiems žmonėms, laikomasi nuomonės, kad slopinimo sugebėjimai žmonių tarpe yra maždaug tarpinio lygio tarp tiriant žiurkių patinus ir šunis gautų rezultatų. Abiejų gyvūnų rūšių slopinimo sugebėjimų duomenys pateikti 3 lentelėje.

Biologiniai bandymaiSkrandžio rūgšties sekrecijos slopinimas benarkoziniuose žiurkių patinuose

Bandymų metu naudojamos Spraque-Dawley kamieno žiurkės. Į jų skrandį (ertmę) bei į viršutinę skydliaukės dalį atitinkamai išsiskiriančios skrandžio rūgšties surinkimui ir bandomųjų medžiagų tiekimui įvedamos kaniulės. Po operacijos iki bandymų pradžios seka 14 dienų trukmės reabilitacijos periodas.

Likus 20 valandų iki sekrecijos tyrimų pradžios, gyvūnus nustojama maitinti, duodamas tik vanduo. Per skrandžio kaniulę skrandis periodiškai praplaunamas ir po oda suleidžiama 6 ml Ringerio gliukozės. Skrandžio rūgšties išsiskyrimui stimuliuoti 3,5 val. laikotarpiu atitinkamai leidžiama pentagastrino (1,2 ml/h, po oda) ir karcholio (20 ir 110 nmol/kg h), tuo metu skrandžio išskyras surenkant 30 minučių frakcijomis. Bandomosios medžiagos ar tirpiklis po 1 ml/kg įvedami intraveniniu arba intraduodenaliniu būdu, nuo stimuliavimo pradžios praėjus 90 minučių. Skrandžio sulčių pavyzdžiai titruojami 0,1 mol/L NaOH iki pH 7. Rūgšties išėiga apskaičiuojama kaip titranto tūrio ir koncentracijos sandauga. Tolimesni skaičiavimai grindžiami 4-5 žiurkių grupės vidutinio reagavimo rezultatais. Rūgšties išėiga atitinkamais periodais po bandomųjų medžiagų ar tirpiklio įvedimo išreiškiamas frakcijų atsakas, 30 minučių iki preparato įvedimo laikotarpiu išsiskyrusį rūgšties kiekį prilyginant 1.0. Procentais išreikštas slopinimas skaičiuojamas, grafiškai interpoliuojant logaritmines dozės/atsako tarpusavio priklausomybės kreives arba apskaičiuojant pagal vienos dozės panaudojimu pagrįstų bandymų rezultatus su sąlyga, kad visos dozės (atsako tarpusavio priklausomybės kreivės) turi vienodą pasvirimo kampą. Bioprieinamumas įvertinamas,

apskaičiuojant ED_{50} iv/ ED_{50} id santykį. Gautieji rezultatai pagrįsti skrandžio rūgšties sekrecija antrąją valandą po preparato/tirpiklio įvedimo.

Bioprieinamumas žiurkių patinuose

Eksperimentams naudojami Sprague-Dawley kamieno suaugę žiurkių patinai. Vieną dieną prieš eksperimentą visoms žiurkėms po narkoze į kairiąją miego arteriją įvedamos kaniulės. Intraveniniams eksperimentams naudotoms žiurkėms taip pat įvedamos kaniulės į jungo veną (žr. V.Popovic ir P.Popovic, J.Appl. PHYSIOL 1960; 15, 727-728). Intraduodenaliniams eksperimentams naudotoms žiurkėms taip pat įvedamos kaniulės į viršutinę dvylikapirštės žarnos dalį. Kaniulės išvedamos užpakalinėje kaklo dalyje. Po operacijos žiurkės patalpinamos į atskirus narvelius. Iki duodant bandomųjų medžiagų, jos negauna maisto, tik vandens. Maždaug 1 min. įvedinėjama (2 ml/kg) tokia pati dozė (4μ mol/kg) iv ir id.

4 valandas po dozės įvedimo, iš miego arterijos periodiškai imami kraujo mėginiai (0,1-0,4 g). Šie mėginiai kaip galima greičiau buvo užšaldomi ir laikomi užšaldyti iki pat bandomojo junginio analizės.

Kreivės, nusakančios kraujo koncentraciją laiko atžvilgiu, KPP dengiamas plotas nustatomas linijinės trapecijos taisyklės pagalba ir ekstrapoliuojamas iki begalybės, dalinant paskutinę nustatytą kraujo koncentraciją iš mažėjimo konstantos paskutinėje fazėje. Sisteminis bioprieinamumas (F %) intraduodenalinio įvedimo atveju buvo apskaičiuojamas:

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

Skrandžio rūgšties sekrecijos slopinimas benarkoziniame šunyje

Eksperimentams naudojami abiejų lyčių Harrier veislės šunys. Į jų dvylikapirštę žarną įstatomos fistulės bandomųjų preparatų ar tirpiklio įvedimui ir Heidenhain-kišenė skrandžio išskyrų surinkimui.

Prieš tiriant išskyras, maždaug 18 val. gyvūnai nemaitinami, tačiau vandens buvo duodama sočiai. Skrandžio rūgšties sekrecija skatinama 4 val. leidžiant histamino dihidrochloridą (12 ml/h) dozėmis, iššaukiančiomis apie 80 % maksimalaus individualaus sekretorinio atsako. Skrandžio sultys paeiliui surinktos į 30 min. frakcijas. Bandomoji medžiaga ar tirpiklis įvedami id arba iv, 0,5 ml/kūno svorio kg, praėjus 1 h po histamino leidimo pradžios. Skrandžio sulčių pavyzdžių rūgštingumas nustatomas titruojant iki pH 7,0 ir apskaičiuojamas rūgšties kiekis. Rūgšties kiekis frakcijose, surinktose po bandomo preparato ar tirpiklio įvedimo, išreiškiamas kaip frakcijų atsakai, su prielaida, kad rūgšties kiekis prieš įvedant preparatą lygus 1,0. Procentinis slopinimas skaičiuojamas, vadovaujantis bandomųjų medžiagų ar tirpiklio sukeltu atsaku. ED_{50} reikšmės gaunamos, grafiškai interpoliuojant logaritmines dozės-atsakas kreives arba pagal eksperimentų su vienkartinę doze rezultatus, padarius prielaidą, kad visų bandomųjų junginių dozės-atsako kreivės turi vienodą pakrypimo kampą. Visi gautieji rezultatai pagrįsti skrandžio rūgšties sekrecija antrą valandą po preparato/tirpiklio įvedimo.

Kraujo bandiniai bandomojo junginio koncentracijai plazmoje nustatyti imami su iki 3 val. trukmės intervalais po preparato/tirpiklio įvedimo. Plazma atskiriama ir per 30 minučių po atskyrimo užšaldoma. KPP (plote, dengiamame plazmos koncentracijos/laiko dengiamame plote), ekstrapoliuota iki begalybės, apskaičiuojama vadovaujantis linijinės trapecijos taisykle. Sisteminis bioprieinamumas (F %) intraduodenalinio įvedimo atveju apskaičiuojamas pagal formulę $100 \times (KPP_{id}/KPP_{iv})$.

Cheminis stabilumas

Įvairių šį išradimą atitinkančių junginių cheminio stabilumo kinetika stebima esant žemoms koncentracijoms 37° C temperatūroje vandeniniuose buferiniuose tirpaluose esant skirtingiems pH. 3 lentelėje pateikti rezultatai rodo gyvavimo pusperiodą ($t_{1/2}$) prie pH 7, tai yra laiką, po kurio pusė pradinio produkto kiekio išlieka nepakitusi.

Biologinio ir stabilumo bandymų rezultatai

3 lentelėje pateikta šį išradimą atitinkančio junginio bandymų rezultatų suvestinė. Joje taip pat pateikti jam struktūriškai artimo junginio, žinomo pagal ankstyvesnę technikos lygį, bandymų rezultatai. Šiuo 3 lentelėje „kontroliniu“ pavadintu junginiu yra 5-fluoro-2-[[4-izopropoksi-2-piridinil]-metil]sulfinil]-1H-benzimidazolas, aprašytas JAV patente Nr. 727 150. Pagal 3 lentelėje pateiktus duomenis galima spręsti, kad šį išradimą atitinkančiam junginiui būdingas geras bioprieinamumas ($F\%$ 82 žiurkėse), didelis slopinimo sugebėjimas ($ED_{50iv}=1,2\ \mu\text{mol/kg}$), $ED_{50id}=2,2\ \mu\text{mol/kg}$ žiurkėse ir didelis cheminis stabilumas ($t_{1/2}=23\ \text{val.}$). Be to, pati svarbiausia šį išradimą atitinkančio junginio savybė - bioprieinamumas, lyginant su kontroliniu junginiu, yra žymiai geresnė (82 % palyginti su 31 %). Kitos savybės yra taip pat geresnės (kontrolinio junginio $ED_{50iv}=1,8\ \mu\text{mol/kg}$, $ED_{50id}=4,0\ \mu\text{mol/kg}$ ir $T_{1/2}=14\ \text{val.}$).

3 lentelė

Biologinio ir stabilumo bandymų rezultatai

Band. jungi- nio pvz. Nr.	Rūgšties sekrecijos slopinimas				Apytikslės atrankos modelio pa- galba išma- tuotas biopri- einamumas. Žiurkių ED ₅₀ iv ir /ED ₅₀ id (%)	KPP metodu iš- matuotas įsisavinimas, F % šunų žiurkių		Cheminis stabilu- mas, esant pH 7, puspe- riodis (t 1/2)val.
	Šunų ED ₅₀ (μmol/kg)		Žiurkių ED ₅₀ (μmol/kg)					
	įvedimo būdas		įvedimo būdas					
	iv	id	iv	id				
1	1)	1,0	1,2	2,2	55	80	82	23
Kon- trolinis	netirta	2)	1,8	4,0	45	netirta	31	14

- 1) Šuo 1 1 $\mu\text{mol/kg}$ dozės slopinimas 35 % 2) Šuo 4 3 $\mu\text{mol/kg}$ dozės slopinimas 95 %
- Šuo 2 1 $\mu\text{mol/kg}$ dozė poveikio neturi Šuo 5 3 $\mu\text{mol/kg}$ dozės slopinimas 98 %
- Šuo 3 2 $\mu\text{mol/kg}$ dozės slopinimas 98 %

Tai rodo, kad ED_{50} reikšmę nustatyti negalima

Tai rodo, kad ED_{50} reikšmę nustatyti negalima

APIBRĖŽTIS

1. 5-Fluor-2-[[[(4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]-sulfinil]-1H-benzimidazolas (junginys 1) ir jo fiziologiškai priimtina druska, o taip pat jo optiniai izomerai.
2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra natrio druska.
3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra magnio druska.
4. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje aktyviuoju komponentu yra junginys pagal 1 punktą.
5. Junginys pagal 1 punktą, skirtas terapiniam naudojimui.
6. Junginys pagal 1 punktą, skirtas žinduolių, tame tarpe ir žmonių, skrandžio rūgšties sekrecijai slopinti.
7. Junginys pagal 1 punktą, skirtas žinduolių, tame tarpe ir žmonių, uždegiminių skrandžio-žarnyno susirgimų gydymui.
8. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas žinduolių, tame tarpe ir žmonių, skrandžio sulčių sekreciją slopinančių vaistų gamyboje.
9. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas žinduolių, tame tarpe ir žmonių, uždegiminių skrandžio-žarnyno susirgimų gydymui skirtų vaistų gamyboje.
10. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad atlieka 5-fluor-2-[[[(4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolo oksidimą, po to, esant reikalui, gautą junginį 1 paverčia druska arba optiškai grynu izomeru.
11. 4-Ciklopropilmetoksi-2-metilpiridin-1-oksidas.
12. 2-Acetoksimetil-4-ciklopropilmetoksi-1-piridinas.

13. 4-Ciklopropilmetoksi-2-hidroksimetilpiridinas.
14. 4-Ciklopropilmetoksi-2-chlormetilpiridino hidrochloridas.
15. 5-Fluor-2-[[4-ciklopropilmetoksi-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazolas.