



FI000091151B



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

91151

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 05 05 1994

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 401/12 // (C 07D 401/12, 213:02, 235:28)

(21) Patentihakemus - Patentansökning	872864
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	29.06.87
(24) Alkuperäpäivä - Löpdag	28.10.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	29.06.87
(44) Nähtävöksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.02.94
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/SE86/00493
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
	29.10.85 SE 8505112 P

(71) Hakija - Sökande

1. Aktiebolaget Hässle, 431 83 Mölndal, Sverige, (SE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Alminger, Tomas Börje, Hassungared PL 4204, 437 00 Lindome, Sverige, (SE)
 2. Larsson, Håkan Sigurd, Laboratoriegatan 8, 412 68 Göteborg, Sverige, (SE)
 3. Lindberg, Per Lennart, Knapeshäll 64, 436 12 Göteborg, Sverige, (SE)
 4. Sunden, Gunnel Elisabeth, Ekeströgatan 24 A, 417 12 Göteborg, Sverige, (SE)

(74) Asiamies - Ombud: Berggren Oy Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten bentsimidatsolijohdannaisten valmistamiseksi
 Förfarande för framställning av farmaceutiskt aktiva bensimidazolföreningar

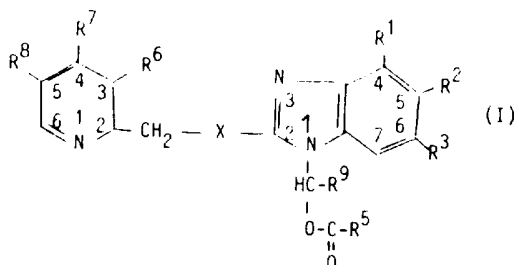
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 853649 (C 07D 401/12), US A 4045563 (A 61K 31/44)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Esillä oleva keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdisteitä, farmaseuttisia seoksia, jotka sisältävät tällaisia yhdisteitä aktiivisena aineosana, sekä kyseessä olevien yhdisteiden käyttöä lääkkeenä.

Föreliggande uppfinning avser föreningar enligt formeln I, farmaceutiska kompositioner innehållande dylika föreningar som aktiv ingrediens, samt användning av ifrågavarande föreningar som läkemedel.



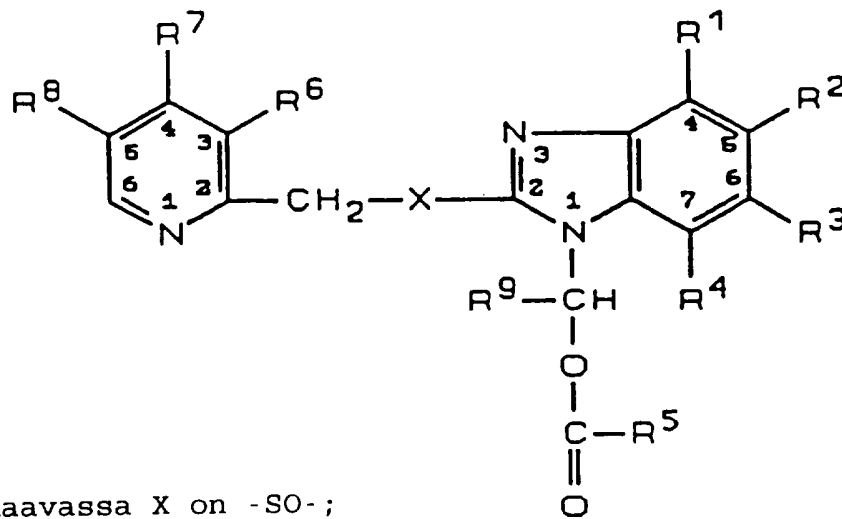
Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten bentsimidatsolijohdannaisten valmistamiseksi

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää uusien farmaseuttisesti aktiivisten bentsimidatsolijohdannaisten valmistamiseksi. Nämä yhdisteet estävät eksogeenisesti tai endogeenisesti stimuloitua mahahapon erittymistä ja täten niitä voidaan käyttää itsesulatushaavauman (peptic ulcer) estämiseen ja hoitoon.

Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä tai niiden terapeuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan käyttää vatsahapon erittymisen inhibointiin nisäkkäillä sekä ihmisellä. Yleisemmin voidaan sanoa, että esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää mahasuolistoalueen tulehdustautien estämiseen ja hoitoon nisäkkäillä ja ihmisellä, esim. mahakatarri, mahahaavauma sekä pohjukaissuolen haavauma mukaan luettuina. Edelleen, kyseessä olevia yhdisteitä voidaan käyttää estettäessä ja hoidettaessa mahasuolistoalueen muita häiriöitä, joissa mahahapon erittymistä estävä vaikutus on toivottava, esimerkiksi potilailla, joilla on gastrinoomia, potilailla, joilla esiintyy äkillistä verenvuotoa ylempällä mahasuolistoalueella, sekä potilailla, jotka ovat käyttäneet alkoholia kroonisesti ja pitkäaikaisesti.

Bentsimidatsolijohdannaisia, jotka on tarkoitettu käytettäväksi mahahapon erittymisen inhibointiin, julkaistaan GB-patenttijulkaisuissa 1 500 043 ja 1 525 958, US-patenttissa 4 182 766, EP-patenttijulkaisussa 0 005 129 sekä BE-patenttijulkaisussa 890 024. Bentsimidatsolijohdannaisia, joita on ehdotettu käytettäväksi hoidettaessa ja estettäessä erityisiä mahasuolistoalueen tulehdussairauksia, julkaistaan EP-patenttihakemuksessa, jonka julkaisunumero on 0 045 200.

On havaittu, että seuraavan kaavan I mukaiset yhdisteet sekä niiden fysiologisesti hyväksyttävät suolat ovat tehokkaita vatsahapon erittymisen inhibiittoreina nisäkkäillä ja ihmisellä:



jossa kaavassa X on -SO-;

R¹, R², R³ ja R⁴, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, ovat

- (a) H,
- (b) alkyyli, joka sisältää 1-6 hiiliatomia,
- (c) alkoksi, joka sisältää 1-6 hiiliatomia;

R⁵ on

- (a) alkyyli, joka sisältää 1-6 hiiliatomia,
- (b) amino-, monoalkyyli(1-3 hiiliatomia)-amino- tai dialkyyli(1-3 hiiliatomia kussakin alkyylisosassa)-aminosubstituoitu alkyyli, joka sisältää 1-6 hiiliatomia, mahdollisesti suolan muodossa, kuten esimerkiksi hydrokloridina,
- (c) karboksisubstituoitu alkyyli, joka sisältää 1-7 hiiliatomia, mahdollisesti suolan muodossa, kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumsuolana,
- (d) alkoksi, joka sisältää 1-6 hiiliatomia,
- (e) mono- tai dihydroksisubstituoitu alkoksi, joka sisältää 1-6 hiiliatomia,
- (f) fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu karboksilla, jolloin karboksiryhmä mahdollisesti on suolan muodossa, kuten esimerkiksi Na-suolana,

R⁶ ja R⁸, jotka ovat samanlaisia tai erilaisia ryhmiä, ovat

- (a) H,
- (b) alkyyli, joka sisältää 1-6 hiiliatomia;

R^7 on

- (a) H,
- (b) alkoksi, joka sisältää 1-7 hiiliatomia,

R^9 on

- (a) H,
- (b) alkyyli, joka sisältää 1-4 hiiliatomia,

edellyttäen, että

(a) R^7 on vety, kun seuraavat ehdot (a1)-(a3) täytetään samanaikaisesti:

- (a1) R^1 ja R^4 ovat molemmat vetyjä,
- (a2) R^2 ja R^3 valitaan ryhmistä, jotka vety, alkyyli tai alkoksi muodostavat, ja
- (a3) R^5 on alkyyli, karboksin substituima alkyyli happomuodossa, aminon substituima alkyyli tai R^5 on fenyyli.

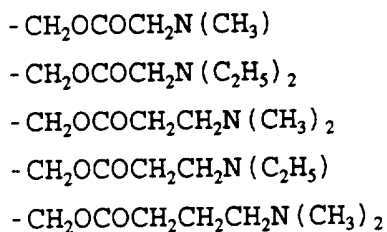
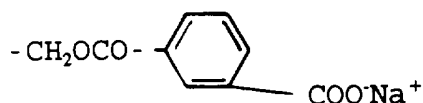
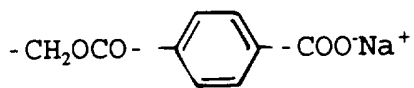
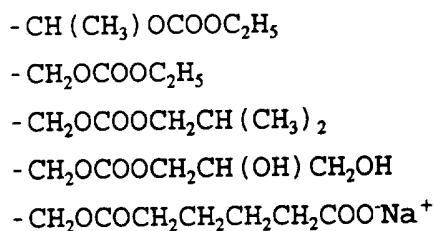
Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on asymmetrinen keskus rikkiatomissa ($X = SO$), esimerkiksi nämä yhdisteet esiintyvät kahtena optisena isomeerinä (enantiomeerinä), tai, jos ne sisältävät myös yhden tai useampia asymmetrisiä hiiliatomeita, yhdisteillä on kaksi tai useampia diastereomeerisiä muotoja, joista kukin esiintyy kahdessa enantiomeerisessä muodossa.

Molemmat puhtaat enantiomeerit, raseemiset seokset (50 % kunkin enantiomeeriä) sekä kahden enantiomeerin epätasaiset seokset kuuluvat esillä olevan keksinnön piiriin. Tulisi olla selvää, että kaikki mahdolliset diastereomeeriset muodot (puhtaat enantiomeerit tai raseemiset seokset) kuuluvat keksinnön piiriin.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden edullisia ryhmiä ovat:

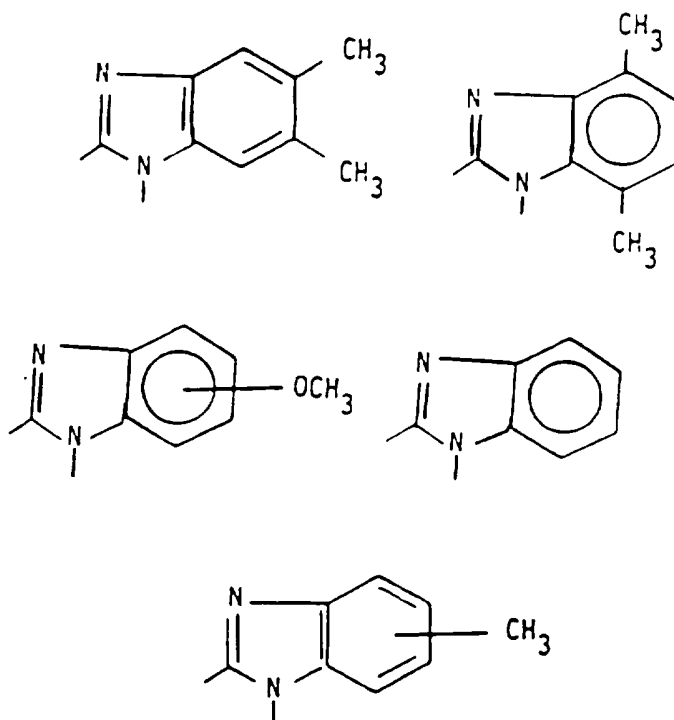
1. Yhdisteet, joissa R^1 ja R^4 ovat vety ja R^2 ja R^3 ovat molemmat alkyyliryhmiä, jotka sisältävät 1-6 hiiliatomia.

2. Yhdisteet, joissa R^5 on karboksisubstituoitu fenyyli, siten, että karboksiryhmä on mieluummin fenyylirenkään asemassa 4.
3. Yhdisteet, jossa R^5 on dialkyyli(1-3 hiiliatomia)-aminosubstituoitu alkyyli (1-6 hiiliatomia) suolan muodossa.
4. Yhdisteet, joissa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 kaikki ovat vetyjä.
5. Yhdisteet, joissa R^1 ja R^4 ovat alkyyli, joka sisältää 1-6 hiiliatomia, kun R^2 ja R^3 ovat vetyä.
6. Yhdisteet, joissa R^1 , R^3 ja R^4 ovat H ja R^2 on OCH_3 tai R^1 , R^2 ja R^4 ovat H ja R^3 on OCH_3 .
7. Yhdisteet, joissa R^7 on alkoksi, joka sisältää 1-6 hiiliatomia.
8. Yhdisteet, joissa R^9 on H tai CH_3 , erityisesti H.
9. Edullisia substituentteja, jotka sijaitsevat bentsimidatsoliytimen asemassa 1, ovat:



joissa aminon sisältävät ryhmät ovat mahdollisesti suolan muodossa.

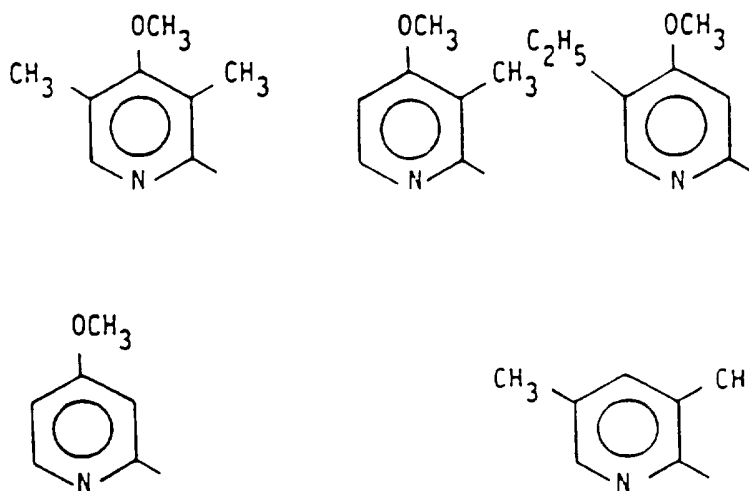
10. Edullisia bentsimidatsolirakenteita ovat:



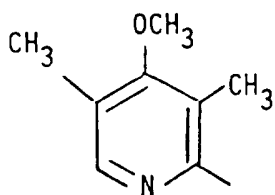
Lisäksi saadaan edullisia yhdisteitä yhdistämällä esitettyjä, edullisia merkityksiä joillekin tai kaikille tähteistä R^1 - R^9 , kuten yllä on esitetty ryhmissä 1-10. Erityisesti edullisten yhdistelmien esimerkkejä ovat:

11. 7:n ja 10:n yhdistelmä

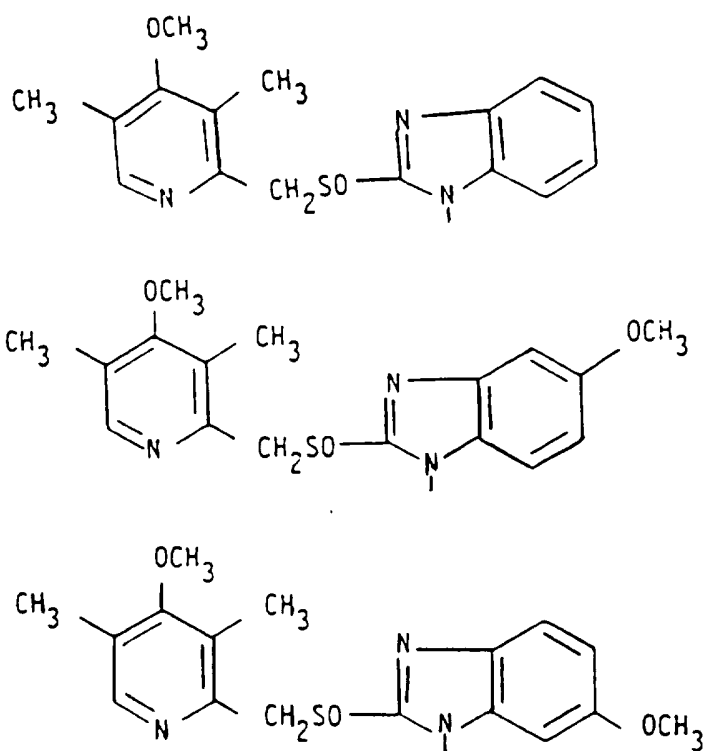
12. Edullisia pyridiinifragmentteja ovat:



13. Pyridiinifragmenteista edullinen on



14. Pyridinyylimetyylisulfinyylibentsimidatsoliosista edullisia ovat



15. Tähteiden R^6 ja R^8 edullisia ryhmiä ovat H, CH_3 ja C_2H_5 .

Alkyyliiryhmä $R^1:n$, $R^2:n$, $R^3:n$, $R^4:n$, $R^5:n$, $R^6:n$ ja $R^8:n$ määritelmässä on mieluummin alempi alkyyliiryhmä, jossa on erityisen edullisesti 1-4 hiiliatomia, esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, tai isobutyli.

Alkoksiryhmä $R^1:n$, $R^2:n$, $R^3:n$, $R^4:n$ ja $R^7:n$ määritelmässä on mieluummin alempi alkoksiryhmä, jossa on erityisen edullisesti 1-3 hiiliatomia, esimerkiksi metoksi, etoksi, n-propoksi tai isopropoksi.

R^5 :llä, kun se merkitsee amino-, monoalkyyliamino- ja dialkyyliaminosubstituoitua alkyyliiryhmää, on 1-3 hiiliatomia aminoryhmän alkyyliisubstituentissa tai -substituenteissa. Amino-, monoalkyyliamino- tai dialkyyliamino-substituentti on mieluummin kiinnittynyt alkyyliiryhmään, jossa on 1-3 hiiliatomia.

Kaavan I mukaisten, asymmetrisen keskuksen sisältävien yhdisteiden suhteen sekä puhtaat enantiomeerit sekä raseemiset seokset kuuluvat esillä olevan keksinnön piiriin.

Valaisevia esimerkkejä kaavassa I sijaitsevista ryhmistä annetaan edelleen spesifisiä yhdisteitä koskevissa esimerkeissä ja luetteloissa, muualla esillä olevan patenttiselityksen yhteydessä.

Valaisevia esimerkkejä keksinnön suojapiiriin sisältyvistä yhdisteistä esitetään seuraavassa taulukossa 1.

Yhdisteet, joita esitetään esimerkeissä 8, 12 ja 13, ovat esillä olevan keksinnön mukaisia edullisia yhdisteitä, joissa karboksiryhmä voi olla suolan muodossa. Esimerkeissä 12 ja 13 esitetyt yhdisteet ovat erityisen edullisia. Karboksiryhmä voi olla suolan muodossa.

Taulukko 1

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
SO	H	H	H	H	-OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-O(CH ₂) ₅ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	-OCH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	-O-CH(CH ₃) ₂	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H
SO	CH ₃	H	H	CH ₃	-OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	OCH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₂ Cl ⁻	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	OCH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H

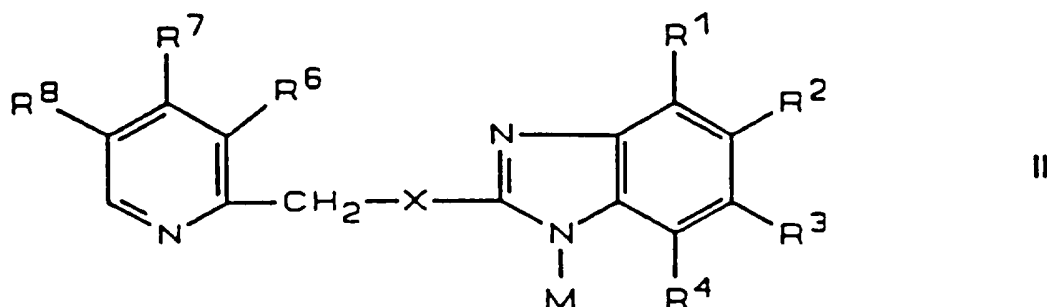
Esillä oleva keksintö ottaa huomioon, että esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voivat metaboloitua ennen kuin ne saavat aikaan vaikutuksensa. Sellainen metabolia voi tapahtua bentsimidatsoliytimen asemassa 1 sijaitsevassa N-substituentissa.

Edelleen uskotaan, että kaikki kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X on SO, sen jälkeen kun ne on annettu elävälle organismille, saavat aikaan eritystä estävät vaikutuksensa metaboloiduttuaan tai muututtuaan kemiallisesti muiksi reaktiokykyisiksi yhdisteiksi.

Valmistus

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että

a) yhdisteen, jolla on kaava II

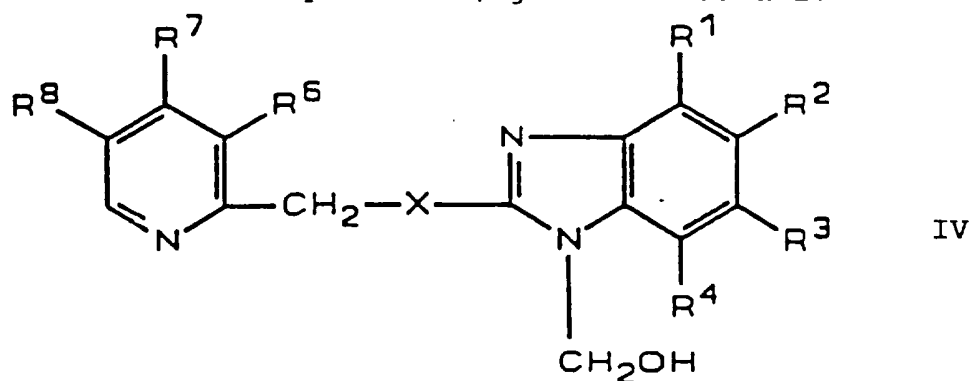


jossa R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ ja X tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja M on joko metallikationi, kuten esimerkiksi Na⁺, K⁺ ja Li⁺ tai kvaternäärinen ammoniumioni, kuten esimerkiksi tetrabutyyliammonium, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



jossa kaavassa R⁵ ja R⁹ tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja Y on halogeeni, kuten esimerkiksi Cl, Br tai I, tai toiminnallisesti samanarvoinen ryhmä; tai

b) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa I R⁹ on H, yhdisteen, jolla on kaava IV



jossa R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ ja X tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava V



V

tai sen aktivoituneen johdannaisen kanssa, jossa R^5 tarkoittaa samaa kuin kaavassa I;

minkä jälkeen, jos on tarpeellista, suojaavat ryhmät poistetaan ja täten saatu kaavan I mukainen yhdiste, jos niin halutaan, muutetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai optiseksi isomeeriksi.

Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan suojaakaasun alla, veden poissaollessa. Sopivia liuottimia ovat hiilivedyt, kuten esimerkiksi tolueeni ja bentseeni sekä halogenoidut hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi ja kloroformi.

Kaavojen II ja III mukaisten yhdisteiden välinen reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa, joka on ympäristön lämpötilan ja kiehumapisteen lämpötilan välisellä alueella.

Kaavan IV mukaisen yhdisteen reaktio kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan sopivasti joko suoraan disykloheksyylikarbodiimidin läsnäollessa ja, jos niin halutaan, myös N,N-dimetyyliaminopyridiinin (DMAP) läsnäollessa tai yhdisteen V aktivoituneen muodon, kuten esimerkiksi happohalogenidin tai seosanhidridin tai karbonaatin kanssa.

Sopivia liuottimia ovat hiilivedyt, kuten esimerkiksi tolueeni ja bentseeni, tai halogenoidut hiilivedyt, kuten esimerkiksi metyleenikloridi ja kloroformi, tai polaariset liuottimet, kuten esimerkiksi aseton, dimetyyliformamidi (DMF), tetrahydrofuraani (THF) ja pyridiini.

Kaavojen IV ja V mukaisten yhdisteiden välinen reaktio voidaan suorittaa -15°C :n ja reaktioseoksen kiehumapisteen välisellä lämpötila-alueella.

Mahdollisten suojaavien ryhmien poistaminen kaavan I mukaisen yhdisteen R^5 -substituentista voidaan suorittaa tunnetuin eri

tavoin. Täten esimerkiksi gem-dihydroksialkoksiryhmä voidaan suojata asetonidina, josta suojaus voidaan poistaa hydrolyysin avulla. R⁵:nä oleva amino- tai monoalkyyliamino-alkyyli-ryhmä voidaan suojata tert.-butyylioksidikarbonyyli-(t-Boc)-ryhmän avulla, joka voidaan poistaa happokäsittelyn avulla, ja R⁵:nä oleva karboksialkyyli-ryhmä voidaan suojata esterinä, josta suojaus voidaan poistaa hydrolyysin avulla.

Menetelmän olosuhteista ja lähtömateriaalista riippuen saadaan kaavan I mukaiset tuotteet joko vapaana emäksenä tai suolana. Näiden lopputuotteiden sekä vapaa emäs että suolat sisällytetään kyseessä olevan keksinnön piiriin. Täten suolat voidaan saada joko hemi-, mono-, seskvi- tai polyhydraatteina. Näiden uusien yhdisteiden happoadditiosuolat voidaan sinänsä tunnetulla tavalla muuttaa vapaaksi emäkseksi, käyttämällä joko emäksisiä aineita tai ioninvaihtoa. Saadut vapaat emäkset voidaan myös saattaa suolojen muotoon orgaanisten tai epäorgaanisten happojen avulla. Haptoadditiosuoloja valmistettaessa käytetään mieluummin sellaisia happoja, jotka muodostavat sopivia, terapeuttisesti hyväksyttäviä suoloja.

Sellaisten happojen esimerkkejä ovat halogeenivetyhapot, sulfonihappo, fosforihappo, typpihappo ja perkloorihappo; alifaattiset, alisykliset, aromaattiset tai heterosykliset karboksyyli- tai sulfonihapot, kuten esimerkiksi muurahaishappo, etikkahappo, propionihappo, meripihkahappo, glykoli- happo, maitohappo, omenahappo, viinihappo, sitruunahappo, askorbiinihappo, maleiinihappo, hydroksimaleiinihappo, palorypähappo, fenyylietikkahappo, bentsoehappo, p-aminobentsoehappo, p-hydroksibentsoehappo, salisyylihappo tai p-aminosalisyylihappo, embonihappo, metaanisulfonihappo, etaanisulfonihappo, hydroksietaanisulfonihappo, etyleenisulfonihappo, halogeenibentseenisulfonihappo, tolueenisulfonihappo, naftyyli- sulfonihappo tai sulfaniilihapot, metioniini, tryptofaani, lysiini tai arginiini.

Uusien sulfidiyhdisteiden nämä ja muut suolat, kuten esimerkiksi pikraatit, voivat toimia saatujen vapaiden emästen puh-

distusaineina. Voidaan muodostaa emästen suoloja, erottaa ne liuoksesta, ja sitten vapaa emäs voidaan eristää uudesta suolaliuoksesta.

Saadut rasemaatit voidaan eristää tunnetuin menetelmin, esimerkiksi uudelleenkiteyttämällä optisesti aktiivisesta liuotimesta, käyttämällä mikro-organismeja, reaktioita optisesti aktiivisten happojen kanssa, jotka muodostavat diastereomeerisiä suoloja, jotka voidaan eristää (esimerkiksi käyttämällä eristämistä, joka perustuu diastereomeerien erilaisiin liukoisuuksiin), substituentissa sijaitsevan typpi- tai happiatomin asylointia optisesti aktiivisen, aktivoitun karboksyylihapon kanssa (esimerkiksi happokloridin kanssa), mitä seuraa kromatografinen erottaminen ja deasylointi.

Suolanmuodostamiseen sopivia, optisesti aktiivisia happoja ovat viinihapon L- ja D-muodot, di-o-tolyyliviinihappo, omenahappo, mantelihappo, kamferisulfonihappo tai kiniinihappo, ja asetylointiin sopiva happo on O-metyylimantelihappo. Mieluummin eristetään kahden antipodin aktiivisempi osa.

Diastereomeeristen seosten (rasemaattiseosten) ollessa kysymyksessä, nämä voidaan erottaa stereoisomeerisiksi (diastereomeerisiksi) puhtaiksi rasemaateiksi kromatografian tai jakokiteytyksen avulla.

Lähtöaineet, joita käytetään menetelmissä a) ja b), ovat joissakin tapauksissa uusia. Näitä uusia lähtöaineita voidaan kuitenkin saada sinänsä tunnettujen menetelmien avulla.

Kaavojen III, IV ja V mukaisia lähtöaineita voidaan saada tunnetuin menetelmin. Täten esimerkiksi, kaavan III mukaisia lähtöaineita voidaan saada happokloridista R^5COCl käsittelemällä sitä ketoryhmän sisältävällä yhdisteellä R^9CHO , $ZnCl_2$:n läsnäollessa, kuten jäljempänä esitetään esimerkkinä. Kaavan IV mukaisia lähtöaineita voidaan valmistaa, kuten esimerkiksi esitetään jäljempänä kappaleessa "Välivaiheiden valmistus".

Kliinistä käyttöä varten esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet formuloidaan farmaseuttisiksi formulaatioiksi oraalista, peräaukon kautta tapahtuvaa, parenteraalista tai muuta annostelutapaa varten. Farmaseuttinen formulaatio sisältää esillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävään kantaja-aineeseen yhdistettynä. Kantaja-aine voi olla kiinteän aineen, puolikiinteän aineen tai nestemäisen laimentimen tai kapselin muodossa. Aktiivisten yhdisteiden määrä on tavallisesti 0,1-95 % valmisteen painosta, 0,2-20 paino-% valmisteissa, jotka ovat tarkoitettut parenteraaliseen käyttöön, ja 1-50 paino-% valmisteissa, jotka ovat tarkoitettut oraaliseen käyttöön.

Valmistettaessa farmaseuttisia formulaatioita, jotka sisältävät esillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä annosyksiköiden muodossa, suun kautta suoritettavaa annostelua varten, valittu yhdiste voidaan sekoittaa kiinteän, jauhemaisen kantaja-aineen, kuten esimerkiksi laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, mannitolin, tärkkelyksen, amylopektiinin, selluloosajohdannaisten, gelatiinin tai muiden sopivien kantaja-aineiden kanssa, sekä liukastavien aineiden, kuten esimerkiksi magnesiumstearaatin, kalsiumstearaatin, karkearakeisen natriumfumaraatin ja polyetyleeniglykolivahojen kanssa. Seos voidaan sitten edelleen rakeistaa tai puristaa tableteiksi. Sulfoksideja sisältävät rakeet ja tabletit voidaan päällystää kuorella, joka hajoaa suolistossa ja suojaa aktiivista yhdistettä hapon aiheuttamalta hajoamiselta, niin kauan kuin annosmuoto pysyy mahalaukussa. Suolistossa hajoava päällyste valitaan farmaseuttisesti hyväksyttävien suolistossa hajoavien päällystemateriaalien, esimerkiksi mehiläisvahan, sellakan tai anionikalvon muodostavien polymeerien, kuten esimerkiksi selluloosa-asetaatiftalaatin, hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatin, osittain metyyliesteröityjen metakryylihappopolymeerien yms. joukosta, edullisesti sopivaan pehmentimeen yhdistettynä. Tähän päällysteeseen voidaan lisätä erilaisia värejä, jotta voidaan erottaa tabletit tai rakeet, joissa on erilaisia aktiivisia yhdisteitä tai erilaiset määrät aktiivista yhdistettä.

Pehmeitä gelatiinikapseleita voidaan valmistaa kapseleina, jotka sisältävät esillä olevan keksinnön mukaisen aktiivisen yhdisteen tai aktiivisten yhdisteiden seoksen, kasviöljyä, rasvaa tai muuta sopivaa apuainetta pehmeitä gelatiinikapseleita varten. Pehmeät gelatiinikapselit voivat olla päällystetyt myös edellä kuvatulla, suolistossa hajoavalla päällysteellä. Kovat gelatiinikapselit voivat sisältää aktiivisen yhdisteen rakeita tai suolistossa hajoavalla päällysteellä päällystettyjä rakeita. Kovat gelatiinikapselit voivat myös sisältää aktiivista ainetta yhdistettynä kiinteän, jauhemaisen kantaja-aineen, kuten esimerkiksi laktoosin, sakkaroosin, sorbitolin, mannitolin, perunatärkkelyksen, amylopektiinin, selluloosajohdannaisten tai gelatiinin kanssa. Kovat gelatiinikapselit voivat olla yllä kuvatulla tavalla, suolistossa hajoavalla päällysteellä päällystetyt.

Annosyksiköt peräaukon kautta suoritettavaa annostelua varten voidaan valmistaa peräpuikkojen muodossa, jotka sisältävät aktiivista ainetta sekoitettuna neutraalia rasvaa sisältävän pohjan kanssa, tai niitä voidaan valmistaa peräaukon kautta annosteltavan gelatiinikapselin muodossa, joka sisältää aktiivista ainetta seoksena kasviöljyn, parafiiniöljyn tai tällaiseen kapseliin sopivan muun apuaineen kanssa, tai niitä voidaan valmistaa käyttövalmiin pienoisperäruiskeen muodossa, tai ne voidaan valmistaa kuivan pienoisperäruiskeen muodossa, joka on saatettava sopivaan liuottimeen juuri ennen annostelua.

Nestemäiset valmisteet suun kautta suoritettavaa annostelua varten voidaan valmistaa siirappien tai suspensioiden muodossa, esimerkiksi liuoksina tai suspensioina, jotka sisältävät 0,2-20 paino-% aktiivista ainetta jäljelle jäävän osan koostuessa sokerista tai sokerialkoholeista sekä etanolin, veden, glyserolin, propyleeniglykolin ja polyetyleeniglykolin seoksesta. Haluttaessa voivat sellaiset nestemäiset valmisteet sisältää väriaineita, makeutusaineita, sakkariinia ja karboksimeetyyliselluloosaa tai muita sakeutusaineita. Nestemäiset valmisteet suun kautta suoritettavaa annostelua varten

voidaan myös valmistaa kuivan jauheen muodossa, joka on liuotettava sopivaan liuottimeen ennen käyttöä.

Liuokset parenteraalista annostelua varten voidaan valmistaa kyseessä olevan keksinnön mukaisen yhdisteen liuoksena farmaseuttisesti hyväksyttävässä kantaja-aineessa, mieluummin 0,1-10 painoprosenttisena konsentraationa. Nämä liuokset voivat sisältää myös stabiloivia aineita ja/tai puskuroivia aineita, ja ne voidaan valmistaa erilaisiin annosyksikköampulleihin tai -pulloihin. Parenteraaliseen annosteluun soveltuvat liuokset voidaan myös valmistaa kuivana valmisteena, joka voidaan hetkessä ennen käyttöä liuottaa sopivaan liuottimeen.

Aktiivisen aineen tyyppillinen päivittäinen annos vaihtelee laajalla alueella, ja se riippuu erilaisista tekijöistä, kuten esimerkiksi kunkin potilaan yksilöllisistä vaatimuksista, annostelutiestä ja sairaudesta. Yleisesti sanottuna, oraaliset ja parenteraaliset annokset aktiivista ainetta tulevat olemaan 5-500 mg päivässä.

Esillä olevaa keksintöä valaistaan seuraavin esimerkein.

Esimerkki 2

Etikkahapon [2-[[[(3,5-dimetyyli-4-metoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metyyliesteri (Menetelmä A)

Natriumhydroksidiin (0,48 g, 0,012 moolia), joka oli liuotettu veteen (20 ml), lisättiin samalla sekoittaen 2-[[[(3,5-dimetyyli-4-metoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolia (1,89 g, 0,006 moolia) sekä tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia (2,04 g, 0,006 moolia). Seosta sekoitettiin noin 5 minuutin ajan ympäristön lämpötilassa, ja sitten sitä uutettiin 3 kertaa CH_2Cl_2 :lla (30 ml). Erottamisen jälkeen yhdistetyt CH_2Cl_2 -jakeet kuivatettiin Na_2SO_4 :n päällä, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin öljymäinen aine. Tähteeksi saatu öljy liuotettiin tolueeniin (40 ml), ja se kuumennettiin $+60^\circ\text{C}$:een. Lisättiin kloorimetyyli-

setaattia (0,72 g, 0,0066 moolia), joka oli liuotettu kuivaan tolueniin (10 ml), suojakaasun alla ja samalla sekoittaen. Liuoksen annettiin seisoa yli yön +60°C:ssa. Tolueni poistettiin haihduttamalla, ja tähteeksi saadulle öljylle suoritettiin kromatografia pihappogeelipylväässä, jossa eluenttina käytettiin CH₃OH-CH₂Cl₂:a (5:95), ja tuote uudelleenkitettiin isopropyylieetteristä, mikä antoi tuotteen (0,39 g, 17 %). Otsikon mukaisen tuotteen identtisyys varmistettiin NMR:n avulla.

Esimerkit 1 ja 3-6

Jäljempänä esitetyissä esimerkeissä 1 ja 3-6 mainitut yhdisteet valmistettiin käyttämällä esimerkissä 2 kuvattua menetelmää.

Esimerkki 7

Adipiinihapon [2-[(3,5-dimetyyli-4-metoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metyylimonoesterin natriumsuolan valmistus

Adipiinihapon, [2-[(3,5-dimetyyli-4-metoksi-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metyylikloorimetyyliesteriä (0,60 g, 0,0011 moolia) (syntetisoitu menetelmän A mukaisesti) liuotettiin 50 %:iseen asetonitriilin vesiliuokseen (40 ml) ja lisättiin hitaasti, samalla sekoittaen, kolme ekvivalenttia NaOH:n vesiliuosta. Asetonitriili poistettiin haihduttaen, jäännös pestiin CH₂Cl₂:lla, ja tähteeksi jäänyt vesi haihdutettiin, jolloin saatiin öljymäinen jäännös. SiO₂:lla, etyyliasetaatti-etanoli eluenttina, suoritettu kromatografia antoi halutun yhdisteen (0,02 g). Tuotteen saamaisuus varmistettiin NMR:llä.

Esimerkki 8

Tereftaalihapon [2-[[4-metoksi-3,5-dimetyyli-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]-metyylimonoesterin natriumsuolan valmistus (Menetelmä B)

Tereftaalihappoon (166 g, 0,01 moolia), joka oli THF:ssä (50 ml), lisättiin di-isopropyylieetyyliamiinia (2,6 g, 0,02 moolia), ja seos jäädytettiin -10°C :een. Isobutyryliklooriformaattia (1,36 g, 0,01 moolia), joka oli liuotettu THF:iin (20 ml), lisättiin pisaroittain samalla sekoittaen. Lisäyksen jälkeen seoksen lämpötila nostettiin $+15^{\circ}\text{C}$:een ja siihen lisättiin pisaroittain [2-[[[(4-metoksi-3,5-dimetyyli-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metanolia, joka oli liuotettu THF:iin (20 ml). Seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. THF haihdutettiin, ja jäännös liuotettiin CH_2Cl_2 :een ja sitä pestiin vedellä. Erottamisen jälkeen CH_2Cl_2 -jake haihdutettiin. Jäännökseksi saatu öljy liuotettiin etyyliasetaattiin, lisättiin vettä ja pH säädettiin 2,5:ksi NaOH:lla (1-molaarisella). Erottamisen jälkeen etyyliasetaattijake haihdutettiin ja jäännös liuotettiin CH_2Cl_2 :een, kuivattiin Na_2SO_4 :n päällä, suodatettiin ja liuotin haihdutettiin, jolloin saatiin haluttu yhdiste (saanto 0,8 g, 16 %). Saadun, otsikon mukaisen yhdisteen samaisuus varmistettiin NMR:llä.

Esimerkki 9

N,N-dimetyyli-beeta-alaniinin [2-[[[(4-metoksi-3,5-dimetyyli-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]-metyyliesterin valmistus. (Menetelmä B)

N,N-dimetyyli-beeta-alaniinia (0,76 g, 0,005 moolia) sekä N-metyylimorfoliinia (0,99 g, 0,01 moolia) lisättiin CH_2Cl_2 :een (15 ml). Liuos jäädytettiin -10°C :een, ja inertissä atmosfäärissä siihen lisättiin isobutyryliklooriformaattia (0,68 g, 0,005 moolia), joka oli liuotettu CH_2Cl_2 :een (15 ml).

Liuosta sekoitettiin noin 20 minuutin ajan -10°C :ssa. CH_2Cl_2 :een (15 ml) liuotettua [2-[[[(4-metoksi-3,5-dimetyyli-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metanolia lisättiin pisaroittain seka-anhydridiin -10°C :ssa. Liuosta sekoitettiin 2 tunnin ajan -10°C :ssa, ja tämän jälkeen lämpötila nostettiin huoneenlämpötilaan. NaOH-liuos (25 ml, 0,24 moolia) lisättiin samalla sekoittaen, ja seosta sekoiti-

tettiin noin 5 minuutin ajan. Erottamisen jälkeen CH_2Cl_2 -jää kuivattiin Na_2SO_4 :n päällä, suodatettiin ja liuos poistettiin haihduttamalla, jolloin saatiin haluttu yhdiste (saanto 0,7 g, 32 %). Otsikon mukaisen yhdisteen samaisuus varmistettiin NMR:llä.

Sulamispiste: $>230^\circ$.

Esimerkki 10

N,N-dietyyliglysiinin [2-[[[(4-metoksi-3,5-dimetyyli-2-pyridiinyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metyyliesteri (Menetelmä B)

Seosta, jossa oli [2-[[[(4-metoksi-3,5-dimetyyli-2-pyridiinyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsol-1-yyli]metanolia (3,5 g, 0,01 moolia), N,N-disykloheksyylikarbodi-imidiä (2,1 g, 0,010 moolia), N,N-dietyyliglysiinin hydrokloridia (1,7 g, 0,010 moolia) sekä 4-dimetyyliaminopyridiiniä (1,3 g, 0,011 moolia) pyridiinissä (75 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 39 tunnin ajan. N,N-disykloheksyyliurea, joka saostui, poistettiin suodattamalla. Suodos haihdutettiin, jäännös liuotettiin dikloorimetaaniin. Dikloorimetaaniliuos pestiin NaOH:lla (0,080 g, 0,0020 moolia), liuotettiin veteen (25 ml), ja pestiin sitten kerran vedellä (25 ml). Orgaaninen jää kuivattiin (Na_2SO_4), suodatettiin ja liuotin haihdutettiin pois, jolloin saatiin haluttu tuote. Tuotteen samaisuus varmistettiin NMR:llä.



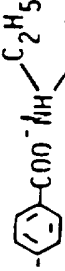
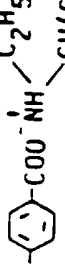
Esimerkki 11

Esimerkissä 11, taulukossa 2 mainittu yhdiste valmistettiin menetelmän B avulla.

Esimerkit 12 ja 13

Esimerkeissä 12 ja 13, taulukossa 2 mainitut yhdisteet voidaan valmistaa menetelmän B avulla.

Taulukko 2 Esimerkkien 1-14 yhteenvedo

Esim. X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Saanto %	Identifointimenetelmä
1	SO	H	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	57	NMR
2	SO	H	H	H	-CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	17	NMR
3	SO	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	22	NMR
4	SO	H	H	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12	NMR
5	SO	H	H	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	56	NMR
6	SO	H	H	H	OCH ₂ CHOHCH ₂ OH	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
7	SO	H	H	H	(CH ₂) ₄ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
8	SO	H	H	H	 COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	16	NMR
9	SO	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	32	NMR
10	SO	H	H	H	-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
11	SO	H	H	H	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
12	SO	H	H	H	 COO ⁻ NH-C ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
13	SO	H	H	H	 COO ⁻ NH-C ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR

Esimerkkien 1-13 mukaisia yhdisteitä koskevat identifiointitulokset esitetään alla taulukossa 3.

Taulukko 3

Keksinnön mukaisten yhdisteiden identifiointitulokset

Esi- Liuotin NMR-tulokset δ miljoonasosaa (500 MHz)
merkki

1.	CDCl ₃	2,5 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,85-6,95 (q, 2H), 7,75-7,9 (m, 2H), 8,5 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,55 (s, 1H)
2.	CDCl ₃	1,15 (s, 9H), 2,3 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,9-5,0 (q, 2H), 6,35-6,40 (q, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,2 (s, 1H)
3.	CDCl ₃	2,2 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,95-5,1 (q, 2H), 6,7-6,8 (q, 2H), 7,3-7,5 (m, 4H), 7,55 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 8,15 (s, 1H)
4.	CD ₃ OD	1,3 (t, 3H), 2,0 (d, 3H), 2,3 (s, 6H), 3,8 (s, 3H), 4,2-4,35 (m, 4H), 5,0 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 7,4-7,6 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 9,2 (s, 1H)
5.	CDCl ₃	1,25 (t, 3H), 2,15 (2, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,05-4,4 (q, 2H), 5,0 (s, 2H), 6,35-6,75 (q, 2H), 7,35-8,0 (m, 4H), 8,2 (s, 1H)
6.	(90 MHz) CDCl ₃	2,15 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,55-5,05 (m, 12H), 6,55 (dd, 2H), 7,3-7,95 (m, 4H), 8,2 (s, 1H)

- 1,55-1,75 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,3 (s, 3H),
 7. (500 MHz) 2,25 (t, 3H), 2,45 (t, 2H), 3,8 (s, 3H),
 CD₃OD 5,05 (dd, 2H), 6,5 (dd, 2H), 7,45 (dd, 1H),
 7,5 (dd, 1H), 7,55-7,65 (m, 2H), 8,10 (s, 1H)
-
- 2,1 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,65 (s, 3H),
 8. DMSO 4,8-5,05 (q, 2H), 6,7 (d, 2H), 7,35 (t, 1H),
 7,45 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,8-8 (m, 4H),
 8,05 (s, 1H)
-
- 2,15 (s, 6H), 2,2 (s, 3H), 2,25 (s, 3H),
 9. CDCl₃ 2,26 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,95 (s, 2H),
 6,4-6,55 (q, 2H), 7,25-7,5 (m, 2H), 7,6 (d,
 1H), 7,8 (d, 1H), 8,1 (s, 1H)
-
- 0,85-1,0 (t, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H),
 10. (90 MHz) 2,45-2,7, (q, 4H), 3,4 (s, 2H), 3,7 (s, 3H),
 CDCl₃ 5,0 (s, 2H), 6,55 (s, 2H), 7,3-7,95 (m, 4H),
 8,2 (s, 1H)
-
- 0,9 (d, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,3
 11. CDCl₃ (2, 3H), 3,95 (d, 2H), 4,95-5,05 (q, 2H),
 6,45-6,65 (q, 2H), 7,4-7,55 (m, 2H), 7,7
 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,2 (s, 1H)
-
- 2,2 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,85
 12+13 CDCl₃ ja 3,9 (2 s, tot. 3H), 5,0-5,1 (q, 2H), 6,65-
 6,75 (2q, tot. 2H), 7,0 ja 7,1 (2d, tot. 1H),
 (anioniosa) 7,2 ja 7,3 (2s, tot. 1H), 7,6 ja 7,65 (2d,
 tot. 1H), 8,05 (m, 4H), 8,2 (s, 1H)
-

Välivaiheiden valmistus

Kloorimetylibentsoatin valmistus:

Bentsyylikloridia (35 g, 0,25 moolia) ja sekoitettua ZnCl₂:a (1,0 g, 0,0073 moolia) kuumennettiin kuivan paraformaldehydin (7,5 g, 0,75 moolia) kanssa 2 tunnin ajan, jotta saatiin öljy, joka tislattiin tyhjässä, jotta saatiin haluttu yhdiste

(175 g, 41 %). Tuotteen identtisyys varmistettiin NMR:n avulla; σ (500 MHz; CDCl₃) 6,0 (s, 2H), 7,5 (dd, 2H), 7,65 (t, 1H), 8,1 (d, 2H).

[2-[[[(4-metoksi-3,5-dimetyyli-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]1H-bentsimidatsol-1-yyli]metanolin valmistus
 2-[[[(4-metoksi-3,5-dimetyyli-2-pyridinyyli)metyyli]sulfinyyli]-1H-bentsimidatsolia (3,15 g, 10 mmoolia) sekä N,N-dimetyyliaminopyridiiniä (120 mg, 1 mmooli) liuotettiin metyleenikloridiin (50 ml). Siihen lisättiin formaldehydin liuosta (5 moolia, 10 ml 50-millimolaarista), ja seosta sekoitettiin voimakkaasti 2 minuutin ajan. Jakeet erotettiin, ja metyleenikloridiliuos kuivattiin (natriumsulfaatti), se suodatettiin ja haihdutettiin kuivaksi. Vähän punertava liuos oli otsikonmukaisista yhdistettä oleellisesti puhtaana öljynä.

NMR: 500 MHz, CDCl₃, σ : 2,15, 2,27, 3,70, 4,89, 5,89, 7,33, 7,63, 7,96.

Farmaseuttisissa valmisteissa, jotka sisältävät aktiivisena aineosana esillä olevan keksinnön mukaista yhdistettä, kuvataan seuraavin formulaatioin.

Siirappi

Siirappi, joka sisältää 1 %:n (paino/tilavuus) aktiivista ainetta, valmistettiin seuraavista aineosista:

Esimerkin 7 mukaista yhdistettä	1,0 g
Sokeria, jauhetta	30,0 g
Sakkariinia	0,6 g
Glyserolia	5,0 g
Maustetta	0,05 g
Etanolia 96 %	5,0 g
Tislattua vettä riittävä määrä, jotta tilavuudeksi tulee	100 ml

Sokeri ja sakkariini liuotettiin 60 g:aan lämmintä vettä. Jäähdyttämisen jälkeen aktiivinen yhdiste lisättiin sokeri-

liuokseen, ja siihen lisättiin glyseroli sekä mausteet liuotettuina etanoliin. Seos laimennettiin vedellä, siten että lopulliseksi tilavuudeksi tuli 100 ml.

Suolistossa hajoavalla päällysteellä päällystetyt tabletit

Suolistossa hajoavalla päällysteellä päällystetyt tabletit, joista kukin sisälsi 20 mg aktiivista ainetta, valmistettiin seuraavista aineosista:

I Esimerkin 5 mukaista yhdistettä	200 g
Laktoosia	700 g
Metyyliselluloosaa	6 g
Ristiinkytettyä polyvinyyli pyrrolidonia	50 g
Magnesiumstearaattia	15 g
Natriumkarbonaattia	6 g
Tislattua vettä	riittävä määrä
II Selluloosa-asetaatiftalaattia	200 g
Setyylialkoholia	15 g
Isopropanolia	2000 g
Metyleenikloridia	2000 g

I Esimerkin 5 mukainen yhdiste, joka oli jauhe, sekoitettiin laktoosin kanssa ja rakeistettiin metyyli selluloosan ja natriumkarbonaatin vesiliuoksen kanssa. Kosteaa massa ajettiin siivilän läpi, ja rakeet kuivattiin uunissa. Kuivauksen jälkeen rakeet sekoitettiin polyvinyyli pyrrolidonin ja magnesiumstearaatin kanssa. Kuiva seos puristettiin tablettien ytimiksi (10 000 tablettia), joista kukin sisälsi 20 mg aktiivista ainetta, käyttämällä tablettikonetta, jonka meistin läpimitta oli 6 mm.

II Selluloosa-asetaatiftalaatin ja setyylialkoholin liuos, joka oli isopropanoli/metyleenikloridissa, suihkutettiin tablettien I pinnalle "Accela Cotassa[®]", "Manesty"-päällystyslaitteessa. Lopulliseksi tabletin painoksi saatiin 110 mg.

Liuos laskimonsisäistä annostelua varten

Valmistettiin parenteraalinen formulaatio laskimonsisäistä

annostelua varten seuraavista aineosista, siten että se sisälsi 4 mg aktiivista ainetta:

Esimerkin 8 mukaista yhdistettä	4 g
Polyetyleeniglykoli-400 ruisketta varten	400 g
Dinatriumvetyfosfaattia	riittävä määrä
Steriiliä vettä, siten että lopulliseksi tilavuudeksi tuli	1000 ml

Aktiivinen yhdiste liuotettiin polyetyleeniglykoli-400:aan ja lisättiin 550 ml vettä, liuoksen pH saatettiin 7,4:ksi lisäämällä dinatriumvetyfosfaatin vesiliuosta, ja vettä lisättiin 1000 ml:n lopulliseen tilavuuteen saakka. Liuos suodatettiin 0,22 μm :n suodattimen läpi ja jaettiin välittömästi 10 ml:n veitsiin, steriileihin ampulleihin. Ampullit suljettiin.

Biologiset testit

Vatsahapon erittymistä inhiboiva vaikutus in vivo tajuissaan olevalla koiralla

Koemenetelmä

Käytettiin koiria, joilla oli pysyvä vatsalaukun avanne. Näille koirille oli leikkauksen avulla asennettu kanyyli vatsalaukkuun ja pohjukaissuolen avanteeseen, ja sitä käytettiin pohjukaissuoleen suoritettavaa koeyhdisteen annostelua varten. Leikkauksesta toipumiseen kuluneen neljän viikon mittaisen ajan jälkeen kokeita suoritettiin kerran viikossa kullekin koiralle. Ruoka ja vesi otettiin pois 18 tuntia ennen kutakin koetta.

Koeyhdiste, joka oli lietetty 0,5 %:iseen methoceliin (90 HG 15000, Dow Chem Corp), annosteltiin joko suun kautta, vatsalaukkuun asetettua putkea käyttäen, tai pohjukaissuolen sisälle, pohjukaissuolen avanteen läpi asetetun katetrin kautta. Yhden tunnin kuluttua vatsahapon erittyminen saatiin aikaan in fusoimalla jatkuvasti histamiinia, käyttäen yksilöannoksia (400-600 $\mu\text{moolia/kg}$, h), minkä tuloksena saatiin aikaan noin 90-%:inen vatsahapon erittyminen. Vatsahappo koottiin vapaana virtana vatsalaukkuun asetetusta kanyylistä, peräk-

käisinä 30 minuutin mittaisina näytteinä, 2 tunnin ajan. Näytteet titrattiin pH 7,0:ksi 0,1-molaarisella NaOH:lla, Radiometerin automaattista titraajaa käyttäen, ja erittyneen hapon määrä laskettiin. Hapon erittymisen inhibitio-% laskettiin vertaamalla hapon erittymistä kontrollikokeisiin, joissa annettiin ainoastaan apuainetta. Kullekin yhdisteelle määritettiin inhibitiovaikutuksen huippu.

Koetulokset esitetään alla taulukossa 4.

Taulukko 4 Vatsahapon inhibitio koiralla

Koe yhdiste	Annettu määrä koe yhdistettä (oraalinen annostus, μmoolia/kg)		Vatsahapon erittymisen inhibitio
Esimerkki 2	8		75 %
Esimerkki 3	2		95 %

.....

Förfarande för framställning av farmaceutiskt aktiva bensimidazol-föreningar

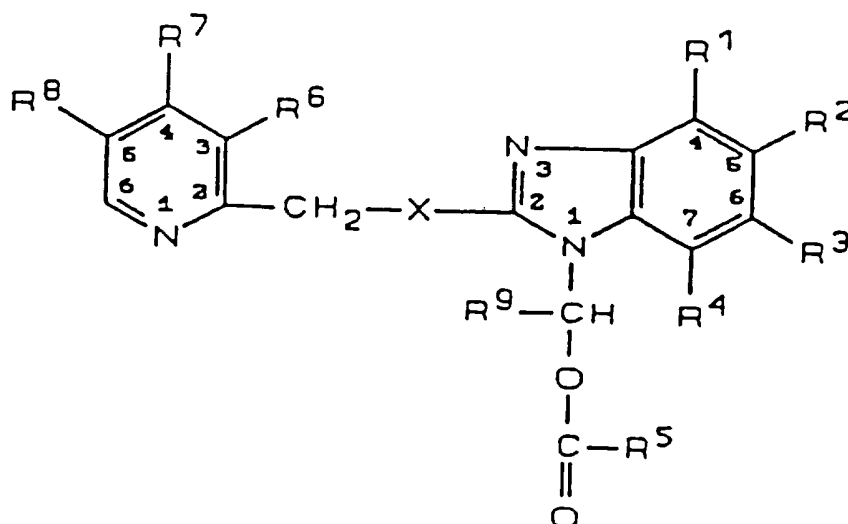
Föreliggande uppfinning avser ett förfarande för framställning av nya farmaceutiskt aktiva bensimidazol-föreningar.

Dessa föreningar inhiberar exogent eller endogent stimulerad magsyrasekretion och sålunda kan användas förebyggande och för behandling av magsår.

Föreningarna enligt uppfinningen eller terapeutiskt godtagbara salter av dessa kan användas för att inhibera magsyrasekretion hos däggdjur samt människa. I mer allmän mening kan föreningarna enligt föreliggande uppfinning användas förebyggande och för behandling av inflammatoriska sjukdomar i magtarmkanalen hos däggdjur och människa, inkluderande t ex magsäcksinflammation, magsår samt tolvfingertarmssår. Vidare kan i frågavarande föreningar användas förebyggande och för behandling av andra sjukdomar i magtarmkanalen där en gastrisk antisekretorisk effekt är önskvärd, t ex hos patienter med gastrinoma, hos patienter med akut övre gastrointestinal blödning, samt hos patienter med historia av kronisk och långvarig etanolkonsumtion.

Bensimidazolderivat avsedda för hämmande av magsyrasekretion finns beskrivna i GB-patentskrifterna 1 500 043 och 1 525 958, i US-patent 4 182 766, i EP-patentskriften 0 005 129, samt i BE-patentskriften 890 024. Bensimidazolderivat föreslagna att användas i behandling eller förebyggande av speciella inflammatoriska sjukdomar i magtarmkanalen finns beskrivna i EP-patentan-sökan med publikationsnummer 0 045 200.

Det har befunnits att föreningarna med följande formel I samt fysiologiskt godtagbara salter därav är verksamma som hämmare av magsyrasekretion i däggdjur och människa:



I

vari X är -SO-;

R¹, R², R³ och R⁴, vilka är lika eller olika, betecknar

- (a) H,
- (b) alkyl innehållande 1-6 kolatomer,
- (c) alkoxi innehållande 1-6 kolatomer;

R⁵ betecknar

- (a) alkyl innehållande 1-6 kolatomer,
- (b) amino-, monoalkyl(1-3 kolatomer)-amino- eller dialkyl(1-3 kolatomer i varje alkyl-del)-aminosubstituerad alkyl innehållande 1-6 kolatomer, möjligen i form av ett salt, såsom hydrokloriden,
- (c) karboxisubstituerad alkyl innehållande 1-7 kolatomer, möjligen i form av ett salt, såsom natrium- eller kaliumsaltet,
- (d) alkoxi innehållande 1-6 kolatomer,
- (e) mono- eller dihydroxisubstituerad alkoxi innehållande 1-6 kolatomer,
- (f) fenyl, som möjligen är substituerad med karboxi, varvid karboxigruppen möjligen är i form av ett salt, såsom Na-saltet;

R⁶ och R⁸, vilka är lika eller olika, betecknar

- (a) H,
- (b) alkyl innehållande 1-6 kolatomer;

R⁷ betecknar

- (a) H,
- (b) alkoxi innehållande 1-7 kolatomer,

R⁹ betecknar

- (a) H,
- (b) alkyl innehållande 1-4 kolatomer,

med villkoren att

(a) R⁷ betecknar väte när följande förutsättningar (a1)-(a3) är uppfyllda samtidigt:

- (a1) R¹ och R⁴ båda betecknar väte,
- (a2) R² och R³ är valda bland grupperna väte, alkyl eller alkoxi, och
- (a3) R⁵ betecknar alkyl, karboxisubstituerad alkyl i sin syraform, aminosubstituerad alkyl eller R⁵ betecknar fenyl.

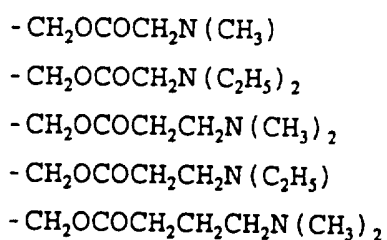
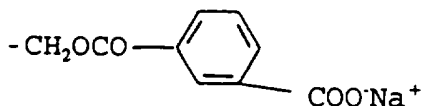
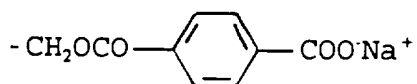
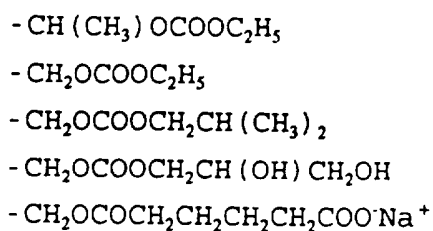
Föreningarna med formeln I har ett asymmetriskt centrum i svavelatomen (X=SO) dvs. dessa föreningar finns som två optiska isomerer (enantiomerer), eller om de också innehåller en eller fler asymmetriska kolatomer, i två eller fler diastereomera former, var och en med två enantiomera former.

Båda de rena enantiomererna, racemiska blandningar (50 % av varje enantiomer) och blandningar med annan än lika mängd av de två enantiomererna ingår i uppfinningen. Det skall förstås att alla de möjliga diastereomera formerna (rena enantiomerer eller racemiska blandningar ingår i omfånget av uppfinningen.

Föredragna grupper av föreningar med formeln I är:

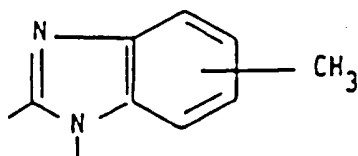
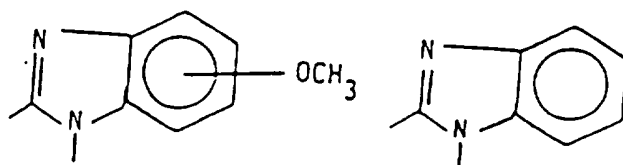
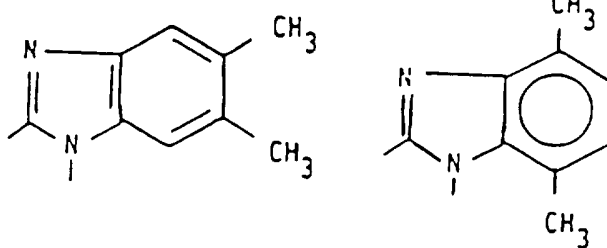
1. Föreningar vari R¹ och R⁴ betecknar väte och R² och R³ båda betecknar alkylgrupper innehållande 1-6 kolatomer.
2. Föreningar vari R⁵ betecknar karboxisubstituerad fenyl, företrädesvis med karboxigruppen i position 4 på fenylringen.
3. Föreningar vari R⁵ betecknar dialkyl(1-3 kolatomer)-aminosubstituerad alkyl (1-6 kolatomer) i form av ett salt.
4. Föreningar vari R¹, R², R³ och R⁴ alla betecknar väte.
5. Föreningar vari R¹ och R⁴ betecknar alkyl innehållande 1-6 kolatomer när R² och R³ betecknar väte.
6. Föreningar vari R¹, R³ och R⁴ betecknar H och R² betecknar OCH₃, eller R¹, R² och R⁴ betecknar H och R³ betecknar OCH₃.

7. Föreningar vari R^7 betecknar alkoxi innehållande 1-6 kolatomer.
8. Föreningar vari R^9 betecknar H eller CH_3 , särskilt H.
9. Föredragna substituenten i position 1 på bensimidazol kärnan är:



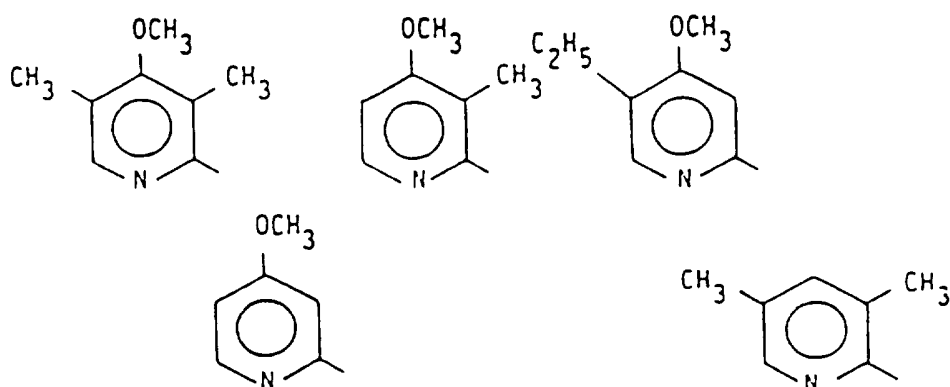
varvid de amino-innehållande grupperna möjligen är i formen av ett salt.

10. Föredragna bensimidazolstrukturer är:

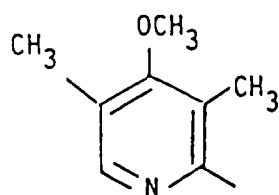


Ytterligare föredragna föreningar erhålles genom att kombinera de indikerade föredragna betydelseerna för några eller alla av resterna $R^1 - R^9$ som indikerats för grupperna 1-10 ovan. Exempel på särskilt föredragna kombinationer är:

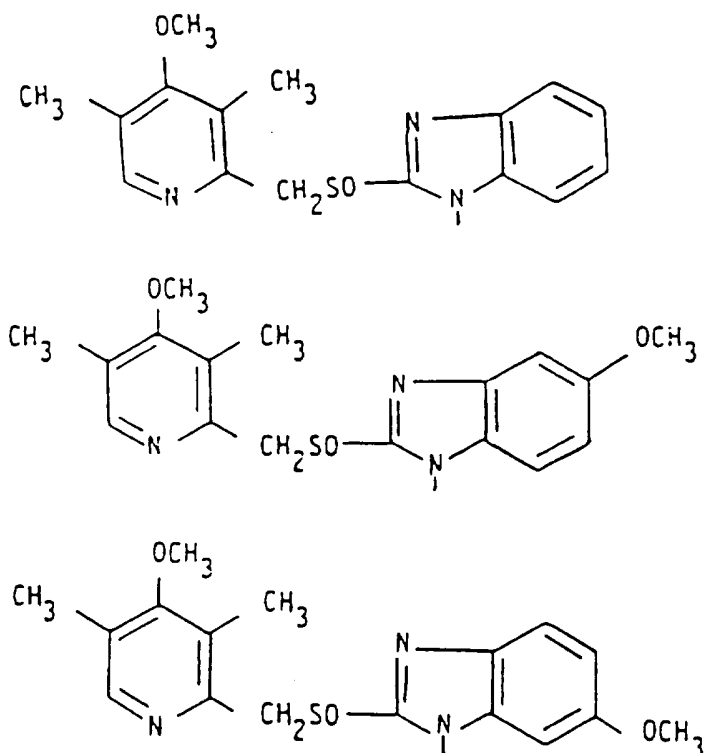
11. Kombination av 7 och 10.
 12. Föredragna av pyridinfragmenten är:



13. Föredraget av pyridinfragmenten är



14. Föredragna av pyridinylmetylsulfinyl-bensimidazol-enheterna är



15. Föredragna grupper för resterna R^6 och R^8 är H, CH_3 och C_2H_5 .

Gruppen alkyl i definitionerna av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 och R^8 är företrädesvis en lägre alkylgrupp, företrädesvis innehållande 1-4 kolatomer, t ex metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl eller isobutyl.

Gruppen alkoxi i definitionerna av R^1 , R^2 , R^3 , R^4 och R^7 är företrädesvis en lägre alkoxigrupp, företrädesvis innehållande 1-3 kolatomer, t ex metoxi, etoxi, n-propoxi eller isopropoxi.

R^5 har, när den representerar en amino-, monoalkylamino- och dialkylamino-substituerad alkylgrupp, företrädesvis 1-3 kolatomer i alkylsubstituenten eller -substituenterna på aminogruppen. Amino-, monoalkylamino-, eller dialkylamino-substituenten är företrädesvis bunden till en alkylgrupp innehållande 1-3 kolatomer.

För föreningarna med den allmänna formeln I som innehåller ett asymmetriskt centrum, är både de rena enantiomererna och de racemiska blandningarna inom uppfinningens omfång.

Ytterligare belysande exempel på radikalerna i formel I ges i exemplen och listor på specifika föreningar ges på annan plats i denna beskrivning.

Belysande exempel på föreningar inom uppfinningens omfång ges i Tabell 1 nedan.

Föreningarna som exemplifieras i exemplen 8, 12 och 13 är föredragna föreningar enligt föreliggande uppfinning, varvid karboxigruppen kan vara i form av ett salt. Föreningarna exemplifierade i exemplen 12 och 13 är särskilt föredragna. Karboxigruppen kan vara i form av ett salt.

Tabell 1

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
SO	H	H	H	H	-OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OCH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-O(CH ₂) ₅ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	-OCH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	-OCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	H	CH ₃
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	-O-CH(CH ₃) ₂	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H
SO	CH ₃	H	H	CH ₃	-OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	OCH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	OCH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH(CH ₃) ₂ Cl ⁻	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	OCH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H

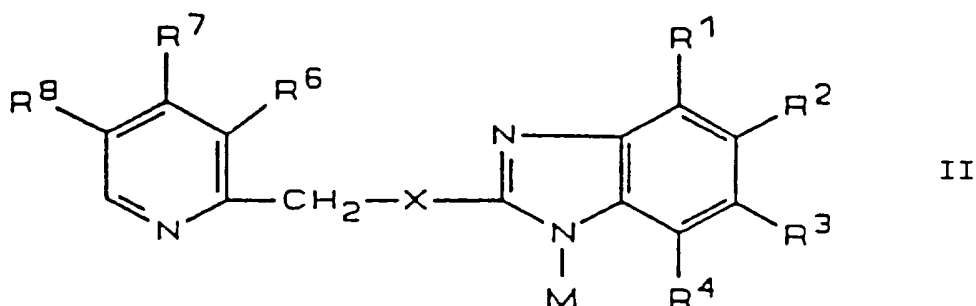
Föreliggande uppfinning inberäknar att föreningar enligt föreliggande uppfinning kan metaboliseras innan de utövar sin effekt. Sådan metabolisering kan uppträda på N-substituenten i position 1 i bensimidazol kärnan.

Vidare tros alla föreningar med formeln I, vari X betecknar SO, efter administration till en levande organism utöva sin antisekretoriska effekt efter metabolisk eller ren kemisk omvandling till annan, reaktiv komponent.

Framställning

Föreningarna med formeln I kan framställas genom att

a) en förening med formeln II

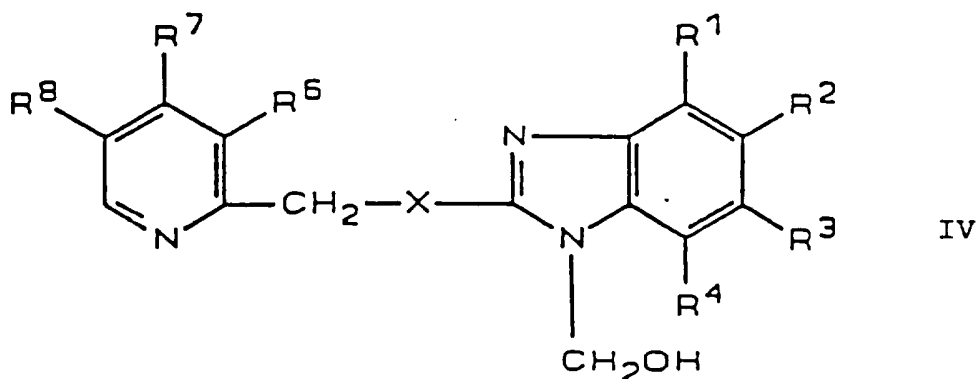


vari R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 och X har den betydelse som angivits under formel I och M betecknar antingen en metallkatjon, såsom Na^+ , K^+ och Li^+ eller en kvaternär ammoniumjon, såsom tetrabutylammonium, omsättes med en förening med formeln III

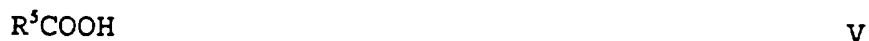


vari R^5 och R^9 har den betydelse som angivits under formel I och Y betecknar halogen, såsom Cl , Br eller I , eller en funktionellt ekvivalent grupp; eller

b) för framställning av föreningar med formeln I vari R^9 betecknar H , omsättes en förening med formeln IV



vari R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 och X har den betydelse som angivits under formel I, med en förening med formeln V



eller ett aktiverat derivat av denna, vari R^5 har den betydelse som angivits under formel I;

varefter, om det är nödvändigt, skyddande grupper avlägsnas och den sålunda erhållna föreningen med formeln I, om så önskas, omvandlas till ett fysiologiskt godtagbart salt eller en optisk isomer.

Omsättning av en förening med formeln II med en förening med formeln III utförs lämpligen under en skyddande gas i frånvaro av vatten. Lämpliga lösningsmedel är kolväten såsom toluen och bensen och halogenerade kolväten såsom metylenklorid och kloroform.

Omsättning av föreningarna med formlerna II och III kan utföras vid en temperatur mellan omgivningens temperatur och reaktionsblandningens kokpunkt.

Omsättningen av en förening med formeln IV med en förening med formeln V utförs lämpligen antingen direkt i närvaro av dicyklohexylkarbodiimid och om så önskas också i närvaro av N,N-dimetylaminopyridin (DMAP) eller med en aktiverad form av föreningen V, såsom en syrahalogenid eller en blandad anhydrid eller en karbonat.

Lämpliga lösningsmedel är kolväten såsom toluen och bensen eller halogenerade kolväten såsom metylenklorid och kloroform eller polära lösningsmedel såsom aceton, dimetylformamid (DMF), tetrahydrofuran (THF) och pyridin.

Reaktionen mellan föreningarna med formlerna IV och V kan utföras vid en temperatur mellan -15°C och reaktionsblandningens kokpunkt. Eventuell avblockering av en skyddsgrupp i R^5 -substituenten på en förening med formeln I kan utföras på olika kända sätt. Sålunda kan till exempel en gem-dihydroxialkoxigrupp skyddas som en acetonid, som kan deblockeras genom hydrolys. En amino- eller monoalkylaminoalkylgrupp som R^5 kan skyddas som en tert-butyloxikarbonyl (t-Boc)-grupp, vilken kan deblockeras genom syrabehan-

dling, och en karboxialkylgrupp som R^5 kan skyddas som en ester, vilken kan deblockeras genom hydrolysis.

Beroende på förfaringsbetingelserna och utgångsmaterialet erhålles produkterna med formeln I antingen som den fria basen eller som ett salt. Både den fria basen och salterna av dessa slutprodukter är inkluderade i uppfinningens omfattning. Sålunda kan salterna såväl som hemi-, mono-, seskvi- eller polyhydrater erhållas. Syraadditionssalter av de nya föreningarna kan, på ett sätt som i sig är känt, omvandlas till fri bas genom utnyttjande av basiska agens eller genom jonbyte. De erhållna fria baserna kan också bilda salter med organiska eller oorganiska syror. Vid framställning av syraadditionssalter används företrädesvis sådana syror som bildar lämpliga, terapeutiskt godtagbara salter.

Exempel på sådana syror är vätehalogensyror, sulfonsyra, fosforsyra, salpetersyra, och perklorsyra; alifatiska, alicykliska, aromatiska eller heterocykliska karboxyl- eller sulfonsyror, såsom myrsyra, ättiksyra, propionsyra, bärnstensyra, glykolsyra, mjölksyra, äppelsyra, vinsyra, citronsyra, askorbinsyra, maleinsyra, hydroximaleinsyra, pyrodruvsyra, fenylättiksyra, bensoesyra, p-aminobensoesyra, p-hydroxibensoesyra, salicylsyra eller p-aminosalicylsyra, emboninsyra, metansulfonsyra, etansulfonsyra, hydroxietansulfonsyra, etylensulfonsyra, halogenbensensulfonsyra, toluensulfonsyra, naftylsulfonsyra eller sulfanilsyror, metionin, tryptofan, lysin eller arginin.

Dessa eller andra salter av de nya sulfidföreningarna, såsom till exempel pikrater, kan utnyttjas som renande agens för de erhållna fria baserna. Salter av baserna kan bildas, avskiljas från lösningen, och den fria basen kan därefter återvinnas med högre renhet från en ny saltlösning.

Erhållna racemat kan avskiljas enligt kända metoder, till exempel återkristallisering från ett optiskt aktivt lösningsmedel, utnyttjande av mikroorganismer, reaktioner med optiskt aktiva syror som bildar diastereomera salter vilka kan avskiljas (till exempel avskiljande grundad på olika löslighet hos diastereomererna),

acylering av en kväve- eller syreatom på en substituent av en optiskt aktiv aktiverad karboxylsyra (t ex syraklorid), följt av kromatografisk separation och deacylering.

Lämpliga optiskt aktiva syror för bildande av salter är L- och D-formerna av vinsyra, di-o-tolyl-vinsyra, äppelsyra, mandelsyra, kamfersulfonsyra eller kinasyra, och för acetylering O-metylmandelsyra. Lämpligen isoleras den mer aktiva av de två motsatta formerna.

När det gäller diastereomera blandningar (racematblandningar) kan dessa avskiljas till stereoisomera (diastereomera) rena racemat genom kromatografi eller fraktionerad kristallisation.

Utgångsmaterialen som används i metoderna a) och b) är i några fall nya. Dessa nya utgångsmaterial kan dock erhållas enligt metoder som i sig själva är kända.

Utgångsmaterial med formlerna III, IV och V kan erhållas med kända metoder. Sålunda kan utgångsmaterial med formeln III erhållas från en syraklorid R^5COCl genom behandling med en keto-innehållande förening R^9CHO i närvaro av $ZnCl_2$, som exemplifieras nedan. Utgångsmaterial med formeln IV kan framställas såsom exemplifieras under "Framställning av intermediärer" nedan.

För klinisk användning görs farmaceutiska beredningar av föreningarna enligt föreliggande uppfinning, vilka kan administreras oralt, rektalt, parenteralt eller på annat sätt. Den farmaceutiska beredningen innehåller en förening enligt föreliggande uppfinning tillsammans med en farmaceutiskt godtagbar bärare. Bäraren kan vara ett fast, halvfast eller flytande utspådningsmedel, eller en kapsel. Vanligen är mängden aktiv substans mellan 0,1 - 95 % av beredningens vikt, mellan 0,2 - 20 % av vikten för beredningar för parenteral användning och mellan 1 - 50 % av vikten i beredningar för oral administrering.

När farmaceutiska beredningar innehållande en förening enligt föreliggande uppfinning framställs i form av doseringsenheter för

oral administrering kan den utvalda föreningen blandas med en fast bärare i pulverform, såsom laktos, sackaros, sorbitol, manitol, stärkelse, amylopektin, cellulosaderivat, gelatin, eller en annan lämplig bärare, såväl som med smörjmedel såsom magnesiumstearat, kalciumstearat, natriumstearylfumarat och vaxer av polyetylenglykol. Blandningen formas sedan till granuler eller pressas till tabletter. Granuler och tabletter som innehåller sulfoxider kan drageras magsaftresistent, vilket skyddar den aktiva föreningen från syranedbrytning så länge som beredningsformen finns kvar i magsäcken. Det magsaftresistenta överdraget är valt bland farmaceutiskt godtagbara material för magsaftresistent dragering, t ex bivax, shellack eller anjoniska filmbildande polymerer såsom celluloacetat-ftalat, hydroxipropylmetylcelluloaftalat, delvis metylförestrade metakrylsyrapolymerer och liknande, om så önskas tillsammans med en lämplig mjukgörare. Till detta överdrag kan olika färgämnen tillsättas för att särskilja tabletter eller granuler med olika aktiva föreningar eller med olika mängd av den närvarande aktiva föreningen.

Mjuka gelatinkapslar kan framställas med kapslar innehållande en blandning av en eller flera aktiva föreningar enligt uppfinningen, vegetabilisk olja, fett eller annan lämplig bärare för mjuka gelatinkapslar. Mjuka gelatinkapslar kan också drageras magsaftresistent såsom beskrivits ovan. Hårda gelatinkapslar kan innehålla granuler eller magsaftresistent dragerade granuler av den aktiva föreningen. Hårda gelatinkapslar kan också innehålla den aktiva föreningen tillsammans med en fast pulverformig bärare t ex laktos, sackaros, sorbitol, manitol, potatisstärkelse, amylopektin, cellulosaderivat eller gelatin. De hårda gelatinkapslarna kan drageras magsaftresistent såsom beskrivits ovan.

Doseringsenheter för rektal administrering kan framställas i form av suppositorier vilka innehåller den aktiva föreningen tillsammans med en neutral fettbas, eller framställas i form av en gelatinkapsel vilken innehåller den aktiva substansen tillsammans med en vegetabilisk olja, paraffinolja eller annan lämplig bärare för gelatinkapslar för rektal användning, eller framställas i form av en färdiggjord mikrolavemangsberedning, eller framställas i form

av en torr mikrolavemangsberedning för utblandning i en lämpligt lösningsmedel just före administrering.

Vätskeberedningar för oral administrering kan framställas i form av sirap eller suspensioner, t ex lösningar eller suspensioner innehållande från 0,2 % till 20 % (viktprocent) av den aktiva föreningen och återstoden bestående av socker eller sockeralkoholer och en blandning av etanol, vatten, glycerol, propylenglykol och polyetylenglykol. Om så önskas kan sådana vätskeberedningar innehålla färgämnen, smakämnen, sackarin och karboximetylcellulosa eller andra förtjockningsmedel. Vätskeberedningar för oral administrering kan också framställas i form av ett pulver för utblandning i ett lämpligt lösningsmedel just före användning.

Lösningar för parenteral administrering kan framställas som en lösning av en förening enligt uppfinningen i ett farmaceutiskt godtagbart lösningsmedel, lämpligen i en koncentration från 0,1 % till 10 % av beredningens vikt. Dessa lösningar kan också innehålla stabiliserande ämnen och/eller buffrande ämnen och kan framställas i olika enhetsdosampuller eller -behållare. Lösningar för parenteral administrering kan också tillverkas som en torr beredning för utblandning i ett lämpligt lösningsmedel extemporrätt före användningen.

Den typiska dagliga dosen av den aktiva substansen varierar inom ett stort område och beror på olika faktorer som t ex det individuella behovet hos varje patient, administreringssättet och sjukdomen. I allmänhet ligger orala och parenterala doser i området mellan 5 och 500 mg aktivt ämne per dag.

Uppfinningen illustreras av följande exempel.

Exempel 2

Framställning av ättiksyra [2-[[[(3,5-dimetyl-4-metoxi-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol-1-yl]metylester. (Metod A)

Till NaOH (0,48 g, 0,012 mol) löst i H₂O (20 ml) tillsattes under omrörning 2-[[[(3,5-dimetyl-4-metoxi-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-

1H-bensimidazol (1,89 g, 0,006 mol) och tetrabutylammoniumvätesulfat (2,04 g, 0,006 mol). Blandningen omrördes i cirka 5 min vid rumstemperatur och extraherades sedan 3 gånger med CH₂Cl₂ (30 ml). Efter separation torkades de kombinerade CH₂Cl₂-faserna över Na₂SO₄ och filtrerades. Lösningssmedlet avdunstades varvid en olja erhöles. Den återstående oljan löstes i toluen (40 ml) och upphettades till +60°C. Klorometylacetat (0,72 g, 0,0066 mol) löst i torr toluen (10 ml) tillsattes under en skyddande gas och under omrörning. Lösningen fick stå övernatt vid +60°C. Toluenet avdunstades och den återstående oljan kromatograferades på en silicapelare med CH₃OH-CH₂Cl (5:95) som elueringsmedel och produkten återkristalliserades sedan från isopropyleter vilket gav produkten (0,39 g, 17 %). Identiteten hos den erhållna rubricerade produkten säkerställdes med NMR.

Exempel 1 och 3-6

Föreningarna som är förtecknade under Exempel 1 och 3-6 nedan, framställdes med metoden som exemplifieras under Exempel 2.

Exempel 7

Framställning av adipinsyra [2-[[[(3,5-dimetyl-4-metoxi-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol-1-yl]metylmonoester natriumsalt

Adipinsyra, [2-[[[(3,5-dimetyl-4-metoxi-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol-1-yl]metyl klorometylester (0,60 g, 0,0011 mol) (syntetiserad enligt metod A) löstes i 50 % acetonitril i vattenlösning (40 ml) och tre ekvivalenter av NaOH i vattenlösning tillsattes sakta under kontinuerlig omrörning. Acetonitrilen avdunstades, återstoden tvättades med CH₂Cl₂, och det återstående vattnet avdunstades vilket gav en återstående olja. Kromatografi på SiO₂ med etylacetat-etanol som elueringsmedel gav den önskade föreningen (0,02 g). Identiteten av produkten säkerställdes med NMR.

Exempel 8

Framställning av tereftalsyra[2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol-1-yl]metylmonoester natriumsalt. (Metod B)

Till tereftalsyra (166 g, 0,01 mol) i THF (50 ml) sattes diisopropyletylamin (2,6 g, 0,02 mol) och blandningen kylades till -10°C. Isobutylkloroformat (1,36 g, 0,01 mol) löst i THF (20 ml) tillsattes droppvis under omrörning. Efter tillsatsen höjdes blandningens temperatur till +15°C och [2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol-1-yl]metanol löst i THF (20 ml) tillsattes droppvis. Blandningen omrördes 2 timmar vid rumstemperatur. THF avdunstades och återstoden löstes i CH₂Cl₂ och tvättades med vatten. Efter separation avdunstades CH₂Cl₂-fasen. Den återstående oljan löstes i etylacetat, H₂O tillsattes och pH justerades till 2,5 med NaOH (1M). Efter separation avdunstades etylacetatfasen och återstoden löstes i CH₂Cl₂, torkades över Na₂SO₄ och filtrerades. Lösningemedlet avdunstades vilket gav den önskade föreningen (utbyte 0,8 g, 16 %). Identiteten hos den rubricerade föreningen fastställdes med NMR.

Exempel 9

Framställning av N,N-dimetyl-β-alanin[2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol-1-yl]metylester. (Metod B)

N,N-dimetyl-β-alanin (0,76 g, 0,005 mol) och N-metylmorfolin (0,99 g, 0,01 mol) sattes till CH₂Cl₂ (15 ml). Lösningen kylades till -10°C och isobutylkloroformat, (0,68 g, 0,005 mol) löst i CH₂Cl₂ (15 ml), tillsattes under inert atmosfär. Lösningen omrördes i 20 minuter vid -10°C. [2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol-1-yl]metanol löst i CH₂Cl₂ (15 ml) tillsattes droppvis till den blandade anhydriden vid -10°C. Lösningen omrördes i 2 timmar vid -10°C, och temperaturen höjdes sedan till rumstemperatur. NaOH-lösning (25 ml, 0,24 mol) tillsattes under omrörning och blandningen omrördes under cirka 5 min. Efter separation torkades CH₂Cl₂-fasen över Na₂SO₄ och filtrerades. Lösningen indunstades vilket gav den önskade föreningen

(utbyte 0,7 g, 32 %). Identiteten hos den rubricerade föreningen säkerställdes med NMR. Smältpunkt: >230°.

Exempel 10

N,N-dietylglycin[2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol-1-yl]metylester (Metod B)

En blandning av [2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol-1-yl]metanol (3,5 g, 0,010 mol), N,N-dicyklohexylkarbodiimid (2,1 g, 0,010 mol), N,N-dietylglycinhydroklorid (1,7 g, 0,010 mol) och 4-dimetylamino-pyridin (1,3 g, 0,011 mol) i pyridin (75 ml) omrördes i rumstemperatur under 39 timmar. N,N-dicyklohexylurea som hade utfällts avlägsnades genom filtrering. Filtratet indunstades och återstoden löstes i diklorometan. Diklorometanlösningen tvättades med NaOH (0,080 g, 0,0020 mol), löst i vatten (25 ml), och sedan en gång med vatten (25 ml). Den organiska fasen torkades (Na_2SO_4) och filtrerades. Lösningens medlet avdunstades vilket gav den önskade föreningen. Identiteten hos produkten säkerställdes med NMR.

Exempel 11


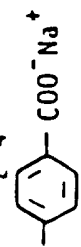
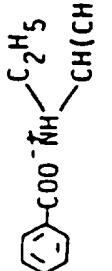
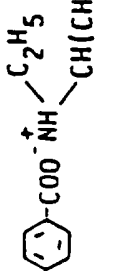
Föreningen som är förtecknad under Exempel 11 i Tabell 2 framställdes enligt Metod B.

Exempel 12 och 13

Föreningarna som är förtecknade under Exempel 12 och 13 i Tabell 2 kan framställas enligt Metod B.

Tabell 2

Sammanfattning av exempel 1-14

Ex.	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	Utbyte %	Identifierande data
1	SO	H	CH ₃	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	57	NMR
2	SO	H	H	H	H	-CH ₃	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	17	NMR
3	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	22	NMR
4	SO	H	H	H	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	12	NMR
5	SO	H	H	H	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	56	NMR
6	SO	H	H	H	H	OCH ₂ CHOHCH ₂ OH	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
7	SO	H	H	H	H	(CH ₂) ₄ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
8	SO	H	H	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	16	NMR
9	SO	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H	32	NMR
10	SO	H	H	H	H	-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
11	SO	H	H	H	H	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
12	SO	H	OCH ₃	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR
13	SO	H	H	OCH ₃	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H		NMR

Identifierande data för föreningarna enligt exemplen 1-13 ges i följande Tabell 3.

Tabell 3

Identifierande data för föreningar enligt uppfinningen

Ex. Lösnings- NMR data δ ppm (500 MHz)
medel

1.	CDCl ₃	2,5 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,85-6,95 (q, 2H), 7,75-7,9 (m, 2H), 8,5 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,55 (s, 1H)
2.	CDCl ₃	1,15 (s, 9H), 2,3 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,9-5,0 (q, 2H), 6,35-6,40 (q, 2H), 7,3 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,2 (s, 1H)
3.	CDCl ₃	2,2 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,95-5,1 (q, 2H), 6,7-6,8 (q, 2H), 7,3-7,5 (m, 4H), 7,55 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 8,15 (s, 1H)
4.	CD ₃ OD	1,3 (t, 3H), 2,0 (d, 3H), 2,3 (s, 6H), 3,8 (s, 3H), 4,2-4,35 (m, 4H), 5,0 (d, 1H), 5,2 (d, 1H), 7,4-7,6 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 9,2 (s, 1H)
5.	CDCl ₃	1,25 (t, 3H), 2,15 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,05-4,4 (q, 2H), 5,0 (s, 2H), 6,35-6,75 (q, 2H), 7,35-8,0 (m, 4H), 8,2 (s, 1H)
6.	(90 MHz) CDCl ₃	2,15 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,55-5,05 (m, 12H), 6,55 (dd, 2H), 7,3-7,95 (m, 4H), 8,2 (s, 1H)

7.	(500 MHz) CD ₃ OD	1,55-1,75 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,25 (t, 3H), 2,45 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 5,05 (dd, 2H), 6,5 (dd, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,5 (dd, 1H), 7,55-7,65 (m, 2H), 8,10 (s, 1H)

8.	DMSO	2,1 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,8-5,05 (q, 2H), 6,7 (d, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,8-8 (m, 4H), 8,05 (s, 1H)

9.	CDCl ₃	2,15 (s, 6H), 2,2 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 6,4-6,55 (q, 2H), 7,25-7,5 (m, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,1 (s, 1H)

10.	(90 MHz) CDCl ₃	0,85-1,0 (t, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,45-2,7, (q, 4H), 3,4 (s, 2H), 3,7 (s, 3H), 5,0 (s, 2H), 6,55 (s, 2H), 7,3-7,95 (m, 4H), 8,2 (s, 1H)

11.	CDCl ₃	0,9 (d, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 2,3 (2, 3H), 3,95 (d, 2H), 4,95-5,05 (q, 2H), 6,45-6,65 (q, 2H), 7,4-7,55 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,2 (s, 1H)

12+13	CDCl ₃ (den anjo- niska delen)	2,2 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,85 och 3,9 (2 s, tot. 3H), 5,0-5,1 (q, 2H), 6,65- 6,75 (2q, tot. 2H), 7,0 och 7,1 (2d, tot. 1H), 7,2 och 7,3 (2s, tot. 1H), 7,6 och 7,65 (2d, tot. 1H), 8,05 (m, 4H), 8,2 (s, 1H)

Framställning av intermediärer

Framställning av klorometylbensoat:

Bensylklorid (35 g, 0,25 mol) och fuserad ZnCl₂ (1,0 g, 0,0073 mol) upphettades i närvaro av paraformaldehyd (7,5 g, 0,75 mol) under 2 timmar vilket gav en olja som destillerades i vakuum, vilket gav den önskade föreningen (175 g, 41 %). Identiteten av produk-

ten säkerställdes med NMR; δ (500 MHz; CDCl_3) 6,0 (s, 2H), 7,5 (dd, 2H), 7,65 (t, 1H), 8,1 (d, 2H).

Framställning av [2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol-1-yl]metanol

2-[[[4-metoxi-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl]sulfinyl]-1H-bensimidazol (3,15 g, 10 mmol) och N,N-dimetylaminopyridin (120 mg, 1 mmol) löstes i metylenklorid (50 ml). En formaldehydlösning (5M, 10 ml, 50 mmol) tillsattes och blandningen omrördes kraftigt under 2 min. Faserna separerades och metylenkloridlösningen torkades (natriumsulfat), filtrerades och indunstades till torrhet. Den lätt rödfärgade återstoden var den rubricerade föreningen i form av en väsentligen ren olja.

NMR: 500 MHz, CDCl_3 , δ : 2,15, 2,27, 3,70, 4,89, 5,89, 7,33, 7,63, 7,96.

Farmaceutiska beredningar, innehållande en förening enligt uppfinningen som aktiv ingrediens, är illustrerade i följande beredningar.

Sirap

En sirap innehållande 1 % (vikt/volym) av aktivt ämne framställdes från följande ingredienser:

Föreningen enligt Exempel 7	1,0 g
Socker, pulver	30,0 g
Sackarin	0,6 g
Glycerol	5,0 g
Smakämne	0,05 g
Etanol 96 %	5,0 g
Destillerat vatten q.s. till en volym av 100 ml	

Socker och sackarin löstes i 60 g varmt vatten. Efter kylning sattes den aktiva föreningen till sockerlösningen och glycerol och smakämnen lösta i etanol tillsattes. Blandningen späddes med vatten till en slutvolym av 100 ml.

Magsaftresistent överdragna tabletter

En magsaftresistent överdragen tablett innehållande 20 mg aktiv förening framställdes från följande ingredienser:

I	Förening enligt Exempel 5	200 g
	Laktos	700 g
	Metylcellulosa	6 g
	Polyvinylpyrrolidon korsbunden	50 g
	Magnesiumstearat	15 g
	Natriumkarbonat	6 g
	Destillerat vatten	q.s.
II	Cellulosaacetat-ftalat	200 g
	Cetylalkohol	15 g
	Isopropanol	2000 g
	Metylenklorid	2000 g

I Förening enligt Exempel 5, pulver, blandades med laktos och granulerades med en vattenlösning av metylcellulosa och natriumkarbonat. Den våta massan pressades genom ett såll och granulatet torkades i en ugn. Efter torkning blandades granulatet med polyvinylpyrrolidon och magnesiumstearat. Den torra blandningen pressades till tablettkärnor (10 000 tabletter), med 20 mg aktivt ämne per tablett, i en tablettmaskin med stansar med en diameter av 6 mm.

II En lösning av cellulosaacetat-ftalat och cetylalkohol i isopropanol/metylenklorid sprayades över tabletterna I i en Accela Cota[®], Manesty coating equipment. En slutlig tablettvikt på 110 mg erhöles.

Lösning för intravenös administrering

En parenteral beredning för intravenös användning, innehållande 4 mg aktivt ämne per ml, framställdes från följande ingredienser:

Förening enligt Exempel 8	4 g
Polyetylenglykol 400 för injektion	400 g
Dinatriumvätefosfat	q.s.
Sterilt vatten till en volym av	1000 ml

Den aktiva föreningen löstes i polyetylenglykol 400 och 550 ml vatten tillsattes. Lösningens pH ställdes till 7,4 genom tillsats av en vattenlösning av dinatriumvätefosfat, och vatten tillsattes till en slutvolym av 1000 ml. Lösningen filtrerades genom ett 0,22 μm -filter och dispenserades omedelbart i sterila 10 ml-ampuller. Ampullerna förseglades.

Biologiska tester

Inhiberande effekt in vivo på magsyrasekretion i en hund vid medvetande

Testmetod

Hundar försedda med magsyrafistel användes. Dessa hundar har på kirurgisk väg försetts med en kanyl i magsäcken och med en fistel i tolvfingertarmen för direkt intraduodenal administrering av testföreningarna. Efter en återhämtningsperiod på 4 veckor efter ingreppet utfördes testerna en gång i veckan på varje hund. Mat och vatten avlägsnades 18 timmar före varje försök.

Testföreningen suspenderad i 0,5 % Methocel® (90 HG 15000, Dow Chem Corp) administrerades antingen oralt genom användande av magtub eller intraduodenalt via en kateter genom fisteln i tolvfingertarmen. Efter 1 timme inducerades magsyrasekretion genom kontinuerlig infusion av histamin i individuella doser (400-600 $\mu\text{mol/kg}$, tim), vilket gav ungefär 90 % av maximal magsyrautsöndring. Magsaften samlades upp genom fritt flöde från kanylen i magsäcken i konsekutiva 30-minutersperioder under 2 timmar. Proven titrerades till pH 7,0 med 0,1 M NaOH med hjälp av en Radiometer automatisk titrator, och syraproduktionen beräknades. Den procentuella inhiberingen av syrasekretionen beräknades genom att hos varje hund jämföra med syrautsöndringen i kontrollförsök, där endast bärarsubstansen tillfördes. Den maximala inhiberande effekten för varje förening bestämdes.

Försöksresultaten visas i Tabell 4 nedan.

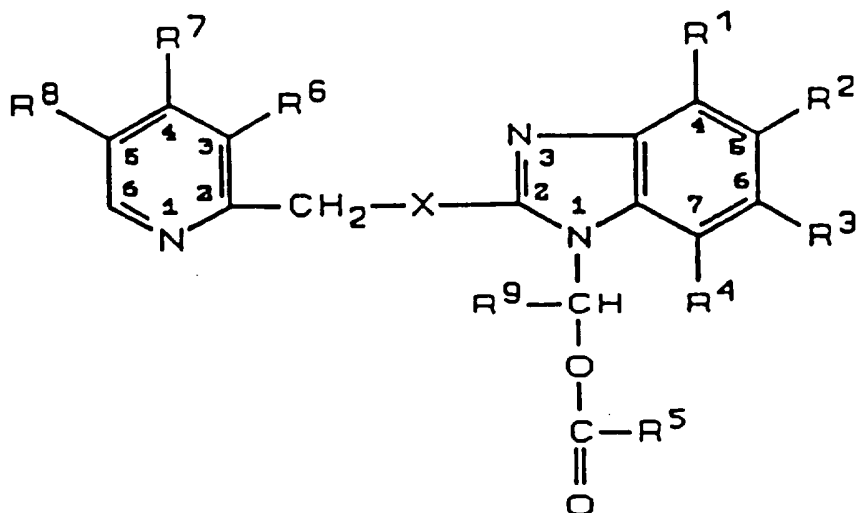
Tabell 4 Inhibering av magsyrasekretion hos hund

Testförening	Administrerad mängd av testförening (oral administrering, $\mu\text{mol} / \text{kg}$)	Inhibering av magsyrasekretion
--------------	--	-----------------------------------

Exempel 2	8	75 %
Exempel 3	2	95 %

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



ja sen fysiologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa X on -SO-;

R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 , jotka ovat samanlaisia tai erilaisia, ovat

- (a) H,
- (b) alkyyli, joka sisältää 1-6 hiiliatomia,
- (c) alkoksi, joka sisältää 1-6 hiiliatomia;

R^5 on

- (a) alkyyli, joka sisältää 1-6 hiiliatomia,
- (b) amino-, monoalkyyli(1-3 hiiliatomia)-amino- tai dialkyyli(1-3 hiiliatomia kussakin alkyyliosassa)-aminosubstituoitu alkyyli, joka sisältää 1-6 hiiliatomia, mahdollisesti suolan muodossa, kuten esimerkiksi hydrokloridina,
- (c) karboksisubstituoitu alkyyli, joka sisältää 1-7 hiiliatomia, mahdollisesti suolan muodossa, kuten esimerkiksi natrium- tai kaliumsuolana,
- (d) alkoksi, joka sisältää 1-6 hiiliatomia,
- (e) mono- tai dihydroksisubstituoitu alkoksi, joka sisältää 1-6 hiiliatomia,
- (f) fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu karboksilla, jolloin karboksiryhmä mahdollisesti on suolan muodossa, kuten esimerkiksi Na-suolana,

R^6 ja R^8 , jotka ovat samanlaisia tai erilaisia ryhmiä, ovat

- (a) H,
- (b) alkyyli, joka sisältää 1-6 hiiliatomia;

R^7 on

- (a) H,
- (b) alkoksi, joka sisältää 1-7 hiiliatomia,

R^9 on

- (a) H,
- (b) alkyyli, joka sisältää 1-4 hiiliatomia,

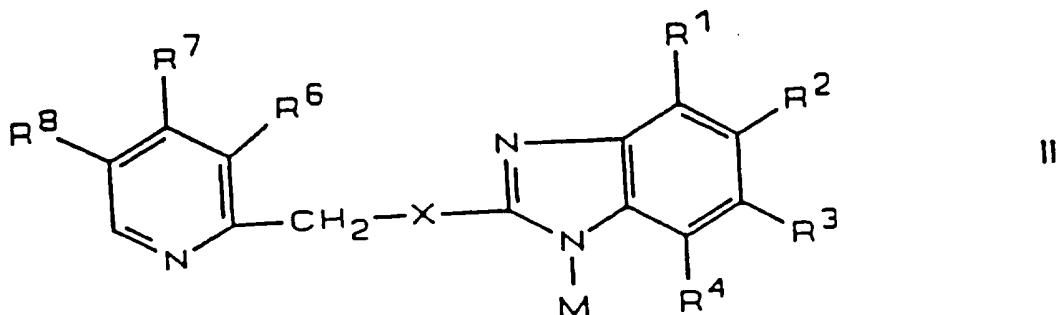
edellyttäen, että

(a) R^7 on vety, kun seuraavat ehdot (a1)-(a3) täytetään samanaikaisesti:

- (a1) R^1 ja R^4 ovat molemmat vetyjä,
- (a2) R^2 ja R^3 valitaan ryhmistä, jotka vety, alkyyli tai alkoksi muodostavat, ja
- (a3) R^5 on alkyyli, karboksin substituoima alkyyli happomuodossa, aminon substituoima alkyyli tai R^5 on fenyyli,

tunnettu siitä, että

a) yhdisteen, jolla on kaava II

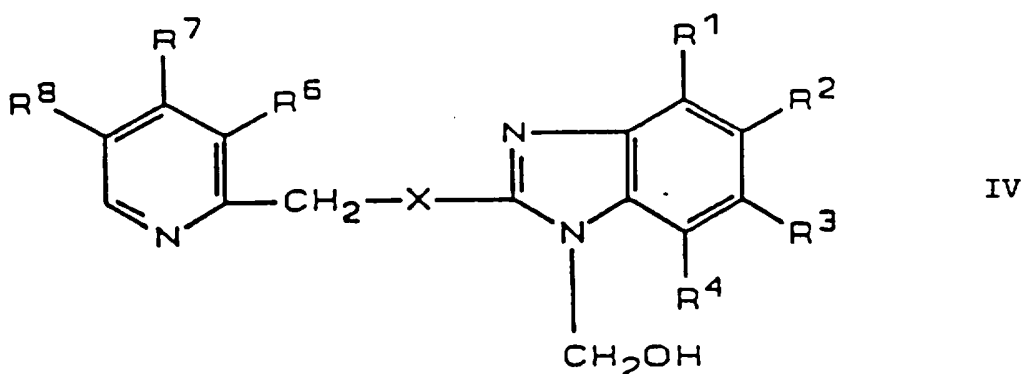


jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 ja X tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja M on joko metallikationi, kuten esimerkiksi Na^+ , K^+ ja Li^+ tai kvaternäärinen ammoniumioni, kuten esimerkiksi tetrabutyyliammonium, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava III



jossa kaavassa R^5 ja R^9 tarkoittavat samaa kuin kaavassa I ja Y on halogeeni, kuten esimerkiksi Cl, Br tai I, tai toiminnallisesti samanarvoinen ryhmä; tai

b) kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa kaavassa I R^9 on H, yhdisteen, jolla on kaava IV



jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 ja X tarkoittavat samaa kuin kaavassa I, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava V



tai sen aktivoituneen johdannaisen kanssa, jossa R^5 tarkoittaa samaa kuin kaavassa I;

minkä jälkeen, jos on tarpeellista, suojaavat ryhmät poistetaan ja täten saatu kaavan I mukainen yhdiste, jos niin halutaan, muutetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi suolaksi tai optiseksi isomeeriksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^5 on karboksin substituoina fenyyli, mieluummin sellainen, jossa on karboksiryhmä fenyyliarenkaan asemassa 4.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^5 on dialkyyli(1-3 hiiliatomia)-aminon substituoina alkyylili (1-6 hiiliatomia) suolan muodossa.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa substituentti bentsimidatsolirungon asemassa 1 on

- CH(CH₃)OCOOC₂H₅
- CH₂OCOOC₂H₅
- CH₂OCOCH₂CH(CH₃)₂
- CH₂OCOCH₂CH(OH)CH₂OH
- CH₂OCOCH₂CH₂CH₂COONa⁺



- CH₂OCOCH₂N(C₂H₅)₂ tai
- CH₂OCOCH₂CH₂N(CH₃)₂

joissa aminon sisältävät ryhmät ovat mahdollisesti suolan muodossa.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 kaikki merkitsevät vetyä.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^1 , R^3 ja R^4 merkitsevät vetyä ja R^2 on OCH₃ tai R^1 , R^2 ja R^4 merkitsevät vetyä ja R^3 on OCH₃.

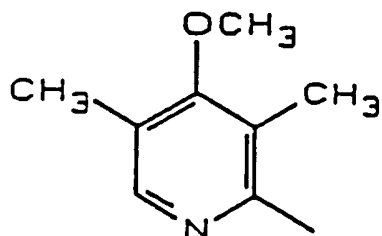
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^7 on alkoksi, joka sisältää 1-6 hiiliatomia.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^9 on H tai CH₃, erityisesti H.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa pyridiiniosa on

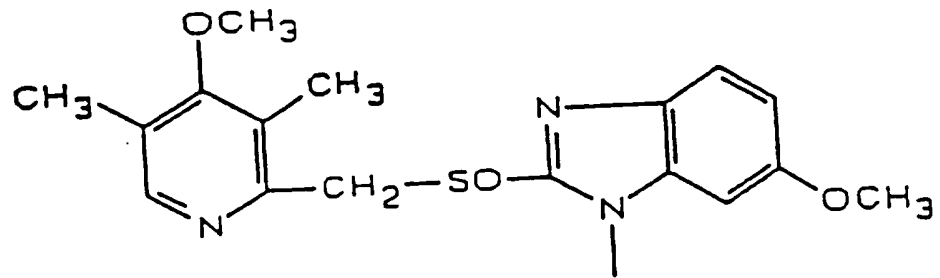
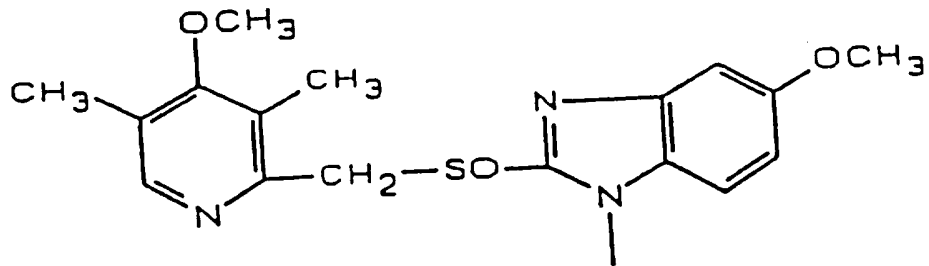
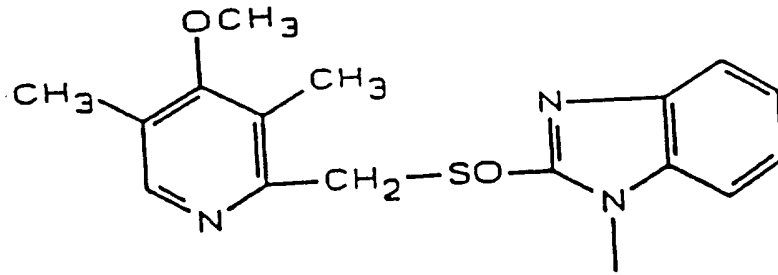


10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa pyridiiniosa on


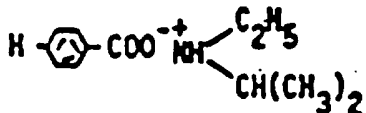
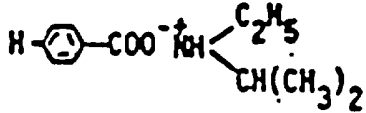


11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^5 on patenttivaatimuksessa 2 esitetyn määritelmän mukainen ryhmä, ja R^6 , R^7 ja R^8 ovat patenttivaatimuksessa 7, 9 tai 10 esitettyjen määritelmien mukaisia ryhmiä.

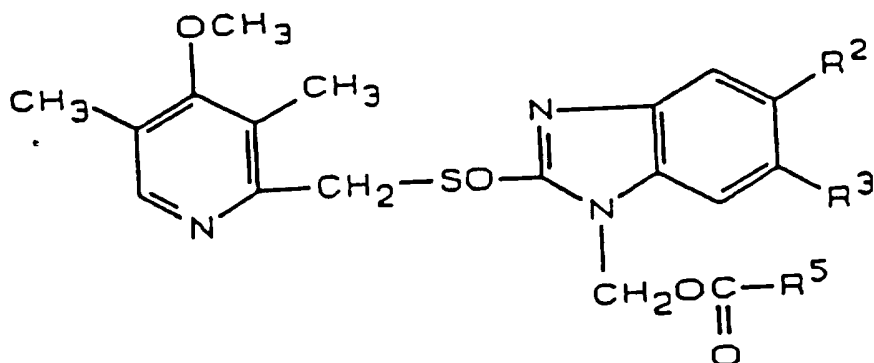
12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa pyridinyylimetyylisulfinyylibentsimidatsoliosat ovat seuraavien kaavojen mukaisia ryhmiä



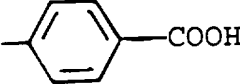
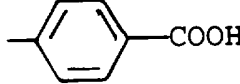
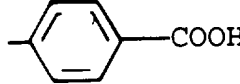
13. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan yhdiste, joka on valittu ryhmästä, joka muodostuu sellaisista kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa radikaalit ovat seuraavat:

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	H	H	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	OCH ₂ CHOHCH ₂ OH	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	(CH ₂) ₄ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	 COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	OCH ₃	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	OCH ₃	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H

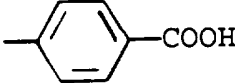
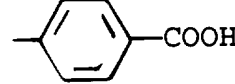
14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan yhdiste, jolla on kaava



tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola, jossa kaavassa R^2 , R^3 ja R^5 yhdistetään seuraavasti:

R^2	R^3	R^5
H	H	
OCH ₃	H	
H	OCH ₃	

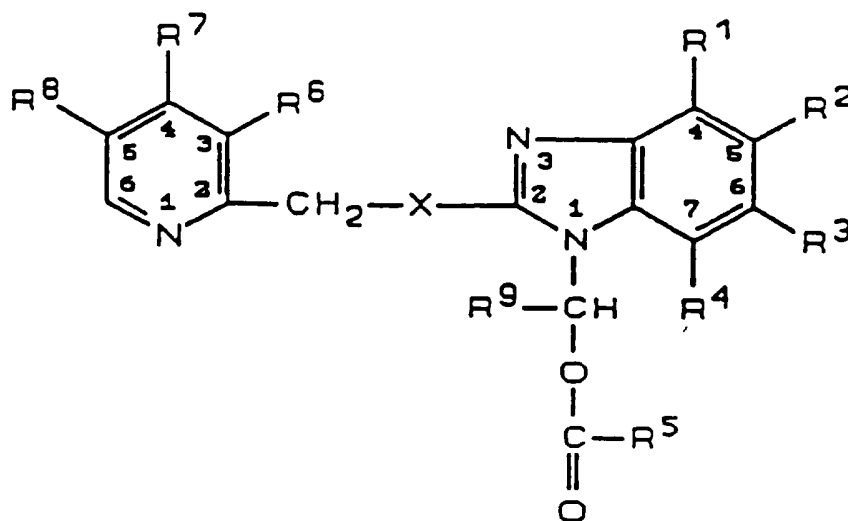
15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R^2 , R^3 ja R^5 yhdistetään seuraavasti:

R^2	R^3	R^5
OCH ₃	H	
H	OCH ₃	

tai sen fysiologisesti hyväksyttävä suola.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en farmaceutiskt aktiv förening med formeln



och fysiologiskt godtagbara salter därav, där X är -SO-;

R¹, R², R³ och R⁴, vilka är lika eller olika betecknar

- (a) H,
- (b) alkyl innehållande 1-6 kolatomer,
- (c) alkoxi innehållande 1-6 kolatomer;

R⁵ betecknar

- (a) alkyl innehållande 1-6 kolatomer,
- (b) amino-, monoalkyl(1-3 kolatomer)-amino- eller dialkyl-(1-3 kolatomer i varje alkyl-del)-aminosubstituerad alkyl innehållande 1-6 kolatomer, möjligen i form av ett salt, såsom hydrokloriden,
- (c) karboxisubstituerad alkyl innehållande 1-7 kolatomer, möjligen i form av ett salt, såsom natrium- eller kaliumsaltet,
- (d) alkoxi innehållande 1-6 kolatomer,
- (e) mono- eller dihydroxisubstituerad alkoxi innehållande 1-6 kolatomer,
- (f) fenyl, som möjligen är substituerad med karboxi, varvid karboxigruppen möjligen är i form av ett salt, såsom Na-saltet;

R^6 och R^8 , vilka är lika eller olika, betecknar

- (a) H,
- (b) alkyl innehållande 1-6 kolatomer;

R^7 betecknar

- (a) H,
- (b) alkoxi innehållande 1-7 kolatomer,

R^9 betecknar

- (a) H,
- (b) alkyl innehållande 1-4 kolatomer,

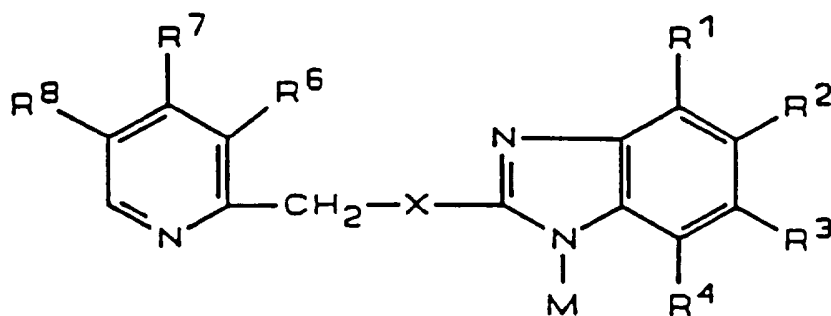
med villkoren att

(a) R^7 betecknar väte när följande förutsättningar (a1) - (a3) är uppfyllda samtidigt:

- (a1) R^1 och R^4 båda betecknar väte,
- (a2) R^2 och R^3 är valda bland grupperna väte, alkyl eller alkoxi, och
- (a3) R^5 betecknar alkyl, karboxisubstituerad alkyl i sin syraform, aminosubstituerad alkyl eller R^5 betecknar fenyl,

kännetecknat av att

a) en förening med formeln II



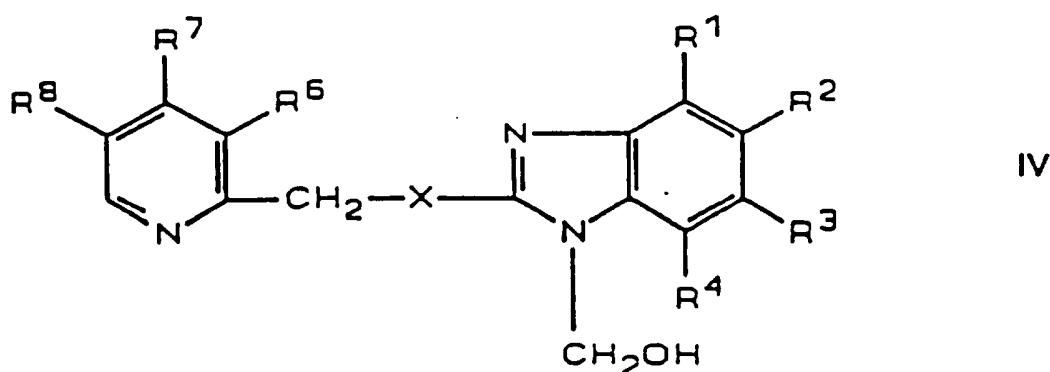
II

vari R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 och X har den betydelse som angivits under formel I och M betecknar antingen en metallkation, såsom Na^+ , K^+ och Li^+ eller en kvaternär ammoniumjon, såsom tetrabutylammonium, omsättes med en förening med formeln III



vari R^5 och R^9 har den betydelse som angivits under formel I och Y betecknar halogen, såsom Cl, Br eller I, eller en funktionellt ekvivalent grupp; eller

b) för framställning av föreningar med formeln I vari R^9 betecknar H, omsättes en förening med formeln IV



vari R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 och X har den betydelse som angivits under formel I, med en förening med formeln V



eller ett aktiverat derivat av denna, vari R^5 har den betydelse som angivits under formel I;

varefter, om det är nödvändigt, skyddande grupper avlägsnas och den sålunda erhållna föreningen med formeln I, om så önskas, omvandlas till ett fysiologiskt godtagbart salt eller en optisk isomer.

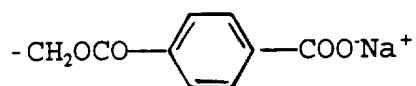
2. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer en förening med formeln I vari R^5 betecknar karboxisubstituerad fenyl, företrädesvis med karboxigruppen i position 4 på fenylringen.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer en förening med formeln I vari R^5 betecknar

dialkyl (1-3 kolatomer)-aminosubstituerad alkyl (1-6 kolatomer) i form av ett salt.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer en förening med formeln I vari substituenten i position 1 på bensimidazol kärnan är:

- CH(CH₃)OCOOC₂H₅
- CH₂OCOOC₂H₅
- CH₂OCOCH₂CH(CH₃)₂
- CH₂OCOCH₂CH(OH)CH₂OH
- CH₂OCOCH₂CH₂CH₂COO⁻Na⁺



- CH₂OCOCH₂N(C₂H₅)₂ eller
- CH₂OCOCH₂CH₂N(CH₃)₂

varvid de amino-innehållande grupperna möjligen är i saltform.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer en förening med formeln I vari R¹, R², R³ och R⁴ alla betecknar väte.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer en förening med formeln I vari R¹, R³ och R⁴ betecknar väte och R² betecknar OCH₃ eller R¹, R² och R⁴ betecknar väte och R³ betecknar OCH₃.

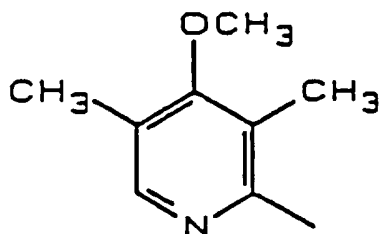
7. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer en förening med formeln I vari R⁷ betecknar alkoxi innehållande 1-6 kolatomer.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer en förening med formeln I vari R⁹ betecknar H eller CH₃, särskilt H.

9. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att man framställer en förening med formeln I vari pyridinfragmentet är

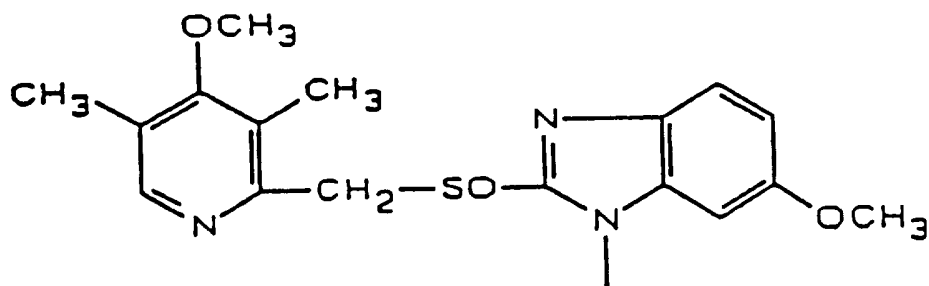
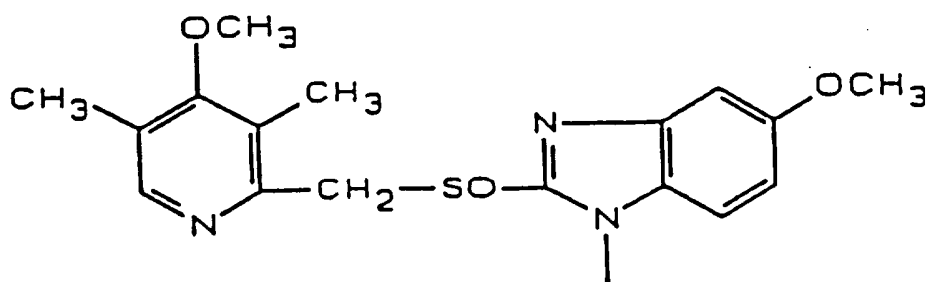
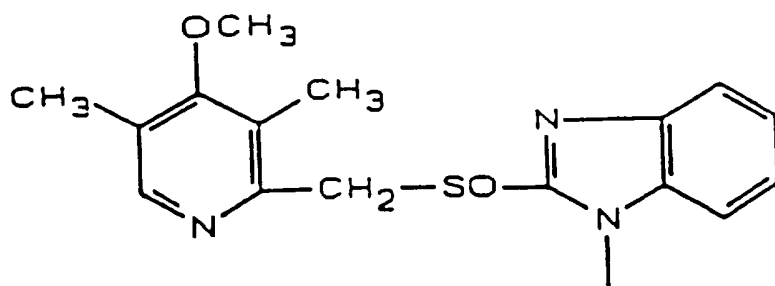


10. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att man framställer en förening med formeln I vari pyridinfragmentet är

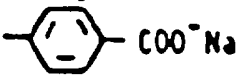
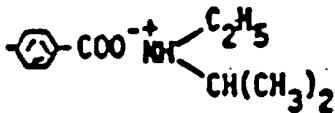
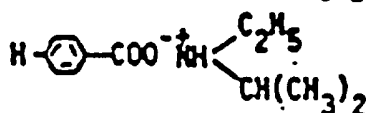


11. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att man framställer en förening med formeln I vari R^5 betecknar såsom angivits i patentkravet 2, och R^6 , R^7 och R^8 betecknar såsom angivits i patentkravet 7, 9 eller 10.

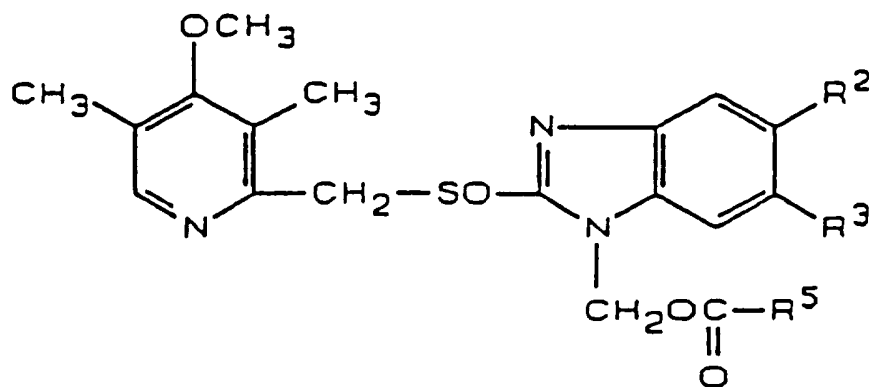
12. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att man framställer en förening med formeln I vari pyridinylmetylsulfinylbensimidazolenheterna är grupper med följande formler



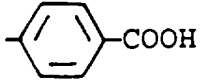
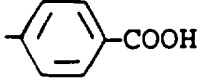
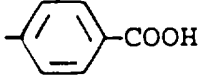
13. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer en förening vald från gruppen bestående av föreningar med formeln I vari radikalerna är enligt nedan:

X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
SO	H	CH ₃	CH ₃	H	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	CH ₃
SO	H	H	H	H	-OC ₂ H ₅	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	OCH ₂ CHOHCH ₂ OH	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	(CH ₂) ₄ COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	 COO ⁻ Na ⁺	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	-CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	H	H	OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	OCH ₃	H	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H
SO	H	H	OCH ₃	H		CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H

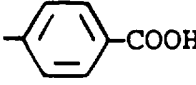
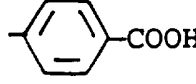
14. Förfarande enligt patentkravet 1, kännetecknat av att man framställer en förening med formeln



eller ett fysiologiskt godtagbart salt därav, vari R^2 , R^3 och R^5 är kombinerade enligt nedan:

R^2	R^3	R^5
H	H	
OCH ₃	H	
H	OCH ₃	

15. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer en förening med formeln I vari R^2 , R^3 och R^5 är kombinerade enligt nedan:

R^2	R^3	R^5
OCH ₃	H	
H	OCH ₃	

eller ett fysiologiskt godtagbart salt därav.