

EUROPÄISCHE EIGNUNGSPRÜFUNG 2011

Aufgabe B(Ch)

Chemie

Diese Prüfungsaufgabe enthält:

- | | |
|---------------------------------------|---------------------|
| * Anlage 1
Patentanmeldung | 2011/B(Ch)/DE/1-12 |
| * Anlage 2
Bescheid | 2011/B(Ch)/DE/13-14 |
| * Anlage 3
Dokument 1 | 2011/B(Ch)/DE/15-16 |
| * Anlage 4
Dokument 2 | 2011/B(Ch)/DE/17-20 |
| * Anlage 5
Schreiben des Anmelders | 2011/B(Ch)/DE/21 |

Anlage 1 (Patentanmeldung)

Gemische und ihre Verwendungen in der Medizin

[0001] Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Verbindungen, die bei der Behandlung eines Ulcus pepticum, auch bekannt als Magengeschwür, sehr nützlich sind. Die Anmeldung ist ferner auf die Verwendungen dieser Verbindungen und auf ein Verfahren zu ihrer Herstellung gerichtet. Darüber hinaus beschreibt die Anmeldung Zusammensetzungen, in denen diese Verbindungen verwendet werden.

[0002] Zwischen 10 und 15 Prozent der Weltbevölkerung leiden unter einem Ulcus pepticum, besser bekannt als Magengeschwür. Ein Ulcus pepticum ist eine Läsion, die primär in der Schleimhaut des Magens oder des Zwölffingerdarms (im oberen Abschnitt des Dünndarms) auftritt; sie entsteht, wenn die Schleimhaut aufgrund externer Faktoren immer weniger in der Lage ist, den säurebedingten Wirkungen des Magensafts (einer Mischung aus Verdauungsenzymen und Salzsäure) standzuhalten. Bis vor Kurzem war unklar, welche Faktoren für Ulcus pepticum verantwortlich sind; im Allgemeinen gab man einer stressigen Lebensweise und ungesunder Ernährung die Schuld.

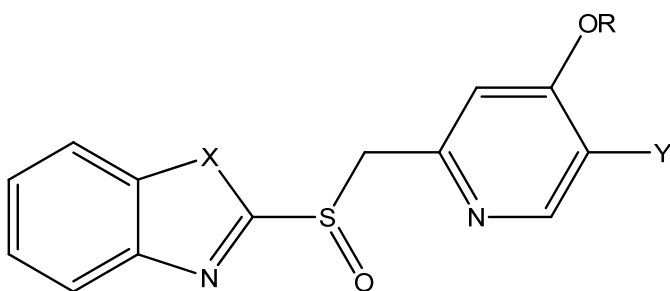
[0003] Die Behandlung von Ulcus pepticum hat seit den 1970er-Jahren immense Fortschritte gemacht. Bis dahin umfasste die Standardbehandlung Bettruhe und die Verabreichung von alkalischen Verbindungen (zum Beispiel Calciumsalze, Magnesia und Carbonate).

[0004] Heutzutage werden Protonenpumpeninhibitoren verwendet. Sie heilen nahezu 100 % der Fälle innerhalb einer Behandlungsdauer von vier Wochen durch das Blockieren der Säurebildung im Magen.

[0005] Unlängst stellte sich heraus, dass die Bakterien *Helicobacter pylori* die Beschwerden bei Ulcus pepticum verschlimmern; durch eine Kombination des Protonenpumpeninhibitors mit Antibiotika zum Abtöten der Bakterien, wurde die Behandlung verbessert.

[0006] Auch wenn die derzeitigen Arzneimittel zur Behandlung von *Ulcus pepticum* zu brauchbaren Ergebnissen führen, lässt sich immer noch etwas verbessern. Wir haben jetzt eine neue Klasse von Verbindungen gefunden, die bei der Behandlung von *Ulcus pepticum* sehr nützlich ist. Die Verbindungen können für sich alleine, untereinander gemischt oder beispielsweise mit Antibiotika gemischt verwendet werden.

[0007] Die neuen Verbindungen haben folgende allgemeine Formel (Formel 1).



(Formel 1)

Die allgemeine Struktur wird mit dem inoffiziellen Namen Belliäke bezeichnet. Wenn also beispielsweise X gleich NH ist und R gleich Dodecyl und Y gleich Phenyl, so heißt die Verbindung Stickstoff-3-phenyl-4-dodecyl-belliäke, wobei Dodecyl eine Alkylgruppe mit 12 Kohlenstoffatomen ist. Die Substituenten Y und R haben starken Einfluss auf die Eigenschaften, obwohl alle unter diese allgemeine Formel fallenden Verbindungen Aktivität in der Behandlung von *Ulcus pepticum* zeigen. Auch X lässt sich variieren, was ebenfalls Einfluss auf die Aktivität hat. Die Substituenten R und Y sind unabhängig voneinander wählbar aus Alkylgruppen, Arylgruppen und Hydroxyalkylgruppen. Die Alkylkette der Alkylgruppe und der Hydroxyalkylgruppe kann 3 bis 20 Kohlenstoffatome haben, vorzugsweise 3 bis 6 Kohlenstoffatome. Die Arylgruppen können aus Phenyl, d. h. $-C_6H_5$, Toly, d. h. $-C_6H_4CH_3$, und Xylyl, d. h. $-C_6H_3(CH_3)_2$, ausgewählt werden. Die Alkylgruppen können aus Methyl, d.h. $-CH_3$; Propyl, d.h. $-C_3H_7$; Hexyl, d.h. $-C_6H_{13}$; Octyl, d.h. $-C_8H_{17}$ und Dodecyl, d.h. $-C_{12}H_{25}$ ausgewählt werden. X wird aus NH, S und O ausgewählt.

[0010] Je nach Aktivität der Verbindungen *per se* können andere Komponenten zu der Zusammensetzung hinzugefügt werden, um eine Komplettbehandlung des *Ulcus pepticum* zu ermöglichen. Falls die Protonenpumpeninhibition nicht ausreicht, kann ein weiterer Protonenpumpeninhibitor hinzugefügt werden. Solche Protonenpumpeninhibitoren sind im Stand der Technik wohlbekannt. Es kann ein Antibiotikum hinzugefügt werden, wenn die Aktivität zur Beseitigung von *Helicobacter pylori* benötigt wird. Diese Antibiotika sind ebenfalls bekannt und für den Fachmann ohne Weiteres erhältlich.

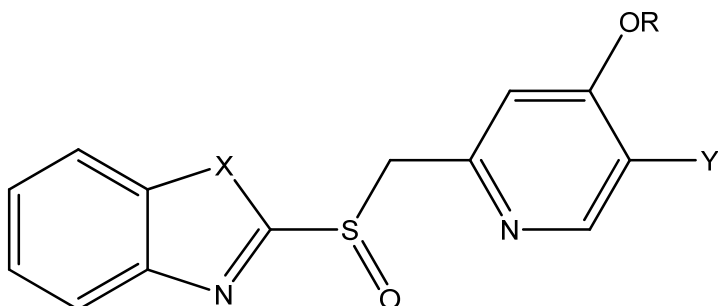
[0011] Wie bei den meisten medizinischen Behandlungen gibt es häufig Nebenwirkungen. Bei den Belliacke-Verbindungen sind diese Nebenwirkungen in erster Linie Kopfschmerzen und Schwindelgefühle. Durch sorgfältige Auswahl der Substituenten R und Y lassen sich die Nebenwirkungen jedoch minimieren. Insbesondere Verbindungen in denen R und Y Alkylgruppen sind haben minimale Nebenwirkungen.

[0012] Die Verbindungen werden selbstverständlich nicht als solches verwendet, sondern als Tabletten. Zur Herstellung der Tabletten werden Verfahren genutzt, die im Stand der Technik bekannt sind, beispielsweise Mischen der Inhaltsstoffe und Verpressen in einer Tablettenpresse. Die Inhaltsstoffe umfassen neben dem Wirkstoff bzw. den Wirkstoffen ein Bindemittel, Gleitmittel, Sprengmittel (um zu gewährleisten, dass die Tabletten im Verdauungstrakt zerfallen) sowie Süßstoffe oder Geschmacksstoffe. All dies ist Fachleuten der Tablettenherstellung wohlbekannt.

[0013] Um die Wirksamkeit bei der Behandlung von *Ulcus pepticum* zu optimieren, kann es notwendig sein, einen Protonenpumpeninhibitor und/oder ein oder mehrere Antibiotika hinzuzufügen. Als Protonenpumpeninhibitor kann jeder im Stand der Technik bekannte Inhibitor verwendet werden, z. B. Rabeprazol. Auch das Antibiotikum, das sich zweckmäßigerweise mit den erfindungsgemäßen Verbindungen verwenden lässt, unterliegt keinen Beschränkungen, solange es gegen *Helicobacter pylori* wirkt. Beispiele für geeignete Antibiotika sind Amoxicillin, Clarithromycin und Metronidazol. Antibiotika können allein oder in Gemischen verwendet werden. Werden solche Komponenten hinzugefügt, so werden sie in dieselbe Tablette eingebracht wie die erfindungsgemäße Verbindung.

Beispiele:

[0014] In den folgenden Beispielen wurden mehrere Verbindungen der Formel (1) synthetisiert. X, Y und R wurden variiert, um die Unterschiede in der Aktivität dieser Verbindungen zu untersuchen.



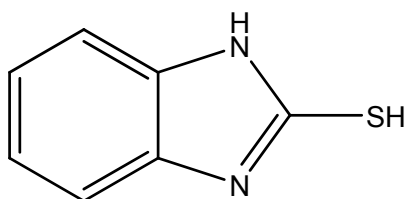
(Formel 1)

Zur Synthetisierung dieser Verbindungen wurde das oben beschriebene Verfahren verwendet. Es wurde für alle Verbindungen dasselbe Verfahren verwendet. Dies wird am folgenden Herstellungsbeispiel gezeigt:

HERSTELLUNGSBEISPIEL

Herstellung von 2-[4-Pentyloxy-5-phenyl-pyrid-2-yl]-methylthiobenzimidazol, nachstehend bezeichnet als "Desoxy-Stickstoff-3-phenyl-4-pentyl-belliake"

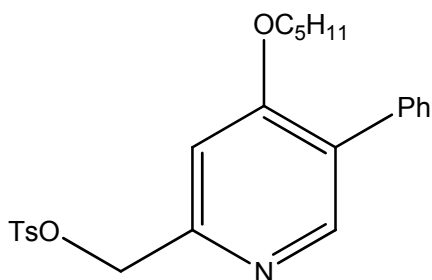
15 g (0,1 mol) 1H-Benzimidazol-2-thiol (Formel A1) (bezogen von Zetar Inc.)



(Formel A1)

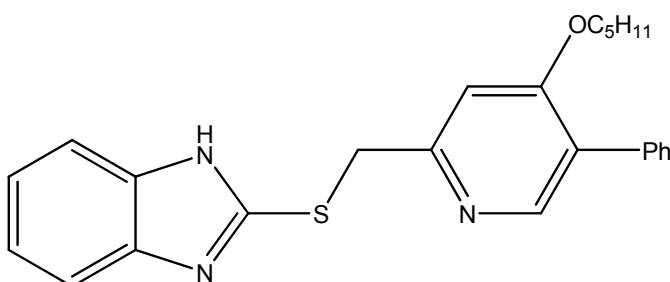
wurde in trockenem THF (200 ml) bei 0°C unter Stickstoff gelöst. n-Butyllithium 0,1 mol (50 ml einer 2M Lösung) in THF wurde unter Rühren eingetropft.

42,5 g (0,1 mol) 2-Tosyloxymethyl-4-pentyloxy-5-phenylpyridin (Formel B1) (bezogen von Zetar Inc.)



(Formel B1)

gelöst in THF (100 ml) wurde unter Rühren eingetropft. Nach einer Stunde Rühren wurde das Gemisch in Wasser (500 ml) gegeben und mit Ethylacetat (3 x 2500 ml) extrahiert. Die Ethylacetatextrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Ethylacetat wurde verdampft und der feste Rückstand in Ethylacetat/Hexan (60/40) umkristallisiert, wobei 2-[4-Pentyloxy-5-phenyl-pyrid-2-yl]-methylthiobenzimidazol oder "Desoxy-Stickstoff-3-phenyl-4-pentyl-belliake" (Formel C1) gewonnen wird.



(Formel C1)

20,3 g als farblose Plättchen, Schmelzpunkt 146-147°C

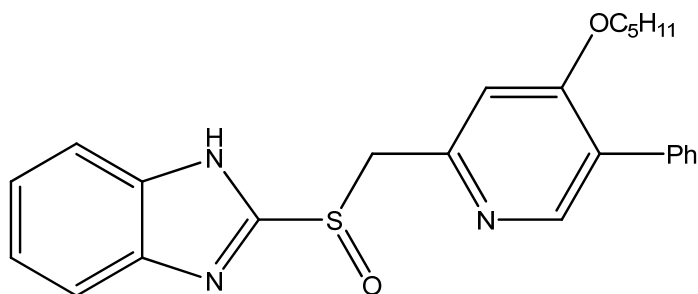
Elementaranalyse: rechnerisch: C 71,4%, H 6,2%, N 10,4%, S 7,9%
ermittelt: C 71,3%, H 6,2%, N 10,5%, S 8,0%

Herstellung von Stickstoff-3-phenyl-4-pentyl-belliake

Einer Lösung von 20,2g (0,05 mol) "Desoxy-Stickstoff-3-phenyl-4-pentyl-belliake" (Formel C1) in Chloroform (200 ml) wurde bei 0°C eine Lösung von 9,5 g (0,055 mol) m-Chlorperbenzoesäure in Chloroform tropfenweise hinzugefügt.

Nach 30 Minuten Rühren wurde die Lösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert.

Der Rückstand wurde in Aceton/Isopropylether umkristallisiert und ergab "Stickstoff-3-phenyl-4-pentyl-belliake" (Formel 1a).



(Formel 1a)

18,9 g als blassgelbe Nadeln, Schmelzpunkt 170-171°C.

Elementaranalyse: rechnerisch: C 68,7%, H 6,0%, N 10,0%, S 7,6%

ermittelt: C 68,9%, H 5,9%, N 10,0%, S 7,6%

[0015] Um die Aktivitäten zu testen, wurden die Verbindungen zu Tabletten geformt. Die in den Tabellen angegebenen Aktivitäten werden mit dem wohlbekannten Protonenpumpeninhibitionsfaktor (ppif) und dem Pylori-Dezimierungsfaktor (pdf) ausgedrückt, der die Dezimierung der *Helicobacter-pylori*-Bakterien angibt. Beide Faktoren wurden von Sir Rennie Gaviscon festgelegt, sie sind auf dem Gebiet allgemein anerkannt und werden im Journal of Microbiology and Biotechnology 2, 106-114, (1978) beschrieben. Beide Faktoren sind dimensionslos und können Werte zwischen null und 100 annehmen, wobei 100 vollständige Protonenpumpeninhibition bzw. vollständige Beseitigung von *H. pylori* bedeutet.

Beispiele 1 bis 17:

[0016] In den Beispielen 1 bis 11 wird eine große Zahl von Verbindungen synthetisiert, bei denen die Gruppe X NH ist. Diese Verbindungen werden auf ihre Wirksamkeit bei der Behandlung von *Ulcus pepticum* hin getestet.

Tabelle 1: Stickstoff-Belliakes getestet im Hinblick auf Protonenpumpeninhibition und Dezimierung von *Helicobacter pylori*

	X	Y	R	Protonen- pumpen- inhibitions- faktor (ppif)	Pylori Dezimierungs- faktor (pdf)
Beispiel 1	NH	Methyl	Propyl	12	83
Beispiel 2	NH	Methyl	Phenyl	65	10
Beispiel 3	NH	Octyl	Dodecyl	60	10
Beispiel 4	NH	Octyl	Phenyl	60	9
Beispiel 5	NH	Phenyl	Propyl	85	79
Beispiel 6	NH	Phenyl	Dodecyl	89	18
Beispiel 7	NH	Phenyl	Phenyl	55	5
Beispiel 8	NH	Xylyl	Propyl	81	82
Beispiel 9	NH	Xylyl	Dodecyl	85	20
Beispiel 10	NH	Tolyl	Propyl	76	70
Beispiel 11	NH	Tolyl	Hexyl	80	75

[0017] Wie man sieht, sind einige Belliakes ausgezeichnete Protonenpumpeninhibitoren, während andere sehr gut *H. pylori* dezimieren können. Manche Belliakes weisen bei beidem eine gute Aktivität auf.

[0018] Ähnliche, aber weniger umfangreiche Tests wurden auch mit Belliakes durchgeführt, bei denen die Gruppe X entweder O oder S ist. Die Ergebnisse dieser Experimente sind in den Tabellen 2 und 3 enthalten.

Tabelle 2: Sauerstoff-Belliakes getestet im Hinblick auf Protonenpumpeninhibition und Dezimierung von *Helicobacter pylori*

	X	Y	R	Protonen- pumpen- inhibitions- faktor (ppif)	Pylori Dezimierungs- faktor (pdf)
Beispiel 12	O	Methyl	Propyl	15	69
Beispiel 13	O	Octyl	Dodecyl	50	8
Beispiel 14	O	Phenyl	Propyl	79	68

Tabelle 3: Schwefel-Belliakes getestet im Hinblick auf Protonenpumpeninhibition und Dezimierung von *Helicobacter pylori*

	X	Y	R	Protonen- pumpen- inhibitions- faktor (ppif)	Pylori Dezimierungs- faktor (pdf)
Beispiel 15	S	Methyl	Propyl	9	70
Beispiel 16	S	Octyl	Dodecyl	40	7
Beispiel 17	S	Phenyl	Propyl	88	76

Beispiel 18:

[0019] Im folgenden Beispiel werden Zusammensetzungen getestet, in denen Belliäke mit einem Antibiotikum kombiniert wird, um die Eigenschaften zu optimieren. Als Antibiotikum werden Amoxicillin und/oder Metronidazol verwendet. Als erfindungsgemäße Verbindung wird Stickstoff-3-phenyl-4-dodecyl-belliäke verwendet. Diese Verbindung wurde gewählt, weil sie den höchsten Protonenpumpeninhibitionsfaktor hat. Es wurden unterschiedliche Mengen der Antibiotika verwendet. Auch das Verhältnis der Antibiotika wurde variiert.

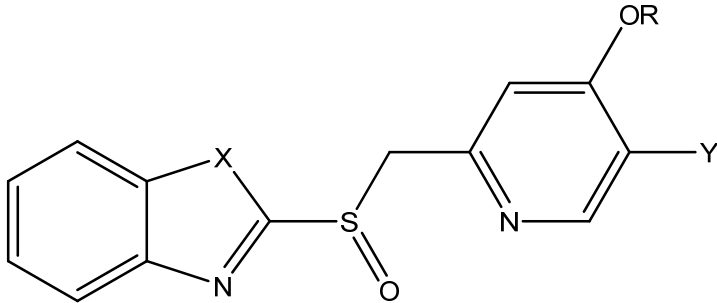
Tabelle 4: Zusammensetzungen aus Stickstoff-3-phenyl-4-dodecyl-belliäke (NPDB) mit unterschiedlichen Mengen an Amoxicillin und/oder Metronidazol:

	NPDB (Gew.-%)	Amoxicillin (Gew.-%)	Metronidazol (Gew.-%)	ppif	pdf
Zusammensetzung A	50	50	0	89	79
Zusammensetzung B	50	0	50	88	67
Zusammensetzung C	50	25	25	89	86
Zusammensetzung D	33,3	33,3	33,3	77	90

[0020] Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass durch Mischen von NPDB mit einem oder zwei Antibiotika Zusammensetzungen mit guter Protonenpumpeninhibition und *Helicobacter-pylori*-Dezimierung gewonnen werden können. Das NPDB scheint die Aktivität der Antibiotika nicht zu beeinflussen, und ebenso wenig beeinflussen die Antibiotika die Aktivität des NPDB.

Ansprüche

1. Verbindung der Formel (1)



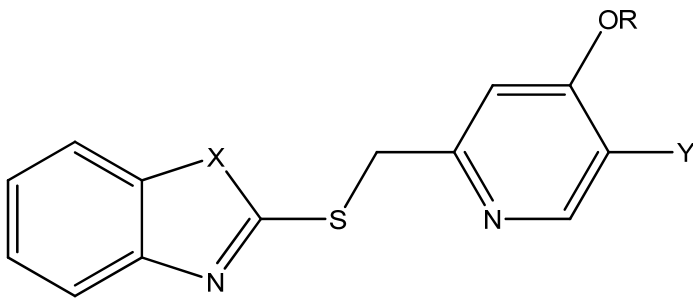
bei der X ausgewählt wird aus NH, O und S

R ausgewählt wird aus Aryl, Alkyl und Hydroxyalkyl

Y ausgewählt wird aus Aryl, Alkyl und Hydroxyalkyl.

2. Verbindung nach Anspruch 1, bei der die Alkyl- und Hydroxyalkylgruppen 3 bis 20 Kohlenstoffatome haben, vorzugsweise 3 bis 6 Kohlenstoffatome.
3. Verbindung nach Anspruch 1, bei der die Arylgruppe aus Phenyl, Xylyl und Tolylyl ausgewählt wird.
4. Verbindung nach Anspruch 2, bei der die beiden Gruppen R und Y Alkyl sind.
5. Verbindung nach Anspruch 1 zur Verwendung in der Medizin.
6. Verbindung nach Anspruch 1 zur Verwendung bei der Behandlung von Ulcus pepticum.
7. Zusammensetzung umfassend die Verbindung der Ansprüche 1 bis 4 und einen pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff.
8. Tablette umfassend die Zusammensetzung nach Anspruch 7.

9. Verbindung der Formel (C):

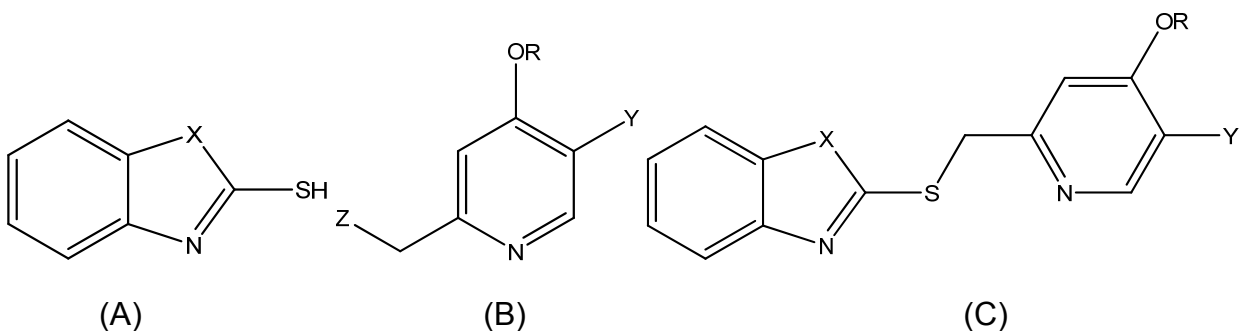


bei der X ausgewählt wird aus NH, O und S

R ausgewählt wird aus Aryl, Alkyl und Hydroxyalkyl

Y ausgewählt wird aus Aryl, Alkyl und Hydroxyalkyl.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1 umfassend folgende Schritte: (1) Umsetzung der Verbindung A mit der Verbindung B bei einer Temperatur von -78°C bis 0°C in Anwesenheit einer Base mit einem pKa-Wert größer als 13, wie n-Butyllithium, Kalium-t-butoxid, Lithiumdiisopropylamid, Lithiumdiethylamid und Natriumhydrid in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Ethoxyethan, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid, zur Bildung der Verbindung C; und (2) Oxidation der Verbindung C mit einem aus t-Butylhydroperoxid, Peressigsäure, m-Chlorperbenzoesäure und Pyridiniumchlorchromat ausgewählten Oxidationsmittel unter Verwendung von Dichlormethan, Chloroform oder Toluol als Lösungsmittel, und wobei die Verbindungen A, B und C wie nachstehend definiert sind:



und Z eine Abgangsgruppe ist, die aus Br, I, Tosylat und Mesylat ausgewählt wird.

Anlage 2 (Bescheid)

1. Dokument 1 offenbart Stickstoff-3-phenyl-4-dodecyl-belliake (NPDB), dieselbe Verbindung, die in Beispiel 6 der vorliegenden Anmeldung verwendet wird. NPDB wird als Protonenpumpeninhibitor bezeichnet, genau wie in der vorliegenden Anmeldung. Die Verbindung wird ebenfalls mit bis zu drei Antibiotika gemischt, und zwar mit denselben, die in der Anmeldung genannt sind. Durch Mischen mit Antibiotika erhält man ein Komplettprodukt zur Behandlung von *Ulcus pepticum*. Deshalb sind die Ansprüche 1-3 und 5-8 nicht neu gegenüber Dokument 1 (Artikel 52 (1), 54 (1) und (2) EPÜ).
2. Dokument 2 offenbart ähnliche Verbindungen wie sie in Dokument 1 beschrieben werden. X kann O, S oder NH sein. Ferner können Y und R unabhängig voneinander Alkyl, Hydroxyalkyl, Nitro, Amin, Aryl oder Halogen sein. Die Verbindungen werden in der Medizin verwendet. Ausdrücklich erwähnt ist ihre Verwendung als Protonenpumpeninhibitor. Deshalb sind die Ansprüche 1-10 nicht neu gegenüber Dokument 2 (Artikel 52 (1), 54 (1) und (2) EPÜ).
3. *Prima facie* scheint Anspruch 9 nicht einheitlich mit den Ansprüchen 1 bis 8 zu sein, was gegen Artikel 82 EPÜ verstößt. Die Ansprüche 1 bis 8 sind auf Verbindungen und Zusammensetzungen gerichtet, die eine biologische Aktivität (zur Behandlung von *Ulcus pepticum*) aufweisen, wohingegen die Verbindung nach Anspruch 9 eine solche Aktivität nicht aufweist. Deshalb fehlt es an einer allgemeinen erfinderischen Idee, die diese beiden Erfindungen verbindet.
4. Wenn der Anmelder die Anmeldung aufrechterhalten will, sollten neue Patentansprüche eingereicht werden, die den vorstehenden Einwänden Rechnung tragen. Dabei ist darauf zu achten, dass die neuen Ansprüche den Erfordernissen des EPÜ in Bezug auf Klarheit, Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gegebenenfalls Einheitlichkeit genügen (Artikel 84, 54, 56 und 82 EPÜ). Auch dürfen keine Änderungen vorgenommen werden, die dazu führen, dass der Gegenstand über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht (Artikel 123 (2) EPÜ).

5. Im Antwortschreiben sollten der Unterschied zwischen den neuen Ansprüchen und dem in den Dokumenten 1 und 2 offenbarten Stand der Technik sowie seine Bedeutung dargelegt werden. Die der Erfindung zugrunde liegende technische Aufgabe gegenüber dem nächstliegenden Stand der Technik und deren Lösung sollten aus der Stellungnahme des Anmelders deutlich hervorgehen (Regel 42 (1) c) EPÜ und EPA-Richtlinien, C-IV, 11.5).

6. Zur Erleichterung der Prüfung, ob die neuen Ansprüche Gegenstände enthalten, die über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen, wird der Anmelder aufgefordert, genau anzugeben, auf welche Stellen in den ursprünglich eingereichten Anmeldungsunterlagen sich die vorgeschlagenen Änderungen stützen (Artikel 123 (2) EPÜ und Regel 137 (4) EPÜ).

Anlage 3 (Dokument 1)

Journal of internal medicine 8(11), Seiten 112-113, (2008)

[0001] Ulcus pepticum ist weltweit eine sehr verbreitete Krankheit. Es wurde viel geforscht, um Behandlungsmöglichkeiten für diese Krankheit zu finden. Jetzt steht fest, dass man - um die Krankheit wirksam zu behandeln - durch Verwendung eines Protonenpumpeninhibitors die Entstehung von Säure verhindern und die *Helicobacter-pylori*-Bakterien beseitigen muss.

[0002] In unseren Labors haben wir eine neue Verbindung synthetisiert, die nach unseren Erkenntnissen ein sehr nützlicher Protonenpumpeninhibitor ist. Die Verbindung ist ein spezielles Mitglied der Familie der Belliake-Verbindungen, die bereits in einer Patentanmeldung beschrieben wurden (Dokument 2). Diese spezifische Belliake-Verbindung, Stickstoff-3-phenyl-4-dodecyl-belliake (NPDB), hat eine viel höhere Aktivität als Protonenpumpeninhibitor als jede andere Verbindung dieser Familie.

[0003] In diesem Artikel wird gezeigt, wie nützlich diese Verbindung bei der Protonenpumpeninhibition und auch in Tabletten für eine Komplettbehandlung von Ulcus pepticum ist. In diesen Tabletten wird NPDB mit einer Gruppe von Antibiotika gemischt. Damit wird eine Arznei hergestellt, die auf alle Symptome von Ulcus pepticum abzielt.

[0004] Es wurden Tests durchgeführt, bei denen die NPDB-Verbindung mit drei verschiedenen Antibiotika kombiniert wurde, einzeln oder gemischt. Die drei Antibiotika waren Amoxicillin, Clarithromycin und Metronidazol, die für ihre Wirksamkeit gegen *Helicobacter pylori* wohlbekannt sind. Die Tests zeigen, dass einige Kombinationen beide Symptome von Ulcus pepticum sehr effektiv behandeln können. In diesen Tests werden die wohlbekannten Rennie-Parameter verwendet, der ppif (Protonenpumpeninhibitionsfaktor) und der pdf (Pylori-Dezimierungsfaktor).

Tabelle 1: Gemische von Stickstoff-3-phenyl-4-dodecyl-belliake (NPDB) mit unterschiedlichen Mengen Amoxicillin, Clarithromycin und Metronidazol.

	NPDB (Gew.-%)	AMOX (Gew.-%)	CLAR (Gew.-%)	METR (Gew.-%)	ppif	pdf
Mischung A	50	50	0	0	89	79
Mischung B	50	0	50	0	87	75
Mischung C	50	0	0	50	88	67
Mischung D	50	25	25	0	90	88
Mischung E	50	25	0	25	89	86
Mischung F	50	0	25	25	88	70
Mischung G	50	16,7	16,7	16,6	90	93

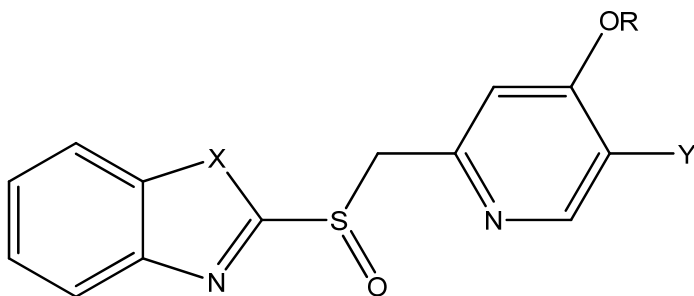
[0005] Wie man der Tabelle entnehmen kann, ist die Protonenpumpeninhibition bei allen Mischungen gut. Die hohe Protonenpumpeninhibition wird durch die Gegenwart der Antibiotika kaum beeinflusst. Die Gegenwart mehrerer Antibiotika hat eine deutliche Auswirkung auf die Dezimierung von *Helicobacter pylori*. Das effizienteste Produkt erhält man, wenn alle drei Antibiotika gemischt werden.

Schlussfolgerungen

[0006] Wir haben herausgefunden, dass Stickstoff-3-phenyl-4-dodecyl-belliake (NPDB) ein extrem nützlicher Protonenpumpeninhibitor zur Verwendung bei der Behandlung von Ulcus pepticum ist. Mischungen davon mit den Antibiotika Amoxicillin, Clarithromycin und Metronidazol ergeben sehr gute Produkte zur Behandlung von Ulcus pepticum.

Anlage 4 (Dokument 2)

[0001] Die vorliegende Anmeldung betrifft eine völlig neue Klasse von Verbindungen, die in einer Vielzahl von - meist medizinischen - Anwendungen sehr nützlich zu sein scheint. Diese Verbindungen haben folgende allgemeine Formel:

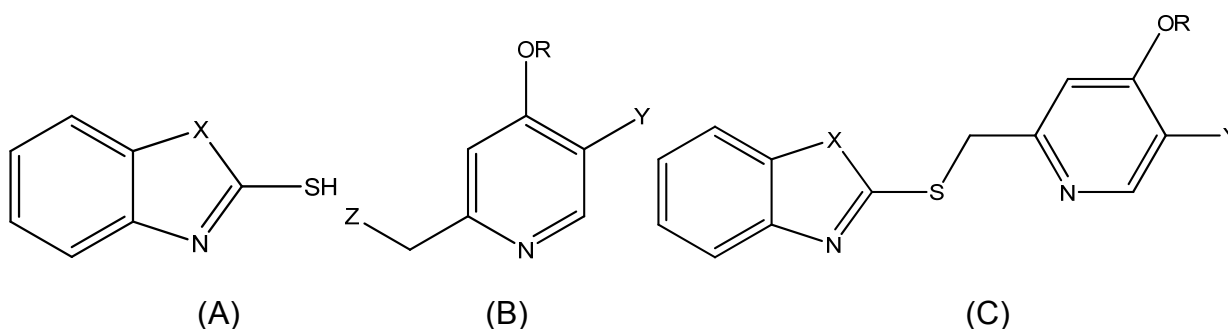


[0002] Die Variablen in diesen Verbindungen sind X und die Gruppen R und Y. X kann NH, S oder O sein. Die Gruppen R und Y können gleich oder verschieden sein und können aus einer Vielzahl von Substituenten ausgewählt werden: Alkyl, Hydroxyalkyl, Nitro, Amin, Aryl oder Halogen. Die Alkyl- und Hydroxyalkylgruppen sollten eine Länge von 3 bis 30 Kohlenstoffatomen haben, vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatome. Sie können verzweigt oder linear sein. Die Arylgruppen sind vorzugsweise Phenyl, Xylyl und Tolylyl.

[0003] Bevorzugte Verbindungen sind solche, bei denen sowohl die R- als auch die Y-Gruppe Alkylgruppen sind, insbesondere solche mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen.

[0004] Wir schlagen vor, die allgemeine Struktur dieser Verbindungen Belliäke zu nennen. Wenn also beispielsweise X NH ist und R sowie Y Phenyl sind, so heißt die Verbindung Stickstoff-3,4-diphenyl-belliäke.

[0005] Diese Verbindungen können mithilfe des folgenden Verfahrens synthetisiert werden. Die Verbindungen A und B werden bei einer Temperatur von -78°C bis 0°C in Anwesenheit einer Base mit einem pKa-Wert größer als 13, wie n-Butyllithium, Kalium-t-butoxid, Lithiumdiisopropylamid, Lithiumdiethylamid und Natriumhydrid in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus Ethoxyethan, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid umgesetzt. Z ist eine Abgangsgruppe, die aus Br, I, Tosylat und Mesylat ausgewählt wird. Das Produkt C der Reaktion aus A und B wird dann in einem Lösungsmittel mit einem Oxidationsmittel oxidiert, das aus Wasserstoffperoxid, m-Chlorperbenzoesäure, Peressigsäure und Natriumhypochlorit ausgewählt wird. Als Lösungsmittel können Chloroform, Benzol, Toluol oder niedrige Alkohole verwendet werden. Der Oxidationsschritt kann bei Temperaturen von -50 bis 25°C durchgeführt werden. Die meisten der möglichen unterschiedlichen Verbindungen A und B sind im Handel erhältlich. Wenn nicht, kann sie der Fachmann anhand von erhältlichen Verbindungen leicht synthetisieren.



[0006] Die Verbindungen wurden im Hinblick auf mehrere medizinische Anwendungen getestet. Die vielversprechendste Anwendung scheint darin zu bestehen, dass einige dieser Verbindungen als Protonenpumpeninhibitor bei der Behandlung von *Ulcus pepticum* fungieren können. Ein Protonenpumpeninhibitor ist eine Verbindung, die die Entstehung von Protonen unterbindet, und stellt eine der wesentlichen Behandlungen von *Ulcus pepticum* dar. Die Verbindungen versprechen auch Behandlungsmöglichkeiten für Angina pectoris und Erektionsstörungen.

Beispiel:

[0007] Zum Testen dieser Aktivitäten wurden die Verbindungen zu Tabletten geformt. Einige Verbindungen wurden auf ihre Wirksamkeit als Protonenpumpeninhibitoren getestet. Für diese Verbindungen wurde der ppif (Protonenpumpeninhibitionsfaktor) ermittelt.

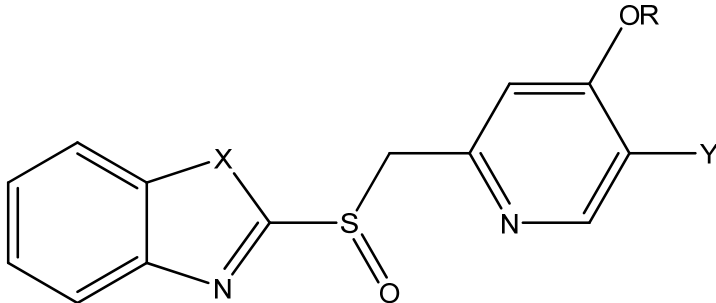
Tabelle 1: Protonenpumpeninhibition einiger Verbindungen der vorliegenden Erfindung.

	X	Y	R	Protonen- pumpen- inhibition (ppif)
Beispiel 1	NH	Hexyl	Propyl	45
Beispiel 2	NH	Octyl	Dodecyl	60
Beispiel 3	NH	Octyl	Octyl	73
Beispiel 4	NH	Dodecyl	Dodecyl	65

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass einige der Verbindungen als Protonenpumpeninhibitoren sehr nützlich sind.

Ansprüche

1. Verbindung der Formel:



bei der X ausgewählt wird aus NH, O und S

R ausgewählt wird aus Alkyl, Hydroxyalkyl, Nitro, Amin, Aryl oder Halogen

Y ausgewählt wird aus Alkyl, Hydroxyalkyl, Nitro, Amin, Aryl oder Halogen.

2. Verbindung nach Anspruch 1, bei der sowohl R als auch Y Alkylgruppen mit 3 bis 30 Kohlenstoffatomen sind.
3. Verbindung nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Verwendung in der Medizin.
4. Verbindung nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Verwendung als Protonenpumpeninhibitor.
5. Verbindung nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Verwendung in der Behandlung von Angina pectoris.
6. Verbindung nach den Ansprüchen 1 und 2 zur Verwendung in der Behandlung von Erektionsstörungen.

Anlage 5 (Schreiben des Anmelders)

Sehr geehrter Herr Anwalt,

zurückkommend auf unser Gespräch vom 21. Februar 2011 übermitteln wir Ihnen hiermit Bemerkungen und Anweisungen in Bezug auf den EPA-Bescheid vom 23. August 2010. Wie Sie uns erklärt haben, ist heute der allerletzte Tag zu antworten. Heute findet unser jährlicher Betriebsausflug nach Honolulu statt, sodass wir nicht erreichbar sind, um weitere Instruktionen zu geben.

Wir möchten Sie darauf aufmerksam machen, dass das Patentamt der Vereinigten Staaten (USPTO) kurz davor ist, ein Patent auf die äquivalente Anmeldung zu erteilen. Vor dem USPTO haben wir unsere Ansprüche dahin gehend beschränkt, dass Y Aryl mit 6 bis 8 Kohlenstoffatomen ist und R Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen ist. Uns ist bewusst, dass es grundlegende Unterschiede zwischen dem US-Patentsystem und dem europäischen Patentsystem gibt. Dennoch möchten wir, dass Sie versuchen, zumindest für diese Ausführungsform auch in Europa Schutz zu erlangen. Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass für uns Patentschutz für den Gegenstand von Anspruch 9 ebenfalls sehr wichtig ist.

Bitte verfassen Sie anhand des oben Gesagten eine passende Erwiderung und reichen Sie sie heute ein. Wie Sie wissen, sind wir nicht bereit, bei der Erteilung etwaige Anspruchsgebühren zu zahlen.

Mit freundlichen Grüßen

R. de Medici
Ulceron PLC