(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 960366 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 960366

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D401/12
A61K 31/44

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.05.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.01.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.01.1996**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **11.05.1995 PCT/SE1995/000518**

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

27.05.1994 WO PCT/SE94/00510

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Astra Aktiebolag,** 151 85 Södertälje, SVERIGE, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Lindberg, Per Lennart,** Mölndal, SVERIGE, (SE)
2 • **Sunden, Gunnel Elisabeth,** Sverige, SVERIGE, (SE)
3 • **Von Unge, Per Oskar Sverker,** Fjärås, SVERIGE, (SE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Uusia substituoituja bentsimidatsoleja
Nya substituerade bensimidazoler

Uusia substituoituja bentsimidatsoleja - Nya substituerade bensimidazoler

Esillä oleva keksintö kohdistuu uusiin yhdisteisiin, joilla on korkea optinen puhtaus, niiden käyttöön lääketieteessä, menetelmään niiden valmistamiseksi ja niiden käyttöön farmaseuttisen preparaatin valmistuksessa. Keksintö kohdistuu myös uusiin välituotteisiin keksinnön yhdisteiden valmistuksessa.

Yhdistettä 5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolia ja sen terapeuttisesti hyväksyttäviä suoloja on selostettu julkaisussa US-A-5 008 278, joka vastaa julkaisua E-90901079.5. Tämä yhdiste ja sen terapeuttisesti hyväksyttävät suolat ovat tehokkaita mahahappoerityksen inhibiittoreita ja käyttökelpoisia vatsahaavalääkkeitä. Yhdisteillä, jotka ovat sulfoksideja, on asymmetriakeskus rikkiatomissa, so. esiintyvät kahtena optisena isomeerina (enantiomeereina). Haluttaisiin saada yhdisteitä, joilla on parantuneet farmakokineettiset ja metaboliset ominaisuudet, jotka antavat parantuneen terapeuttisen profiilin. Esillä oleva keksintö aikaansaa tällaisia yhdisteitä, jotka ovat 5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin yksittäisten enantiomeerien uusia suoloja kuten myös mainitun yhdisteen neutraalimuodon uusia yksittäisiä enantiomeereja.

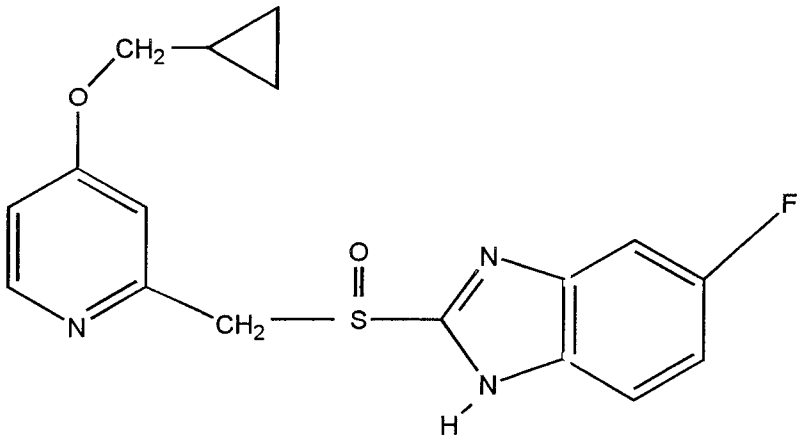
Terapeuttisesti aktiivisten sulfoksidien, kuten substituoitujen bentsimidatsolien, esimerkiksi omepratsolin (5-metoksi-2-[[(4-metoksi-3,5-dimetyyli-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin) enantiomeerien eristystä analyyttisessa mittakaavassa on selostettu esimerkiksi julkaisussa J. Chromatography, 532 (1990), 305-19. Sulfoksidireagenssin Ro 18-5364 yksittäisten enantiomeerien eristystä on selostettu julkaisussa Euro. J. Biochem. 166 (1987) 453-459. Lisäksi omepratsolin enantiomeerien eristystä preparaattimittakaavassa on selostettu julkaisussa DE-40 35 455. Jälkimmäinen on suoritettu käyttäen diastereomeerieetteriä, joka erotetaan ja hydrolysoidaan sen jälkeen happamassa liuoksessa. Sitoutuneen ryhmän hydrolyysin vaatimissa happamissa olosuhteissa aktiivinen yhdiste, omepratsoli, on erittäin herkkä ja happo on nopeasti neutraloitava emäksellä hapolle herkän yhdisteen hajoamisen ehkäisemiseksi. Edellä mainitussa hakemuksessa tämä suoritetaan lisäämällä väkevöityä rikkihappoa sisältävä reaktioseos natriumhydroksidin konsentroituun liuokseen. Tämä on epäedullista, koska on olemassa suuri vaara, että joudutaan pH-arvoihin alueella 1-6, jotka tuhoaisivat aineen. Välitön neutralointi kehittää lisäksi lämpöä, jota olisi vaikea hallita suurmittakaavaisessa tuotannossa.

Esillä olevalla keksinnöllä aikaansaadaan lisäksi uusi menetelmä keksinnön mukaisten uusien yhdisteiden valmistamiseksi suurmittakaavassa. Siten tätä uutta menetelmää voidaan käyttää suurmittakaavassa keksinnön yhdisteen yksittäisten enantiomeerien saamiseksi neutraalissa muodossa, kuten myös terapeuttisesti hyväksyttävien suolojen muodossa.

Keksinnön mukaisten uusien yhdisteiden, jotka ovat sulfoksideja, odottaisi rasemisoituvan neutraali-pH:ssa kuten myös emäksisessä pH:ssa. Ks. esimerkiksi Brändström et al:n Acta Chemica Scandinavica 43 (1989) s. 536-547. Yllättäen havaittiin nyt, että 5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin uudet yksittäiset enantiomeerit kuten myös niiden terapeuttisesti hyväksyttävät suolat ovat stabiileja rasemisointia vastaan.

Ennestään ei tunneta yhtään eristettyä tai karakterisoitua yksittäistä enantiomeeria keksinnön mukaisesta yhdisteestä. Tiedossa ei ole myöskään mitään selostusta tieteellisessä kirjallisuudessa mistään yksittäisestä keksinnön mukaisen enantiomeerin eristetystä suolasta.

Esillä oleva keksintö kohdistuu 5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin uusiin yksittäisiin enantiomeereihin, joilla on kaavat Ia ja Ib



(Ia, Ib)

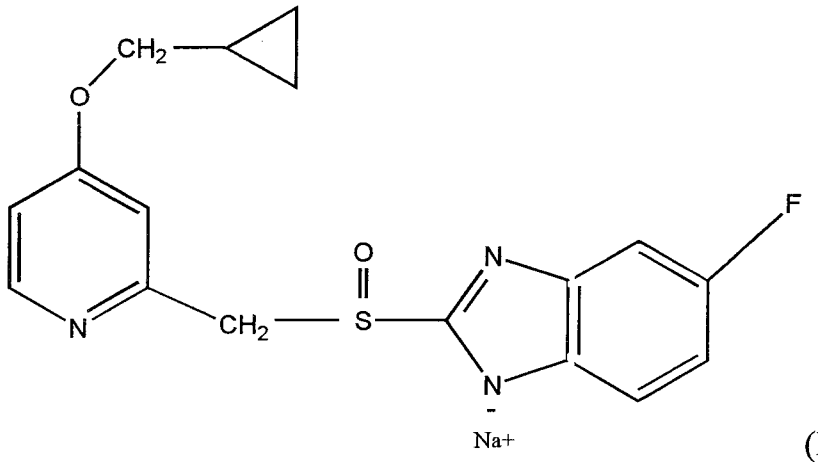
Ia (+)-enantiomeeri
Ib (-)-enantiomeeri

kuten myös sen terapeuttisesti hyväksyttäviin suoloihin. Tällaisia suoloja ovat esimerkiksi mainitun yhdisteen yksittäisten enantiomeerien Na^+-, Mg^{2+}-, Ca^{2+}-, Li^+-,

K^+- ja $N^+(R)_4$ -suolat, jossa R on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, so. (+)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli ja (-)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli kuten myös yksittäisten enantiomeerien Na^+-, Mg^{2+}-, Ca^{2+}-, Li^+-, K^+- ja $N^+(R)_4$ -suolat, jossa R on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä.

Erityisen edullisia suoloja keksinnön mukaisesta yhdisteestä ovat 5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin yksittäisten enantiomeerien Na^+-, Mg^{2+}-, Ca^{2+} -suolat.

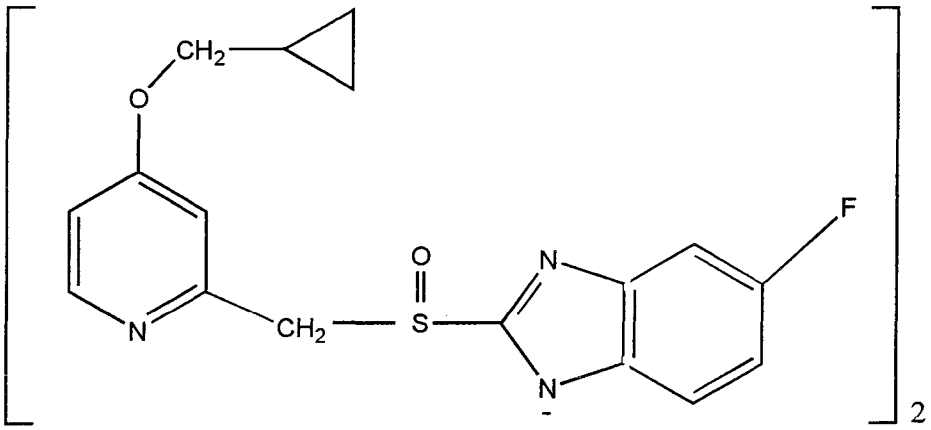
Kaikkein edullisimmat keksinnön mukaiset yhdisteet ovat kaavojen IIa ja IIb mukaiset 5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin optisesti puhtaat Na^+ -suolat.



(IIa, IIb)

IIa (+)-enantiomeeri
IIb (-)-enantiomeeri

ja mainittujen yhdisteiden optisesti puhtaat magnesiumsuolat, joilla on kaavat IIIa ja IIIb.



Mg^{2+} (IIIa, IIIb)

IIIa (+)-enantiomeeri
IIIb (-)-enantiomeeri

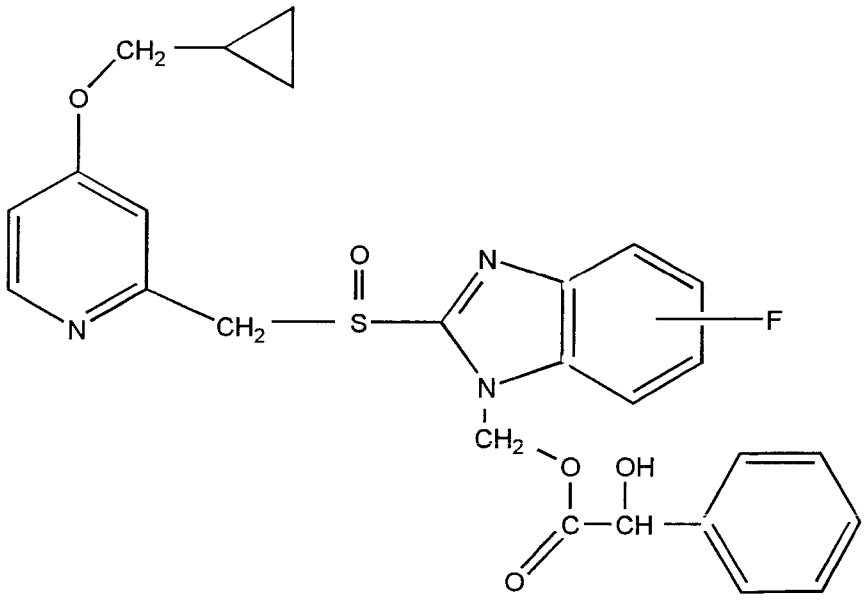
Ilmaisulla "keksinnön optisesti puhdas yhdiste" tarkoitetaan mainitun yhdisteen (+)-enantiomeeria, joka on olennaisesti vapaa vastaavasta (-)-enantiomeerista, ja (-)-enantiomeeria, joka on oleellisesti vapaa vastaavasta (+)-enantiomeerista. Siten jokainen yksittäinen keksinnön yhdiste saadaan optisesti hyvin puhtaana. Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat helposti saatavissa keksinnön erään piirteen mukaisella uudella erityismenetelmällä yksittäisten enantiomeerien valmistamiseksi. Lisäksi uudet optisesti puhtaat yhdisteet ovat stabiileja rasemisoinnin suhteen neutraalissa pH:ssa kuten myös emäksisessä pH:ssa, kuten yllä on mainittu. Tämä oli yllättävää, koska tämän tyyppisten sulfoksidien (omepratsolianalogien) hajoamisreaktioiden mekanismi neutraalissa pH:ssa käsittää käänteisiä reaktioita akiraalisten välituotteiden kautta (ks. esim. Brändström et al:n Acta Chemica Scandinavica 43 (1989) s. 536-547, erityisesti s. 538). On ilmeistä, että tällaiset käänteiset reaktiot akiraalisista välituotteista takaisin sulfoksidiin antavat raseemisen tuotteen. Uudet optisesti puhtaat yhdisteet ovat lisäksi pysyviä rasemisointia vastaan emäksisessä pH:ssa, mikä oli yllättävää, koska tunnetun deprotonoinnin pyridiinirenkaan ja kiraalisen rikkiatomin välisessä hiiliatomissa olettaisi aikaansaavan rasemisoinnin emäksisissä olosuhteissa. Tämä korkea stabiilius rasemisointia vastaan sekä neutraalissa että emäksisessä pH:ssa mahdollistaa yhden ainoan keksinnön mukaisen enantiomeerisen yhdisteen käytön sekä neutraalissa muodossa että sen suoloina terapiassa.

Keksinnön mukaisen yhdisteen yksittäisten enantiomeerien erityinen valmistusmenetelmä on keksinnön lisäpiirre, kuten yllä on mainittu, ja sitä voidaan käyttää yksittäisten enantiomeeristen yhdisteiden aikaansaamiseen sekä neutraalissa muodossa että niiden suoloina.

Keksinnön yksittäisillä enantiomeerisilla yhdisteillä kuten myös niiden rasemaatilla on erittäin korkea biokäyttökelpoisuus ja silti mainitut yhdisteet ovat hyvin tehokkaita mahahappoerityksen inhibiittoreita ja niillä on korkea kemiallinen stabiliteetti liuoksessa neutraali-pH:ssa.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää mahahappoerityksen inhiboimiseksi nisäkkäissä ja ihmisessä. Yleisesti ottaen keksinnön yksittäisiä enantiomeerisia yhdisteitä voidaan käyttää mahahappoon liittyvien sairauksien hoitoon ja maha-suolistotulehdussairauksien hoitoon nisäkkäissä ja ihmisessä, kuten vatsahaavassa, pohjukaissuolihaavassa, takaisinvuotavassa ruokatorven tulehduksessa ja mahakatarrissa. Yhdisteitä voidaan lisäksi käyttää muiden maha-suolistosairauksien hoidossa, joissa mahahappoerityksen ehkäisy on toivottavaa, esimerkiksi potilaiden NSAID-terapiassa, potilaisiin, joilla on gastrinooma, ja potilaisiin, joilla on akuutti ylempi maha-suolistovuoto. Niitä voidaan myös käyttää potilaisiin tehohoitotilanteissa ja ennen ja jälkeen leikkauksen hapon imeytymisen ja stressivatsahaavan ehkäisemiseksi. Keksinnön mukaista yhdistettä voidaan myös käyttää tulehdustilojen hoitoon tai ehkäisemiseksi nisäkkäissä, ihminen mukaanluettuna, erityisesti niissä, joissa käytetään lysotsymaattisia entsyymejä. Erityisesti mainittavia tiloja ovat nivelreuma ja kihti. Keksinnön mukaista yhdistettä voidaan myös käyttää hoidettaessa psoriasista kuten myös hoidettaessa Helicobacter-infektioita.

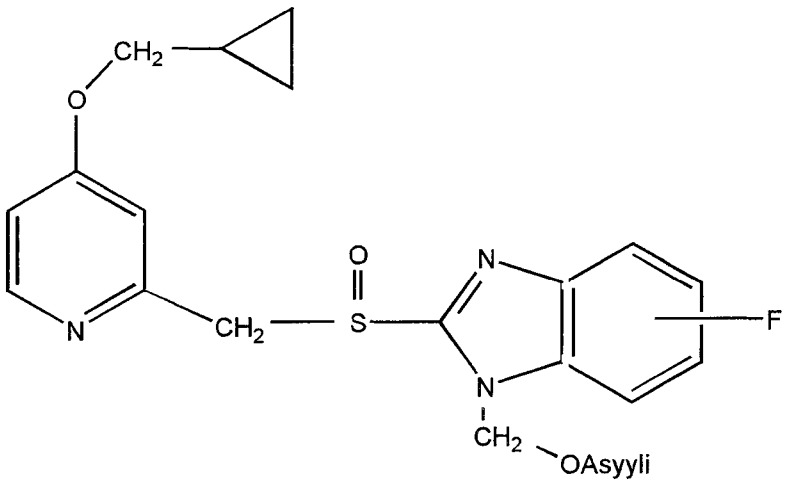
Keksintö kohdistuu myös alueisomeerisen seoksen diastereomeeriseen seokseen, jolla on kaava IV, joka on spesifisessä valmistusmenetelmässä käytetty välituote, jossa bentsimidatsoliryhmän fluorisubstituentti on asemassa 5 tai 6.



(IV)

Valmistus

Keksinnön optisesti puhtaita yhdisteitä, so. yksittäisiä enantiomeereja, valmistetaan eristämällä seuraavaa tyyppiä olevan alueisomeerisen seoksen diastereomeerisen seoksen stereoisomeerit, 5- ja 6-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]-(R/S)-sulfinyyli]-1-[(R)-asyylioksimetyyli]-1H-bentsimidatsoli, kaava V



(V)

jossa fluorisubstituentti bentsimidatsoliryhmässä on asemassa 5 tai 6 ja jossa asyyliradikaali on määritelty alla, jota seuraa kunkin erotetun diastereomeerin solvolyysi emäksisessä liuoksessa. Muodostuneet yksittäiset keksinnön enantiomeeriset yhdisteet erotetaan sen jälkeen neutraalissa muodossa neutraloimalla mainittujen yhdisteiden suolojen vesiliuoksia neutralointiaineella, joka voi olla happo tai esteri, kuten metyyliformiaatti.

Diastereomeerisessa esterissä oleva asyyliryhmä voi olla kiraaliasyyliryhmä, kuten mandeloyyli ja kiraaliasyyliryhmässä oleva asymmetriakeskus voi omata joko R- tai S-konfiguraation.

Diastereomeeriesterit voidaan erottaa joko kromatografisesti tai jakokiteyttämällä.

Solvolyysi tapahtuu yleensä yhdessä emäksen kanssa proottisessa liuottimessa, kuten alkoholeissa tai vedessä tai emäksen kanssa asetonitriilin ja veden seoksessa, mutta asyyliryhmä voidaan myös poistaa hydrolysoimalla emäksellä aproottisessa liuottimessa kuten dimetyylisulfoksidissa tai dimetyyliformamidissa. Reagoiva emäs voi olla OH- tai R^1O-, jossa R^1 voi olla joko alkyyli- tai aryyliryhmä.

Keksinnön optisesti puhtaiden Na^+-suolojen aikaansaamiseksi, so. keksinnön enantiomeerisen yhdisteen yksittäisten Na^+-suolojen aikaansaamiseksi, käsitellään saatua yhdistettä neutraalimuodossa emäksellä, kuten NaOH:lla, vesimiljöössä tai vedettömässä miljöössä tai $NaOR^2$:lla, jossa R^2 on alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, tai $NaNH_2$:lla. Voidaan myös valmistaa alkalisuoloja, joissa kationi on Li^+ tai K^+ käyttäen edellä mainittujen emästen litium- tai kaliumsuoloja. Na^+-suolojen yksittäisten enantiomeerien kiteisen muodon aikaansaamiseksi lisätään Na^+-suolan optisesti puhtaaseen amorfiseen jauheeseen seosta, jossa on 2-butanonia ja tolueenia. Na^+-suolan yksittäisten enantiomeerien kiteinen muoto voidaan myös valmistaa lisäämällä NaOH:a keksinnön yksittäiseen enantiomeeriseen yhdisteeseen neutraalimuodossa ja vedettömään väliaineeseen, kuten 2-butanonin ja tolueenin seokseen.

Keksinnön optisesti puhtaan Mg^{2+}-suolan aikaansaamiseksi käsitellään keksinnön optisesti puhdasta yhdistettä neutraalimuodossa emäksellä, kuten $Mg(OR^3)_2$:lla, jossa R^3 on alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, vedettömässä liuottimessa, kuten alkoholissa (ainoastaan alkoholaateille), esim. ROH, tai eetterissä, kuten tetrahydrofuraanissa. Optisesti puhdas Mg^{2+}-suola voidaan myös valmistaa käsittelemällä keksinnön yksittäistä enantiomeeriyhdistettä natriumsuolana epäorgaanisen magnesiumsuolan, kuten $MgCl_2$:n, vesiliuoksella, minkä jälkeen Mg^{2+}-suolat saostetaan. Analogisella tavalla voidaan myös valmistaa alkalisuoloja, joissa kationi on Ca^{2+}, käyttäen epäorgaanisen kalsiumsuolan, kuten $CaCl_2$:n vesiliuosta.

Keksinnön yksittäisten enantiomeerien alkalisuolojen esimerkkejä ovat, kuten edellä on mainittu, natriumsuolojen lisäksi (yhdisteet IIa ja IIb) ja magnesiumsuolojen lisäksi (yhdisteet IIIa ja IIIb) niiden suolat Li^+:n, K^+:n, Ca^{2+}:n ja $N^+(R)_4$:n kanssa, jossa R on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä.

Kliinistä käyttöä varten keksinnön yksittäisiä enantiomeereja, so. optisesti puhtaita yhdisteitä, formuloidaan farmaseuttisiksi formulaateiksi annettavaksi suun kautta, peräsuoleen, ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti tai muilla tavoin. Farmaseuttiset formulaatit sisältävät keksinnön yksittäisiä enantiomeereja yleensä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa. Kantaja voi olla kiinteän, puolikiinteän tai nestemäisen laimennusaineen tai kapselin muodossa. Keksintö kohdistuu lisäksi näihin farmaseuttisiin valmisteisiin. Aktiivisen yhdisteen määrä on tavallisesti 0,1-95 paino-% valmisteesta, 0,2-20 paino-% valmisteissa ruoansulatuskanavan ulkopuolista antoa varten ja välillä 1-50 paino-% valmisteissa suun kautta antoa varten. Tarvitaan aktiivinen yhdiste, joka on muodossa, joka liukenee erittäin hyvin veteen,

ruoansulatuskanavan ulkopuolista antoa varten, ja joitakin oraalisia valmisteita varten sopii, että aktiivinen yhdiste on muodossa, jolla on alhainen liukoisuus.

Valmistettaessa farmaseuttisia formulaatteja annosyksikön muodossa oraalista antamista varten voidaan puhdas enantiomeerinen yhdiste sekoittaa kiinteän, jauhetun kantajan, kuten laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, mannitolin, tärkkelyksen, amylopektiinin, selluloosajohdannaisen, gelatiinin tai muun sopivan kantajan kanssa, stabilointiaineiden, kuten alkalisten yhdisteiden, esimerkiksi kaliumin, kalsiumin, magnesiumin ja sen tapaisten karbonaattien, hydroksidien ja oksidien kanssa kuten myös voiteluaineiden, kuten magnesiumstearaatin, kalsiumstearaatin, natriumstearyylifumaraatin ja polyetyleeniglykolivahojen kanssa. Seos prosessoidaan sen jälkeen rakeiksi tai puristetaan tableteiksi. Rakeet ja tabletit voidaan päällystää suolistossa liukenevalla aineella, joka suojaa aktiivista yhdistettä happokatalysoidulta hajoamiselta niin kauan, kuin annosmuoto on vatsassa. Suojaava päällyste on valittu farmaseuttisesti hyväksyttävistä suojaavista päällysteaineista, esimerkiksi mehiläisvahasta, shellakasta tai anionisista, kalvon muodostavista polymeereista ja sen tapaisista, haluttaessa yhdessä sopivan pehmennysaineen kanssa. Päällysteeseen voidaan lisätä erilaisia väriaineita sellaisten tablettien tai rakeiden erottamiseksi toisistaan, joissa on eri määriä aktiivista yhdistettä.

Pehmeitä gelatiinikapseleita voidaan valmistaa kapselien sisältäessä aktiivisen yhdisteen, kasvisöljyn, rasvan tai muun sopivan pehmeiden gelatiinikapselien apuaineen seoksena. Pehmeät gelatiinikapselit voidaan myös päällystää suolistossa liukenevalla aineella, kuten yllä on selostettu.

Kovat gelatiinikapselit voivat sisältää aktiivisen yhdisteen rakeita tai rakeita, jotka on päällystetty suolistoliukoisella aineella. Kovat gelatiinikapselit voivat myös sisältää aktiivista yhdistettä yhdessä kiinteän jauhetun kantajan, kuten laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, mannitolin, perunatärkkelyksen, amylopektiinin, selluloosajohdannaisen tai gelatiinin kanssa. Kapselit voidaan päällystää suolistossa liukenevalla aineella, kuten yllä on selostettu.

Peräsuoleen annettavia annosyksikköjä voidaan valmistaa peräpuikkojen muodossa, jotka sisältävät aktiivista yhdistettä sekoitettuna neutraalin rasva-emäksen kanssa tai ne voidaan valmistaa gelatiiniperäkapselin muodossa, joka sisältää aktiivista ainetta seoksena kasvisöljyn, parafiiniöljyn tai muun sopivan gelatiiniperäkapselien apuaineen muodossa tai ne voidaan valmistaa valmiin mikroperäruiskeen muodossa tai

ne voidaan valmistaa kuivan mikroperäruiskeen formulaattina sekoitettavaksi sopivaan liuottimeen juuri ennen käyttöä.

Suun kautta annettavia nestevalmisteita voidaan valmistaa siirappien tai suspensioiden, esimerkiksi sellaisten liuoksien tai suspensioiden muodossa, jotka sisältävät 0,2-20 paino-% aktiivista ainesosaa ja loppuosan käsittäessä sokeria tai sokerialkoholeja ja etanolin, veden, glyseriinin, propyleeniglykolin ja/tai polyetyleeniglykolin seosta. Haluttaessa voivat tällaiset nestevalmisteet sisältää väriaineita, makuaineita, sakkariinia ja karboksimetyyliselluloosaa tai muita sakeutusaineita. Suun kautta annettavia nestevalmisteita voidaan myös valmistaa kuivan jauheen muodossa sekoitettavaksi sopivan liuottimen kanssa ennen käyttöä.

Ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavia liuoksia voidaan valmistaa liuoksina keksinnön optisesti puhtaista yhdisteistä farmaseuttisesti hyväksyttävissä liuottimissa, edullisesti 0,1-10 paino-%:n pitoisuuksissa. Nämä liuokset voivat myös sisältää stabilointiaineita ja/tai puskurointiaineita ja ne voidaan valmistaa erilaisina annosyksikköampulleina tai -lääkepulloina. Ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavia liuoksia voidaan myös valmistaa kuivapreparaatteina sekoitettaviksi sopivan liuottimen kanssa juuri ennen käyttöä.

Aktiivisen yhdisteen tyypillinen päiväannos riippuu erilaisista tekijöistä, kuten esimerkiksi kunkin potilaan yksilöllisestä tarpeesta, antotavasta ja sairaudesta. Yleisesti ottaen suun kautta ja ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavat annokset ovat alueella 5-500 mg/päivä aktiivista ainetta.

Keksintöä selostetaan alla lähemmin esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

(+)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin valmistus

Kahden alueisomeerisen mantelihappoesterin, nimittäin 5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]-(R/S)-sulfinyyli]-1-[(R)-mandeloyylioksimetyyli]-1H-bentsimidatsolin ja 6-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)-metyyli]-(R/S)-sulfinyyli]-1-[(R)-mandeloyylioksimetyyli]-1H-bentsimidatsolin (5,0 g, 9,8 mmol) seoksen diastereomeereja jaettiin viiteen osaan ja kukin osa kromatografoitiin käänteisfaasikolonnilla (HPLC, Kromasil C8) diastereomeerien erottamiseksi. Stereoisomeerit erotettiin helposti eluoimalla seoksella, jossa oli ve-

sipitoista 0,1 M ammoniumasetaattia ja asetonitriiliä (67,5/32,5). Kukin erotettu diastereoisomeeri käsitti kuitenkin kahden alueisomeerin seoksen. Nämä välituotteet käytettiin suoraan niiden liuoksina hydrolyysivaiheen aikana. Lipofiilisemman diastereomeerin asetonitriili/vesiliuoksiin lisättiin natriumhydroksidin 1M vesiliuosta, kunnes pH oli noin 12-13. Viiden minuutin jälkeen liuokset neutraloitiin NH_4Cl:n 3,0 M vesiliuoksella, minkä jälkeen kunkin preparaatin liuokset yhdistettiin ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaatilla ja liuottimet poistettiin kalvohaihdutuksella. Lisäämällä 30 ml asetonitriiliä saatiin tuote kiteytymään ja suodatuksen jälkeen saatiin 260 mg (16 %) otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä sp. 152°-154°C. Optinen puhtaus (e.e.) analysoitiin kiraalikolonnikromatografialla 99,2 prosentiksi. $[a]^{20}D$ = +208,6° (c = 0,5 %, kloroformi).

NMR-arvot on annettu alla.

Esimerkki 2

(-)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin valmistus

5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]-(R/S)-sulfinyyli]-1-[(R)-mandeloyylioksimetyyli]-1H-bentsimidatsolin ja 6-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]-(R/S)-sulfinyyli]-1-[(R)-mandeloyylioksimetyyli]-1H-bentsimidatsolin (jotka oli saatu samoista käänteisfaasikromatografiavalmisteista kuin on selostettu esimerkissä 1) vähemmän lipofiilisen diastereomeerin asetonitriili/vesiliuoksiin lisättiin 1,0 M NaOH, kunnes pH oli noin 12-13. Viiden minuutin jälkeen liuokset neutraloitiin NH_4Cl:n 3,0 M vesiliuoksilla. Kunkin preparaatin liuokset yhdistettiin ja ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaniset faasit kuivattiin natriumsulfaatilla ja liuottimet poistettiin kalvohaihdutuksella. Lisäämällä 50 ml asetonitriiliä saatiin tuote kiteytymään ja suodatuksen jälkeen saatiin 460 mg (28 %) otsikon yhdistettä valkoisina kiteinä, sp. 152°-154°C. Optinen puhtaus (e.e.) analysoitiin kiraalikolonnikromatografialla 99,0 prosentiksi. $[a]^{20}D$ = -208,7° (c = 0,5 %, kloroformi).

NMR-arvot on annettu alla.

Esimerkki 3

Pakastekuivatun (+)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuolan valmistus

Metyleenikloridiliuokseen (5 ml), jossa oli (-)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolia (100 mg, 0,29 mmol) lisättiin vesiliuosta, jossa oli 0,2 M NaOH (1,4 ml, 0,28 mmol). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja sen jälkeen kerrokset erotettiin. Vesifaasi pakastekuivattiin, jolloin saatiin 83 mg (78 %) tuotetta valkoisena amorfisena jauheena. $[a]^{20}D$ = +47,2° (c = 0,1 %, vesi).

NMR-arvot on annettu alla.

Esimerkki 4

(+)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuolan valmistus kiteisessä muodossa

Esimerkissä 3 saatua pakastekuivattua (+)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuolaa (61 mg) liuotettiin 2-butanoniin (1 ml). Tolueeni (2 ml) lisättiin hitaasti samalla sekoittaen ja valkoisia kiteitä saostui. Tuote poistettiin suodattamalla ja pestiin pienellä määrällä dietyylieetteriä. Saatiin 50 mg (82 %) otsikon yhdistettä kiteisenä tuotteena, sp. (hajoaa) 230°-240°C.

NMR-arvot on annettu alla.

Esimerkki 5

Pakastekuivatun (-)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuolan valmistus

Metyleenikloridiliuokseen (5 ml), jossa oli (+)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolia (100 mg, 0,29 mmol) lisättiin 0,2 M NaOH-liuosta (1,4 ml, 0,28 mmol). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja sen jälkeen kerroksen erotettiin. Vesifaasi pakastekuivattiin, jolloin saatiin 89 mg (84 %) tuotetta valkoisena amorfisena jauheena. $[a]^{20}D$ = -46,4° (c = 1,0 %, vesi).

NMR-arvot on annettu alla.

Esimerkki 6

(-)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuolan valmistus kiteisessä muodossa

Esimerkissä 5 saatua pakastekuivattua (-)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuolaa (75 mg) liuotettiin 2-butanoniin (1 ml). Tolueenia (2 ml) lisättiin hitaasti samalla sekoittaen ja valkoisia kiteitä saostui. Tuote poistettiin suodattamalla ja pestiin pienellä määrällä dietyylieetteriä. Saatiin 60 mg (82 %) otsikon yhdistettä kiteisenä tuotteena, sp. (hajoaa) 230°-240°C.

NMR-arvot on annettu alla.

Esimerkki 7

(+)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolimagnesiumsuolan valmistus

Magnesiumia (7,1 mg, 0,29 mmol) liuotettiin ja saatettiin reagoimaan metanolin kanssa 40°C:ssa ja katalyyttisen määrän kanssa metyleenikloridia. Reaktio suoritettiin typpiatmosfäärissä ja päätettiin kahden tunnin jälkeen. (+)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolia (200 mg, 0,58 mmol) lisättiin sen jälkeen, kun magnesiummetoksidiliuos oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia, minkä jälkeen lisättiin pieni määrä vettä (0,05 ml). Vielä tunnin sekoituksen jälkeen epäorgaanisten suolojen pieni määrä poistettiin suodattamalla. Liuos väkevöitiin rotavaporissa, kunnes jäljellä oli 2 ml liuosta. Jäähdytyksen ja sekoituksen aikana vettä lisättiin tipoittain, mikä sai tuotteen saostumaan. Suodatuksen jälkeen tuote pestiin pienellä määrällä vettä ja kuivattiin sen jälkeen tyhjössä. Saatiin 97 mg (47 %) otsikon yhdistettä valkoisena jauheena. $[a]^{20}D = +191,3°$ (c = 1,0 %, DMSO).

Esimerkki 8

(-)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolimagnesiumsuolan valmistus

Magnesiumia (7,1 mg, 0,29 mmol) liuotettiin ja saatettiin reagoimaan metanolin kanssa 40°C:ssa ja katalyyttisen määrän kanssa metyleenikloridia. Reaktio suoritettiin typpiatmosfäärissä ja lopetettiin kahden tunnin jälkeen. (-)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolia (200 mg, 0,58 mmol) lisättiin sen jälkeen, kun magnesiummetoksidiliuos oli saanut jäähtyä huoneenlämpötilaan. Seosta sekoitettiin kaksi tuntia, minkä jälkeen pieni määrä vettä (0,05 ml) lisättiin. Vielä tunnin sekoituksen jälkeen epäorgaanisten suolojen pieni määrä poistettiin suodattamalla. Liuos väkevöitiin rotavaporissa kunnes 2 ml

liuosta oli jäljellä. Samalla kun jäähdytettiin ja sekoitettiin lisättiin vettä tipoittain, jolloin saatiin tuote saostumaan. Suodatuksen jälkeen tuote pestiin pienellä määrällä vettä ja kuivattiin sen jälkeen tyhjössä. Saatiin 84 mg (41 %) otsikon yhdistettä valkoisena jauheena. Optinen kiertymä määritettiin (-). Johtuen vaikeuksista liuottaa yhdistettä lukuisiin liuottimiin ei saatu mitään edustavaa arvoa optisesta kiertymästä.

Taulukko 1

Esim.	Liuotin	NMR-arvot d ppm
1.	DMSO-d_6 500 MHz	0,25 (m, 2H), 0,53 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), ≈13 (b, 1H).
2.	DMSO-d_6 500 MHz	0,25 (m, 2H), 0,53 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,28 (d, 1H), ≈13 (b, 1H).
3.	DMSO-d_6 500 MHz	0,21 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 1,08 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7, 41 (m, 1H) 8,30 (d, 1H).
4.	DMSO-d_6 300 MHz	0,22 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 8,29 (d, 1H).
5.	DMSO-d_6 500 MHz	0,22 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 1,08 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,30 (d, 1H).

6.	DMSO-d_6 300 MHz	0,22 (m, 2H), 0,50 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,39 (m, 1H), 8,29 (d, 1H).

Keksinnön mukaisen synteettisen välituotteen valmistusta selostetaan seuraavassa esimerkissä.

Esimerkki 9

5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]-(R/S)-sulfinyyli]-1-[(R)-mandeloyylioksimetyyli]-1H-bentsimidatsolin ja 6-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]-(R/S)-sulfinyyli]-1-[(R)-mandeloyylioksimetyyli]-1H-bentsimidatsolin valmistus

Liuosta, jossa oli 1,6 g (40 mmol) natriumhydroksidia 8 ml:ssa vettä, lisättiin seokseen, jossa oli 6,8 g (20 mmol) tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia ja 3,0 g (20 mmol) (R)-(-)-mantelihappoa. Kloroformia (200 ml) ja seosta, jossa oli 5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1-(kloorimetyyli)-1H-bentsimidatsolia ja 6-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1-(kloorimetyyli)-1H-bentsimidatsolia (rasemaatteina), lisättiin ja seosta refluksoitiin tunnin ajan. Reaktioseosta jäähdytettiin ja jaettiin etyyliasetaatin ja veden kesken. Kerrokset erotettiin ja orgaaninen faasi pestiin vedellä ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Poistamalla liuottimet saatiin molempien alueisomeeristen mantelihappoesterien diastereomeerinen seos. Raakatuotetta käytettiin suoraan kromatografisessa vaiheessa, jossa diastereomeerit erotettiin (esimerkit 1 ja 2).
Saanto: 9,0 g, 88 %.

NMR-arvot on annettu alla.

Taulukko 2

Esim.	Liuotin	NMR-arvot d ppm
9.	$CDCl_3$	0,3-0,4 (m, 2H), 0,6-0,7 (m, 2H) 1,1-1,3 (m, 1H), 3,7-3,9 (m, 2H), 4,6-4,9 (m, 2H), 5,2-5,3 (m, 1H), 6,2-6,6 (m, 2H), ≈6,7 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,0-7,8 (m, 8H), 8,1-8,2 (m, 1H).

Paras tapa toteuttaa keksintö on tällä hetkellä käyttää keksinnön optisesti puhtaiden yhdisteiden magnesiumsuoloja eli esimerkeissä 7 ja 8 selostettuja yhdisteitä.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita aktiivisina ainesosina on selostettu alla olevissa formulaateissa.

Siirappi

Siirappi, jossa oli 1 % (paino/tilavuus) aktiivista ainetta, valmistettiin seuraavista ainesosista:

Esimerkin 4 mukainen yhdiste	1,0 g
Sokeri, jauhe	30,0 g
Sakkariini	0,6 g
Glyseroli	5,0 g
Makuaine	0,05 g
Etanoli 96 %	5,0 g
Tislattu vesi q.s. lopputilavuuteen	100 ml

Sokeri ja sakkaridi liuotettiin 60 g:aan lämmintä vettä. Jäähdytyksen jälkeen aktiivinen yhdiste lisättiin sokeriliuokseen ja glyserolia ja makuaineiden liuosta liuotettuna etanoliin lisättiin. Seos laimennettiin vedellä lopputilavuuteen 100 ml.

Suolistoliukoiset tabletit

Suolistoliukoinen tabletti, jossa oli 50 mg aktiivista yhdistettä, valmistettiin seuraavista ainesosista:

I Esimerkin 7 mukainen yhdiste	500 g
Laktoosi	700 g
Metyyliselluloosa	6 g
Polyvinyylipyrrolidoni ristikytketty	50 g
Magnesiumstearaatti	15 g
Natriumkarbonaatti	6 g
Tislattu vesi q.s.	

II	Selluloosa-asetaattiftalaatti	200 g
	Setyylialkoholi	15 g
	Isopropanoli	2000 g
	Metyleenikloridi	2000 g

I Esimerkin 7 yhdiste, jauhe, sekoitettiin laktoosin kanssa ja rakeistettiin metyyliselluloosan ja natriumkarbonaatin vesiliuoksella. Märkä massa pakotettiin seulan läpi ja rakeet kuivattiin uunissa. Rakeiden kuivauksen jälkeen ne sekoitettiin polyvinyylipyrrolidonin ja magnesiumstearaatin kanssa. Kuiva seos puristettiin tablettiytimiksi (10 000 tablettia), jolloin kussakin tabletissa oli 50 mg aktiivista ainetta, tablettikoneessa käyttäen meistejä, joiden halkaisija on 7 mm.

II Liuosta, jossa oli selluloosa-asetaattiftalaattia ja setyylialkoholia isopropanoli/metyleenikloridissa suihkutettiin tableteille I Accela Cota^{R} - Manesty- päällystyslaitteessa. Lopulliseksi tabletin painoksi saatiin 110 mg.

Suonensisäisesti annettava liuos

Suonensisäistä käyttöä varten tarkoitettu ruoansulatuskanavan ulkopuolinen formulaatti, jossa oli 4 mg aktiivista yhdistettä millilitraa kohti, valmistettiin seuraavista ainesosista:

Esimerkin 6 yhdiste	4 g
Steriiliä vettä lopputilavuuteen	1000 ml

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

Kapselit

30 ml aktiivista yhdistettä sisältäviä kapseleita valmistettiin seuraavista ainesosista:

Esimerkin 4 yhdiste	300 g
Laktoosi	700 g
Mikrokiteinen selluloosa	40 g
Hydroksipropyyliselluloosa, alhainen substituointiaste	62 g

Dinatriumvetyfosfaatti	2 g
Puhdistettu vesi	q.s.

Aktiivinen yhdiste sekoitettiin kuivien ainesosien kanssa ja granuloitiin liuoksella, jossa oli dinatriumvetyfosfaattia. Märkä massa pakotettiin pursottimen läpi ja pallotettiin sekä kuivattiin leijupetikuivaimessa.

500 g yllä olevia pellettejä päällystettiin ensin liuoksella, jossa oli hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, 30 g, vedessä, 750 g, käyttäen leijupetipäällystäjää. Kuivauksen jälkeen pelletit päällystettiin toisella päällysteellä, kuten alla on esitetty:

Päällystysliuos:

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

Lopulliset päällystetyt pelletit täytettiin kapseleihin.

<u>Peräpuikot</u>

Peräpuikkoja valmistettiin seuraavista ainesosista käyttäen hitsausmenettelyä. Kukin peräpuikko sisälsi 40 mg aktiivista yhdistettä.

Esimerkin 4 yhdiste	4 g
Witepsol H-15	180 g

Aktiivinen yhdiste sekoitettiin homogeenisesti Witepsol H-15:n kanssa lämpötilassa 41°C. Sula massatilavuus täytettiin esivalmistettuihin peräpuikkopakkauksiin nettopainoon 1,84 g. Jäähdytyksen jälkeen pakkaukset kuumasaumattiin. Kukin peräpuikko sisälsi 40 mg aktiivista yhdistettä.

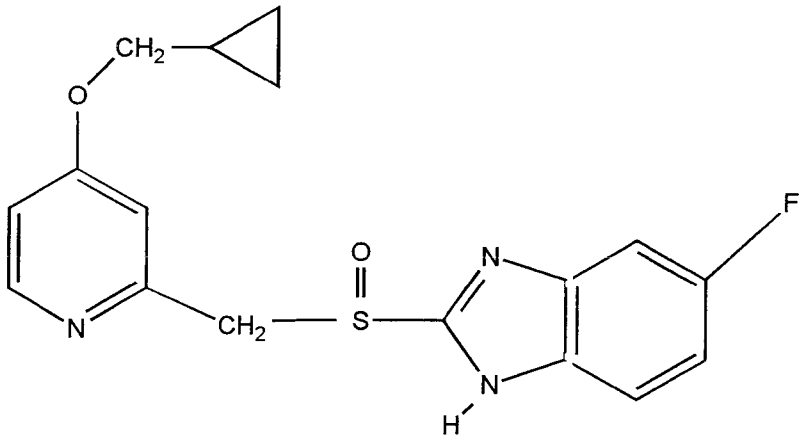
<u>Stabiilius rasemisointia vastaan eri pH-arvoissa</u>

Keksinnön optisesti puhtaiden yhdisteiden stabiilius rasemisointia vastaan on mitattu alhaisissa pitoisuuksissa (10^{-5} M) 37°C:ssa vesipuskuriliuoksissa pH-arvoissa 7 ja 11. Stereokemiallista stabiliteettia on mitattu vertaamalla 5-fluori-2-[[(4-syklopro-

pyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolin (+)-isomeerin optista puhtautta puskuriliuoksessa välittömästi liuotuksen jälkeen ja useiden tuntien jälkeen. Keksinnön yhdisteiden yllättävän korkea stereokemiallinen stabiliteetti neutraaleissa sekä emäksisissä olosuhteissa ilmenee siitä tosiasiasta, että mitään rasemisointia ei testiyhdisteelle saatu ei pH-arvossa 7 eikä pH-arvossa 11, jopa 28 tunnin jälkeen. pH-arvossa 7 yhdisteiden kemiallinen hajoaminen on kuitenkin hyvin ilmeinen 28 tunnin jälkeen.

Patenttivaatimukset

1. Yksittäisiä enantiomeerisiä yhdisteitä, joilla on kaavat Ia ja Ib



(Ia, Ib)

Ia (+)-enantiomeeri
Ib (-)-enantiomeeri

ja niiden terapeuttisesti hyväksyttävät suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, **tunnetut** siitä, että yhdiste on (+)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli tai sen terapeuttisesti hyväksyttävä suola, joka on olennaisesti vapaa sen (-)-enantiomeerista.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, **tunnetut** siitä, että yhdiste on (-)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsoli tai sen terapeuttisesti hyväksyttävä suola, joka on olennaisesti vapaa sen (+)-enantiomeerista.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1-3 mukaiset yhdisteet, **tunnetut** siitä, että terapeuttisesti hyväksyttävät suolat ovat Na^+-, Mg^{2+}-, Ca^{2+}-, Li^+-, K^+- ja $N^+(R)_4$-suolat, jossa R on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukaiset yhdisteet, **tunnetut** siitä, että yhdisteet ovat (+)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuola, (-)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuola, (+)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolimagne-

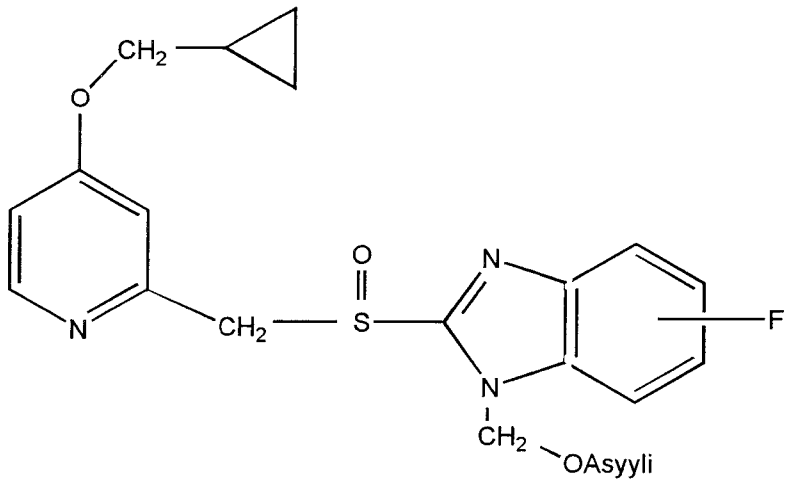
siumsuola ja (-)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolimagnesiumsuola.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1-5 mukaiset yhdisteet, **tunnetut** siitä, että yhdisteet ovat (+)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuola tai -magnesiumsuola ja (-)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuola tai -magnesiumsuola niiden kiteisissä muodoissa.

7. Patenttivaatimuksen 1 ja 2 mukaiset yhdisteet, **tunnetut** siitä, että yhdiste on (+)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuola tai -magnesiumsuola, sen kiteisessä muodossa, joka on olennaisesti vapaa sen (-)-enantiomeerista.

8. Patenttivaatimuksen 1 ja 3 mukaiset yhdisteet, **tunnetut** siitä, että yhdiste on (-)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuola tai -magnesiumsuola, sen kiteisessä muodossa, joka on olennaisesti vapaa sen (+)-enantiomeerista.

9. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, **tunnettu** siitä, että diastereomeerinen esteri, jolla on kaava V



(V)

jossa fluorisubstituentti bentsimidatsoliryhmässä on asemassa 5 tai 6 ja jossa asyyli tarkoittaa kiraaliasyyliryhmää, kuten mandeloyyliä, jolla on joko R- tai S-konfiguraatio, erotetaan ja kukin erotettu diastereomeeri saatetaan alttiiksi solvolyysille emäksisellä liuoksella, jossa asyylioksimetyyliryhmä poistetaan hydrolysoimalla

jättäen enantiomeerisen yhdisteen neutraalissa muodossa neutraloinnin jälkeen neutralointiaineella, minkä jälkeen enantiomeerinen yhdiste neutraalissa muodossa mahdollisesti muunnetaan terapeuttiseksi suolaksi.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että diastereomeerit erotetaan kromatografisesti tai jakokiteyttämällä.

11. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että solvolyysi suoritetaan emäksisessä liuoksessa, jossa on emäs proottisessa liuottimessa, kuten alkoholeissa tai vedessä, tai emäs aproottisessa liuottimessa, kuten dimetyylisulfoksidissa tai dimetyyliformamidissa, tai emäs proottisen ja aproottisen liuottimen seoksessa, kuten vedessä ja asetonitriilissä.

12. Menetelmä jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi kiteisessä muodossa, **tunnettu** siitä, että patenttivaatimuksen 9 tuote joko neutraalissa muodossa tai terapeuttisen suolan muodossa käsitellään vedettömällä liuottimella tuotteen saostamiseksi.

13. Menetelmä (+)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]-sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuolan ja (-)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuolan valmistamiseksi niiden kiteissä muodossa, **tunnettu** siitä, että (+)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuola- ja (-)-5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolinatriumsuolaraakatuote käsitellään vedettömällä väliaineella, kuten 2-butanonilla ja tolueenilla.

14. Farmaseuttinen valmiste, joka sisältää erillisen jonkin patenttivaatimuksen 1-8 mukaisen enantiomeerisen yhdisteen aktiivisena ainesosana.

15. Jonkin patenttivaatimuksen 1-8 mukainen erillinen enantiomeerinen yhdiste käytettäväksi terapiassa.

16. Jonkin patenttivaatimuksen 1-8 mukaisen erillisen enantiomeerisen yhdisteen käyttö farmaseuttisen formulaatin valmistuksessa mahahappoerityksen inhiboimiseksi.

17. Jonkin patenttivaatimuksen 1-8 mukaisen erillisen enantiomeerisen yhdisteen käyttö farmaseuttisen formulaatin valmistuksessa maha-suolistotulehdussairauksien hoitamiseksi.

18. Menetelmä mahahappoerityksen inhiboimiseksi, **tunnettu** siitä, että nisäkkäälle, ihminen mukaan luettuna, joka tällaista hoitoa tarvitsee, annetaan tehokas määrä jonkin patenttivaatimuksen 1-8 mukaista enantiomeerista yhdistettä.

19. Menetelmä maha-suolistotulehdussairauksien hoitamiseksi, **tunnettu** siitä, että nisäkkäälle, ihminen mukaan luettuna, joka tällaista hoitoa tarvitsee, annetaan tehokas määrä jonkin patenttivaatimuksen 1-8 mukaista enantiomeerista yhdistettä.

20. Yhdisteet, **tunnetut** siitä, että ne ovat 5-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1-[mandeloyylioksimetyyli]-1H-bentsimidatsoli ja 6-fluori-2-[[(4-syklopropyylimetoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1-[mandeloyylioksimetyyli]-1H-bentsimidatsoli.