



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 29 511 T2** 2006.02.16

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 273 581 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 29 511.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 019 642.4**

(96) Europäischer Anmeldetag: **25.05.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **23.03.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.02.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 401/12** (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9702065 **30.05.1997** **SE**

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, 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, 151 85 Södertälje, SE; Kronström,
Anders, 151 85 Södertälje, SE; Leander, Eva, 1816
Skipvet, NO; Mattsson, Anders, 187 42 Täby, SE**

(54) Bezeichnung: **Neuer Prozess zur Herstellung von S-Omeprazol-Magnesiumsalz-Trihydrat**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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 ein neues Verfahren zur Herstellung einer neuen 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 ein neues Verfahren zur Herstellung einer neuen Form des Trihydrats des Magnesiumsalzes des S-Enantiomers von Omeprazol und außerdem bei dem Verfahren verwendete neue Zwischenprodukte und deren Herstellung.

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.

[0004] Dabei wurde gefunden, daß das (+)-Enantiomer der Nichtsalzform R-Konfiguration und das (-)-Enantiomer der Nichtsalzform S-Konfiguration aufweist und daß das (+)-Enantiomer des Magnesiumsalzes R-Konfiguration und das (-)-Enantiomer des Magnesiumsalzes S-Konfiguration aufweist. Die Bedingungen für die Messung der optischen Drehung jedes dieser Enantiomere werden in der WO 94/27988 beschrieben.

[0005] 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.

[0006] In der WO 96/02535 wird ein Verfahren zur Herstellung der Einzelenantiomere 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

[0007] [Fig. 1](#) zeigt ein Röntgenpulverdiffraktogramm des erfindungsgemäß hergestellten Trihydrats des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol.

[0008] [Fig. 2](#) zeigt ein Röntgenpulverdiffraktogramm des im Rahmen der vorliegenden Anmeldung hergestellten und verwendeten Kaliumsalzes von S-Omeprazol (Siehe Beispiele 2 und 3).

[0009] [Fig. 3](#) zeigt ein Röntgenpulverdiffraktogramm eines im Rahmen der vorliegenden Anmeldung hergestellten Magnesiumsalzes von S-Omeprazol Dihydrat (Siehe Beispiel 5).

[0010] [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 Dihydrat des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol wurde hergestellt und kann bei der Herstellung des Trihydrats des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

[0011] [Fig. 5](#) zeigt ein Röntgenpulverdiffraktogramm des gemäß Beispiel A in WO 96/01623 hergestellten Magnesiumsalzes von S-Omeprazol.

Beschreibung der Erfindung

[0012] 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 weitgehend reines Trihydrat des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol, 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 Trihydrats des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol aus bzw. von anderen Formen von Magnesiumsalzen von S-Omeprazol bereit.

[0013] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind im einzelnen Verfahren zur Herstellung des Trihydrats des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol, bei dem man:

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.

[0014] Das Rohprodukt wird durch Behandlung mit einer Kaliumquelle, wie methanolischem Kaliumhydroxid oder methanolischem Kaliummethylat, in das entsprechende Kaliumsalz umgewandelt, wonach das gebildete Salz isoliert wird.

[0015] 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 danach aus der wäßrigen Aufschlämmung abgetrennt, beispielsweise durch Filtrieren oder Zentrifugieren, und danach bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Alternativ dazu kann man das Kaliumsalz mit einer Magnesiumquelle, wie Magnesiumsulfat in Wasser, behandeln und das Trihydrat des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol isolieren oder nach einer beliebigen anderen herkömmlichen Methode zur Umwandlung eines Kaliumsalzes in das entsprechende Magnesiumsalz verfahren, was in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fällt.

[0016] Die erfindungsgemäße Verbindung ist vorteilhaft, da sie stabiler als die entsprechenden Magnesiumsalzverbindungen im Stand der Technik und daher leichter handhabbar und lagerbar 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.

[0017] Das erfindungsgemäß erhaltene Trihydrat des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol ist weitgehend frei von Magnesiumsalzen von R-Omeprazol. Das erfindungsgemäß erhaltene Trihydrat des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol 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.

[0018] Die erfindungsgemäße Verbindung wird durch die Positionen und Intensitäten der Hauptpeaks im Röntgenpulverdiffraktogramm charakterisiert, kann aber auch durch herkömmliche FT-IR-Spektroskopie charakterisiert werden. Da keine andere Form des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol diese Charakteristika aufweist, kann man das Trihydrat des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol 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.

[0019] Die erfindungsgemäße Verbindung kann auch durch ihre Elementarzelle charakterisiert werden.

[0020] Einen weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung bildet ferner die Bereitstellung eines geeigneten Zwischenprodukts, das bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung verwendet wird, sowie eines Verfahrens zu seiner Herstellung, siehe Beispiele 2 und 3. Als ein derartiges geeignetes Zwischenprodukt für

die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung, d.h. des Trihydrats des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol, erweist sich das Kaliumsalz von S-Omeprazol, siehe Beispiele 1, 4, 5 und 7. Das Kaliumsalz von S-Omeprazol kann auch als Wirkkomponente einer pharmazeutischen Formulierung zur Verwendung bei der Behandlung von gastrointestinalen Krankheiten verwendet werden.

[0021] Die erfindungsgemäße Verbindung, d.h. das erfindungsgemäß hergestellte Trihydrat des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol, kann durch Röntgenpulverbeugung, eine an sich bekannte Methode, analysiert werden.

[0022] Die Bestimmung der Wassermenge in dem Trihydrat des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol erfolgt durch thermogravimetrische Analyse, eine an sich bekannte Methode.

[0023] Die erfindungsgemäße Verbindung wirkt als Magensäuresekretionshemmer und eignet sich zur Verwendung als Antiulkusmittel. In allgemeinerem Sinne kann sie zur Vorbeugung und 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 Streßulkusbildung 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 Entzündungszuständen bei Säugetieren einschließlich Menschen verwendet werden.

[0024] Zur Versorgung des Patienten mit einer wirksamen Dosis des Trihydrats des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol gemäß der Erfindung kommt jeder beliebige geeignete Verabreichungsweg in Betracht. So kann man beispielsweise perorale oder parenterale Formulierungen und dergleichen einsetzen. Beispiele für Dosiformen sind Kapseln, Tabletten, Dispersionen, Suspensionen und dergleichen.

[0025] Ferner wird eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitgestellt, die das erfindungsgemäße Trihydrat des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol als Wirkstoff zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff und gegebenenfalls anderen therapeutisch wirksamen Bestandteilen enthält. 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 Trihydrats des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol 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 Trihydrats des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol verabreicht.

[0026] 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.

[0027] Bei der Ausübung der Erfindung hängen der am besten geeignete Verabreichungsweg sowie die Größe einer therapeutischen Dosis des erfindungsgemäßen Trihydrats des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol 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 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.

[0028] 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.

[0029] 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.

[0030] Ebenfalls in Betracht kommen Kombinationspräparate mit dem Magnesiumsalz von S-Omeprazol Trihydrat und anderen Wirkstoffen. Beispiele für derartige Wirkstoffe sind unter anderem antibakterielle Verbindungen, nichtsteroidale Antiphlogistika, Antacida, Alginat und Prokinetika.

[0031] 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 (hergestellt unter Verwendung der nachstehend in Beispiel 4 hergestellten Verbindung)

[0032] Die feuchten 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.

[0033] 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 relativen 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)

[0034] Einige zusätzliche sehr schwache Peaks sind aus Tabelle 1 weggelassen worden.

Tabelle 1.

Positionen und Intensitäten der Hauptpeaks im Röntgenpulverdiffraktogramm des Trihydrats des Magnesiumsalzes von <i>S</i> -Omeprazol.	
<i>d</i> -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

Beispiel 2

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 (15,4 g, 46,8 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

[0036] 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% 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) .

[0037] 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

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

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

Beispiel 4

S-5-Methoxy-2-(((4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl)sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz (hergestellt aus einem entsprechenden Kaliumsalz)

[0038] 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 (hergestellt durch Verwendung der Verbindung aus Beispiel 4)

[0039] 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) 5-5-Methoxy-2-(((4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl)sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz-Dihydrat, das als Form B bezeichnet wird, ergab.

[0040] 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 Dihydrats des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol, Form B.	
<i>d</i> -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 Dihydrats des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol in Trihydrat

[0041] 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 (hergestellt durch Verwendung der Verbindung aus Beispiel 4)

[0042] 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 auf konzentriert, 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.

[0043] 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 Dihydrats des Magnesiumsalzes von <i>S</i> -Omeprazol, 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 (hergestellt aus einem entsprechenden Kaliumsalz)

[0044] 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%.

[0045] 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

[0046] (Es wird in Analogie zu dem in Beispiel A in WO 96/01623 beschriebenen Verfahren vorgegangen)

[0047] 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 Enantiomergemischs (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).

[0048] 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 Fig. 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

- Verfahren zur Herstellung des Trihydrats des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol, bei dem man:
 - ein Kaliumsalz von S-Omeprazol mit einem organischen Lösungsmittel mischt;
 - das Kaliumsalz von S-Omeprazol durch Behandlung mit einer Magnesiumquelle in ein entsprechendes Magnesiumsalz von S-Omeprazol umwandelt;
 - das Magnesiumsalz von S-Omeprazol durch Zugabe eines Nichtlösungsmittels ausfällt;

- d) das erhaltene Magnesiumsalz von S-Omeprazol isoliert;
 e) das erhaltene Magnesiumsalz von S-Omeprazol mit Wasser behandelt und
 f) das so erhaltene Trihydrat des Magnesiumsalzes von S-Omeprazol isoliert und trocknet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem man als organisches Lösungsmittel in Schritt a) Methanol verwendet.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–2, bei dem man als Nichtlösungsmittel in Schritt c) Aceton verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem man die Schritte a) bis e) durch einen einzigen Schritt ersetzt;
 i) bei dem man das Kaliumsalz von S-Omeprazol durch Behandlung mit einer Magnesiumquelle in Wasser in ein entsprechendes Magnesiumsalz von S-Omeprazol umwandelt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–4, bei dem man als Magnesiumquelle in Schritt b) gemäß den Ansprüchen 1–3 bzw. Schritt i) gemäß Anspruch 4 Magnesiumsulfat verwendet.

6. Verfahren zur Herstellung eines in Schritt a) gemäß einem der Ansprüche 1–5 zu verwendenden Kaliumsalzes von S-Omeprazol, bei dem man:

- a) 5-Methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]thio]-1H-benzimidazol in einem organischen Lösungsmittel in S-Omeprazol umwandelt;
 b) das in Schritt a) erhaltene rohe S-Omeprazol durch Behandlung mit einer Kaliumquelle in das entsprechende Kaliumsalz von S-Omeprazol umwandelt;
 c) das erhaltene Kaliumsalz von S-Omeprazol isoliert.

7. Verfahren nach Anspruch 6, bei dem man als organisches Lösungsmittel in Schritt a) Toluol verwendet.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 6–7, bei dem man als Kaliumquelle in Schritt b) methanolisches Kaliummethanolat oder methanolisches Kaliumhydroxid verwendet.

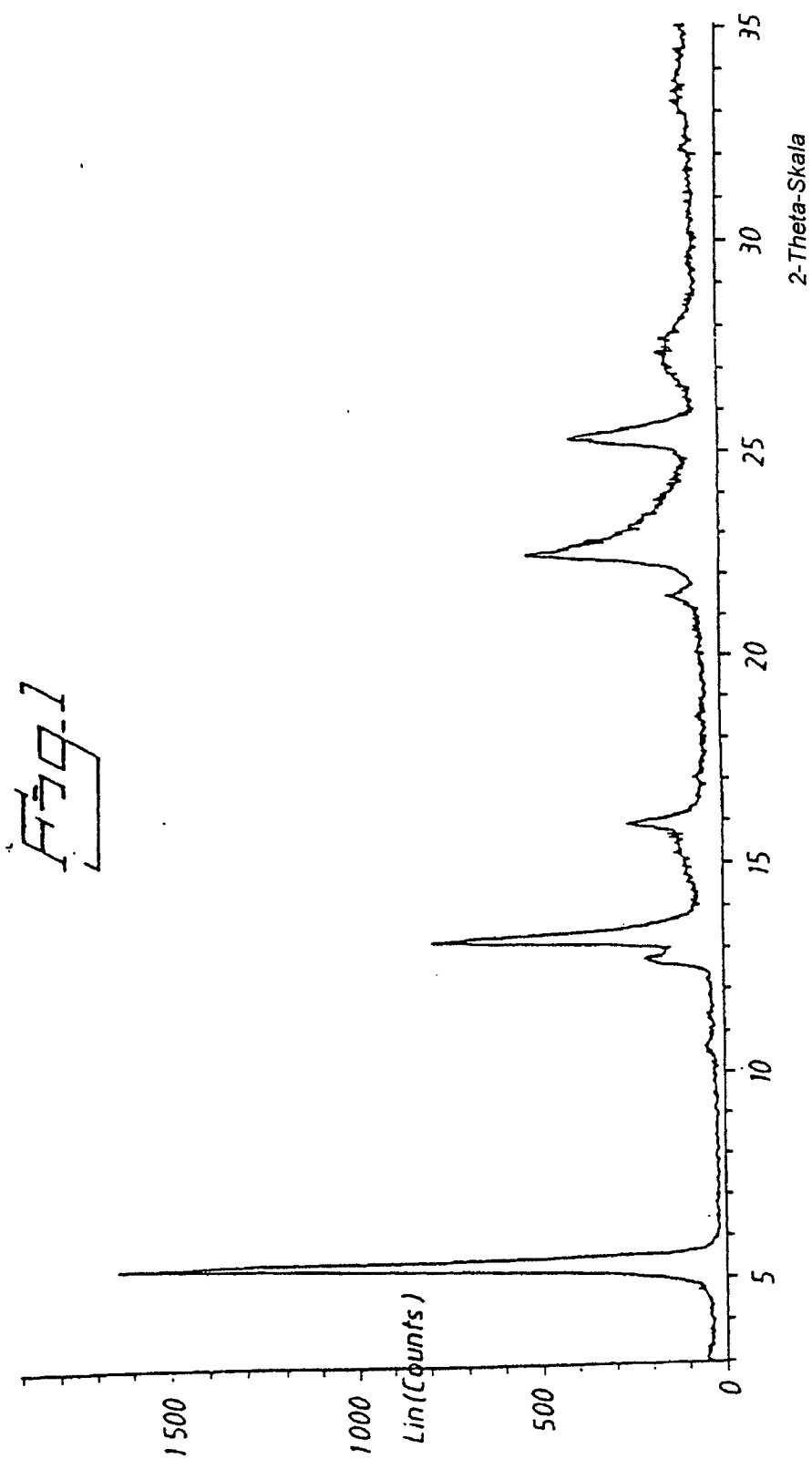
9. Nach Anspruch 6 hergestelltes Kaliumsalz von S-Omeprazol, gekennzeichnet durch die folgenden Hauptpeaks im Röntgenpulverdiffraktogramm:

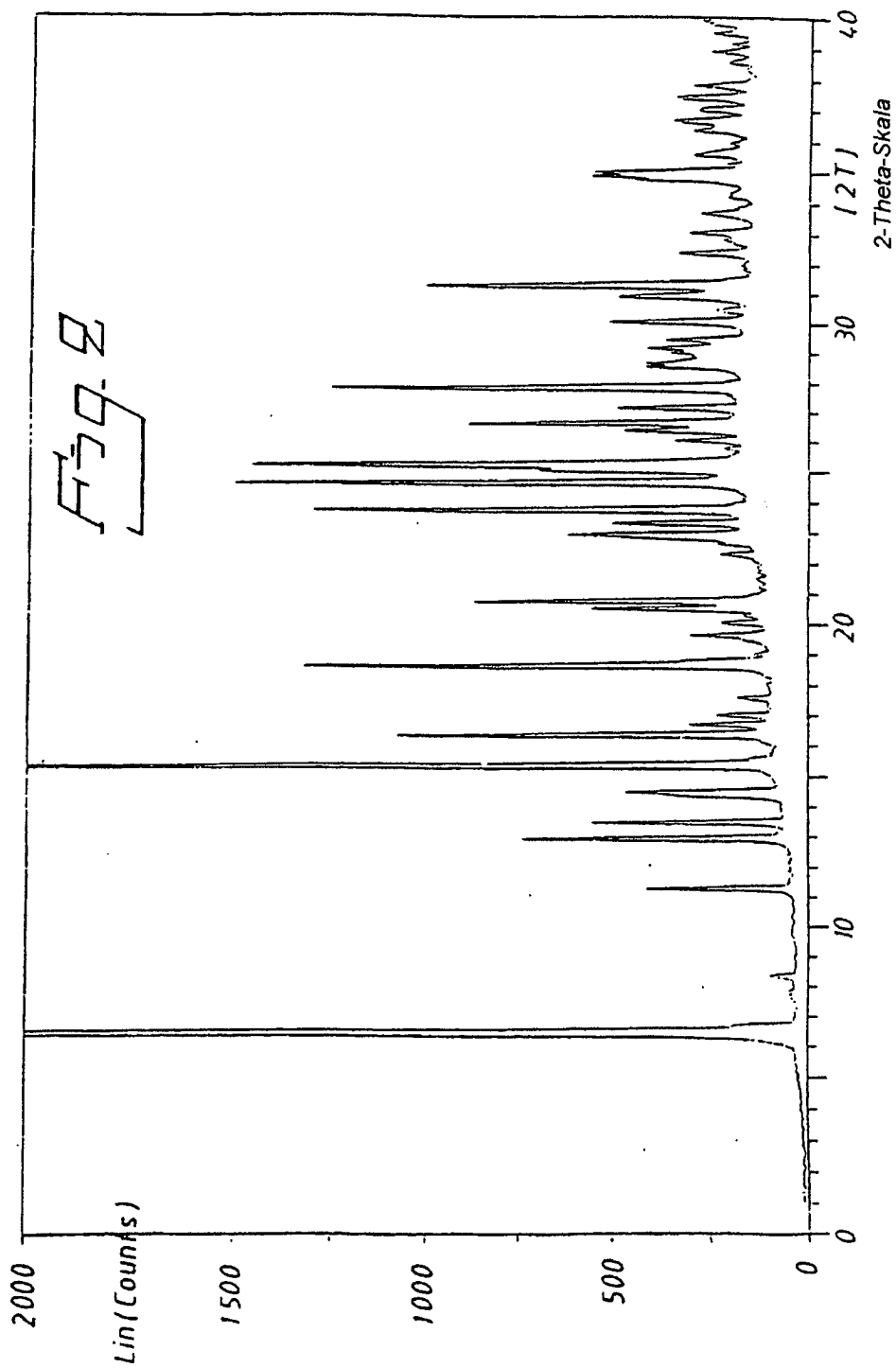
d-Wert/Å	Relative Intensität	d-Wert/Å	Relative Intensität
13,6	vs	3,52	m
10,6	vw	3,42	w
7,8	m	3,38	w
6,8	m	3,34	m
6,5	m	3,28	w
6,2	w	3,20	m
6,1	m	3,12	w
5,8	s	3,06	w
5,4	m	3,03	w

5,3	w	2,97	w	$\alpha_1 = 1,54060 \text{ \AA}$
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	

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen





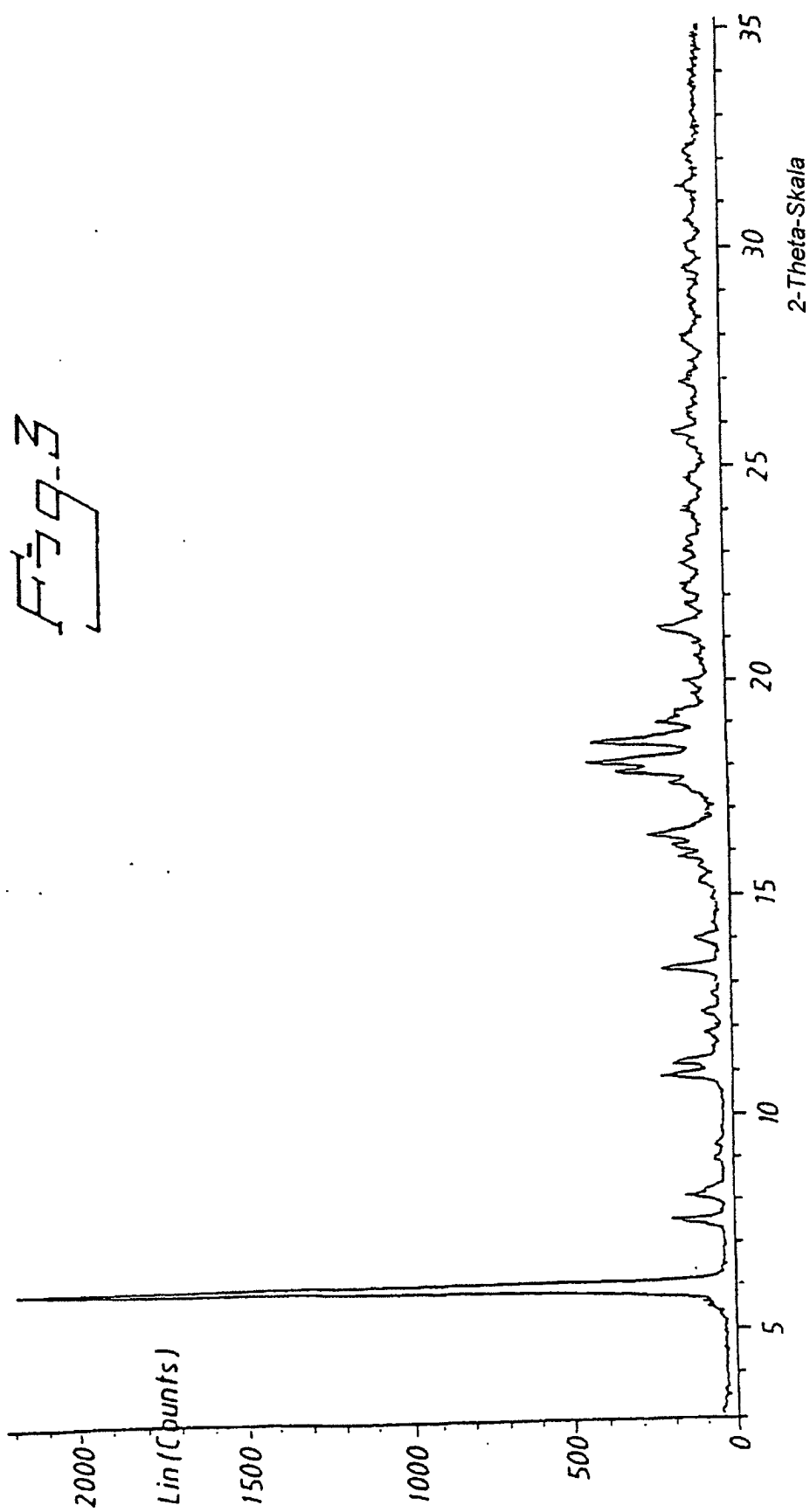


Fig. 4

