

公告本

申請日期	89.5.30
案號	90111098 (由891104445號)
類別	C07D401/10, A61K31/04

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑水合物之結晶體
	英 文	A CRYSTAL OF A HYDRATE OF (R)-2[[[3-METHYL-4-(2,2,2-TRIFLUOROETHOXY)-2-PYRIDYL] METHYL] SULFINYL]-1H-BENZIMIDAZOLE
二、發明 創作人	姓 名	1. 藤島聰(藤島聡) 2. 青木勳 3. 神山圭司
	國 籍	日本國
	住、居所	1. 日本國兵庫縣三田市富士之丘1丁目1番地之6 2. 日本國兵庫縣川西市大和東3丁目17番地之1 3. 日本國大阪府茨木市松之本町5番41號
三、申請人	姓 名 (名稱)	武田藥品工業股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府中央區道修町4丁目1番1號
	代 表 人 姓 名	武田國男

分類子

附件二

煩請委員明示本案申請新案後是否變更原實質內容

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： 有 無主張優先權

1999年6月17日 特願平 11-171509(主張優先權)

有關微生物已寄存於： 寄存日期： 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(1)

技術領域

本發明係有關一種展現抗潰瘍作用之苯並咪唑水合物結晶體。

背景技術

2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑或其鹽，在 JP-A-61-50978 中已記載具有抗潰瘍作用。

實際應用時則需求一種更安定及具有極佳吸收性的抗潰瘍試劑。

發明揭示

2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑有二種光學異構物，在其分子結構中具有對掌性的硫。經多方面的研究，本發明人有效地光解析及結晶化 2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑水合物的 (R)-異構物，首次發現該結晶可提供符合要求的藥物，基於此項發現並進一步地研究及發展出本發明。

因此，本發明有關：

[1] (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑水合物結晶；

[2] 依據上述 [1] 的結晶，其中 X 射線粉末繞射分析線譜在平面間距 (d) 為 13.22、9.60、8.87、8.05、6.61、5.92、5.65、5.02、4.49、3.50 及 3.00 埃 (Å) 位置有特性峰；

[3] 一種用以治療或預防消化性潰瘍、胃炎、逆食道

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

## 五、發明說明(2)

炎、NUD (非潰瘍的消化不良)、胃癌或胃麥芽淋巴瘤、根除螺桿菌幽門炎、壓制由於消化性潰瘍、急性潰瘍或出血性胃炎引起的上胃腸出血、壓制由於侵害壓力引起的上胃腸出血、治療或預防由非甾族抗炎劑引起的潰瘍、治療或預防由手術後壓力引起的胃酸過多或潰瘍、或前驅麻醉投藥之醫藥組成物，其係包含上述[1]之結晶。

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫鹽基]-1H-苯並咪唑水合物中的“水合物”係包括0.5至5.0水合物，其中，以0.5水合物、1.0水合物、1.5水合物、2.0水合物及2.5水合物為較佳，又以1.5水合物為更佳。

藉對2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫鹽基]-1H-苯並咪唑進行光解析或對2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]硫代]-1H-苯並咪唑進行非對稱氧化反應，而獲得(R)-異構物，接著結晶最終的異構物，以製得(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫鹽基]-1H-苯並咪唑的結晶。

光解析的方法包括已知的光解析方法，例如：分餾再結晶方法、掌性管柱方法、及非對映體方法等。非對稱性氧化反應包括已知的非對稱性氧化反應。

“分餾再結晶方法”包括：消旋物與光學活性化合物[例如：(+)-扁桃酸、(-)-扁桃酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-苯乙基胺、(-)-1-苯乙基胺、辛可寧、(-)-辛可尼丁、番木鱈鹼等]形成的鹽，該鹽類以分餾再結晶等方法分離，而

### 五、發明說明(3)

若需要可進行中和程序以獲得無光學性的異構物。

“掌性管柱方法”包括消旋物或其鹽利用管柱進行光學異構物之分離(掌性管柱)，於使用液體層析法時，例如：藉加入消旋物至例如 ENANTIO-OVM(製自 Tosoh 公司)或 DAICEL CHIRAL 系列(製自 Daicel 公司)之掌性管柱中，於水、緩衝劑(例如磷酸鹽緩衝劑)、有機溶劑(例如己烷、乙醇、甲醇、異丙醇、丙烯腈、三氟醋酸、二乙基胺、三乙基胺等)、或該等溶劑混合物中顯像。於使用氣體層析方法時，使用例如 CP-Chirasil-Dex CB(製自 GL 科學公司)之掌性管柱用以分離光學異構物。

“非對映體方法”為包括其中的消旋物與光學活性劑之反應的方法(較佳為光學活性劑與苯並咪唑的 1-位置反應)，以獲得非對映體混合物，然後將其進行一般的分離方法(例如分餾再結晶法、層析法等)，以獲得各非對映體，其為進行化學反應(例如：酸水解作用、鹼水解作用、氫解作用等)以切斷光學活性劑部分，藉以獲得所需的光學異構物；上述“光學活性劑”包括例如：光學活性有機酸，例如 MTPA[ $\alpha$ -甲氧基- $\alpha$ -(三氟甲基)苯醋酸]及(-)-甲氧基醋酸；及光學活性烷氧甲基鹵化物，例如(1R-內)-2-(氯甲氧基)-1,3,3-三甲基二環[2.2.1]庚烷等。

2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑可由 JP-A-61-50978、USP 4,628,098 等揭示之方法或與其類似之方法製備。

結晶方法包括本身已知的方法，例如從溶液中結晶，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明(4)

從蒸氣中結晶，及從熔融形式中結晶之方法。

“從溶液中結晶”的方法包括例如：濃縮方法、緩慢冷卻方法、反應方法(擴散方法、電解方法)、水熱生長方法、溶化劑方法，等等。其中所使用的溶劑包括例如：芳族烴類(例如苯、甲苯、二甲苯等)、鹵化烴類(例如二氯甲烷、氯仿等)、飽和烴類(例如己烷、庚烷、環己烷等)、醚類(例如乙醚、二異丙醚、四氫呋喃、二噁烷等)、腈類(例如丙烯腈等)、酮類(例如丙酮等)、亞砒類(例如二甲基亞砒等)、酸胺(例如 N,N-二甲基甲醯胺等)、酯類(例如乙酸乙酯等)、醇類(甲醇、乙醇、異丙醇等)、水，等等。該類溶劑可使用單獨的或含有適當比例(例如 1:1 至 1:100)之二種或以上溶劑之混合物。

“從蒸氣中結晶”的方法包括例如：氣化方法(密封試管的方法，氣體流體方法)，氣相反應方法，化學輸送方法等。

“從熔融形式中結晶”的方法包括例如：標準冷凍方法(脫層方法，溫度梯度方法，布里奇曼方法)，分區溶化方法(區域均化法，區域浮式法)，特殊生長方法(VLS 法，液晶定向生長法)等。

分析所獲得的結晶的方法普遍使用 X-射線繞射晶譜分析法，此外，亦可藉機械方法、光學方法等測定晶體的定向。

所獲得的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑水合物的結晶(下文

(請先閱讀背面之注意事項)

裝訂線

## 五、發明說明(5)

亦表示為“本發明結晶”)因為具有優異的抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、黏膜保護作用、抗幽門螺桿菌作用等且毒性低適合作為藥物，更且藉結晶化(R)-異構物，不僅可改善它的安定性亦使易於控制，因此可製成具有優良再製力的固體醫藥組成物，此外，當以口服投予時，本發明結晶比消旋物更易吸收及可迅速展現它的作用，此外投予本發明結晶時比消旋物展現較高的Cmax(最大的血液濃度)及較大的AUC(在濃度-時間曲線下的區域)，及因為蛋白質的結合速率增加，變成不同的部分代謝作用，因此展現作用的期間延長，因此本發明結晶適合用於低劑量及低發生率的逆反應。本發明結晶適合用以治療及預防哺乳類(例如人、猴、羊、牛、馬、狗、貓、兔子、鼠、家鼠等)之消化性潰瘍(例如胃潰瘍、十二指腸潰瘍、氣孔潰瘍、卓林格-艾麗遜症候群等)、胃炎、逆食道炎、NUD(非潰瘍的消化不良)、胃癌及胃麥芽淋巴瘤；根除螺桿菌幽門炎；壓制由於消化性潰瘍、急性潰瘍及出血性胃炎引起的上胃腸出血；壓制由於侵害壓力(手術後，由主要的手術必須的嚴密處理所引起的壓力，及由大腦血管失調、頭部外傷、多重器官障礙、及廣大燒傷必須的嚴密治療引起的壓力)引起的上胃腸出血；治療及預防由非甾族抗炎劑引起的潰瘍；治療及預防由手術後壓力引起的胃酸過多及潰瘍；前驅麻醉投予等。

本發明結晶毒性低，可安全地以口服或非口服投予(例如局部、直腸的及靜脈內的投予等)，其或以醫藥組成物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明(6)

形式與藥理上可接受的載體依據一般已知的方法調配成例如錠劑(包括糖衣錠及膜錠)、粉末、顆粒、膠囊(包括軟膠囊)、口服的碎錠、液體、可注射的製劑、栓劑、緩釋製劑及藥片。

本發明醫藥組成物中的本發明結晶之含量相對於全部組成物為約 0.01 至 100 重量%，劑量依投予對象、投予路徑、目標疾病等而不同，以活性成分為基準，例如作為抗潰瘍劑以口服投予成人(60 公斤)時，它的劑量通常為約 0.5 至 1,500 毫克/日，以約 5 至 150 毫克/日為較佳；本發明結晶可每日一次或每日分成 2 至 3 份投予。

製造本發明醫藥組成物可使用藥理可接受的載體，其包括一般用於醫藥材料之各種有機或無機的載體物質，包括用於固體製劑的賦形劑、潤滑劑、結合劑、分散劑、水溶性聚合物、及鹼性無機鹽；及用於液體製劑的溶劑、溶解助劑、懸浮劑、等滲劑、緩衝劑及潤膚劑。如需要亦可使用其它一般醫藥添加劑，例如防腐劑、抗氧化劑、著色劑、增甜劑、發酸劑、發泡劑、及增香劑。

“賦形劑”包括例如：乳糖、蔗糖、D-甘露糖醇、澱粉、玉米澱粉、結晶性纖維素、輕質二氧化矽、及二氧化鈦。

“潤滑劑”包括例如：硬脂酸鎂、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、滑石粉及硬脂酸。

“結合劑”包括例如：羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、結晶性纖維素、 $\alpha$ -澱粉、聚乙烯基吡咯烷酮、

(請先閱讀背面之注意事項)

裝

訂

線



### 五、發明說明(7)

阿拉伯樹膠粉末、明膠、黏稠性多糖、及低取代性的羥基丙基纖維素。

“崩解劑”包括(1)交聯的聚烯吡酮，(2)所謂的超崩解劑，例如交聯的羧甲基纖維素鈉(FMC-Asahi化學公司產品)及交聯羧甲基纖維素鈣(Gotoku Yakuhin)，(3)羧基甲基澱粉鈉(例如 Matsutani 化學公司產品)，(4)低取代的羥基丙基纖維素(例如信越化學公司產品)，(5)玉米澱粉等。上述“交聯的聚烯吡酮”為任何一種交聯的聚合物，它的化學名為 1-乙烯基-2-吡咯烷酮均聚物，包括聚乙烯基吡咯烷酮(PVPP)，及 1-乙烯基-2-吡咯烷酮均聚物，實例為 Colidon CL(製自 BASF 公司)，Polyplasdon XL(製自 ISP 公司)，Polyplasdon XL-10(製自 ISP 公司)及 Polyplasdon INF-10(製自 ISP 公司)。

“水溶性聚合物”包括例如：乙醇可溶的水溶性聚合物[例如纖維素衍生物，例如羥基丙基纖維素(以下亦稱 HPC)，聚乙烯基吡咯烷酮]，及乙醇不可溶的水溶性聚合物[例如纖維素衍生物，如羥基丙基甲基纖維素(以下亦稱為 HPMC)，甲基纖維素及羧基甲基纖維素鈉，聚丙烯酸鈉鹽，聚乙烯醇，藻朊酸鈉鹽，瓜爾豆膠]。

“鹼性無機鹽類”包括例如：鈉、鉀、鎂及/或鈣的鹼性無機鹽類，以鎂及/或鈣的鹼性無機鹽類為較佳，又以鎂的鹼性無機鹽類為更佳。上述鹼性無機鈉鹽類包括例如：碳酸鈉、碳酸氫鈉、磷酸氫二鈉等；上述鹼性無基鉀鹽包括例如：碳酸鉀、碳酸氫鉀等；上述鹼性無機鎂鹽包

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

### 五、發明說明(8)

括例如：重質碳酸鎂、碳酸鎂、氧化鎂、氫氧化鎂、偏矽酸鋁鎂、矽酸鎂、鋁酸鎂、合成的水滑石 $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$ 、氫氧化鋁鎂等，其中，以重質的碳酸鎂、碳酸鎂、氧化鎂、氫氧化鎂等為較佳；上述鹼性無機鈣鹽包括例如：沉澱性碳酸鈣、氫氧化鈣等。

“溶劑”包括例如：用以注射的水、醇、丙二醇、聚乙二醇、芝麻油、玉米油、及橄欖油等。

“溶解助劑”包括例如：聚乙二醇、丙二醇、D-甘露糖醇、苯酸苄酯、乙醇、三氯基甲烷、膽甾醇、三乙醇胺、碳酸鈉、及檸檬酸鈉。

“懸浮劑”包括例如：界面活性劑，例如硬脂醯三乙醇胺、月桂基硫酸鈉鹽、月桂基氨基丙酸、卵磷脂、氯化苄烷銨、氯化苄乙氧銨、及單硬脂酸甘油醇；及親水性聚合物，例如聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯酮、羧基甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基甲基纖維素、羥基乙基纖維素及羥基丙基纖維素。

“等滲劑”包括例如：葡萄糖、D-山梨糖醇、氯化鈉、丙三醇、及D-甘露糖醇。

“緩衝劑”包括例如：磷酸鹽、醋酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽等的緩衝溶液。

“潤膚劑”包括例如：苄醇。

“防腐劑”包括例如：p-羥基苯甲酸酯、氯代丁醇、苄醇、苯乙醇、脫氫醋酸、山梨酸。

“抗氧化劑”包括例如：亞硫酸鹽、抗壞血酸、及 $\alpha$ -

## 五、發明說明(9)

生育酚( $\alpha$ -tocopherol)。

“著色劑”包括例如：食品色素，例如食品色素黃 No.5、食品色素紅 No.2 及食品色素藍 No.2，及食品色澱色素及紅色氧化物。

“增甜劑”包括例如：糖精鈉、二鉀甘草酸鹽、天冬氨酸鹽(aspartame)、斯替維亞屬植物(stevia)及葉蕨植物(thaumatococcus)。

“酸化劑”包括例如：檸檬酸(檸檬酸酐)、酒石酸、及馬來酸。

“發泡劑”包括例如：碳酸氫鈉。

“香味劑”可為合成的物質或天然產生的物質，其包括例如：檸檬、酸橙、柑桔、薄荷醇、及草莓。

依據一般已知的方法，本發明結晶可製成用於口服投予的製劑，例如在賦形劑、碎劑、結合劑、潤滑劑等的存在下壓力成形，而為了無味、入口溶解或能釋出之目的，隨後需要利用一般已知的方法塗覆製劑，對於入口的製劑，在入口層與含藥層間以一般已知的方法設置目的為將該二層分開之中間層。

將本發明結晶製成口服的碎錠形式之方法包括例如：含有結晶性纖維素及乳糖的核心塗覆本發明結晶與鹼性無機鹽類，再進一步塗覆含有水溶性聚合物的塗覆層，獲得塗覆含有聚乙二醇的入口塗覆層之組成物，進一步再塗覆含有三乙基檸檬酸的入口塗覆層，另塗覆含有聚乙二醇的入口塗覆層，又另塗覆甘露糖醇，獲得細微的顆粒，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

## 五、發明說明(10)

再與添加劑混合及成形。上述“腸衣塗覆層”包括例如：水性糖衣聚合物基質，如纖維素醋酸酯酞酸鹽(CAP)，羥基丙基甲基纖維素酞酸鹽，羥基甲基纖維素醋酸酯琥珀酸鹽，甲基丙烯酸共聚物[例如：Eudragit L30D-55(商品名；製自羅門公司)，Colicoat MAE30DP(商品名；製自BASF公司)，Polykid PA30(商品名，製自三洋化學公司)]，羧基甲基乙基纖維素及天然樹膠；承受釋出的基質，例如甲基丙烯酸聚合物[例如：Eudragit NE30D(商品名)，Eudragit RL30D(商品名)，Eudragit RS30D(商品名)等]；水溶性聚合物；可塑劑，例如三乙基檸檬酸，聚乙二醇，乙醯化單酸甘油酯，甘油三醋酸酯及蓖麻油；及其混合物。上述“添加劑”包括例如：水溶性糖醇類(例如：山梨糖醇、甘露糖醇、多糖醇(multitol)、還原性澱粉糖類、木糖醇、還原性泊雷糖(tinose)、赤蘚醇等)，結晶性纖維素[例如：Ceolas KG 801，Avicel PH 101，Avicel PH 102，Avicel PH 301，Avicel PH 302，Avicel RC-591(結晶性纖維素·羧甲醚纖維素鈉)]，低取代性羥基丙基纖維素[例如 LH-22，LH-32，LH-23，LH-33(Shin-Etsu 化學公司)及其混合物]；亦可使用結合劑，酸化劑，發泡劑，增甜劑，香味劑，潤滑劑，著色劑，安定劑，賦形劑，碎劑等。

本發明結晶可與 1 至 3 種的其它活性成分結合使用。

“其它活性成分”包括例如：抗幽門螺桿菌活性物質，咪唑化合物，鉍鹽，喹諾酮化合物等，該類物質中以抗幽門螺桿菌作用的物質、咪唑化合物等為較佳。“抗幽門螺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本)

裝

訂

線

## 五、發明說明(11)

桿菌作用的物質”包括例如：青黴素類抗生素(例如羥氨基青黴素、羧青黴素、氧哌嗪青黴素、甲亞胺青黴素等)，頭孢菌素類抗生素(例如頭孢菌素，氣頭孢菌素等)，紅黴素類抗生素(例如紅黴素、清紅黴素等)，四環素類抗生素(例如四環素、二甲胺四環素、鏈黴素等)，氨基糖苷類抗生素(例如慶大黴素、丁胺卡那黴素等)，imipenem等；這類物質以青黴素類抗生素、紅黴素類抗生素等為較佳。上述“咪唑化合物”包括例如密特龍咪唑(metronidazole)、雙氯苯咪唑等。上述“鈹鹽”包括例如醋酸鈹鹽、檸檬酸鈹鹽等。上述“喹諾酮化合物”包括例如喹諾酮藥品(ofloxacin)、環丙喹諾酮(ciprofloxacin)等。

由“其它活性成分”及本發明結晶組合的混合物亦可利用一般已知的方法製成單一形式的醫藥組成物[例如錠劑、粉末、顆粒、膠囊(包括軟膠囊)、液體、可注射型的製劑、栓劑、緩釋製劑等]，亦可製成各別的製劑同時或在一定時間隔投予病人。

### 實施本發明之最佳型態

以下將以參考實例、實例及實驗實例詳細地說明本發明，但並不以此限制本發明之內容。

下述參考實例及實例中的“室溫”係指約 15 至 30°C。

熔點係利用微熔點裝置(製自 Yanagimoto Seisakusho)檢測，並顯示其未經校正的值。

$^1\text{H-NMR}$  光譜以  $\text{CDCl}_3$  當作溶劑，利用 Varian Gemini-200 檢測；以四甲基矽烷為標準，顯示其化學位

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

### 五、發明說明 (12 )

移  $\delta$  (ppm) 數據。

IR 利用 SHIMADZU FTIR-8200 檢測。

UV 利用日立 U-3200 光譜儀檢測。

旋光度  $[\alpha]_D$  在 20°C 下利用 DIP-370 數位極譜儀(製自 JASCO)檢測。

光學純度利用 HPLC(管柱：CHIRALCEL OD 4.6 mm dia. x 250 mm, 溫度：約 20°C, 移動相：己烷/2-丙醇=80/20 或己烷/2-丙醇=85/15, 流動速率：1.0 ml/min, 檢測波長：285 nm)。

使用 Cu-K $\alpha$  射線之 4-圈繞射儀(RIGAKU AFC5R)檢測得到的結晶體 X-射線繞射數據用以決定獲得的亞礬，在以直接方法決定初始相後，以 SHELXL-93 分析其細微結構，利用 X 射線粉末繞射計 Rigaku RINT2500(ultraX18) No. PX-3 檢測 X-射線粉末繞射情形。

在此所使用的符號定義如下：

s：單峰

d：雙峰

t：三峰

q：四峰

m：多峰

bs：寬廣的單峰

J：結合常數

[實例]

參考實例 1

## 五、發明說明 (13 )

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑 (R(+)-椰色嘧啶 (lansoprazole)) 的分離

2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑 (椰色嘧啶) (旋光體) (3.98 克) 溶於下列的移動相 (330 毫升) 及丙烯腈 (37 毫升) 中，以 HPLC (管柱：CHIRALCEL OD 20 mm dia x 250 mm，溫度：30°C，移動相：己烷/2-丙醇/乙醇=255/35/10，流動速率：16 ml/min，檢測波長：285 nm，一次注射量：20-25 mg) 分離，混合滯留時間較短的光學異構物部分及濃縮；混合各部分及溶解於乙醇，經 0.45 $\mu$ m 的濾器過濾；在加入己烷後，濾液再蒸發至乾燥，獲得 R(+)-椰色嘧啶 (1.6 克，光學純度 >97.6% ee) 之無定型物質。

所獲得的無定型物質以上述相同方式進行分餾及分離，獲得 R(+)-椰色嘧啶 (1.37 克，光學純度 >99.9% ee) 之無定型物質。

$$[\alpha]_D = +174.3^\circ \quad (c=0.994\% \text{ CHCl}_3)$$

參考實例 2

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑 (R(+)-椰色嘧啶) 的分離

椰色嘧啶 (旋光體) (34.2 克) 溶於含有三乙基胺 (0.2%) 的 2-丙醇 (1,710 ml) 及己烷 (1,140 ml) 中，以 HPLC (管柱：CHIRALCEL OD 50 mm dia x 500 mm，溫度：室溫，移動相：己烷/2-丙醇=85/15，流動速率：60 ml/min，檢測波

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

## 五、發明說明 (14 )

長：285 nm，一次注射量：約 300 mg)分離，單離出各光學異構物；混合滯留時間較短的光學異構物部分及濃縮；混合各部分及溶解於乙醇(250 ml)；在加入三乙基胺(3 ml)後，經 0.45 $\mu$ m 的濾器過濾溶液；濃縮濾液後，加入己烷，濾液再蒸發至乾燥，獲得 R(+)-椰色哌啶(9.31 克，光學純度 >98.3%ee)之無定型物質。

實例 1

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪啶(R(+)-椰色哌啶)結晶

參考實例 1 獲得的無定型 R(+)-椰色哌啶(100 mg)溶於丙烯腈(1 ml)中，於室溫、氮氣流下，慢慢蒸發，在結晶開始形成之後，加入乙醚(1.5 ml)，封住容器及室溫下靜置。

所形成的結晶進行 X-射線構造分析，使用 Flack 參數的方法發現亞磺的絕對組態為 R-組態；過濾收集結晶殘餘部分，以乙醚(1 ml)洗滌二次，減壓下乾燥，獲得 R(+)-椰色哌啶結晶(38 mg)。



## 五、發明說明 (15 )

熔點：144.0-144.5 °C (分解)

元素分析

計算值：C: 52.03, H: 3.82, N: 11.38, S: 8.68, F: 15.43,  
O: 8.66

實測值：C: 52.08, H: 3.76, N: 11.58, S: 8.75, F: 15.42

$^1\text{H-NMR}$ : 2.25(3H, s), 4.40(2H, q,  $J=7.8\text{Hz}$ ),

4.68(1H, d,  $J=13.8\text{Hz}$ ), 4.85(1H, d,  $J=13.8\text{Hz}$ ),

6.69(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.29-7.39(2H, m), 7.52(1H, m),

7.81(1H, m), 8.37(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 11.00(1H, bs).

IR( $\nu\text{cm}^{-1}$ ): 3081, 3042, 2984, 1586, 1478, 1441, 1306, 1267,  
1163.

UVmax( $\text{CHCl}_3$ ): 283.7 nm

$[\alpha]_D = +199.2^\circ$  ( $c = 0.202\%$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

## 五、發明說明 (16 )

表 1

## 晶體數據及構造分析參數

分子式	: $C_{16}H_{14}N_3O_2F_3S$
分子量	: 369.36
晶體顏色, 特性	: 無色, 管形
晶體大小	: $0.40 \times 0.30 \times 0.04$ (mm)
晶系	: 單斜晶
晶格常數	: $a = 8.549(1)$ (Å) $b = 23.350(1)$ (Å) $c = 8.720(2)$ (Å) $\beta = 103.90(1)$ (°) $V = 1.689.8(4)$ (Å <sup>3</sup> )
空間群	: $P2_1$
Z	: 4
密度(計算值)	: $1.452$ (g/cm <sup>3</sup> )
有效的反射性 數目/參數數目	: 9.12
$R(I \geq 2\sigma(I))$	: 0.036
Flack 參數	: $-0.02(2)$

## 實例 2

(R) -2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫鹽基]-1H-苯並咪唑(R(+)-椰色吡啶)結晶

參考實例 2 獲得的無定形 (R) -2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-

## 五、發明說明 (17 )

三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫鹽基]-1H-苯並咪唑(9.17克)溶於丙酮中(20毫升),加水(15毫升)並緩慢地加熱;於室溫靜置過夜,加入水(20毫升),接著超音波振動,過濾及收集固體後,以水(30毫升,20毫升)洗滌固體,然後以二異丙基醚(20毫升)洗滌,減壓下乾燥,獲得固體(9.10克),將所獲得的固體(9.00克)溶於丙酮(30毫升)中,過濾溶液後,將二異丙基醚(50毫升)加入濾液中,放入晶種,室溫下靜置混合物過夜,過濾收集沉澱的結晶,以乙二異丙基醚(10毫升)洗滌三次,減壓下乾燥,獲得結晶(7.85克),將所獲得的結晶(7.80克)加熱溶於丙酮(22.5毫升)及水(30毫升)中,溶液在室溫下靜置1小時,過濾收集沉澱固體,以丙酮-水(1:4)(15毫升)洗滌,減壓下乾燥,獲得固體(3.88克),將所獲得的固體(3.88克)加入丙酮(4毫升)及二異丙基醚(14毫升)中加熱溶解,溶液室溫下靜置30分鐘,過濾收集沉澱結晶,以二異丙基醚(6毫升)洗滌二次,減壓下乾燥,獲得R(+)-椰色嘧啶(3.40克,光學純度99.8%ee)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( 18 )

熔點 : 147.0-148.0 °C (分解)

元素分析

計算值 : C: 52.03, H: 3.82, N: 11.38, S: 8.68, F: 15.43,  
O: 8.66

實測值 : C: 51.85, H: 3.92, N: 11.26, S: 8.82, F: 15.22

<sup>1</sup>H-NMR: 2.24(3H,s), 4.38(2H,q,J=7.8Hz),

4.74(1H,d,J=13.6Hz), 4.87(1H,d,J=13.6Hz),

6.68(1H,d,J=5.8Hz), 7.26-7.36(2H,m), 7.45(1H,m),

7.78(1H,m), 8.35(1H,d,J=5.8Hz).

IR( $\nu$  cm<sup>-1</sup>): 3083, 3034, 2975, 1586, 1478, 1441, 1306, 1267,  
1163

UVmax(CHCl<sub>3</sub>): 283.6 nm

$[\alpha]_D = + 180.3^\circ$  (c = 1.004%, CHCl<sub>3</sub>)

表 2

X-射線粉末繞射數據

2θ (°)	半值寬度	d-值 (Å)	相對強度 (%)
7.560	0.141	11.6841	100
13.060	0.165	6.7733	44
15.160	0.141	5.8394	55
15.440	0.141	5.7342	84
20.040	0.165	4.4271	23
21.720	0.165	4.0883	89
22.560	0.141	3.9380	24
22.820	0.141	3.8937	24
24.080	0.165	3.6927	37
26.120	0.118	3.4088	32
28.680	0.165	3.1100	20

## 五、發明說明 ( 19 )

實例 3

(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑 1.5 水合物結晶

參考實例 1 獲得的無定形 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑 (100 毫克) 溶於乙醇 (0.15 毫升) 中，加入水 (0.15 毫升)，置入晶種後，溶液室溫下靜置 1 小時，過濾收集沉澱的結晶，以水 (2 毫升) 洗滌二次，減壓下乾燥，獲得 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑結晶 1.5 水合物 (96 毫克)。

熔點：76.0-80.0 °C

## 元素分析

計算值：C: 48.48, H: 4.32, N: 10.60, S: 8.09, F: 14.38,

O: 14.13

實測值：C: 48.52, H: 4.44, N: 10.49

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 20 )

表 3

## X-射線繞射數據

$2\theta (^{\circ})$	半值寬度	d-值 ( $\text{\AA}$ )	相對強度 (%)
6.680	0.165	13.2212	9
9.200	0.165	9.6046	21
9.960	0.141	8.8734	25
10.980	0.165	8.0513	42
213.380	0.141	6.6120	22
14.960	0.141	5.9170	63
15.680	0.165	5.6496	100
17.640	0.212	5.0237	34
19.760	0.212	4.4892	33
25.420	0.188	3.5010	23
29.800	0.188	2.9957	20

實驗例 1

浸入水中受限的大白鼠因壓力所引起的胃黏膜傷害之抑制作用

雄性 SD 大白鼠(年齡 7 週，重量 230 至 250 克)斷食 24 小時後，將牠們強制飼養於限制的籠中，並在 23°C 恆溫水室中以突立方法(xiphoid process)保持站立姿勢，五小時後，將白鼠移出及以氣態二氧化碳殺死，切除其胃，夾住食道較低部分後，經十二指腸注入 1%福馬林溶液(10 毫升)然後封住，將胃浸入相同的溶液中，10 分鐘後，沿

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

### 五、發明說明 ( 21 )

著較大曲率得到的切口，在立體顯微鏡下檢測得每一個黏膜受傷的長度(mm)，每一個黏膜受傷長度的總合視為胃黏膜的傷害指數。

由實例 2 獲得的 (R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑(R(+)-椰色嘧啶)懸浮於含 0.05M NaHCO<sub>3</sub> 之 0.5% 甲基纖維素(pH 9.5) 溶液中，及在壓制前 30 分鐘先口服施予(劑量體積 2 毫升/公斤)，每個處理群組包含 9 個動物，控制組(溶劑投予組)及藥物投予組織以 Steel 試驗比較。

結果如表 4 所示。

表 4

樣品	劑量(mg/kg)	胃黏膜受傷指數(mm)	抑制速率(%)
控制組	-	10.9± 1.9	-
(R)-椰色嘧啶結晶	3	0.2± 0.2*	98.0

各胃黏膜傷害指數之數據為平均值±標準誤差(每群組中的 9 個動物)

\*p<0.01 (對控制組，Steel's 試驗)

#### 實驗例 2

由實例 2 獲得的 R(+)-椰色嘧啶(5 毫克)及由參考例 1 獲得的 R(+)-椰色嘧啶(5 毫克)分別裝入無色玻璃瓶中，在 60°C 下保存期間測得它們的安定性(移開瓶蓋)，在移動相中完全保存後，25 毫升該樣品溶液(濃度約 0.2 毫克/毫升)與使用最初的批次製備的標準溶液混合，在下列所

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明 ( 22 )

示之 HPLC 條件下分析，R(+)-椰色哌唑含量(殘餘百分比)可由所獲得的峰面積計算而得，結果如表 5 所示。

## HPLC 分析條件

檢測波長：UV 275 nm

管柱：YMC Pro C18，4.6 × 150 mm

移動相：水/丙烯腈/三乙基胺(63：37：1)中添加磷酸調至 pH 7 所製備的流體，

流速：1.0 ml/min

管柱溫度：40°C

樣品注射體積：10  $\mu$ l

表 5

結晶及無定形之 R(+)-椰色哌唑的安定性

樣品	保存期	描 述	含 量 (殘留百分比)
結晶	1 週	淡褐色	97.0
	2 週	褐色	93.8
	4 週	褐色	91.7
無定形	1 週	褐色	70.8
	2 週	黑褐色	57.5

當樣品在 60°C 下保存時(曝露的)，至 4 週時剩下的實例 2 晶體之含量超過 90%，而參考實例 1 的無定形晶體之含量顯示在 1 週後降至 70.8% 及在 2 週後降至 57.7%，由該結果發現 R(+)-椰色哌唑晶體比無定形晶體較安定及較適合用於醫藥等方面。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 23 )

## [產業上利用性]

本發明結晶可展現優異的抗潰瘍作用、胃酸抑制分泌作用、保護黏膜作用、抗幽門螺桿菌作用等且毒性低，適合作為醫藥用途，結晶化(R)-異構物不僅可改善其安定性，亦有助於控制其製備具有優異再製性之固體醫藥組成物。此外，當口服投予時，本發明之晶體比消旋物展現更易吸收及迅速展現其作用，又當投予時，本發明之晶體比消旋物具有較高的 Cmax 及較大的 AUC，又因為蛋白質結合速率而變成不同的部分代謝作用，因此可延長作用的期間，本發明晶體因此亦適用於低劑量的醫藥及低流行性的逆反應之應用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基] 甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑水合物之結晶體)

本發明有關一種新穎的(R)-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞硫醯基]-1H-苯並咪唑水合物之結晶體，其為有用的優異抗潰瘍試劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱：A CRYSTAL OF A HYDRATE OF (R)-2-[[[3-METHYL-4-(2,2,2-TRIFLUOROETHOXY)-2-PYRIDYL]METHYL]SULFINYL]-1H-BENZIMIDAZOLE )

A novel crystal of a hydrate of (R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole of the present invention is useful for an excellent antiulcer agent.

訂

線

公告本
-----

第 90111098 號專利申請案

申請專利範圍修正本

修正 補充	本 95.11.8
----------	-----------

(95 年 11 月 8 日)

1. 一種 (R) -2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亞磺醯基]-1H-苯並咪唑的 1.5 水合物的結晶。
2. 如申請專利範圍第 1 項之結晶，其中，X-射線粉末繞射分析線譜在平面間距(d)為 13.22、9.60、8.87、8.05、6.61、5.92、5.65、5.02、4.49、3.50 及 3.00 埃(Å)位置有特性峰者。
3. 如申請專利範圍第 1 項之結晶，其中該結晶係用以治療或預防消化性潰瘍、胃炎、逆食道炎、NUD (非潰瘍的消化不良)、胃癌或胃 MALT 淋巴瘤、根除螺桿菌幽門炎、壓制由於消化性潰瘍、急性潰瘍或出血性胃炎引起的上胃腸出血、壓制由於侵害壓力引起的上胃腸出血、治療或預防由非甾族抗炎劑引起的潰瘍、治療或預防由手術後壓力引起的胃酸過多或潰瘍、或前驅麻醉投藥。