

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 913036 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 913036

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D401/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 20.12.1989

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 20.06.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 20.06.1991

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 20.12.1989 PCT/SE1989/000741
Internationell ansökan - International
application

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

22.12.1988 SE 8804628

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Aktiebolaget Hässle, 431 83 Mölndal, Sverige, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Brändström, Arne Elof, Sverige, SVERIGE, (SE)

2 • Lindberg, Per Lennart, Sverige, SVERIGE, (SE)

3 • Starke, Carl Ingemar, Sverige, SVERIGE, (SE)

4 • 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

Terapeutisesti aktiivinen substituoitu bentsimidatsoli ja menetelmä sen valmistamiseksi

Terapeutiskt aktiv substituerad benzimidazol och förfarande för dess framställning

Terapeuttisesti aktiivinen substituoitu bentsimidatsoli ja menetelmä sen valmistamiseksi

5 Patenttikuvaus

Keksinnön ala

Tämän keksinnön kohteena on tarjota käyttöön uusi yhdiste ja sen terapeuttisesti hyväksyttävät suolat, jotka inhiboivat ulkoisesti tai sisäisesti stimuloitunutta mahahapon eritystä ja sitä voidaan siten käyttää maha- tai pohjukaissuolihaavan ehkäisyssä tai hoidossa.

Tämä keksintö liittyy myös tämän keksinnön mukaisen yhdisteen ja erityisesti sen terapeuttisesti hyväksyttävien suolojen käyttöön mahahapon erityksen inhiboimiseksi nisäkkäissä, ihminen mukaanlukien. Tämän keksinnön mukaista yhdistettä voidaan laajemmassa mielessä käyttää nisäkkäillä, ihmiset mukaan lukien, esiintyvien gastrointestinaalisten tulehdussairauksien ja mahahappoon liittyvien sairauksien, kuten mahakattarrin, mahahaavan, pohjukaissuolihaavan, refluksin aiheuttaman ruokatorventulehduksen ja Zollinger-Ellisonin oireyhtymän, ehkäisy- ja hoitotarkoituksiin. Tätä yhdistettä voidaan lisäksi käyttää muiden sellaisten gastrointestinaalisairauksien hoitoon, joissa mahahapon eritykseen kohdistuva vastustava vaikutus on haluttua, esimerkiksi potilaissa, joilla on gastriinia erittävä kasvain ja potilaissa, joilla on äkillinen gastrointestinaalialueen yläosan verenvuoto. Sitä voidaan käyttää myös tehohoidossa oleville potilaille ja ennen leikkausta ja leikkauksen jälkeen happoaspiraation ja stressimahahaavan ehkäisemiseksi. Tämän keksinnön mukaista yhdistettä voidaan voidaan myös käyttää nisäkkäiden, ihmiset mukaan lukien, tulehduksellisten sairaustilojen hoitoon tai ennaltaehkäisyyn erityisesti niissä tapauksissa, joihin liittyy lysotsymaalisia entsyymejä. Sairaustilat,

jotka erityisesti voidaan mainita, ovat nivelreuma ja kihti. Tämä yhdiste voi myös olla käyttökelpoinen luun metaboliaan liittyviin sairauksiin sekä glaukooman hoitoon.

- 5 Tämä keksintö liittyy myös tämän keksinnön mukaista yhdistettä tai sen terapeuttisesti hyväksyttävää suolaa aktiivisena ainesosanaan sisältäviin farmaseuttisiin koostumuksiin. Vielä yksi tämän keksinnön kohteista liittyy tämän uuden yhdisteen valmistusmenetelmiin, tämän keksinnön mu-
 10 kaisen yhdisteen valmistuksessa esiintyviin uusiin väli-
 tuotteisiin ja aktiivisen yhdisteen käyttöön edellämaittua lääketieteellistä käyttöä varten tarkoitettujen farmaseuttisten koostumusten valmistamiseen.
- 15 Tämän keksinnön erityisenä päätavoitteena on saada käyttöön korkean biologisen hyötyosuuden omaava yhdiste. Tämän keksinnön mukaisella yhdisteellä on myös huomattavat säilyvyysominaisuudet neutraalissa pH:ssa ja suuri tehokkuus mahahapon erityksen inhibitiossa. Biologinen hyötyosuus
 20 määritellään osuutena tai prosentuaalisena osuutena annetusta yhdisteen annoksesta, joka absorboituu muuttumattomana systeemiseen vereen. Tehokkuus määritellään tässä patenttihakemuksessa ED₅₀-arvona.
- 25 Tekniikan taso ja keksinnön tausta
 Mahahapon erityksen inhiboimiseen tarkoitettuja bentsimidatsolijohdannaisia kuvataan useissa patenttiasia-
 kirjoissa. Näistä voidaan mainita GB 1 500 043, GB 1 525
 958, US 4 182 766, US 4 255 431, US 4 599 347, EP 124 495,
 30 US 4 555 518, US 4 727 150, US 4 628 098, EP 208 452 ja
 Derwent-tiivistelmä 87-294449/42. Bentsimidatsolijohdannaiset, joita on ehdotettu käytettäväksi erityisten
 gastrointestinaalisten tulehdustautien hoidossa tai ennal-
 taehkäisyssä kuvataan patenttihakemusjulkaisussa
 35 US-4 539 465.

Keksintö

Tekniikan tason esityksessä kuvatut yhdisteet ovat edellä esitetyn tarkastelun mukaan tehokkaita hapon erityksen
 5 inhibiittoreita ja ne ovat siten käyttökelpoisia ulkuksia vastaan kohdistuvina yhdisteinä. Jotta tämän tyyppisten yhdisteiden käyttökelpoisuutta voitaisiin vielä parantaa, on ollut haluttua nostaa biologista hyötyosuutta suuremaksi, mutta yhdisteiden tulisi kuitenkin mahahapon erityksen
 10 inhibitiotehokkuudeltaan olla korkeatasoisia ja niiden kemiallisen pysyvyyden neutraalissa pH:ssa tulisi olla huomattavan suuri.

On tunnettua, että testatuilla 2-[(2-pyridinyylimetyyli)-
 15 sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoleilla esiintyy suurta vaihtelua biologisen hyötyosuuden sekä tehokkuuden ja pysyvyyden suhteen ja on vaikea tunnistaa yhdisteitä, joilla olisi kaikki nämä kolme edullista ominaisuutta. Tekniikan tasosta ei ole apua tämän ominaisuusyhdistelmän omaavien yhdisteiden hankkimiseksi käyttöön.
 20

On havaittu, että tämän keksinnön mukaisella yhdisteellä on erittäin suuri biologinen hyötyosuus ja tämä yhdiste on vielä hyvin tehokas mahahapon erityksen inhibiittori ja
 25 sillä on huomattava kemiallinen pysyvyys neutraalissa pH:ssa olevassa liuoksessa. Tämän keksinnön mukaista yhdistettä voidaan siten käyttää edellä mainittuihin oireisiin nisäkkäillä, ihminen mukaan lukien.

30 Tämän keksinnön mukainen yhdiste on 5-kloori-2-[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli)-1H-bentsimidatsoli (yhdiste I) ja tämän fysiologisesti hyväksyttävät suolat.

35 Tämän keksinnön mukaisella yhdisteellä on asymmetrinen

keskus rikkiatomissa, ts. se esiintyy kahtena optisena isomeerina (enantiomeerina). Sekä puhtaat enantiomeerit, raseemiset seokset (50% kumpaakin enantiomeeria) ja näiden kahden erilaisia määriä sisältävät seokset kuuluvat tämän
 5 keksinnön suojapiiriin. Myös yksi synteesivälituote ja valmistusmenetelmä kuuluvat tähän suojapiiriin.

Valmistus

Tämän keksinnön mukainen yhdiste voidaan valmistaa seuraavan menetelmän mukaisesti.
 10

Hapetetaan 5-kloori-2[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli) metyyli]-tio-1H-bentsimidatsolia (yhdiste II), jolloin saadaan tämän keksinnön mukaista yhdistettä. Tämä hapetus
 15 voidaan suorittaa hapetinta, kuten typpihappoa, vetyperoksidia, (vaihtoehtoisesti vanadiiniyhdisteiden läsnäollessa) perhappoja, perestereitä, otsonia, dityppitetraoksidia, jodosobentseeniä, N-halogeenisukkinimidiä, 1-klooribentsotriatsolia, t-butyylhypokloriittia, diatsabisyklo[2,2,2]-oktaanibromikompleksia, natriummetaperjodaattia, seleenidioksidia, mangaanidioksidia, kromihappoa, ceriumammoniumnitraattia, bromia, klooria ja sul-
 20 furyylikloridia. Hapetus tapahtuu tavallisesti liuotimessa, kuten halogenoiduissa hiilivedyissä, alkoholeissa, eettereissä tai ketoneissa.
 25

Hapetus voidaan myös suorittaa entsyymaattisesti käyttäen hapettavaa entsyymiä tai mikrobiologisesti käyttäen sopivaa mikro-organismia.
 30

Prosessiolosuhteista ja lähtömateriaaleista riippuen tämän keksinnön mukainen yhdiste saadaan joko neutraalissa tai suolamuodossaan. Sekä neutraali yhdiste että tämän suolat kuuluvat tämän keksinnön suojapiiriin. Siten voidaan saada
 35 emäksisiä, neutraaleja tai sekasuoloja sekä hemi-, mono-,

seskvi- tai polyhydraatteja.

Edustavia esimerkkejä tämän keksinnön mukaisista alkali-suoloista ovat sen suolat $\text{Li}^+:\text{n}$, $\text{Na}^+:\text{n}$, $\text{K}^+:\text{n}$, $\text{Mg}^{2+}:\text{n}$, $\text{Ca}^{2+}:\text{n}$ ja $\text{N}^+(\text{R})_4:\text{n}$ kanssa, jossa R on (1 - 4 -C)-alkyyli. Erityisen edullisia ovat Na^+ -, Ca^{2+} - ja Mg^{2+} -suolat. Erityisen edullisia ovat Na^+ - ja Mg^{2+} -suolat. Nämä suolat voidaan valmistaa antamalla yhdisteen reagoida emäksen kanssa, joka kykenee vapauttamaan halutun kationin.

10

Esimerkkejä näitä kationeja vapauttamaan kykenevistä emäksistä ja esimerkkejä reaktio-olosuhteista annetaan jäljempänä.

15 a) Suolat, joissa kationi on Li^+ , Na^+ tai K^+ valmistetaan käsittelemällä tämän keksinnön mukainen yhdiste LiOH :lla, NaOH :lla tai KOH :lla vesipitoisessa tai vedettömässä mediumissa tai LiOR :llä, LiNH_2 :lla, LiNR_2 :lla, NaOR :lla, NaNH_2 :lla, NaNR_2 :lla, KOR :lla, KNH_2 :lla tai KNR_2 :lla, jossa
20 R on alkyyli-ryhmä, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia, vedettömässä mediumissa.

b) Suolat, jossa kationi on Mg^{2+} tai Ca^{2+} , valmistetaan käsittelemällä tämän keksinnön mukaista yhdistettä
25 $\text{Mg}(\text{OR})_2$:lla, $\text{Ca}(\text{OR})_2$:lla tai CaH_2 :lla, jossa R on alkyyli-ryhmä, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia, vedettömässä liuottimessa kuten alkoholissa (vain alkoholaattien ollessa kyseessä), ts. ROH :lla, tai eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa.

30

Saadut rasemaatit voidaan erottaa puhtaiksi enantiomeereiksi. Tämä voidaan suorittaa tunnettujen menetelmien mukaisesti, esimerkiksi raseemisista diastereomeerisistä suoloista kromatografiaa tai jakokiteytystä käyttäen.

35

Välituotteita koskevissa esimerkeissä kuvatut lähtö-
materiaalit voidaan saada käyttöön sinänsä tunnetuilla
menetelmillä.

- 5 Kliinistä käyttöä varten tämän keksinnön mukainen yhdiste
formuloidaan farmaseuttiseksi formulaatioiksi, jotka on
tarkoitettu annettaviksi suun tai peräsuolen kautta tai
parenteraalista tai muuta antotapaa käyttäen. Farmaseut-
tinen formulaatio sisältää tämän keksinnön mukaisen yhdis-
teen tavallisesti yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän
10 kantaja-aineen kanssa. Kantaja-aine voi olla kiinteän,
puolikiinteän, nestemäisen laimentimen tai kapselin muo-
dossa. Nämä farmaseuttiset valmisteet ovat vielä yksi
tämän keksinnön kohde. Tavallisesti aktiivisen yhdisteen
15 määrä on alueella 0,1 - 95 paino-% valmisteesta, alueella
0,2 - 20 paino-% parenteraaliseen käyttöön tarkoitetuissa
valmisteissa ja alueella 1 - 50 paino-% suun kautta annet-
taviksi tarkoitetuissa valmisteissa.
- 20 Suun kautta annettavien annosyksikköjen muodossa olevia
tämän keksinnön mukaista yhdistettä sisältäviä farmaseut-
tisia formulaatioita valmistettaessa valittu yhdiste voi-
daan sekoittaa kiinteään, hienojakoiseen kantaja-ainee-
seen, kuten laktoosiin, sakkaroosiin, sorbitoliin, manni-
25 toliin, tärkkelykseen, amylopektiiniin, selluloosa-
johdannaisiin, gelatiiniin tai muihin yhdisteisiin, esi-
merkiksi natriumin, kaliumin, kalsiumin, magnesiumin ja
muiden tällaisten aineiden karbonaatteihin, hydroksideihin
ja oksideihin sekä liukuaineisiin, kuten magnesium-
30 stearaattiin, natriumstearyylifumaraattiin ja polyetylee-
niglykolivahoihin. Seos rakeistetaan tai puristetaan tab-
leteiksi. Rakeet ja tabletit voidaan päällystää mahahap-
poon liukenemattomalla päällysteellä, joka suojaa aktii-
vistä yhdistettä hapon katalysoimalta hajoamiselta sinä
35 aikana, jonka annosteltu lääkemuoito viipyy mahassa. Maha-

- happoon liukenemattomaksi päällysteeksi valitaan jokin farmaseuttisesti hyväksyttävistä mahahappoon liukenemattoman päällysteen valmistukseen käytettävistä materiaaleista, esimerkiksi mehiläisvaha, shellakka tai jokin anionista kalvon muodostavista polymeereista, kuten selluloosa-asetaatiftalaatti, hydroksipropyylimetyyyliselluloosaftalaatti, osittain metyyliesteröidyt metakryylihappopolymeerit ja muut näitä aineita muistuttavat aineet, yhdessä sopivan pehmentimen kanssa, mikäli tämä on edullista.
- Päällysteeseen voidaan lisätä useita eri väriaineita, jotta erilaista aktiivista ainetta tai eri määrät aktiivista ainetta sisältävät tabletit tai rakeet voitaisiin erottaa toisistaan.
- Pehmeät gelatiinikapselit voidaan valmistaa käyttäen kapsелеita, jotka sisältävät seoksen, jossa on tämän keksinnön mukaista aktiivista yhdistettä ja kasviöljyä, rasvaa tai muuta sopivaa pehmeisiin gelatiinikapseleihin tarkoitettua kantaja-ainetta. Pehmeät gelatiinikapselit voidaan myös päällystää mahahappoon liukenemattomalla päällysteellä edellä kuvatulla tavalla. Kovat gelatiinikapselit voivat myös sisältää aktiivisen yhdisteen rakeita tai sen mahahappoon liukenemattomalla päällysteellä päällystettyjä rakeita. Kovat gelatiinikapselit voivat myös sisältää aktiivista yhdistettä yhdessä kiinteän hienojakoisen kantaja-aineen, kuten laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, mannitolin, perunatärkkelyksen, amylopektiinin, selluloosajohdannaisten tai gelatiinin kanssa. Kovat gelatiinikapselit voivat olla päällystettyjä mahahappoon liukenemattomalla päällysteellä edellä kuvatulla tavalla.
- Peräsuolen kautta annettavaksi tarkoitetut annosyksiköt voidaan valmistaa sellaisten peräpuikkojen muotoon, jotka sisältävät aktiivisen aineen neutraalirasvasta muodostuvaan perusaineeseen sekoitettuna tai ne voidaan valmistaa

- gelatiinista valmistettujen rektaalikapselin muotoon, joka sisältää aktiivisen aineen, joka on seoksena kasviöljyn, paraffiiniöljyn tai muun sopivan gelatiinirektaalikapsleihin tarkoitetun kantaja-aineen kanssa, tai ne voidaan valmistaa etukäteen valmistetun pienoisperäruiskeen muotoon tai ne voidaan valmistaa sellaisen kuivan pienoisperäruiskeformulaation muotoon, johon sopiva liuotin lisätään juuri ennen tämän antamista.
- 10 Oraaliseen annosteluun tarkoitetut nestemäiset valmisteet voidaan valmistaa lääkesiirappien tai suspensioiden muotoon, jotka sisältävät 0,2 - 20 paino-% aktiivista ainetta ja loppuosa koostuu sokerista tai sokerialkoholista ja etanolin, veden, glyserolin, propyleeniglykolin ja/tai
- 15 polyetyleeniglykolin seoksesta. Tällaiset nestemäiset valmisteet voivat haluttaessa sisältää väriaineita, maku- ja hajuaaineita, sakkariinia ja karboksimeetyyliselluloosaa tai muuta viskositeettiä lisäävää ainetta. Suun kautta annettaviksi tarkoitetut nestepreparaatit voidaan myös valmistaa kuivan jauheen muotoon, joihin ennen käyttöä lisätään sopiva liuotin.
- 20 Parenteraaliseen annosteluun tarkoitetut liuokset voidaan valmistaa tämän keksinnön mukaisen yhdisteen liuokseksi farmaseuttisesti hyväksyttävään liuottimeen, edullisesti konsentraatioon, joka on alueella 0,1 - 10 paino-%. Nämä liuokset voivat myös sisältää stabiloivia aineita ja/tai puskuroivia aineita ja ne voidaan valmistaa eri annosyksiköjä sisältäviksi ampulleiksi tai ruiskepulloiksi.
- 30 Parenteraaliseen annosteluun tarkoitetut liuokset voidaan myös valmistaa kuivaksi valmisteeksi, joihin ennen käyttöä lisätään sopiva liuotin ilman ennakkovalmisteluja.
- Aktiivisen aineen tyyppillinen päivittäisannos riippuu useista eri tekijöistä, kuten esimerkiksi kunkin potilaan

yksilöllisistä tarpeista, annostelutiestä ja sairaudesta. Yleensä aktiivisen aineen oraaliset ja parenteraaliset annokset ovat alueella 5 - 500 mg päivässä.

5 Tätä keksintöä kuvaavat seuraavat esimerkit

Esimerkki 1 5-kloori-2-[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)-
metyyli]sulfinyyli)]-1H-bentsimidatsolin valmistus
5-kloori-2-[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]tio]-1H-
-bentsimidatsoli (645 mg, 0,0019 moolia) liuotettiin 25
10 ml:aan CH_2Cl_2 :ta ja sekoitettiin 10 ml:aan H_2O :ta liuotet-
tuun NaHCO_3 een (323 mg, 0,0038 moolia). Sekoitettu seos
jäähdytettiin 0°C :een ja se käsiteltiin 6 ml:aan
 CH_2Cl_2 :ta liuotetulla MCPBA:lla (84-%:nen, 389 mg, 0,0019
moolia). Kun reaktio oli saanut jatkua 10 minuuttia, ker-
15 rokset erotettiin ja vesipitoinen kerros uutettiin
5 ml:lla CH_2Cl_2 :ta. Orgaaniset kerrokset yhdistettiin ja
uutettiin 20 ml:lla vettä, joka sisälsi NaOH:ta (154 mg,
0,038 moolia). Viimemainittu vesipitoinen kerros otettiin
talteen (jäljellä oleva CH_2Cl_2 tislattiin pois pyörö-
20 haihduttajassa) ja tämä käsiteltiin kahdella erällä
 HCOOCH_3 (2 x 118 μl , 0,0038 moolia).

Näin muodostunut kiinteä aine otettiin talteen, pestiin
pienellä tilavuudella jääkylmää vettä, ja tästä jäi jäl-
25 jelle 253 mg (38 %) puhdasta tuotetta valkeana jauheena.
Emäliuos uutettiin nopeasti 20 + 10 ml:lla CH_2Cl_2 :ta. Or-
gaaniset kerrokset yhdistettiin, kuivattiin MgSO_4 :n päällä
ja haihdutettiin, josta jäi jäljelle vaahtomaista ainetta,
joka CH_3CN :llä käsiteltäessä kiteytyi itsestään. Kiinteä
30 aine otettiin talteen, pestiin pienellä tilavuudella jää-
kylmää CH_3CN :ää ja tästä saatiin vielä 225 mg (34 %) puh-
dasta otsikon mukaista yhdistettä. NMR-koetulokset esite-
tään jäljempänä.

35 Esimerkki 2 5-kloori-2-[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)-

metyyli)sulfinyyli)]-1H-bentsimidatsolin natriumsuolan valmistus

Erotussuppiloon vietiin dikloorimetaaniin (100 ml) liuotettua 5-kloori-2-[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli)sulfinyyli)]-1H-bentsimidatsolia (4,1 g, 11,65 millimoolia) ja veteen (100 ml) liuotettua natriumhydroksidia (0,46 g, 11,5 millimoolia). Seosta ravisteltiin kunnes tasapainotila oli saavutettu, jonka jälkeen liuotinfaasit erotettiin. Vesiliuos pestiin dikloorimetaanilla (2 x 25 ml), jonka jälkeen se kylmäkuivattiin. Jäännös kiteytettiin uudelleen etyyliasetaatti/dietyylieetteri-seoksesta. Saanto: 3,7 g (86 %) otsikon mukaista yhdistettä. NMR-koetulokset on esitetty jäljempänä.

15 Taulukko 1

Koe	Liuotin	NMR-koetulokset δ ppm
1	CDCl ₃ (500 MHz)	3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.70 (d, 1H) 4.84 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.16 (d, 1H),
20	2	D ₂ O δ (D ₂ O, 4.82) 3.69 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.64 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.11 (d, 1H)

25

Synteesivälituotteiden valmistus

Esimerkki I 1. 3,4-dimetoksi-2-kloorimetyylypyridiinin valmistus

3,4-dimetoksi-2-hydroksimetyylypyridiiniä (0,34 g, 0,002 moolia) liuotettiin CH₂Cl₂:een (8 ml). CH₂Cl₂:een (2 ml) valmistettua COCl₂:ta (0,27 g, 0,00227 moolia) lisättiin seosta huoneenlämpötilassa samalla sekoittaen. 10 minuutin kuluttua seos neutraloitiin NaHCO₃:lla (5ml). Faasirt erotettiin, CH₂Cl₂-faasi pestiin NaCl-liuoksella, kuivattiin NaSO₄:n päällä ja haihdutettiin, josta saatiin haluttua

35

tuotetta (0,61 g, 88 %).

Esimerkki I 2. 5-kloori-2-[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli)-
metyyli]tio]-1H-bentsimidatsoli

5 2-kloorimetyyli-3,4-dimetoksi-2-pyridiinihydrokloridi (896
mg, 0,004 moolia) liuotettiin 25 ml:aan MeOH:ta ja käsi-
teltiin 1,5 ml:aan H₂O:ta liuotetulla NaOH:lla (390 mg,
0,008 moolia). Tähän lisättiin 5-kloori-2-merkaptio-1H-
bentsimidatsolia (812 mg, 0,0044 moolia) ja tulokseksi
10 saadun seoksen annettiin reagoida 2 h huoneenlämmössä.
Liuos haihdutettiin ja jäännös partitioitiin liuosten kes-
ken, jotka olivat 50 ml:n erä 2,5-%:sta NaOH:ta ja 75 ml:n
erä CH₂Cl₂:ta. Vesipitoinen kerros erotettiin ja uutettiin
kahteen kertaan 25 ml:lla CH₂Cl₂:ta. Orgaaniset kerrokset
15 yhdistettiin, pestiin 25 ml:lla H₂O:ta, kuivattiin MgSO₄:n
päällä ja liuotin haihdutettiin.

Raakatuote trituroitiin noin 5 ml:lla NH₃:lla kyllästettyä
EtOAc:ta. Kiinteä aine otettiin talteen ja emäliuos käsi-
20 teltiin uudelleen ja näin saatiin 650 mg (48 %) otsikon
mukaista yhdistettä valkeahkona jauheena.

Tämä esimerkin mukaisen lähtöaineena käytetyn yhdisteen
tunnistustiedot on esitetty taulukossa 2.

25

Taulukko 2

Koe	Liuotin	NMR-koetulokset δ ppm (500 MHz)
1-2	CD ₂ Cl ₂	3.96 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 30 7.48 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 8.31 (d, 1H).

Tällä hetkellä tunnettu tämän keksinnön paras suoritustapa
on käyttää kaavan I mukaisen yhdisteen natriumsuolaa, joka
35 siten on esimerkissä 2 kuvattu yhdiste.

Seuraavissa formulaatioissa kuvataan tämän keksinnön mukaista yhdistettä aktiivisena ainesosanaan sisältäviä farmaseuttisten preparaatteja

5

Lääkesiirappi

Lääkesiirappi, joka sisälsi 1 paino-% aktiivista ainetta, valmistettiin seuraavista aineksista

	Esimerkin 1 mukainen yhdiste	1,0 g
10	Sokeri, hienojakoinen	30,0 g
	Sakkariini	0,6 g
	Glyseroli	5,0 g
	Haju- ja makuaine	0,05 g
	Etanoli 96 %	5,0 g
15	Täytetään tislatusella vedellä	100 ml:ksi

Sokeri ja sakkariini liuotettiin 60 g:aan lämmintä vettä. Kun sokeriliuos oli jäähtynyt, siihen lisättiin aktiivinen yhdiste ja tähän lisättiin glyseroli ja etanoliin liuotettu haju- ja makuaineiden liuos. Seos laimennettiin vedellä 100 ml:n lopulliseen tilavuuteen.

Mahahappoon liukenemattomat tabletit
Mahahappoon liukenemattomat tabletit, jotka sisälsivät 50 mg aktiivista yhdistettä, valmistettiin seuraavista aineksista.

	I Esimerkin I mukainen yhdiste	500 g
	Mg-suolana	
30	Laktoosi	700 g
	Mettyyliselluloosa	6 g
	Ristisidottu polyvinyyli pyrrolidoni	50 g
	Magnesiumstearaatti	15 g
	Natriumkarbonaatti	6 g
35	Tislattu vesi	q.s.

II Selluloosa-asetaatti-ftalaatti	200 g
Setyylialkoholi	15 g
Isopropanoli	2000 g
Metyleenikloridi	2000 g

5

I Esimerkin 1 mukainen yhdiste, jauhe, sekoitettiin laktoosiin ja rakeistettiin metyyliiselluloosan ja natriumkarbonaatin vesiliuoksella. Kosteaa massa puristettiin seulan läpi ja granulaatti kuivatettiin uunissa. Kuivatuksen jälkeen granulaattiin sekoitettiin polyvinyylipyrrolidonia ja magnesiumstearaattia. Kuiva seos puristettiin tablettipuristimessa tablettiytimiksi (10 000 tablettia), joista kukin tabletti sisälsi 50 mg aktiivista ainetta, käyttäen 7 mm:n läpimittaisia painimia.

15

II Isopropanoli/metyleenikloridi-seokseen valmistettu selluloosa-asetaatti-ftalaatin ja setyylialkoholin liuos sumutettiin I-tablettien pinnalle Accela Cota[®], Manesty, päällystyslaitteessa. Tablettien lopulliseksi painoksi saatiin 110 mg.

20

Suonensisäisesti annettava liuos

Suonensisäiseen käyttöön tarkoitettu parenteraalinen formulaatio, joka sisälsi 4 mg aktiivista yhdistettä millilitraa kohti, valmistettiin seuraavista ainesosista.

25

Esimerkin 2 mukainen yhdiste	4 g
Steriiliä vettä lopputilavuuteen	1000 ml

30 Aktiivinen yhdiste liuotettiin veteen 1000 ml:n lopputilavuuteen. Liuos suodatettiin 0,22 µm:n suodattimen läpi ja se jaettiin välittömästi 10 ml:n vetoisiin steriileihin ampulleihin. Ampullit suljettiin.

35 Kapselit

Kapseleita, jotka sisälsivät 30 mg aktiivista yhdistettä, valmistettiin seuraavista aineksista

	Esimerkin 1 mukainen yhdiste	300 g
5	Laktoosi	700 g
	Mikrokiteinen selluloosa	40 g
	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa (matala substituutiotaso)	62 g
	Dinatriumvetyfosfaatti	2 g
10	Puhdistettu vesi	q.s.

Aktiivinen yhdiste sekoitettiin kuiviin aineksiin ja rakeistettiin dinatriumvetyfosfaatin liuoksella. Kosteaa massaa puristettiin ekstruusiolaitteen läpi ja ne tehtiin pallonmuotoisiksi ja kuivattiin ilmasuspensiokuivaajassa.

500 g edellisestä vaiheesta saatuja pellettejä päällystettiin ensin 750 g:aan vettä valmistetulla hydroksipropyylimetyyliselluloosaliuoksella käyttäen ilmasuspensiopäällystyslaitetta. Kuivauksen jälkeen pelletit päällystettiin toisella päällysteellä, joka on kuvattu seuraavana:

	Päällystysliuos	
25	Hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatti	70 g
	Setyylialkoholi	4 g
	Asetoni	200 g
	Etanoli	600 g

30 Valmiit päällystetyt pelletit annosteltiin kapseleihin.

Peräpuikot

Peräpuikot valmistettiin seuraavista aineksista sulatusmenetelmää käyttäen. Kukin peräpuikko sisälsi 40 mg aktiivista yhdistettä.

Esimerkin 1 mukainen yhdiste	4 g
Witepsol H-15	180 g

- 5 Aktiivinen yhdiste sekoitettiin homogeeniseksi seokseksi Witepsol H-15:een 41 °C:ssa. Valmiina saatavat peräpuikkopakkaukset täytettiin sulalla massalla kokonaan 1,84 g:n nettopainoon. Kun pakkaukset olivat jäähtyneet, ne suljettiin kuumentamalla. Kukin peräpuikko sisälsi 40 mg aktiivista yhdistettä.

Biologiset vaikutukset

Biologinen hyötyosuus

Testaukseen käytettävän lajin valinta

- 15 Kahdella eläinlajilla, rotalla ja koiralla, suoritettujen testien tulokset vaihtelevat saman yhdisteen mitatun biologisen hyötyosuuden suhteen. Meillä on se uskomus, että näistä lajeista rotalla on enemmän relevanssia biologisen hyötyosuuden testauksessa. Tämä perustuu arveluumme siitä,
- 20 että maksan metaboliassa on pääasiallisin vaikutus biologiseen hyötyosuuteen ja että tämän tyyppisiä yhdisteitä koskevat piirteet maksan metaboliassa ihmisellä ovat melko samanlaiset kuin urospuolisella rotalla (läheisemmät kuin naaraspuolisella rotalla tai koiralla). Urospuolisella
- 25 rotalla saaduilla biologisen hyötyosuuden testaustuloksilla on taipumusta "levitä" laajemmalle alueelle koiralla saatuihin testaustuloksiin verrattuna ja urosrottamallilla saadaankin selvempiä eri yhdisteiden biologisen hyötyosuuden eroja. Toisin sanoen urospuolisessa rotassa testatusta
- 30 biologisesta hyötyosuudesta voidaan odottaa saatavaksi parempi arvio ihmisessä esiintyvistä testattavien yhdisteiden välisistä eroista verrattuna testaustuloksiin, jotka on saatu koiralla samoja yhdisteitä käyttäen.

- 35 Biologisen hyötyosuuden arviointi

Biologinen hyötyosuus arvioidaan laskemalla pohjukais-
 suolensisäisestä (i.d.) ja suonensisäisestä (i.v.) suori-
 tetusta annostelusta saatujen plasman pitoisuutta kuvaa-
 vien käyrien alle jäävien alojen välinen osamäärä koirasta
 5 tai rotasta. Käytettiin matalia ja terapeuttisesti rele-
 vantteja annoksia. Tämä menetelmä on tieteellisesti hyväk-
 sytty päteväksi menetelmäksi biologisen hyötyosuuden
 arviointiin (ks. esimerkiksi M. Rowland ja T.N. Tozer,
 Clinical Pharmacokinetics, 2. painos, Lea Febiger, Lon-
 10 too, 1989, s. 42). Sekä rotasta että koirasta saadut koe-
 tulokset on esitetty taulukossa 3.

Karkeaseulonta-malli

Koska edellä kuvattu biologisen hyötyosuuden malli on run-
 15 saasti aikaa ja työtä vaativa ja siinä vaaditaan suuria
 määriä plasma-analyysijä, on käytetty myös karkeaseulonta-
 mallia, joka perustuu hapon erityksen inhibition suhteel-
 lisiin tehokkuuksiin (ks. esimerkiksi A. Goth, Medical
 Pharmacology, 7. painos, C.V. Mosby Company, Saint Louis
 20 1974, s. 19). Näinollen laskettiin suonensisäisen annoste-
 lun yhteydessä saadun ED_{50} :n ja pohjukaissuolensisäisen
 annostelun yhteydessä saadun ED_{50} :n välinen suhde (jota
 taulukossa 3 on nimitetty "biologiseksi hyötyosuudeksi").
 Myös nämä koetulokset esitetään taulukossa 3.

25

Tehokkuus

Hapon erityksen inhibition tehokkuus mitattiin sekä uros-
 puolisessa rotassa että koirassa sekä suonensisäisesti
 että pohjukaissuolensisäisesti. Mitä tulee tietyn yhdis-
 30 teen tehosta eläimillä saatujen testaustulosten relevans-
 siin ihmiselle tämäntyyppisten yhdisteiden kyseessä olles-
 sa, on luultavaa, että tehokkuus ihmisessä vastaa tasoa,
 joka on urospuolisessa rotassa mitatun tason ja koirassa
 mitatun tason välimailloilla. Kahdesta eläinlajista saadut
 35 tehokkuuskokeiden tulokset on esitetty taulukossa 3.

Biologiset testit

Mahahapon erityksen inhibitio tietoisessa tilassa olevissa urospuolisissa rotissa

- 5 Käytettiin Sprague-Dawley-kannan urospuolisia rottia. Ne varustettiin mahaan (vatsaontelo) ja pohjukaissuolen yläosaan tehdyillä kanyloiduilla avanteilla erittyneiden mahanesteiden talteenottamiseksi ja testattavien aineiden antamiseksi, tässä järjestyksessä mainittuna. Leikkauksen
10 jälkeen pidettiin 14 päivän pituinen toipumisjakso ennen kuin testaukset aloitettiin.

- Erittymistä mittaavia testejä edeltävänä 20 h aikana eläinten annettiin olla ravinnotta mutta ei ilman vettä.
15 Maha huuhdeltiin useaan kertaan mahakanyylin kautta ja ihonalaisesti annettiin 6 ml Ringer-glukoosi-liuosta. Hapon erittyminen stimuloitiin 3,5 h aikana tehdyllä pentagastrini- (1,2 ml/h, ihonalaisesti) ja kרבakoli- (20 ja 110 nanomoolia/kg, tässä järjestyksessä mainittu-
20 na) infuusiolla, jona aikana erittyneet mahanesteet kerättiin talteen 30 minuutin fraktioihin. Testattavia aineita tai kantaja-ainetta annettiin suonensisäisesti tai pohjukaissuolensisäisesti 90 minuutin kohdalla stimuloinnin aloituksesta tilavuutena, joka oli 1 ml/kg. Mahanestenäytteet titrattiin pH-arvoon 7 NaOH:lla, 0,1 moolia/l, ja hapon tuotto laskettiin titrausliuoksen tilavuuden ja konsentraation tulona. Myöhemmät laskutoimitukset perustuivat ryhmien vasteiden keskiarvoihin 4 - 5 ro-
25 tasta. Hapon tuotto testattavien aineiden tai kantaja-aineen annostelun jälkeisinä ajanjaksoina on ilmoitettu suhteellisina vasteina siten, että hapon tuotolle annostelua edeltävänä 30 minuutin pituisena ajanjaksona asetettiin arvo 1,0. Inhibitioprosentti laskettiin testattavien yhdisteiden ja kantaja-aineen aiheuttamista suhteellisista
30 vasteista. ED₅₀-arvot saatiin graafisella interpoloinnilla
35

logaritmisista annos-vaste-käyristä tai arvioitiin yhdellä annoksella suoritetuista kokeista olettaen kaikkien annos-vaste-käyrien kulmakertoimet samanlaisiksi. Biologisen hyötyosuuden arvio saatiin laskemalla suhde
 5 ED_{50iv}/ED_{50id} . Esitetyt tulokset perustuvat mahahapon erityykseen toisen tunnin aikana lääkeaineen/kantaja-aineen annostelusta.

Biologinen hyötyosuus urospuolisessa rotassa
 10 Käytettiin Sprague-Dawley-kannan urospuolisia rottia. Yhtenä päivänä ennen kokeita kaikki rotat preparoitiin kanyloimalla nukutuksessa vasen päänvaltimo. Suonensisäisen annostelun käsittävissä kokeissa käytettäväksi tarkoitetut rotat kanyloitiin myös kaulalaskimostaan. (Viite: V.
 15 Popovic ja P. Popovic, J., (1960) Appl. Physiol. 15, 727 - 728). Pohjukaissuolensisäisen annostelun käsittäviin kokeisiin tarkoitetut rotat kanyloitiin myös pohjukais-suolensa yläosasta. Kanyyliin ulostulopaikka oli niska. Rotat sijoitettiin omiin häkkeihinsä leikkauksen jälkeen
 20 ja niiden annettiin olla ravinnotta mutta ei ilman vettä ennen testattavien näytteiden annostelua. Samansuuruinen annos ($4 \mu\text{moolia/kg}$) annettiin i.v. ja i.d. yhtenä suurena annoksena noin yhden minuutin ajan (2 ml/kg).

25 Verinäytteitä ($0,1 - 0,4 \text{ g}$) otettiin toistuvasti päänvaltimosta tietyin aikaväleihin korkeintaan 4 h ajan annoksen antamisesta. Näytteet pakastettiin niin pian kuin mahdollista siihen asti kunnes testattava yhdiste analysoitiin niistä.

30 Verikonsentraatiota ajan suhteen kuvaavan käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) määritettiin lineaarista trapetsoidisääntöä käyttäen ja se ekstrapoloitiin äärettömyyteen jakamalla viimeiseksi määritetty verikonsentraatio loppuvaiheen poistumisnopeusvakiolla. Pohjukaissuolensisäisen
 35

annostelun jälkeinen systeeminen biologinen hyötyosuus (F %) laskettiin kaavasta:

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

- Mahahapon erityksen inhibitio ja biologinen hyötyosuus tietoisessa tilassa olevassa koirassa.
- Käytettiin jompaa kumpaa sukupuolta olevia ajokoiria. Ne varustettiin testattavien yhdisteiden tai kantaja-aineen annosteluun tarkoitettulla pohjukaissuolen avanteella ja kanyloidulla mahalaukun avanteella erittyneiden mahanesteiden talteenottamiseksi.
- Ennen erittymistestejä eläimet pidettiin ilman ravintoa 18 h mutta niiden annettiin saada vapaasti vettä. Mahahapon erittyminen stimuloitiin antamalla 4 h ajan infuusiona histamiinihydrokloridia (12 ml/h), jota annettiin annostasona, joka tuotti noin 80 % yksilökohtaisesta maksimaalisesta erittymisvasteesta ja mahaneste otettiin talteen peräkkäisinä 30 minuutin fraktioina. Testattava aine tai kantaja-aine annettiin i.v. tai i.d. 1 h histamiini-infuusion aloituksen jälkeen tilavuutena, joka oli 0,5 ml ruumiinpainokiloa kohti. Mahanestenäytteiden happoisuus määritettiin titraamalla pH-arvoon 7,0 ja muodostuneen hapon määrä laskettiin. Testattavan aineen tai kantaja-aineen annostelun jälkeisinä talteenottoajanjaksoina tapahtunut hapon muodostus on ilmoitettu suhteellisinä vasteina siten, että ennen annostelua olevassa fraktiossa esiintyvälle hapon muodostukselle annettiin arvoksi 1,0. Inhibitioprosentti laskettiin testattavan yhdisteen ja kantaja-aineen aiheuttamista suhteellisista vasteista. ED₅₀-arvot saatiin graafisella interpoloinnilla logaritmisista annos-vaste-käyristä tai arvioitiin yhdellä annoksella suoritetuista kokeista olettaen kaikilla an-

nos-vaste-käyrillä olevan samanlaiset kulmakertoimet. Esi-
tetyt tulokset perustuvat hapon muodostumiseen 2 h annos-
ten antamisen jälkeen.

- 5 Verinäytteet testattavan yhdisteen plasmassa olevan kon-
sentraation analysoimiseksi otettiin tietyin aikavälein
korkeintaan 3 h ajan annosten antamisen jälkeen. Plasma
erotettiin ja pakastettiin 30 minuutin kuluessa talteenot-
tamisesta. AUC (plasmakonsentraatio-aika-käyrän alainen
10 pinta-ala), joka oli ekstrapoloitu äärettömyyteen ajan
suhteen, laskettiin lineaarista trapetsoidisääntöä käyt-
täten. Systeeminen biologinen hyötyosuus (F %) i.d.-annos-
telun jälkeen laskettiin kaavasta $100 \times (AUC_{id}/AUC_{iv})$.

15 Kemiaallinen pysyvyys

- Useiden erilaisten tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden
kemiallista pysyvyyttä seurattiin kineettisesti pienessä
pitoisuudessa 37 °C:ssa vesipitoisessa puskuriliuoksessa
eri pH-arvoissa. Taulukossa 3 olevat tulokset esittävät
20 puoliintumisaikaa ($t_{1/2}$) pH-arvossa 7, ts. ajanjaksoa,
jona puolet alkuperäisen yhdisteen määrästä säilyy muuttu-
mattomana.

Biologisten testien ja pysyvyytestien tulokset

- 25 Taulukossa 3 on esitetty yhteenveto koetuloksista, jotka
ovat käytettävissä tämän keksinnön mukaisesta yhdisteestä
ja tätä rakenteeltaan läheisesti muistuttavasta aikaisem-
min tunnetusta yhdisteestä, josta taulukossa 3 käytetään
nimitystä Ref., nimittäin yhdisteestä 5-fluori-2-[[4-di-
30 metoksi-2-pyridinyyli)-metyyli]sulfinyyli]-1H-bents-
imidatsoli, joka kuuluu EP 208 452:n suojapiiriin. Kuten
taulukosta 3 voidaan nähdä, tämän keksinnön mukaisella
yhdisteellä on korkea biologinen hyötyosuus (F = 97 % ro-
talla), suuri tehokkuus ($ED_{50iv} = 1,3 \mu\text{moolia/kg}$),
35 $ED_{50id} = 2,6 \mu\text{moolia/kg}$ rotalla) ja huomattava kemiallinen

pysyvyys ($t_{1/2} = 30$ h). Tämän keksinnön mukaisen yhdisteen biologisella hyötyosuudella on paljon korkeampi arvo (97 % verrattuna 47 %:iin) Ref.-yhdisteeseen verrattuna vaikka Ref.-yhdisteellä on suurempi tehokkuus ja pysyvyys.

5 (ED₅₀iv = 0,85 μ moolia/kg, ED₅₀id = 1,75 μ moolia/kg ja $t_{1/2} = 58$ h Ref-yhdisteen kyseessä ollessa).

Taulukko 3, Biologisten testien ja pysyvyytestien tulokset

Testat- tava yhdiste Esi- merkki n:o	Hapon erittymisen inhibitio		"Biologinen hyöty- osuus karkealla seulontamallilla mitattuna		Biologinen hyöty- osuus AUC- menetelmällä mitattuna		Kemiallinen pysyvyys pH:ssa 7
	Koira ED ₅₀ μmoolia/kg	Rotta ED ₅₀ μmoolia/kg	Rotta ED ₅₀ i.v./ ED ₅₀ i.d. (%)		Koira	Rotta	
	i.v.	i.d.	i.v.	i.d.			
1	1,75 ²⁾	1,2	1,3	2,6	50		
Ref.	e.t.	1,1 ¹⁾	0,85	1,75	49		
					e.t.	97	30
					e.t.	47	58

e.t. = ei testattu

1) Koira 1 taso 1,0 μmooli/kg ei saatu vaikutusta

Koira 2 taso 2,0 μmooli/kg tuotti 70-%:sen inhibition

ED₅₀-arvo arvioitiin vain yhdestä koirasta

2) Vain yksi koira

Patenttivaatimukset

1. 5-kloori-2-[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli) metyyli] -
sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli (yhdiste I) ja sen fysiolo-
gisesti hyväksyttävät suolat sekä sen optiset enantiomee-
rit.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, **tunnettu** sii-
tä, että se on sen natriumsuolan muodossa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, **tunnettu** sii-
tä, että se on sen magnesiumsuolan muodossa.

4. Farmaseuttinen koostumus, **tunnettu** siitä, että se
sisältää aktiivisena aineosana patenttivaatimuksen 1 mu-
kaista yhdistettä.

5. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen
valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että 5-kloori-2-[[(3,4-
dimetoksi-2-pyridinyyli) metyyli] tio]-1H-bentsimidatsolia
hapetetaan, minkä jälkeen näin saatu yhdiste I haluttaessa
muutetaan fysiologiseksi hyväksyttäväksi suolaksi tai puh-
taaksi optiseksi isomeeriksi.

6. 5-kloori-2-[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyyli) metyyli] -
tio]-1H-bentsimidatsoli.

Patentkrav

1. 5-klor-2-[[(3,4-dimetoksi-2-pyridinyl) metyl] sulfi-
nyl]-1H-bensimidazol (förening I) och fysiologiskt accep-
tabla salter därav samt dess optiska enantiomerer.

2. Förening enligt patentkrav 1, **kännetecknad** av att den
är i form av dess natriumsalt.

3. Förening enligt patentkrav 1, **kännetecknad** av att den
är i form av dess magnesiumsalt.

4. Farmaceutisk komposition, **kännetecknad** av att den innehåller som aktiv ingrediens en förening enligt patentkrav 1.

5 5. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkrav 1, **kännetecknat** av att 5-klor-2-[[(3,4-dimeto-
xi-2-pyridinyl)metyl]tio]-1H-bensimidazol oxideras, varefter den sålunda erhållna föreningen I, om så önskas, överförs till ett fysiologiskt acceptabelt salt eller till en
10 ren optisk isomer.

6. 5-klor-2-[[(3,4-dimetoxi-2-pyridinyl)metyl]tio]-1H-bensimidazol.

HAKEMUSNUMERO	LUOKITUS
913036	C 07D 401/12
☐ jatkuu kääntöpuolella	

TUTKITTU AINEISTO
Patenttivirastojen julkaisut FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US:
☐ jatkuu kääntöpuolella
Muu aineisto
☐ jatkuu kääntöpuolella

VIITEJULKAISUT		
Kategoria^{*)}	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia

☐ jatkuu kääntöpuolella		
^{*)} X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
Päiväys	Tutkija	
17.7.1997	Juha Holappa	