

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4039999号  
(P4039999)

(45) 発行日 平成20年1月30日 (2008. 1. 30)

(24) 登録日 平成19年11月16日 (2007. 11. 16)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C O 7 D 401/12</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D 401/12
<b>A 6 1 P 1/00</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 P 1/00
<b>A 6 1 P 1/04</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 P 1/04
<b>A 6 1 P 17/06</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 P 17/06
<b>A 6 1 P 19/06</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 P 19/06

請求項の数 8 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-317639 (P2003-317639)  
 (22) 出願日 平成15年9月10日 (2003. 9. 10)  
 (62) 分割の表示 特願平7-500553の分割  
 原出願日 平成6年5月27日 (1994. 5. 27)  
 (65) 公開番号 特開2004-43494 (P2004-43494A)  
 (43) 公開日 平成16年2月12日 (2004. 2. 12)  
 審査請求日 平成15年9月10日 (2003. 9. 10)  
 (31) 優先権主張番号 9301830-7  
 (32) 優先日 平成5年5月28日 (1993. 5. 28)  
 (33) 優先権主張国 スウェーデン (SE)

(73) 特許権者 391008951  
 アストラゼネカ・アクチエボラーグ  
 ASTRAZENECA AKTIEBO  
 LAG  
 スウェーデン国エスエー 1 5 1 8 5 セ  
 ーデルテイエ  
 (74) 代理人 100091731  
 弁理士 高木 千嘉  
 (74) 代理人 100080355  
 弁理士 西村 公佑  
 (72) 発明者 リンドベルイ, ペル・レンナート  
 スウェーデン国エスー 4 3 1 5 1 ミヨ  
 ルンダール, ギュンダスガータ 4 0

最終頁に続く

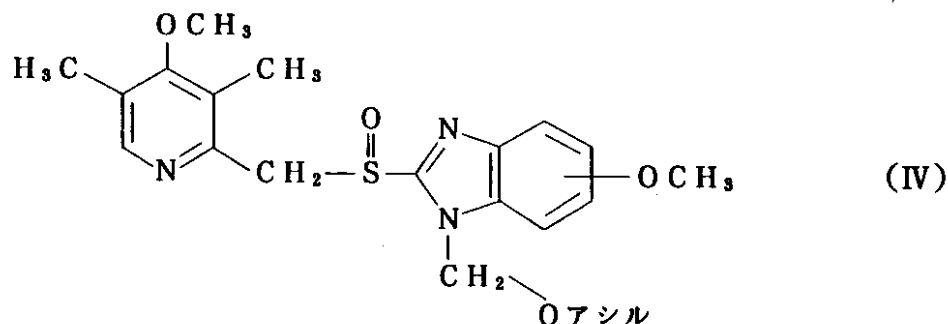
(54) 【発明の名称】 新規な化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 IV

【化 1】



10

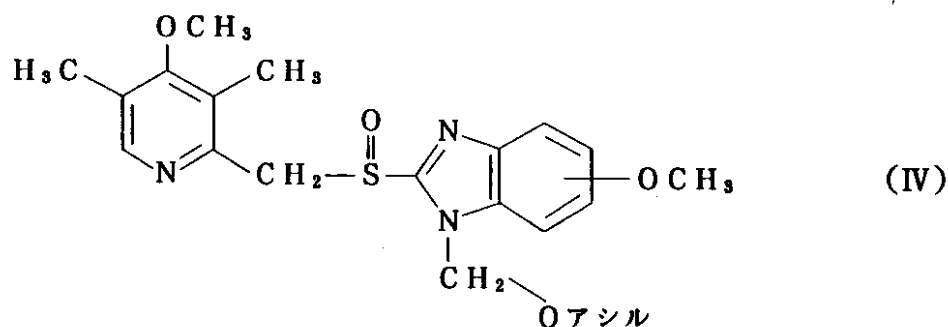
(式中、アシルは R または S - 配置を有するキラルアシル基を示す) のジアステレオマーエステルを分離しそして分離したジアステレオマーをアルカリ性溶液に溶解して、アシルオキシメチル基を加水分解することを特徴とする、光学的に純粋な ( - ) - 5 - メトキシ - 2 - [ ( ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ) スルフィニル ] - 1 H - ベンズイミダゾールの Na<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Li<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> および N<sup>+</sup>(R)<sub>4</sub> 塩 (式中、R は 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルである) の製造方法。

20

## 【請求項 2】

式 IV

## 【化 2】



10

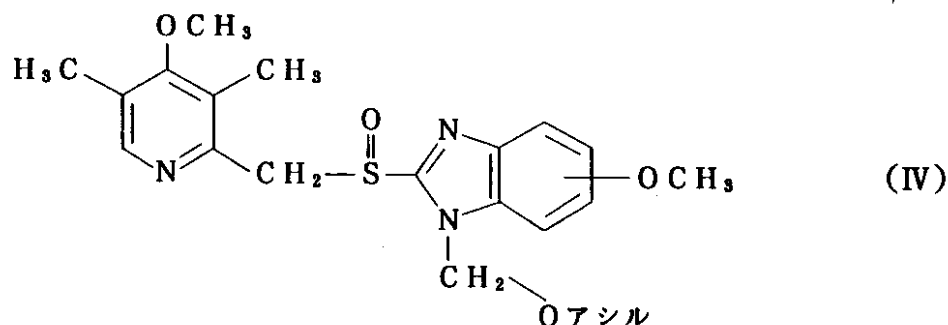
(式中、アシルは R または S - 配置を有するキラルアシル基を示す) のジアステレオマーエステルを分離しそして分離したジアステレオマーをアルカリ性溶液に溶解して、アシルオキシメチル基を加水分解し、このようにして得られた生成物を、酸またはエステルであり得る中和剤で中和することを特徴とする、光学的に純粋な (-) - 5 - メトキシ - 2 - [ [(4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル) メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールの  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  および  $\text{N}^+(\text{R})_4$  塩 (式中、R は 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルである) の製造方法。

20

## 【請求項 3】

式 IV

## 【化 3】



30

(式中、アシルは R または S - 配置を有するキラルアシル基を示す) のジアステレオマーエステルを分離しそして分離したジアステレオマーをアルカリ性溶液に溶解して、アシルオキシメチル基を加水分解し、このようにして得られた生成物を、酸またはエステルであり得る中和剤で中和し次いで非 - 水性溶液中で塩基で処理することを特徴とする、光学的に純粋な (-) - 5 - メトキシ - 2 - [ [(4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル) メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールの  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  および  $\text{N}^+(\text{R})_4$  塩 (式中、R は 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルである) の製造方法。

40

## 【請求項 4】

ジアステレオマーを、クロマトグラフィーまたは分別結晶化により分離することを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 5】

加溶媒分解を、プロトン性溶剤中の塩基または非プロトン性溶剤中の塩基からなるアルカリ性溶液中で遂行することを特徴とする請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 6】

(-) - 5 - メトキシ - 2 - [ [(4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル) メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールのナトリウム塩粗製生成物を中和し次いで非 - 水性媒質中で  $\text{NaOH}$  で処理することを特徴とする、結晶性形態の (-) - 5 - メト

50

キシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] スルフィニル ] - 1 H - ベンズイミダゾールのナトリウム塩の製法。

【請求項 7】

化合物 6 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] - ( R / S ) - スルフィニル ] - 1 - ( R ) マンデロイルオキシメチル - 1 H - ベンズイミダゾール。

【請求項 8】

化合物 6 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] - ( R / S ) - スルフィニル ] - 1 - ( S ) マンデロイルオキシメチル - 1 H - ベンズイミダゾール。

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

本発明は、高い光学純度を有する新規な化合物、医薬におけるこれらの化合物の使用、これらの化合物の製法および医薬製剤の製造におけるこれらの化合物の使用に関するものである。本発明は、また、本発明の化合物の製造における新規な中間体に関するものである。

【発明の背景】

【0002】

一般名オメプラゾールを有する化合物 5 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] スルフィニル ] - 1 H - ベンズイミダゾールおよびその治療的に許容し得るアルカリ性塩は、それぞれEP 5 129およびEP 124 495に記載されている。オメプラゾールおよびそのアルカリ性塩は、有効な胃酸分泌阻害剤でありそして抗潰瘍剤として有用である。スルホキシドであるこの化合物は、硫黄原子において非対称中心を有する、すなわち 2 種の光学異性体（エナンチオマー）として存在する。低度な個々の間の変化のような改善された治療プロファイルを与える改善された薬動学および代謝性を有する化合物を得ることが望ましい。本発明は、オメプラゾールの単一のエナンチオマーの新規な塩であるこのような化合物を提供する。

【0003】

分析的規模におけるオメプラゾールのエナンチオマーの分離は、例えばJ. Chromatography, 532(1990), 305-19にそして試料分散規模におけるオメプラゾールのエナンチオマーの分離は、DE 4035455に記載されている。後者の分離は、ジアステレオマーエーテルを使用することによって行われ、このエーテルを分離しそしてその後酸性溶液中で加水分解する。結合した基の加水分解に対して必要な酸性条件下において、オメプラゾールは全く感受性でありそしてこの酸 - 感受性化合物の分解を避けるために、酸はすみやかに塩基で中和されなければならない。上述した出願においては、これは、濃硫酸を含有する反応混合物をNaOHの濃厚な溶液に加えることにより行われる。これは、物質を分解するであろう 1 ~ 6 のpH値に局所的に達する大きな危険があるために不利である。さらに、即座の中和は、大規模な製造において取扱うことが困難である熱を生ずる。

【0004】

さらに他の見地においては、本発明は、大規模で本発明の新規な化合物を製造する新規な方法を提供する。この新規な方法は、また中性の形態のオメプラゾールの単一のエナンチオマーを得るために大規模で使用する事ができる。

【0005】

従来の技術においては、光学的に純粋なオメプラゾールの単離されたまたは特徴づけられた塩、すなわち、光学的に純粋なオメプラゾール類似体の単離されたまたは特徴づけられた塩のオメプラゾールの単一のエナンチオマーの例は知られていない。

【発明の詳述】

【0006】

本発明は、オメプラゾールの単一のエナンチオマーの新規なNa<sup>+</sup>、Mg<sup>2+</sup>、Li<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>

10

20

30

40

50

および $N^+(R)_4$ 塩(式中、Rは1～4個の炭素原子を有するアルキルである)、すなわち、(+)-5-メトキシ-2-[[[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールおよび(-)-5-メトキシ-2-[[[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールの $Na^+$ 、 $Mg^{2+}$ 、 $Li^+$ 、 $K^+$ 、 $Ca^{2+}$ および $N^+(R)_4$ 塩(式中、Rは1～4個の炭素原子を有するアルキルである)に関するものである。

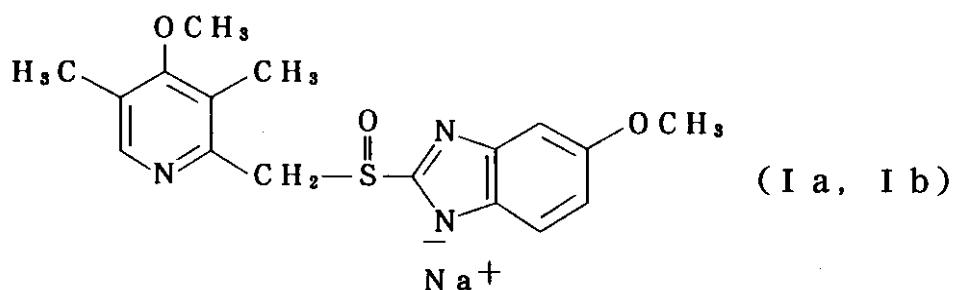
【0007】

本発明による特に好ましい塩は、 $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$ および $Mg^{2+}$ 塩、すなわち、(+)-5-メトキシ-2-[[[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩、(-)-5-メトキシ-2-[[[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩、(+)-5-メトキシ-2-[[[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールマグネシウム塩、(-)-5-メトキシ-2-[[[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールマグネシウム塩、(+)-5-メトキシ-2-[[[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールカルシウム塩および(-)-5-メトキシ-2-[[[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールカルシウム塩である。

【0008】

本発明によるもっとも好ましい塩は、化合物I aおよびI b

【化1】

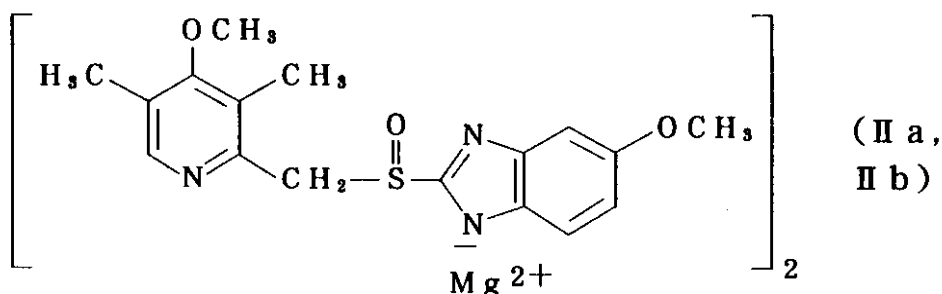


I a (+)-エナンチオマー

I b (-)-エナンチオマー

によるオメブラゾールの光学的に純粋な $Na^+$ 塩および化合物II aおよびII b

【化2】



II a (+)-エナンチオマー

II b (-)-エナンチオマー

によるオメブラゾールの光学的に純粋なマグネシウム塩である。

【 0 0 0 9 】

オメブラゾールの光学的に純粋なNa<sup>+</sup>塩なる表示は、それぞれオメブラゾールNa塩の( - ) - エナンチオマーを本質的に含有していないオメブラゾールNa塩の( + ) - エナンチオマーおよび( + ) - エナンチオマーを本質的に含有していない( - ) - エナンチオマーを意味する。オメブラゾールの単一のエナンチオマーは、これまで、シロップとして得られているにすぎずそして結晶性の生成物として得られていない。オメブラゾールの単一のエナンチオマーを製造する本発明の一見地による新規な特定の方法によって、本発明により定義された塩が容易に得られる。しかしながら、さらに、中性形態でない塩が結晶性生成物として得られる。オメブラゾールのエナンチオマーの光学的に不純な塩を、結晶性により精製することが可能であるために、塩は光学的に不純化されたものからでさえも、非常に高い光学純度、すなわち、99.8%のエナンチオマー過剰(e.e.)で得ることができる。さらに、光学的に純粋な塩は、中性pHおよび塩基性pHにおいてラセミ化に対して安定である。ピリジン環およびキラル硫黄原子の間の炭素原子における既知の脱プロトン化はアルカリ性条件下でラセミ化を起すことが予期されるので、これは驚くべきことである。このラセミ化に対する高い安定性は、治療に本発明の単一のエナンチオマー塩を使用することを可能にする。

10

【 0 0 1 0 】

オメブラゾールの単一のエナンチオマーを製造する特定の方法は、上述した本発明の他の見地でありそしてそれを使用して中性形態のオメブラゾールの単一のエナンチオマーならびにその塩を得ることができる。

20

【 0 0 1 1 】

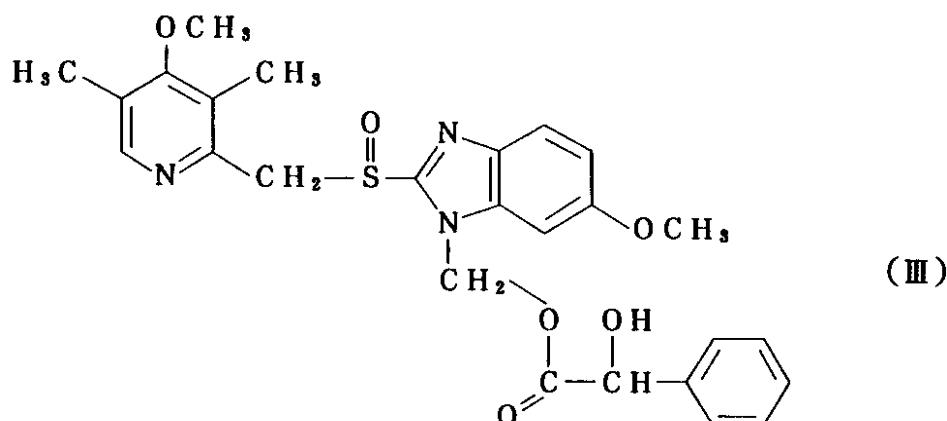
本発明による化合物は、哺乳動物およびヒトにおける胃酸分泌を阻害するために使用することができる。より一般的な観念において、本発明の化合物は、哺乳動物およびヒトにおける胃酸 - 関連疾患および胃腸炎症性疾患、例えば胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎および胃炎の治療に使用することができる。さらに、化合物は、胃抗分泌作用が望まれる他の胃腸疾患の治療に対して、例えばNSAID治療の患者、ガストリノーマの患者および急性上部胃腸出血の患者に対して使用することができる。化合物は、また、集中治療状態の患者におよび酸吸引およびストレス潰瘍形成を防止するために手術前および手術後に使用することができる。本発明の化合物は、また、ヒトを包含する哺乳動物における炎症性疾患、特にリゾチーム酵素が関与する疾患の治療または予防に使用することができる。特にあげることのできる疾患は、リウマチ様関節炎および痛風である。本発明の化合物は、また乾癬の治療ならびにヘリコバクター(Helicobacter)感染の治療に有用である。

30

【 0 0 1 2 】

なお、本発明の他の見地は、特定の製造方法において使用される中間体である化合物II Iである。

【 化 3 】



40

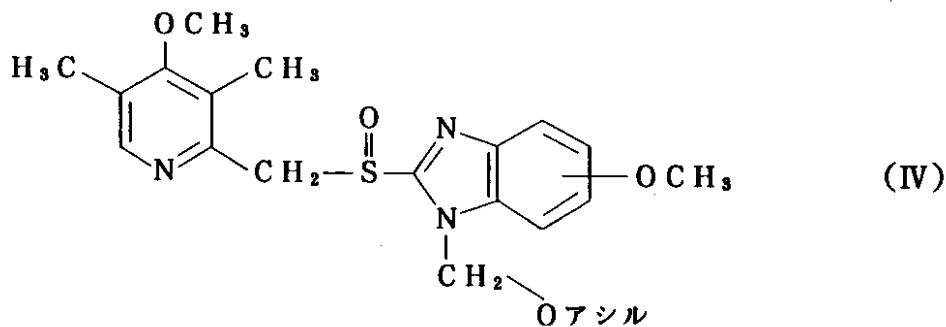
50

【 0 0 1 3 】

## 製 造

本発明の光学的に純粋な化合物、すなわち単一のエナンチオマーは、次の型の式IV

【化4】



10

(式中、ベンズイミダゾール部分におけるメトキシ置換分は5または6位にありそしてアシル基は以下に定義される通りである)の5-または6-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1-[アシルオキシメチル]-1H-ベンズイミダゾールのジアステレオマー混合物の2種の立体異性体を分離し、次いで分離したジアステレオマーのそれぞれをアルカリ性溶液中で加溶媒分解することにより製造される。それから、オメプラゾールの単一のエナンチオマーの塩の水溶液を、酸またはギ酸メチルのようなエステルであり得る中和剤で中和することによって、オメプラゾールの単一のエナンチオマーを単離する。

20

【 0 0 1 4 】

ジアステレオマーエステルにおけるアシル部分は、マンデロイルのようなキラルアシル基であってそしてキラルアシル基中の不斉中心はRまたはS配置を有することができる。

【 0 0 1 5 】

ジアステレオマーエステルは、クロマトグラフィーまたは分別結晶化により分離することができる。加溶媒分解は、普通アルコールまたは水のようなプロトン性溶剤中で塩基を使用して行われるが、アシル基は、また、ジメチルスルホキシドまたはジメチルホルムアミドのような非プロトン性溶剤中で塩基により加水分解除去することもできる。反応塩基はOH<sup>-</sup>またはR<sup>1</sup>O<sup>-</sup>(式中、R<sup>1</sup>はアルキルまたはアリアル基である)であることができる。

30

【 0 0 1 6 】

本発明の光学的に純粋なNa<sup>+</sup>塩、すなわち、オメプラゾールNa<sup>+</sup>塩の単一のエナンチオマーを得るためには、得られた化合物を、水性または非水性媒質中でNaOHのような塩基で、またはNaOR<sup>2</sup>(式中、R<sup>2</sup>は1~4個の炭素原子を含有するアルキル基である)で、またはNaNH<sub>2</sub>で処理する。または陽イオンがLi<sup>+</sup>またはK<sup>+</sup>であるアルカリ性塩は、上述した塩基のリチウムまたはカリウム塩を使用して製造することができる。結晶性形態のNa<sup>+</sup>塩を得るために、2-ブタノンおよびトルエンの混合物のような非-水性媒質中のNaOHの添加が好ましい。

【 0 0 1 7 】

40

本発明の光学的に純粋なMg<sup>2+</sup>塩を得るためには、光学的に純粋なNa<sup>+</sup>塩を、MgCl<sub>2</sub>のような無機マグネシウム塩の水溶液で処理し、それによってMg<sup>2+</sup>塩を沈殿させる。光学的に純粋なMg<sup>2+</sup>塩は、また、アルコール(アルコールに対してのみ)のような非水性溶剤、例えばROHまたはテトラヒドロフランのようなエーテル中でオメプラゾールの単一のエナンチオマーをMg(OR<sup>3</sup>)<sub>2</sub>(式中、R<sup>3</sup>は1~4個の炭素原子を含有するアルキル基である)のような塩基で処理することにより製造することもできる。また、同様な方法において、CaCl<sub>2</sub>のような無機カルシウム塩の水溶液を使用して、陽イオンがCa<sup>2+</sup>であるアルカリ性塩を製造することができる。

【 0 0 1 8 】

本発明の単一のエナンチオマーのアルカリ性塩は、上述したように、ナトリウム塩(化

50

合物 I a および I b ) およびマグネシウム塩 (化合物 II a および II b ) 以外に、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  および  $\text{N}^+(\text{R})_4$  ( 式中、R は 1 ~ 4 個の炭素原子のアルキルである ) との塩によって例示される。

【 0 0 1 9 】

臨床的使用に対して、本発明の単一のエナンチオマー、すなわち、光学的に純粋な化合物は、経口的、直腸的、非経口的および他の投与のための、医薬処方に処方される。医薬処方は、普通医薬的に許容し得る担体と組み合わされた本発明の単一のエナンチオマーを含有する。担体は、固体、半 - 固体、液体希釈剤またはカプセルの形態にある。これらの医薬製剤は、さらに本発明の他の目的である。普通、活性化合物の量は、製剤の 0.1 ~ 95 重量 % であって、非経口的の使用に対しては製剤の 0.2 ~ 20 重量 % でありそして経口的投与に 10 対して製剤の 1 ~ 50 重量 % である。

【 0 0 2 0 】

経口的投与に対する投与単位の形態の医薬処方の製造においては、光学的に純粋な化合物を、固体の粉末状の担体、例えばラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アミロペクチン、セルロース誘導体、ゼラチンまたは他の適当な担体、安定化物質、例えばアルカリ性化合物、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどの炭酸塩、水酸化物および酸化物、ならびに滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウムおよびポリエチレングリコールワックスと混合することができる。それから、混合物を顆粒に加工するかまたは錠剤に圧搾する。これらの顆粒および錠剤は、投与形態が胃の中に残留している間活性化合物を酸接触分解から保護するエンテリック被膜で被覆することができる。エンテリック被膜は、医薬的に許容し得るエンテリック - 被膜物質、例えば、好ましい場合は適当な可塑剤と組み合わされたみつろう、シエラックまたは陰イオン性フィルム - 形成重合体などから選択される。存在する活性物質の異なる量を有する錠剤または顆粒を区別するために、被膜に種々な染料を加えることができる。 20

【 0 0 2 1 】

軟質ゼラチンカプセルは、活性化合物、植物油、脂肪または軟質ゼラチンカプセルに対する他の適当なベヒクルの混合物を含有するカプセルを使用して製造することができる。軟質ゼラチンカプセルは、また、上述したようにエンテリック - 被覆することもできる。 30

【 0 0 2 2 】

硬質ゼラチンカプセルは、活性化合物の顆粒またはエンテリック - 被覆した顆粒を含有することができる。硬質ゼラチンカプセルは、また、固体の粉末状の担体、例えばラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、馬鈴薯澱粉、アミロペクチン、セルロース誘導体またはゼラチンと組み合わされた活性化合物を含有することもできる。これらのカプセルは上述したようにエンテリック - 被覆することができる。

【 0 0 2 3 】

直腸投与のための投与単位は、中性の脂肪基剤と混合された活性物質を含有する坐剤の形態で製造することができる、または投与単位は、植物油、パラフィン油またはゼラチン直腸カプセルに対する他の適当なベヒクルと混合された活性物質を含有するゼラチン直腸カプセルの形態で製造することができる、または投与単位は、既製品の微小浣腸の形態で製造することができる、または投与単位は、投与直前に適当な溶剤中で再構成される乾燥微小浣腸処方の形態で製造することができる。 40

【 0 0 2 4 】

経口投与用の液状製剤は、シロップまたは懸濁液、例えば活性成分 0.2 ~ 20 重量 % を含有しそして残りのものが糖または糖アルコールおよびエタノール、水、グリセロール、プロピレングリコールおよび ( または ) ポリエチレングリコールの混合物からなる溶液または懸濁液の形態で製造することができる。必要に応じて、このような液状製剤は、着色剤、風味剤、サッカリンおよびカルボキシメチルセルロースまたは他の濃化剤を含有することができる。経口投与用の液状製剤は、また、使用前に適当な溶剤で再構成される乾燥粉末の形態で製造することもできる。 50

## 【0025】

非経口投与用の溶液は、好ましくは0.1～10重量%の濃度の医薬的に許容し得る溶剤中の本発明の光学的に純粋な化合物の溶液として製造することができる。これらの溶液は、また、安定剤および（または）緩衝剤を含有することができそして種々な単位投与量のアンブルまたはバイアル中で製造することができる。非経口投与用の溶液は、使用前に即座に適当な溶剤で再構成される乾燥した製剤として製造することもできる。

## 【0026】

活性化化合物の典型的な1日の投与量は、例えばそれぞれの患者の個々の必要性、投与方法および疾患のような種々の因子に依存する。一般に、経口的および非経口的投与量は、1日当り活性物質5～500mgの範囲にある。

本発明を、さらに以下の実施例によって説明する。

## 【実施例】

## 【0027】

## 実施例1

(+) - 5 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] スルフィニル ] - 1 H - ベンズイミダゾールナトリウム塩の製造

(-) - 5 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] スルフィニル ] - 1 H - ベンズイミダゾール ( (+) - 異性体の3%で不純化された ) 100mg ( 0.3ミリモル ) を、攪拌しながら2 - ブタノン 1ml に溶解した。5.0M 水酸化ナトリウムの水溶液 60  $\mu$  l およびトルエン 2ml を加えた。得られた混合物は非 - 均質であった。透明な溶液を得るために、さらに2 - ブタノン ( 約 1ml ) を加えそして混合物を周囲温度で一夜攪拌した。形成した沈殿を濾去しそしてエーテルで洗浄した。白色の結晶として標記化合物 51mg ( 46% ) を得た。融点 ( 分解 ) 246 ~ 248 。キラルカラムクロマトグラフィーによって分析された光学純度 ( e.e. ) は、 99.8% であった。[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 42.8° ( c = 0.5% , 水 ) 。

NMRデータは、以下に示される。

## 【0028】

## 実施例2

(-) - 5 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] スルフィニル ] - 1 H - ベンズイミダゾールナトリウム塩の製造

(+) - 5 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] スルフィニル ] - 1 H - ベンズイミダゾール ( (-) 異性体の3%で不純化された ) 100mg ( 0.3ミリモル ) を、攪拌しながら2 - ブタノン 1ml に溶解した。5.0M 水酸化ナトリウムの水溶液 60  $\mu$  l およびトルエン 2ml を加えた。得られた混合物は、非 - 均質であった。透明な溶液を得るために、さらに2 - ブタノン ( 約 1ml ) を加えそして混合物を周囲温度で一夜攪拌した。形成した沈殿を濾去しそしてエーテルで洗浄した。白色の結晶として標記化合物 56mg ( 51% ) を得た。融点 ( 分解 ) 247 ~ 249 。キラルカラムクロマトグラフィーにより分析した光学純度 ( e.e. ) は、 99.8% であった。[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 44.1° ( c = 0.5% , 水 ) 。

NMRデータは、以下に示される。

上記実施例1および2に示されているように、オメブラゾールから光学的に純粋なそのナトリウム塩を製造する場合には、(-)オメブラゾールからは(+)ナトリウム塩そして(+)オメブラゾールからは(-)ナトリウム塩が得られたようにその旋光性の方向は変化した。

## 【0029】

## 実施例3

(+) - 5 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] スルフィニル ] - 1 H - ベンズイミダゾールマグネシウム塩の製造

NaOHの0.1M 溶液 2.9ml を、(+) - 5 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] スルフィニル ] - 1 H - ベンズイミダゾール 0.10 g (

0.29ミリモル)に加えた。この混合物に塩化メチレン 2 mlを加えそして分離漏斗中で混合した後、水溶液を分離した。水中の $\text{MgCl}_2$  14mg(0.145ミリモル)を滴加した。形成した沈殿を遠心分離により単離しそして生成物52mg(50%)を、無定形の粉末として単離した。光学純度(e.e.)は98%であったそしてその結果出発物質と同じであった。光学純度は、分析キラルカラム上のクロマトグラフィーにより測定した。 $[\alpha]_D^{20} = +101.2^\circ$  ( $c = 1\%$ , メタノール)。試料のMg含量は、原子吸収スペクトロスコピーによって3.0%であることが見出された。

【0030】

#### 実施例 4

(+) - 5 - メトキシ - 2 - [ [(4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル) メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールマグネシウム塩の製造

10

(-) - 5 - メトキシ - 2 - [ [(4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル) メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールナトリウム塩(0.500 g, 1.36ミリモル)を、水(10ml)に溶解した。この混合物に、 $\text{MgCl}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (138mg, 0.68ミリモル)の水溶液10mlを滴加しそして形成した沈殿を遠心分離により単離した。白色の粉末として生成物418mg(86%)を得た。生成物の光学純度(e.e.)は99.8%であった。これは、出発物質の光学純度と同じである。光学純度は、分析キラルカラム上のクロマトグラフィーにより測定した。 $[\alpha]_D^{20} = +129.9^\circ$  ( $c = 1\%$ , メタノール)

【0031】

#### 実施例 5

20

(-) - 5 - メトキシ - 2 - [ [(4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル) メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールマグネシウム塩の製造

(+) - 5 - メトキシ - 2 - [ [(4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル) メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールナトリウム塩(0.165 g, 0.45ミリモル)を、水(3 ml)に溶解した。この混合物に、 $\text{MgCl}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (46mg, 0.23ミリモル)の水溶液 2 mlを滴加しそして形成した沈殿を遠心分離により単離した。白色の粉末として生成物85mg(51%)を得た。生成物の光学純度(e.e.)は99.9%であった。これは、出発物質の光学純度と同じまたは良好である。光学純度は、分析キラルカラム上のクロマトグラフィーにより測定した。 $[\alpha]_D^{20} = -128.2^\circ$  ( $c = 1\%$ , メタノール)

【0032】

30

【表 1】

表 1

実施例	溶 剤	NMRデータ $\delta$ ppm
1	DMSO- $d_6$ 500 MHz	2.20(s, 3H), 2.22(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.72(s, 3H), 4.37(d, 1H), 4.75(d, 1H), 6.54(dd, 1H), 6.96(d, 1H), 7.30(d, 1H), 8.21(s, 1H)
2	DMSO- $d_6$ 500 MHz	2.20(s, 3H), 2.22(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.72(s, 3H), 4.38(d, 1H), 4.73(d, 1H), 6.54(dd, 1H), 6.96(d, 1H), 7.31(d, 1H), 8.21(s, 1H)

40

上記実施例 3 および 4 に示されているように、オメブラゾールのナトリウム塩からそのマグネシウム塩を製造する場合にも、前記実施例 1 および 2 の場合のように旋光性の方向の変化があった。

本発明による合成中間体の製造を、以下の実施例において記載する。

【0033】

50

## 実施例 6

6 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] - ( R / S ) - スルフィニル ] - 1 - [ ( R ) - マンデロイルオキシメチル ] - 1 H - ベンズイミダゾールの製造

水40ml中の水酸化ナトリウム3.4 g の溶液を、硫酸水素テトラブチルアンモニウム14.4 g (42ミリモル) および ( R ) - ( - ) - マンデル酸6.4 g (42ミリモル) の混合物に加えた。混合物を、クロロホルム400mlで抽出した。分離後、有機抽出液を 6 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] スルフィニル ] - 1 - [ クロロメチル ] - 1 H - ベンズイミダゾールのラセミ体16.6 g (42ミリモル) とともに加熱還流した。溶剤を蒸発し次いでジクロロメタン100ml および酢酸エチル700mlでうすめた。混合物を水 3 × 200ml で洗浄しそして有機溶液をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥しそしてそれから蒸発した。粗製物質を、アセトニトリル100mlからの再結晶により精製して、ジアステレオマー混合物として標記化合物8.1 g (38%) を得た。

NMRデータは以下に示される。

【 0 0 3 4 】

## 実施例 7

6 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] - ( R / S ) - スルフィニル ] - 1 - [ ( R ) - マンデロイルオキシメチル ] - 1 H - ベンズイミダゾールのより親水性のジアステレオマーの分離

実施例 6 における標記化合物のジアステレオマーを、逆相クロマトグラフィー (HPLC) を使用して分離した。ジアステレオマー混合物約300mgを熱アセトニトリル10mlに溶解し、これを、水性0.1M酢酸アンモニウムおよびアセトニトリル (70 / 30) の混合物10mlでうすめた。この溶液をカラムに注入しそして化合物を、水性0.1M酢酸アンモニウムおよびアセトニトリル (70 / 30) の混合物で溶離した。より親水性の異性体は、低い親水性の異性体よりも純粋に得ることが容易であった。純粋な異性体を含有するフラクションの処理操作は以下の通りである。ジクロロメタンによる抽出、5%炭酸水素ナトリウム水溶液による有機溶液の洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上における乾燥および回転蒸発器上における溶剤の蒸発 (蒸発の終りにおいて、アセトニトリルの除去は、さらにジクロロメタンを添加することにより容易にされる)。上述した技術を使用してジアステレオマー混合物1.2 g を使用して、より親水性の異性体410mgが無色のシロップとして純粋な状態で得られた。

NMRデータは、以下に示される。

【 0 0 3 5 】

## 実施例 8

6 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] - ( R / S ) - スルフィニル ] - 1 - [ ( S ) - マンデロイルオキシメチル ] - 1 H - ベンズイミダゾールの製造

実施例 6 におけると同じ操作を使用して、水100ml中の水酸化ナトリウム8.1 g (202ミリモル)、硫酸水素テトラブチルアンモニウム34.4 g (101ミリモル)、( S ) - ( + ) - マンデル酸15.4 g (101ミリモル) および 6 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] - スルフィニル ] - 1 - [ クロロメチル ] - 1 H - ベンズイミダゾールのラセミ体39.9 g (101ミリモル) から生成物を得た。アセトニトリル100 ml から再結晶して、ジアステレオマー混合物として標記化合物21.3 g (41%) を得た。

NMRデータは、以下に示される。

【 0 0 3 6 】

## 実施例 9

6 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] - ( R / S ) - スルフィニル ] - 1 - [ ( S ) - マンデロイルオキシメチル ] - 1 H - ベンズイミダゾールのより親水性のジアステレオマーの分離

実施例 7 において使用した ( R ) - マンデル酸エステルの代わりに 6 - メトキシ - 2 - [ [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ] ( R / S ) - スルフィニル

〕 - 1 - 〔 ( S ) - マンデロイルオキシメチル 〕 - 1 H - ベンズイミダゾールのジアステレオマー混合物を使用する以外は実施例 7 におけると同じ方法で逆相クロマトグラフィー ( HPLC ) を使用して、実施例 8 における標記化合物のジアステレオマーを分離した。ジアステレオマー混合物 2.1 g を使用して、より親水性の異性体 760mg を、無色のシロップとして純粋な状態で得た。

NMR データは、以下に示される。

【 0 0 3 7 】

#### 実施例 10

( - ) - 5 - メトキシ - 2 - 〔 〔 ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル 〕 スルフィニル 〕 - 1 H - ベンズイミダゾールの製造

6 - メトキシ - 2 - 〔 〔 ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル 〕 スルフィニル 〕 - 1 - 〔 ( R ) - マンデロイルオキシメチル 〕 - 1 H - ベンズイミダゾールのより親水性のジアステレオマー 0.23 g ( 0.45 ミリモル ) を、メタノール 15ml に溶解した。水 0.45ml 中の水酸化ナトリウム 36mg ( 0.9 ミリモル ) の溶液を加えそして 10 分後に、混合物を蒸発器上で蒸発した。残留物を水 15ml とジクロロメタン 15ml との間に分配した。有機溶液を水 15ml で抽出しそして合した水溶液に、ギ酸メチル 85  $\mu$  l ( 1.4 ミリモル ) を加えた。15 分後に、混合物をジクロロメタン 3  $\times$  10ml で抽出した。有機溶液を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥しそしてそれから蒸発した。無色のシロップとして標記化合物 0.12 g ( 77% ) を得た。キラルカラムクロマトグラフィーにより分析した光学純度 ( e.e. ) は 94% であった。〔 〕 $^{20}_D$  = - 155  $^\circ$  ( c = 0.5% , クロロホルム )

NMR データは、以下に示される。

【 0 0 3 8 】

#### 実施例 11

( + ) - 5 - メトキシ - 2 - 〔 〔 ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル 〕 スルフィニル 〕 - 1 H - ベンズイミダゾールの製造

6 - メトキシ - 2 - 〔 〔 ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル 〕 スルフィニル 〕 - 1 - 〔 ( S ) - マンデロイルオキシメチル 〕 - 1 H - ベンズイミダゾールのより親水性のジアステレオマー 0.76 g ( 1.5 ミリモル ) を、メタノール 50ml に溶解した。水 1.5ml 中の水酸化ナトリウム 0.12mg ( 3.0 ミリモル ) の溶液を加えそして 10 分後に混合物を蒸発器上で蒸発した。残留物を水 25ml とジクロロメタン 25ml との間に分配した。有機溶液を水 25ml で抽出しそして合した水溶液に、ギ酸メチル 200  $\mu$  l ( 3.2 ミリモル ) を加えた。15 分後に、混合物をジクロロメタン 3  $\times$  25ml で抽出した。有機溶液を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥しそれから蒸発した。無色のシロップとして標記化合物 0.42 g ( 81% ) を得た。キラルカラムクロマトグラフィーにより分析した光学純度 ( e.e. ) は 98% であった。〔 〕 $^{20}_D$  = + 157  $^\circ$  ( c = 0.5% , クロロホルム )

NMR データは、以下に示される。

【 0 0 3 9 】

【表 2】

表 2

実施例	溶 剤	NMRデータ $\delta$ ppm
6	$\text{CDCl}_3$ 500 MHz	2.18(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.39(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.80(d, 1H), 4.88(d, 1H), 5.0(m, 2H), 5.34(s, 2H), 6.43(d, 1H), 6.54(d, 1H), 6.6-6.7(m, 2H), 6.90(d, 1H), 6.95-6.98(m, 2H), 7.01(d, 1H), 7.2-7.3(m, 6H), 7.37(m, 2H), 7.44(m, 2H), 7.58(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.97(s, 1H)
7	$\text{CDCl}_3$ 500 MHz	2.20(s, 3H), 2.36(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.80(d, 1H), 5.00(d, 1H), 5.35(d, 1H), 6.43(d, 1H), 6.63(d, 1H), 6.90(d, 1H), 6.97(dd, 1H), 7.2-7.3(m, 3H), 7.37(m, 2H), 7.62(d, 1H), 7.97(s, 1H)
8	$\text{CDCl}_3$ 500 MHz	2.19(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.39(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.87(s, 3H), 4.80(d, 1H), 4.88(d, 1H), 5.0(m, 2H), 5.34(s, 2H), 6.43(d, 1H), 6.54(d, 1H), 6.6-6.7(m, 2H), 6.90(d, 1H), 6.96-6.98(m, 2H), 7.01(d, 1H), 7.2-7.3(m, 6H), 7.37(m, 2H), 7.44(m, 2H), 7.58(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.95(s, 1H), 7.97(s, 1H)
9	$\text{CDCl}_3$ 500 MHz	2.20(s, 3H), 2.36(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.82(s, 3H), 4.80(d, 1H), 5.00(d, 1H), 5.35(d, 1H), 6.43(d, 1H), 6.63(d, 1H), 6.90(d, 1H), 6.97(dd, 1H), 7.2-7.3(m, 3H), 7.37(m, 2H), 7.62(d, 1H), 7.97(s, 1H)
10	$\text{CDCl}_3$ 300 MHz	2.18(s, 3H), 2.22(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.83(s, 3H), 4.77(m, 2H), 6.93(dd, 1H), $\approx 7.0$ (b, 1H), $\approx 7.5$ (b, 1H), 8.19(s, 1H)
11	$\text{CDCl}_3$	2.21(s, 3H), 2.23(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.76(m, 2H), 6.94(dd, 1H), $\approx 7.0$ (b, 1H), $\approx 7.5$ (b, 1H), 8.20(s, 1H)

【 0 0 4 0 】

現在知られている本発明を実施する最良の方法は、本発明の光学的に純粋な化合物のナトリウム塩、すなわち実施例 1 および実施例 2 に記載された化合物を使用することである

10

20

30

40

50

。

活性成分として本発明の化合物を含有する医薬製剤を、以下の処方において例示する。

## 【 0 0 4 1 】

シロップ

活性物質 1 重量 / 容量 % を含有するシロップを次の成分から製造した。

実施例 2 による化合物	1.0 g
糖 (粉末)	30.0 g
サッカリン	0.6 g
グリセロール	5.0 g
風味剤	0.05 g
エタノール (96%)	5.0 g
蒸留水	100ml の最終容量を得るのに十分な量

10

糖およびサッカリンを温水 60 g に溶解した。冷後、活性化合物を糖溶液に加えそしてグリセロールおよびエタノールに溶解した風味剤の溶液を加えた。混合物を水で 100ml の最終容量にうすめた。

## 【 0 0 4 2 】

エンテリック - 被覆した錠剤

活性化合物 50mg を含有するエンテリック被覆した錠剤を次の成分から製造した。

I. Mg 塩としての実施例 3 による化合物	500 g
ラクトース	700 g
メチルセルロース	6 g
交叉結合したポリビニルピロリドン	50 g
ステアリン酸マグネシウム	15 g
炭酸ナトリウム	6 g
蒸留水	十分な量
II. セルロースアセテートフタレート	200 g
セチルアルコール	15 g
イソプロパノール	2000 g
塩化メチレン	2000 g

20

## 【 0 0 4 3 】

30

I. 実施例 3 による化合物 (粉末) をラクトースと混合しそしてメチルセルロースおよび炭酸ナトリウムの水溶液で顆粒化した。この湿った物質をふるいを通して通過させそして顆粒をかまの中で乾燥した。乾燥後、顆粒をポリビニルピロリドンおよびステアリン酸マグネシウムと混合した。この乾燥した混合物を、直径 7mm のパンチを使用して打錠機中で、それぞれの錠剤が活性物質 50mg を含有する錠剤芯 (10000 錠) に圧縮した。

## 【 0 0 4 4 】

II. イソプロパノール / 塩化メチレン中のセルロースアセテートフタレートおよびセチルアルコールの溶液を、Accela Cota<sup>(R)</sup>, Manesty 被覆装置中で錠剤 I 上にスプレーした。

。

## 【 0 0 4 5 】

40

静脈内投与用の溶液

1 ml 当り活性化合物 4 mg を含有する静脈内使用用の非経口的処方を次の成分から製造した。

実施例 2 による化合物	4 g
滅菌水	1000ml の最終容量にする十分な量

活性化合物を、水に溶解して 1000ml の最終容量にする。この溶液を 0.22  $\mu$  m のフィルターを通して濾過しそしてすぐに 10ml の滅菌アンプルに分配した。アンプルは密閉した。

## 【 0 0 4 6 】

カプセル

活性化合物 30mg を含有するカプセルを、次の成分から製造した。

50

実施例 1 による化合物	300 g
ラクトース	700 g
微小結晶性セルロース	40 g
低置換されたヒドロキシプロピルセルロース	62 g
磷酸水素二ナトリウム	2 g
精製水	十分な量

活性化化合物を乾燥した成分と混合しそして磷酸水素二ナトリウムの溶液で顆粒化する。この湿った物質を押出し機を通して通過させそして球状にしそして流動床乾燥機中で乾燥した。

#### 【 0 0 4 7 】

10

はじめに、上記ペレット500 gを、流動床被覆機を使用して水750 g中のヒドロキシプロピルメチルセルロース30 gの溶液で被覆した。乾燥後、ペレットを以下に示すような第2の被膜で被覆した。

被覆溶液：

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	70 g
セチルアルコール	4 g
アセトン	200 g
エタノール	600 g

最終の被覆したペレットをカプセルに充填した。

#### 【 0 0 4 8 】

20

坐剤

坐剤は、溶接(welding)操作を使用して、次の成分から製造した。それぞれの坐剤は、活性化化合物40mgを含有する。

実施例 2 による化合物	4 g
ウィテプソール(Witepsol)H-15	180 g

活性化化合物を、41 °Cの温度でウィテプソールH-15と均質に混合した。溶融物質を、1.84 gの正味重量になるように予め製造された坐剤パッケージに充填した。冷後、パッケージを熱密閉した。それぞれの坐剤は、活性化化合物40mgを含有する。

#### 【 0 0 4 9 】

種々なpHにおけるラセミ化に対する安定性

30

ラセミ化に対する本発明の光学的に純粋な化合物の安定性は、冷却器中で、pH 8、9.3、10および11.2の水性緩衝溶液中で低濃度で測定した。立体化学安定性は、溶解直後および数日後の緩衝溶液中の5 - メトキシ - 2 - [ ( ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ) スルフィニル ] - 1 H - ベンズイミダゾールの ( - ) 異性体の光学純度を比較することによって測定した。測定は、分析キラルカラム上のクロマトグラフィーにより遂行した。本発明の化合物のアルカリ性条件下における驚くほど高い立体化学安定性は、試験化合物のラセミ化がpH 11.2において21日後においてさえも得られないという事実によって例示される。pH 8、9.3および10においては、化合物の化学分解は、より明らかであって、これはラセミ化測定を遂行することを困難にする。しかしながら、これらのpH値において、16日後において検出できるラセミ化は得られない。

40

#### 【 0 0 5 0 】

本発明の光学的に純粋な化合物を使用した他のラセミ化実験においては、5 - メトキシ - 2 - [ ( ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチル - 2 - ピリジニル ) メチル ) スルフィニル ] - 1 H - ベンズイミダゾールの ( - ) - 異性体の磷酸塩緩衝水溶液(pH = 11) ( c = 10<sup>-5</sup> M ) を、37 °Cで26時間加温した。何れのラセミ化も全く観察されない。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

**A 6 1 P 29/00 (2006.01)**

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

(72)発明者 ヴオン・ウンゲ, スヴェルケル

スウェーデン国エス - 4 3 0 3 3 ファイエロース・アルヴェイエエン 4

審査官 小堀 麻子