

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 942912 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **942912**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07F 9/6558
C07D401/12
C07D213:69
C07D235:28**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.12.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.06.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **17.06.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **08.12.1992 PCT/SE1992/000844**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

19.12.1991 SE 9103776

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • AB Astra, 151 85 Södertälje, Sverige, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Holstein, Karl Björn Christer, Sverige, SVERIGE, (SE)

2 • Sunden, Gunnel Elisabeth, Sverige, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Substituoitud bentsimidatsolit, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö

Substituerade benzimidazoler, ett förfarande för deras framställning s amt deras användning

Substituoidut bentsimidatsolit, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö - Substituerade benzimidazoler, ett förfarande för deras framställning samt deras användning

5

Tämä keksinnön kohteena ovat uudet yhdisteet, jotka estävät eksogeenisesti tai endogeenisesti stimuloitua mahahappoeritystä ja joita näin ollen voidaan käyttää ehkäisemään ja hoitamaan peptisiä haavoja (ulcus pepticum).

10

Tämä keksintö liittyy myös keksinnön mukaisten yhdisteiden käyttöön mahahappoerityksen inhiboimiseen nisäkkäillä ihminen mukaanlukien. Yleisemmin ottaen tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää ehkäisemään ja hoitamaan gastroi-

15 testinaalisia inflammatorisia tauteja ja mahahappoon liittyviä tauteja nisäkkäillä ihminen mukaan lukien, esimerkiksi gastriittia, mahahaavaa, pohjukaissuolihaavaa, gastroesofagiaalista refluksia ja Zollinger-Ellisonin oireyhtymää. Lisäksi näitä yhdisteitä voidaan käyttää hoitamaan muitakin gastointestinaa-

20 lisairauksia, joissa mahahapon vastainen erittyminen on toivottavaa, esimerkiksi gastrinomapotilailla samoin kuin potilailla, joilla ilmenee akuuttia verenvuotoa ylemmällä gastointestinaalialueella. Niitä voidaan käyttää myös tehohoitoa tarvitseville potilaille samoin kuin sekä pre- että postoperatiivisesti

25 estämään happoaspiraatiota ja stressistä johtuvaa ulseroitumista. Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös hoitamaan tai ehkäisemään inflammatorisia tiloja nisäkkäillä, ihminen mukaan lukien, erityisesti sellaisia tiloja, joihin liittyy lysotsomaalisia entsyymejä. Tällaisista tiloista

30 voidaan mainita erityisesti nivelreuma ja kihti. Keksintö liittyy myös farmaseuttisiin koostumuksiin, jotka sisältävät tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä aktiivisena aineosana.

Lisäksi keksintö liittyy menetelmiin, joilla tällaisia uusia yhdisteitä voidaan valmistaa sekä aktiivisten yhdisteiden

35 käyttöön valmistettaessa farmaseuttisia koostumuksia käytettäväksi edellä esiin tuodun kaltaiseen lääkintään.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet eivät estä jodin kulkeutumisesta kilpirauhaseen. Aiemmin on useissa luennoissa yhtyiössä, jossa keksinnön tekijät työskentelevät, tuotu esiin, että tyreotoksisuus riippuu siitä, ovatko yhdisteet lipofiilisiä vai
 5 eivät. Keksinnön tekijät ovat nyt yllättäen havainneet, että lipofiilisyyys ei ole ratkaisevan tärkeä tekijä. Patenttivaatimuksissa esiin tuodut yhdisteet, joihin kuuluu suhteellisen hydrofiilisiä yhdisteitä eivät aiheuta kilpirauhastoksista vaikutusta ja niillä on samaan aikaan suuri erittymistä inhi-
 10 boiva vaikutus.

Keksinnön mukaiset yhdisteet myös liukenevat paremmin ja ovat kemiallisesti stabiilimpia vedessä.

15 Samanlaisia disubstituoituja 2-[[3,4-dialkoksi-2-pyridinyyli)-metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli-1-yyliyhdisteitä on kuvannut PCT/SE91/00415, jota ei ollut julkisesti saatavilla perushakemuksen jättöaikaan Ruotsissa, mutta julkaistiin vähän sen jälkeen.

20

Mahahappoerittymistä inhiboivia bentsimidatsolijohdannaisia on tuotu esiin hyvin useissa patenttidokumenteissa. Näistä voidaan mainita GB-1500043, GB-1525958, US-4182766, US-4255431, US-4599347, BE-898880, EP-124495, EP-208452, EP-221041, EP-
 25 279149, EP-176308 ja Derwent abstrakti 87-294449/42. Eri-tyisesten inflammatoristen tautien hoitoon tai ehkäisemiseen tarkoitettuja bentsimidatsolijohdannaisia tuo esiin US-359465.

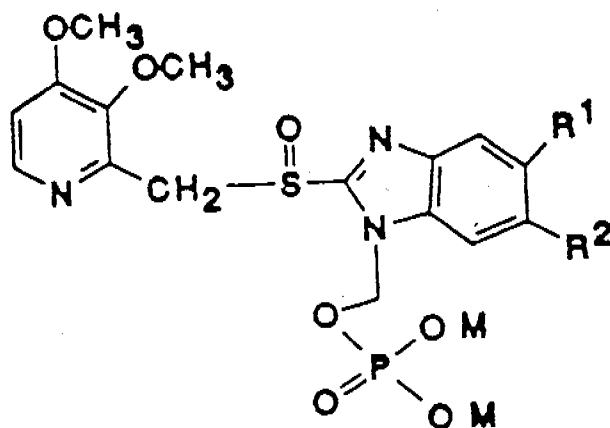
Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita mahahap-
 30 poerityksen inhiboijia nisäkkäillä ihminen mukaanlukien eivätkä ne estä kilpirauhasen jodinottoa.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet myös liukenevat paremmin ja ovat kemiallisesti stabiilimpia vedessä.

35

Keksinnön mukaiset yhdisteet siis sopivat erityisen hyvin parenteraaliseen, varsinkin intravenoosiin ja intramuskulaariseen antoon. Hyvä liukenevuus ja kemiallinen stabiilius tekevät keksinnön mukaisista yhdisteistä sopivia annettavaksi muillakin antotavoilla, esimerkiksi oraalisesti tai rektaalisesti.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on seuraavanlainen kaava I:



I

jossa R^1 ja R^2 , jotka eivät ole samanlaiset, ovat metyyli, $-C(=O)-CH_3$, tai $-C(=O)-OCH_3$, ja joko R^1 tai R^2 on aina metyyli ja M on fysiologisesti hyväksyttävä vastakationi.

Kaavan I yhdisteiden strukturaalisia isomeerejä voidaan käyttää erikseen tai yhtä suurina tai eri suuruisina seoksen osina.

Kaavan I mukaisilla keksinnön yhdisteillä on asymmetrinen keskus rikkitomissa, ts. niitä on olemassa kahtena optisena isomeerinä (enantiomeerinä). Sekä puhtaat enantiomeerit, raseemiset seokset (50% kumpaakin enantiomeeriä) että näiden kahden erisuuruisten määrien seokset kuuluvat tämän keksinnön suojauspiiriin.

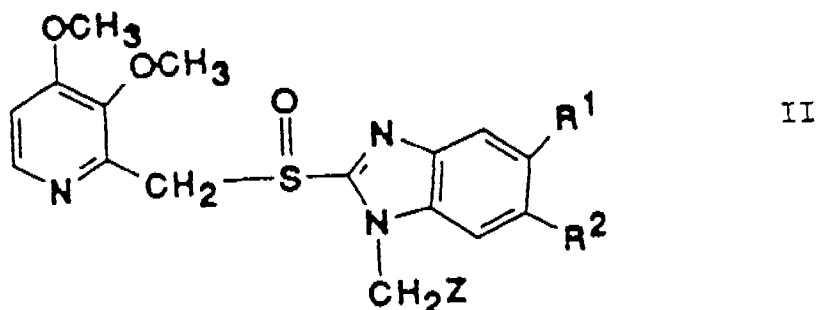
On luultavaa, että kaavan I yhdisteet metaboloituvat ennen vaikutuksensa aiheuttamista. Tällainen metaboloituminen tapahtuu N-substituentissa, fosforin sisältävässä ryhmässä bentsimidat-solyytimen asemassa 1.

5

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa seuraavin menetelmin:

a) saattamalla kaavan II yhdiste

10



15

jossa R^1 ja R^2 ovat samat kuin määritettiin kaavassa I, ja Z on halogeeni kuten Cl, Br, tai I tai funktionaalisesti vastaava ryhmä, reaktioon kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa:

20



25

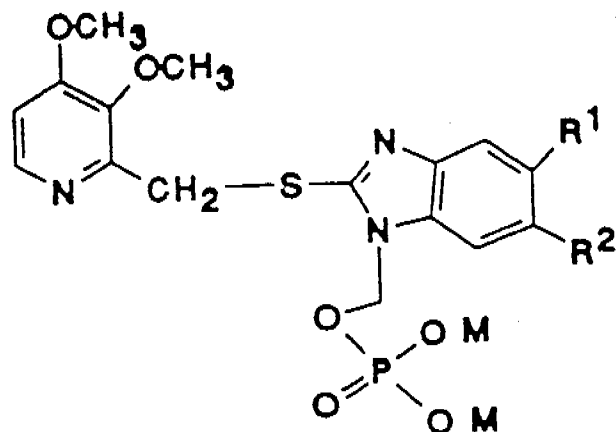
jossa Q on vastaioni kuten Na^+ , K^+ , Ag^+ tai trialkyyliammonium.

30

Saadut suolat voidaan transformoida terapeuttisesti sopiviksi suoloiksi kuten natrium- tai kaliumsuoloiksi lisäämällä NaOH ja KOH, taikka ioninvaihdolla.

35

b) Hapettamalla kaavan IV yhdiste



jossa R^1 ja R^2 ja M ovat samat kuin edellä, ja saadaan kaavan I yhdiste.

Tämä hapettaminen voidaan suorittaa käyttämällä sellaista hapettavaa ainetta kuin typpihappoa, vetyperoksidia, (valinnaisesti vanadiumyhdisteiden läsnäollessa), perhappoja, perestereitä, otsonia, dityppitetraoksidia, jodosobentseeniä, N-halosukkinimidiä, 1-klooribentsotriatsolia, t-butyylhypokloriittia, diatsabisyklo-[2,2,2]-oktaanibromikompleksia, natriummeta-perjodaattia, seleenidioksidia, mangaanidioksidia, kromihappoa, seriumammoniumnitraattia, bromia, klooria ja sulfuryylikloridia. Hapettaminen tapahtuu tavallisesti jossain liuottimessa kuten halogenoiduissa hiilivedyissä, alkoholeissa, eettereissä tai ketoneissa.

Hapettaminen voidaan toteuttaa myös entsymaattisesti käyttämällä hapettavaa entsyymiä tai mikrobiottisesti käyttämällä sopivaa mikro-organismia.

Saadut strukturaaliset isomeerit voidaan erottaa kiteyttämällä tai kromatografoimalla.

Saadut rasemaatit voidaan erottaa tunnetuin menetelmin, esimerkiksi uudelleenkiteyttämällä optisesti aktiivisesta liuottimesta.

Kliinistä käyttöä varten keksinnön mukaiset yhdisteet tulee
 5 formuloida farmaseuttisiksi koostumuksi oraalista, rektaalista, parenteraalista tai muuta antotapaa varten. On erityisen suositeltavaa formuloida tämän keksinnön mukaiset yhdisteet parenteraalista antoa varten sopiviksi farmaseuttisiksi koostumuksiksi. Farmaseuttisessa koostumuksessa keksinnön mukainen
 10 yhdiste on yhdistetty farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan. Kantaja voi olla muodoltaan kiinteä, puolikiinteä, nestemäinen laimennin tai kapseli. Myös nämä farmaseuttiset valmisteet ovat tämän keksinnön kohteena. Tavallisesti aktiivista ainetta on 0,1 - 95 paino% valmisteesta, 0,2 - 20 paino%
 15 parenteraalisesti annettavissa valmisteissa ja 1-50 paino% oraalista antoa varten tarkoitetuissa valmisteissa.

Valmistettaessa tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisissa koostumuksia oraalista antoa varten sopiviksi
 20 annosmuodoiksi valittava yhdiste voidaan sekoittaa kiinteän hienonnetun kantajan kuten laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, mannitolin, tärkkelyksen, amylopektiinin, selluloosajohdannaisen, gelatiinin tai jonkin muun sopivan kantaja-aineen kanssa samoin kuin liukasteiden kuten magnesiumstearaatin, kalsiumstearaatin, natriumstearyylifumaraatin tai polyetyleeniglykolivahojen kanssa. Seoksesta muodostetaan sitten granuloita tai puristetaan tableteiksi. Sulfoksideja sisältävät granulat tai tabletit voidaan päällystää enterisellä päällysteellä, joka
 25 suojaa aktiivista yhdistettä happokatalysoidulta hajoamiselta yhdisteen mahassapysymisajan. Enterinen päällyste valitaan farmaseuttisesti hyväksyttävistä enterispäällystemateriaaleista kuten mehiläisvahasta, sellakasta tai anionisista kalvon muodostavista polymeereistä kuten selluloosa-asetaattiftalaatti, hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatti, osittain metyyliesteröidyt metakryylihappopolymeerit ja vastaavat, haluttaessa yhdessä sopivan pehmentimen kanssa. Tähän päällysteeseen
 30

voidaan lisätä erilaisia väriaineita, jotta voidaan erottaa tabletit tai granulat, jotka sisältävät erilaisia aktiivisia aineita tai joissa on läsnä erilaisia määriä aktiivista yhdistettä.

5

Pehmeitä gelatiinikapseleita voidaan valmistaa käyttämällä yhtä tai useampaa keksinnön mukaista yhdistettä, kasviöljyä, rasvaa tai muuta gelatiinikapseleihin sopivaa vehikkeliä. Pehmeät gelatiinikapselit voivat myös olla edellä kuvattuun tapaan
 10 enteerispäällysteisiä. Kovat gelatiinikapselit voivat sisältää aktiivisen yhdisteen granuloina tai enteerispäällysteisinä aktiivisen yhdisteen granuloina. Kovat gelatiinikapselit voivat sisältää aktiivisen yhdisteen myös yhdessä kiinteän hienonnetun kantajan kuten laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin,
 15 mannitolin, perunatärkkelyksen, amylopektiinin, selluloosajohdannaisten tai gelatiinin kanssa.

Rektaalista antoa varten valmistettavat annosmuodot voidaan valmistaa suppositorioiksi, joka sisältää aktiivisen aineen
 20 sekoitettuna neutraaliin rasvaperustaan, tai ne voidaan valmistaa gelatiinisiksi rektaalikapseleiksi, jotka sisältävät aktiivisen aineen seoksena kasviöljyn, parafiiniöljyn tai muun sopivan vehikkelin kanssa, tai ne voidaan valmistaa kuiviksi käyttövalmiiksi mikroperäruiskeiksi tai sitten kuiviksi mikro-
 25 peräruiskeiksi, jotka juuri ennen antoa yhdistetään sopivaan liuottimeen.

Nestevalmisteet oraalista antoa varten voidaan valmistaa siirapeiksi tai suspensioiksi, esimerkiksi liuoksiksi tai suspensioiksi, jotka sisältävät 0,2 - 20 paino% aktiivista ainetta
 30 loppuosan muodostuessa sokerista tai sokerialkoholeista ja etanolin, veden, glyserolin, propyleeniglykolin ja polyetyleeniglykolin seoksesta. Haluttaessa tällaiset nestevalmisteet voivat sisältä väriaineita, hajua tai makua antavia aineita,
 35 sakkariinia ja karboksimeytylliselluloosaa tai muita paksuntavia aineita. Oraalista antoa varten valmistettavat nestevalmisteet

on mahdollista valmistaa myös kuiviksi jauheiksi, jotka ennen käyttöä yhdistetään sopivan liuottimeen.

Parenteraalista antoa varten tarkoitetut liuokset voidaan valmistaa keksinnön mukaisen yhdisteen liuoksesta farmaseuttisesti hyväksyttävässä liuottimessa, edullisesti pitoisuudella 0,1 - 10 paino%. Nämä liuokset voivat sisältää myös stabiloivia ja/tai puskuriaineita ja ne voidaan valmistaa erilaisiksi annosmuotoampulleiksi tai lasipulloiksi. Parenteraalista antoa varten tarkoitetut liuokset voidaan valmistaa myös kuivaksi valmisteeksi, joka yhdistetään sopivaan liuottimeen juuri ennen käyttöä.

Tyypillinen päiväannos aktiivista ainetta vaihtelee suuresti ja riippuu monista tekijöistä kuten jokaisen potilaan yksilöllisestä tarpeesta, antotavasta ja taudista. Yleisesti ottaen oraaliset ja parenteraaliset annokset sijoittuvat alueelle 5-500 mg aktiivista ainetta päivässä.

20 Keksintöä kuvataan nyt seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

Fosforihapon [5-asetyyli-6-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli)metyyliesterin dinatriumsuola tai fosforihapon [6-asetyyli-5-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli)metyyliesterin dinatriumsuola.

Valmistuksessa tributyyliamiinia (1,7 ml, 7,0 mmol) lisättiin samalla sekoittaen fosforihappoliuokseen, 85 % (0,24 ml, 3,6 mmol) etanolissa (2 ml). Liuotin haihdutettiin ja jäämä otettiin metyleenikloridiin (2,5 ml). Orgaaninen faasi kuivatettiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. 5-asetyyli-1-kloorimetyyli-6-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)-metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli tai 6-asetyyli-1-kloorimetyyli-5-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]-

sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli (0,12 g, 0,28 mmol) ja yllä valmistettu fosforihapon tributyyliammoniumsuola liuotettiin metyleenikloridiin (6 ml). Metyleenikloridi tislattiin pois ja jäätä pidettiin kuumassa vesihauteessa, 5 minuuttia 60°C:ssa.

5 Jäämä liuotettiin taas metyleenikloridiin (6 ml), metyleenikloridi tislattiin pois ja saatua öljyistä tuoteseosta pidettiin kuumassa vesihauteessa, 5 minuuttia 60°C:ssa. Tätä toistettiin neljä kertaa kunnes reaktio oli täydellinen. Jäämä liuotettiin metyleenikloridiin (4 ml) ja pestiin kolmella vesierällä (4

10 ml). Natriumhydroksidiliuos (0,2 M) lisättiin orgaaniseen faasiin samalla sekoittaen ja vesikerroksen pH-arvoja tarkasti kontrolloiden. Kun pH saavutti arvon 9 - 9,5 vesifaasissa se sentrifugoitiin. Vesikerros pestiin kolmelle metyleenikloridierällä (4 ml) ja pakastekuivattiin sitten. Saatiin 40 mg,

15 27 % otsikon yhdistettä.

NMR-tiedot on annettu jäljempänä.

Esimerkki 2

20 Fosforihapon [5-karbometoksi-6-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metyyliesterin dinatriumsuola tai fosforihapon [6-karboksimetoksi-5-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]-sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metyyliesterin dinatriumsuola.

25

Valmistuksessa tributyyliamiinia (1,8 ml, 7,8 mmol) lisättiin samalla sekoittaen fosforihappoliuokseen, 85 % (0,26 ml, 3,9 mmol) etanolissa (2,5 ml). Liuotin haihdutettiin ja jäämä otettiin metyleenikloridiin (3 ml). Orgaaninen faasi kuivat-

30 tiin natriumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin. 5-karboksimetoksi-1-kloorimetyyli-6-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli tai 6-karboksimetoksi-1-kloorimetyyli-5-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli (0,14 g,

35 0,32 mmol) ja yllä valmistettu fosforihapon tributyyliammoniumsuola liuotettiin metyleenikloridiin (6,5 ml). Metyleeniklori-

di tislattiin pois ja jäätä pidettiin kuumassa vesikylvyssä, 5 minuuttia 60°C:ssa. Jäämä liuotettiin taas metyleenikloridiin (6,5 ml), metyleenikloridi tislattiin pois ja saatua öljyistä tuoteseosta pidettiin kuumassa vesihauteessa, 5 minuuttia 5 60°C:ssa. Tätä toistettiin neljä kertaa kunnes reaktio oli täydellinen. Jäämä liuotettiin metyleenikloridiin (4 ml) ja pestiin kolmella vesierällä (4 ml). Natriumhydroksidiliuos (0,2 M) lisättiin orgaaniseen faasiin samalla sekoittaen ja vesikerroksen pH-arvoja tarkasti kontrolloiden. Kun pH saavut- 10 ti arvon 9 - 9,5 vesifaasissa seoksen vesifaasi sentrifugoi- tiin. Vesipitoinen kerros pestiin kolmella metyleeniklori- dierällä (4 ml) ja pakastekuivattiin sitten. Saatiin 11 mg, 6 % otsikon yhdistettä.

15 NMR-tiedot on annettu alla.

TAULUKKO 1

Protoniarvo vedessä 4,80

20

Esim. Liuotin NMR-tiedot δ ppm

25	1	D ₂ O (300 MHz)	2,67 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 3,85 (s, 3H),
			3,98 (s, 3H), 4,98 (d, 1H), 5,08 (d, 1H),
30	2	D ₂ O (300 MHz)	5,98 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,78 (s, 1H),
			8,12 (d, 1H), 8,18 (s, 1H).
35	2	D ₂ O (300 MHz)	2,75 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,97 (s, 3H),
			4,05 (s, 3H), 4,98 (d, 1H), 5,08 (d, 1H),
30	2	D ₂ O (300 MHz)	5,95 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,83 (s, 1H),
			8,15 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

VÄLITUOTTEIDEN VALMISTAMINEN

Esimerkki I 1

- 5-asetyyli-1-hydroksimetyyli-6-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin tai 6-asetyyli-1-hydroksimetyyli-5-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin valmistaminen
- 10 5-asetyyli-6-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin (2,00 g, 5,4 mmol) ja metyleenikloridin (100 ml)seokseen lisättiin vesipitoista 5 M formaldehydiä (5,0 ml, 25 mmol). Seosta ravisteltiin 3 minuutin ajan. Kun orgaanien liuos oli kuivattu Na_2SO_4 :llä ja haihdutettu alennetussa paineessa saatiin punaista siirappia (1,7 g, 78%). Tuote koostui pääasiallisesti otsikon yhdisteen strukturaalisista isomeereistä sekä pienistä määristä lähtömateriaalia.
- 20 NMR-tiedot on annettu jäljempänä.

Esimerkki I 2

- 5-asetyyli-1-kloorimetyyli-6-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin tai 6-asetyyli-1-kloorimetyyli-5-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin valmistaminen
- 5-asetyyli-1-hydroksimetyyli-6-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin ja 6-asetyyli-1-hydroksimetyyli-5-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin (1,7 g, 4,2 mmol) suspensio asetonitriilissä (40 ml) jäädytettiin -15°C :een. Lisättiin tionyylikloridia (0,50 g, 4,2 mmol) ja trietyyliamiinia (0,50 g, 4,2 mmol) mainitussa järjestyksessä tiipoittain. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 5 minuutin ajan ja haihdutettiin sitten alennetussa paineessa. Jäämä

kromatografoitiin silikageelillä (70 g) käyttämällä etyyli-asetaatin ja metyleenikloridin seosta eluenttina. Etyyliasetaatin määrää lisättiin kromatografoinnin aikana. Tuote, 0,14 g (8%), koostui pääasiallisesti vain toisesta strukturaalisesta isomeeristä.

NMR-tiedot on annettu jäljempänä.

10 Esimerkki I 3

5-karbometoksi-1-hydroksimetyyli-6-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin tai 6-karbometoksi-1-hydroksimetyyli-5-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin valmista-

15 minen

5-karbometoksi-6-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)-metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin (0,34 g, 0,87 mmol) liuokseen metyleenikloridissa (25 ml) lisättiin vesipitoista 5
20 M formaldehydiä (1,7 ml, 8,5 mmol). Seosta ravisteltiin 3 minuutin ajan. Kun orgaaninen liuos oli kuivattu Na_2SO_4 :llä ja haihdutettu alennetussa paineessa saatiin punaista siirappia
25 (0,36 g, 100%). Tuote koostui pääasiallisesti otsikon toisen yhdisteen strukturaalisesta isomeeristä sekä pienistä määristä lähtömateriaalia.

NMR-tiedot on annettu jäljempänä.

Esimerkki I 4

30 5-karbometoksi-kloorimetyyli-6-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin tai 6-karbometoksi-1-kloorimetyyli-5-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin valmista-
35 minen

- 5-karbometoksi-1-hydroksimetyyli-6-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin ja 6-karbometoksi-1-hydroksimetyyli-5-metyyli-2-[[3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin (0,36 g, 0,87 mmol) liuokseen asetonitriilissä (20 ml) jäädytettiin -20°C:een. Lisättiin tionyylikloridia (0,066 ml, 0,90 mmol) ja trietyyliamiinia (0,10 g, 1,0 mmol) mainitussa järjestyksessä tiipoittain. Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa viiden minuutin ajan ja haihdutettiin sitten alennetussa paineessa.
- 10 Jäämä kromatografoitiin silikageelillä (20 g) käyttämällä etyyliasetaatin ja metyleenikloridin seosta eluenttina. Etyyliasetaatin määrää lisättiin kromatografoinnin aikana. Tuote 0,16 g (43%) koostui pääsiallisesti vain toisesta strukturaalisesta isomeeristä.
- 15 NMR-tiedot on annettu jäljempänä.

TAULUKKO 2

20 Esim. Liuotin NMR-tiedot δ ppm

I 1 CDCl₃ 2,60 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 3,90 (s, 3H),
3,95 (s, 3H), 4,8-5,1 (m, 2H), 5,70 (d,
1H), 6,10 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,40 (s,
1H)
7,90 (d, 1H), 8,10 (s, 1H).

I 2 CDCl₃ 2,66 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,90 (s, 3H),
3,91 (s, 3H), 4,91 (d, 1H), 5,02 (d, 1H),
6,23 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,80 (d, 1H),
7,39 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (s, 1H).

I 3 CDCl₃ 2,75 (s, 3H), 3,8-4,0 (m, 9H), 4,7-5,1 (m,
2H), 5,75 (d, 1H), 6,10 (d, 1H),
6,75 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,90 (d, 1H),
8,30 (s, 1H).

I 4 CDCl_3 2,79 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,91 (s, 3H),
3,93 (s, 3H), 4,90 (d, 1H), 5,02 (d, 1H),
6,23 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,80 (d, 1H),
7,39 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H).

5

TAULUKKO 3

10 Kaavaan I sisältyvistä yhdisteistä annetaan esimerkkejä seuraavassa taulukossa.

				Saanto		Tunn.	Huomaut.
Esim.		R^1	R^2	M	%	tied.	
15	1	CH_3	C(O)CH_3	Na^+	27	NMR	Erill. isomeeri
		tai					
		C(O)CH_3	CH_3				
20	2	CH_3	C(O)OCH_3	Na^+	6	NMR	Erill. isomeeri
		tai					
		C(O)OCH_3	CH_3				
25	3	C(O)CH_3	CH_3	Na^+	-	-	Erill. isomeeri
		tai					
		CH_3	C(O)CH_3				
30	4	C(O)OCH_3	CH_3	Na^+	-	-	Erill. isomeeri
		tai					
		C(O)OCH_3	CH_3				

35

5 CH_3 C(O)CH_3 Na^+ - - Isomeeri-

C(O)CH_3 CH_3 seos

5

6 CH_3 C(O)OCH_3 Na^+ - - Isomeeri-

C(O)OCH_3 CH_3 seos

10

Paras tällä hetkellä tunnettu tapa toteuttaa tämä keksintö on käyttää esimerkin 2 mukaista yhdistettä.

Tämän keksinnön mukaista yhdistettä aktiivisena aineena sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia kuvataan seuraavin koostumuksin.

Siirappi

Siirappi, joka sisälsi 1 % (paino per tilavuus) aktiivista ainetta valmistettiin seuraavista aineosista:

Esimerkin 1 mukainen yhdiste	1,0 g
Sokeri, jauhe	30,0 g
Sakkariini	0,6 g
Glyseroli	5,0 g
Maustavat aineet	0,05 g
Etanoli 96 %	5,0 g
Tislattu vesi q.s. lopulliseen tilavuuteen	100 ml

Sokeri ja sakkariini liuotettiin 60 g:aan lämmintä vettä. Jäähdyttämisen jälkeen aktiivinen yhdiste lisättiin sokeriliuokseen ja samoin glyseroli ja maustavat aineet, jotka oli liuotettu etanoliin. Seos laimennettiin vedellä lopulliseen tilavuuteen 100 ml.

35

Enteerispäällysteiset tabletit

Valmistettiin 20 mg aktiivista ainetta sisältävä enteerispäällysteinen tabletti seuraavista aineosista:

5 I

Esimerkin 2 mukainen yhdisteseos	200 g
Laktoosi	700 g
Metyylliselluloosa	6 g
Polyvinyylipyrrolidoni ristikoll.	50 g
10 Magnesiumstearaatti	15 g
Natriumkarbonaatti	6 g
Tislattu vesi	q.s.

II

15 Selluloosa-asetaatiftalaatti	200 g
Setyylialkoholi	15 g
Isopropanooli	2000 g
Metyleenikloridi	

20

I Esimerkin 1 mukainen yhdiste, jauhe, sekoitettiin laktoosiin ja granuloitiin metyylliselluloosan ja natriumkarbonaatin vesiliuoksen kanssa. Märkä massa painettiin seulan läpi ja granulaatti kuivattiin uunissa. Kun granulaatti oli kuivunut se sekoitettiin polyvinyylipyrrolidoniin ja magnesiumstearaattiin. 25 Kuiva seos puristettiin tablettiytimiksi (10000 tablettia), joista jokainen sisälsi 20 mg aktiivista aineosaa, tabletointikoneessa läpimitaltaan 6 mm lävistyslaitteella.

30 II Selluloosa-asetaatiftalaatin ja setyylialkoholin liuokseen isopropanoli/metyleenikloridissa sumutettiin tablettien päälle Accela Cota® Manesty -päällystyslaitteella. Lopullisen tabletin painoksi tuli 110 mg.

35

Intravenoosia antoa varten tarkoitettu liuos

Valmistettiin parenteraalinen koostumus intravenoosia käyttöä varten, 4 ml aktiivista yhdistettä per ml, seuraavista aineosista:

Esimerkin 2 mukainen yhdiste	4 g
Steriiliä vettä lopulliseen tilavuuteen	1000 ml

10

Aktiivinen aineosa liuotettiin veteen lopulliseen tilavuuteen 1000 ml. Liuos suodatettiin 0,22 μ m suodattimen läpi ja jaettiin 10 ml steriileihin ampulleihin välittömästi. Ampullit suljettiin tiiviisti.

15

Tabletit

30 mg aktiivista ainetta sisältävät tabletit valmistettiin seuraavista aineosista:

20	Esimerkin 3 taulukon 3 yhdiste	300 g
	Laktoosi	700 g
	Mettyyliselluloosa	6 g
	Polyvinyylipyrrolidoni, ristisill. (PVP-XL)	62 g
	Dinatriumvetyfosfaatti	2 g
25	Magnesiumstearaatti	30 g
	Puhdistettu vesi	q.s.

Aktiivinen yhdiste sekoitettiin laktoosin kanssa ja osan PVP-XL kanssa ja granuloitiin mettyyliselluloosan ja dinatriumvetyfosfaatin liuoksen kanssa. Märkä massa painettiin seulan läpi ja kuivattiin leijukerroskuivaimessa. Kun oli lisätty magnesiumstearaatti ja loppu PVP-XL ja sekoitettu, lääkeaineseos puristettiin tableteiksi, joiden keskimääräinen paino oli 110 mg jokaisen tabletin sisältäessä aktiivista yhdistettä 30 mg.

35

Enteerispäällysteiset tabletit

500 g yllä mainitun kaltaisia tabletteja päällystettiin enteerisellä päällysteellä. Koostumukseltaan alla näkyvän kaltaista liuosta sumutettiin tablettien pintaan leijukerroslaitteessa

5 Wurster-päällystystekniikan avulla.

Päällystysliuos:

	Selluloosa-asetaatiftalaatti	40 g
10	Setyylialkoholi	2 g
	Isopropanoli	400 g
	Dikloorimetaani	400 g
	Lopullinen tabletti painoi 117 mg.	

15 Peräpuikot

valmistettiin peräpuikot seuraavista aineosista saumausmenetelmällä. Jokainen peräpuikko sisälsi aktiivista yhdistettä 40 mg.

20	Esimerkin 4 taulukon 3 mukainen yhdisteseos	4 g
	Witepsol H-15	180 g

Aktiivisen yhdisteen seos sekoitettiin homogeenisesti Witepsol H-15 kanssa lämpötilan ollessa 41°C. Sulalla massalla täytettiin esivalmiit peräpuikkomuottipakkaukset 1,84 g peräpuikoiksi. Jäähdyttämisen jälkeen pakkaukset kuumasaumattiin. Jokainen peräpuikko sisälsi aktiivista yhdistettä 40 mg.

Juuri ennen käyttöä aktiivinen aineosa liuotettuna 10 ml:aan steriiliä vettä siirrettiin 100 ml:aan normaalia suolaliuosta infuusiota varten kokonaistilavuuden ollessa noin 110 ml. Liuos annetaan intravenoosian infuusiona noin 30 minuutin aikana.

Siirappi

Valmistettiin 1 % aktiivista ainetta sisältävä siirappi seuraavista aineosista:

5	Esimerkin 3 taulukon 3 yhdiste	1,0 g
	Sokeri, jauhe	30,0 g
	Sakkariini	0,6 g
	Maustavat aineet	0,05 g
10	Etanoli 96 %	5,0 g
	Puhdistettu vesi q.s. lopulliseen tilavuuteen	100 ml

Sokeri ja sakkariini liuotettiin 60 g:aan lämmintä vettä. Jäähdyttämisen jälkeen aktiivinen yhdiste lisättiin sokeriliuokseen ja sitten lisättiin etanoliin liuotetut maustavat aineet. Seos laimennettiin vedellä lopulliseen tilavuuteen 100 ml.

Intravenoosia intramuskulaarista injeksiota varten tarkoitettu
20 liuos

Esimerkin 1 mukainen yhdiste 60 g
Vettä injektointia varten lopulliseen tilavuuteen 1000 ml

25 Aktiivinen aineosa liuotettiin veteen lopulliseen tilavuuteen 1000 ml. Liuos suodatettiin 0,22 μ m suodattimen läpi ja jaettiin aseptisesti 1 ml steriileihin ampulleihin. Ampullit suljettiin tiiviisti.

30 Intravenoosia infuusiota varten tarkoitettu koostumus

Esimerkin 2 mukaista steriiliä yhdistettä 60 mg
Steriilit ruiskesäiliöt ja sulkiijat

35 Steriili aktiivinen yhdiste, 60 mg, annosteltiin 10 mg steriileihin ruiskesäiliöihin. Säiliöt suljettiin steriileillä

kumisilla sulkijoilla. Vokale-täyttöoperaatio suoritettiin aseptisissa olosuhteissa steriilillä valmistusalueella vertikaalisessa laminaarivirrassa.

5 Biologiset vaikutukset

Jodioton vaikutukset kilpirauhaseen

Kaavan I mukaisen tämän keksinnön yhdisteen vaikutusta kilpirauhasen jodiottoon mitattiin ^{125}I -akkumuloitumisena kilpirauhasessa, jonka sai aikaan keksinnön mukaisten yhdisteiden metaboloitumisen aikaan saama aktiivinen yhdiste.

15 ^{125}I -akkumuloitumisen vaikutus kilpirauhasessa

^{125}I -akkumuloitumista kilpirauhasessa tutkittiin urospuolisilla Sprague-Dawley -rotilla, jotka eivät saaneet ravintoa 24 tuntiin ennen koetta. Koemenettely, jonka ovat kehittäneet Searle, C. E. et al, (Biochem J 47:77-81, 1950) oli seuraavanlainen:

Koesubstanssit, jotka oli suspensoitu 0,5 % puskuroituun (pH 9) metoseliin annettiin oraalisesti letkulla määrän ollessa 5 ml/kg ruumiipaino. Yhden tunnin kuluttua annettiin ^{125}I (300 kBq/kg, 3 ml/kg) intraperitonaaliruiskeella. Neljä tuntia ^{125}I -annon jälkeen eläimet lopetettiin CO_2 :lla ja niistä otettiin veri. Kilpirauhanen ja osa ruokatorvea dissekoitiin ja pantiin pieneen koeputkeen radioaktiivisuusanalyysiä varten gammalaskimella (LKB-Wallac, malli 1282 Compugamma). Prosentuaalinen inhibitio laskettiin kaavasta $100 (1 - T/P)$, jossa T ja P ovat keskimääräinen radioaktiivisuus kilpirauhasessa eläimillä, jotka saivat testiainetta ja eläimillä, jotka saivat lumelääkettä (puskuroitu metoseeli). Statistisesti merkittävä ero testiaine- ja plasebo-käsitellyillä eläimillä tutkittiin Mann-

Whitney U-testillä (two-tailed). $P < 0,05$ katsottiin merkittäväksi.

Biologisten kokeiden tulokset

5 Taulukko 4 tuo esiin keksinnön mukaisista yhdisteistä saatuja testituloksia.

Taulukko 4 Biologisen testin tulokset

10 Testiyhdiste (eläinten lukumäärä)	Prosentuaalinen inhiboituminen 400 μ mol/kg 125 I-otossa kilpirauhasessa
---	---

Esimerkkien 1, 3 ja 5

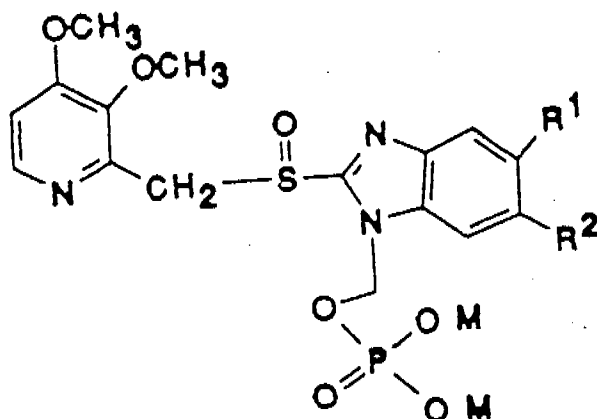
15 aktiivimetaboliitti (n=5)	-7
------------------------------	----

Esimerkkien 2, 4 ja 6

aktiivimetaboliitti (n=5)	0
---------------------------	---

Patenttivaatimukset

1. Kaavan I yhdisteet:



I

jossa R^1 ja R^2 , jotka ovat erilaiset, ovat metyyli, $-C(O)-CH_3$ tai $-C(O)-OCH_3$, ja joko R^1 tai R^2 on aina metyyli ja M on fysiologisesti hyväksyttävä vastakationi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että M on Na, K, Ag tai trialkyyliammonium.

3. Patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että ne ovat fosforihapon [5-asetyyli-6-metyyli-2-[[[(3,4-di-metoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metyyliesterin, dinatriumsuolan ja fosforihapon, [6-ase-tyyli-5-metyyli-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]-sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metyyliesterin dinatriumsuolan seos.

4. Patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että ne ovat fosforihapon [5-karbometoksi-6-metyyli-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metyyliesterin, dinatriumsuolan ja fosforihapon [6-karbometoksi-5-metyyli-2-[[[(3,4-dimetoksi-2-

ridinyyli)metyyli]-sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metyyliesterin dinatriumsuolan seos.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u
5 siitä, että se on fosforihapon (5-asetyyli-6-metyyli-2-[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metyyliesterin dinatriumsuolan seos.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u
10 siitä, että se on fosforihapon [6-asetyyli-5-metyyli-2-[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metyyliesterin dinatriumsuola.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u
15 siitä, että se on fosforihapon [5-karbometoksi-6-metyyli-2-[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metyyliesterin dinatriumsuola.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u
20 siitä, että se on fosforihapon [6-karbometoksi-5-metyyli-2-[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metyyliesterin dinatriumsuola.

9. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se
25 sisältää aktiivisena aineosana patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste käytettäväksi terapeuttisesti.

30

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste käytettynä estämään mahahappoeritystä nisäkkäillä ihminen mukaanlukien.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste käytettynä hoitamaan gastrointestinaalisia inflammatorisia tauteja nisäkkäillä
35 ihminen mukaanlukien.

13. Menetelmä ehkäistä mahahappoeritystä antamalla nisäkkäälle, ihminen mukaan lukien, patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä.

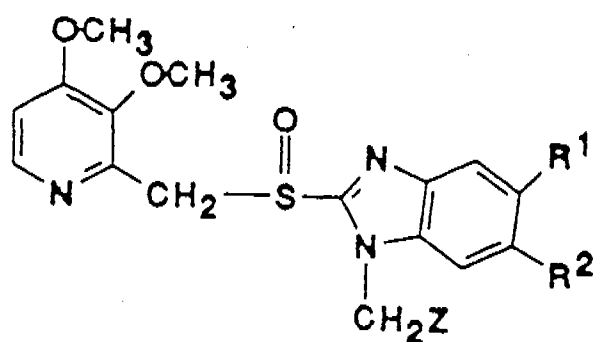
14. Menetelmä hoitaa gastrointestinaalisia inflammatorisia tauteja antamalla nisäkkäälle, ihminen mukaan lukien, patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö valmistettaessa lääke, joka inhiboi mahahappoeritystä nisäkkäällä ihmisen mukaan lukien.

16. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen käyttö valmistettaessa lääke, joka hoitaa gastrointestinaalisia inflammatorisia tauteja nisäkkäällä ihminen mukaan lukien.

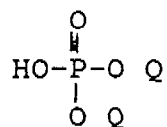
17. Menetelmä valmistaa patenttivaatimuksen 1 kaavan I mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan II yhdiste



II

jossa R^1 ja R^2 ovat samat kuin määritetään kaavassa I, ja Z on halogeeni kuten Cl, Br tai I tai funktionaalisesti vastaava ryhmä, saatetaan reagoimaan kaavan III yhdisteen kanssa:



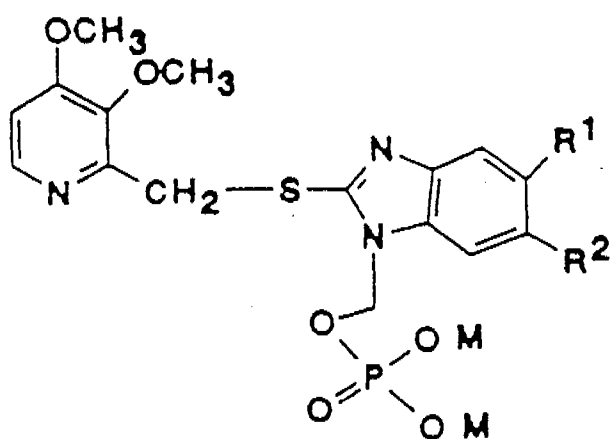
III

5

jossa Q on vastaioni kuten Na^+ , K^+ , Ag^+ tai trialkyyl ammonium, tai

b) kaavan IV yhdiste

10



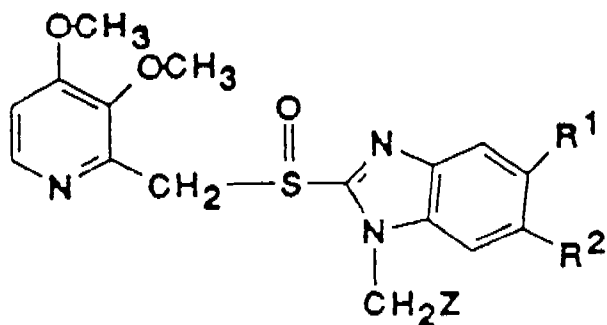
IV

20

jossa R^1 , R^2 ja M ovat samat kuin annettiin, hapetetaan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste.

18. Kaavan II yhdiste

30



II

35

jossa R^1 ja R^2 ovat samat kuin määritetään kaavassa I, ja Z on halogeeni kuten Cl, Br tai I tai funktionaalisesti vastaava ryhmä.

- 5 19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 ovat samat kuin määritetään yllä ja Z on Cl tai OH.