

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSL OVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2004-1090**
(22) Přihlášeno: **25.05.1998**
(30) Právo přednosti: **30.05.1997 SE 1997/9702065**
(40) Zveřejněno: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)
(47) Uděleno: **18.12.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **10.01.2007**
(Věstník č. 2/2007)
(86) PCT číslo: **PCT/SE1998/000974**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/054171**

(11) Číslo dokumentu:

297 585

(13) Druh dokumentu: **B6**

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

(56) Relevantní dokumenty:
WO 96/01623; WO 94/27988.

(73) Majitel patentu:
ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE

(72) Původce:
Cotton Hanna, Södertälje, SE
Kronström Anders, Södertälje, SE
Mattson Anders, Södertälje, SE
Möller Eva, Södertälje, SE

(74) Zástupce:
Společná advokátní kancelář Všeťečka Zelený Švorčík
Kalenský a partneři, JUDr. Pavel Zelený, Hálkova 2,
Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:
**Nový způsob přípravy trihydrátu hořečnaté soli
S-omeprazolu**

(57) Anotace:
Je popsán nový způsob přípravy nové formy (-)-enantiomeru
5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)-
methyl]sulfanyl]-1H-benzimidazolu, to jest S-omeprazolu.
Konkrétněji je popsán nový způsob přípravy nové formy
hořečnaté soli S-enantiomeru trihydrátu omeprazolu a nové
meziprodukty použité při tomto způsobu a jejich příprava.

CZ 297585 B6

Nový způsob přípravy trihydrátu hořečnaté soli S-omeprazolu

Oblast techniky

Tento vynález se týká nového způsobu přípravy nové formy (–)-enantiomeru 5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl]-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu, to jest S-omeprazolu. Konkrétněji se týká nového způsobu přípravy nové formy hořečnaté soli S-enantiomeru trihydrátu omeprazolu a nových meziproduktů použitých při tomto způsobu a jejich příprava.

Dosavadní stav techniky

Sloučenina 5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol mající generický název omeprazol a její farmaceuticky přijatelné soli se popisují v publikaci EP 5129. Konkrétní alkalické soli omeprazolu se popisují v publikaci EP 124 495. Omeprazol je inhibitor protonové pumpy, to jest, působí inhibicí sekrece žaludeční kyseliny a je použitelný jako protivředový prostředek. Obecněji lze omeprazol použít pro prevenci a léčbu onemocnění savců a zejména člověka chorobami souvisejícími s žaludeční kyselinou.

Omeprazol je sulfoxid a je chirální sloučeninou, ve které atom síry představuje stereogenní centrum. Omeprazol je tedy racemickou směsí dvou jednotlivých enantiomeru, R- a S-enantiomeru omeprazolu, které se zde uvádějí jako R-omeprazol a S-omeprazol. Absolutní konfigurace enantiomeru omeprazolu se určují rentgenovou studií N-alkylovaného derivátu volné formy (+)-enantiomeru. Volné formy (+)-enantiomeru a volné formy (–)-enantiomeru mají konfigurace R respektive S a (+)-enantiomer hořečnaté soli a (–)-enantiomer hořečnaté soli rovněž mají konfigurace R respektive S. Podmínky měření optické otáčivosti těchto enantiomerů se popisují v publikaci WO 94/27 988.

Určité soli jednotlivých enantiomerů omeprazolu a jejich příprava jsou zveřejněny v publikaci WO 94/27 988. Tyto sloučeniny mají zlepšené farmakokinetické a metabolické vlastnosti, které poskytují zlepšený terapeutický profil, jako je nižší stupeň interindividuálních odchylek.

Publikace WO 96/02 535 popisuje způsob přípravy jednotlivých enantiomerů omeprazolu a jejich soli a WO 96/01 623 popisuje vhodné tabletované dávkové formy například hořečnatých soli R a S-omeprazolu.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 ukazuje rentgenový práškový difraktogram hořečnaté soli trihydrátu S-omeprazolu připravené podle tohoto vynálezu.

Obr. 2 ukazuje rentgenový práškový difraktogram draselné soli S-omeprazolu připravené a použité v této přihlášce (viz příklady 2 a 3).

Obr. 3 ukazuje rentgenový práškový difraktogram hořečnaté soli dihydrátu S-omeprazolu připravené a použité v této přihlášce (viz příklad 5).

Obr. 4 ukazuje rentgenový práškový difraktogram hořečnaté soli dihydrátu S-omeprazolu, která je polymorfní formou dihydrátu ukázaného na obr. 3 (viz příklad 6). Tato hořečnatá sůl dihydrátu S-omeprazolu se připraví a lze jí použít při přípravě trihydrátu hořečnaté soli S-omeprazolu podle tohoto vynálezu.

Obr. 5 ukazuje rentgenový práškový difraktogram hořečnaté soli připravené podle příkladu A v publikaci WO 96/01 623.

5 Popis vynálezu

Překvapivě bylo zjištěno, že hořečnatá sůl S-omeprazolu existuje v řadě strukturně rozdílných forem. Předmětem tohoto vynálezu je poskytnout v podstatě čistou hořečnatou sůl trihydrátu S-omeprazolu, která se dále uvádí jako sloučenina podle tohoto vynálezu. Tento trihydrát lze obdržet jako dobře definovanou sloučeninu. Tento vynález též poskytuje způsob obdržení a způsob rozlišení trihydrátu hořečnaté soli S-omeprazolu od jiných forem hořečnatých solí S-omeprazolu.

Presněji uvedeno, tento vynález poskytuje způsob přípravy trihydrátu hořečnaté soli S-omeprazolu, který zahrnuje:

- oxidaci 5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]thio]-1H-benzimidazolu oxidačním činidlem a chirálním titanovým komplexem, případně za přítomnosti báze. Tato oxidace se provádí v organickém rozpouštědle, například v toluenu nebo dichlormethanu.
- Surový produkt se převede na odpovídající draselnou sůl zpracováním se zdrojem draslíku, jako je methanolvý roztok hydroxidu draselného nebo methanolvý roztok methylátu draselného s následnou izolací vytvořené soli.

Výsledná draselná sůl S-omeprazolu se poté převede na odpovídající hořečnatou sůl zpracováním se zdrojem hořčíku, jako je síran hořečnatý rozpuštěný v nižším alkoholu, jako je methanol. Roztok se případně zfiltruje a srážení se vyvolá přidávkem nevodného rozpouštědla, jako je aceton. Produkt se odfiltruje a případně promyje vodou a dále se oddělí od vodné suspenze, například filtrací nebo odstředováním, a poté se provede vysušení do konstantní hmotnosti. Alternativně lze draselnou sůl zpracovat se zdrojem hořčíku, jako je síran hořečnatý ve vodě, a izolovat hořečnatou sůl trihydrátu S-omeprazolu nebo lze použít jakýkoliv jiný konvenční způsob pro převedení draselné soli na odpovídající hořečnatou sůl a tento způsob patří do rozsahu tohoto vynálezu.

Sloučenina podle tohoto vynálezu je výhodná, neboť je stabilnější než dříve známé odpovídající hořečnaté soli sloučeniny podle dosavadního stavu techniky, a je proto výhodnější pro zacházení i ukládání. Sloučeninu podle tohoto vynálezu lze též snadněji charakterizovat, neboť existuje v dobře definovaném stavu. Navíc se sloučenina podle tohoto vynálezu snadněji připravuje reprodukovatelným způsobem, a proto je snadnější její příprava ve velkém produkčním měřítku.

Hořečnatá sůl trihydrátu S-omeprazolu připravená podle tohoto vynálezu prakticky neobsahuje hořečnaté soli R-omeprazolu. Hořečnatá sůl trihydrátu S-omeprazolu obdržená podle tohoto vynálezu prakticky neobsahuje jiné formy hořečnatých solí S-omeprazolu, jako jsou odpovídající hořečnaté soli popsané dříve a dihydráty použité při přípravě trihydrátové sloučeniny podle tohoto vynálezu.

Sloučenina podle tohoto vynálezu se charakterizuje polohami a intenzitami velkých vrcholů v rentgenovém práškovém difraktogramu, avšak může se též charakterizovat konvenční infračervenou spektroskopií FT-IR. Tyto vlastnosti nevykazuje žádná jiná forma hořečnaté soli S-omeprazolu a hořečnatá sůl trihydrátu S-omeprazolu se tak liší od kterékoliv jiné krystalické formy dříve popsané hořečnaté soli S-omeprazolu. Sloučenina podle tohoto vynálezu je vysoce krystalickou, to jest má vyšší krystalinitu než jakákoliv jiná forma dříve popsané hořečnaté soli S-omeprazolu. Pod pojmem "jakákoliv jiná forma" se míní bezvodé formy, hydráty, solváty a polymorfní či amorfní formy popsané dříve. Příklady jakýchkoliv jiných forem hořečnaté soli S-omeprazolu zahrnují, avšak bez omezení na tyto případy, anhydráty, monohydráty, dihydráty, seskvihydráty, trihydráty, alkoholáty, jako jsou methanoláty a ethanoláty, a jejich polymorfní či amorfní formy.

Sloučeninu podle tohoto vynálezu lze též charakterizovat její elementární buňkou.

5 Dalším aspektem tohoto vynálezu je poskytnutí vhodného meziprojektu použitého při přípravě sloučeniny podle tohoto vynálezu stejně tak jako způsobu jeho přípravy, viz příklady 2 a 3. Bylo nalezeno, že vhodným meziprojektu je draselná sůl S-omeprazolu, viz příklad 1, 4, 5 a 7 pro přípravu sloučeniny podle tohoto vynálezu, to znamená trihydrátu hořečnaté soli S-omeprazolu. Draselnou sůl S-omeprazolu lze též použít jako aktivní složku farmaceutického prostředku pro použití při léčení gastrointestinálních onemocnění.

10 Sloučenina podle tohoto vynálezu, to jest hořečnatá sůl trihydrátu S-omeprazolu připravená podle tohoto vynálezu se může analyzovat pomocí rentgenové práškové difrakografie (XRPD), což je metoda, která je jako taková známá.

15 Množství vody v hořečnaté soli trihydrátu S-omeprazolu se určí termografickou analýzou, což je způsob, který je známý jako takový.

Sloučenina podle tohoto vynálezu je účinná jako inhibitor sekrece žaludeční kyseliny a může se použít jako protivředový prostředek. Obecněji ji lze použít pro prevenci a léčení stavů u savců a zejména u člověka souvisejících se žaludeční kyselinou včetně například refluxní esofagitidy, gastritidy, duodenitidy, žaludečního vředu a dvanácterníkového vředu. Dále se může použít pro 20 léčení dalších gastrointestinálních poruch, při kterých je žádoucí inhibiční efekt na žaludeční kyselinu, například u pacientů léčených NSAID, u pacientů s nevředovou dyspepsií, u pacientů se symptomatickým gastroesofagálním refluxním onemocněním a u pacientů s gastrinomy. Sloučeninu podle tohoto vynálezu lze též použít u pacientů na intenzivní péči, u pacientů s akutním 25 krvácením v horní části gastrointestinálního traktu, před operací a po operaci pro prevenci aspirace žaludeční kyseliny a pro prevenci a léčení stresové tvorby vředů. Dále lze použít sloučeninu podle tohoto vynálezu při léčení psoriázy a při léčení infekce mikroorganismem *Helicobacter* a onemocnění, která s ní souvisejí. Sloučeninu podle tohoto vynálezu lze též použít pro léčení 30 zánětlivých stavů u savců včetně člověka.

Pro zajištění účinné dávky hořečnaté soli trihydrátu S-omeprazolu pro pacienta podle tohoto vynálezu lze použít jakýkoliv vhodný způsob podávání. Lze například použít perorální či parenterální 35 přípravky a podobně. Dávkové formy zahrnují tobolky, tablety, disperze, suspenze a podobně.

Dále se poskytuje farmaceutický prostředek obsahující hořečnatou sůl trihydrátu S-omeprazolu podle tohoto vynálezu jako účinnou složku ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem, zředěvacím 40 prostředkem či pomocnou látkou a případně s dalšími terapeutickými složkami. Přípravky obsahující jiné terapeutické složky jsou zvláště důležité při léčení infekcí způsobených mikroorganismem *Helicobacter*. Tento vynález též poskytuje použití hořečnaté soli trihydrátu S-omeprazolu podle tohoto vynálezu pro výrobu léku pro použití při léčení stavů souvisejících se žaludeční kyselinou a způsob léčení stavů souvisejících se žaludeční kyselinou, který zahrnuje podávání jednotlivci, který trpí tímto stavem, terapeuticky účinného množství hořečnaté soli trihydrátu S-omeprazolu podle tohoto vynálezu. 45

Prostředky podle tohoto vynálezu zahrnují prostředky vhodné pro perorální či parenterální podávání. Nejpreferovanějším způsobem je perorální podávání. Prostředky se mohou vhodným způsobem 50 poskytovat v jednotkových dávkových formách a připravovat kterýmikoliv způsoby známými v oboru farmacie.

Při praktickém použití tohoto vynálezu závisí nejvhodnější způsob podávání, stejně tak jako velikost 55 terapeutické dávky hořečnaté soli trihydrátu S-omeprazolu podle tohoto vynálezu v daném případě na povaze a závažnosti onemocnění, které se má léčit. Dávka a frekvence jejího podávání se též může měnit v závislosti na stáří, tělesné hmotnosti a odpovědi jednotlivého pacienta.

Zvláštní požadavky mohou nastat u pacientů s Zollingerovým–Ellisonovým syndromem, jako jsou požadavky na vyšší dávky než u průměrného pacienta. Pro děti a pacienty s onemocněním jater budou obecně výhodnější poněkud nižší než průměrné dávky. Proto u některých stavů může být nezbytné používat dávky mimo níže uvedené rozmezí, například dlouhodobé léčení může vyžadovat nižší dávkování. Tyto vyšší a nižší dávky patří do rámce tohoto vynálezu. Tyto denní dávky se mění mezi 5 mg a 300 mg.

Obecně může vhodná perorální dávková forma sloučeniny podle tohoto vynálezu pokrývat celkové denní dávkové rozmezí 5 až 300 mg při podávání v 1 dávce nebo v rovnoměrně rozdělených dávkách. Preferované dávkové rozmezí je od 10 mg do 80 mg.

Sloučeninu podle tohoto vynálezu lze kombinovat jako aktivní složku ve směsi s farmaceutickým nosičem podle konvenčních způsobů, jako jsou perorální prostředky popsané v publikacích WO 96/01 623 a EP 247 983, jejichž popis se zde zahrnuje v celku formou odkazu.

Lze též použít kombinované přípravky obsahující hořečnatou sůl trihydrátu S-omeprazolu a jiné aktivní složky. Příklady těchto aktivních složek zahrnují, avšak bez omezení na tyto případy, antibakteriální látky, nesteroidní protizánětlivé prostředky, antacida, algináty a prokinetické prostředky.

Příklady uvedené níže dále ilustrují přípravu sloučeniny podle tohoto vynálezu podle různých způsobů a včetně nových meziproductů. Tyto příklady nemají omezovat rozsah tohoto vynálezu, jak se definuje výše nebo v dále zařazených patentových nárocích.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Trihydrát hořečnaté soli S-5-methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-di-methyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (příprava za použití sloučeniny připravené v dále zařazeném příkladu 4)

Voda (157 kg) se přidá k vlhkým krystalům hořečnaté soli S-omeprazolu připravené podle příkladu 4 dále. Směs se zahřeje na 38 °C za míchání a ponechá se stát po dobu 3 h. Krystaly se oddělí filtrací a vysuší ve vakuu. Výtěžek je 31,6 kg.

Rentgenová prášková difrakční analýza se provádí na vzorku krystalu připraveném výše podle standardních způsobů, které lze nalézt například v publikacích A. I. Kitaigorodsky, Molecular Crystals and Molecules, Academic Press, New York (1973), C. W. Bunn, Chemical Crystallography, Clarendon Press, Londýn (1948) nebo H. P. Klug a L. E. Alexander, X-Ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York (1974). Analýza poskytuje difraktogram znázorněný na obr. 1. Hlavní vrcholy s jejich polohami a relativními intenzitami odečtené z difraktogramu na obr. 1 se udávají dále v tabulce 1. Relativní intenzity jsou méně spolehlivé a místo nich se používají následující definice na základě numerických hodnot.

Relativní intenzita v %	Definice
25 – 100	vs (velmi silná)
10 – 25	s (silná)
3 – 10	m (střední)
1 – 3	w (slabá)
<1	vw (velmi slabá)

Z tabulky 1 byly vypuštěny některé další velmi slabé píky nalezené na difraktogramech.

Tabulka 1 Polohy a intenzity hlavních vrcholů v rentgenovém práškovém difraktogramu hořečnaté soli trihydrátu S-omeprazolu

Hodnota d (nm)	Relativní intenzita
0,267	m
0,279	m
0,327	m
0,352	s
0,382	s
0,396	vs
0,414	m
0,52	m
0,56	m
0,67	vs
0,69	s
0,83	w
1,66	vs

5

Příklad 2

Draselná sůl S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

10

Roztok 5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H-benzimidazolu (15,4 g, 46,8 mmol) v toluenu (70 ml) se zahřeje na 50 °C a přidá se voda (0,05 ml, 2,8 mmol) a D-(–)-diethyltartarát (2,02 g, 9,82 mmol). Reakční směs se míchá po dobu 20 min. Přidá se izopropoxid titaničitý (1,34 g, 4,68 mmol) a reakční směs se míchá po dobu 45 min. Směs se ochladí na 30 °C a přidá se diizopropylethylamin (0,91 g, 7,01 mmol) a poté kumen-hydroperoxid (9,52 g, 51,89 mmol). Výsledná směs se míchá při teplotě 30 °C po dobu 3 h. Přidá se methanol (40 ml) a poté hydroxid draselný (3,05 g, 46,8 mmol) v methanolu (30 ml). Přidají se krystaly pro naočkování a reakční směs se míchá při teplotě 35 °C přes noc. Vysrážený produkt se oddělí filtrací, promyje methanolem a toluenem a vysuší ve vakuu. Výtěžek je 9,74 g (54 %).

15

20

Příklad 3

Draselná sůl S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

25

Voda (157,6 µl) se přidá k roztoku 5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H-benzimidazolu v toluenu (370 ml, 211,5 g/l) s obsahem vody 0,031 hmotnostních % s následným přidavkem D-(–)-diethyltartarátu (8,55 ml). Roztok se zahřívá na 50 °C a míchá se při této teplotě po dobu 20 min. Přidá se izopropoxid titaničitý (7,15 ml) a reakční směs se ponechá při teplotě 50 °C po dobu 45 min. Teplota se sníží na 30 °C a přidá se diizopropylethylamin (6,2 ml). Přidává se kumen-hydroperoxid příslušnou rychlostí pro udržení teploty mezi 28 °C a 34 °C. Teplota se po 2 h zvýší na 35 °C a přidá se methoxid draselný (24,55 g) v methanolu (222 ml). Směs se zfiltruje po 14 h a krystaly se promyjí směsí methanol:toluen (240 ml, 1 : 1) a methanolem (120 ml) a vysuší. Výtěžek je 79 g (74 %), ee > 99,9 %.

30

35

$$[\alpha]_D^{20} = +28,7^\circ (c = 1 \% \text{ voda}).$$

Rozbor: 89 % látky je draselná sůl S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (11 % je methanol).

40

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).

5 Produkty z příkladů 2 a 3 analyzované rentgenovou práškovou difraktometrií podle popisu v příkladu 1 poskytují difraktogram znázorněný na obr. 2 a výsledky udané v tabulce 2. Některé velmi slabé vrcholy v difraktogramu byly z tabulky 2 vypuštěny.

10 Tabulka 2 Polohy a intenzity hlavních vrcholů v rentgenovém práškovém difraktogramu draselné soli S-omeprazolu

hodnota d (nm)	Relativní intenzita	hodnota d (nm)	Relativní intenzita
1,36	vs	0,352	m
1,06	vw	0,342	w
0,78	m	0,338	w
0,68	m	0,334	m
0,65	m	0,328	w
0,62	w	0,320	m
0,61	m	0,312	w
0,58	s	0,306	w
0,54	m	0,303	w
0,53	w	0,297	w
0,52	w	0,293	vw
0,50	vw	0,289	w
0,475	m	0,285	m
0,471	w	0,276	w
0,452	w	0,271	vw
0,442	w	0,266	vw
0,432	w	0,258	w
0,427	m	0,257	w
0,398	vw	0,256	w
0,392	w	0,252	vw
0,389	w	0,247	vw
0,387	w	0,245	vw
0,381	w	0,243	vw
0,374	m	0,240	vw
0,360	m	0,238	vw
0,355	m	0,231	vw

$\alpha_1 = 0,154060 \text{ nm}$

Příklad 4

15

Hořečnatá sůl S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (připravena z odpovídající draselné soli)

20

Methanol (148 kg) se přidá k draselné soli S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (71 kg, obsah methanolu 13 %). Přidá se heptahydrát síranu hořečnatého (40 kg) za míchání. Po 70 min se směs zfiltruje a filtrát se promyje methanolem (46 kg). Roztok se odpaří na objem 100 litrů, přidá se aceton (253 kg) a výsledná směs se ponechá stát po dobu 4 h. Vysrážený produkt se odfiltruje, promyje acetonem a vodou. Vlhké krystaly se ihned použijí podle popisu v příkladu 1.

25

Příklad 5

Dihydrát hořečnaté soli S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-di-methyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (přípraven za použití sloučeniny z příkladu 4)

5

5,0 g vlhkého produktu z příkladu 4 s přibližným obsahem sušiny 74 % se suší ve vakuu při teplotě 35 °C přes noc s obdržením 3,58 g (2,68 mmol) dihydrátu hořečnaté soli S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]-sulfinyl]-1H-benzimidazolu, zvané forma B.

10 Produkt se analyzuje s použitím rentgenové práškové difrakce, jak se popisuje v příkladu 1 a analýza poskytuje difraktogram znázorněný na obr. 3 s hodnotami udanými dále v tabulce 3. Některé další vrcholy s nízkými intenzitami byly z hodnot tabulky 3 vypuštěny.

15 Tabulka 3 Polohy a intenzity hlavních vrcholů v rentgenovém práškovém difraktogramu hořečnaté soli dihydrátu S-omeprazolu, forma B.

hodnota d (nm)	Relativní intenzita
0,419	m
0,445	m
0,468	m
0,479	s
0,491	s
0,498	s
0,51	m
0,54	s
0,55	m
0,56	m
0,58	m
0,63	m
0,67	s
0,79	m
0,81	s
0,10	m
0,18	m
0,49	vs

Převedení dihydrátu hořečnaté soli S-omeprazolu na trihydrát

20

Tato látka se následně zpracuje na trihydrát hořečnaté soli S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu podle způsobu popsaného pro vlhkou látku v příkladu 1.

25

Příklad 6

Dihydrát hořečnaté soli S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (přípraven za použití sloučeniny z příkladu 4)

30

Methanolvý roztok hořečnaté soli S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu se připraví podle popisu v příkladu 4. Roztok hořečnaté soli S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (1,86 g) v 5 ml methanolu se odpaří tak, aby zbylo 1,58 ml methanolu. Poté se přidá 1,6 ml vody a 6,32 ml acetonu. Roztok se ponechá krystalovat v průběhu 26 h při teplotě místnosti. Výsledné

35

krystaly se oddělí filtrací a vysuší při 40 °C za sníženého tlaku s obdržením 1,17 g S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu, zvané forma A.

- 5 Produkt se analyzuje pomocí rentgenové práškové difrakce, jak se popisuje v příkladu 1, a poskytuje difraktogram znázorněný na obr. 4 s hodnotami udanými v tabulce 4. Některé další vrcholy o nízkých intenzitách nalezené v difraktogramu byly v tabulce 4 vypuštěny.

- 10 Tabulka 4 Polohy a intenzity hlavních vrcholů rentgenového práškového difraktogramu hořečnaté soli dihydrátu S-omeprazolu, forma A

hodnota d (nm)	Relativní intenzita
0,304	s
0,314	s
0,318	m
0,405	s
0,419	s
0,432	m
0,454	s
0,469	vs
0,52	s
0,53	s
0,58	s
0,62	vs
0,66	s
1,55	vs

- 15 Příklad 7

Trihydrát hořečnaté soli S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (připraven z odpovídající draselné soli)

- 20 22,0 g (29,1 mmol) draselné soli S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu se rozpustí ve 40 ml vody. Roztok se naočkuje 0,11 g (0,1 mmol) trihydrátu hořečnaté soli S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu. Přidá se 22 ml (69,6 mmol) (vodného) síranu hořečnatého v průběhu 3 h. Suspenze se zfiltruje a sraženina se zpracovává vodou zhruba po dobu 30 min, krystaly se odfiltrují a vysuší ve vakuu při teplotě 35 °C. Výtěžek: 9,15 g (11,6 mmol, 80 %). Látka má čistotu zjištěnou pomocí vysokovýkonné kapalinové chromatografie (HPLC) 99,8 %, obsah hořčíku 3,40 % hmotnostních a ee 99,8 %.

- 30 Výsledky analýzy produktů pomocí rentgenové práškové difrakce odpovídají obr. 1 a tabulce 1.

Refereční příklad A

- 35 Hořečnatá sůl S-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu

(Použitý způsob odpovídá způsobu popsanému v příkladu A v publikaci WO 96/01 623.)

Hořčík (0,11 g, 4,5 mmol) se rozpustí a ponechá reagovat s methanolem (50 ml) při 40 °C s katalytickým množstvím methylenchloridu. Reakce probíhá pod atmosférou dusíku a je ukončená po 5 h. Při teplotě místnosti se k roztoku methoxidu hořečnatého přidá směs obou enantiomerů [90 % (–)-izomeru a 10 % (+)-izomeru] 5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu (2,84 g, 8,2 mmol). Směs se míchá po dobu 12 h a poté se přidá malé množství vody (0,1 ml) pro vysrážení anorganických hořečnatých solí. Po 30 min míchání se tyto anorganické soli oddělí filtrací a roztok se odpaří na rotační odparce. Zbytek je nyní koncentrovaným methanolovým roztokem enantiomerní směsi (to jest sloučenina podle nadpisu kontaminovaná (+)-izomerem), s optickou čistotou (enantiomerní přebytek, e.e.) 80 %. Tato směs se zředí acetonem (100 ml) a po míchání při teplotě místnosti po dobu 15 min se obdrží bílá sraženina. Další míchání po dobu 15 min a následná filtrace poskytuje 1,3 g (50 %) sloučeniny uvedené v nadpisu ve formě bílých krystalů. Chirální analýzy krystalů a matečného louhu se provedou chromatografií na analytickém chirálním sloupci. Optická čistota krystalů a matečného louhu je od 98,4 e.e. respektive 64,4 % e.e. Optická čistota (e.e.) se tak zvýšila z 80 % na 98,4 % prostou krystalizací hořečnaté soli ze směsi acetonu a methanolu. Produkt je krystalický, jak ukazuje prášková rentgenová difrakce a obsah hořčíku je 3,44 %, jak ukazuje atomová absorpční spektroskopie.

$$[\alpha]_D^{20} = -131,5^\circ (c = 0,5 \%, \text{methanol}).$$

Produkt se analyzuje rentgenovou práškovou difrakcí, jak se popisuje v příkladu 1, a poskytuje difraktogram znázorněný na obr. 5 s hodnotami udanými dále v tabulce 5. Některé další velice slabé vrcholy nalezené v difraktogramech byly z tabulky 5 vypuštěny.

Tabulka 5 Polohy a intenzity hlavních vrcholů v rentgenovém práškovém difraktogramu z obr. 5.

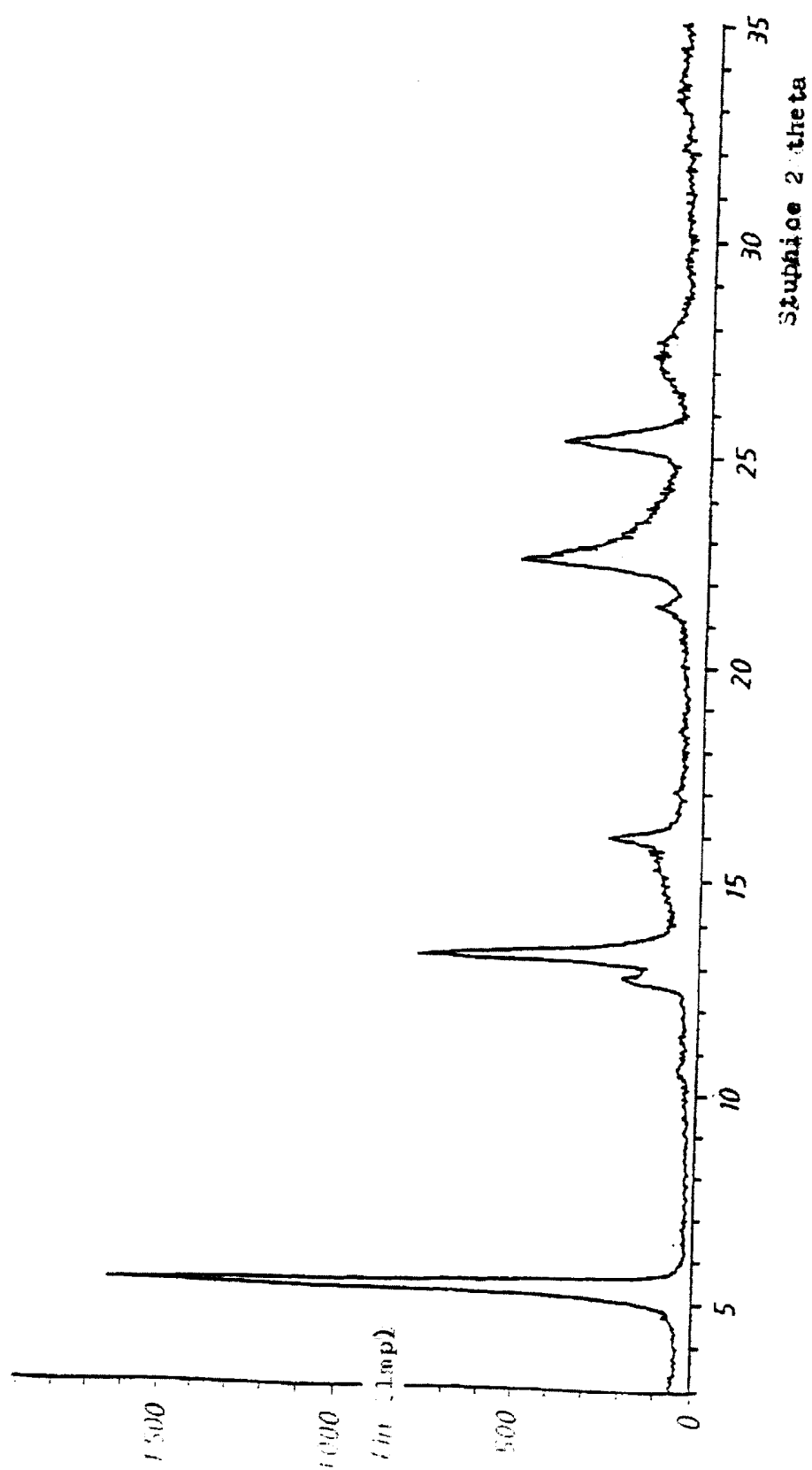
Hodnota d (nm)	Relativní intenzita
0,290	s
0,341	s
0,390	s
0,413	s
0,479	vs
0,500	vs
0,54	vs
0,57	s
0,63	s
0,68	s
0,78	s
0,84	vs
1,08	s
1,22	s
1,51	vs

PATENTOVÉ NÁROKY

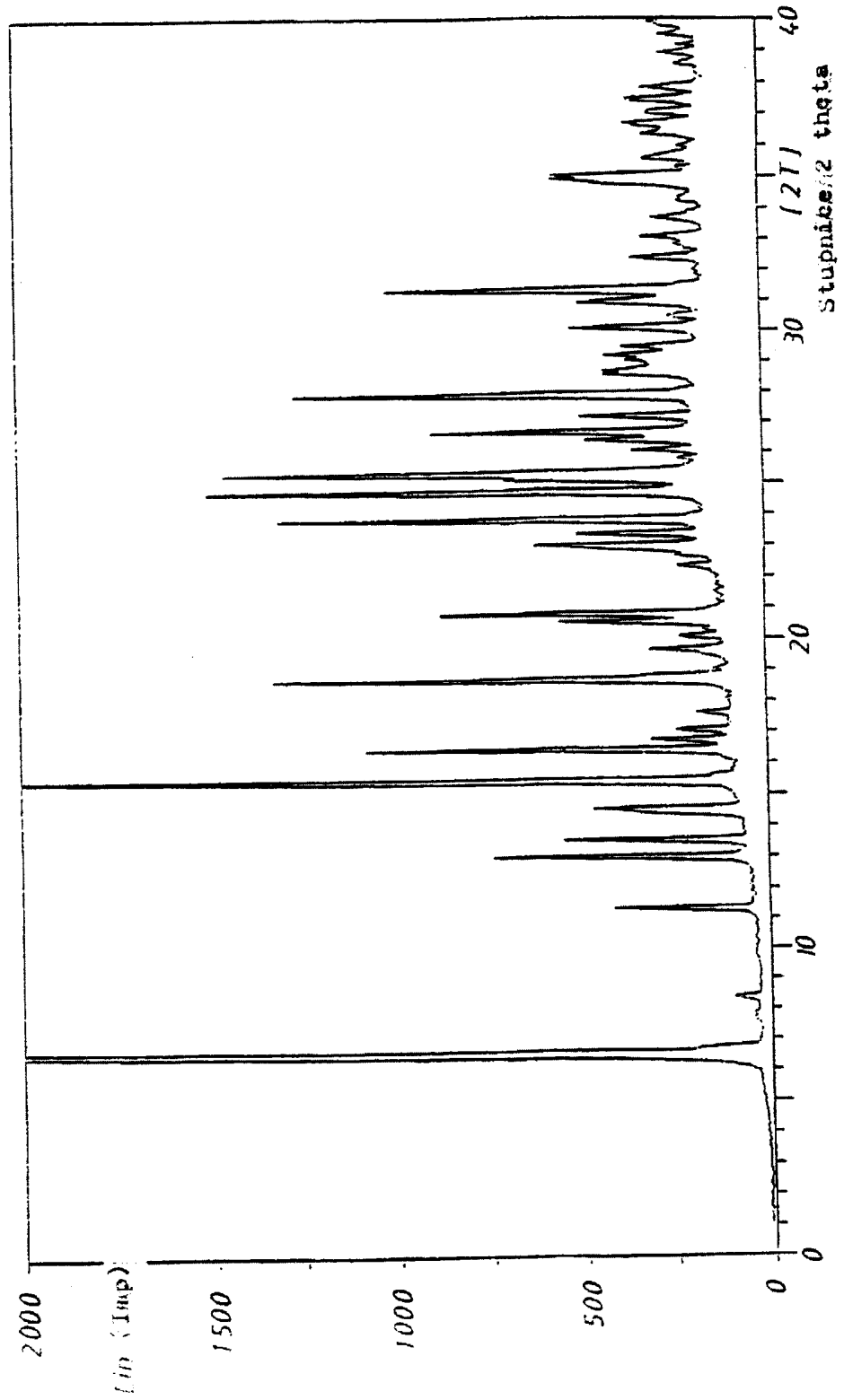
- 5 1. Způsob přípravy trihydrátu hořečnaté soli S-omeprazolu, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje tyto kroky:
 - a) smísení draselné soli S-omeprazolu s organickým rozpouštědlem,
 - 10 b) převedení draselné soli S-omeprazolu na odpovídající hořečnatou sůl S-omeprazolu zpracováním této draselné soli se zdrojem hořčíku,
 - c) srážení hořečnaté soli S-omeprazolu přidavkem nevodného rozpouštědla,
 - d) oddělení obdržené hořečnaté soli S-omeprazolu,
 - e) zpracování obdržené hořečnaté soli S-omeprazolu s vodou a
 - 15 f) oddělení a vysušení trihydrátu hořečnaté soli S-omeprazolu takto získaného.
2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedeným organickým rozpouštědlem použitým v kroku a) je methanol.
- 20 3. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 a 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že nevodným rozpouštědlem použitým v kroku c) je aceton.
4. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že kroky a) až e) jsou nahrazeny jedním krokem
 - 25 i) převedení draselné soli S-omeprazolu na odpovídající hořečnatou sůl S-omeprazolu zpracováním této draselné soli se zdrojem hořčíku ve vodě.
5. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zdrojem hořčíku použitým v kroku b) nároků 1 až 3 nebo kroku i) nároku 4 je síran hořečnatý.
- 30 6. Způsob přípravy draselné soli S-omeprazolu pro použití v kroku a) ve kterémkoliv z nároků 1 až 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje následující kroky:
 - a) oxidace 5 methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]thio]-1H-benzimidazolu na S-omeprazol v organickém rozpouštědle,
 - 35 b) převedení získaného S-omeprazolu na odpovídající draselnou sůl S-omeprazolu zpracováním S-omeprazolu se zdrojem draslíku,
 - c) oddělení takto obdržené draselné soli S-omeprazolu.
7. Způsob podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uvedeným organickým rozpouštědlem použitým v kroku a) je toluen.
- 40 8. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 6 a 7, **v y z n a č u j í s e t í m**, že uvedeným zdrojem draslíku použitým v kroku b) je methanolvý roztok methoxidu draselného nebo methanolvý roztok hydroxidu draselného.
- 45 9. Draselná sůl S-omeprazolu připravená podle nároku 6, charakterizovaná následujícími hlavními vrcholy v rentgenovém práškovém difraktogramu:

hodnota d (nm)	Relativní intenzita	hodnota d (nm)	Relativní intenzita
1,36	vs	0,352	m
1,06	vw	0,342	w
0,78	m	0,338	w
0,68	m	0,334	m
0,65	m	0,328	w
0,62	w	0,320	m
0,61	m	0,312	w
0,58	s	0,306	w
0,54	m	0,303	w
0,53	w	0,297	w
0,52	w	0,293	vw
0,50	vw	0,289	w α 1 = 0,154060 nm
0,475	m	0,285	m
0,471	w	0,276	w
0,452	w	0,271	vw
0,442	w	0,266	vw
0,432	w	0,258	w
0,427	m	0,257	w
0,398	vw	0,256	w
0,392	w	0,252	vw
0,389	w	0,247	vw
0,387	w	0,245	vw
0,381	w	0,243	vw
0,374	m	0,240	vw
0,360	m	0,238	vw
0,355	m	0,231	vw

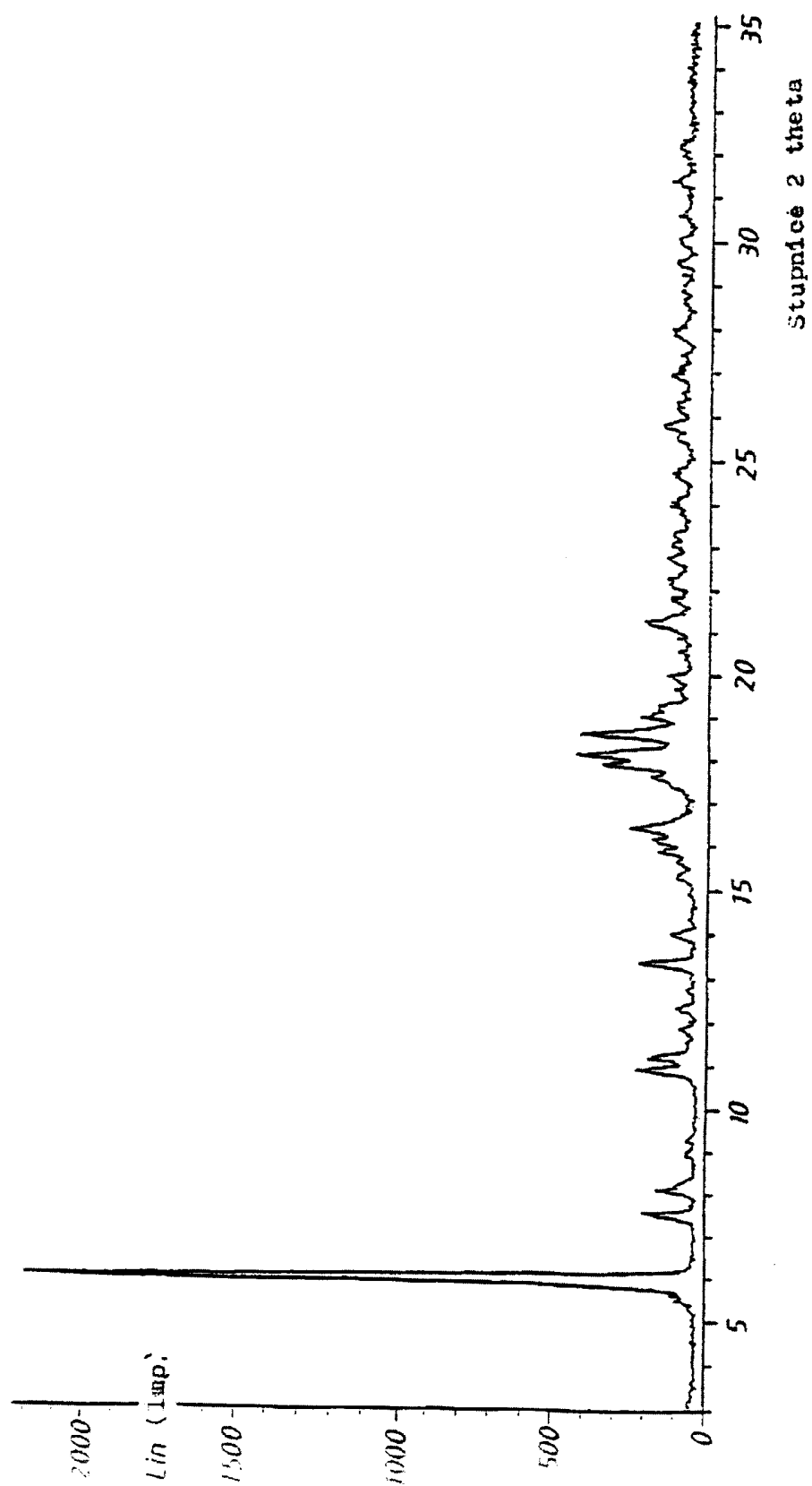
obr. 1



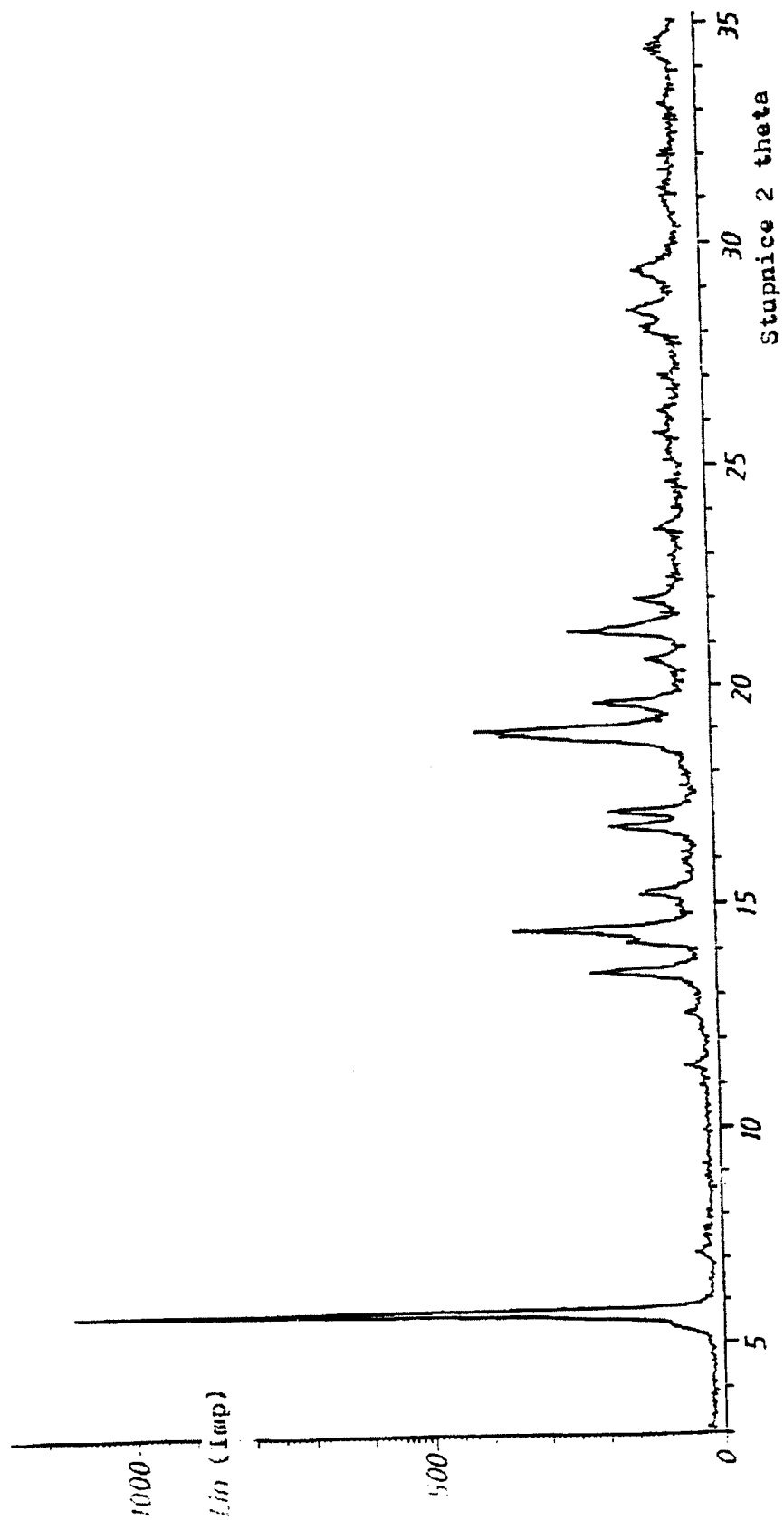
obr. 2



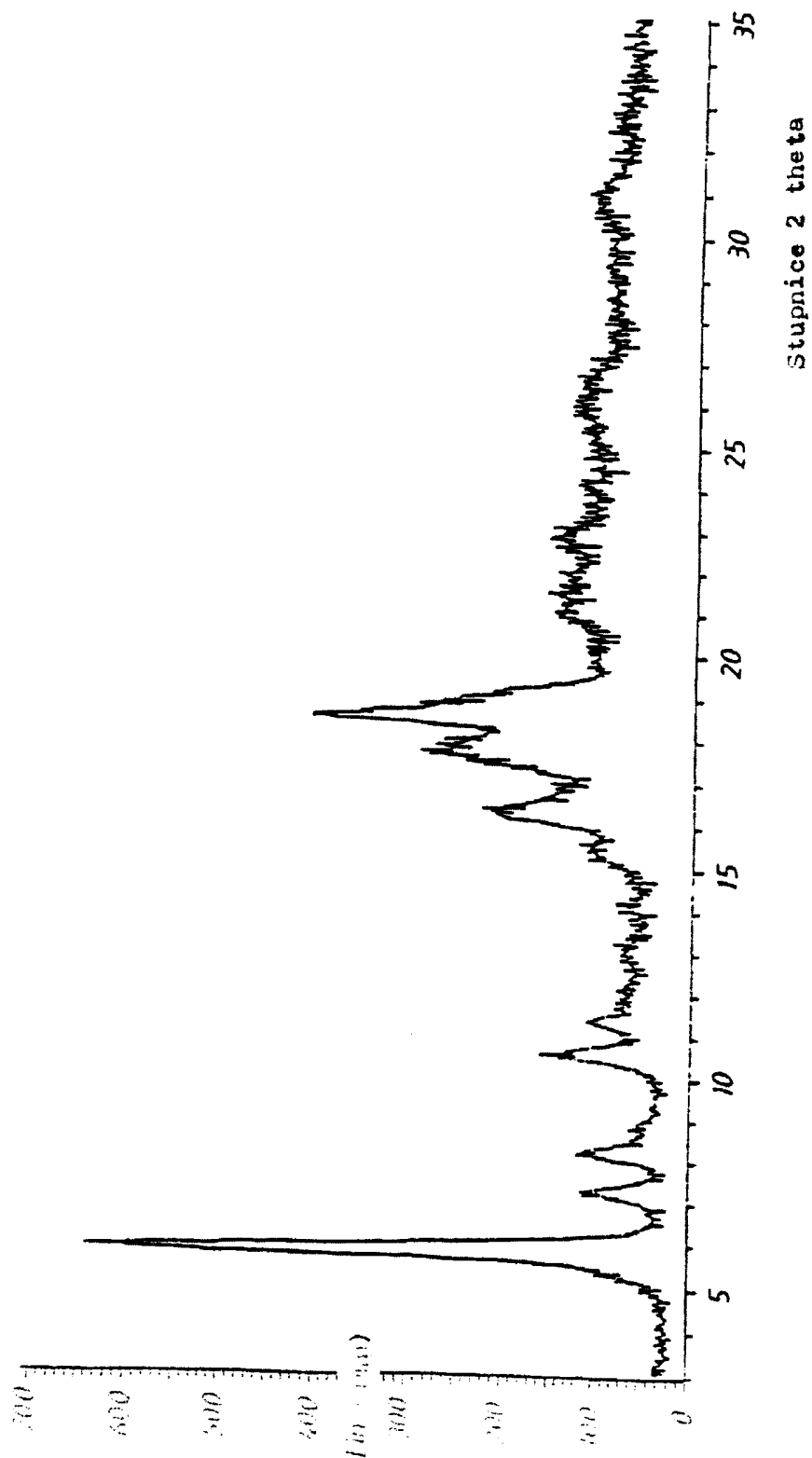
obr. 3



obr. 4



obr. 5



Konec dokumentu