



(10) **DE 698 14 069 T3** 2014.03.27

(12) **Übersetzung der geänderten europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 984 957 B2**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 14 069.9**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/SE98/00974**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 92 6005.4**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/054171**
(86) PCT-Anmeldetag: **25.05.1998**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **03.12.1998**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **15.03.2000**
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **02.05.2003**
(97) Veröffentlichungstag
des geänderten Patents beim EPA: **18.09.2013**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.03.2014**

(51) Int Cl.: **C07D 401/12** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

Patentschrift wurde im Beschränkungsverfahren geändert

(30) Unionspriorität:
9702065 **30.05.1997** **SE**

(73) Patentinhaber:
AstraZeneca AB, 15185, Södertälje, SE

(74) Vertreter:
derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
COTTON, Hanna, S-151 85 Södertälje, SE;
KRONSTRÖM, Anders, S-151 85 Södertälje, SE;
MATTSON, Anders, S-151 85 Södertälje, SE;
MÖLLER, Eva, S-151 85 Södertälje, SE

(54) Bezeichnung: **NEUARTIGE FORM VON S-OMEPRAZOL**

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Form des (-)-Enantiomers von 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, d. h. S-Omeprazol. Im einzelnen betrifft die Erfindung eine neue Form des Trihydrats des Magnesiumsalzes des S-Enantiomers von Omeprazol Trihydrat. Außerdem betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren zur Herstellung einer derartigen Form des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol und diese enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

Hintergrund der Erfindung und Stand der Technik

[0002] Die Verbindung 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol mit dem Freinamen Omeprazol und therapeutisch unbedenkliche Salze davon werden in der EP 5129 beschrieben. Die einzelnen alkalischen Salze von Omeprazol werden in der EP 124 495 beschrieben. Omeprazol hemmt in seiner Eigenschaft als Protonenpumpeninhibitor die Magensäuresekretion und eignet sich zur Verwendung als Antiulkusmittel. In allgemeinerem Sinne kann Omeprazol zur Behandlung von mit Magensäure in Zusammenhang stehenden Krankheiten bei Säugetieren und insbesondere beim Menschen verwendet werden.

[0003] Omeprazol ist ein Sulfoxid und eine chirale Verbindung, in der das Schwefelatom das stereogene Zentrum darstellt. Somit handelt es sich bei Omeprazol um ein racemisches Gemisch seiner beiden Einzelenantiomere, des R- und S-Enantiomers von Omeprazol, die hier als R-Omeprazol und S-Omeprazol bezeichnet werden. Die absoluten Konfigurationen der Enantiomere von Omeprazol wurden durch eine Röntgenstudie eines N-alkylierten Derivats des (+)-Enantiomers in Nichtsalzform bestimmt. Dabei wurde gefunden, daß das (+)-Enantiomer der Nichtsalzform R-Konfiguration und das (-)-Enantiomer der Nichtsalzform S-Konfiguration aufweist. Die Bedingungen für die Messung der optischen Drehung jedes dieser Enantiomere werden in der WO 94/27988 beschrieben.

[0004] In der WO 94/27988 werden bestimmte Salze der Einzelenantiomere von Omeprazol und ihre Herstellung beschrieben. Diese Verbindungen haben verbesserte pharmakokinetische und metabolische Eigenschaften, die ein verbessertes therapeutisches Profil ergeben, wie eine geringere interindividuelle Variation.

[0005] In der WO 96/02535 wird ein Verfahren zur Herstellung der Einzelisomere von Omeprazol und strukturverwandten Verbindungen sowie Salzen davon beschrieben. In der WO 96/01623 werden pharmazeutische Dosisformen beschrieben, die beispielsweise Magnesiumsalze von R- und S-Omeprazol enthalten.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0006] Fig. 1 zeigt ein Röntgenpulverdiffraktogramm des erfindungsgemäß hergestellten Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Trihydrat.

[0007] Fig. 2 zeigt ein Röntgenpulverdiffraktogramm des im Rahmen der vorliegenden Anmeldung hergestellten und verwendeten Kaliumsalzes von S-Omeprazol (Siehe Beispiele 2 und 3).

[0008] Fig. 3 zeigt ein Röntgenpulverdiffraktogramm eines im Rahmen der vorliegenden Anmeldung hergestellten Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Dihydrat (Siehe Beispiel 5).

[0009] Fig. 4 zeigt ein Röntgenpulverdiffraktogramm eines im Rahmen der vorliegenden Anmeldung hergestellten Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Dihydrat, bei dem es sich um ein Polymorph des in Fig. 3 gezeigten Dihydrats handelt (Siehe Beispiel 6). Dieses Magnesiumsalz von S-Omeprazol Dihydrat wurde hergestellt und kann bei der Herstellung des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Trihydrat gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

[0010] Fig. 5 zeigt ein Röntgenpulverdiffraktogramm des gemäß Beispiel A in WO 96/01623 hergestellten Magnesiumsalzes von S-Omeprazol.

Beschreibung der Erfindung

[0011] Es wurde überraschenderweise gefunden, daß das Magnesiumsalz von S-Omeprazol in einer Reihe von strukturell verschiedenen Formen auftritt. Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein weit-

gehend reines Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat, das auch als S-Omeprazol-Magnesiumsalz-Trihydrat definiert ist und im folgenden als erfindungsgemäße Verbindung bezeichnet wird, bereitzustellen. Dieses Trihydrat des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol ist als gut definierte Verbindung erhältlich. Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung und ein Verfahren zur Unterscheidung des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Trihydrat aus bzw. von anderen Formen von Magnesiumsalzen von S-Omeprazol bereit.

[0012] Die erfindungsgemäße Verbindung ist vorteilhaft, da sie stabiler als die entsprechenden Magnesiumsalzverbindungen im Stand der Technik und daher leichter handhabbar und zu lagern ist. Die erfindungsgemäße Verbindung ist außerdem leichter zu charakterisieren, da sie in einem gut definierten Zustand vorliegt. Darüber hinaus ist die erfindungsgemäße Verbindung leichter auf reproduzierbare Art und Weise zu synthetisieren und daher bei einer Produktion im technischen Maßstab leichter handhabbar.

[0013] Das erfindungsgemäß erhaltene Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat ist weitgehend frei von Magnesiumsalzen von R-Omeprazol. Das erfindungsgemäß erhaltene Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat ist außerdem weitgehend frei von anderen Formen von Magnesiumsalzen von S-Omeprazol, wie den entsprechenden Magnesiumsalzverbindungen gemäß dem Stand der Technik, und bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Trihydratverbindung verwendeten Dihydraten.

[0014] Die erfindungsgemäße Verbindung ist durch die Positionen und Intensitäten der Hauptpeaks im Röntgenpulverdiffraktogramm gekennzeichnet, kann aber auch durch herkömmliche FT-IR-Spektroskopie gekennzeichnet werden. Da keine andere Form des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol diese Merkmale aufweist, kann man das Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat leicht von beliebigen anderen Kristallformen des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol gemäß dem Stand der Technik unterscheiden. Die erfindungsgemäße Verbindung ist dadurch gekennzeichnet, daß sie hochkristallin ist, d. h. eine höhere Kristallinität als beliebige andere Formen des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol gemäß dem Stand der Technik aufweist. Unter "beliebige andere Formen" sind Anhydrate, Hydrate, Solvate und Polymorphe oder amorphe Formen davon gemäß dem Stand der Technik zu verstehen. Derartige Beispiele für beliebige andere Formen des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol sind u. a. Anhydrate, Monohydrate, Dihydrate, Sesquihydrate, Trihydrate, Alkoholate, wie Methanolate und Ethanolate und Polymorphe oder amorphe Formen davon.

[0015] Die erfindungsgemäße Verbindung kann auch durch ihre Elementarzelle gekennzeichnet werden.

[0016] Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Trihydrat, bei dem man:

- a) ein Magnesiumsalz von S-Omeprazol beliebiger anderer Form, beispielsweise hergestellt nach den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren, wie z. B. Beispiel A in WO 96/01623, bei einer geeigneten Temperatur über einen geeigneten Zeitraum mit Wasser behandelt. Unter einer geeigneten Temperatur ist eine Temperatur zu verstehen, die die Transformation von Edukt zu Produkt bewirkt, ohne daß eine dieser Verbindungen zersetzt wird. Beispiele für derartige geeignete Temperaturen sind u. a. Raumtemperatur und darüber. Unter einem geeigneten Zeitraum ist ein Zeitraum zu verstehen, der zu einer hohen Umwandlung des Edukts in Produkt führt, ohne eine Zersetzung einer der beiden Verbindungen zu verursachen, d. h. zu einer guten Ausbeute führt. Dieser geeignete Zeitraum variiert in Abhängigkeit von der angewandten Temperatur auf dem Fachmann gut bekannte Art und Weise. Je höher die Temperatur, desto kürzer der für die gewünschte Umwandlung benötigte Zeitraum. Die Wassermenge ist nicht kritisch und hängt von den verwendeten Verfahrensbedingungen ab. Danach wird das Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat von der wäßrigen Aufschlämmung abgetrennt, beispielsweise durch Filtrieren oder Zentrifugieren, und danach bis zur Gewichtskonstanz getrocknet; oder
- b) 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]thio]-1H-benzimidazol mit einem Oxidationsmittel und einem chiralen Titankomplex, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base oxidiert. Die Oxidation erfolgt in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Toluol oder Dichlormethan.

[0017] Das Rohprodukt wird erfolgt durch Behandlung mit einer Kaliumquelle, wie methanolischem Kaliumhydroxid oder methanolischem Kaliummethylat, in das entsprechende Kaliumsalz umgewandelt, wonach das gebildete Salz isoliert wird.

[0018] Das erhaltene Kaliumsalz von S-Omeprazol wird danach durch Behandlung mit einer Magnesiumquelle, wie Magnesiumsulfat in einem niederen Alkohol, wie Methanol, in das entsprechende Magnesiumsalz umgewandelt. Die Lösung wird gegebenenfalls filtriert, wonach die Fällung durch Zugabe eines Nichtlösungsmittels, wie Aceton, initialisiert wird. Das Produkt wird abfiltriert und gegebenenfalls mit Wasser gewaschen und wie oben unter a) beschrieben weiter verarbeitet. Alternativ dazu kann man das Kaliumsalz mit einer Magne-

siumquelle, wie Magnesiumsulfat in Wasser, behandeln und das Trihydrat des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol isolieren oder nach einer beliebigen anderen Methode zur Umwandlung eines Kaliumsalzes in das entsprechende Magnesiumsalz verfahren, die in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fällt.

[0019] Die erfindungsgemäße Verbindung, d. h. das erfindungsgemäß hergestellte Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat kann durch Röntgenpulverbeugung, eine an sich bekannte Methode, analysiert werden.

[0020] Die Wassermenge in dem Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat wird durch thermogravimetrische Analyse, eine an sich bekannte Methode, bestimmt.

[0021] Die erfindungsgemäße Verbindung wirkt als Magensäuresekretionshemmer und eignet sich zur Verwendung als Antiulkusmittel. In allgemeinerem Sinne kann sie zur Behandlung von mit Magensäure in Zusammenhang stehenden Krankheiten bei Säugetieren und insbesondere beim Menschen, einschließlich von z. B. Refluxösophagitis, Gastritis, Duodenitis, Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür, verwendet werden. Sie eignet sich ferner zur Behandlung anderer gastrointestinaler Erkrankungen, bei denen eine magensäuresekretionshemmende Wirkung erwünscht ist, z. B. bei Patienten unter NSAID-Therapie, bei Patienten mit Dyspepsie ohne einhergehende Geschwüre (Non Ulcer Dyspepsia), bei Patienten mit symptomatischem gastroösophagealem Reflux und bei Patienten mit Gastrinomen. Die erfindungsgemäße Verbindung kann auch bei Intensivpatienten, bei Patienten mit akuten Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt, prä- und postoperativ zur Verhinderung von Magensäureaspiration und zur Behandlung von Streißulkusbildung verwendet werden. Die erfindungsgemäße Verbindung eignet sich auch zur Behandlung von Psoriasis sowie zur Behandlung von Helicobacter-Infektionen und damit in Zusammenhang stehenden Krankheiten. Die erfindungsgemäße Verbindung kann auch zur Behandlung von Entzündungskrankheiten bei Säugetieren einschließlich Menschen verwendet werden.

[0022] Zur Versorgung des Patienten mit einer wirksamen Dosis des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Trihydrat gemäß der Erfindung kommt jeder beliebige geeignete Verabreichungsweg in Betracht. So kann man beispielsweise perorale oder parenterale Formulierungen und dergleichen einsetzen. Beispiele für Dosisformen sind Kapseln, Tabletten, Dispersionen, Suspensionen und dergleichen.

[0023] Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend das erfindungsgemäße Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat als Wirkstoff zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff und gegebenenfalls anderen therapeutisch wirksamen Bestandteilen. Zusammensetzungen, die andere therapeutisch wirksame Bestandteile enthalten, sind insbesondere bei der Behandlung von Helicobacter-Infektionen von Interesse. Gegenstand der Erfindung sind ferner die Verwendung des erfindungsgemäßen Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Trihydrat bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung einer mit Magensäure in Zusammenhang stehenden Erkrankung und ein Verfahren zur Behandlung einer mit Magensäure in Zusammenhang stehenden Erkrankung, bei dem man einem daran leidenden Empfänger eine therapeutisch wirksame Menge des erfindungsgemäßen Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Trihydrat verabreicht.

[0024] Zu den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen gehören Zusammensetzungen für die perorale oder parenterale Verabreichung. Besonders bevorzugt ist der orale Verabreichungsweg. Die Zusammensetzungen werden zweckmäßigerweise in Einzeldosisform dargeboten und nach in der Pharmazie bekannten Verfahren hergestellt.

[0025] Bei der Ausübung der Erfindung hängen der am besten geeignete Verabreichungsweg sowie die Größe einer therapeutischen Dosis des erfindungsgemäßen Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Trihydrat in jedem gegebenen Fall von der Art und Schwere der zu behandelnden Krankheit ab. Dosierung und Dosierungshäufigkeit können auch dem Alter, dem Körpergewicht und der Reaktion des einzelnen Patienten entsprechend variieren. Für Patienten mit Zollinger-Ellison-Syndrom werden möglicherweise spezielle Anforderungen benötigt, wie z. B. die Notwendigkeit höherer Dosierungen als bei einem Durchschnittspatienten. Bei Kindern und Patienten mit Leberkrankheiten sowie Patienten unter Langzeitbehandlung sind etwas unter dem Durchschnitt liegende Dosierungen im allgemeinen vorteilhaft. Daher kann es bei einigen Erkrankungen notwendig sein, außerhalb der nachfolgend angegebenen Bereiche liegende Dosierungen zu verwenden, beispielsweise kann bei Langzeitbehandlungen eine niedrigere Dosierung notwendig sein. Derartige höhere und niedrigere Dosierungen liegen im Schutzbereich der vorliegenden Erfindung. Derartige Tagesdosen können zwischen 5 mg und 300 mg variieren.

[0026] Eine geeignete Dosisform kann im allgemeinen einen Dosisbereich von 5 mg bis 300 mg Gesamttagesdosis, die in einer einzigen Dosis oder gleichen Teildosen verabreicht wird, abdecken. Ein bevorzugter Dosisbereich liegt bei 10 mg bis 80 mg.

[0027] Die erfindungsgemäße Verbindung kann nach herkömmlichen Methoden als Wirkkomponente in inniger Abmischung mit einem pharmazeutischen Träger vereinigt werden, wie z. B. die oralen Formulierungen gemäß WO 96/01623 und EP 247 983, worauf hiermit in vollem Umfang ausdrücklich Bezug genommen wird.

[0028] Ebenfalls in Betracht kommen Kombinationspräparate mit dem Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat und anderen Wirkstoffen. Beispiele für derartige Wirkstoffe sind antibakterielle Verbindungen, nichtsteroidale Antiphlogistika, Antacida, Alginate und Prokinetika. Gegenstand der Erfindung ist ferner eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend das Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat, und ein nichtsteroidales Antiphlogistikum als Wirkstoffe zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger.

[0029] Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung gemäß verschiedenen Verfahrensrouten und mit neuen Zwischenprodukten wird anhand der nachfolgenden Beispiele näher erläutert, die jedoch den Schutzbereich der Erfindung gemäß der obigen Beschreibung oder den nachfolgenden Ansprüchen in keiner Weise einschränken sollen.

Beispiele

Beispiel 1

S-5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz-Trihydrat

[0030] Feuchte Kristalle des gemäß nachstehendem Beispiel 4 hergestellten Magnesiumsalzes von S-Omeprazol wurden mit Wasser (157 kg) versetzt. Die Mischung wurde unter Rühren auf 38°C erhitzt und 3 Stunden stehen gelassen. Die Kristalle wurden abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 31,6 kg.

[0031] Die Röntgenpulverbeugungsanalyse wurde an einer Probe der oben hergestellten Kristalle nach Standardverfahren durchgeführt, die z. B. in Kitaigorodsky, A. I. (1973), Molecular Crystals and Molecules, Academic Press, New York; Bunn, C. W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, London; oder Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York, zu finden sind. Die Analyse ergab das in **Fig. 1** dargestellte Diffraktogramm. Die aus dem Diffraktogramm in **Fig. 1** entnommenen Hauptpeaks mit Positionen und Intensitäten sind nachstehend in Tabelle 1 aufgeführt. Da die relativen Intensitäten weniger zuverlässig sind, werden anstelle numerischer Werte die folgenden Definitionen verwendet:

% relative Intensität	Definition
25–100	vs (sehr stark)
10–25	s (stark)
3–10	m (mittel)
1–3	w (schwach)
< 1	vw (sehr schwach)

[0032] Einige zusätzliche sehr schwache Peaks sind aus Tabelle 1 weggelassen worden.

Tabelle 1. Positionen und Intensitäten der Hauptpeaks im Röntgenpulverdiffraktogramm des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Trihydrat.

d-Wert/Å	Relative Intensität
2,67	m
2,79	m
3,27	m
3,52	s

3,82	s
3,96	vs
4,14	m
5,2	m
5,6	m
6,7	vs
6,9	s
8,3	w
16,6	vs

[0033] Die folgenden Beispiele 2 und 3 zeigen die Herstellung eines Kaliumsalzes, das als Edukt in den Beispielen 4 und 7 verwendet werden kann.

Beispiel 2

S-5-Methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Kaliumsalz

[0034] Eine Lösung von 5-Methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]thio]-1H-benzimidazol (15,4 g, 4,68 mmol) in Toluol (70 ml) wurde auf 50°C erhitzt und mit Wasser (0,05 ml, 2,8 mmol) und D-(–)-Weinsäurediethylester (2,02 g, 9,82 mmol) versetzt. Nach 20 Minuten Rühren wurde Titan(IV)-isopropoxid (1,34 g, 4,68 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 45 Minuten gerührt. Dann wurde die Mischung auf 30°C abgekühlt und mit Diisopropylethylamin (0,91 g, 7,01 mmol) gefolgt von Cumolhydroperoxid (9,52 g, 51,89 mmol) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde 3 Stunden bei 30°C gerührt. Dann wurde Methanol (40 ml) gefolgt von Kaliumhydroxid (3,05 g, 46,8 mmol) in Methanol (30 ml) zugegeben. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Impfkristallen versetzt und über Nacht bei 35°C gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, mit Methanol und Toluol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 9,74 g (54%).

Beispiel 3

S-5-Methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Kaliumsalz

[0035] Eine Lösung von 5-Methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]thio]-1H-benzimidazol in Toluol (370 ml; 211,5 g/l) mit einem Wassergehalt von 0,031 Gew.-% wurde mit Wasser (157,6 µl) und D-(–)-Weinsäurediethylester (8,55 ml) versetzt. Die Lösung wurde auf 50°C erhitzt und bei dieser Temperatur 20 Minuten gerührt. Dann wurde Titan(IV)-isopropoxid (7,15 ml) zugegeben und die Reaktionsmischung 45 Minuten bei 50°C belassen. Dann wurde die Temperatur auf 30°C gesenkt und Diisopropylethylamin (6,2 ml) zugegeben. Danach wurde Cumolhydroperoxid so schnell zugegeben, daß die Temperatur bei 28°C bis 34°C blieb. Nach 2 Stunden wurde die Temperatur auf 35°C erhöht und Kaliummethoxid (24,55 g) in Methanol (222 ml) zugegeben. Nach 14 Stunden wurde die Mischung filtriert, wonach die Kristalle mit Methanol/Toluol (240 ml, 1:1) und Methanol (120 ml) gewaschen und getrocknet wurden.

Ausbeute: 79 g (74%), ee > 99,9%.

$[\alpha]_D^{20} = +28,7^\circ$ (c = 1%, Wasser); Analytische Bestimmung: 89% sind S-5-Methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Kaliumsalz (11% Methanol).

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 2,23 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); 3,71 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,40 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

[0036] Die Produkte aus den Beispielen 2 und 3 wurden analog Beispiel 1 mittels Röntgenpulverbeugung analysiert und lieferten das in **Fig. 2** dargestellte und nachstehend in Tabelle 2 angegebene Diffraktogramm. Einige zusätzliche sehr schwache Peaks sind aus Tabelle 2 weggelassen worden.

Tabelle 2. Positionen und Intensitäten der Hauptpeaks im Röntgenpulverdiffraktogramm des Kaliumsalzes von S-Omeprazol.

d-Wert/Å	Relative Intensität	d-Wert/Å	Relative Intensität
13,6	vs	3,52	m
10,6	vw	3,42	w
7,8	m	3,38	w
6,8	m	3,34	m
6,5	m	3,28	w
6,2	w	3,20	m
6,1	m	3,12	w
5,8	s	3,06	w
5,4	m	3,03	w
5,3	w	2,97	w
5,2	w	2,93	vw
5,0	vw	2,89	w
4,75	m	2,85	m
4,71	w	2,76	w
4,52	w	2,71	vw
4,42	w	2,66	vw
4,32	w	2,58	w
4,27	m	2,57	w
3,98	vw	2,56	w
3,92	w	2,52	vw
3,89	w	2,47	vw
3,87	w	2,45	vw
3,81	w	2,43	vw
3,74	m	2,40	vw
3,60	m	2,38	vw
3,55	m	2,31	vw

$$\alpha_1 = 1,54060 \text{ \AA}$$

Beispiel 4

S-5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz

[0037] S-5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Kaliumsalz (71 kg, Methanolgehalt = 13%) wurde mit Methanol (148 kg) versetzt. Dann wurde die Mischung unter Rühren mit $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ (40 kg) versetzt. Nach 70 Minuten wurde die Mischung filtriert und das Filtrat mit Methanol (46 kg) gewaschen. Die Lösung wurde bis zu einem Volumen von 100 Liter aufkonzentriert und mit Aceton (253 kg) versetzt, wonach die erhaltene Mischung 4 Stunden stehen gelassen wurde. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert und mit Aceton und Wasser gewaschen. Die feuchten Kristalle wurden sofort wie in Beispiel 1 beschrieben verwendet.

Beispiel 5

S-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz-Dihydrat

[0038] 5,0 g des feuchten Produkts aus Beispiel 4 mit einem ungefähren Trockengehalt von 74% wurden im Vakuum über Nacht bei 35°C getrocknet, was 3,58 g (2,68 mmol) S-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz-Dihydrat, das als Form B bezeichnet wird, ergab.

[0039] Das Produkt wurde analog Beispiel 1 mittels Röntgenpulverbeugung analysiert und lieferte das in **Fig. 3** dargestellte und nachstehend in Tabelle 3 angegebene Diffraktogramm. Einige zusätzliche sehr schwache Peaks sind aus Tabelle 3 weggelassen worden.

Tabelle 3. Positionen und Intensitäten der Hauptpeaks im Röntgenpulverdiffraktogramm des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Dihydrat, Form B.

d-Wert/Å	Relative Intensität
4,19	m
4,45	m
4,68	m
4,79	s
4,91	s
4,98	s
5,1	m
5,4	s
5,5	m
5,6	m
5,8	m
6,3	m
6,7	s
7,9	m
8,1	s
11,0	m
11,8	m
14,9	vs

Umwandlung des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Dihydrat in Trihydrat

[0040] Diese Substanz wurde anschließend nach der für die feuchte Substanz in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise zu S-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz-Trihydrat verarbeitet.

Beispiel 6

S-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz-Dihydrat

[0041] Eine methanolische Lösung von S-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz wurde analog Beispiel 4 hergestellt. Eine derartige Lösung von S-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz (1,86 g) in 5 ml

Methanol wurde durch Eindampfen aufkonzentriert, bis noch 1,58 ml Methanol verblieben. Dann wurde ein Gemisch aus 1,6 ml Wasser und 6,32 ml Aceton zugegeben. Die Lösung wurde 26 h bei Raumtemperatur kristallisieren gelassen. Die erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert und unter vermindertem Druck bei 40°C getrocknet, was S-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz-Dihydrat, das als Form A bezeichnet wird, ergab.

[0042] Das Produkt wurde analog Beispiel 1 mittels Röntgenpulverbeugung analysiert und lieferte das in **Fig. 4** dargestellte und nachstehend in Tabelle 4 angegebene Diffraktogramm. Einige zusätzliche sehr schwache Peaks sind aus Tabelle 4 weggelassen worden.

Tabelle 4. Positionen und Intensitäten der Hauptpeaks im Röntgenpulverdiffraktogramm des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Dihydrat, Form A.

d-Wert/Å	Relative Intensität
3,04	s
3,14	s
3,18	m
4,05	s
4,19	s
4,32	m
4,54	s
4,69	vs
5,2	s
5,3	s
5,8	s
6,2	vs
6,6	s
15,5	vs

Beispiel 7

S-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz-Trihydrat

[0043] 22,0 g (29,1 mmol) S-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Kaliumsalz wurden in 40 mL Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 0,11 g (0,1 mmol) S-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz-Trihydrat beimpft. Dann wurden über einen Zeitraum von 3 Stunden 22 mL (69,6 mmol) MgSO₄ (aq) zugegeben. Die Aufschlämmung wurde abfiltriert und der Niederschlag wurde ungefähr 30 Minuten in Wasser ausgewaschen, wonach die Kristalle abfiltriert und getrocknet wurden (35°C, Vakuum).

Ausbeute: 9,15 g (11,6 mmol; 80%). Die Substanz besaß eine Reinheit (HPLC): 99,8 Flächen%, Mg-Gehalt: 3,40 Gew.-% und ee: 99,8%.

[0044] Das Produkt wurde mittels Röntgenpulverbeugung analysiert, und das Ergebnis stimmt mit **Fig. 1** und Tabelle 1 überein.

Referenzbeispiel A

S-5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz

[0045] (Es wird in Analogie zu dem in Beispiel A in WO 96/01623 beschriebenen Verfahren vorgegangen)

[0046] Magnesium (0,11 g, 4,5 mmol) wurde gelöst und unter Zusatz einer katalytisch wirksamen Menge Methylchlorid bei 40°C mit Methanol (50 ml) umgesetzt. Die Reaktion wurde unter Stickstoff durchgeführt und war nach fünf Stunden beendet. Bei Raumtemperatur wurde die Magnesiummethoxidlösung mit einem Gemisch der beiden Enantiomere [90% (-)-Isomer und 10% (+)-Isomer] von 5-Methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (2,84 g, 8,2 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 12 Stunden lang gerührt und dann zur Ausfällung anorganischer Magnesiumsalze mit einer kleinen Menge Wasser (0,1 ml) versetzt. Nach 30 Minuten Rühren wurden diese anorganischen Salze abfiltriert, wonach die Lösung am Rotationsverdampfer aufkonzentriert wurde. Bei dem Rückstand handelte es sich nun um eine konzentrierte methanolische Lösung des Enantiomerengemischs (d. h. der mit dem (+)-Isomer verunreinigten Titelverbindung) mit einer optischen Reinheit (Enantiomerenüberschuß, e.e.) von 80%. Nach Verdünnen mit Aceton (100 ml) und 15 Minuten Rühren wurde ein weißer Niederschlag erhalten. Nach weiteren 15 Minuten Rühren und anschließendem Filtrieren wurden 1,3 g (50%) der Titelverbindung in Form von weißen Kristallen erhalten. Die Kristalle und die Mutterlauge wurden mittels Chromatographie an einer analytischen chiralen Säule Chiralitätsanalysen unterzogen. Die optische Reinheit der Kristalle und der Mutterlauge wurde zu 98,4 e.e. bzw. 64,4% e.e. bestimmt. Somit wurde die optische Reinheit (e.e.) einfach durch Kristallisieren des Mg-Salzes aus einem Gemisch aus Aceton und Methanol von 80% auf 98,4% verbessert. Das Produkt war gemäß Röntgenpulverbeugung kristallin und wies gemäß Atomabsorptionsspektroskopie einen Magnesiumgehalt von 3,44% auf. $[\alpha]_D^{20} = -131,5^\circ$ (c = 0,5%, Methanol).

[0047] Das Produkt wurde analog Beispiel 1 mittels Röntgenpulverbeugung analysiert und lieferte das in **Fig. 5** dargestellte und nachstehend in Tabelle 5 angegebene Diffraktogramm. Einige zusätzliche sehr schwache Peaks sind aus Tabelle 5 weggelassen worden.

Tabelle 5. Positionen und Intensitäten der Hauptpeaks in dem in Figur 5 gezeigten Röntgenpulverdiffraktogramm.

d-Wert/Å	Relative Intensität
2,90	s
3,41	s
3,90	s
4,13	s
4,79	vs
5,00	vs
5,4	vs
5,7	s
6,3	s
6,8	s
7,8	s
8,4	vs
10,8	s
12,2	s
15,1	vs

Patentansprüche

1. Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat.
2. Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß es hochkristallin ist.
3. Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß es stabil ist.

4. Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die folgenden Hauptpeaks im Röntgenpulverdiffraktogramm:

d-Wert/Å	Relative Intensität
2,67	m
2,79	m
3,27	m
3,52	s
3,82	s
3,96	vs
4,14	m
5,2	m
5,6	m
6,7	vs
6,9	s
8,3	w
16,6	vs

5. Verfahren zur Herstellung des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Trihydrat nach einem der Ansprüche 1–4, bei dem man ein Magnesiumsalz von S-Omeprazol beliebiger anderer Form mit Wasser behandelt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, bei dem man ferner das so erhaltene Magnesiumsalz von S-Omeprazol isoliert und trocknet.

7. Verfahren zur Herstellung des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Trihydrat nach einem der Ansprüche 1–4, bei dem man ein Kaliumsalz von S-Omeprazol in ein entsprechendes Magnesiumsalz von S-Omeprazol umwandelt, indem man das Kaliumsalz mit einer Magnesiumquelle in Wasser behandelt.

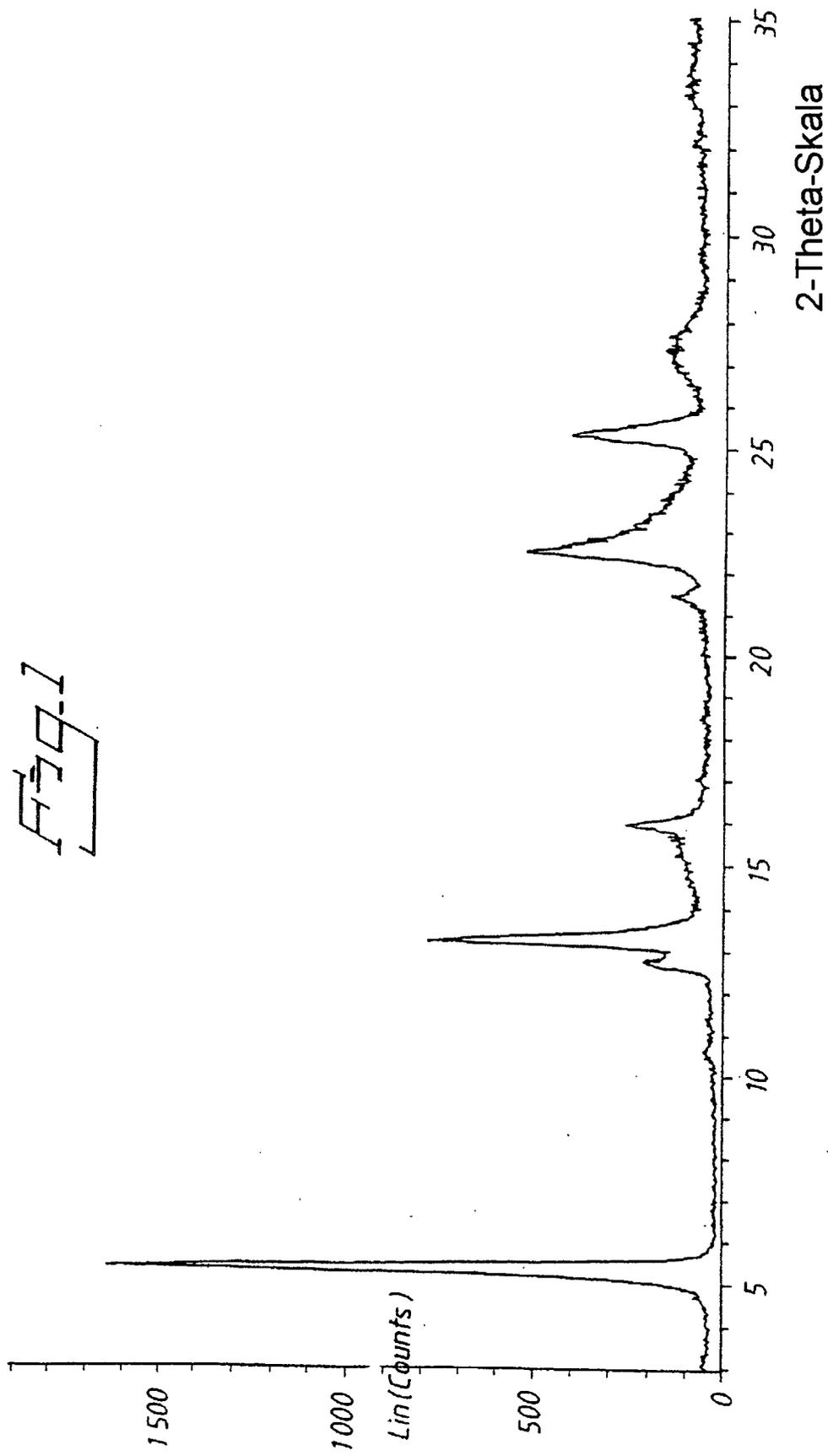
8. Verfahren nach Anspruch 7, bei dem man als Magnesiumquelle Magnesiumsulfat einsetzt.

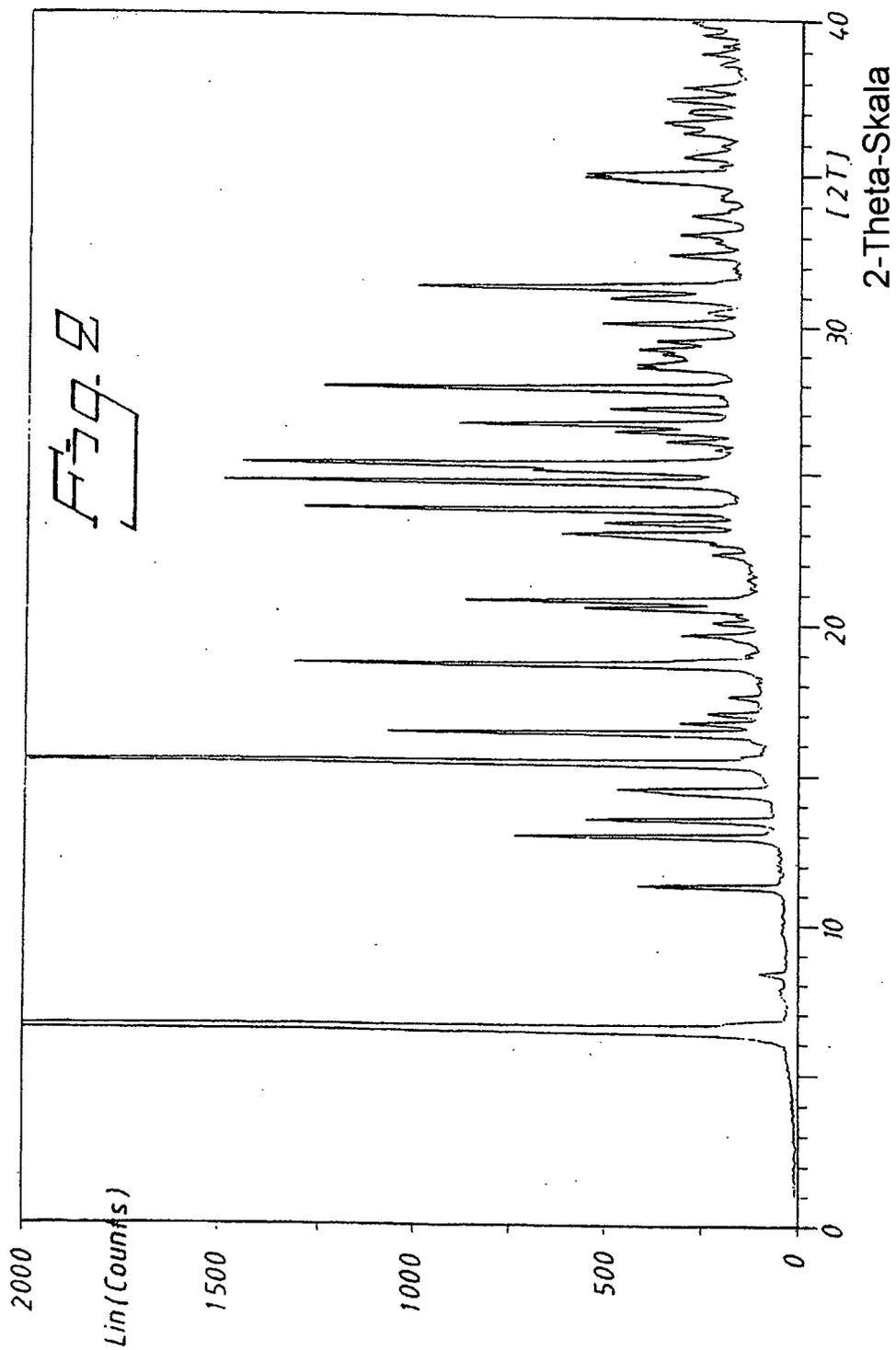
9. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend das Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat nach einem der Ansprüche 1–4 und ein nichtsteroidales Antiphlogistikum als Wirkstoffe zusammen mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger.

10. Verwendung des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Trihydrat nach einem der Ansprüche 1–3 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung bei der Behandlung von magensäurebedingten Beschwerden.

Es folgen 5 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen





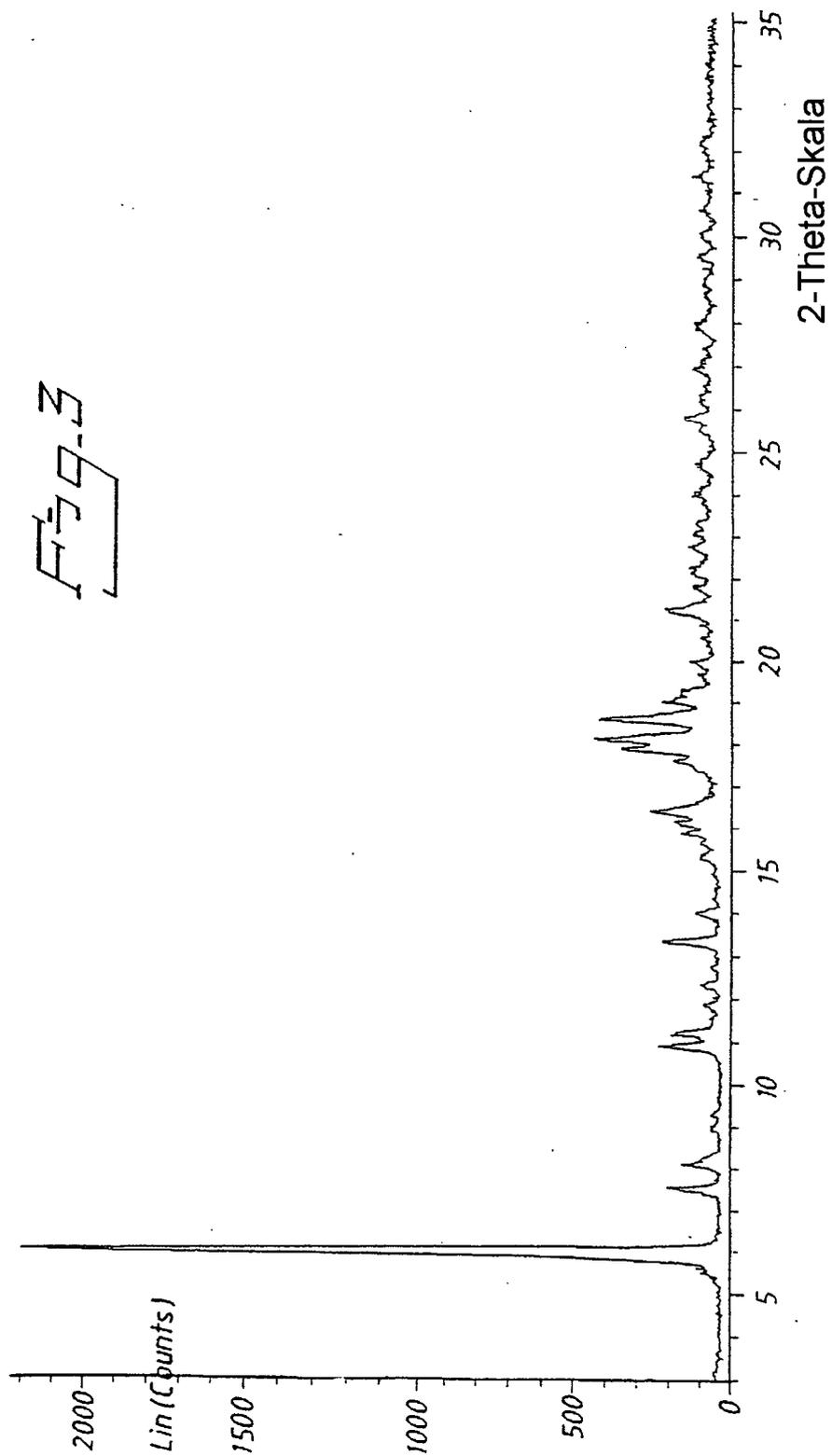


Fig. 4

