



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 23 154 T2 2006.06.22

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 206 466 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 23 154.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US00/23363

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 959 404.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 01/014367

(86) PCT-Anmeldetag: 25.08.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 01.03.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 22.05.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 12.10.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 22.06.2006

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: C07D 401/12 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

150878 P 26.08.1999 US  
519976 07.03.2000 US

(73) Patentinhaber:

aaiPharma Inc., Wilmington, N.C., US

(74) Vertreter:

Freischem und Kollegen, 50667 Köln

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

WHITTLE, R., Robert, Wilmington, US; SANCILIO, D., Frederick, Wilmington, US; STOWELL, Walker, Grayson, Wilmington, US; JENKINS, John, Douglas, West Windsor, US; WHITTALL, Linda, Wilmington, US; MEYER, Alan, Glenn, Wilmington, US; FONTANA, Steven,A, Wilmington, US

(54) Bezeichnung: ALKOXY-SUBSTITUIERTE BENZIMIDAZOLVERBINDUNGEN , DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND IHRE VERWENDUNG

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 eingelebt, 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**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein neue pharmazeutisch aktive Verbindungen, Zusammensetzungen, welche diese enthalten, pharmazeutische Zubereitungen derselben, Verfahren zu deren Herstellung und Verfahren zu deren Verwendung.

**[0002]** Verschiedene Verbindungen, die zur Hemmung der Magensäuresekretion verwendet wurden, sind im Stand der Technik bekannt und schließen eine Klasse von Benzimidazol-substituierten Verbindungen ein, wobei eine von diesen Omeprazol ist. Omeprazol ist gegenwärtig kommerziell in der Zubereitung PRILOSEC® erhältlich. Insbesondere das US-Patent Nr. 4255431 schlägt solche Benzimidazol-substituierten Verbindungen vor, die allgemein durch die Formel (III) in dem '431-Patent beschrieben werden, die angeblich Omeprazol umfasst.

**[0003]** Verschiedene Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen werden auch in dem '431-Patent vorgeschlagen.

**[0004]** Das europäische Patent Nr. 0 124 495 B1 schlägt verschiedene Omeprazol-Salze vor, und zwar alkalische Salze der Formel (I) in der '495-Referenz, welche Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumsalze einschließen, gemeinsam mit Verfahren zur Herstellung der Salze. Die Verfahren zur Bildung dieser Salze können die Verwendung einer Hydroxid-, Alkoxid- oder Aminbase oder Kationenaustausch unter Verwendung eines Metallsalzes einschließen.

**[0005]** P. Erlandsson et al., J. Chromatography, 532 (1990) Seiten 305–319, schlagen die Trennung der (–)- und (+)-Enantiomere von Omeprazol unter Verwendung chromatographischer Techniken vor. In dieser Veröffentlichung wird vorgeschlagen, dass die Trennung in präparativem Maßstab unter Verwendung einer Cellulose-basierten chiralen Phase, z. B. Trisphenyl-Carbamoyl-Cellulose, aufgezogen auf 3-Aminopropyl-Kieselgel, stattfindet. Es wird anerkannt, dass andere Schemata und Verfahren für diese Trennung zur Verfügung stehen.

**[0006]** Die PCT-Publikation Nr. WO 94/27988 schlägt Salze der einzelnen Omeprazol-Isomere und Verfahren zu deren Herstellung vor. Das Verfahren schließt die Trennung der beiden Stereoisomere einer Diasteromer-Mischung einer Acyloxymethyl-substituierten Benzimidazol-Verbindung ein, die durch die in dieser veröffentlichten Anmeldung dargelegten Formel (IV) beschrieben wird, gefolgt von der Solvolyse jedes abgetrennten Diastereomers in einer alkalischen Lösung. Salze der einzelnen Enantiomere werden gebildet und durch Neutralisation wässriger Lösungen der Salze der einzelnen Omeprazol-Enantiomere mit einem Neutralisationsmittel isoliert.

**[0007]** Die PCT-Publikation Nr. WO 96/02535 schlägt ein Verfahren zur enantioselektiven Synthese einzelner Omeprazol-Enantiomere oder dessen alkalischer Salze vor. Das Verfahren wendet ein Oxidationsmittel und einen chiralen Titankomplex an, der eine Titan-(IV)-Verbindung einschließen kann.

**[0008]** Die PCT-Publikation Nr. WO 98/54171 schlägt des Magnesiumsalz des (–)-Enantiomers von Omeprazol vor. Die '171-Publikation schlägt auch ein Verfahren zur Synthese des obigen Magnesiumsalzes, wie auch des Kaliumsalzes von (–)-Omeprazol, das als geeignetes Intermediat zur Herstellung des Magnesiumsalzes verwendet werden kann. Es wird gelehrt, dass das Kaliumsalz bei der Behandlung von Gastrointestinalerkrankungen nützlich ist.

**[0009]** Das US-Patent Nr. 5039806 offenbart die Synthese verschiedener Derivate von Omeprazol und deren Verwendung in pharmazeutischen Zusammensetzungen, welche als gastrointestinale Cytoprotektiva und als Hemmer von Magensäuresekretion bei Säugetieren wirksam sind.

**[0010]** Die PCT-Publikation Nr. WO 95/32957 lehrt die Synthese neuer, optisch reiner Ethoxycarbonyloxy-methyl-substituierter Derivate von Omeprazol und deren Verwendung in pharmazeutischen Zubereitungen, die für die Hemmung der Magensäuresekretion bei Säugetieren nützlich sind.

**[0011]** Das US-Patent Nr. 5693818 schlägt Verfahren vor zur Synthese optisch reiner Natrium-, Magnesium-, Lithium-, Kalium-, Calcium- und tertiärer Ammoniumsalze der (–)- und (+)-Enantiomere von Omeprazol und die Verwendung dieser Verbindungen in pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung von Krankheiten bei Säugetieren, die mit Magensäure in Zusammenhang stehen.

**[0012]** Das US-Patent Nr. 5386032 von Brändström schlägt ein verbessertes Verfahren zur Synthese von

Omeprazol vor, welches die Umsetzung von 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl-thio]-1H-benzimidazol mit m-Chlorperoxybenzoësäure in einer Methylenechloridlösung einschließt.

**[0013]** Die Lehren bezüglich der Verfahren zur Herstellung von Omeprazol, wie es in diesen Referenzen bezeichnet wird, dessen Salzen, dessen Enantiomeren und Salzen der Enantiomere, wie auch Zubereitungen, welche diese Verbindungen einschließen können, stützen sich alle darauf, dass die chemische Struktur von Omeprazol sorgfältig bestimmt wurde und die Verbindung oder die Verbindungen, auf die Bezug genommen wird, entsprechend unter Verwendung der Verfahren, auf die verwiesen wird, hergestellt werden. Genauer gesagt, wurde in der Literatur ausdrücklich angegeben, dass sich im Omeprazol, einer racemischen Mischung und einem optisch reinen Omeprazol-Isomer, das als Esomeprazol oder S-Omeprazol bezeichnet wird, eine Methoxygruppe in der 5-Position am Benzimidazolring befindet. Die Anmelder haben nun überraschenderweise die Komplexität von Omeprazol und die relative Bioaktivität jedes seiner bisher unentdeckten und nicht offensichtlichen Eigenschaften entdeckt. Genauer gesagt, haben die Anmelder bestätigt, dass die Verfahren im Stand der Technik weder eine einzige Verbindung ergeben, die eine Methoxygruppe in der 5-Position des Benzimidazolrings besitzt, wie man bisher gelehrt hat, noch dass alle Verfahren im Stand der Technik zu einheitlichen Ergebnissen führen. Tatsächlich ist entdeckt worden, dass Omeprazol, wie man es gewöhnlich bezeichnet, als Wirkstoff-Rohmaterial (in seinem festen Zustand) in Form von zwei pharmazeutisch aktiven Verbindungen vorliegt, welche die Methoxygruppe am Benzimidazolring in den 6- und 5-Positionen besitzen. Zusätzlich haben die Anmelder die Anwesenheit einer zweiten chiralen Position an der Pyridin-Ringebene in jeder der beiden Verbindungen entdeckt, so dass jede Verbindung zwei Stellungsisomere und vier Diastereomere besitzt. Deshalb stellt die vorliegende Erfindung diese Einzelverbindungen, gemeinsam mit jeglichen Salzen, Hydraten, Solvaten, deren Kombinationen und deren Polymorphen, und Verfahren zu deren Herstellung, die nicht im Stand der Technik gelehrt oder vorgeschlagen werden, pharmazeutische Zubereitungen der Verbindungen, Zusammensetzungen und erfindungsgemäße Komplexe und Verfahren zu deren Verwendung bereit.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0014]** Die vorliegende Erfindung stellt allgemein Verbindungen bereit, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, Zusammensetzungen von Verbindungen, welche durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, welche gewöhnlich teilweise oder vollständig kokristallisiert sind, ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder Kombinationen solcher Verbindungen und Zusammensetzungen und deren Komplexe. Es werden auch individuelle Diasteromere der Obigen und Kombinationen solcher Diasteromere bereitgestellt. Die Erfindung stellt auch Zusammensetzungen und pharmazeutische Zubereitungen der Obigen bereit. Verfahren zur Herstellung der Obigen werden auch durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt.

**[0015]** Genauer gesagt, betrifft die vorliegende Entdeckung neue Verbindungen, insbesondere erfindungsgemäße Verbindungen, die einen Methoxy-Rest an der 6-Position des Benzimidazolrings besitzen, und Zusammensetzungen, die Verbindungen umfassen, welche Methoxygruppen an den 5- beziehungsweise 6-Positionen besitzen. Es ist unerwartet, dass diese individuellen Verbindungen in festem Zustand und weiterhin in kokristalliner Form vorliegen. Verhältnisse der obigen Isomere können manipuliert werden und es werden auch neue Verbindungen bereitgestellt, die eine Unmenge von Verhältnissen von Diasteromeren solcher Verbindungen umfassen. Diese alle werden nachstehend detaillierter beschrieben.

**[0016]** Die Erfindung stellt auch Verfahren zur Verabreichung solcher Verbindungen, Zusammensetzungen und von erfindungsgemäßen Komplexen an ein Säugetier bereit, das einer Behandlung bedarf, gewöhnlich zur Behandlung von Krankheiten, die in Zusammenhang mit Magensäure stehen.

**[0017]** Wie hierin verwendet, beziehen sich die Pluralförderungen der Begriffe Salze, Solvate, Hydrate und dergleichen, sowohl auf Singular als auch auf Plural, z. B. ein einzelnes Salz, mehrere Salze, ein einzelnes Solvat, mehrere Solvate, ein einzelnes Hydrat, mehrere Hydrate und dergleichen und auf Kombinationen der Begriffe.

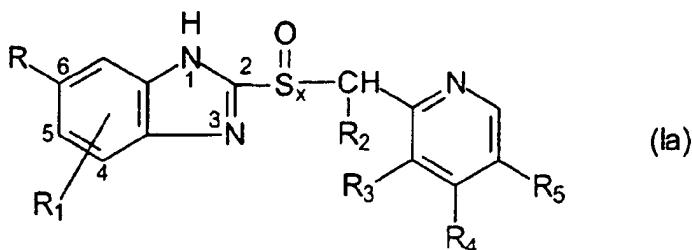
**[0018]** Diese und andere Aspekte der Erfindung werden hierin detaillierter dargelegt.

#### Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsbeispiele

**[0019]** Die Erfindung wird hierin nachfolgend, unter Bezugnahme auf ihre bevorzugten Ausführungsbeispiele detaillierter beschrieben. Diese Ausführungsbeispiele werden jedoch dargelegt, um die Erfindung zu veranschaulichen und sind nicht als deren Begrenzung zu betrachten, wobei die Erfindung durch die Ansprüche definiert wird.

**[0020]** In einem Aspekt betrifft die Erfindung eine Verbindung, die durch die unten dargelegte Formel (Ia) repräsentiert wird. Die Anmelder haben überraschenderweise entdeckt, dass diese Verbindung, in festem Zustand, im Stand der Technik nicht gelehrt oder vorgeschlagen worden ist. Zusätzlich ist unerwarteterweise entdeckt worden, dass diese neu entdeckte Verbindung in festem Zustand zwei verschiedene chirale Orte besitzt: (1) ein Chiralitätszentrum an der Sulfoxidgruppe und (2) eine Chiralitätsebene, die sich an der Pyridinal-Gruppe einer solchen Verbindung befindet. Genauer gesagt, ist weiterhin entdeckt worden, dass wenn R<sub>4</sub> Alkoxy oder ein anderer geeigneter Substituent ist, eine solche Gruppe durch sterische Hinderung der beiden Substituenten, die sich in den R<sub>3</sub>- und R<sub>5</sub>-Positionen befinden, vorausgesetzt, dass R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> nicht Wasserstoff sind, in einer festgelegten Konfiguration fixiert ist, gewöhnlich senkrecht zur Pyridin-Ebene. Die fixierte Orientierung dieses Substituenten, bevorzugt Methoxy, in festem Zustand, führt zu einer Chiralitätsebene, wobei sich Teile davon oder alle diese Substituenten, bevorzugt die Methylsubstituenten solcher bevorzugter Methoxygruppe, entweder oberhalb oder unterhalb der unsymmetrischen chiralen Pyridin-Ebene befinden. Jedoch ist der R<sub>4</sub>-Alkoxy substituent von Verbindungen, die durch die hierin angegebenen Formeln Ia und Ib repräsentiert werden, in Lösung nicht notwendigerweise in einer solchen Orientierung fixiert.

**[0021]** Die durch Formel (Ia) repräsentierte Verbindung ist wie folgt



worin:

S<sub>x</sub> ein chirales Schwefelatom repräsentiert, das wenigstens eines der Diasteromere umfasst, die durch S<sub>xa</sub> und S<sub>xb</sub> repräsentiert werden, worin S<sub>xa</sub> das (-)-Enantiomer und S<sub>xb</sub> das (+)-Enantiomer ist;

R Alkoxy ist;

R<sub>1</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Carboalkoxy, Alkoxy und Alkanoyl;

R<sub>2</sub> Wasserstoff oder Alkyl ist und

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gleich oder verschieden sein können und jeweils ausgewählt sind der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy und Alkoxyalkoxy,

worin wenn R<sub>4</sub> Alkoxy ist und weder R<sub>3</sub> noch R<sub>5</sub> Wasserstoff sind, der Alkylsubstituent einer solchen Gruppe ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus wenigstens einem der Enantiomere, die durch R<sub>4q</sub> und R<sub>4z</sub> repräsentiert werden, worin R<sub>4q</sub> das (-)-Enantiomer ist und oberhalb der Chiralitätsebene liegt und R<sub>4z</sub> das (+)-Enantiomer ist und unterhalb der Chiralitätsebene liegt;

oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen dieser Verbindung(en), welche durch Formel (Ia) repräsentiert werden.

**[0022]** In einem Ausführungsbeispiel sind alle R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, und R<sub>5</sub> nicht Wasserstoff. In einem anderen Ausführungsbeispiel ist, wenn zwei von R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> Wasserstoff sind, der Dritte nicht Methyl. Die durch Formel (Ia) repräsentierte Verbindung liegt bevorzugt in festem Zustand vor.

**[0023]** Der Begriff "Alkoxy" bezieht sich bevorzugt auf Alkoxygruppen, welche bis zu 5 Kohlenstoffatome haben, stärker bevorzugt bis zu 3 Kohlenstoffatome, wie zum Beispiel Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder Isopropoxy.

**[0024]** Der Begriff "Carboalkoxy" bezieht sich bevorzugt auf Carboalkoxygruppen, die bis zu 5 Kohlenstoffatome haben, wie zum Beispiel Carbomethoxy, Carboethoxy, Carbopropoxy und Carbobutoxy.

**[0025]** Der Begriff "Alkoxyalkoxy" bezieht sich bevorzugt auf Alkoxyalkoxygruppen, die bis zu 5 Kohlenstoffatome haben, wie zum Beispiel Methoxymethoxy, Ethoxyethoxy und dergleichen. Methoxyethoxy und dergleichen sind auch von dieser Definition umfasst.

**[0026]** Der Begriff "Alkyl" bezieht sich bevorzugt auf Alkylgruppen, die bis zu 7 Kohlenstoffatome haben, stärker bevorzugt bis zu 4 Kohlenstoffatome, und sie werden deshalb bevorzugt ausgewählt aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl oder Isobutyl.

**[0027]** Der Begriff "Halogen" bezieht sich auf Chlor, Brom, Fluor oder Iod.

**[0028]** Der Begriff "Alkanoyl" bezieht sich bevorzugt auf Alkanoylgruppen, die bis zu 4 Kohlenstoffatome haben. Beispiele schließen Formyl, Acetyl und Propionyl ein.

**[0029]** In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel ist R Methoxy, R<sub>1</sub> Wasserstoff, R<sub>2</sub> Wasserstoff, R<sub>3</sub> Methyl, R<sub>4</sub> Methoxy und R<sub>5</sub> Methyl.

**[0030]** Die Anmelder merken an, dass in der gesamten provisorischen Anmeldung ("provisional application"), deren Priorität in Anspruch genommen wird, der R<sub>i</sub>-Substituent so bezeichnet wurde, als befände er sich in der 4-Position der Verbindung, die durch Formel (la) repräsentiert wird. Für die Zwecke der vorliegenden Anmeldung wird der Benzimidazolring derart nummeriert, dass sich der R<sub>i</sub>-Substituent der Verbindung der Formel (la) in der 6-Position befindet. Der Sinn dieser Änderung der Nummerierung ist es, besser der allgemein akzeptierten chemischen Nomenklatur zu entsprechen und hat keinen Einfluss auf die Lage von Substituenten der Verbindungen, die in der provisorischen Anmeldung oder hierin beschrieben werden.

**[0031]** In verschiedenen erfindungsgemäßen Ausführungsbeispielen, können die durch Formel (la) repräsentierten Verbindungen in Form verschiedener individueller Diasteromere vorliegen, einschließlich beispielsweise:

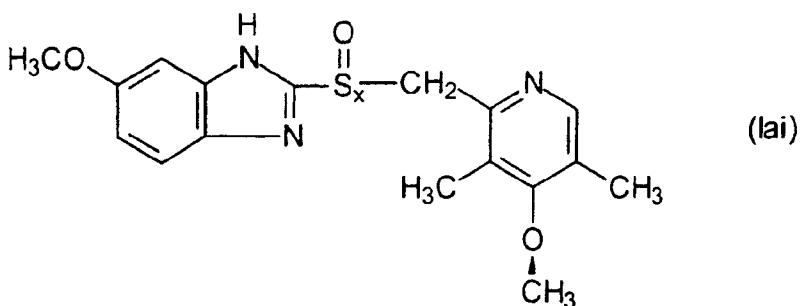
- (a) S<sub>xa</sub>-R<sub>4q</sub>;
- (b) S<sub>xa</sub>-R<sub>4z</sub>;
- (c) S<sub>xb</sub>-R<sub>4q</sub> und
- (d) S<sub>xb</sub>-R<sub>4z</sub>,

oder deren pharmazeutisch verträgliche Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen. Diese Beschreibungen werden bereitgestellt, um eine Unterscheidung der verschiedenen Stereoisomere (Diasteromere) im gesamten Dokument zu ermöglichen, und repräsentieren die folgenden in chemischer Standardnomenklatur:

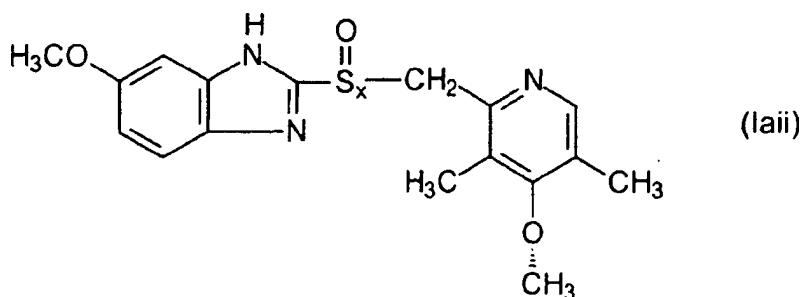
- (a) S<sub>xa</sub>-R<sub>4q</sub>, (S)-(S), oder (–)(–);
- (b) S<sub>xa</sub>-R<sub>4z</sub>, (S)-(R), oder (–)(+);
- (c) S<sub>xb</sub>-R<sub>4q</sub>, (R)-(S), oder (+)(–) und
- (d) S<sub>xb</sub>-R<sub>4z</sub>, (R)-(R), oder (+)(+).

**[0032]** Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, bezieht sich der Begriff "Enantiomer" auf Diasteromerenpaare, die nicht miteinander zur Deckung zu bringende Spiegelbilder voneinander sind. Der Begriff "Enatiomerenpaar", wie er hierin erwähnt wird, bezieht sich auf Enantiomere, die eine racemische Mischung erzeugen. Beispiele von Enatiomerenpaaren schließen ein: (1) S-S und R-R und (2) S-R und R-S der Verbindungen der Formeln (la) und/oder (lb). Der Begriff "(–)-Enantiomer" kann jedes der Diasteromere S-S oder S-R und deren Paare umfassen. Der Begriff "(+)-Enantiomer" kann jedes der Diasteromere R-R und R-S und deren Paare umfassen.

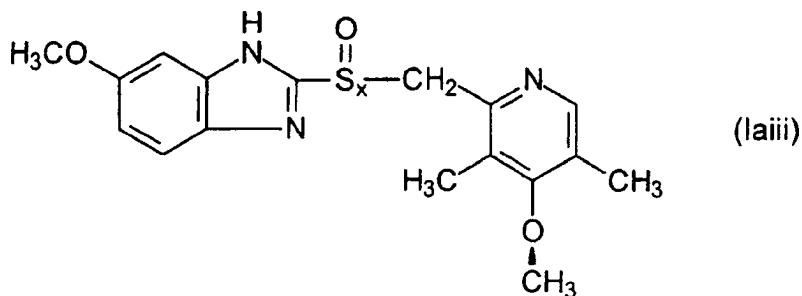
**[0033]** Bevorzugte Ausführungsbeispiele verschiedener Spezies der Verbindung, die durch Formel (la) repräsentiert werden, werden durch die Formeln (la*i*), (la*ii*), (la*iii*) und (la*iv*) repräsentiert:



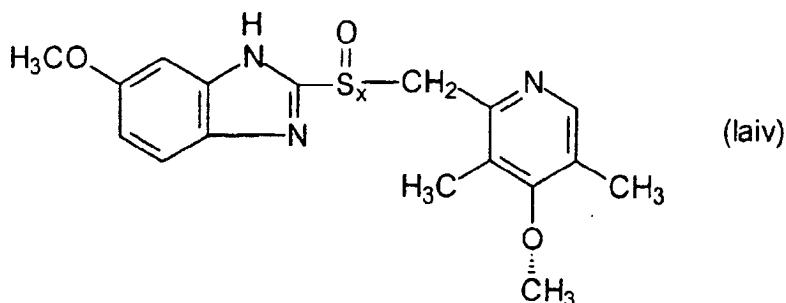
worin S<sub>x</sub> S<sub>xa</sub> ist oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen dieser Verbindung, welche durch Formel (la*i*) repräsentiert werden;



worin  $S_x S_{xa}$  ist oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen dieser Verbindung, welche durch Formel (Ia(ii)) repräsentiert werden;



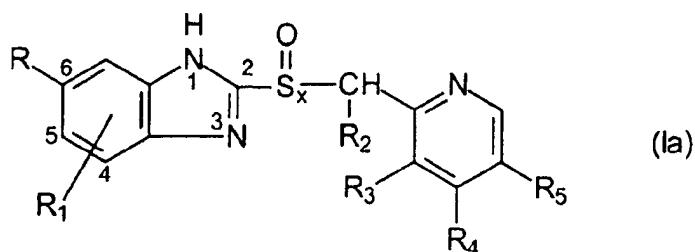
worin  $S_x S_{xb}$  ist, oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen dieser Verbindung, welche durch Formel (Ia(iii)) repräsentiert werden und



worin  $S_x S_{xb}$  ist, oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen dieser Verbindung, welche durch Formel (Ia(iv)) repräsentiert werden.

**[0034]** Die obigen Verbindungen können gemäß verschiedener Verfahren hergestellt werden, einschließlich jener die hierin detaillierter dargelegt werden. Es können auch andere Verfahren eingesetzt werden.

**[0035]** In einem anderen Aspekt betrifft die Erfindung eine Zusammensetzung, die zwei oder mehr Verbindungen umfasst, die durch die hierin dargelegte Formel (Ia) repräsentiert werden. Insbesondere, und wie hierin detaillierter diskutiert wird, stellen die Anmelder eine Kombination aus jedweden der vier Diasteromere in variierenden Mengenverhältnissen bereit.



worin:

$S_x$  ein chirales Schwefelatom repräsentiert, das wenigstens eines der Enantiomere umfasst, die durch  $S_{xa}$  und  $S_{xb}$  repräsentiert werden, worin  $S_{xa}$  das (-)-Enantiomer und  $S_{xb}$  das (+)-Enantiomer ist;

R Alkoxy ist;

R<sub>1</sub> ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Carboalkoxy, Alkoxy und Alka-

noyl;

$R_2$  Wasserstoff oder Alkyl ist und

$R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  gleich oder verschieden sein können und jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy und Alkoxyalkoxy,

worin wenn  $R_4$  Alkoxy ist und weder  $R_3$  noch  $R_5$  Wasserstoff sind, der Alkylsubstituent einer solchen Alkoxygruppe ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus wenigstens einem der Enantiomere, die durch  $R_{4q}$  und  $R_{4z}$  repräsentiert werden, worin  $R_{4q}$  das (-)-Enantiomer ist und oberhalb der Chiralitätsebene liegt, und  $R_{4z}$  das (+)-Enantiomer ist und unterhalb der Chiralitätsebene liegt;

oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen dieser Verbindungen, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden.

**[0036]** Die Zusammensetzungen aus zwei oder mehr Verbindungen können verschiedene Mengen der Enantiomere  $S_{xa}$ ,  $S_{xb}$ ,  $R_{4q}$  und  $R_{4z}$  enthalten. Verfahren zur Herstellung der verschiedenen Enantiomere und Diasteromere werden hierin dargelegt. In einem Ausführungsbeispiel liegt zum Beispiel jedes der Diastereomere, die durch  $S_{xa}$  und  $S_{xb}$  repräsentiert werden, in den Verbindungen, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, in einem Bereich von ungefähr 0 Prozent (Gewicht/Gewicht) bis ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) vor, so dass der Gesamtprozentsatz der Summe aus  $S_{xa}$  und  $S_{xb}$  ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) entspricht. In einem anderen Ausführungsbeispiel liegt jedes der Enantiomere, die durch  $R_{4q}$  und  $R_{4z}$  repräsentiert werden, in einem Bereich von ungefähr 0 Prozent (Gewicht/Gewicht) bis ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) vor, so dass der Gesamtprozentsatz der Summe aus  $R_{4q}$  und  $R_{4z}$  ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) entspricht.

**[0037]** In der obigen Zusammensetzung, kann jede von mindestens zwei Verbindungen gleich oder verschieden sein. Es kann jede Anzahl von Kombinationen individueller Diasteromere oder deren Kombinationen von Verbindungen, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, in der Zusammensetzung vorliegen. Beispiele solcher Diasteromere sind die folgenden:

$S_{xa}-R_{4q}$ ,  $S_{xa}-R_{4z}$ ,  $S_{xb}-R_{4q}$  und  $S_{xb}-R_{4z}$  oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen der Verbindungen, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden.

**[0038]** In verschiedenen Ausführungsbeispielen können die obigen Diasteromere oder deren Kombinationen derart vorliegen, dass die die Zusammensetzung eine racemische Mischung bildet. In anderen Ausführungsbeispielen können die Diasteromere derart vorliegen, dass die Zusammensetzung keine racemische Mischung bildet.

**[0039]** In einem Ausführungsbeispiel sind die Diasteromere jeder der Verbindungen, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, in der Zusammensetzung  $S_{xa}-R_{4q}$  und  $S_{xb}-R_{4z}$  oder deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen der Verbindung, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird. Diese Diasteromere können in Mengen vorliegen, so dass die Zusammensetzung eine racemische Mischung bildet, oder alternativ können diese Diasteromere in Mengen vorliegen, so dass die Zusammensetzung keine racemische Mischung bildet. In einem anderen Ausführungsbeispiel kann die Zusammensetzung, die  $S_{xa}-R_{4q}$  und  $S_{xb}-R_{4z}$  oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen der Verbindungen, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, im Wesentlichen frei von Verbindungen sein, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, welche die Diasteromere  $S_{xa}-R_{4z}$  und  $S_{xb}-R_{4q}$  besitzen. Wenn er in Bezugnahme auf individuelle Diasteromere im Rahmen dieses Dokuments verwendet wird, bedeutet der Begriff "im Wesentlichen frei", dass eine Zusammensetzung, die erfindungsgemäße Verbindungen umfasst, welche solche spezifizierten Diasteromere und Diasteromerenpaare enthält, nicht mehr als eine Konzentration von ungefähr 5 Prozent an Verbindungen enthält, die nicht-spezifizierte Diasteromere oder Diasteromerenpaare besitzen. In einem Ausführungsbeispiel beispielsweise werden Verbindungen, welche diese Diasteromere ( $S_{xa}-R_{4q}$  und  $S_{xb}-R_{4z}$ ) besitzen, üblicherweise Zusammensetzungen in kristalliner Form bilden, die frei oder noch typischer im Wesentlichen frei von Verbindungen sind, welche die Diastereomere von  $S_{xa}-R_{4z}$  und  $S_{xb}-R_{4q}$  besitzen.

**[0040]** In einem anderen Ausführungsbeispiel sind die Diasteromere jeder der Verbindungen, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, in der Zusammensetzung  $S_{xa}-R_{4q}$  und  $S_{xa}-R_{4z}$  oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen der Verbindungen, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden. In einem Beispiel dieses Ausführungsbeispiels ist die obige Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Verbindungen, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, die Diasteromere besitzen, welche durch  $S_{xb}-R_{4q}$  und/oder  $S_{xb}-R_{4z}$  repräsentiert werden. üblicherweise liegt diese Zusammensetzung in Form eines Öls vor, das unter Verwendung der hierin nachfolgend gelehrt Technik eine kristalline, gewöhnlich eine mikrokristalline Zusammensetzung bilden kann. Eine solche kristalline Zusammensetzung kann gewöhnlich,

mit signifikanten Schwierigkeiten, mittels verschiedener Techniken gebildet werden, aber es ist bevorzugt ein "Salz" einer solchen Zusammensetzung zu bilden, welches unabhängig oder bevorzugt *in situ* gebildet werden kann, wie hierin nachfolgend beschrieben wird. Im Gegensatz zu den Lehren des Standes der Technik, kann durch Verfahren, die einem Durchschnittsfachmann gewöhnlich bekannt sind, ein Salz der erfindungsgemäßen Verbindungen und Zusammensetzungen gebildet werden, das muss aber nicht der Fall sein, sie können jedoch tatsächlich bisher nicht bekannte und unentdeckte Komplexe bilden, die hierin beschrieben werden. Wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff "Salz" oder "Salze", zusätzlich zu seiner traditionellen Bedeutung im Stand der Technik, auch auf solche Komplexe, außer wenn es hierin anderweitig dargelegt wird.

**[0041]** In einem anderen Ausführungsbeispiel sind die Diasteromere jeder der Verbindungen, die durch Formel (la) repräsentiert werden, in der Zusammensetzung  $S_{xb}\text{-}R_{4z}$  und  $S_{xa}\text{-}R_{4q}$  oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate der Verbindung oder deren Kombinationen, die durch Formel (la) repräsentiert werden. In einem Beispiel dieses Ausführungsbeispiels ist die obige Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Verbindungen, die durch Formel (la) repräsentiert werden, welche Diasteromere besitzen, die durch  $S_{xa}\text{-}R_{4z}$  und/oder  $S_{xa}\text{-}R_{4q}$  repräsentiert werden. Ansonsten kann ein Salz einer solchen Zusammensetzung auch unabhängig oder bevorzugt *in situ* gebildet werden, wie hierin nachfolgend beschrieben wird.

**[0042]** In einem anderen Ausführungsbeispiel ist das Diasteromer jeder der Verbindungen, die durch Formel (la) repräsentiert werden, in der Zusammensetzung  $S_{xa}\text{-}R_{4q}$  oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen der Verbindung, die durch Formel (la) repräsentiert wird. In einem Beispiel dieses Ausführungsbeispiels ist die Zusammensetzung optisch rein. Der Begriff "optisch rein" hat die im Stand der Technik allgemein akzeptierte Bedeutung und schließt auch festgelegte oder ausgewählte Diasteromere und/oder Diasteromerenpaare ein, die im Wesentlichen frei von anderen Verbindungen und/oder Verunreinigungen sind, welche die optische Drehung der Zusammensetzung wesentlichen beeinflussen würden. In einem anderen Beispiel dieses Ausführungsbeispiels ist die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Verbindungen, die durch Formel (la) repräsentiert werden, welche die Diasteromere  $S_{xa}\text{-}R_{4z}$ ,  $S_{xb}\text{-}R_{4q}$  und  $S_{xb}\text{-}R_{4z}$  besitzen.

**[0043]** In einem anderen Ausführungsbeispiel sind die Diasteromere jeder der Verbindungen, die durch Formel (la) repräsentiert werden, in der  $S_{xa}\text{-}R_{4z}$  oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen der Verbindung, die durch Formel (la) repräsentiert wird. In einem Beispiel dieses Ausführungsbeispiels ist die Zusammensetzung optisch rein, wie es hierin definiert wird. In einem anderen Beispiel dieses Ausführungsbeispiels ist die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Verbindungen die durch Formel (la) repräsentiert werden, welche Diasteromere  $S_{xb}\text{-}R_{4q}$  und  $S_{xb}\text{-}R_{4z}$  haben.

**[0044]** In einem anderen Ausführungsbeispiel sind die Diasteromere jeder der Verbindungen, die durch Formel (la) repräsentiert werden, in der Zusammensetzung  $S_{xb}\text{-}R_{4q}$  oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen der Verbindung, die durch Formel (la) repräsentiert werden. In einem Beispiel dieses Ausführungsbeispiels ist die Zusammensetzung optisch rein, wie es hierin bevorzugt definiert wird. In einem anderen Beispiel dieses Ausführungsbeispiels ist die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Verbindungen, die durch Formel (la) repräsentiert werden, welche Diasteromere  $S_{xa}\text{-}R_{4q}$ ,  $S_{xa}\text{-}R_{4z}$  und  $S_{xb}\text{-}R_{4z}$  besitzen.

**[0045]** In einem anderen Ausführungsbeispiel sind die Diasteromere jeder der Verbindungen, die durch Formel (la) repräsentiert werden, in der Zusammensetzung  $S_{xb}\text{-}R_{4z}$  oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen der Verbindung, die durch Formel (la) repräsentiert werden. In einem Beispiel dieses Ausführungsbeispiels ist die Zusammensetzung optisch rein. In einem anderen Beispiel dieses Ausführungsbeispiels ist die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Verbindungen, die durch Formel (la) repräsentiert werden, welche Diasteromere  $S_{xa}\text{-}R_{4q}$ ,  $S_{xa}\text{-}R_{4z}$  und  $S_{xb}\text{-}R_{4q}$  haben.

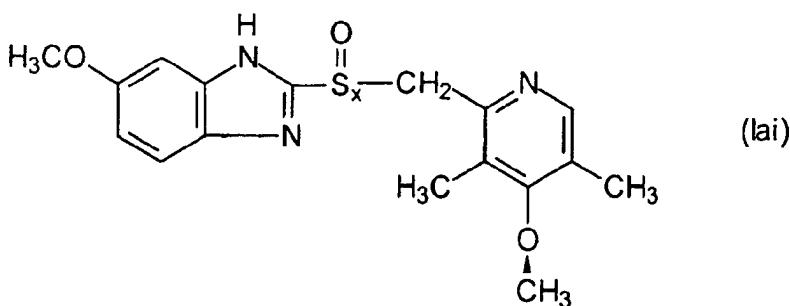
**[0046]** Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die jedes der individuellen Diasteromere umfassen, die durch  $S_{xa}\text{-}R_{4q}$ ,  $S_{xa}\text{-}R_{4z}$ ,  $S_{xb}\text{-}R_{4q}$  und  $S_{xb}\text{-}R_{4z}$  repräsentiert werden, können individuell signifikant größere biologische Aktivität für die Prävention und/oder Behandlung von Krankheitszuständen bereitstellen, die hierin nachfolgend diskutiert werden, als erfindungsgemäße Verbindungen, welche Kombinationen solcher Diasteromere besitzen.

**[0047]** Dementsprechend stellt die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen bereit, welche verbesserte biologische Aktivität/Wirksamkeit (z. B. Hemmung der Magensauresekretionen und demgemäß die Behandlung von Störungen der Magensaure bei Säugetieren, einschließlich Menschen) gegenüber den pharmazeutisch aktiven Verbindungen Omeprazol und Esomeprazol zeigen, wie es gegenwärtig im Stand der Technik be-

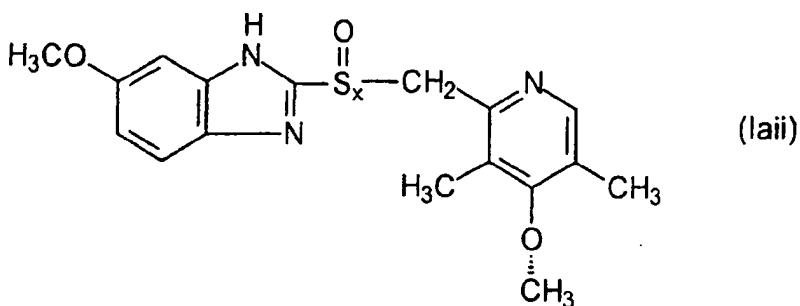
kannt ist, wobei die genannten Zusammensetzungen erfindungsgemäße Verbindungen oder Zusammensetzungen umfassen, welche individuelle Diastereomere besitzen, welche  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ ,  $S_{xb}$ - $R_{4q}$  oder  $S_{xb}$ - $R_{4z}$  oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen umfassen, zur Verwendung als Medikamente bei der Behandlung von Krankheiten bei Säugetieren, die mit Magensäure in Zusammenhang stehen. Es werden auch solche Zusammensetzungen bereitgestellt, worin die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen oder Komplexe, welche diese ausgewählten individuellen Diasteromerenpaare besitzen, im Wesentlichen frei von erfindungsgemäßen Verbindungen sind, welche andere Diasteromerenpaare haben, als die ausgewählten individuellen Diasteromere. Ein bevorzugtes Diasteromer ist  $S_{xa}$ - $R_{4q}$  und ein besonders bevorzugtes Diasteromer ist  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ . Die Erfindung sieht auch die Verwendung von Zusammensetzungen vor, wie sie hierin definiert werden, zur Herstellung von Medikamenten, die für die Behandlung von Krankheiten bei Säugetieren nützlich sind, die mit Magensäure in Zusammenhang stehen.

**[0048]** Zusätzlich stellt die vorliegende Erfindung auch Zusammensetzungen bereit, welche verbesserte biologische Aktivität/Wirksamkeit zeigen, zur Verwendung als Medikamente bei der Behandlung von Krankheiten bei Säugetieren, die in Zusammenhang mit Magensäure stehen, wobei die genannten Verbindungen erfindungsgemäße Verbindungen oder Zusammensetzungen umfassen, welche zwei oder mehr Diasteromere besitzen, die  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ ,  $S_{xa}$ - $R_{4z}$  oder  $S_{xb}$ - $R_{4z}$  umfassen, oder erfindungsgemäße Verbindungen, Zusammensetzungen oder Komplexe, welche ein individuelles Diasteromer besitzen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ ,  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ ,  $S_{xb}$ - $R_{4q}$  und  $S_{xb}$ - $R_{4z}$  oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen. Bereitgestellt werden auch die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen, Zusammensetzungen oder Komplexe, welche die genannten individuellen Diastereomere besitzen, die im Wesentlichen frei von erfindungsgemäßen Verbindungen sind, die andere als die genannten ausgewählten individuellen Diasteromere besitzen, und die Verwendung dieser erfindungsgemäßen Verbindungen, Zusammensetzungen oder Komplexe zur Herstellung eines Medikaments, das zur Behandlung von Krankheiten bei Säugetieren geeignet ist, welche in Zusammenhang mit Magensäure stehen. Die Erfindung sieht auch die Verwendung der hierin beschriebenen Verbindungen für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von mit Magensäure in Zusammenhang stehenden Erkrankungen bei Säugetieren vor.

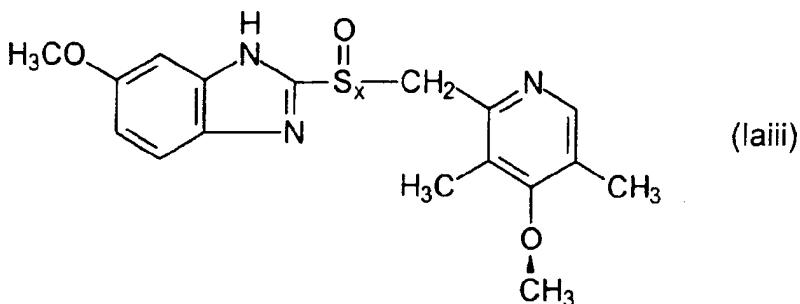
**[0049]** In jedem der obigen Ausführungsbeispiele sind jede der zwei oder mehr Verbindungen, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, wobei jede der Verbindungen gleich oder verschieden sein kann, es sei denn es wird anders vorgegeben, bevorzugt Verbindungen der Formeln, die durch (Iai), (Iaii), (Iaiii) oder (Iaiiv) repräsentiert werden:



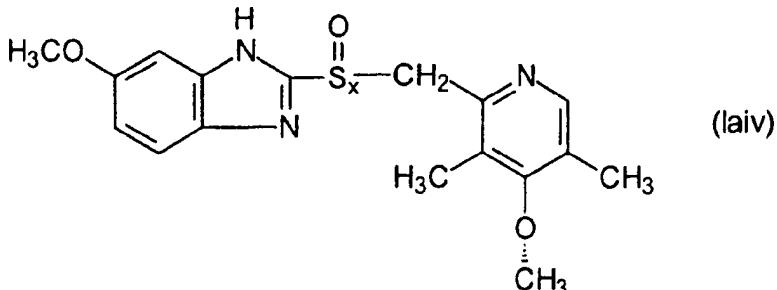
worin  $S_x$   $S_{xa}$  ist oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen der Verbindung, die durch Formel (Iai) repräsentiert wird;



worin  $S_x$   $S_{xa}$  ist oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen der Verbindung, die durch Formel (Iaii) repräsentiert wird;



worin  $S_x$   $S_{xb}$  ist oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen der Verbindung, die durch Formel (Ia(iii)) repräsentiert wird; und

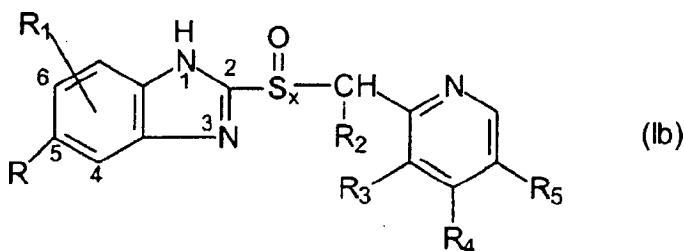


worin  $S_x$   $S_{xb}$  ist oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen der Verbindung, die durch Formel (Ia(iv)) repräsentiert wird. Andere Spezies der Verbindung, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird, können auch für die Zwecke der Erfindung eingesetzt werden.

**[0050]** Jedes der Ausführungsbeispiele, das die Verbindung(en) umfasst, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird beziehungsweise werden, als individuelle Verbindungen oder in Zusammensetzungen und/oder Komplexen der vorliegenden Erfindung, oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen, liegen gewöhnlich, teilweise oder vollständig, in kristalliner Form vor.

**[0051]** In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung auch Zusammensetzungen aktiven pharmazeutischen Inhalts ("active pharmaceutical ingredient", "API") bereit, welche irgendeine der erfindungsgemäßen Verbindungen, Zusammensetzungen oder Komplexe umfassen, die jeweils, teilweise oder vollständig, in kristalliner Form vorliegen können. Vorteilhafterweise kann jede dieser Zusammensetzung und/oder Komplexe, welche Verbindungen umfassen, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, auch irgendeine oder mehr der spezifischen Verbindungen einschließen, die durch die Formeln (Ia), (Ia(i)), (Ia(ii)) und (Ia(iv)) repräsentiert werden, oder pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate, Polymorphe oder deren Kombinationen, ob in kristalliner Form, amorpher Form einer Kombination aus diesen. Jede kann als Basis für irgendeine solche API-Zusammensetzung verwendet werden.

**[0052]** Die Erfindung stellt auch jegliche der Zusammensetzungen bereit, die hierin dargelegt werden, welche zwei oder mehrere Verbindungen der Formel (Ia) umfassen, die gleich oder verschieden sein können und frei von Verbindungen sind, die durch Formel (Ib) repräsentiert werden:



worin:

$S_x$  ein chirales Schwefelatom repräsentiert, das wenigstens eines der Enantiomere umfasst, die durch  $S_{xa}$  und  $S_{xb}$  repräsentiert werden, worin  $S_{xa}$  das (-)-Enantiomer und  $S_{xb}$  das (+)-Enantiomer ist;

R Alkoxy ist;

$R_1$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Carboalkoxy, Alkoxy und Alkanoyl;

$R_2$  Wasserstoff oder Alkyl ist und

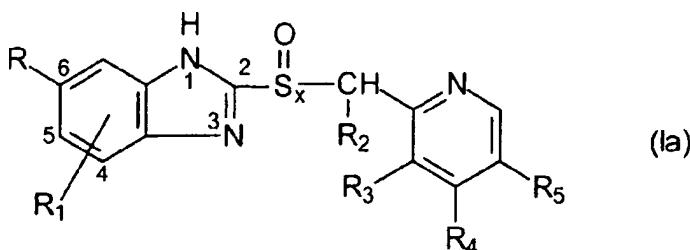
$R_3$ ,  $R_4$ , und  $R_5$  gleich oder verschieden sein können und jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy und Alkoxyalkoxy,

worin wenn  $R_4$  Alkoxy ist und weder  $R_3$  noch  $R_5$  Wasserstoff sind, der Alkylsubstituent einer solchen Alkoxygruppe ausgewählt ist aus der Gruppe, die wenigstens aus einem Enantiomer besteht, das durch  $R_{4q}$  und  $R_{4z}$  repräsentiert wird, worin  $R_{4q}$  das (-)-Enantiomer ist und oberhalb der Chiralitätsebene liegt und  $R_{4z}$  das (+)-Enantiomer ist und unterhalb der Chiralitätsebene liegt, oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen der Verbindung, die durch Formel (Ib) repräsentiert wird.

**[0053]** Für die Zwecke der Erfindung bezieht sich der Begriff "rein" auf Verbindungen der Formel (Ia), die in einer Menge vorliegen, so dass andere Komponenten, einschließlich Verbindungen, die durch Formel (Ib) repräsentiert werden, in Mengen vorliegen, die unterhalb der durch konventionelle Technologie detektierbaren Grenzen liegen, wobei die Verbindungen der Formel (Ia) bevorzugt in einer Menge von mindestens ungefähr 97–98 Prozent Reinheit (Gewicht/Gewicht) vorliegen.

**[0054]** In einem anderen Aspekt und wie hierin detaillierter diskutiert wird, haben die Anmelder entdeckt, dass die Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) gewöhnlich derart gebildet werden, dass sie im gleichen Kristallgitter vorliegen (d. h., dass die Verbindungen aus Lösung, teilweise oder vollständig, kokristallisieren). Dementsprechend betrifft die Erfindung in diesem Aspekt weiterhin Zusammensetzungen, welche Moleküle in einem Verhältnis von eins zu eins aus:

(a) einer Verbindung, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird:



worin:

$S_x$  ein chirales Schwefelatom repräsentiert, das wenigstens eines der Enantiomere umfasst, die durch  $S_{xa}$  und  $S_{xb}$  repräsentiert werden, worin  $S_{xa}$  das (-)-Enantiomer und  $S_{xb}$  das (+)-Enantiomer ist;

$R$  Alkoxy ist;

$R_1$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Carboalkoxy, Alkoxy und Alkanoyl;

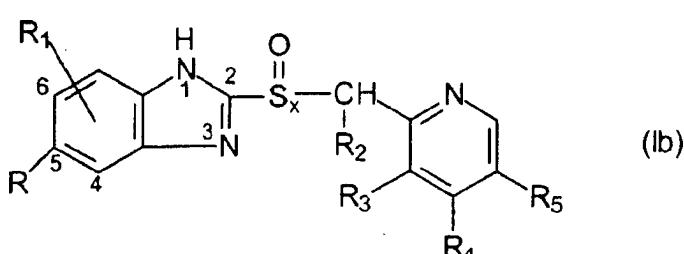
$R_2$  Wasserstoff oder Alkyl ist und

$R_3$ ,  $R_4$ , und  $R_5$  gleich oder verschieden sein können und jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy und Alkoxyalkoxy,

worin wenn  $R_4$  Alkoxy ist und weder  $R_3$  noch  $R_5$  Wasserstoff sind, der Alkylsubstituent einer solchen Alkoxygruppe ausgewählt ist aus der Gruppe, die wenigstens aus einem Enantiomer besteht, das durch  $R_{4q}$  und  $R_{4z}$  repräsentiert werden, worin  $R_{4q}$  das (-)-Enantiomer ist und oberhalb der Chiralitätsebene liegt und  $R_{4z}$  das (+)-Enantiomer ist und unterhalb der Chiralitätsebene liegt,

oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen, in Kombination mit und bevorzugt kokristallisiert mit:

(b) einer Verbindung, die durch Formel (Ib) repräsentiert wird:



worin:

$S_x$  ein chirales Schwefelatom repräsentiert, das wenigstens eines der Enantiomere umfasst, die durch  $S_{xa}$  und  $S_{xb}$  repräsentiert werden, worin  $S_{xa}$  das (-)-Enantiomer und  $S_{xb}$  das (+)-Enantiomer ist;

$R$  Alkoxy ist;

$R_1$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Carboalkoxy, Alkoxy und Alkanoyl;

$R_2$  Wasserstoff oder Alkyl ist und

$R_3$ ,  $R_4$ , und  $R_5$  gleich oder verschieden sein können und jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy und Alkoxyalkoxy,

worin wenn  $R_4$  Alkoxy ist und weder  $R_3$  noch  $R_5$  Wasserstoff sind, der Alkylsubstituent einer solchen Alkoxygruppe ausgewählt ist aus der Gruppe, die wenigstens aus einem der Enantiomere besteht, die durch  $R_{4q}$  und  $R_{4z}$  repräsentiert wird, worin  $R_{4q}$  das (–)-Enantiomer ist und oberhalb der Chiralitätsebene liegt und  $R_{4z}$  das (+)-Enantiomer ist und unterhalb der Chiralitätsebene liegt;

worin  $R$  einer Verbindung, die durch Formel (Ia) und (Ib) repräsentiert wird, jeweils bevorzugt der gleiche Alkoxy substituent ist und

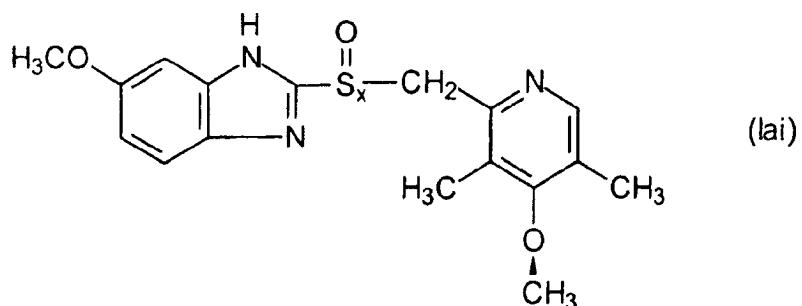
und jeder Substituent  $S_x$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  einer Verbindung, die durch jede der Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert wird, bevorzugt gleich sind;

oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen der Zusammensetzung. Die Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, können in Bezug auf die Pyridin-Enantiomere gleich oder verschieden sein, aber sie sollten für die Sulfoxid-Enantiomere gleich sein.

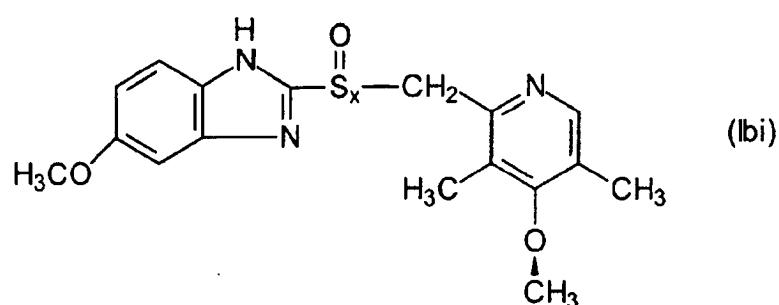
**[0055]** Jede der obigen Zusammensetzungen kann Mengen der Verbindungen einschließen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, welche gleich oder verschieden sein können, in dem Verhältnis, worin Verbindungen, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, in einem Bereich von ungefähr 96 Prozent (Gewicht/Gewicht) bis ungefähr 99–100 Prozent (Gewicht/Gewicht) vorliegen und Verbindungen, die durch Formel (Ib) repräsentiert werden, in einem Bereich von ungefähr 0–1 Prozent (Gewicht/Gewicht) bis ungefähr 4 Prozent (Gewicht/Gewicht) vorliegen, so dass die Summe der Gesamtprozentsätze, solcher Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) entspricht. Eine bevorzugte (Ia)-Verbindung für diese Zusammensetzung ist auch 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und eine bevorzugte (Ib)-Verbindung ist 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol.

**[0056]** Jedes der oben diskutierten Ausführungsbeispiele kann verschiedene Kombinationen von Diasteromeren einschließen. Solche Diasteromere sind wie folgt: (a)  $S_{xa}$ - $R_{4q}$  (b)  $S_{xa}$ - $R_{4z}$  (c)  $S_{xb}$ - $R_{4q}$  oder (d)  $S_{xb}$ - $R_{4z}$ ; oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen der Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden.

**[0057]** Jedes der obigen Ausführungsbeispiele für Zusammensetzungen kann beispielsweise Verbindungen der Paare (Iai)-(Ibi), (Iaii)-(Ibii), (Iaiii)-(Ibiii) und (Iaiv)-(Ibiv), wie folgt, einschließen:

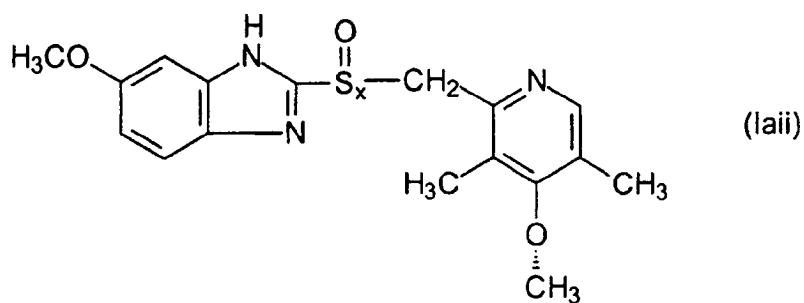


und

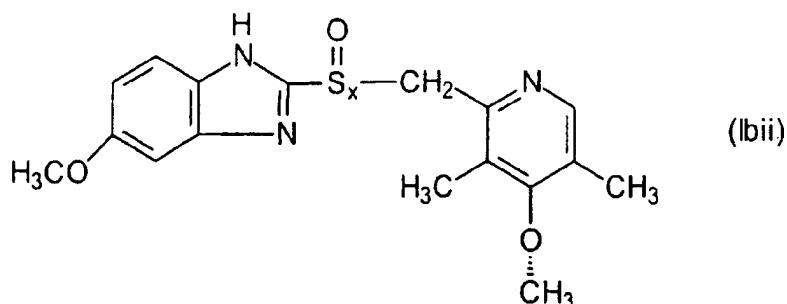


worin jedes  $S_x S_{xa}$  ist

oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate der Zusammensetzung oder deren Kombinationen;

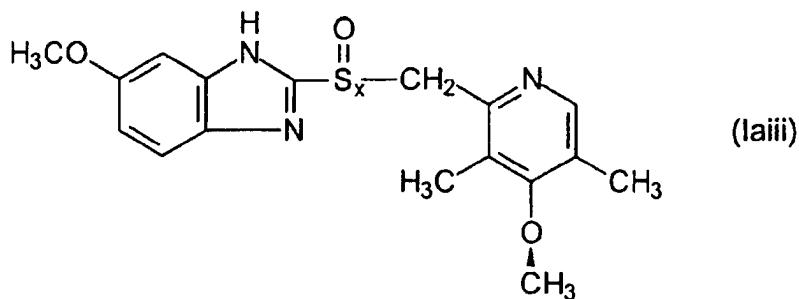


und

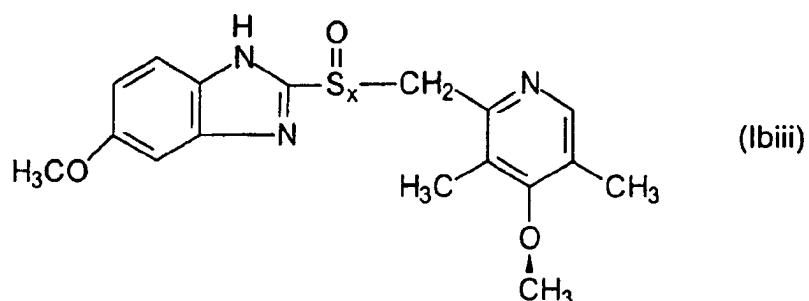


worin jedes  $S_x S_{xa}$  ist

oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate der Zusammensetzung oder deren Kombinationen;

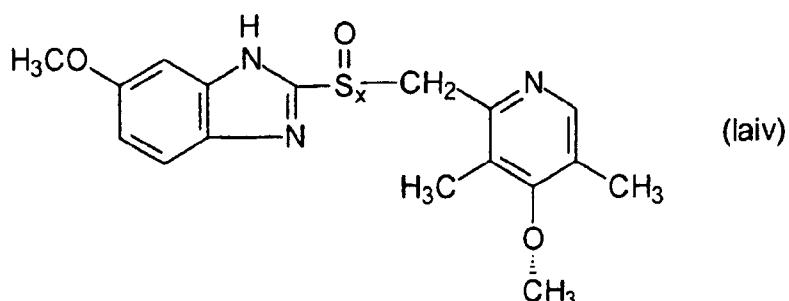


und

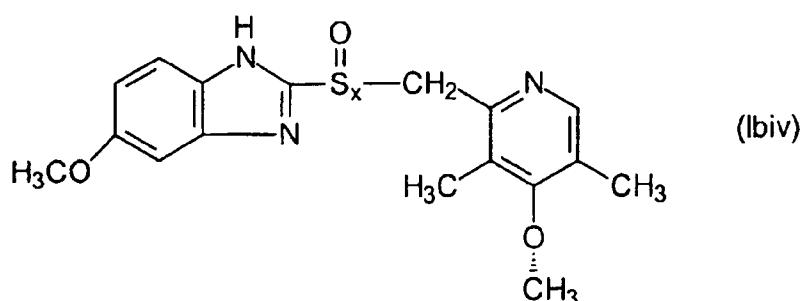


worin jedes  $\text{S}_x \text{S}_{xb}$  ist

oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate der Zusammensetzung oder deren Kombinationen;



und



worin jedes  $\text{S}_x \text{S}_{xb}$  ist

oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate der Zusammensetzung oder deren Kombinationen;

Hierin nachfolgend werden die Verbindungen (Ia(i)), (Ia(ii)), (Ia(iii)), (Ia(iv)), (Ib(i)), (Ib(ii)), (Ib(iii)) und (Ib(iv)) durch die oben präsentierten Strukturen definiert.

**[0058]** In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung Zusammensetzungen bereit, die zwei oder mehr Verbin-

dungen umfassen, wobei jede der Verbindungen repräsentiert wird, die durch die Formeln (la) und (lb), wie oben beschrieben wird, oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate der Verbindungen, die durch die Formeln (la) und (lb) repräsentiert werden, oder deren Kombinationen. In Zusammensetzungen und Komplexen der vorliegenden Erfindung können alle Verbindungen, die durch die Formeln (la) und (lb) repräsentiert werden, gleich oder verschieden sein.

**[0059]** Die obigen Zusammensetzungen können Mengen von Verbindungen einschließen, die durch die Formeln (la) und (lb) repräsentiert werden, welche gleich oder verschieden sein können, in den folgenden Verhältnissen, die mit (a), (b) und (c) bezeichnet werden, wie oben dargelegt wird.

**[0060]** Die obigen Zusammensetzungen, die Verbindungen umfassen, welche durch die Formeln (la) und (lb) repräsentiert werden, können vorteilhafterweise verschiedene Prozentsätze dieser Verbindungen einschließen. In einem Ausführungsbeispiel ist zum Beispiel der Prozentsatz von Verbindungen, die durch Formel (lb) repräsentiert werden, in der Zusammensetzung weniger als ungefähr 40 Prozent (Gewicht/Gewicht) und der Prozentsatz von Verbindungen der Formel (la) ist derart, dass die Summe der Gesamtprozentsätze solcher Verbindungen, die durch die Formeln (la) und (lb) repräsentiert werden, ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) entspricht. In einem anderen Ausführungsbeispiel ist der Prozentsatz von Verbindungen, die durch Formel (lb) repräsentiert werden, in diesen Zusammensetzungen von ungefähr 9 Prozent (Gewicht/Gewicht) bis ungefähr 50 Prozent (Gewicht/Gewicht) und der Prozentsatz von Verbindungen der Formel (la) ist derart, dass die Summe der Gesamtprozentsätze solcher Verbindungen, die durch die Formeln (la) und (lb) repräsentiert werden, ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) entspricht. Bevorzugt ist dieser Prozentsatz von Verbindungen, die durch Formel (lb) repräsentiert werden, ungefähr 15 Prozent (Gewicht/Gewicht) bis ungefähr 50 Prozent (Gewicht/Gewicht), und stärker bevorzugt von ungefähr 18 Prozent (Gewicht/Gewicht) bis ungefähr 50 Prozent (Gewicht/Gewicht).

**[0061]** Solche Zusammensetzung, solcher zwei oder mehrerer Verbindungen, kann verschiedene Mengen der Enantiomere  $S_{xa}$ ,  $S_{xb}$ ,  $R_{4q}$  und  $R_{4z}$  enthalten. Verfahren zur Herstellung verschiedener Enantiomere und Diasteromere werden hierin dargelegt. In einem Ausführungsbeispiel liegt beispielsweise jedes der Enantiomere, die durch  $S_{xa}$  und  $S_{xb}$  repräsentiert werden, in den Verbindungen, welche durch Formel (la) repräsentiert in einem Bereich von ungefähr 0 Prozent (Gewicht/Gewicht) bis ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) vor, so dass der Gesamtprozentsatz der Summe aus  $S_{xa}$  und  $S_{xb}$  ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) entspricht. In einem anderen Ausführungsbeispiel liegt jedes der Enantiomere, die durch  $R_{4q}$  und  $R_{4z}$  repräsentiert werden, in einem Bereich von ungefähr 0 Prozent (Gewicht/Gewicht) bis ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht), so dass der Gesamtprozentsatz der Summe aus  $R_{4q}$  und  $R_{4z}$  ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) entspricht.

**[0062]** In solchen Zusammensetzungen kann jede der wenigstens zwei Verbindungen gleich oder verschieden sein. Es kann jede Anzahl von Kombinationen individueller Diasteromere oder deren Kombinationen der Verbindung, die durch Formel (la) repräsentiert wird, in der Zusammensetzung vorliegen. Beispiele solcher Diasteromere sind wie folgt:  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ ,  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ ,  $S_{xb}$ - $R_{4q}$  und  $S_{xb}$ - $R_{4z}$ , oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate der Verbindungen, die durch die Formeln (la) und (lb) repräsentiert werden, oder deren Kombinationen.

**[0063]** In verschiedenen Ausführungsbeispielen können die obigen Diasteromere oder deren Kombinationen derart vorliegen, dass die Zusammensetzung eine racemische Mischung bildet. In anderen Ausführungsbeispielen können solche Diasteromere derart vorliegen, dass die Zusammensetzung keine racemische Mischung bildet.

**[0064]** In einem anderen Ausführungsbeispiel können die Diasteromere der Verbindungen, die durch die Formeln (la) und (lb) repräsentiert werden, welche in den obigen Zusammensetzungen vorliegen, zum Beispiel die folgenden einschließen: (a)  $S_{xa}$ - $R_{4q}$  und (b)  $S_{xb}$ - $R_{4z}$  oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate, oder deren Kombinationen. In einem Beispiel dieses Ausführungsbeispiels bildet die Zusammensetzung eine racemische Mischung. In einem anderen Beispiel dieses Ausführungsbeispiels bildet die Zusammensetzung keine racemische Mischung. In einem anderen Beispiel dieses Ausführungsbeispiels ist die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Verbindungen, welche Diasteromere besitzen, die durch  $S_{xa}$ - $R_{4z}$  und  $S_{xb}$ - $R_{4q}$  repräsentiert werden.

**[0065]** In einem anderen Ausführungsbeispiel sind die Diasteromere jeder der Verbindungen, die durch die Formeln (la) und (lb) repräsentiert werden, in der Zusammensetzung  $S_{xa}$ - $R_{4q}$  und  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ , oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen. In einem Beispiel dieses Ausführungsbeispiels ist die obige Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Verbindungen, die durch die

Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, welche Diasteromere besitzen, die durch  $S_{xb}$ - $R_{4q}$  und/oder  $S_{xb}$ - $R_{4z}$  repräsentiert werden. Gewöhnlich liegt diese Zusammensetzung in Form eines Öls vor, welches, unter Verwendung der hierin nachfolgend gelehnten Techniken, eine kristalline, bevorzugt eine mikrokristalline, Zusammensetzung bilden kann. Andernfalls kann auch ein Salz einer solchen Zusammensetzung unabhängig oder bevorzugt in situ gebildet werden, wie hierin nachfolgend beschrieben wird.

**[0066]** In einem anderen Ausführungsbeispiel können die Diasteromere der Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, welche in der obigen Zusammensetzungen vorliegen, die folgenden einschließen: (a)  $S_{xb}$ - $R_{4q}$  und (b)  $S_{xa}$ - $R_{4z}$  oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen. In einem Beispiel dieses Ausführungsbeispiels liegt das Enantiomer, das durch  $S_{xa}$  in jeder Verbindung in jeder Zusammensetzung repräsentiert wird, in optisch reiner Form vor, wie es hierin definiert wird. In einem anderen Beispiel dieses Ausführungsbeispiels ist die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Verbindungen, welche Diasteromere besitzen, die durch  $S_{xa}$ - $R_{4q}$  und  $S_{xb}$ - $R_{4z}$  repräsentiert werden. Die obigen Zusammensetzungen, welche die verschiedenen Diastereomer-Komponenten umfassen, können in verschiedenen Mengen vorliegen. In einem anderen Beispiel der obigen Ausführungsbeispiele umfasst der Prozentsatz an Enantiomeren, die durch  $R_{4z}$  repräsentiert werden, für eine von beiden oder beide Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, mehr als ungefähr 5 Prozent (Gewicht/Gewicht) und weniger als ungefähr 49 Prozent (Gewicht/Gewicht) in den Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, so dass die Summe der Gesamtprozentsätze solcher Enantiomere, die durch  $R_{4q}$  und  $R_{4z}$  repräsentiert werden, ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) entspricht. In einem anderen Beispiel der obigen Ausführungsbeispiele umfasst der Prozentsatz an Enantiomeren, die durch  $R_{4z}$  repräsentiert werden, für eine von beiden oder beide Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, mehr als ungefähr 51 Prozent (Gewicht/Gewicht) in den Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, so dass die Summe der Gesamtprozentsätze solcher Enantiomere, die durch  $R_{4q}$  und  $R_{4z}$  repräsentiert werden, ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) entspricht.

**[0067]** In einem anderen Ausführungsbeispiel können die Diasteromere der Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, welche in den obigen Zusammensetzungen vorliegen, die folgenden einschließen: (a)  $S_{xb}$ - $R_{4q}$  und (b)  $S_{xb}$ - $R_{4z}$  oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen. In einem Beispiel dieses Ausführungsbeispiels liegt das Enantiomer, das durch  $S_{xb}$  repräsentiert wird, in jeder Verbindung in jeder Zusammensetzung in optisch reiner Form vor, wie es hierin definiert wird. In einem anderen Beispiel dieses Ausführungsbeispiels ist die Zusammensetzung im Wesentlichen frei von Verbindungen, welche Diasteromere besitzen, die durch  $S_{xa}$ - $R_{4q}$  und  $S_{xa}$ - $R_{4z}$  repräsentiert werden. Die obigen Zusammensetzungen, welche die verschiedenen Diastereomer-Komponenten umfassen, können in verschiedenen Mengen vorliegen. In einem anderen Beispiel der obigen Ausführungsbeispiele umfasst der Prozentsatz an Enantiomeren, die durch  $R_{4z}$  repräsentiert werden, für eine von beiden oder beide Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, mehr als ungefähr 5 Prozent (Gewicht/Gewicht) und weniger als ungefähr 49 Prozent (Gewicht/Gewicht) in den Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, so dass die Summe der Gesamtprozentsätze solcher Enantiomere, die durch  $R_{4q}$  und  $R_{4z}$  repräsentiert werden, ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) entspricht. In einem anderen Beispiel der obigen Ausführungsbeispiele umfasst der Prozentsatz an Enantiomeren, die durch  $R_{4z}$  repräsentiert werden, für eine von beiden oder beide Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, mehr als ungefähr 51 Prozent (Gewicht/Gewicht) in den Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, so dass die Summe der Gesamtprozentsätze solcher Enantiomere, die durch  $R_{4q}$  und  $R_{4z}$  repräsentiert werden, ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) entspricht.

**[0068]** In einem anderen Ausführungsbeispiel der obigen Zusammensetzung sind die Diasteromere jeder dieser Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, jeweils  $S_{xa}$ - $R_{4q}$  oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen. In verschiedenen Ausführungsbeispielen der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können die Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, in optisch reiner Form vorliegen, wobei der Begriff optisch rein vorzugsweise hierin definiert wird. In einem anderen Beispiel dieses Ausführungsbeispiels ist die Zusammensetzung, die Verbindungen umfasst, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, im Wesentlichen frei von solchen Verbindungen, die jeweils eines Diasteromere umfassen, die repräsentiert werden durch: (a)  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ , (b)  $S_{xb}$ - $R_{4q}$  und (c)  $S_{xb}$ - $R_{4z}$ .

**[0069]** In einem anderen Ausführungsbeispiel der obigen Zusammensetzung sind die Diasteromere jeder dieser Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, jeweils  $S_{xa}$ - $R_{4z}$  oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen. In verschiedenen Ausführungsbeispielen der erfindungsgemäße Zusammensetzungen können die Verbindungen, die durch die For-

meln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, in optisch reiner Form vorliegen, wobei der Begriff optisch rein vorzugsweise hierin definiert wird. In einem anderen Beispiel dieses Ausführungsbeispiels umfasst die Zusammensetzung Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, welche im Wesentlichen frei von solchen Verbindungen sind, die jeweils Diasteromere umfassen, die repräsentiert werden durch: (a) S<sub>xa</sub>-R<sub>4q</sub>, (b) S<sub>xb</sub>-R<sub>4q</sub> und (c) S<sub>xb</sub>-R<sub>4z</sub>.

**[0070]** In einem anderen Ausführungsbeispiel der obigen Zusammensetzung, sind die Diasteromere jeder dieser Verbindungen, welche durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, jeweils S<sub>xb</sub>-R<sub>4q</sub> oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen. In verschiedenen Ausführungsbeispielen der erfindungsgemäß Zusammensetzungen können die Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, in optisch reiner Form vorliegen, wobei der Begriff optisch rein vorzugsweise hierin definiert. In einem anderen Beispiel dieses Ausführungsbeispiels umfasst die Zusammensetzung Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, welche im Wesentlichen frei von solchen Verbindungen sind, die jeweils Diasteromere umfassen, welche repräsentiert werden durch: (a) S<sub>xa</sub>-R<sub>4q</sub>, (b) S<sub>xa</sub>-R<sub>4z</sub> und (c) S<sub>xb</sub>-R<sub>4z</sub>.

**[0071]** In einem anderen Ausführungsbeispiel der obigen Zusammensetzung, sind die Diasteromere jeder dieser Verbindungen, welche durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, jeweils S<sub>xb</sub>-R<sub>4z</sub> oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen. In verschiedenen Ausführungsbeispielen der erfindungsgemäß Zusammensetzungen können die Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, in optisch reiner Form vorliegen, wobei der Begriff optisch rein vorzugsweise hierin definiert. In einem anderen Beispiel dieses Ausführungsbeispiels umfasst die Zusammensetzung Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, welche im Wesentlichen frei von solchen Verbindungen sind, die jeweils die Diasteromere umfassen, welche repräsentiert werden durch: (a) S<sub>xa</sub>-R<sub>4q</sub>, (b) S<sub>xa</sub>-R<sub>4z</sub> und (c) S<sub>xb</sub>-R<sub>4q</sub>.

**[0072]** Jedes dieser Ausführungsbeispiele von Zusammensetzungen kann beispielsweise Verbindungen der Paare (Iai)-(Ibi), (Iaii)-(Ibii), (Iaiii)-(Ibiii) und (Iaiiv)-(Ibiv) oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen einschließen, wie vorher hierin dargelegt wurde.

**[0073]** Jedes dieser Ausführungsbeispiele von Zusammensetzungen, umfassend irgendeine der Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, individuelle Spezies der Verbindungen (Iai)-(Ibi), (Iaii)-(Ibii), (Iaiii)-(Ibiii) und (Iaiiv)-(Ibiv), deren Diasteromere oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen, kann in kristalliner Form, amorpher Form oder deren Kombinationen vorliegen.

**[0074]** Die Erfindung stellt auch Zusammensetzungen aktiver pharmazeutischer Bestandteile ("API") bereit, welche irgendeines der obigen Ausführungsbeispiele von Zusammensetzungen umfassen. Vorteilhafterweise kann jede der Zusammensetzungen, welche Verbindungen umfasst, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, auch irgendeine der spezifischen Zusammensetzungen, die durch die Formeln (Iai)-(Ibi), (Iaii)-(Ibii), (Iaiii)-(Ibiii) und (Iaiiv)-(Ibiv) repräsentiert werden, oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate, Polymorphe oder deren Kombinationen umfassen, ob in kristalliner Form, amorpher Form oder einer Kombination aus diesen, in einer dieser API-Zusammensetzungen verwendet werden.

**[0075]** Die Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, können hergestellt werden, wie es in verschiedenen Ausführungsbeispielen beschrieben ist. Genauer gesagt beschreiben die Verfahren die Bildung der Verbindungen in Lösung. Die Anwesenheit entweder der Verbindungen der Formel (Ia) und/oder der Formeln (Ia) und (Ib) in Lösung, bewirkt die Bildung des korrespondierenden Tautomers. Demgemäß beschreiben diese Verfahren im Wesentlichen jeweils die Bildung einer Reihe von Verbindungen. Jedoch stellt die vorliegende Erfindung neue Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) in ihrem jeweiligen festen Zustand bereit.

**[0076]** Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden unter Verwendung einer Vielzahl synthetischer Verfahren hergestellt. Zum Beispiel variiert bei der Kristallisation von 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (eine Verbindung, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird) und 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (eine Verbindung, die durch Formel (Ib) repräsentiert wird) aus Lösung, die Menge an Verbindung, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird, signifikant unter anderem durch die Kristallisationsgeschwindigkeit. Dementsprechend werden leichte Variationen innerhalb des gleichen Verfahrens, wie es im Stand der Technik gelehrt wird, wobei ein solches Verfahren nicht zweckmäßig kontrolliert oder definiert ist, um die Menge der bisher unbekannten Verbindung,

die durch Formel (Ia) repräsentiert wird, zu kontrollieren, in verschiedenen Verhältnissen der Verbindungen resultieren, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, zu den Verbindungen, die durch Formel (Ib) repräsentiert werden.

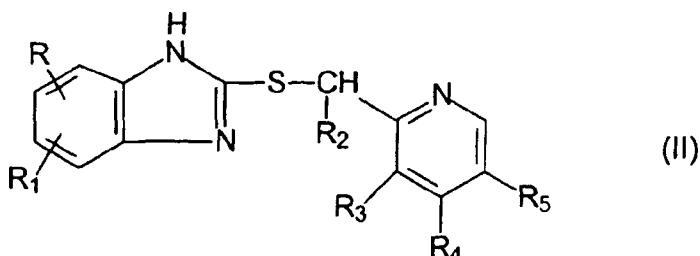
**[0077]** Zusätzlich werden, wenn die im Stand der Technik dargelegten Verfahren verwendet werden, vernachlässigbare Mengen oder Spuren bisher unbekannter Verbindungen gebildet, wie sie hierin beschrieben werden. Beispielsweise werden bei der Herstellung solcher Zusammensetzungen, auf die in dem direkt vorangehenden Absatz Bezug genommen wurde, Verbindungen gebildet, welche die bisher unbekannten Diasteromere  $S_{xa}$ - $R_{4q}$  und  $S_{xb}$ - $R_{4z}$  besitzen, mit variierenden und inkonsistenten Verhältnissen von Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden. Es werden auch in Spuren und gewöhnlich in amorpher Form, Verbindungen gebildet, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, welche die bisher unbekannten Diasteromere  $S_{xa}$ - $R_{4z}$  und  $S_{xb}$ - $R_{4q}$  besitzen.

**[0078]** Weiterhin können, wenn die Verfahren im Stand der Technik mit der Absicht verwendet werden, "Salze" einer solchen Zusammensetzung zu bilden, die eher weiten Beschreibungen zu Salzen führen, diese können aber auch zur Bildung neuer Komplexe führen, die hierin beschrieben werden.

**[0079]** Dementsprechend stellen die im Stand der Technik gelehrt Verfahren zur Herstellung von "Omeprazol" wie auch "Esomeprazol" (dem beabsichtigten S-Isomer von "Omeprazol") Mengen von bisher unbekannten und unerkannten Verbindungen bereit, welche pharmazeutische Aktivität besitzen oder die als Intermediate bei der Herstellung pharmazeutisch aktiver erfindungsgemäßer Verbindungen verwendet werden, oder die als Prodrugs verwendet werden, welche in vivo in den aktiven Metaboliten umgesetzt werden. Weiterhin stellen viele solcher Verfahren nicht ausnahmslos das gleiche Ergebnis bereit, wenn sie so ausgeführt werden, wie es im Stand der Technik gelehrt wird.

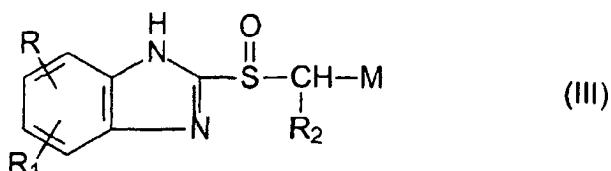
**[0080]** Es folgen Ausführungsbeispiele, welche Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen beschreiben. In verschiedenen Ausführungsbeispielen sind weder  $R_3$  noch  $R_5$  Wasserstoff wenn  $R_4$  Alkoxy ist.

**[0081]** In einem Ausführungsbeispiel können die Verbindungen durch oxidieren einer Verbindung der Formel (II) gebildet werden:

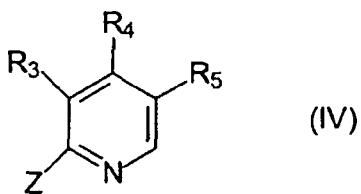


worin R Alkoxy in der 5- oder 6-Position ist,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die oben definierte Bedeutung haben, um die Verbindung der Formeln (Ia) oder (Ib) zu bilden. Die Oxidation des Schwefelatoms zu Sulfinyl (SAO) findet gewöhnlich in Anwesenheit eines Oxidationsmittels statt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Salpetersäure, Wasserstoffperoxid, Persäuren, Perestern, Ozon, Distickstofftetroxid, Iodosobenzol, N-Halosuccinimid, 1-Chlorbenzotriazol, t-Butylhypochlorit, Diazobicyclo-[2,2,2]-octan-Brom-Komplex, Natriummetaperiodat, Selenioxid, Mangandioxid, Chromsäure, Cerammoniumnitrat, Brom, Chlor und Sulfurylchlorid besteht. Die Oxidation findet gewöhnlich in einem Lösemittel statt, worin das Oxidationsmittel in leichtem Überschuss im Verhältnis zu dem zu oxidierenden Produkt vorliegt.

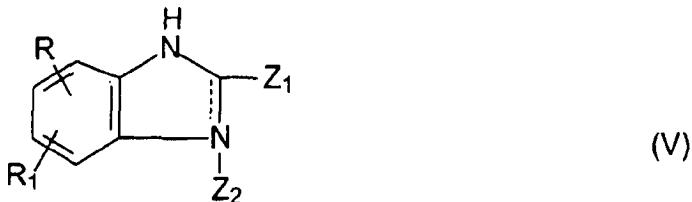
**[0082]** In einem anderen Ausführungsbeispiel kann eine Verbindung der Formel (III):



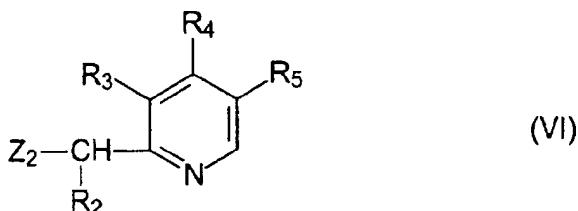
worin R,  $R_1$  und  $R_2$  hierin definiert werden, und M ein Metall ist, das ausgewählt ist aus Kalium, Natrium und Lithium mit einer Verbindung der Formel (IV) umgesetzt werden:



worin  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die gleiche Bedeutung haben, wie oben angegeben ist, und  $Z$  einer reaktive veresterte Hydroxylgruppe ist, um Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) zu bilden. In einem anderen Ausführungsbeispiel wird eine Verbindung der Formel (V):



worin  $R$  und  $R_1$  hierin definiert werden, und  $Z_1$  ( $=S$ ) oder eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe ist, worin wenn  $Z_1$  ( $=S$ ) ist,  $Z_2$  H ist, mit einer Verbindung der Formel (VI) umgesetzt:

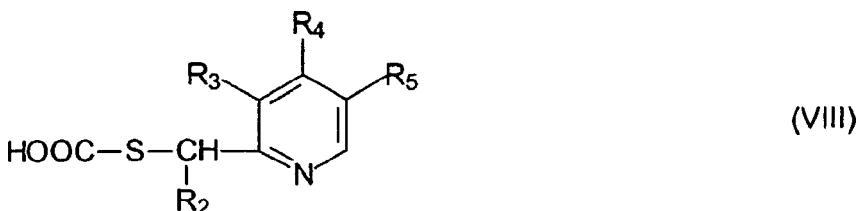


worin  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die gleiche Bedeutung haben, wie sie oben angegeben ist, und  $Z_2$  eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe oder SH ist, um ein Intermediat der obigen Formel (II) zu bilden, welches oxidiert wird um Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) zu bilden.

**[0083]** In einem anderen Ausführungsbeispiel wird eine Verbindung der Formel (VII):



worin  $R$  und  $R_1$  oben definiert werden, mit einer Verbindung der Formel (VIII) umgesetzt:

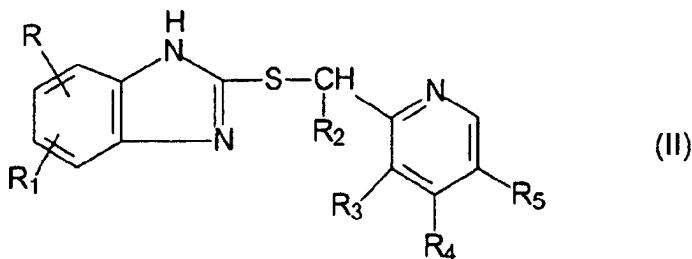


worin  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  oben definiert sind, um ein Intermediat der obigen Formel (II) zu bilden, welches dann oxidiert wird, um Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) zu bilden.

**[0084]** In den obigen Reaktionen können  $Z$ ,  $Z_1$  und  $Z_2$  eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe sein, welche eine Hydroxylgruppe ist, die mit einer starken anorganischen oder organischen Säure verestert ist, bevorzugt einer Hydrohalogensäure wie Salzsäure, Bromwasserstoff oder Iodwasserstoff, wie auch Schwefelsäure oder einer starken organischen Sulfonsäure, wie zum Beispiel eine starken aromatischen Säure, beispielsweise Benzolulfosäure, 4-Brombenzolsulfonsäure oder 4-Toluolsulfonsäure.

**[0085]** Die Ausgangsmaterialien sind bekannt oder können, wenn sie neu sein sollten, gemäß an sich bekannter Verfahren erhalten werden.

**[0086]** In einem anderen Ausführungsbeispiel können Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II):



worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> die oben definierte Bedeutung haben, mit m-Chlorperoxybenzoësäure in einer Methylenchloridlösung gebildet werden. Die Reaktion sollte bei einem im Wesentlichen konstanten pH durchgeführt werden. Das Reaktionsprodukt wird dann mit einer Base (z. B. NaOH) extrahiert und die wässrige Phase wird von der organischen Phase abgetrennt. Ein Alkylformiat wird zu der wässrigen Phase hinzugegeben, was zu einer Kristallisation der Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) führt.

**[0087]** Die Erfindung stellt auch Verfahren zur Herstellung von Zusammensetzungen von Verbindungen bereit, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden. Wie hierin diskutiert wird, haben die Anmelder unerwarteterweise entdeckt, dass es möglich ist, die Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) in Kombination und, bevorzugt teilweise oder ganz kokristallisiert, in Zusammensetzungen mit zueinander verschiedenen Mengen, gemäß der unten beschriebenen Techniken zu erhalten.

**[0088]** Die Anmelder haben bestätigt, dass NMR-in-Lösung die Tautomerisierung der Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) deutlich macht. NMR-in-Lösung legt nahe, dass die Tautomerisierung ein Gleichgewicht bei einem Verhältnis von ungefähr 2:1 der Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, erreicht. Gemäß der Kristallisation und Isolierung scheinen die Verbindungen der Formel (Ia) das energetisch stärker bevorzugte Isomer zu sein und kristallisieren zuerst. Dieser Gleichgewichts-/Kristallisations-Prozess erlaubt die bevorzugte Isolierung des festen (z. B. kristallinen) Isomers der Verbindungen der Formel (Ia). Durch NMR-in-Lösung Versuche wird angenommen, dass die Austauschrate des Aminprotons während der Tautomerisierung pH-abhängig sein kann. Zum Beispiel wurde gezeigt, dass durch Zugabe einer kleinen Menge Base die Protonenaustauschrate in der NMR langsam war und zwei deutliche Protonen-NMR-Peaks für jedes der Benzimidazol-Aromatenprotonen beobachtet wurden.

**[0089]** Verfahren zur Bildung von Zusammensetzungen, welche Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) umfassen, werden hierin unter Bezugnahme auf bestimmte Ausführungsbeispiele beschrieben. Es können jedoch Variationen dieser Ausführungsbeispiele durchgeführt werden, ohne dass von diesen Trennungsverfahren abgewichen wird, die durch die vorliegende Erfindung beschrieben werden.

**[0090]** Die Anmelder haben ermittelt, dass Zusammensetzungen von Verbindungen der Formeln (Ia) und/oder (Ib) in relativen Verhältnissen der Verbindungen zueinander gebildet werden können, die im Stand der Technik nicht vorgeschlagen werden. In einem Ausführungsbeispiel kann das Verfahren eine solche Verbindung bereitstellen, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird, die im Wesentlichen frei von ihrem korrespondierenden Isomer (Verbindungen der Formel (Ib)) ist. Bevorzugt liegen Verbindungen, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, in einer Menge vor, die von ungefähr 96 bis ungefähr 99 Prozent (Gewicht/Gewicht) reicht. Das Verfahren schließt allgemein zuerst die Bereitstellung einer Lösung ein, welche die Tautomere der Formeln (Ia) und (Ib) und ein Lösemittel umfasst. Beispiele von Lösemitteln schließen ein, sind aber nicht begrenzt auf, wässrige Lösemittel, bevorzugt basifizierte Lösemittel wie beispielsweise Wasser und Ammoniak, oder organische Lösemittel. Beispiele organischer Lösemittel schließen ein, sind aber nicht begrenzt auf, Ketone (z. B. Aceton), Nitril-Lösemittel (z. B. Acetonitril, Acetonitril/Wasser), Amin-Lösemittel (z. B. Dimethylformamid (DMF) oder Pyridin), Aryl-Lösemittel (z. B. Toluol), halogenierte Lösemittel (z. B. Methylenchlorid, Chloroform), Alkohole (z. B. Methanol, Ethanol), Ammoniumhydroxid und schwefelhaltige Lösemittel (z. B. Dimethylsulfoxid (DMSO)). Mischungen der Obigen können auch verwendet werden.

**[0091]** Bevorzugt ist die Lösung gesättigt. Die Lösung wird langsam abgedampft (bevorzugt von ungefähr 3 Tagen bis ungefähr 7 Tagen) bis Kristallbildung erreicht ist, wobei die Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und/oder (Ib) repräsentiert werden, gewöhnlich im selben Gitter kokristallisieren.

**[0092]** Vorteilhafterweise können die relativen Mengen der Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib), die in kokristalliner Form erhalten werden können, durch geschickte Auswahl einer Anzahl von Variablen manipuliert

werden, welche in Zusammenhang stehen mit Lösemittelauswahl, Feuchtigkeit, Temperatur und Dampfdiffusionskontrollrate, ist aber nicht notwendigerweise auf diese beschränkt. Die Auswahl des Lösemittels zur Verwendung in dem Verfahren kann durch verschiedene Gesichtspunkte bestimmt werden. Obwohl nicht beabsichtigt wird, auf eine bestimmte Theorie festgelegt zu werden, wird zum Beispiel angenommen, dass die Verwendung von Lösemitteln mit langsamerer Verdampfung (z. B. DMF) und die kontrollierte Abdampfung des Lösemittels oder der Lösemittel bei niedrigeren Temperaturen in dem Kristallgitter Kristalle mit einem höheren Prozentsatz an Verbindungen erzeugt, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, wobei die Verbindungen der Formel (Ia) bevorzugt rein oder im Wesentlichen frei von Verbindungen sind, die durch Formel (Ib) repräsentiert werden, wie sie hierin definiert wird. In anderen Ausführungsbeispielen sind organische Lösemittel wie zum Beispiel Methylenechlorid, Ethanol und Chloroform geeignet, Kristalle mit einem höheren Prozentsatz an Verbindungen in einem solchen Kristallgitter zu ergeben, welche durch Formel (Ib) repräsentiert werden, gewöhnlich bis ungefähr 20 Prozent (Gewicht/Gewicht) bis ungefähr 50 Prozent (Gewicht/Gewicht) von Verbindungen, die durch Formel (Ib) repräsentiert werden.

**[0093]** Bei Übereinstimmung aller anderen Faktoren wird angenommen, dass der in der Kristallisierungskammer gegenwärtige Prozentsatz Feuchtigkeit direkt proportional zu dem Prozentsatz an Verbindungen ist, die durch Formel (Ib) repräsentiert werden. Höhere Feuchtigkeitspegel in der Kammer erhöhen den Prozentsatz an Verbindungen, die durch Formel (Ib) repräsentiert werden, welche in dem Kristallgitter auskristallisiert.

**[0094]** Bei Übereinstimmung aller anderen Faktoren scheint die Temperatur nicht signifikant zu beeinflussen, welche der erfundungsgemäßen Verbindungen (z. B. Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden) gebildet werden wird, sie kann aber die Größe und die Klarheit solcher Kristalle beeinflussen. Gewöhnlich ergeben Temperaturen unterhalb Raumtemperatur Kristalle, die größere Abmessungen und eine bessere Klarheit besitzen.

**[0095]** Die Geschwindigkeit der Kristallisation (z. B. Umkristallisation) kann auch durch die Geschwindigkeit der Abdampfung des Lösemittels beeinflusst werden und wird durch die Verwendung von Verfahren beeinflusst, die im Stand der Technik bekannt sind. In einem Ausführungsbeispiel sollte durch die Exposition einer Probe von Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, mit der Umgebung, die Geschwindigkeit der Abdampfung gesteigert werden und die Bildung solcher Verbindungen, die durch Formel (Ib) repräsentiert werden, sollte in dem Kristallgitter ansteigen. Umgekehrt sollte in einem anderen Ausführungsbeispiel durch die Steuerung der (d. h. Verlangsamung) der Abdampfungsgeschwindigkeit der Prozess der Umkristallisation verlangsamt werden und demzufolge eine erhöhte Menge solcher Verbindungen ergeben, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden.

**[0096]** Demgemäß kann man verschiedene Verarbeitungsvariablen manipulieren, wie hierin dargelegt wird, um wie gewünscht Prozentsätze der Verbindung(en), die durch die Formeln (Ia) und/oder (Ib) repräsentiert wird bzw. werden zu erhalten. Zum Beispiel werden in einem bevorzugten Ausführungsbeispiel unter Verwendung von DMF, reduzierter Abdampfung, reduzierter Feuchtigkeit und verringerten Temperaturen höhere Prozentsätze von Verbindungen erhalten, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, bevorzugt von ungefähr 96 bis ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht). Kristalle, die einen höheren Prozentsatz an Verbindungen enthalten, die durch Formel (Ib) repräsentiert werden, können hergestellt werden unter Verwendung von Chloroform oder Methylenchlorid, erhöhter Abdampfung und Raumtemperatur.

**[0097]** Die Struktur einer Verbindung der Formel (Ia) und insbesondere von 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol ist durch Einkristall-Röntgenanalysen an isolierten Kristallen, die in Übereinstimmung mit den obigen Verfahren gebildet wurden, bestätigt worden.

**[0098]** Durch die Anwendung des obigen Verfahrens beziehungsweise der obigen Verfahren zur Gewinnung der Verbindung, welche durch Formel (Ia) repräsentiert wird, in festem Zustand, erhält man die (-)- und (+)-Enantiomere als racemische Mischung mit diesen Enantiomeren, einschließlich verschiedener Mengen von Diasteromeren, wie hierin dargelegt wird. In einem Ausführungsbeispiel haben die Anmelder entdeckt, dass die (-)- und (+)-Enantiomere überwiegend als die S<sub>xa</sub>-R<sub>4q</sub>- beziehungsweise S<sub>xb</sub>-R<sub>4z</sub>-Diasteromere vorliegen können. Obwohl nicht beabsichtigt wird, auf eine Theorie festgelegt zu werden, kokristallisieren in diesem Ausführungsbeispiel die beiden Moleküle (d. h. Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib)) in einer zentrischen Raumgruppe, in welcher die Moleküle miteinander durch ein Inversionszentrum und durch Wasserstoffbrückenbindung von den Aminwasserstoffatomen zu den Sulfoxidsauerstoffatomen miteinander in Verbindung stehen. Das R<sub>4</sub>-Methoxymethyl ist auf das Zentrum des verbrückten Komplexes gerichtet. Die Untersuchung der Kontaktabstände in der Region, wo sich das andere Methoxymethyl wahrscheinlich befinden würde, zeigt, dass nicht genügend Raum innerhalb des Gitters zur Verfügung steht, damit die anderen Diasteromere (S<sub>xa</sub>-R<sub>4z</sub> und

$S_{xb}$ - $R_{4q}$ ) koexistieren könnten. In diesem Ausführungsbeispiel kann die Verbindung, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird, ungefähr 99 Prozent (Gewicht/Gewicht) der  $S_{xb}$ - $R_{4z}$ - und  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ -Diasteromere und als verbleibenden Prozentsatz andere Komponenten umfassen, welche zum Beispiel die Diasteromere  $S_{xa}$ - $R_{4z}$  und  $S_{xb}$ - $R_{4q}$ , gewöhnlich in amorpher Form, einschließen können.

**[0099]** In dem obigen Ausführungsbeispiel geht man davon aus, dass die Kristallisation der Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, thermodynamisch durch ein bipyrimidales Inversionsgleichgewicht an dem Sulfoxid-Chiralitätszentrum gesteuert wird, welches das  $S_{xb}$ - $R_{4q}$ -Diastereomer an  $S_{xa}$ - $R_{4q}$  und das  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ -Diastereomer an  $S_{xb}$ - $R_{4z}$ -Diasteromere presst. Ein solches Verhalten kann durch die Untersuchung der Röntgenkristallstruktur, und genauer durch die Kristallpackung bestätigt werden. Obwohl nicht beabsichtigt wird, auf eine Theorie festgelegt zu werden, wird angenommen, dass die Molekülpackung nicht genügend Raum bereitstellt, damit die anderen Diasteromere innerhalb des gegenwärtigen Kristallgitters vorliegen können.

**[0100]** Nach der Gewinnung einer Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (Ia), wie oben beschrieben, umfasst, kann man eine Technik anwenden, die geeignet ist, die individuellen (–)- und (+)-Enantiomere zu spalten. Man kann dann eine geeignete Technik anwenden (zum Beispiel einschließlich der, die nachfolgend beschrieben werden), um die Diastereomer-Komponenten in die (–)- und (+)-Enantiomere zu spalten. Im Hinblick auf das (–)-Enantiomer einer solchen Verbindung, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird, sind in einer Anzahl von Ausführungsbeispielen die obigen Techniken geeignet, um ungefähr 95 Prozent (Gewicht/Gewicht) des  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ -Diastereomers und ungefähr 5 Prozent (Gewicht/Gewicht) des  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ -Diastereomers der Verbindung der Formel (Ia) zu ergeben, insbesondere in dem spezifischen Ausführungsbeispiel, in welchem Verbindung (Ia) durch Verbindungen der Formeln (Iai) und (Iaii) beschrieben wird. Obwohl nicht beabsichtigt ist, auf eine Theorie festgelegt zu werden, wird angenommen, dass das bipyramidale Inversionsgleichgewicht an dem Sulfoxid-Chiralitätszentrum das  $S_{xb}$ - $R_{4q}$ -Diastereomer an das  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ -Diastereomer einer solchen Verbindung presst, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird. Weiterhin gestattet die Zusammensetzung des aufgespaltenen (+)-Enantiomers mittels der hierin dargelegten Spaltungstechniken die bevorzugte Bildung des  $S_{xb}$ - $R_{4z}$ -Diastereomers (z. B. ungefähr 95 Prozent (Gewicht/Gewicht)). Ähnlich der Bildung des  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ -Diastereomers, geht man von dem Auftreten eines bipyramidalen Inversionsgleichgewichts aus, welches das  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ -Diastereomer an das  $S_{xb}$ - $R_{4z}$ -Diastereomer presst. Alternativ gestattet in einem anderen Ausführungsbeispiel ein Biosynthese-Spaltungsverfahren, dass das (–)-Enantiomer von dem (+)-Enantiomer gespalten wird, wobei die Zusammensetzung des (–)-Enantiomers ungefähr 50 Prozent (Gewicht/Gewicht) des  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ -Diastereomers und ungefähr 50 Prozent (Gewicht/Gewicht) des  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ -Diastereomers einschließt. Ebenso schließt das (+)-Diastereomer, das mittels dieses Biosyntheseverfahrens aufgespalten wird, ungefähr 50 Prozent (Gewicht/Gewicht) des  $S_{xb}$ - $R_{4q}$ -Diastereomers und ungefähr 50 Prozent (Gewicht/Gewicht) des  $S_{xb}$ - $R_{4z}$ -Diastereomers ein.

**[0101]** Die obigen Techniken können auch verwendet werden, um ein Metallionen-Analogon der Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, in den oben dargelegten Mengen zu kokristallisieren. Man geht davon aus, dass die Wiederauflösung solcher Verbindung(en) die bipyramidale Inversion auslöst, welche die Diasteromer-Komponenten  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ ,  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ ,  $S_{xb}$ - $R_{4q}$  und  $S_{xb}$ - $R_{4z}$  in Mengen erzeugt, von denen man annimmt, dass sie von der bipyramidalen Inversionsgleichgewichtsraten, der Zeit, die für die Bildung des Metallanalogons benötigt wird, und der Zeit, die benötigt wird um das Analogon zu kristallisieren abhängen, aber möglicherweise nicht auf diese begrenzt ist. Es sollte verständlich sein, dass diese Variablen von einem Durchschnittsfachmann manipuliert werden können. Bevorzugt kann der Bereich eines jeden der vier Diastereomere von einem Verhältnis von ungefähr 60:40 bis zu einem Verhältnis von ungefähr 100:0 der enantiomeren  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ - und  $S_{xb}$ - $R_{4z}$ -Analoga zu den  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ - und  $S_{xb}$ - $R_{4q}$ -Analoga reichen.

**[0102]** Die vorliegende Erfindung stellt auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (Ib) in festem Zustand bereit. In einem bevorzugten spezifischen Ausführungsbeispiel umfasst das Verfahren den Anstieg des Niveaus der ausgewählten Verbindung, die durch Formel (Ib) repräsentiert wird, in einer Zusammensetzung, welche die ausgewählten Verbindungen umfasst, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden. Das Verfahren umfasst, dass eine solche Verbindung der Formel (Ia) und/oder der Formeln (Ia) und (Ib) Mahlungsbedingungen unterworfen werden, die ausreichend sind um eine Festphasentransformation solcher Verbindung(en) in eine Verbindung der Formel (Ib), oder wenigstens eine Zusammensetzung zu ermöglichen, welche einen erhöhten Prozentsatz einer solchen Verbindung besitzt, die durch Formel (Ib) repräsentiert wird, verglichen mit dem Ausgangsmaterial. Bevorzugt liegt die Verbindung, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird, in einer Zusammensetzung vor und das obige Verfahren erhöht den in der Zusammensetzung vorliegenden Prozentsatz der Verbindung, die durch Formel (Ib) repräsentiert wird. In diesem Ausführungsbeispiel kann die Zusammensetzung vor dem Behandlungsschritt die Verbindung enthalten, die durch Formel (Ia)

repräsentiert wird, welche im Wesentlichen frei von der Verbindung ist, die durch Formel (Ib) repräsentiert wird, obwohl es gewürdigt werden sollte, dass andere Beispiele betrachtet werden, in welchen die Zusammensetzung die Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) in hierin dargelegten Mengen enthält.

**[0103]** Während des Behandlungsschritts können verschiedene Bedingungen manipuliert werden, um die Menge der Verbindung zu steuern, die durch Formel (Ib) repräsentiert wird, z. B. die Drehzahl (RPM) und die Länge des Behandlungsschritts. Der Behandlungsschritt wird bevorzugt von ungefähr 350 rpm bis ungefähr 500 rpm, stärker bevorzugt von ungefähr 350 rpm bis ungefähr 450 rpm und am stärksten bevorzugt bei ungefähr 450 rpm durchgeführt. Eine bevorzugte Dauer der Durchführung des Behandlungsschritts ist von ungefähr 5 bis ungefähr 30 Minuten, stärker bevorzugt von ungefähr 10 Minuten bis ungefähr 30 Minuten und am stärksten bevorzugt ungefähr 15 Minuten. Vorteilhafterweise werden die Verbindungen während dieses Vorgangs nicht zersetzt. Der Behandlungsschritt kann mittels verschiedener Maschinen durchgeführt werden, welche geeignete Mahlwirkung auf feste Materialien ausüben. Bevorzugt ist die Maschine eine mechanische Mühle. Ein Beispiel einer geeigneten Mühle ist im US-Patent Nr. 5773173 von Whittle et al. dargelegt, dessen Offenbarung in ihrer Gesamtheit hierin als Referenz einbezogen wird. Es sollte gewürdigt werden, dass man andere Ausführungsbeispiele anwenden kann, als jene, die oben beschrieben werden, und dennoch innerhalb des Geltungsbereichs des Verfahrens zur Bildung solcher Verbindungen der Formel (Ib) in festem Zustand bleibt.

**[0104]** Obwohl nicht gewünscht wird, auf eine Theorie festgelegt zu werden, wird angenommen dass solche Verbindungen der Formel (Ia) kristallin sind mit einem kleinen amorphen Anteil. Wenn jedoch Mahlen bei einer festen Probe angewendet wird, welche die Verbindung der Formel (Ia), und in einem bevorzugten Ausführungsbeispiel die Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) umfasst, wird angenommen, dass ein Anstieg des amorphen Charakters resultiert der Probe, gemeinsam mit einem Anstieg der Menge an Verbindung der Formel (Ib). Obwohl wiederum nicht gewünscht wird, auf eine Theorie festgelegt zu werden, wird angenommen, dass die Probe im Anschluss an das Mahlen eine Festphasentransformation erfährt und "wiederkristallisiert" oder über einen relativ kurzen Zeitraum vom stärker amorphen Zustand zu einem stärker kristallinen Zustand transformiert. Trotzdem wird angenommen, dass man bei der Durchführung multipler Mahlschritte in Folge (d. h. Mahlen, gefolgt von Relaxation, gefolgt von Mahlen) eine feste Probe erhalten kann, die einen stärker amorphen Charakter erhält und deshalb eine größere Menge der Verbindung der Formel (Ib) umfasst, gegenüber einer Probe, die weniger Mahlung erfahren hat.

**[0105]** Das obige Verfahren kann verschiedene Mengen der Verbindung der Formel (Ib) bilden.

**[0106]** Die Struktur der Verbindung der Formel (Ib) kann durch Festphasentechniken bestätigt werden, wie zum Beispiel Röntgen-Pulverbeugungsdiagrammen, Raman, FTIR, Festkörper-NMR und Thermoanalyse des gemahlenen Materials und des nicht gemahlenen Materials. Zum Beispiel zeigte der Vergleich der beiden Pulverdiagramme deutliche Abnahmen der Intensität, Verbreiterung der Peaks und einen Anstieg der amorphen Beschaffenheit für das gemahlene Material. Das gemahlene Material zeigte ein Pulverdiagramm, das stärker übereinstimmt mit der vorgeschlagenen amorphen Beschaffenheit der Verbindung der Formel (Ib), z. B. 5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol.

**[0107]** Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) in Form von pharmazeutisch verträglichen Salzen bereit, wie hierin unten beschrieben wird. Ähnlich wie bei der oben beschriebenen Herstellung der Verbindungen der Formeln (Ia) und/oder (Ib), resultiert die Herstellung eines Salzes einer jeden der Verbindungen der Formeln (Ia) und/oder (Ib) in Lösung in der Herstellung von Salzen beider Verbindungen, aufgrund der in der Lösung stattfindenden Tautomerisierung. Dementsprechend beschreiben diese Verfahren die Herstellung beider Familien von Verbindungen.

**[0108]** Abhängig von den Verfahrensbedingungen und den Ausgangsmaterialien wird das Endprodukt des Syntheseverfahrens zur Herstellung der Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und/oder (Ib) repräsentiert werden, üblicherweise als freie Base erhalten. Es können basische, neutral oder gemischte Salze, wie auch Solvate und Hemi-, Mono-, Sesqui-, Tetra- oder Polyhydrate erhalten werden. Beispiele geeigneter Basen für die Salzbildung schließen ein, sind aber nicht begrenzt auf Verbindungen, die Alkalimetalle oder Erdalkalimetalle enthalten, obwohl es für einen Durchschnittsfachmann einsichtig sein wird, dass Basen verwendet werden können, die andere Arten von Metallen enthalten. Beispiele anorganischer Basen schließen ein, sind aber nicht begrenzt auf Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Magnesiumhydroxid und dergleichen. Organische Basen, beispielsweise in Form von stickstoffhaltigen Komponenten, können auch verwendet werden. Beispielhafte stickstoffhaltige Verbindungen schließen ein, sind aber nicht begrenzt auf Ammonium, organische Amine und dergleichen. Die erhaltenen freien Basen, die erhalten

werden, können mit organischen und anorganischen Säuren Salze bilden.

**[0109]** Wie hierin detaillierter diskutiert wird, werden Metallhydride, insbesondere Natriumhydrid, bevorzugt bei der Herstellung der Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet. Bei anderen Verfahren, von denen man gewöhnlich annahm, dass sie zur Herstellung von Salzen solcher Verbindungen geeignet wären, haben die Anmelder festgestellt, dass diese nicht ausnahmslos zur Bildung solcher Salze führen, sondern stattdessen zur Komplexbildung geführt haben. Folglich ist das Verfahren zu Herstellung solcher Salze unter Verwendung der Metallhydride dieser Verbindungen im Stand der Technik nicht vorgeschlagen worden.

**[0110]** Wegen des säureempfindlichen Charakters der erfindungsgemäßen Verbindungen kann es schwierig sein, Säureadditionssalze zu bilden, sie könnten aber bei einem pH über 6,0 gebildet werden, weil die Stabilität der Verbindungen ansteigt. Säuren, die zur Herstellung solcher Salze geeignet sind, können einschließen, sind aber nicht begrenzt auf, Hydrohalogensäuren, Sulfosäure, Phosphorsäure, Salpetersäure und Perchlorsäuren, aliphatischen, alizyklischen, aromatischen, heterozyklischen Carboxyl- oder Sulfosäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Brenztraubensäure, Phenylessigsäure, Benzoësäure, p-Aminobenzoësäure, Anthranilsäure, p-Hydroxybenzoësäure, Salicylsäure oder p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfosäure, Ethansulfosäure, Hydroxyethansulfosäure, Ethylensulfosäure, Halogenbenzolsulfosäure, Toluolsulfosäure, Naphtylsulfosäure oder Sulfanilsäuren, Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin.

**[0111]** Diese oder andere Salze der neuen Verbindungen, wie z. B. Pikrate, können als Mittel zur Reinigung der erhaltenen freien Basen dienen. Salze der Basen können gebildet, aus der Lösung abgetrennt werden und die freie Base kann dann aus einer neuen Salzlösung in reinerem Zustand zurückgewonnen werden. Aufgrund der Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in Form der freien Base und ihrer Salze wird verständlich sein, dass die korrespondierenden Salze in dem Geltungsbereich der Erfindung eingeschlossen sind.

**[0112]** Die Salze können durch verschiedene Techniken hergestellt werden. Zum Beispiel können solche Salze aus organischen Verbindungen hergestellt werden, wenn diese Verbindung ein "saures" Proton besitzt. Das Proton kann entfernt werden, beispielsweise durch einen Basentyp, der die Bildung einer anionischen Spezies der Verbindung gestattet, ausgeglichen durch das Kation. In Ausführungsbeispielen, welche polare, protische Umgebungen, wie ein Alkali- oder alkalisches Metallhydroxid oder alkalisches Metallalkoxid umfassen, die in einem Alkohol oder gemischten organischen Lösemittel wie einer 2-Butanon-/Toluol-Mischung vorliegen, wird angenommen, dass die Umsetzung zu dem Salz durch pKa-Unterschiede gesteuert werden kann. In verschiedenen Ausführungsbeispielen sind solche Techniken geeignet, Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen zu ergeben, welche die Diasteromere, die durch  $S_{xa}$ -R<sub>4z</sub> und  $S_{xb}$ -R<sub>4q</sub> repräsentiert werden, in einem Bereich von ungefähr 60 bis ungefähr 70 Prozent (Gewicht/Gewicht) besitzen.

**[0113]** Ein anderes Beispiel für ein Verfahren zur Herstellung von Salze der Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und/oder (Ib) repräsentiert werden, umfasst, dass solche Verbindungen einer polaren, aprotischen Umgebung ausgesetzt werden, um solche Salze zu bilden. Beispiele polarer, aprotischer Umgebungen schließen zum Beispiel ein Alkali- oder alkalisches Metallhydrid in einem organischen Lösemittel (z. B. Tetrahydrofuran (THF) oder Dimethylformamid (DMF)) ein. Obwohl nicht beabsichtigt wird, auf eine bestimmte Theorie festgelegt zu werden, kann die Umsetzung zum Salz in einer polaren, aprotischen Umgebung durch Faktoren gesteuert werden wie die Löslichkeit sowohl der organischen Verbindung als auch der verwendeten Base, und die Wechselwirkungen der sterischen Hinderung. Obwohl beide Reaktionstypen (z. B. polare, protische Umgebungen und polare, aprotische Umgebungen) bei der Herstellung der Salze eingesetzt werden können, sind Reaktionen, die in polaren, aprotischen Umgebungen stattfinden, bevorzugt.

**[0114]** Zum Beispiel kann die Verwendung einer polaren, aprotischen Umgebung bevorzugt von ungefähr 90 bis ungefähr 95 Prozent (Gewicht/Gewicht) Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Zusammensetzungen ergeben. Obwohl verschiedene Alkali- und alkalische Metallsalze unter Verwendung der obigen Verfahren hergestellt werden können, ist es bevorzugt, Natrium- oder Magnesiumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen zu bilden.

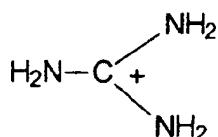
**[0115]** Üblicherweise wird eine Lösung eines filtrierten Alkali- oder alkalischen Metallhydrids, das eine bevorzugte Konzentration von ungefähr 50% bis ungefähr 70% in Mineralöl besitzt, bevorzugt Natrium- oder Magnesiumhydrid, bevorzugt in situ zu einer Lösung aus einer oder mehr ausgewählten erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Zusammensetzungen in einem geeigneten Lösemittel hinzugefügt und ungefähr 5 bis ungefähr 30 Minuten lang gerührt. Die resultierende Lösung wird, wenn es nötig ist, filtriert und die resultierenden

Feststoffe werden im Vakuum getrocknet, üblicherweise bei Raumtemperatur. Das resultierende Pulver kann unkristallisiert werden, wie es hierin dargelegt wird oder wie es einem Durchschnittsfachmann auf dem Gebiet der Chemie bekannt ist.

**[0116]** Alternativ werden die gewünschten, vorher isolierten erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Zusammensetzungen zu einer Lösung aus einem filtriertem Alkali- oder einem alkalischen Metallhydrid, das eine bevorzugte Konzentration von ungefähr 50% bis ungefähr 70% in Mineralöl besitzt, bevorzugt Natrium- oder Magnesiumhydrid, hinzugefügt, typischerweise ungefähr 5 bis ungefähr 15 Minuten lang gerührt und man lässt bei Raumtemperatur absetzen. Es resultieren erfindungsgemäße kristalline Salze.

**[0117]** Jedes der Verfahren unter Verwendung von Hydriden zur Herstellung von erfindungsgemäßen Salzen und Zusammensetzungen kann in signifikant erhöhten/verbesserten Ausbeuten resultieren, im Vergleich zu den gewöhnlich verwendeten und/oder einem Durchschnittsfachmann bekannten Verfahren.

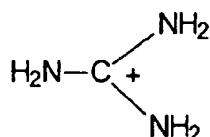
**[0118]** Zusätzlich können andere Salze durch verschiedene Reaktionen gebildet werden. Zum Beispiel kann in einem Ausführungsbeispiel ein Komplex gebildet werden durch Umsetzung der Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und/oder (Ib) repräsentiert werden, mit einem Kation  $A^{z+}$  mittels eines geeigneten Verfahrens, z. B. Ionenpaareextraktion. In dem obigen Ausführungsbeispiel ist A Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Titan(4+),  $N^+(R^1)_4$  oder:



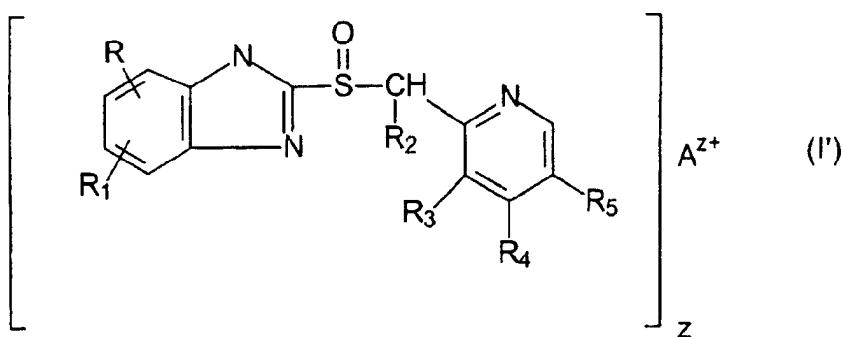
worin  $R^1$  eine Alkylgruppe ist, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, und  $z$  1, 2, oder 4 ist.

**[0119]** Zum Beispiel können Tetrabutylammoniumsalze der Erfindung hergestellt werden, indem das  $A^{z+}$ -Salze in Wasser, das eine oder mehr Tetrabutylammoniumverbindungen wie beispielsweise das Chlorid oder Hydroxid enthält, gelöst wird, gefolgt von der Extraktion des Tetrabutylammoniumsalzes in eine Methylchloridphase und anschließende Isolierung des Tetrabutylammoniumsalzes. Auf diese Weise können andere Tetraalkylammoniumsalze hergestellt werden.

**[0120]** In einem Ausführungsbeispiel kann das Salz von Verbindung der Formeln (I') gebildet werden durch Umsetzung der Verbindung der Formeln (Ia) und/oder (Ib) mit einer Base, die geeignet ist das Kation  $A^{z+}$  freizusetzen, worin  $z$  1, 2, oder 4 ist und A Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Titan (4+),  $N^+(R^1)_4$  ist oder:



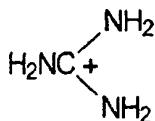
worin  $R^1$  eine Alkylgruppe ist, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, um ein Salz der Formel (I') bereitzustellen:



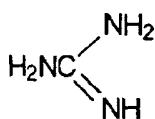
worin R Alkoxy in der 5- oder 6-Position ist;  $R_1$  ausgewählt ist aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Carboalkoxy, Alkoxy und Alkanoyl besteht;  $R_2$  Wasserstoff oder Alkyl ist und  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  gleich oder verschieden sein können und jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy und Alkoxyalkoxy besteht, und worin  $z$  und  $A^{z+}$  oben definiert sind.

**[0121]** In einem Beispiel können Lithium-, Kalium- oder Natriumsalze der Formel (I') hergestellt werden durch Behandlung der Verbindungen der Formeln (Ia) und/oder (Ib) mit LiOH, NaOH oder KOH in einem wässrigem oder nicht-wässrigem Medium, oder mit LiOR<sup>1</sup>, LiNH<sub>2</sub>, LiNR<sup>1</sup>2, NaOR<sup>1</sup>, NaNH<sub>2</sub>, NaNR<sup>1</sup>2, KOR<sup>1</sup>, KNH<sub>2</sub>, KNR<sup>1</sup>2, worin R<sup>1</sup> oben definiert ist, in einem wässrigen oder nicht-wässrigen Medium. Magnesium-, Calcium- oder Titansalze können hergestellt werden durch Behandlung einer Verbindung der Formeln (Ia) oder (Ib) mit Mg (OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, Ca(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, CaH<sub>2</sub>, Ti(OR<sup>1</sup>)<sub>4</sub> oder TiH<sub>4</sub>, worin R<sup>1</sup> hierin definiert ist, in einem nicht-wässrigen Lösemittel wie einem Alkohol (für die Alkoholate) oder in einem Ether wie Tetrahydrofuran.

**[0122]** In einem anderen Beispiel, kann ein Salz der Verbindung der Formel (I'), worin A



ist, hergestellt werden durch Behandlung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer starken Base der Formel



die in einem Lösemittel wie zum Beispiel einem Alkohol gelöst ist.

**[0123]** Ein Salz, das durch Formel (I') repräsentiert wird, kann in ein anderes Salz der gleichen Formel überführt werden, indem das Kation ausgetauscht wird. Wenn sowohl das Ausgangsmaterial als auch das als Endprodukt erhaltene Salz ausreichend löslich sind, kann ein solcher Austausch unter Verwendung eines Kationenaustauscherharzes durchgeführt werden, das mit den in dem Produkt gewünschten Kationen gesättigt ist. Der Austausch kann auch durchgeführt werden, indem die geringe Löslichkeit eines gewünschten Salzes genutzt wird.

**[0124]** Die Reaktion zwischen der Verbindung der Formeln (Ia) und/oder (Ib) und A<sup>+</sup> kann mittels Ionenpaar-extraktion ausgeführt werden. Zum Beispiel können erfindungsgemäße Tetrabutylammoniumsalze durch Lösen des Na<sup>+</sup>-Salzes in Wasser hergestellt werden, das eine oder mehr Tetrabutylammoniumverbindungen enthält, gefolgt von der Extraktion des Tetrabutylammoniumsalzes in eine Methylenchloridphase und anschließende Isolierung des Tetrabutylammoniumsalzes. Auf diese Weise können andere Tetraalkylammoniumsalze hergestellt werden.

**[0125]** Veranschaulichende Beispiele der Radikale R<sup>1</sup> sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tert-Butyl.

**[0126]** Ein bevorzugtes Verfahren zur Bildung von Magnesiumsalzen der erfindungsgemäßen Verbindungen ist durch folgende Schrittabfolge charakterisiert: a) Behandlung von wenigstens einer Verbindung der Formeln (Ia) und/oder (Ib) oder deren Salze mit Magnesiumalkoholat in einer Lösung; b) Abtrennung anorganischer Salze aus der Reaktionsmischung; c) Kristallisation der Magnesiumsalze dieser Formeln (Ia) und/oder (Ib); d) Isolierung der erhaltenen kristallinen Magnesiumsalze und optional e) Reinigung und Trocknen der kristallinen Magnesiumsalze unter Verwendung konventioneller Verfahren.

**[0127]** Ein Verfahren zur Herstellung der Magnesiumsalze wird wie folgt beschrieben: ein niedriger Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol, bevorzugt Methanol, wird in einer Lösung polarer Lösemittel mit einer eingewogenen Menge Magnesium bei Temperaturen zwischen und ungefähr 0°C und Rückflusstemperatur behandelt. Die Temperatur sollte bevorzugt zwischen ungefähr 10°C und ungefähr 40°C liegen. Nach Zugabe des Magnesiums zu der Lösung kann die Temperatur, in einem zweiten Schritt, weiter zwischen ungefähr 0°C und Rückflusstemperatur, bevorzugt ungefähr 20°C bis ungefähr 50°C erhöht werden. Nach Abschluss der Reaktion wird die Temperatur auf ungefähr 0°C bis ungefähr 40°C, bevorzugt ungefähr 10°C bis ungefähr 25°C reduziert. Die Verbindung der Formeln (Ia) und/oder (Ib) oder deren Salz wird dann zu der Lösung hinzugefügt und nach Abschluss der Reaktion wird die Mischung auf ungefähr -10°C bis ungefähr +20°C, bevorzugt ungefähr -5°C bis ungefähr +5°C gekühlt. Das Lösemittel wird dann auf ungefähr 40 bis ungefähr 60 Prozent des Ausgangsvolumens eingedampft, wodurch die anorganischen Salze ausfallen. Der Niederschlag wird von der Reaktionslösung abgetrennt, beispielsweise mittels Zentrifugation oder Filtration, und die Lösung wird von ungefähr 5°C auf ungefähr 30°C erhitzt, wonach die Lösung mit Magnesiumkristallen der

Verbindung der Formeln (Ia) und/oder (Ib) angeimpft wird. Eine Wassermenge, die ungefähr dem Volumen der Lösung gleicht, wird zur Einleitung der Kristallisation hinzugefügt. Die Lösung wird auf ungefähr -10°C bis ungefähr +20°C, bevorzugt ungefähr 0°C bis ungefähr 10°C abgekühlt, um die Kristallisation zu vervollständigen. Die Kristalle werden dann von der Mutterlauge abgetrennt, zum Beispiel mittels Zentrifugation oder Filtration, und mit polaren Lösemitteln gewaschen, bevorzugt einem wässrigen niedrigen Alkohol wie wässrigem Methanol. Abschließend werden die hergestellten Kristalle getrocknet, bevorzugt unter reduziertem Druck und Erhitzen.

**[0128]** Die Magnesiumsalze können verschiedene Mengen der Verbindungen der Formeln (Ia) und/oder (Ib) einschließen. Zum Beispiel kann in einem Ausführungsbeispiel eine Magnesiumsalz-Zusammensetzung bevorzugt ungefähr 30 Prozent (Gewicht/Gewicht) der Verbindung Formel (Ib) umfassen und stärker bevorzugt bis ungefähr 27 Prozent (Gewicht/Gewicht) der Verbindung der Formel (Ib).

**[0129]** In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung auch Komplexe der Verbindung bereit, die durch die Formeln (Ia) und/oder (Ib) repräsentiert wird. Insbesondere stellt die Erfindung eine Zusammensetzung bereit, welche einen Komplex umfasst aus: (a) zwei oder mehr Verbindungen, welche umfasst werden von Zusammensetzungen, die hierin dargelegt werden, welche Verbindungen umfassen, die durch die Formeln (Ia) und/oder (Ib) repräsentiert werden, und wenigstens ein Atom eines Metallkations, bevorzugt ein Alkali- oder alkalisches Metallkation. Beispielhafte Metallkationen werden ausgewählt aus den Gruppen IA, IIA, und IIIA des Periodensystems, obwohl andere Kationen eingesetzt werden können. Bevorzugt liegt die Zusammensetzung in kristalliner Form vor. Natrium und Magnesium sind jeweils Beispiele bevorzugter Kationen.

**[0130]** Solche erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können ein Lösemittel bzw. Lösemittel nutzen, die gewöhnlich für die Bildung von Komplexen eingesetzt werden. In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel schließen solche Zusammensetzungen weiterhin zwei Lösemittel ein. Die Lösemittel sind jene, die geeignet sind, als Donor eines Elektronenpaars, einschließlich zum Beispiel Alkohole, THF, DMF, DMSO und deren Mischungen. Die erfindungsgemäßen Komplexe können unter Verwendung von Materialien gebildet werden, die für die Verwendung bei der Bildung von Komplexen bekannt sind, z. B. Alkoxide und Hydroxide von Metallkationen wie, ohne Begrenzung, jene, die oben beschrieben werden. Die zwei oder mehr Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und/oder (Ib) repräsentiert werden, können gleich oder verschieden sein und können als Verbindungen mit irgendeinem der vier Diasteromer-Konfigurationen (z. B.  $S_{xa}-R_{4q}$ ,  $S_{xa}-R_{az}$ ,  $S_{xb}-R_{4q}$  und  $S_{xb}-R_{4z}$ ) vorliegen.

**[0131]** Im Allgemeinen schließen Komplexe von Verbindungen der Formeln (Ia) und/oder (Ib) üblicherweise zwei Verbindungen ein, welche wenigstens ein darin positioniertes Metallkation besitzen. Das Metallkation bindet mit verschiedenen geeigneten einsamen Elektronenpaaren oder elektronenspendenden Stellen an den beiden Verbindungen, nämlich Sauerstoff- und Stickstoffatomen, was diese Verbindungen anbetrifft. In verschiedenen bevorzugten Ausführungsbeispielen schließen solche Komplexe typischerweise auch wenigstens einen "Lösemittelrest" ein, welcher aus einem oder mehr Lösemitteln erhalten wird, wie hierin dargelegt wird. In solchen Komplexen ist der Lösemittelrest an das Metallkation und den Stickstoff gebunden, der an dem Benzimidazol-Teil der Verbindungen vorliegt. Beispiele geeigneter Lösemittelreste schließen ein, ohne Begrenzung, Alkoxide (z. B. niedrige ( $C_1$ - bis  $C_4$ )-Alkoxide), wobei Ethoxid bevorzugt ist.

**[0132]** Das Verhältnis von Metallkation zu Verbindung hängt in einem erfindungsgemäßen Komplex typischerweise von der spezifischen Struktur der Verbindung und der Wertigkeit des Metallkations ab. In Ausführungsbeispielen, in denen ein Lösemittelrest eingesetzt wird, wird die Menge eines solchen eingesetzten Restes gewöhnlich von obigen Faktoren wie auch der Art des verwendeten Restes abhängen. In bevorzugten Ausführungsbeispielen wird das Verhältnis von: (1) Verbindungen der Formeln (Ia) und/oder (Ib), wie durch irgendeine der Verbindungen (Iai), (Iaii), (Iaiii), (Iaiv), (Ibi), (Ibii), (Ibiii) beziehungsweise (Ibiv) oder deren Kombinationen definiert, zu (2) einem oder mehr Metallkationen; zu (3) Lösemittelresten, typischerweise 2:1:4 oder 2:2:2 für Magnesium beziehungsweise Natrium sein, und kann ansonsten variieren in Abhängigkeit von dem eingesetzten Metallkation und der Verbindung, und der Energie der entsprechenden Kristallpackung. Andere Verhältnisse können erforderlich sein, in Abhängigkeit von der Ladung des Kations und dem Typ des Komplex-Ausführungsbeispiels.

**[0133]** In verschiedenen Ausführungsbeispielen können die Zusammensetzungen, welche die Komplexe umfassen, im Wesentlichen frei von Verbindungen sein, die durch Formel (Ib), wie hierin definiert, repräsentiert werden.

**[0134]** In diesen Ausführungsbeispielen bezieht sich der Begriff "im Wesentlichen frei" bevorzugt auf solche

Komplexe, die mit Natrium als Metallkation gebildet werden, welche wenigstens ungefähr 95 Prozent (Gewicht/Gewicht) der Verbindung umfassen, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird.

**[0135]** Die Zusammensetzungen, welche die oben beschriebenen Komplexe umfassen, liegen bevorzugt in kristalliner Form vor.

**[0136]** In bestimmten Ausführungsbeispielen können die Zusammensetzungen, welche die Komplexe umfassen, die Diasteromere der Verbindungen nutzen, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, und gegebenenfalls die Verbindungen, die repräsentiert durch Formel (Ib) werden, gemäß irgendeinem der hierin oben dargelegten Ausführungsbeispiele. In einem nicht begrenzenden Ausführungsbeispiel ist zum Beispiel die Konzentration von Verbindungen, welche die Kombination der Diasteromere  $S_{xa}\text{-}R_{4z}$  und  $S_{xb}\text{-}R_{4q}$  haben, von ungefähr 50 Prozent (Gewicht/Gewicht) bis ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) der Zusammensetzung, und die Konzentration der Verbindungen, welche die Diasteromere  $S_{xa}\text{-}R_{4q}$  und  $S_{xb}\text{-}R_{4z}$  haben, ist ungefähr 0 Prozent (Gewicht/Gewicht) bis ungefähr 50 Prozent (Gewicht/Gewicht) der Zusammensetzung, so dass die Summe der Gesamtkonzentration aller dieser Verbindungen ungefähr 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) ist. Bevorzugt ist die Konzentration solcher Verbindungen, welche die Kombination der Diasteromeren-Paare  $S_{xa}\text{-}R_{4z}$  und  $S_{xa}\text{-}R_{4q}$  haben, größer als ungefähr 70 Prozent.

**[0137]** Hydrate und Solvate der Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib), gemeinsam mit deren Polymorphen, werden auch durch die Erfindung bereitgestellt und können gemäß der Techniken gebildet werden, die einem Durchschnittsfachmann auf dem Gebiet der Pharmazie bekannt sind. Zum Beispiel können Solvate irgendeines der Ausführungsbeispiele, welche die Verbindungen umfassen, die durch Formel (Ia) repräsentiert werden, gemäß bekannter Techniken hergestellt werden. Geeignete Lösemittel zur Verwendung bei der Bereitstellung der Solvate sind im Stand der Technik bekannt und können gemäß dem speziellen Ausführungsbeispiel variieren. Beispielhafte Lösemittel schließen Alkohole ein, wie, ohne Begrenzung darauf, Methanol, Ethanol und dergleichen.

**[0138]** Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Bereitstellung jedes der Diasteromere  $S_{xa}\text{-}R_{4q}$ ,  $S_{xa}\text{-}R_{4z}$ ,  $S_{xb}\text{-}R_{4q}$  und  $S_{xa}\text{-}R_{4z}$  der Verbindungen der Formeln (Ia) und/oder (Ib), oder deren Paaren, in aufgespaltener Form. In verschiedenen Ausführungsbeispielen ist bevorzugt jedes Diastereomeren-Paar der Verbindungen (Ia) und/oder (Ib) im Wesentlichen frei von den drei anderen Diasteromeren oder deren Kombinationen, z. B. wenigstens 95 Prozent (Gewicht/Gewicht).

**[0139]** Wie hierin dargelegt wird, wurde entdeckt, dass die Verbindungen von (Ia) und (Ib) Chiralität an zwei verschiedenen Stellen zeigen: (1) ein atomares Chiralitätszentrum, das sich an jeder Sulfoxidgruppe befindet (bezeichnet durch die Kennzeichnung des ersten Buchstabens in der Bezeichnung des Diasteromeren-Paares) und (2) ein strukturelles Chiralitätszentrum (d. h. eine Chiralitätsebene), befindlich an jedem Pyridinal-Rest in der Verbindung (bezeichnet durch die Kennzeichnung des zweiten Buchstabens in der Bezeichnung des Diasteromeren-Paares). Ein bevorzugtes Verfahren zur Spaltung jedes der obigen Diastereomeren-Paare schließt zuerst die Aufspaltung des strukturellen Chiralitätszentrums der verschiedenen Materialien ein, die zur Herstellung der Verbindungen (Ia) und/oder (Ib) verwendet werden, einschließlich jener, die hierin dargelegt werden. Zum Beispiel kann die Pyridin-Ausgangsverbindung an der  $R_4$ -Position, wie sie hierin bezeichnet wird, aufgespalten werden, oder alternativ kann eines der Pyridinal-Gruppen enthaltenden Intermediate an der  $R_4$ -Position aufgespalten werden, wie zum Beispiel eine Thiol-Verbindung, die durch die Formeln (II) oder (VIII) repräsentiert wird. In diesem Fall wird die Aufspaltung der Thiol-Verbindung vor Oxidation durchgeführt, welche schließlich die Verbindungen der Formeln (Ia) und/oder (Ib) ergibt. Die eigentlichen Techniken zur Aufspaltung der strukturellen Chiralitätszentren können mittels verschiedener geeigneter Verfahren durchgeführt werden.

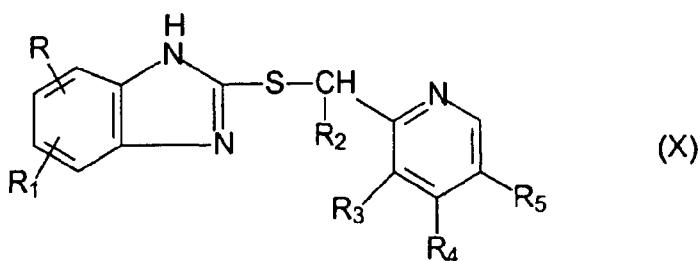
**[0140]** Im Anschluss an die Oxidation werden die Materialien, die zur Herstellung der Verbindungen (Ia) und/oder (Ib) verwendet werden, dann an ihrem atomaren Chiralitätszentrum aufgespalten, wodurch schließlich jedes der aufgespaltenen Diastereomeren-Paare der Verbindungen (Ia) und/oder (Ib) bereitgestellt wird. Es kann jede Gruppe von Techniken verwendet werden, um das atomare Chiralitätszentrum dieser Verbindungen aufzuspalten, z. B. Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösemittel, Verwendung von Mikroorganismen, Reaktionen mit optisch aktiven Säuren unter Bildung von Salzen, welche basierend auf unterschiedlichen Löslichkeiten der Diasteromere getrennt werden können. Geeignete optisch aktive Säuren sind zum Beispiel die L- und D-Formen von Weinsäure, Di-o-toluolweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure oder Chinasäure.

**[0141]** In einem Ausführungsbeispiel kann die Aufspaltung des atomaren Chiralitätszentrums der Verbindungen der Formeln (Ia) und (Ib) mittel chromatographischer Techniken erreicht werden. Materialien, die in diesem

Verfahren verwendet werden können, schließen eine Cellulose (z. B. Triphenylcarbamoylcellulose) ein, die aufgebracht ist auf einer Säule, die ein Kieselgel-haltiges Material enthält (z. B. Kieselgel oder 3-Aminopropyl-Kieselgel). Die Säule kann hergestellt werden durch Suspension in einem organischen Lösemittel (z. B. Methanol oder 2-Propanol), unter Verwendung einer geeigneten Technik, wie zum Beispiel Einschlümmen unter Schwerkraft.

**[0142]** Mobile Phasen zur Verwendung in diesem Verfahren können mittels verschiedener Verfahren hergestellt werden, wie zum Beispiel unter Verwendung von n-Hexan und Diethylamin in verschiedenen Verhältnissen. Es können jedoch auch andere Materialien eingesetzt werden, wie, ohne Beschränkung, Alkohole (z. B. Methanol, Ethanol). Die Verbindungen der Formeln (Ia) und/oder (Ib) können in der mobilen Phasen, gemeinsam mit anderen im Stand der Technik bekannten Komponenten, kombiniert werden, wie zum Beispiel einem geeigneten Puffer (z. B. einer Phosphatverbindung). Die mobile Phase wird dann durch die Säule geführt, unter Steuerung der Bedingungen (z. B. Temperatur, Fluss und Druck), die durch den Benutzer eingestellt werden können. Das Diastereomer, das zuerst aus der Säule eluiert wird, kann mittels Abdampfen der Lösemittel isoliert werden. Das Diastereomer kann mittels aller bekannten analytischen Techniken als isoliert werden.

**[0143]** In einem anderen Ausführungsbeispiel kann die die Bildung von Verbindungen der Formeln (Ia) und/oder (Ib), welche aufgespaltene atomare Chiralitätszentren besitzen, durchgeführt werden, indem in einem organischen Lösemittel eine asymmetrische Oxidation eines prochiralen Sulfids gemäß der Formel (X) durchgeführt wird:



worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> oben definiert sind, wobei sich R in der 6- oder 5-Position befindet, mit einem Oxidationsmittel und einem chiralen Titankomplex, optional in Anwesenheit einer Base.

**[0144]** Es kann eine Reihe von Oxidationsmitteln eingesetzt werden, wie zum Beispiel ein Hydroperoxid, stärker bevorzugt tert-Butylhydroperoxid oder Cumolhydroperoxid.

**[0145]** Der für die Verwendung in der Reaktion geeignete Titan-Komplex kann unter Verwendung verschiedener Verfahren hergestellt werden. In einem Ausführungsbeispiel wird der Titan-Komplex einem chiralen Liganden und einer Titan-(IV)-Verbindung hergestellt aus, wie zum Beispiel bevorzugt Titan-(IV)-Alkoxid, und optional in Anwesenheit von Wasser. Ein insbesondere bevorzugtes Titan-(IV)-Alkoxid ist Titan-(IV)-Isoperoxid oder -Isopropoxid. Es können verschiedene Mengen des chiralen Titan-Komplexes verwendet werden. Typischerweise ist eine Menge von weniger als ungefähr 0,5 Äquivalenten bevorzugt und eine insbesondere bevorzugte Menge sind ungefähr 0,05 bis ungefähr 0,30 Äquivalente.

**[0146]** Der Titan-Komplex kann auch durch Umsetzung von Titanetrachlorid mit einem chiralen Liganden in Gegenwart einer Base hergestellt werden. Der bei der Herstellung des Titan-Komplexes verwendete chirale Ligand ist üblicherweise ein verzweigtes oder unverzweigtes Alkyldiol oder ein aromatisches Diol. Bevorzugte chirale Diole sind zum Beispiel Ester von Weinsäure, insbesondere (+)-Diethyl-L-tartrat oder (-)-Diethyl-D-tartrat. Es sollte zur Kenntnis genommen werden, dass der Titan-Komplex hergestellt werden kann in Anwesenheit der Verbindung der Formel (X) oder bevor die Verbindung der Formel (X) in dem Reaktionsbehälter hinzugegeben wird.

**[0147]** Die Oxidation wird bevorzugt in Anwesenheit einer Base durchgeführt. Zum Beispiel kann die Base eine anorganische oder organische Base sein, wie Hydrogencarbonat, ein Amid oder ein Amin wie Guanidin, oder ein Amidin, ist aber nicht auf diese begrenzt. Beispiele anderer Basen schließen Triethylamin oder N,N-Diisopropylethylamin ein.

**[0148]** Die Oxidation wird üblicherweise in Anwesenheit eines organischen Lösemittels durchgeführt. Das Lösemittel kann ausgewählt werden im Hinblick auf geeignete Bedingungen. Geeignete organische Lösemittel schließen ein, sind aber nicht begrenzt auf, Toluol, Ethylacetat, Methylethyketon, Methylisobutylketon, Diethylcarbonat, tert-Butylmethylether, Tetrahydrofuran, Methylenechlorid und dergleichen und deren Verschnitte und

Mischungen.

**[0149]** Die Oxidation wird bevorzugt in dem organischen Lösemittel bei Raumtemperatur oder gerade oberhalb Raumtemperatur, z. B. zwischen ungefähr 20°C und ungefähr 40°C, durchgeführt. Es wird angenommen, dass die Reaktionszeiten länger sein können, wenn die Reaktion unterhalb von 20°C durchgeführt wird. Die Reaktionstemperatur kann entsprechend der Intentionen des Durchschnittsfachmanns variiert werden.

**[0150]** Die während der Oxidationsreaktion gebildeten Produkte können mit einer wässrigen Ammoniaklösung oder einer anderen stickstoffhaltigen Base extrahiert werden, um Niederschlag und/oder Bildung unlöslicher Titansalze zu vermeiden. Die wässrige Phase wird von der organischen Phase der erhaltenen Mischung abgetrennt und die isolierte wässrige Phase wird durch Zugabe eines Neutralisationsmittels neutralisiert, was zu einer Protonierung der Diasteromere führt. Die Diasteromere können mittels organischer Lösemittel extrahiert werden. Sie können auch in einem organischen oder wässrigen Lösemittel kristallisiert werden, was zu den gewünschten aufgespaltenen Diasteromeren der Verbindungen (la) und/oder (lb) führt.

**[0151]** Zusätzlich zur Verwendung der obigen Techniken zur Bereitstellung der individuellen Diasteromere  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ ,  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ ,  $S_{xb}$ - $R_{4q}$  und  $S_{xb}$ - $R_{4z}$ , können diese Techniken verwendet werden, um verschiedene Kombinationen von Diasteromeren bereitzustellen, wie hierin dargelegt wird, einschließlich jener, ohne Begrenzung darauf, welche im Wesentlichen frei von anderen Diastereomeren sind.

**[0152]** Die Erfindung stellt auch Verfahren zur Herstellung von Salzen von Diasteromeren und deren Paaren bereit. Ein bevorzugtes Verfahren zur Herstellung der Salze der individuellen Diasteromere und/oder deren Paaren schließt zuerst die Bildung dieser Paare von Diasteromeren ein, gemäß der Lehren des vorangehenden Abschnitts, wobei die Chiralitätsebene zuerst aufgespalten wird, gefolgt von der Aufspaltung des atomaren Sulfoxid-Chiralitätszentrums. Salze dieser aufgespaltenen Diasteromere oder deren Paare können gemäß verschiedener Techniken gebildet werden.

**[0153]** Beispiele für Salze von Diasteromeren oder deren Paare, die erhalten werden können, schließen ein, sind aber nicht begrenzt auf, Alkali- und alkalische Metallsalze.

**[0154]** Um beispielsweise optisch reine Alkalosalze der Verbindungen der Formeln (la) und/oder (lb) zu erhalten, kann das auf die hierin beschriebene Art erhaltene Diasteromer behandelt werden mit: (1) einer Base, wie zum Beispiel  $M_1^+OH$ , worin  $M_1$  Natrium, Ammonium, Kalium oder Lithium ist, in einem wässrigen oder nicht wässrigen Medium; (2)  $M_1^+OR_2$ , worin  $M_1^+$  oben definiert ist, und  $R_2$  eine Alkylgruppe ist, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält; oder (3)  $M_1^+NH_2$ , worin  $M_1^+$  oben definiert ist. Um die kristalline Form der Alkalosalze zu erhalten ist die Zugabe der Base  $M_1^+OH$  in einem nicht-wässrigen Medium, wie einer Mischung aus 2-Butanon und Toluol bevorzugt.

**[0155]** Um ein optisch reines alkalisches Metallsalz eines Diasteromers oder dessen Paars der Verbindungen der Formeln (la) und/oder (lb) zu erhalten, wird das optisch reine Alkalosalz mit einer wässrigen Lösung eines anorganischen Metallsalzes behandelt, wie zum Beispiel  $M_2^{2+}Cl_2$ , worin  $M_2^{2+}$  ein alkalisches Metall wie Calcium, Magnesium, Strontium, Barium und dergleichen ist, woraufhin das alkalische Metallsalz des einzelnen Enantiomers ausgefällt wird. Das optisch reine alkalische Metallsalz kann auch hergestellt werden, indem ein einzelnes Enantiomer der Verbindungen der Formeln (la) und/oder (lb) mit einer Base, wie zum Beispiel  $M_2^{2+}(OR^3)_2$ , worin  $R^3$  eine Alkylgruppe ist, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, in einem nicht-wässrigen Lösemittel wie Alkohol (für Alkoholate), oder in einem Ether wie Tetrahydrofuran behandelt wird.

**[0156]** Ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel zur Herstellung der Magnesiumsalze- des  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ - oder  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ -Diastereomers oder dessen Paaren der Verbindungen der Formeln (la) und/oder (lb)-Polyhydrate umfasst: a) Behandlung eines Magnesiumsalzes des obigen individuellen Diastereomers oder der Paare solcher Verbindungen mit Wasser bei einer geeigneten Temperatur für eine geeignete Dauer. Der Ausdruck "eine geeignete Temperatur" bedeutet eine Temperatur, welche die Umwandlung des Ausgangsmaterials zu Produkt einleitet, ohne dass sich irgendeine dieser Verbindungen zersetzt. Beispiele solcher geeigneten Temperaturen schließen Raumtemperatur ein, sind aber nicht darauf begrenzt. Mit einer geeigneten Dauer ist eine Dauer gemeint, die zu einer hohen Umsetzung des Ausgangsmaterials in Produkt führt, ohne dass die Zersetzung einer der beiden Verbindungen verursacht wird, d. h. zu guter Ausbeute führt. Diese geeignete Dauer wird derart in Abhängigkeit von der verwendeten Temperatur variieren, wie es einem Durchschnittsfachmann wohlbekannt ist. Durch Erhöhung der Temperatur wird weniger Zeit erforderlich, um die gewünschte Umsetzung zu ergeben. Allgemein ist die Wassermenge nicht kritisch und wird von den eingesetzten Verfahrensbedingungen abhängen. Die Magnesiumsalze der obigen Diasteromere oder deren Paaren der Verbindungen der Formeln (la)

und/oder (Ib)-Polyhydrate werden danach aus der wässrigen Aufschämmung abgetrennt, zum Beispiel mittels Filtration oder Zentrifugation und danach bis zu einem konstanten Gewicht getrocknet.

**[0157]** Optional kann das Verfahren umfassen: b) Oxidieren der Verbindungen der hierin definierten Formel (II) mit einem Oxidationsmittel und einem chiralen Titan-Komplex, optional in Anwesenheit einer Base. Die Oxidation wird in einem organischen Lösemittel durchgeführt, zum Beispiel Toluol oder Dichlormethan. Das Rohprodukt wird dann in das korrespondierende Kaliumsalz überführt (oder zum Beispiel Natriumsalz als Ersatz für jedes Auftreten von Kaliumsalzen) durch die Behandlung mit einer Kaliumquelle, wie methanolisches Kaliumhydroxid oder methanolisches Kaliummethylat, gefolgt von der Isolierung des gebildeten Salzes.

**[0158]** Die resultierenden Kaliumsalze der  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ - oder  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ -Diasteromere, oder deren Kombinationen, der Verbindungen der Formeln (Ia) und/oder (Ib) werden anschließend in die korrespondierenden Magnesiumsalze überführt, durch die Behandlung mit einer Magnesiumquelle, wie beispielsweise Magnesiumsulfat in einem niedrigen Alkylalkohol wie Methanol. Die Lösung wird optional filtriert und der Niederschlag wird durch Zugabe eines nicht löslichen Lösemittels wie Aceton initialisiert. Das Produkt wird abfiltriert und optional mit Wasser gewaschen und weiterverarbeitet, wie es oben in a) beschrieben wird. Alternativ können die Kaliumsalze mit einer Magnesiumquelle behandelt werden, wie zum Beispiel Magnesiumsulfat in Wasser, und die Magnesium-Salze der  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ - oder  $S_{xa}$ - $R_{4z}$ -Diasteromere oder deren Paare der Verbindungen der Formeln (Ia) und/oder (Ib) Polyhydrate isoliert werden, oder es kann irgendeine andere konventionelle Technik zur Umwandlung eines Kaliumsalzes in das korrespondierende Magnesiumsalz verwendet werden.

**[0159]** Die Kaliumsalze der  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ - oder  $S_{xa}$ - $R_4$ -Diasteromere oder deren Paare, der Verbindungen der Formeln (Ia) und/oder (Ib) sind geeignete Intermediate bei der Herstellung der Magnesiumsalze dieser Diasteromere oder deren Paaren. Die Kaliumsalze dieser Diasteromere können auch als aktive Bestandteile in pharmazeutischen Zubereitungen bei der Behandlung verschiedener hierin beschriebener Krankheiten, insbesondere mit Magensäure in Zusammenhang stehende Krankheiten, verwendet werden.

**[0160]** Um das Verhältnis der 5- und 6-Methoxyisomere von Omeprazol-API, einschließlich der neuen Verhältnisse solcher erfindungsgemäßer Isomere (die "modifizierten Omeprazol Verbindungen"), festzulegen und zu quantifizieren, wurde ein spektrographisches Raman-Verfahren unter Verwendung eines FT-Raman-Spektrometers (Nicolet Nexus 670 mit einem zusätzlichen FT-Raman 1064 nm Laser und einer "Step-and-Repeat"-Probenvorrichtung „ Nicolet Instruments Corp., Madison, Wisconsin) entwickelt. Das vorliegende Verfahren wird in drei Schritten durchgeführt: Herstellung von Standards, Erstellung einer Standardkurve und Analyse der Proben.

**[0161]** Typischerweise wird ein Minimum von 4 bis 5 Standards hergestellt. In dem vorliegenden Verfahren wurden sieben Standards unter Verwendung der hierin in den Beispielen 1, 1a, 36, 37, 41, und 44 dargelegten Verfahren, hergestellt und zusätzlich eine kommerziell erhältliche Probe Omeprazol von "United States Pharmacopie (USP)" bezogen. Zusätzlich zu dem USP-Standard ist es notwendig einen Standard zu verwenden, welcher eine niedrige Konzentration an 5-Methoxy-Isomer besitzt, bevorzugt in reiner Form, einen mit einer hohen Konzentration an 5-Methoxyisomer, wie in einem Bereich von ungefähr 40%, und eine Reihe von wenigstens zwei anderen Standards, die über einen Bereich von ungefähr 5% bis ungefähr 25% verteilt sind. Um die Standardkurve zu erstellen, ließ man jeden Standard mindestens dreifach durchlaufen, unter Verwendung des Step-and-Repeat-Probenvorrichtung, die in kontinuierlichem Modus betrieben wurde mit 15 Replikaten für jede Standard-Zubereitung und 500 Scans pro Replikat, unter Verwendung einer Auflösung von  $2\text{ cm}^{-1}$  und einer Laser-Leistung von ungefähr 0,7 Watt, unter instrumentellen Parametern, die eingestellt wurden um einen akzeptablen S/N zu erreichen.

**[0162]** Für jeden der ausgewählten Standards, außer dem "reinen" 6-Methoxy-Isomer, wurde ein Dekonvolutionsalgorithmus (Fourier Selbstdekonvolution-Software wie zum Beispiel TQ Analyst™ von Nicolet Instruments Corporation) verwendet um die Peakflächen der Peaks bei ungefähr  $1365\text{ cm}^{-1}$  (das 5-Methoxy-Isomer) und  $1354\text{ cm}^{-1}$  (das 6-Methoxy-Isomer) zu dekonvolutionieren. Das reine 6-Methoxy-Isomer (Beispiel 1a) allein zeigt einen einfachen Peak bei  $1354\text{ cm}^{-1}$  und als solches wurden die Prozent 6-Methoxy-Isomer auf eine Konzentration von 100% gesetzt. Unter Verwendung eines solches Algorithmus werden die Flächenprozent des 6-Methoxy-Isomers eines jeden Standards, der sowohl das 5- als auch das 6-Methoxy-Isomer besitzt, bestimmt. Die Standardabweichung für jeden Satz von Replikaten ist weniger als 0,7% und die mittlere Standardabweichung für das Mittel aller Durchläufe und Replikate eines vorgegebenen Standards ist weniger als ungefähr 0,7% oder die resultierenden Werte sollten geprüft werden.

**[0163]** Ein Softwareprogramm, das geeignet ist zur Analyse der Raman-Spektren in einem "Parti-

al-Least-Squares-Format" wie zum Beispiel TQ Analyst<sup>TM</sup> von Nicolet, wird verwendet, um eine Standardkurve unter Verwendung der mittleren Prozent des mittleren bestimmten Prozentwertes des 6-Methoxy-Isomers und des Spektrums eines vorgegeben Standards zu bestimmen. Die Korrelationskoeffizienten sollten für alle Standards bei oder über ungefähr 0,98 liegen.

**[0164]** Jede API-Probe wird dann analysiert, und zwar unter Verwendung des Verfahrens, das dem für die Festlegung der Standards beschriebenen gleicht, außer wenigstens dreifacher Zubereitung mit wenigstens fünf Replikaten pro Probenzubereitung und wenigstens 100 Scans pro Replikat mit dreifacher Zubereitung pro Probe. Unter Verwendung der Partial-Least-Squares-Analyse, auf die oben hingewiesen wurde, werden die Prozent 6-Methoxy-Isomer, und demgemäß die Prozent 5-Methoxy-Isomer für jeden Scan bestimmt und es wurde das Mittel der 15 Spektren berechnet. Die Standard-Abweichung (SD) für jeden Satz von Replikaten ist weniger als ungefähr 1,0%, und die mittlere Standardabweichung für alle Durchläufe und Replikate einer vorgegebenen Probe ist weniger als ungefähr 1,0%. Wenn die Standardabweichung über 1,0% ist, sollten die Ergebnisse näher untersucht werden. Hohe Werte für die Standardabweichung sind ein Hinweis auf Schwankungen, welche durch kleine Mengen verbrannter Probe verursacht werden können. Wenn dieses angenommen wird, sollte man die Zubereitung erneut durchlaufen lassen.

**[0165]** Unter Verwendung der oben gezeigten Verfahren sind die Ergebnisse der Erstellung der Standardkurve die folgenden:

<u>Standard</u>		
<u>Beispiel/Probe</u>	<u>% 5-Isomer</u>	<u>% 6-Isomer</u>
Beispiel 1 a	0,000	100,000
Beispiel 1 Standardabweichung (SD)	5,875 0,338	94,125
USP SD	7,250 0,556	92,750
Beispiel 37 SD	12,246 0,505	87,754
Beispiel 36 SD	16,005 0,501	83,995
Beispiel 41 SD	16,414 0,597	83,587
Beispiel 44 SD	41,258 0,328	58,742

**[0166]** Unter Verwendung des oben gezeigten quantitativen API-Verfahrens wurden drei zufällig gewählte Chargen von Omeprazol-API (kommerzielle API-Chargen von "Merck and Company", Raway, New Jersey) analysiert. Die Ergebnisse sind wie folgt:

<u>Probe/Charge</u>	<u>% 5-Isomer</u>	<u>% 6-Isomer</u>
01 SD	7,50 0,75	92,50
02 SD	8,02 0,56	91,98
03 SD	7,61 0,81	92,39

**[0167]** Die Ergebnisse aus diesen Werten, erhalten mittels des oben beschriebenen quantitativen Verfahrens, bestätigen wieder, dass die als Omeprazol bekannte Verbindung nicht 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol ist, wie es bisher bezeichnet wurde, sondern tatsächlich eher, gemäß der Verwendung des USP-Standards für Omeprazol, wie auch von drei Chargen Omeprazol-API vom einzigen Hersteller von Omeprazol in den Vereinigten Staaten, (5)6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dime-

thyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in einem eng definierten Verhältnis von ungefähr 93:7 ± ungefähr 2% des 6-Methoxy-Isomers zu dem 5-Methoxy-Isomer. Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung reines 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (6-Methoxy-Omeprazol) bereit, welches im Wesentlichen frei ist von 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, und (5)6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in den hierin dargelegten Verhältnissen, und Verfahren und Zubereitungen bereit, die hierin weiterhin dargelegt werden.

**[0168]** Weiterhin wurde ein zusätzliches Verfahren zur Ermittlung des Verhältnisses des 5- und 6-Methoxy-Isomere von Omeprazol-API, wie auch des Verhältnisses der 5- und 6-Methoxy-Isomere im Omeprazol-Arzneimittelprodukt entwickelt, obgleich dieses weniger präzise ist als das hierin vorher beschriebene quantitative FT-Raman-Verfahren. Dieses Verfahren nutzte auch ein FT-Raman-Spektrometer (Nicolet Nexus 670 mit einem zusätzlichen FT-Raman 1064 nm Laser und einer Step-and-Repeat-Probenvorrichtung). Auch dieses Verfahren wird in drei Stufen durchgeführt Herstellung von Standards, Erstellung einer Standardkurve und Analyse von Proben.

**[0169]** Üblicherweise wird ein Minimum von 4 bis 5 Standards hergestellt. Das vorliegende FT-Raman-Verfahren für die API- und Arzneimittelproduktanalyse nutzt das gleiche Verfahren wie es hierin oben dargelegt wurde, zur Herstellung und Erstellung der Standardkurve, einschließlich bevorzugter Aspekte, wie das Verfahren, das für das quantitativer API-Verfahren dargelegt wurde, bezüglich der Zubereitungen, Replikate und Scans pro Replikat eines jeden Standards, Auflösung, Probenvorrichtung, Dekonvolution von Standard-Peaks, Bestimmung der Peakfläche und Standardabweichung für jeden Satz von Replikaten und Mittelwert aller Durchläufe und Ausfertigungen eines gegebenen Standards.

**[0170]** Eher als eine Partial-Least-Squares-Analyse, wird jedoch ein Softwareprogramm verwendet, das in der Lage ist, Raman-Spektren in einem korrigierten klassischen Least-Squares-Format zu analysieren, zum Beispiel TQ Analyst™ von Nicolet, um unter Verwendung der ermittelten durchschnittlichen Prozentwerte des 6-Methoxy-Isomers und der Verhältnisse der Peak-Höhen eines vorgegebenen Peak-Paares in einem Standard eine Standardkurve zu erzeugen. Allgemein wird das Verfahren mittels des Verhältnisses eines zu dem 6-Methoxy-Isomer gehörigen Peaks (ungefähr 1627 cm<sup>-1</sup>) zu einer geeigneten internen Omeprazol-Bande (ungefähr 1587 cm<sup>-1</sup>) durchgeführt. In dem Fall, dass die Anwesenheit und die Menge pharmazeutischer Hilfsstoffe im Arzneimittelprodukt mit der Auflösung des Peaks, der zugehörig ist zu dem 6-Methoxy-Isomer und/oder der bevorzugten internen Omeprazol-Bande interferieren, werden andere Sätze von Banden verwendet, wie zum Beispiel ungefähr 1587 cm<sup>-1</sup> beziehungsweise 1201 cm<sup>-1</sup>, und 1185 cm<sup>-1</sup> beziehungsweise 1512 cm<sup>-1</sup>. Die Korrelationskoeffizienten der Standardkurve liegen bei allen Standards bei oder oberhalb von ungefähr 0,95.

**[0171]** Für Omeprazol-API wird jede Probe unter den gleichen instrumentellen Bedingungen hergestellt wie die Standards, außer dass es bevorzugt ist, wenigstens dreifache Zubereitungen mit wenigstens fünf Replikaten pro Probenzubereitung und wenigstens 100 Scans pro Replikat zu benutzen. Unter Verwendung oben erwähnten korrigierten klassischen Least-Squares-Analyse werden die Prozent 6-Methoxy-Isomer und dementsprechend die Prozent 5-Methoxy-Isomer für jeden Scan bestimmt und es wird das Mittel der 15 Spektren berechnet. Die Standardabweichung für jeden Satz von Replikaten ist weniger als ungefähr 2,0%, die mittlere Standardabweichung für alle Durchläufe und Replikate einer vorgegebenen Probe ist weniger als ungefähr 2,0%, oder der Probendurchlauf sollte genauer untersucht werden.

**[0172]** Unter den Omeprazol Arzneiprodukten, werden Kapseln und Tabletten ähnlich hergestellt. Bei Kapseln wird eine ausreichende Anzahl von Kapseln, bevorzugt ungefähr 5–10 Kapseln, geöffnet und die Omeprazol-Kügelchen werden in einen geeigneten Behälter entleert. Der Behälter wird vorsichtig gerollt, um die Kügelchen oder das Pulver, aus den verschiedenen Kapseln, soweit erforderlich, zu mischen, um ein allgemein homogenes Gemisch bereitzustellen. Bei Tabletten wird eine ausreichende Anzahl von Tabletten, bevorzugt ungefähr 5–10 Tabletten, vorsichtig gemahlen (kräftiges Mahlen kann das Verhältnis der 5- und 6-Methoxy-Isomere im Omeprazol beeinflussen), und gemischt, um eine allgemein homogenes Gemisch der gemahlenen Materialien bereitzustellen.

**[0173]** Jede geeignete Probenzusammensetzung wird unter den gleichen instrumentellen Bedingungen wie die Standards analysiert, eingeregelt auf eine geeignete Laserleistung, um die Anwesenheit von Hilfsstoffen zu kompensieren. Für die FT-Raman-Analyse lässt man jede Probenzubereitung (die Zusammensetzung aus Kapseln und Tabletten) unter Verwendung von wenigstens dreifachen Zubereitungen mit wenigstens drei Replikaten und wenigstens 500 Scans pro Replikat durchlaufen. Unter Anwendung einer korrigierten klassischen Least-Squares-Analyse, werden die Prozent 6-Methoxy-Isomer und dementsprechend die Prozent 5-Meth-

xy-Isomer für jeden Scan bestimmt und das Mittel der 9 Spektren wird berechnet. Die Standardabweichung für jeden Satz von Replikaten ist weniger als ungefähr 3,0% und die mittlere Standardabweichung aller Durchläufe einer vorgegebenen Probe ist weniger als ungefähr 3,0% oder der Probendurchlauf sollte genau untersucht werden.

**[0174]** Obwohl das oben für API beschriebene Partial-Least-Squares-Verfahren genauer ist als dieses klassische Least-Squares-Verfahren, bleibt die Dekonvolution der Peaks, die zu den 5- und 6-Methoxy-Isomeren zugehörig sind, bei beiden entwickelten Verfahren gleich und dementsprechend bleibt die Standardkurve, die verwendet wurde ebenfalls gleich. Ergebnisse der API-Probenanalyse mit dem klassischen Least-Squares-Verfahren zeigen eine etwas niedrigeren systematischen Fehler als die Ergebnisse aus der Verwendung des Partial-Least-Squares-Verfahrens, aber die Werte aus der Partial-Least-Squares-Analyse von Omeprazol-API-Proben bestätigt die Validität dieses Verfahrens für ein allgemein quantitatives Verfahren zur Bestimmung des Verhältnisses der 5- und 6-Methoxy-Isomere im Omeprazol-Arzneistoffprodukt (Prilosec®), welches über Verschreibung kommerziell erhältlich ist. Das in dem vorliegenden klassischen Least-Squares-Verfahren verwendete Arzneimittelprodukt wurde von "Merck und Company, Raway, New Jersey" bereitgestellt.

**[0175]** Ergebnisse der API-Analyse der drei zufällig ausgewählten Chargen Omeprazol-API, die in den vorangehenden Partial-Least-Squares verwendet wurden, wurden unter Anwendung der klassischen Least-Squares-Verfahren wie folgt berechnet:

<u>Probe/Charge</u>	<u>% 5-Isomer</u>	<u>% 6-Isomer</u>
01	6,14	93,86
SD	0,97	
02	6,56	93,44
SD	1,10	
03	6,40	93,60
SD	1,21	

**[0176]** Wurde dieses klassische Least-Squares-Analyseverfahren auf Arzneimittelprodukt angewendet, wurde unerwarteterweise entdeckt, dass das Verhältnis der 5- und 6-Methoxy-Isomere von Omeprazol, und es wird folglich auch für andere Verbindungen angenommen, die durch die Formeln (Ia) und/oder (Ib) repräsentiert werden, als aktiver pharmazeutischer Bestandteil beziehungsweise aktive pharmazeutische Bestandteile durch eine Vielzahl von Faktoren, während der Herstellung des Arzneimittelprodukts (pharmazeutische Endzubereitung zur Verabreichung, bevorzugt in Einzeldosis-Form) signifikant beeinflusst werden kann.

**[0177]** Bei dem einzigen Omeprazol-Arzneimittelprodukt, das durch die "U.S. Food und Drug Administration" registriert ist und in den Vereinigten Staaten verkauft wird (Prilosec®), verschiebt sich das Verhältnis der 6- und 5-Methoxy-Isomere im API üblicherweise von einem Verhältnis von 93:7 (+/- ungefähr 2%) zu einem Verhältnis von 86:14 (+/- ungefähr 3%) in dem Arzneimittelprodukt. Faktoren wie mechanische Manipulation (z. B. Mahlen oder möglicherweise aggressives Sieben) und insbesondere die Verwendung von gewöhnlich eingesetzter Nassgranulierungsprozesse während der Herstellung des Arzneimittelprodukts haben wahrscheinlich zu dieser signifikanten und unerwarteten Verschiebung beigetragen. Dementsprechend können sich Verschiebungen von den thermodynamisch stabileren Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die einen höheren Prozentsatz des 6-Methoxy-Isomeres besitzen (wobei das reine 6-Methoxy-Isomer bevorzugt ist), zu den weniger stabilen Verbindungen der vorliegenden Erfindung, welche steigende Konzentrationen des 5-Methoxy-Isomeres in der gleichen Zusammensetzung besitzen, auf die Stabilität und Auflösungsprofile des Arzneimittelprodukts auswirken. Erfindungsgemäße Verbindungen und pharmazeutische Zubereitungen, welche solche höheren Prozentsätze dieses 6-Methoxy-Isomeres besitzen, stellen eine höhere Stabilität bereit, wohingegen jene, die solche steigenden Prozentsätze dieses 5-Methoxy-Isomers besitzen, eine schnellere Auflösung bereitstellen.

**[0178]** Unter Anwendung des oben beschriebenen klassischen Least-Squares-Analyseverfahrens sind die Ergebnisse für das Arzneimittelprodukt Prilosec® wie folgt:

<u>Prilosec-Dosierung</u>	<u>% 5-Isomer</u>	<u>% 6-Isomer</u>
20 mg	14,7	85,3

SD	2,3	
20 mg	14,5	85,5
SD	2,0	
20 mg	14,7	85,3
SD	3,0	
40 mg	13,2	86,8
SD	1,6	
40 mg	12,9	87,1
SD	0,9	
10 mg	13,6	86,4
SD	2,8	
10 mg	13,3	86,7
SD	2,4	

[0179] Zusätzlich wurde eine homogene pharmazeutische Trockenmischungs-Zubereitung aus dem Omeprazol-API von "Merck and Company", auf das oben verwiesen wurde, und Mannitol hergestellt, mit einer äquivalenten Dosis von 20 mg pro Dosierung, bevorzugt eine magensaftresistent überzogene Kapsel, wie hierin dargelegt wird. Das oben erläuterte analytische FT-Raman-Verfahren wurde verwendet, um das Verhältnis einer Zusammensetzung von 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in einer solchen pharmazeutischen Zubereitung zu bestimmen, verglichen mit dem Verhältnis solcher Verbindungen in dem korrespondierenden aktiven pharmazeutischen Bestandteil, unter Verwendung des klassischen Least-Squares-FT-Raman-Analyseverfahrens für API, das oben dargelegt wurde. Es wurde überraschenderweise entdeckt, dass das Verhältnis der zwei Verbindungen in API (ungefähr 93–94%:6–7% für das 6-Methoxy-Isomer zu dem 5-Methoxy-Isomer) im Wesentlichen das gleiche war wie das Verhältnis der Zusammensetzung des 6-Methoxy-Isomers zu dem 5-Methoxy-Isomer in der pharmazeutischen Trockenmischungs-Zubereitung. Diese Werte waren unerwartet, weil, wie oben gezeigt wurde, der Prozentsatz des 6-Methoxy-Isomer von Omeprazol signifikant verringert wird und der Prozentsatz des 5-Methoxy-Isomer signifikant ansteigt, wenn eine solche Zusammensetzung dieses API von "Merck and Company" als Prilosec®-Arzneimittelprodukt zubereitet wird.

[0180] Dementsprechend, um die Vorteile höherer Prozentsätze der 6- und 5-Methoxy-Isomere von Omeprazol, wie hierin dargelegt, zu nutzen, und um das gewünschte Verhältnis der 6- und 5-Methoxy-Isomere der erfundungsgemäßen Zusammensetzungen und Komplexe in dem geeigneten Arzneimittelprodukt zu erhalten, einschließlich der hierin gelehrt Einzeldosis-Formen, stellt die vorliegende Erfindung weiterhin pharmazeutische Zubereitungen bereit, welche eine nicht-toxische Menge einer Zusammensetzung von wenigstens einer Verbindung umfassen, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird, und optional wenigstens einer Verbindung, die durch Formel (Ib) repräsentiert wird, oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen solcher Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, und wenigstens einen nicht wässrigen pharmazeutisch verträglichen Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff, worin das Verhältnis dieser Verbindung, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird, zu dieser Verbindung, die durch Formel (Ib) repräsentiert wird, in dieser Zusammensetzung im Wesentlichen das gleiche ist, wie das Verhältnis dieser Verbindung, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird, zu dieser Verbindung, die durch Formel (Ib) repräsentiert wird, in dem aktiven pharmazeutischen Bestandteil, der in dieser pharmazeutischen Zubereitung verwendet wird.

[0181] Wie in diesem Zusammenhang verwendet, bedeutet der Begriff "im Wesentlichen das gleiche", dass das Verhältnis der 6- zu 5-Methoxy-Isomere der Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) beziehungsweise (Ib) repräsentiert werden, von API zum aktiven Bestandteil im Arzneimittelprodukt um nicht mehr als +/- fünf Prozentpunkte (Gewicht/Gewicht) variiert. Beispielsweise ist bei einem API, das ein Verhältnis des 6- zum 5-Methoxy-Isomer von ungefähr 95:5 (Gewicht/Gewicht) besitzt, ist das Verhältnis der aktiven Bestandteile im korrespondierenden Arzneimittelprodukt von ungefähr 100:0 beziehungsweise bis ungefähr 90:10 (Gewicht/Gewicht).

[0182] Typische nicht-wässrige Träger, Verdünnungsmittel und Hilfsstoffe schließen zum Beispiel Mannitol, Lactose und dergleichen ein. Zusätzlich kann jede der hierin gelehrt Trockenmischungs-Zubereitungen op-

tional ein oder mehr Stabilisierungsmittel einschließen, die im Stand der Technik wohlbekannt sind. Ein bevorzugtes Stabilisierungsmittel ist pelletiertes Natriumhydroxid, welches vor der Dosierungs-Endform mit den erfindungsgemäßen Trockenmischungs-Zubereitungen gemischt wird. Bevorzugte Dosierungs-Endformen (Arzneimittelprodukt) dieser pharmazeutischen Trockenmischungs-Zubereitungen sind jene, die hierin dargelegt werden, einschließlich bevorzugter Einzeldosierungsformen und Dosierungsstärken.

**[0183]** Eine bevorzugte Verbindung, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird, ist 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in reiner Form, im Wesentlichen frei von 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, und als Zusammensetzung mit 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, wie hierin gelehrt wird. Eine bevorzugte Verbindung, die durch Formel (Ib) repräsentiert wird, ist 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol.

**[0184]** Die vorliegende Erfindung stellt weiterhin pharmazeutische Zubereitungen bereit, worin dieses bevorzugte 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in dieser Zusammensetzung in einer Konzentration von weniger als ungefähr 83% (Gewicht/Gewicht) vorliegt, und in einem anderen bevorzugten Ausführungsbeispiel in einer Konzentration von mehr als ungefähr 89% (Gewicht/Gewicht) vorliegt, jeweils in Bezug auf das korrespondierende 5-Methoxy-Isomer, so dass die Summe dieses 6-Methoxy-Isomers und dieses 5-Methoxy-Isomers 100% entspricht.

**[0185]** Weiterhin werden Verfahren bereitgestellt, um im Wesentlichen das gewünschte Verhältnis aktiver Bestandteile einer Zusammensetzung aufrecht zu erhalten, welche eine Verbindung umfasst, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird, bevorzugt 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, und optional, eine Verbindung umfasst, die durch Formel (Ib) repräsentiert wird, bevorzugt 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate, oder deren Kombinationen solcher Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, in einer pharmazeutischen Zubereitung, verglichen mit dem Verhältnis dieser Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, in dem aktiven pharmazeutischen Bestandteil, der in der genannten pharmazeutischen Zubereitung verwendet wird, welches das Trockenmischen dieser Zusammensetzung von aktivem pharmazeutischen Bestandteil mit wenigstens einem nicht-wässrigen pharmazeutisch verträgliche Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff umfasst. Bevorzugte Zusammensetzungen und Verhältnisse der genannten Verbindungen sind wie sie hierin oben für das Arzneimittelprodukt und oben dargelegt werden.

**[0186]** Solche erfindungsgemäßen pharmazeutischen Trockenmischungs-Zubereitungen, insbesondere in Einzeldosis-Form, werden zur Behandlung von hierin beschriebenen Krankheitszuständen verwendet. Als solches stellt die vorliegende Erfindung weiterhin pharmazeutische Zubereitungen zur Verwendung als Medikament bei der Behandlung von Krankheiten bei Säugetieren, insbesondere Menschen, welche mit Magensäure in Zusammenhang stehen, und die Verwendung der genannten Zubereitungen bei der Herstellung von Medikamenten bereit, welche zur Behandlung von Krankheiten bei Säugetieren, insbesondere Menschen, welche in Zusammenhang mit Magensäure stehen, geeignet sind. Bevorzugte Verbindungen und Zusammensetzungen als Wirkstoffe, Einzeldosierungszubereitungen und Dosierungsstärken werden hierin beschrieben.

**[0187]** Die vorliegende Erfindung umfasst auch andere pharmazeutische Zubereitungen, welche wenigstens einen erfindungsgemäßen aktiven pharmazeutischen Bestandteil und wenigstens einen pharmazeutisch verträglichen Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff oder deren Kombination umfasst, wobei deren Auswahl einem Durchschnittsfachmann bekannt ist. Für die Zwecke dieser Erfindung bezieht sich der Begriff "aktiver Bestandteil" auf jedes der Ausführungsbeispiele, die hierin dargelegt werden unter Bezugnahme auf die Verbindung(en) der Formeln (Ia) und/oder (Ib), deren Diasteromere, jede Kombination derer Diasteromere, deren pharmazeutisch verträgliche Salze, gemeinsam mit Komplexen, Hydraten, Solvaten und Polymorphen jedes der Obigen, wie jede deren Kombinationen, wie auch deren Zusammensetzungen. Prodrugs jedes dieser aktiven pharmazeutischen Bestandteile können auch für die Zwecke der Erfindung eingesetzt werden, am stärksten bevorzugt als Teil einer pharmazeutischen Zubereitung, worin dieses Prodrug in vivo zu dem pharmazeutisch aktiven Teil metabolisiert wird, obwohl ihre Verwendung in anderen Ausführungsbeispielen durchgeführt werden kann. Der Begriff "aktiver Bestandteil" umfasst in einem Ausführungsbeispiel auch eine erfindungsgemäße feste Zusammensetzung, gemischt mit wenigstens einem pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoff, verdünnt durch einen Hilfsstoff oder eingeschlossen in einen Träger, in Form einer Kapsel, eines Sachets, einer Tablette, bukkal, einer Lutschtablette, Papier oder anderen Behältern vorliegen kann. Wenn der Hilfsstoff als Verdünnungsmittel dient, kann er ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, welches als Vehikel, Träger oder Medium für den aktiven Bestandteil dient. Demgemäß können die Zubereitungen in Form von Tablet-

ten, Pillen, Pulvern, Elixieren, Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Sirups, Kapseln (wie zum Beispiel Weich- und Hartgelatinekapseln), Zäpfchen, sterilen injizierbaren Lösungen und steril abgepackten Pulvern vorliegen.

**[0188]** Beispiele geeigneter Hilfsstoffe schließen ein, sind aber nicht begrenzt auf, Stärken, Gummi arabicum, Calciumsilicat, mikrokristalline Cellulose, Polyvinylpyrrolidon, Cellulose, Wasser, Sirup und Methylcellulose. Die Zubereitungen können zusätzlich Schmiermittel, wie zum Beispiel Talkum, Magnesiumstearat und Mineralöl, Netzmittel, emulgierende und suspendierende Mittel, Konservierungsmittel wie Methyl- und Propylhydroxybenzoate, Süßungsmittel oder Aromastoffe einschließen. Polyole, Puffer und inerte Füllstoffe können auch verwendet werden. Beispiele von Polyolen schließen ein, sind aber nicht begrenzt auf: Mannitol, Sorbitol, Xylitol, Saccharose, Maltose, Glucose, Lactose, Dextrose und dergleichen. Geeignete Puffer umfassen, sind aber nicht begrenzt auf, Phosphat, Citrat, Tartarat, Succinate und dergleichen. Andere inerte Füllstoffe, die verwendet werden können, umfassen jene, die im Stand der Technik bekannt sind und bei der Herstellung verschiedener Dosierungsformen nützlich sind. Falls es gewünscht wird, können die festen pharmazeutischen Zusammensetzungen andere Komponenten enthalten wie Füllstoffe und/oder Granuliermittel und dergleichen. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können durch die Anwendung von Verfahren, die im Stand der Technik wohlbekannt sind, so zubereitet werden, dass sie eine schnelle, verlangsame oder verzögerte Freisetzung des aktiven Bestandteils nach der Verabreichung an den Patienten bereitstellen.

**[0189]** In dem Fall, dass die obigen Zubereitungen für parenterale Verabreichung verwendet werden sollen, umfasst eine solche Zubereitung typischerweise sterile wässrige und nicht-wässrige Injektionslösungen, welche den aktiven Bestandteil umfassen, wofür diese Zubereitungen bevorzugt isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen können Antioxidanzien, Puffer, Bakteriostatika, und gelöste Substanzen enthalten, welche die Zubereitung isotonisch zu dem Blut des vorgesehenen Empfängers machen. Wässrige und nicht-wässrige sterile Suspensionen können Suspensionsmittel und Verdickungsmittel einschließen. Die Zubereitungen können dargereicht werden in Einzeldosis- oder Mehrfachdosis-Behältern, zum Beispiel versiegelten Ampullen oder Phiole. Improvisierte Injektionslösungen können aus sterilen Pulvern, Granalien und Tabletten der vorher beschriebenen Art hergestellt werden.

**[0190]** In bestimmten erfindungsgemäßen Ausführungsbeispielen kann der aktive Bestandteil in die Form einer Dosis-Einheit für orale Verabreichung gebracht werden. Der aktive Wirkstoff kann vermischt werden mit einem festen, pulverförmigen Träger wie zum Beispiel Lactose, Saccharose, Sorbitol, Mannitol, Stärke, Amylopectin, Cellulosederivaten oder Gelatine, wie auch mit einem Antifrikitionsmittel wie zum Beispiel, Magnesiumstearat, Calciumstearat und Polyethylenglykolwachsen. Die Mischung wird dann in Tabletten gepresst. Wenn beschichtete Tabletten gewünscht werden, kann der oben hergestellte Kern beschichtet werden mit einer konzentrierten Zuckerlösung, die Gummi arabicum, Gelatine, Talkum, Titandioxid enthalten kann, oder mit einem Lack, gelöst in einem flüchtigen organischen Lösemittel oder einer Lösemittelmischung. Zu dieser Beschichtung können verschiedene Farbstoffe hinzugefügt werden, um zwischen Tabletten mit verschiedenen Mengen der vorliegenden aktiven Verbindung zu unterscheiden.

**[0191]** Weichgelatinekapseln können hergestellt werden, bei welchen die Kapseln eine Mischung des aktiven Bestandteils und Pflanzenöl oder nicht-wässrige, mit Wasser mischbare Materialien enthalten, wie zum Beispiel Polyethylenglykol und dergleichen. Hartgelatinekapseln können Granalien des aktiven Wirkstoffs enthalten, in Kombination mit einem festen pulverförmigen Träger, wie zum Beispiel Lactose, Saccharose, Sorbitol, Mannitol, Kartoffelstärke, Kornstärke, Amylopectin, Cellulosederivaten oder Gelatine.

**[0192]** Dosierungseinheiten zur rektalen Verabreichung können in Form von Zäpfchen hergestellt werden, die den aktiven Bestandteil in einer Mischung mit einer neutrale Fettbase enthalten, oder sie können in Form von rektalen Gelatinekapseln hergestellt werden, welche die aktive Substanz in einer Mischung mit einem pflanzlichen Öl oder Paraffinöl enthalten.

**[0193]** Flüssige Präparate zur oralen Verabreichung können in Form von Sirups oder Suspensionen hergestellt werden, z. B. Lösungen, welche einen aktiven Bestandteil, Zucker und eine Mischung aus Ethanol, Wasser, Glycerin und Propylenglykol enthalten. Wenn es gewünscht wird, können solche flüssigen Präparate Farbstoffe, Aromastoffe und Saccharin enthalten. Verdickungsmittel wie Carboxymethylcellulose können auch verwendet werden.

**[0194]** Lösungen zur parenteralen Verabreichung mittels Injektion können als wässrige Lösung eines wasserlöslichen pharmazeutisch verträglichen Salzes des aktiven Bestandteils hergestellt werden. Diese Lösungen können auch Stabilisatoren und/oder Puffersubstanzen enthalten und können in Ampullen mit unterschiedli-

chen Dosierungseinheiten produziert werden.

**[0195]** Tabletten zur oralen Verwendung werden gewöhnlich folgenderweise hergestellt, obwohl andere Techniken eingesetzt werden können. Die festen Substanzen werden behutsam auf eine gewünschte Teilchengröße gemahlen oder gesiebt und das Bindemittel wird in einem geeigneten Lösemittel homogenisiert und suspendiert. Der aktive Bestandteil und Hilfsstoffe werden mit der Bindemittellösung vermischt. Die resultierende Mischung wird befeuchtet, um eine gleichförmige Suspension zu bilden. Die Befeuchtung bewirkt gewöhnlich, dass die Teilchen etwas aggregieren und die resultierende Masse wird behutsam durch ein Edelstahlsieb gepresst, das die gewünschte Größe besitzt. Die Schichten der Mischung werden dann in gesteuerten Trockeneinheiten für eine festgelegte Dauer getrocknet, um eine gewünschte Teilchengröße und Konsistenz zu erreichen. Die Granalien der getrockneten Mischung werden behutsam gesiebt um jegliches Pulver zu entfernen. Zu dieser Mischung werden Aufschlussmittel, Antifrikionsmittel und Antihafmittel hinzugefügt. Abschließend wird die Mischung in Tabletten gepresst unter Verwendung einer Maschine mit den geeigneten Formen und Stempeln um die gewünschte Tablettengröße zu erhalten. Die Betriebsparameter der Maschine können durch einen Durchschnittsfachmann ausgewählt werden.

**[0196]** Üblicherweise werden Zubereitungen von Lutschtabletten und bukkalen Dosierungsformen, mittels Verfahren hergestellt, die einem Durchschnittsfachmann bekannt sind.

**[0197]** In einem besonderen Ausführungsbeispiel kann der aktive Bestandteil in einem Kern vorliegen, der von einer oder mehreren Schichten umgeben ist, einschließlich einer magensaftresistenten Deckschicht. Hinsichtlich der Bildung des Kerns wird der aktive Bestandteil gewöhnlich mit inerten, bevorzugt wasserlöslichen, konventionellen pharmazeutisch verträglichen Komponenten vermischt, um die bevorzugte Konzentration des aktiven Bestandteils in der Endmischung mit einer alkalisch reagierenden, ansonsten inerten, pharmazeutisch verträglichen Substanz (oder Substanzen) zu erhalten, welche einen "Mikro-pH" um jedes Teilchen der aktiven Verbindung von nicht weniger pH 7, bevorzugt nicht weniger als pH 8, erzeugt, wenn Wasser von den Partikel der Mischung adsorbiert wird oder wenn Wasser in kleinen Mengen zu der Mischung hinzugegeben wird. Solche Substanzen können ausgewählt werden aus, sind aber nicht begrenzt auf, Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- und Aluminiumsalze von Phosphorsäure, Kohlensäure, Citronensäure oder anderen geeigneten schwachen anorganischen oder organischen Säuren; Substanzen, die gewöhnlich in Antacid-Präparationen verwendet werden, wie Aluminium-, Calcium- und Magnesiumhydroxiden; Magnesiumoxid oder komplexe Substanzen wie zum Beispiel  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ,  $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ ,  $\text{MgOAl}_2\text{O}_3$ ,  $2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , worin  $n$  nicht notwendigerweise eine ganze Zahl ist und weniger als 2 sein kann, oder ähnliche Verbindungen; organische pH-Puffersubstanzen wie Trihydroxymethylaminomethan oder andere ähnliche, pharmazeutisch verträgliche pH-Puffersubstanzen. Die stabilisierenden hohen pH-Werte in der Pulvermischung können auch unter Verwendung eines alkalisch reagierenden Salzes der aktiven Verbindung, wie, aber nicht begrenzt auf, Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumsalze des aktiven Bestandteils, entweder alleine oder in Kombination mit einer konventionellen Puffersubstanz, wie vorher beschrieben, erreicht werden.

**[0198]** Die Pulvermischung kann dann mittels konventioneller pharmazeutischer Prozeduren in kleine Kügelchen, d. h. Granalien oder Tabletten, formuliert werden. Die Granalien, Tabletten oder Gelatinekapseln können dann als Kerne für die weitere Verarbeitung verwendet werden.

**[0199]** Die reaktiven Kerne, welche den aktiven Bestandteil enthalten, können von dem magensaftresistent-beschichtenden Polymer bzw. den magensaftresistent beschichtenden Polymeren getrennt werden, welches beziehungsweise welche freie Carboxylgruppen enthält beziehungsweise enthalten, die ansonsten in der Lage sind Zersetzung/Verfärbung der aktiven Verbindung während des Beschichtungsverfahrens oder während der Lagerung zu verursachen. Die Unterbeschichtung (d. h. Trenn-/Barrieref-Schicht) dient auch als pH-Pufferzone, damit ausreichend Pufferkapazität enthalten ist, so dass Wasserstoffionen, die von Außen in Richtung des Kerns diffundieren, mit Hydroxylionen reagieren können, die vom Kern in Richtung auf die Oberfläche des beschichteten Artikels diffundieren. Die pH-Puffereigenschaften der Trennschicht können weiterhin verstärkt werden, indem in die Schicht Substanzen eingebracht werden, die ausgewählt sind aus einer Gruppe von Verbindungen, welche gewöhnlich in den oben beschriebenen Antacid-Zubereitungen verwendet werden. Die Trennschicht besteht gewöhnlich aus einem oder mehr wasserlöslichen inerten Schichten, optional pH-Puffersubstanzen enthaltend.

**[0200]** Die Trennschicht(en) kann beziehungsweise können auf die Kerne, gewöhnlich in Form von Granalien oder Tabletten, mittels konventioneller Beschichtungsverfahren in einem geeigneten Dragierkessel oder in einer Fließbettvorrichtung unter Verwendung von Wasser und/oder konventionellen organischen Lösemitteln für die Beschichtungslösung, aufgebracht werden. Das Material für die Trennschicht kann ausgewählt werden aus

pharmazeutisch verträglichen wasserlöslichen, inerten Verbindungen oder Polymeren, die für Filmbeschichtungs-Anwendungen verwendet werden, wie zum Beispiel Zucker, Polyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder dergleichen. Die Dicke der Trennschicht kann durch einen Durchschnittsfachmann bestimmt werden.

**[0201]** Im Fall von Tabletten kann ein anderes Verfahren zum Aufbringen der Beschichtung mittels der Trockenbeschichtungstechnik angewendet werden. Zuerst wird eine Tablette, die den aktiven Bestandteil enthält, komprimiert, wie es hierin beschrieben wird. Um diese Tablette herum wird eine andere Schicht unter Verwendung einer geeigneten Tablettiermaschine komprimiert. Die äußere Trennschicht enthält pharmazeutisch verträgliche, in Wasser lösliche oder in Wasser schnell zerfallende Tablettenehilfsstoffe. Konventionelle Weichmacher, Pigmente, Titandioxid-Talkum und andere Additive können in die Trennschicht eingebracht werden. In Ausführungsbeispielen, die Gelatinekapseln umfassen, dient die Gelatinekapsel selbst als Trennschicht.

**[0202]** Die magensaftresistente Deckschicht wird gewöhnlich auf die unterbeschichteten Kerne mittels konventioneller Beschichtungstechniken aufgebracht, wie zum Beispiel Beschichtung im Kessel oder Wirbelschichtbeschichtung unter Verwendung von Polymerlösungen und Wasser und/oder geeigneten organischen Lösemitteln oder unter Verwendung von Latexsuspensionen der Polymere. Magensaftresistent-beschichtende Polymere, die eingesetzt werden können, schließen beispielsweise Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylecellulosephthalat, Polyvinylacetatphthalat, Carboxymethylethylcellulose, co-polymerisierte Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylesters ein, wie zum Beispiel Verbindungen, die bekannt sind unter dem Handelsnamen Eudragit®L 12,5 oder Eudragit®L 100 (Röhm Pharma Darmstadt, Deutschland), oder andere ähnlich Verbindungen. Die magensaftresistente Beschichtung kann auch unter Verwendung wasserbasierter Polymerdispersionen, z. B. Aquateric® ("FMC Corporation of Chicago", Illinois), Eudragit®L100-55 (Röhm Pharma Darmstadt, Deutschland), Coating CE 5142 ("BASF of Mount Olive", New Jersey) aufgebracht werden. Die magensaftresistente Deckschicht kann optional einen pharmazeutisch verträglichen Weichmacher wie zum Beispiel Cetanol, Triacetin, Zitronensäureester wie beispielsweise jene, die bekannt sind unter dem Handelsnamen Cifroflex® ("Pfizer of New York", New York), Phthalsäureestern, Dibutylsuccinat oder ähnliche Weichmacher. Die Menge an Weichmacher wird üblicherweise für jedes beziehungsweise jede magensaftresistente Beschichtungspolymer(e) optimiert. Dispergiermittel wie Talkum, Farbstoffe und Pigmente können auch in die magensaftresistente Deckschicht eingeschlossen werden.

**[0203]** Demgemäß umfassen die mittels obiger Ausführungsbeispiele beschriebenen Zubereitungen Kerne, welche wenigstens einen hierin beschriebenen aktiven Bestandteil enthalten, optional mit einer alkalisch reagierenden Verbindung gemischt, oder Kerne, welche ein Salz von wenigstens einem aktiven Bestandteil enthalten, oder ein oder mehr Enantiomere von diesem, wie hierin gelehrt wird, oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate, Solvate, Polymorphe oder deren Kombinationen, optional mit einer alkalisch reagierenden Verbindung gemischt. Es wird davon ausgegangen, dass das alkalisch reagierende Kernmaterial und/oder das alkalische Salz des aktiven Bestandteils möglicherweise die Stabilität des aktiven Bestandteils verbessert. Die in Wasser suspendierten Kerne bilden eine Lösung oder Suspension, die einen pH besitzt, der höher ist als der einer Lösung, in welcher das für die magensaftresistente Beschichtung verwendete Polymer gerade löslich ist. Die Kerne können mit einer inert reagierenden wasserlöslichen oder in Wasser schnell zerfallenden Beschichtung beschichtet sein, die optional eine pH-Puffersubstanz enthält, welche die Kerne von der magensaftresistenten Beschichtung trennt. Ohne diese Trennschicht kann die Resistenz gegenüber Magensaft zu kurz sein und/oder die Lagerstabilität der Dosierform wäre unannehmbar kurz. Die unterbeschichtete Dosierungsform wird abschließend mit einer magensaftresistenten Beschichtung beschichtet, welche die Dosierform in saurem Medium unlöslich macht sie aber schnell in neutralem bis alkalischem Medium zerfallen/auflösen lässt, wie zum Beispiel den Flüssigkeiten, die im proximalen Teil des Dünndarms vorhanden sind.

**[0204]** Die Enddosierform, welche die obigen Ausführungsbeispiele umfasst, kann entweder eine magensaftresistent beschichtete Tablette oder Kapsel, oder im Fall von magensaftresistent beschichteten Pellets, Pellets sein, die verteilt sind in Hartgelatinekapseln oder Sachets, oder Pellets, die zu Tabletten formuliert werden. Für die Langzeitstabilität während der Lagerung ist es wünschenswert, dass der Wassergehalt der Enddosierform, welche den aktiven Bestandteil enthält (magensaftresistent beschichtete Tabletten, Kapseln oder Granalien), gering gehalten wird. Demzufolge enthält die Endverpackung, welche die mit magensaftresistent beschichteten Pellets gefüllten Hartgelatinekapseln enthält, auch ein Trockenmittel, welches den Wassergehalt der Gelatinehülle auf ein Niveau reduziert, so dass der Wassergehalt der in die Kapseln gefüllten magensaftresistent beschichteten Pellets ein bestimmtes Niveau nicht übersteigt.

**[0205]** Demgemäß werden die Verbindungen und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung bevorzugt in eine Einzeldosisform formuliert, wobei jede Dosierung von ungefähr 5 mg bis ungefähr 60 mg, und stär-

ker bevorzugt die hierin dargelegte Menge, enthält. der Begriff "Einzeldosisform" bezieht sich auf physikalisch diskrete Einheiten, wie Kapseln oder Tabletten, die als Einheits-Dosierungen für menschliche Patienten und andere Säugetiere geeignet sind, wobei jede Einheit eine vorbestimmte Menge eines aktiven Bestandteils beziehungsweise mehrerer aktiver Bestandteile enthält, die so berechnet ist, dass sie den gewünschten therapeutischen Zweck bewirkt, in Verbindung mit wenigstens einem pharmazeutisch verträglichen Träger, Verdünnungsmittel, Hilfsstoff oder deren Kombinationen. Allgemein bevorzugte Dosierungen des aktiven Bestandteils beziehungsweise der aktiven Bestandteile in einer solchen Einzeldosisform sind von ungefähr 8 mg bis ungefähr 10 mg, ungefähr 16 mg bis ungefähr 20 mg und ungefähr 32 mg bis ungefähr 40 mg, insbesondere 10 mg, 20 mg und 40 mg pro Dosiereinheit.

**[0206]** In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung einen Komplex bereit, der irgendeinen der hierin oben definierten aktiven Bestandteile und wenigstens ein Cyclodextrin umfasst. Stärker bevorzugt liegt der Komplex in Form einer Einschlusserbindung vor. Wie hierin verwendet, bezieht sich der Begriff "aktiver Bestandteil" auf jedes der hierin dargelegten Ausführungsbeispiele, das sich bezieht auf die Verbindung beziehungsweise Verbindungen der Formeln (Ia) und/oder (Ib), deren Diasteromere, irgendeine Kombination von deren Diastereomeren, deren pharmazeutisch verträgliche Salze, gemeinsam mit Komplexen, Hydraten, Solvaten und Polymorphen irgendeiner der Obigen, wie auch jede ihrer Zusammensetzungen und Kombinationen wie oben genannt. Für die Zwecke der Erfindung ist der Begriff "Cyclodextrin" weit auszulegen und schließt, ohne Begrenzung darauf, Alphacyclodextrine, Beta-Cyclodextrine und Gamma-Cyclodextrine ein. Ein Beispiel einer Beschreibung von Cyclodextrinen wird im Merck Index, zwölften Auflage (S. 458) 1996, bereitgestellt. Wie im Stand der Technik bekannt ist, sind Cyclodextrine zyklische Oligosaccharide, die üblicherweise aus 6, 7 oder 8 Glucoseeinheiten bestehen. Die Glucose-Einheiten sind über alpha-1,4-glykosidische Bindungen verknüpft. Als Konsequenz der Sesselkonformation des Zuckereinheiten, befinden sich alle sekundären Hydroxylgruppen (z. B. an C<sub>2</sub> und C<sub>3</sub>) auf einer Seite des Rings während sich alle primären Hydroxylgruppen an C<sub>6</sub> auf der anderen Seite befinden. Als Ergebnis sind die äußeren Flächen hydrophil, wodurch die Cyclodextrine wasserlöslich werden. Im Gegensatz dazu sind die Hohlräume der Cyclodextrine hydrophob weil sie durch den Wasserstoff der Atome C<sub>3</sub>, C<sub>6</sub> und durch etherartige Sauerstoffe gesäumt werden. Auch von der Definition Cyclodextrin umfasst sind Cyclodextrinderivate. In verschiedenen Ausführungsbeispielen sind die 18 bis 24 Hydroxylgruppen der entsprechenden Cyclodextrinmoleküle die Ausgangspunkte für die Synthese solcher Derivate. Unter Verwendung bekannter Techniken können methyl-, ethyl-, hydroxyethyl-, hydroxymethyl- und hydroxypropylsubstituierte Cyclodextrine eingesetzt werden.

**[0207]** Beispiele von Cyclodextrinen, die eingesetzt werden können, schließen ein, ohne Begrenzung, Hydropropyl-beta-Cyclodextrin, Hydroxyethyl-beta-Cyclodextrin, G2-alpha-Cyclodextrin, G2-beta-Cyclodextrin, gamma-Cyclodextrin und Methyl-beta-Cyclodextrin. Ein insbesondere bevorzugtes Cyclodextrin ist Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin (HPβCD). Kombinationen von Cyclodextrinen können auch für die Zwecke der Erfindung genutzt werden. Obwohl nicht beabsichtigt wird, auf eine bestimmte Theorie festgelegt zu werden, wird angenommen, dass Wasserstoff- und/oder van-der-Waals-Bindungskräfte für die Bindung innerhalb des Komplexes verantwortlich sind, wobei die Wasserstoffbindung für den Teil des Moleküls vorliegt, der offen außerhalb des Cyclodextrinrings vorliegt. Theorien zu Bindungsarten und -stärken sind in der Literatur dokumentiert und einem Durchschnittsfachmann bekannt.

**[0208]** Obwohl die Verwendung von Cyclodextrinen als Solubilisierungsmittel auf dem Fachgebiet der Pharmazie allgemein bekannt ist, ist kaum, wenn überhaupt, bekannt, welchen Effekt die Cyclodextrine auf die Bioverfügbarkeit oder andere biologische Charakteristika des aktiven Bestandteils beziehungsweise der aktiven Bestandteile haben werden, wenn dieser beziehungsweise diese mit einem solchen oder mehreren Cyclodextrinen verwendet wird beziehungsweise werden. Es wurde unerwarteterweise entdeckt, dass die Zugabe von Cyclodextrin zu Omeprazol-API signifikant sowohl C<sub>max</sub> und, noch wichtiger, AUC erhöht, verglichen mit einer Omeprazol-Zubereitung, welche kein Cyclodextrin einschließt. Die Löslichkeitscharakteristika unter Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden variieren, aber es wird angenommen, dass solche Verbindungen verbesserte biologische Charakteristika besitzen, wenn sie mit Cyclodextrinen zubereitet werden, wie hierin gelehrt wird.

**[0209]** Demgemäß umfasst die Erfindung weiterhin Substanz-Zusammensetzungen, welche einen aktiven Bestandteil, wie er hierin oben definiert wird, und wenigstens ein Cyclodextrin umfassen. In einem Ausführungsbeispiel können das Cyclodextrin und der aktive Bestandteil in Form eines Komplexes vorliegen. In einem anderen Ausführungsbeispiel kann das Cyclodextrin in freier Form vorliegen.

**[0210]** In einem anderen Aspekt stellt die Erfindung pharmazeutische Zubereitungen bereit, bevorzugt in Einzeldosisform, welche wenigstens einen aktiven Bestandteil, wie er hierin oben definiert wird, und wenigstens

ein Cyclodextrin und wenigstens einen pharmazeutisch verträglichen Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff umfassen, die hierin definiert werden, deren Auswahl einem Durchschnittsfachmann bekannt ist. Diese pharmazeutischen Zubereitungen können in einer der spezifischen Formen vorliegen, die hierin dargelegt werden oder die im Fachgebiet der Pharmazie bekannt sind, soweit erforderlich ist. Insbesondere bevorzugt sind magensaftresistent beschichtete orale Dosierformen, welche wenigstens einen aktiven Bestandteil und wenigstens ein Cyclodextrin, bevorzugt Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin, umfassen. Die obigen Zubereitungen können unter Verwendung von Techniken hergestellt werden, die im Stand der Technik bekannt sind, einschließlich, ohne Begrenzung darauf, Lyophilisierung, Sprühtrocknen oder Sprühgranulierung. In den Zubereitungen ist es bevorzugt, dass der aktive Bestandteil und das Cyclodextrin in Form einer Einschlussverbindung vorliegen.

**[0211]** In einem Ausführungsbeispiel sind Hart- und Weichkapseln, welche wenigstens ein solches Cyclodextrin und solchen aktiven Bestandteil beziehungsweise solche aktiven Bestandteile umfassen, für die Zwecke der Erfindung insbesondere bevorzugt. Diese Zubereitungen können gemäß einem Durchschnittsfachmann bekannten Verfahren unter Verwendung anerkannter Bestandteile (z. B. Hilfsstoffe, Träger, und/oder Verdünnungsmittel) gebildet werden, wie jene, die hierin oben beschrieben werden, ohne darauf begrenzt zu sein. Als Beispiel kann wenigstens ein pharmazeutisch verträgliches, nicht-toxisches Solubilisierungsmittel eingesetzt werden. Solche jederzeit verfügbaren Solubilisierungsmittel sind im Stand der Technik wohlbekannt und werden üblicherweise durch die Familie von Verbindungen vertreten, die als Polyethylenglycole (PEG) bekannt sind, welche Molekulargewichte von ungefähr 200 bis ungefähr 8000 besitzen. Wenn als Endzubereitung eine Flüssigkeit gewünscht wird oder eine Flüssigkeit verwendet werden soll, um Weichkapseln, bevorzugt Weichgelatinekapseln, zu füllen, ist der bevorzugte Molekulargewichtsbereich von PEG von ungefähr 200 bis ungefähr 600, wobei PEG 400 insbesondere bevorzugt ist. Wenn eine halbfeste bevorzugt ist, insbesondere zur Füllung einer Hartkapsel, bevorzugt eine Hartgelatinekapsel, ist eine bevorzugtes PEG-Molekulargewicht ungefähr 3350, während eine insbesondere bevorzugte Kombination PEG mit einem Molekulargewicht von 3350 und zusätzlich ausreichend PEG mit einem Molekulargewicht von 400 einschließt, um die Befüll-Charakteristika der Kapsel zu verbessern. Magensaftresistent beschichtete Hartgelatinekapseln sind insbesondere bevorzugt mit PEG mit höherem Molekulargewicht (z. B. 3350).

**[0212]** Die Zubereitung kann verschiedene Mengen Cyclodextrin und aktiven Bestandteil umfassen. Bevorzugt umfasst der Komplex diese Komponenten in einem Molverhältnis von aktivem Bestandteil zu Cyclodextrin in einem Bereich von ungefähr 1:4 bis ungefähr 1:28, stärker bevorzugt von 1:4 bis ungefähr 1:10.

**[0213]** Die Erfindung stellt auch Zusammensetzungen bereit, die eine therapeutisch wirksame Menge von wenigstens einem aktiven Bestandteil, dessen Zubereitung oder dessen Einzeldosisformen umfassen, wie sie jeweils hierin beschrieben werden, zur Verwendung als Medikament bei der Behandlung von Krankheiten, die mit Magensäure in Zusammenhang stehen, bei Säugetieren, insbesondere Menschen. Der aktive Bestandteil kann beziehungsweise die aktiven Bestandteile können verwendet werden, um eine Vielzahl von Störungen zu behandeln. Allgemein sind solche aktiven Bestandteile zur Hemmung des Magensäuresekretion und zur Prävention und Behandlung von Krankheiten bei Säugetieren, insbesondere Menschen geeignet, die mit Magensäure in Zusammenhang stehen. Diese Krankheiten schließen ein, sind aber nicht begrenzt auf, Duodenalulcus, H. pylori-Infektion, Magengeschwür, gastroösophagealer Reflux-Erkrankung und Symptomen, die damit in Zusammenhang stehen (z. B. Sodbrennen), erosive Ösophagitis, pathologische Hypersekretionszustände (z. B. Zollinger-Ellison-Syndrom, endokrine Adenoma und systemische Mastozytosie), Gastritis, Duodenitis. Der aktive Bestandteil beziehungsweise die aktiven Bestandteile kann beziehungsweise können auch zur Behandlung anderer Gastrointestinal-Störungen verwendet werden, bei welchen ein die Magensäure hemmender Effekt gewünscht wird (z. B. bei Patienten bei einer NSAID-Therapie, bei Patienten mit nicht-ulzeröser Dyspepsie). Der aktive Bestandteil kann beziehungsweise die aktiven Bestandteile können auch verwendet werden bei Patienten in Intensivpflege, bei Patienten mit akutem oberen Gastrointestinal-Bluten, prä- und postoperativ, um Säureaspiration der Magensäure zu verhindern und um Stress-Ulzeration zu verhindern oder zu behandeln. Weiterhin kann der aktive Bestandteil beziehungsweise können die aktiven Bestandteile bei der Behandlung von Psoriasis wie auch bei der Behandlung von Helicobacter-Infektionen und Krankheiten, die mit diesen in Zusammenhang stehen, nützlich sein. Der aktive Bestandteil kann beziehungsweise die aktiven Bestandteile können auch nützlich sein bei der Behandlung von Entzündungszuständen in Säugetieren, insbesondere Menschen, insbesondere jenen, die lysozymale Enzyme einschließen.

**[0214]** Wie hierin verwendet, ist mit dem Begriff "Behandlung" oder einer Ableitung dieses Begriffs, die teilweise oder vollständige Hemmung eines ausgewiesenen Krankheitszustandes beabsichtigt, wie zum Beispiel Duodenalulcus, wenn ein erfindungsgemäßer aktiver Bestandteil prophylaktisch oder nach Ausbruch des Krankheitszustandes verabreicht wird, wegen welchem ein solcher erfindungsgemäßer aktiver Bestandteil verabreicht wird. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung bezieht sich "Prophylaxe" auf die Verabreichung des

aktiven Bestandteils beziehungsweise der aktiven Bestandteile an ein Säugetier, um das Säugetier gegen irgendeine der hierin dargelegten Störungen, wie auch gegen andere, zu schützen. Andere Beispiele solcher Zustände, die behandelt werden können, schließen rheumatoide Arthritis und Gicht ein.

**[0215]** Andere Störungen, die in Übereinstimmung mit der Erfindung verhindert oder behandelt werden können, schließen Schizophrenie, Symptome von Bradyphemie bei der Parkinsonkrankheit, erhöhten intraokulären Druck im Auge eines Patienten und mikrobielle Infektionen ein, die in Zusammenhang mit gram-negativen Bakterien (insbesondere mikroaerophile Bakterien), Bakterien der Gattung Campylbacter, repräsentiert durch C. pylori, stehen. Die Behandlung von Infektionskrankheiten aufgrund solcher Bakterien in Säugetieren, einschließlich, aber ohne Begrenzung auf, Menschen, Rind, Pferd, Hund, Maus, Ratte, die Kontrolle und Verhütung von Umweltbelastung und verwendeten Desinfektionsmitteln, kann kraft der Erfindung erreicht werden.

**[0216]** Der hierin offenbare aktive Bestandteil beziehungsweise die hierin offenbarten aktiven Bestandteile besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften als Magensäuresekretionshemmer, wie durch die folgenden Versuche gezeigt wird. Um die Magensäuresekretion-hemmenden Eigenschaften zu bestimmen, wurden Versuche an Hunden durchgeführt die bei Bewusstsein waren, welche mit Magenfisteln vom konventionellen Typ und Duodenalfisten versehen waren, wobei Letztere zur direkten intraduodenalen Verabreichung des aktiven Bestandteils beziehungsweise der aktiven Bestandteile verwendet wurden. Nach 18 Stunden Hungern und Wasserentzug wird den Hunden eine subkutane Infusion Pentagastrin (1–4 nmol/kg/Stunde) gegeben, die 6 bis 7 Stunden dauert. Der Magensaft wird in aufeinander folgenden 30 Minuten-Proben gesammelt. Ein Aliquot jeder Probe wird mit 0,1 N NaOH auf pH 7 zur titrierbaren Säurekonzentration, unter Verwendung eines automatischen Titriegeräts und pH-Meters titriert. Der Säureausstoß wird als mmol H<sup>+</sup>/60 Minuten berechnet. Der aktive Bestandteil beziehungsweise die aktiven Bestandteile, suspendiert in 0,5 Prozent Methylcellulose, wird beziehungsweise werden intraduodenal in Dosen von 4 bis 20 nmol/kg gegeben, wenn die Sekretionsreaktion auf Pentagastrin ein konstantes Niveau erreicht. Dieses Ausführungsbeispiel kann auch zur Prophylaxe bei der Verabreichung des aktiven Bestandteils vor Pentagastrin verwendet werden.

**[0217]** Die typische wirksame tägliche Dosis des aktiven Bestandteils beziehungsweise der aktiven Bestandteile wird von verschiedenen Faktoren abhängen, wie zum Beispiel den individuellen Anforderungen eines jeden Patienten, dem Verabreichungsweg und der Krankheit. Ein behandelnder Arzt kann die Dosierungsrate, basierend auf diesen und anderen Kriterien anpassen, wenn er oder sie das möchte. Zum Beispiel kann eine geeignete orale Dosierform von ungefähr 5 bis ungefähr 360 mg Tagesgesamtdosis umfassen, gewöhnlich in einer Einzeldosis oder gleichmäßig geteilten Dosen verabreicht. Ein stärker bevorzugter Bereich ist von ungefähr 8 mg bis ungefähr 60 mg Tagesgesamtdosis, und ein am stärksten bevorzugter Bereich ist von ungefähr 10 mg bis ungefähr 40 mg Tagesgesamtdosis. Zusätzlich kann der aktive Bestandteil beziehungsweise können die aktiven Bestandteile in einer Lösung verabreicht werden und es können beispielsweise die oben dargelegten Tagesdosen eingesetzt werden. In einem Ausführungsbeispiel kann der aktive Bestandteil beziehungsweise können die aktiven Bestandteile in geeigneten Mengen zu einer Lösung gegeben werden, so dass die Lösung zum Beispiel von ungefähr 0,1 mg/ml bis ungefähr 10 mg/ml des aktiven Wirkstoff beziehungsweise der aktiven Wirkstoffe umfasst. Es sollte gewürdigt werden, dass einem Subjekt andere Tagesdosen verabreicht werden können, als jene, die oben beschrieben werden, wenn ein behandelnder Arzt dieses begrüßt. Bevorzugte aktive Bestandteile sind jene, die hierin dargelegt werden, während insbesondere bevorzugte Bestandteile zum Beispiel 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, in reiner Form, 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, das im Wesentlichen frei ist von 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, eine Zusammensetzung, welche 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol umfasst, worin das genannte 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol von ungefähr 96% bis ungefähr 100 (Gewicht/Gewicht) dieser Zusammensetzung umfasst, und eine Zusammensetzung, die 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol umfasst und 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in einer Menge vorliegt, die größer ist als ungefähr 9%, bevorzugt 15% und stärker bevorzugt 18% (Gewicht/Gewicht) dieser Zusammensetzung, einschließen. Für das Verfahren zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit eines oder mehrerer aktiver Bestandteile, wie unten dargelegt, ist eine Zusammensetzung, die 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol umfasst, auch bevorzugt. Auch bevorzugt sind Einzeldosisformen, wie sie hierin gelehrt werden, insbesondere mit einer Menge an aktivem Bestandteil von ungefähr 8 mg bis ungefähr 10 mg, ungefähr 16 mg bis ungefähr 20 mg und ungefähr 32 mg bis ungefähr 40 mg pro Dosiereinheit.

**[0218]** In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Zusammensetzungen bereit, umfassend we-

nigstens einen aktiven Bestandteil, Zusammensetzungen von diesem oder Zubereitungen von diesem, wie oben beschrieben und wenigstens ein Cyclodextrin zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit von einem oder mehreren aktiven Bestandteilen der Zusammensetzung, zur Verwendung als Medikament bei der Behandlung von Krankheiten bei Säugetieren, insbesondere Menschen, die mit Magensäure in Zusammenhang stehen. Die Verabreichung der Zusammensetzung als Medikament kann in Übereinstimmung mit jeder hierin dargelegten Technik erfolgen, einschließlich, ohne Begrenzung darauf, der Anwendung irgendeiner der aufgeführten Dosierungsformen, insbesondere in den hierin dargelegten Dosiereinheiten. Für die Zwecke der Erfindung wird der Begriff "Bioverfügbarkeit" definiert als Gesamtmenge aktiver Wirkstoff, der systemisch über die Zeit verfügbar ist. Die Bioverfügbarkeit kann bestimmt werden durch Messung der systemischen Gesamtkonzentration an aktivem Wirkstoff über die Zeit, nach Verabreichung eines solchen aktiven Wirkstoffs beziehungsweise solcher aktiver Wirkstoffe der vorliegenden Erfindung, entweder einzeln oder im Vergleich mit der Bioverfügbarkeit nach Verabreichung einer konventionellen Omeprazol-Zubereitung (z. B. Prilosec®). Zum Beispiel kann die Bioverfügbarkeit definiert werden als die Fläche unter der Kurve ("Area Under the Curve", AUC). AUC ist das integrierte Maß systemischer Konzentration des aktiven Bestandteils über die Zeit, in Einheiten von Masse-Zeit/Volumen. Auf die Verabreichung einer Dosis des aktiven Bestandteils folgend, ist die AUC von dem Zeitpunkt der Dosierung zum Zeitpunkt, wenn kein aktiver Bestandteil im Körper verbleibt, ein Maß für die Exposition des Subjekts mit dem aktiven Bestandteil oder, in einigen Fällen, dem aktiven Molekül, welches ein Metabolit eines aktiven Bestandteils ist. In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel ermöglicht dieses Verfahren üblicherweise einen Anstieg in AUC von ungefähr 20 Prozent oder größer, relativ zu einer konventionellen Omeprazol-Zubereitung. In einem anderen Ausführungsbeispiel ermöglicht das Verfahren einen Anstieg in C<sub>max</sub> eines Subjekts von ungefähr 25 Prozent oder größer, relativ zu einer konventionellen Omeprazol-Zubereitung.

**[0219]** Mit den folgenden Beispielen wird beabsichtigt, die Erfindung zu veranschaulichen, sie sollen nicht als Begrenzung des Geltungsbereichs der Erfindung betrachtet werden. Für die Zwecke der Beispiele bezieht sich der Ausdruck "(5)6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol" auf eine Kombination aus 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und 6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, bevorzugt als kokristalline Mischung, (mit oder ohne Anteil amorpher Verbindungen), wie sie jeweils hierin bestimmt wurde und auf welche Bezug genommen wird.

#### Beispiel 1

Herstellung von im Wesentlichen reinen 6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0220]** Ungefähr 850 ml Methanol wurden in eine 1-Liter-Glasflasche mit einem Schraubdeckel platziert. Die Lösung wurde durch Lösen von ungefähr 10,5 g (5)6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol gesättigt und die resultierende Lösung wurde gerührt. Sobald die Lösung gesättigt war, wurden zusätzliche 17 g (5)6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu der gesättigten Lösung hinzugefügt, um eine Suspension zu erzeugen. Der Deckel wurde geschlossen und man ließ die gesättigte Suspension ungefähr vier Tage lang röhren und ins Gleichgewicht kommen.

**[0221]** Nach vier Tagen wurde die Suspension durch einen Papierfilter filtriert und dann mit einer kleinen Menge Methanol gewaschen. Der Überstand wurde in die 1-Liter-Glasflasche zurückgeführt und zusätzliche 10 g (5)6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-Benzimidazole wurden zu der gesättigten Lösung hinzugegeben. Die Prozedur wurde wiederholt, um eine zusätzliche Probe zu erzeugen. Für alle Proben wurde mittels Raman-Spektroskopie gezeigt, dass sie im Wesentlichen reines 6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol waren. Dieses Verfahren wurde auch unter Verwendung von Ethanol erfolgreich durchgeführt.

#### Beispiel 1a

Herstellung von reinem 6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0222]** In eine 1000-ml-Glasflasche, die einen Schraubdeckel besaß und in der sich ungefähr 300 ml Methanol befanden, wurden 1,93 g Natriumhydroxid-Plätzchen gegeben. Die Lösung wurde gerührt bis sich diese Plätzchen auflösten und Omeprazol-API wurde hinzugefügt, bis eine schwere Suspension gebildet wurde. Die Lösung wurde verschlossen und man ließ sie bei Raumtemperatur vier Tage lang absetzen, sie wurde dann

unter Verwendung von Vakuumfiltration und einem Papierfilter filtriert. Der resultierende Feststoff wurde mit drei 50-ml-Portionen Methanol gewaschen, dann in einem Vakuumofen platziert, um bei Raumtemperatur zu trocknen. Die Titelverbindung wurde nach 24-stündigem Trocknen entfernt und die Reinheit mittels FT-Raman-Spektroskopie bestätigt.

#### Beispiel 2

Herstellung von im Wesentlichen freien 6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0223]** In einem 50-ml-Becherglas wurde ungefähr 1 g (5)6-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu 30 ml Dimethylformamid (DMF) gegeben. Zusätzliches (5)6-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde zu der resultierenden Lösung hinzugegeben, bis eine Suspension des Materials gebildet wurde. Die Lösung wurde ungefähr 10 Minuten lang gerührt dann durch einen 0,45 µm Poly(tetrafluorethylen)- (PTFE) oder Nylonfilter filtriert. Die resultierende gesättigte Lösung wurde in eine in flache Petrischale platziert, bedeckt und unter Kühlbedingungen (ungefähr 5°C), mit einer Feuchtigkeit im Bereich von ungefähr 0 bis 50 Prozent gelagert, bis sich Kristalle bildeten (zwischen 4–6 Tage). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie und Raman-Spektroskopie bestätigt, und es wurde gezeigt, dass sie zwischen ungefähr 96 und 98 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und zwischen ungefähr 2 und 4 Prozent (Gewicht/Gewicht) 5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält.

#### Beispiel 3

Herstellung von (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0224]** Das in Beispiel 2 dargelegte Verfahren wird wiederholt, außer dass Ethanol anstelle von DMF als Lösemittel eingesetzt wird, und es wurde mittels verschiedener Einkristall-Röntgendiffraktometrie und/oder Raman-Spektroskopie gezeigt, dass die resultierende Struktur zwischen ungefähr 82 und 85 Prozent (Gewicht/Gewicht) 6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und zwischen ungefähr 15 und 18 Prozent (Gewicht/Gewicht) 5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält.

#### Beispiel 4

Herstellung von 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Iso-meren

**[0225]** In einem 50-ml-Becherglas wurde ungefähr 1 g 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole zu 30 ml DMF hinzugegeben. Zusätzliches 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde zu der resultierenden Lösung hinzugefügt bis sich eine Suspension des Materials bildete. Die Lösung wurde ungefähr 10 Minuten lang gerührt und dann durch einen 0,45 µm PTFE- oder Nylonfilter filtriert. Die resultierende gesättigte Lösung wurde in eine flache Petrischale platziert, bedeckt und bei Raumtemperatur, bei einer Feuchtigkeit im Bereich von ungefähr 0 bis 50 Prozent gelagert, bis sich Kristalle bildeten (zwischen 1–2 Tage). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie und/oder Raman-Spektroskopie bestimmt. Es wurde bestimmt, dass die resultierende Struktur ungefähr 93 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und ungefähr 7 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols enthält.

#### Beispiel 5

Herstellung von 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Iso-meren

**[0226]** In einem 50-ml-Becherglas wurde ungefähr 1 g 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu 30 ml Methylenechlorid gegeben. Zusätzliches 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurden zu der resultierenden Lösung hinzugegeben bis eine Suspension des Materials gebildet wurde. Die Lösung wurde ungefähr 10 Minuten

lang gerührt und dann durch einen 0,45 µm PTFE- oder Nylonfilter filtriert. Die resultierende gesättigte Lösung wurde in einen Kolben platziert, bedeckt unter Kühlbedingungen (ungefähr 5°C) gelagert bis sich Kristalle bildeten (zwischen 1–2 Tage). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie und/oder Raman-Spektroskopie bestätigt. Es wurde bestimmt, dass das resultierende Material zwischen ungefähr 84 und 88 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und zwischen ungefähr 12 und 16 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols enthält.

#### Beispiel 6

Herstellung von 5(6)-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Iso-meren

**[0227]** In einem 50-ml-Becherglas wurde ungefähr 1 g 5(6)-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu 25 ml Aceton hinzugegeben. Zusätzliches 5(6)-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde zu der resultierenden Lösung hinzugegeben bis eine Suspension des Materials gebildet wurde. Die Lösung wurde ungefähr 5 Minuten lang gerührt und dann durch einen 0,45 µm PTFE- oder Nylonfilter filtriert. Die resultierende gesättigte Lösung wurde in einen 50-ml-Becherglas platziert, bedeckt und bei Raumtemperatur und einer Feuchtigkeit im Bereich von ungefähr 0 bis 50 Prozent gelagert bis sich Kristalle bildeten (zwischen 1–2 Tagen). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie und/oder Raman-Spektroskopie bestimmt. Es wurde bestimmt, dass das resultierende Material ungefähr 86 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und ungefähr 14 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols enthält.

#### Beispiel 7

Herstellung von 5(6)-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Iso-meren

**[0228]** Das in Beispiel 6 dargelegte Verfahren wird wiederholt, außer dass als Lösemittel eine ACN/Wasser-Mischung anstelle von Aceton verwendet wurde. Es resultierte eine ähnliche Zusammensetzung von 6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol.

#### Beispiel 8

Herstellung von 5(6)-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Iso-meren

**[0229]** Das in Beispiel 6 dargelegte Verfahren wird wiederholt, außer dass als Lösemittel ACN anstelle von Aceton verwendet wurde. Es resultierte eine ähnliche Zusammensetzung von 6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol.

#### Beispiel 9

Herstellung von (5)6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Iso-meren

**[0230]** In einem 400-ml-Becherglas wurden ungefähr 5 g (5)6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu 200 ml Ethanol hinzugegeben. 1,0 ml Ammoniumhydroxid wurde zu dieser Lösung hinzugefügt und zusätzliches 5(6)-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde zu der resultierenden Lösung hinzugegeben bis eine Suspension des Materials gebildet wurde. Die Lösung wurde ungefähr 10 Minuten lang gerührt, dann durch einen Papierfilter filtriert. Die resultierende gesättigte Lösung wurde in zwei getrennte Trockenbehälter gegeben und in einem Abzug bei Raumtemperatur gelagert bis sich Kristalle bildeten (zwischen 1–12 Stunden). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie bestätigt. Es wurde bestimmt, dass die resultierende Struktur ungefähr 82 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und ungefähr 18 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dime-

thyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols enthält.

#### Beispiel 10

Herstellung von (5)6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0231]** (5)6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol (16,2 g; 0,0492 mol) wird mit m-Chlorbenzoësäure (13,6 g; 0,0537 mol) umgesetzt, wobei  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Lösemittel bei einem pH von 8,6 fungiert. Der pH wird durch die Anwesenheit von  $\text{KHCO}_3$  (5,6 g; 0,056 mol) aufrechterhalten, das als Puffer wirkt. Die Temperatur wird während der Zugabe bei ungefähr 0°C gehalten. Verdünnte NaOH wird bis zu einem pH über 12 hinzugefügt und die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase wird abgetrennt. Dimethylformamid (4,7 g) wird in die Wasserphase eingetragen und der pH wird auf über 9 gehalten, worauf Kristalle einer Mischung aus (5)6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol gebildet werden. Die Kristalle werden abfiltriert und werden mit Wasser und Methanol bei einer Temperatur von ungefähr 0°C gewaschen. Die gewaschenen Kristalle werden dann unter Vakuum getrocknet und es wurde gefunden, dass sie überwiegend 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthalten.

#### Beispiel 11

Herstellung des Natrium-Salzes von 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0232]** Zu einer gerührten Suspension aus 10 g (29 mmol) (5)6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in 200 ml Methylethylketon (MEK) in einem 1-l-Kolben wurden bei Raumtemperatur 6 ml einer wässrigen 5 M Natriumhydroxidlösung hinzugegeben. Zu dieser Mischung wurden 200 ml Toluol hinzugefügt. Nach ungefähr 7 Minuten wurde die Lösung klar. Ungefähr 2 Minuten danach wurde die Mischung wieder trüb. Man ließ diese Mischung bei Raumtemperatur über Nacht rühren. Am folgenden Morgen wurden mehrere Kristalle des 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalzes hinzugegeben, um als Impfkristalle zu fungieren. Innerhalb weniger Minuten begann das Produkt auszufallen. Nach ungefähr einer Stunde wurde das Produkt mittels Vakuumfiltration über ein Filterpapier auf einem Keramik-Büchnertrichter isoliert und mit 25 ml Diethylether gespült. Man ließ die resultierenden Feststoffe 24 Stunden lang lufttrocknen.

#### Beispiel 12

Herstellung des Natriumsalzes von 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0233]** In einen Kolben, der 20 ml Methanol enthielt wurden unter Röhren langsam 580 mg (14,48 mmol) 60% Natriumhydrid, dispergiert in Mineralöl, hingehoben. Die resultierende trübe Mischung wurde durch ein Glasfaser-Filterpapier vakuumpfiltriert, wodurch sich eine klare Lösung ergab. Zu dieser klaren Lösung wurden unter Röhren 5 g (14,48 mmol) 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol hinzugefügt. Nach ungefähr 5-minütigen Röhren wurde die Lösung klar. Das Röhren wurde beendet, der Kolben wurde abgedeckt und zur Seite gestellt. Nach ungefähr 5 Minuten begannen sich Kristalle zu bilden. Die Mischung wurde über Nacht in einen Kühlschrank mit 5°C gestellt. Am nächsten Tag wurden die Feststoffe mittels Vakuumfiltration gesammelt, wodurch ungefähr 5 g des gewünschten Produkts als weißes kristallines Pulver erhalten wurden.

#### Beispiel 13

Herstellung des Natriumsalzes von 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0234]** Zu einer gerührten Lösung von 5 g (14,48 mmol) (5)6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in 50 ml Dimethylformamid (DMF) in einem 100-ml-Becherglas wurden langsam bei Raumtemperatur 580 mg (14,48 mmol) 60% Natriumhydrid, dispergiert in Mineralöl, hingehoben. Sobald das gesamte Natriumhydrid hingehoben war, ließ man die Mischung weitere 10 Minuten lang röhren. Die Lösung wurde durch Filterpapier mit einem Keramik-Büchnertrichter vakuumpfiltriert. Eine Portion von 20 ml der resultierenden Lösung wurde in einen 250-ml-Rundkolben gegeben, mit 50 ml Toluol verdünnt und unter reduziertem Druck bei 20°C (zweimal) konzentriert, gefolgt von 50 ml Tetrahydrofuran (einmal). Die

resultierenden Feststoffe wurden 18 Stunden lang bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet, wodurch das gewünschte Produkt als cremefarbenes, kristallines Pulver erhalten wurde. Das Pulver wurde mittels Methanol umkristallisiert, indem eine filtrierte, gesättigte Lösung mehrere Tage lang in einen Kühlschrank von 5°C platziert wurde, bis Kristalle vorlagen.

#### Beispiel 14

Herstellung des Natriumsalzes von 6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0235]** Zu einer gerührten Suspension von 5 g (14,48 mmol) (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in 50 ml Tetrahydrofuran (THF) in einem 100-ml-Becherglas wurden langsam bei Raumtemperatur 580 mg (14,48 mmol) 60% Natriumhydrid, dispergiert in Mineralöl, hinzugegeben. Sobald das gesamte Natriumhydrid hinzugegeben war, ließ man die Mischung weitere 20 Minuten lang röhren. Die Feststoffe wurde mittels Vakuumfiltration durch Filterpapier mit einem Keramik-Büchnertrichter isoliert und mit einer kleinen Menge THF gespült. Die Feststoffe wurden 18 Stunden lang bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet, wodurch 4,8 g (90%) des gewünschten Produkts als cremefarbenes, kristallines Pulver erhalten wurden. Das Pulver wurde aus 1:1 Methanol:Ethylacetat umkristallisiert, indem eine filtrierte, gesättigte Lösung mehrere Tage lang in einen Kühlschrank von 5°C platziert wurde, bis Kristalle vorlagen.

#### Beispiel 15

Herstellung des Natriumsalzes von (−)(5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0236]** Zu einer gerührten Lösung von 1,5 g (4,33 mmol) (−)(5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in 15 ml Tetrahydrofuran (THF) in einem 50-ml-Becherglas wurden langsam bei Raumtemperatur 173 mg 60% Natriumhydrid, dispergiert in Mineralöl, hinzugegeben. Sobald das gesamte Natriumhydrid hinzugefügt war, ließ man die Mischung 45 Minuten lang bei Raumtemperatur röhren. Es wurden zusätzliche 15 ml THF zu der Mischung hinzugegeben und man ließ weitere 20 Minuten lang röhren. Die ausgefallenen Feststoffe wurden mittels Vakuumfiltration durch ein Filterpapier mit einem Keramik-Büchnertrichter isoliert, mit 40 ml THF gespült und 18 Stunden lang bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet, wodurch 1,3 g (81 Prozent) des gewünschten Produkts als cremefarbenes Pulver erhalten wurden.

#### Beispiel 16

Herstellung von (+)-(5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz

**[0237]** Zu einer gerührten Suspension von 650 mg (1,89 mmol) (+)-(5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in 6,5 ml Methylmethyleketon (MEK) in einem 50-ml-Kolben wurden bei Raumtemperatur 0,39 ml einer 5 M wässrigen Natriumhydroxidlösung hinzugegeben. Zu dieser Mischung wurden 13 ml Toluol hinzugefügt. Die resultierende Mischung war trübe, so dass zusätzliche 6,5 ml MEK hinzugegeben wurden und die Mischung eine klare, gelbe Lösung wurde. Man ließ diese Mischung bei Raumtemperatur über Nacht röhren. Am folgenden Morgen wurde mehrere Kristalle 6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz hinzugegeben, um als Impfkristalle zu fungieren, aber es wurden keine Produkt-Kristalle gebildet. Ein Strom trockenen Stickstoffgases wurde über die Mischung geblasen, um mit dem Entfernen des Lösemittels zu beginnen. Nach ungefähr 10 Minuten fiel das Produkt aus. Die Feststoffe wurden mittels Vakuumfiltration isoliert und mit einer kleinen Menge Diethylether gewaschen. Die Feststoffe wurden dann in einem Vakuum-Exsikkator platziert, um die letzten Etherspuren zu entfernen, wodurch ungefähr 500 mg des gewünschten Produkts als cremefarbenes Pulver erhalten wurden.

#### Beispiel 17

Herstellung von (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz-Tetrahydrat

**[0238]** 1,65 g 6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Natriumsalz wurden in 30 ml Wasser gelöst. Zu der gerührten Lösung wurden 0,47 g Magnesiumchlorid, gelöst in 20

ml Wasser, hinzugegeben. Sofort nach Zugabe der Magnesiumchloridlösung fiel ein weißes Pulver aus. Man ließ die Lösung 5 Minuten lang rühren und dann wurde das Produkt mittels Vakuumfiltration isoliert. Die Feststoffe wurden dann über Nacht in einen Vakuum-Exsikkator platziert, wodurch das Produkt als weißes Pulver erhalten wurde. Ein kleiner Teil des Pulvers wurde in Methanol mit ungefähr 75 mg/ml gelöst, filtriert und mit einem gleichen Volumen Wasser verdünnt. Diese Lösung wurde teilweise abgedeckt und zur Seite gestellt, um langsam abzudampfen. Nach ungefähr 5 Tagen wurden Kristalle isoliert, mittels Kristall-Röntgendiffraktometrie analysiert und es wurde gezeigt, dass es das gewünschte Produkt war.

#### Beispiel 18

Herstellung einer Mischung des (–)-Enantiomers von (5)6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0239]** (5)6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]thio]-1H-benzimidazol (4,0 g, 12,1 mmol) wird in Toluol (12 ml) suspendiert. (–)-Diethyl-D-tartrat (0,17 ml, 1,0 mmol) und Titan-(IV)-Isopropoxid (0,15 ml, 0,50 mmol) wird unter Rühren bei 50°C hinzugegeben. Die Mischung wird bei 50°C 50 Minuten lang gerührt und dann wurde N,N-Diisopropylethylamin (0,085 ml, 0,50 mmol) bei ca. 30°C hinzugegeben. Dann wird Cumolhydroperoxid (83%, 2,1 ml, 11,9 mmol) hinzugefügt und die Mischung wird 15 Minuten lang bei 30°C gerührt. Die resultierende Mischung enthält die (–)-Enantiomere von (5)6 Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol.

#### Beispiel 19

Herstellung einer Mischung der (+)-Enantiomere von (5)6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0240]** (+)-Diethyl-L-tartrat (1,71 ml, 10 mmol) und Titan-(IV)-isopropoxid (1,5 ml, 5 mmol) werden in Methylenchlorid (50 ml) gelöst. Wasser (90 µl, 5 mmol) wird unter Rühren hinzugefügt und die resultierende Mischung wird eine Stunde lang zum Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur gekühlt. Danach werden (5)6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]thiol-1H-benzimidazol (1,65 g, 5 mmol) und Cumolhydroperoxid (80%, 1,5 g, 5,5 mmol) bei Raumtemperatur hinzugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 90 Minuten lang gerührt. Das Endprodukt stellt (5)6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole bereit.

#### Beispiel 20

Herstellung von (–)-(5)6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Magnesiumsalz

**[0241]** In einen mit Stickstoff gespülten Kolben, der 50 ml Methanol enthält, werden unter Rühren 0,11 g (4,5 mmol) Magnesium-Metall gegeben, gefolgt von einer katalytischen Menge (~0,5 ml) Methylenchlorid. Diese Mischung wurde 5 Stunden lang auf 40°C erhitzt, dann von der Wärmequelle entfernt und man ließ auf Raumtemperatur abkühlen. Zu der trüben, gerührten Lösung wurden ungefähr 2 g (–)-5(6)-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol hinzugegeben. Der Kolben wurde gut mit Stickstoff gespült, verschlossen und man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Ungefähr 0,1 ml Wasser wurden dann zu der Reaktionsmischung hinzugefügt und man ließ die Mischung 30 Minuten lang röhren, um anorganische Magnesiumsalze abzuscheiden. Die Mischung wurde dann vakuumfiltriert und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck auf ungefähr 20% des Originalvolumens reduziert. Zu dieser resultierenden Lösung wurden unter Rühren 100 ml Aceton hinzugegeben. Nach ungefähr 5-minütigem Rühren begann sich ein Niederschlag zu bilden. Man ließ die Mischung zusätzliche 30 Minuten lang röhren. Die Feststoffe wurden mittels Vakuumfiltration isoliert und mit etwas frischem Aceton gewaschen. Man ließ die Feststoffe lufttrocknen, wodurch 640 mg des gewünschten Produkts erhalten wurden.

#### Beispiel 21–29

Herstellung von 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol aus Mischungen aus 5- und 6-Methoxybenzimidazolen

**[0242]** Zusammensetzungen, die in den Beispielen 3–10 gebildet werden, werden dem in Beispiel 1 dargelegten Verfahren unterworfen. Daraufhin wurden reine 6-Methoxy-Verbindungen durch dieses Verfahren erhalten.

ten.

### Beispiel 30–33

Herstellung von 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol aus Mischungen aus 5- und 6-Methoxybenzimidazolen

**[0243]** Zusammensetzungen, die in den Beispielen 15–17 und 20 erhalten werden, werden dem in Beispiel 1 dargelegten Verfahren unterworfen. Daraufhin wurden reine Salze der 6-Methoxy-Verbindungen durch dieses Verfahren erhalten.

### Beispiel 34

Bestimmung des Prozentsatzes von kokristallisierten 5- und 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Isomeren

**[0244]** Üblicherweise wird Einkristall-Röntgendiffraktometrie verwendet, um den Prozentsatz an 5- und 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol-Isomeren in einer API zu bestimmen. Ohne auf eine Theorie festgelegt zu werden, wird angenommen, dass ein kristallines Material Röntgenstrahlen beugt aufgrund der konstruktiven und destruktiven Interferenz der Streuung der Röntgenstrahlen durch die Atome des Moleküls innerhalb des Kristallgitters. Die Intensität und Positionen der Beugungspunkte, die durch das Kristall erzeugt werden, ist geeignet um strukturelle Information über die Lage der Atome in dem Molekül eines Kristalls zu liefern.

**[0245]** In diesem Fall wird ein Einkristall des zu untersuchenden Materials an dem Ende einer Glasfaser befestigt. Das Kristall wird in dem Diffraktometer in einer spezifischen Orientierung ausgerichtet. Die Beugungspunkte werden gemessen und dann wird das Kristall in die nächste Position rotiert. Die obige Sequenz wird dann wiederholt bis Tausende individueller Beugungspunkte gemessen und aufgezeichnet sind. Die Beugungspunkte werden dann analysiert und die Werte abgeglichen, um eine Elektronendichtheckarte zu erzeugen, aus welcher eine molekulare Struktur eindeutig bestimmt wird. Die Röntgendiffraktometrie-Daten werden erzeugt unter Verwendung eines "Nonius CAD4"-Diffraktometers oder eines "Nonius Kappa CCD"-Diffraktometers, die kommerziell von "Nonius Corporation of Delft", Niederlande, erhältlich sind. Die Diffraktometrie-Daten, die für die verschiedenen Chargen des getesteten Omeprazol-API erzeugt wurden, zeigen die molekulare Struktur des vorliegenden Arzneistoffs. Aus diesen Werten wurde bestimmt, dass das Kristallgitter verschiedene Grade von Störungen der 6- und 5-Methoxy-Isomere innerhalb des API enthielt. Es wurde gefunden, dass die zwei Isomere innerhalb eines einzigen Kristallgitters kokristallisieren. Man geht davon aus, dass diese Kokristallisation innerhalb des einzelnen Kristallgitters eine Distorsion der sechs unabhängigen Elementarzellenparameter, in Relation zu der Menge eines jeden vorliegenden Isomers erzeugt. Die exakte Menge vorliegenden 5-Methoxyisomers wurde mittels einer Least-Squares-Minimierung der Werte bestimmt. Eine lineare Regressionsanalyse der Zellkonstanten zu dem Prozentsatz des vorliegenden 5-Methoxy-Isomers, zeigte gute Korrelationskoeffizienten.

**[0246]** In diesem Beispiel wurde gefunden, dass die Verbindungen überwiegend zwei Diasteromere enthalten, nämlich die  $S_{xa}$ - $R_{4q}$ - und  $S_{xb}$ - $R_{4z}$ -Derivate. Ein solches unterstelltes Verhalten wurde nicht erwartet, weil man annimmt, dass die Art, in der die Verbindungen synthetisiert wurden, nicht diskriminierend ist gegenüber der Auswahl der  $R_{4q}$ - oder  $R_{4z}$ -Chiralitätsebene, mit dem korrespondierenden  $S_{xa}$ - oder  $R_{4z}$ -Chiralitätszentrum. Obwohl nicht beabsichtigt wird auf die Theorie festgelegt zu werden, offenbart die Strukturanalyse, dass die 5- und 6-Methoxy-Isomere durch ein Inversionszentrum kristallisieren und mittels Wasserstoffbindung von den Aminwasserstoffen zu den Sulfoxid-Sauerstoffen verknüpft sind. Man glaubt, dass die Methoxymethyle auf das Zentrum des überbrückten Komplexes gerichtet sind. Wiederum nicht auf diese Theorie festgelegt, offenbart die Untersuchung der Kontaktabstände in der Region, in der sich das andere Methoxymethyl befinden kann, dass dort nicht ausreichen Platz innerhalb des Gitters sein kann, damit das andere Diastereomer ( $S_{xa}$ - $R_{4z}$  und  $S_{xb}$ - $R_{4q}$ ) koexistieren kann. Es wird beobachtet, dass das Sauerstoffatom des Methoxy nur ungefähr 3,6 Å von 4 anderen Nicht-Wasserstoffatomen und 3,2 Å von 2 Wasserstoffatomen eines benachbarten Omeprazol-Moleküls sitzt. Normale Van-Der-Waals-Kontaktabstände sind üblicherweise ungefähr 3,7 Å für Nicht-Wasserstoffatome.

## Beispiel 35

Herstellung von (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0247]** In einem 50-ml-Becherglas wurde ungefähr 1 g (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu 30 ml Dimethylformamid (DMF) hinzugegeben. Zusätzliches (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde zu der resultierenden Lösung hinzugefügt, bis eine Suspension des Materials gebildet wurde. Die Lösung wurde ungefähr 10 Minuten lang gerührt und dann durch einen 0,45 µm Poly(tetrafluorethylen)- (PTFE) oder Nylonfilter filtriert. Die resultierende gesättigte Lösung wurde in eine flache Petrischale gegeben, bedeckt und unter Kühlbedingungen (ungefähr 5°C) und einer Feuchtigkeit im Bereich von ungefähr 50 bis 90 Prozent gelagert, bis sich Kristalle bildeten (zwischen 4–7 Tage). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie und/oder Raman-Spektroskopie bestätigt. Es wurde gezeigt, dass das resultierende Material zwischen ungefähr 85 und 89 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und zwischen ungefähr 11 und 15 Prozent (Gewicht/Gewicht) 5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält.

## Beispiel 36

Herstellung von (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0248]** In einem 50-ml-Becherglas wurde ungefähr 1 g (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu 30 ml Aceton hinzugefügt. Zusätzliches (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde zu der resultierenden Lösung hinzugegeben, bis eine Suspension des Materials gebildet wurde. Die Lösung wurde ungefähr 10 Minuten lang gerührt und dann über einen 0,45 µm Poly(tetrafluorethylen)- (PTFE) oder Nylonfilter filtriert. Die resultierende gesättigte Lösung wurde in eine flache Petrischale platziert, bedeckt und unter Kühlbedingungen (ungefähr 5°C) und einer Feuchtigkeit im Bereich von ungefähr 50 bis 90 Prozent gelagert, bis sich Kristalle bildeten (zwischen 1–2 Tage). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie und/oder Raman-Spektroskopie bestätigt. Es wurde gezeigt, dass das resultierende Material zwischen ungefähr 79 und 82 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und zwischen ungefähr 18 und 21 Prozent (Gewicht/Gewicht) 5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält.

## Beispiel 37

Herstellung von (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0249]** In einem 50-ml-Becherglas wurde ungefähr 1 g (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu 30 ml Methylenchlorid hinzugegeben. Zusätzliches (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde zu der resultierenden Lösung hinzugegeben, bis eine Suspension des Materials gebildet wurde. Die Lösung wurde ungefähr 10 Minuten lang gerührt und dann über einen 0,45 µm Poly(tetrafluorethylen)- (PTFE) oder Nylonfilter filtriert. Die resultierende gesättigte Lösung wurde in eine flache Petrischale platziert, bedeckt und unter Kühlbedingungen (ungefähr 5°C) und einer Feuchtigkeit im Bereich von ungefähr 50 bis 90 Prozent gelagert, bis sich Kristalle bildeten (zwischen 1–2 Tage). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie und/oder Raman-Spektroskopie bestätigt. Es wurde gezeigt, dass das resultierende Material zwischen ungefähr 81 und 86 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und zwischen ungefähr 14 und 19 Prozent (Gewicht/Gewicht) 5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält.

## Beispiel 38

Herstellung von (5)6-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0250]** In einem 50-ml-Becherglas wurde ungefähr 1 g (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu 30 ml Acetonitril hinzugefügt. Zusätzliches (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde zu der resultierenden Lösung hinzugegeben, bis eine Suspension des Materials gebildet wurde. Die Lösung wurde ungefähr 10 Minuten lang gerührt und dann über einen 0,45 µm Poly(tetrafluorethylen)- (PTFE) oder Nylonfilter filtriert. Die resultierende gesättigte Lösung wurde in eine flache Petrischale gegeben, bedeckt und unter Kühlbedingungen (ungefähr 5°C) und einer Feuchtigkeit im Bereich von ungefähr 50 bis 90 Prozent gelagert, bis sich Kristalle bildeten (zwischen 4–7 Tage). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie und/oder Raman-Spektroskopie bestätigt. Es wurde gezeigt, dass das resultierende Material zwischen ungefähr 85 und 89 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und zwischen ungefähr 11 und 15 Prozent (Gewicht/Gewicht) 5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält.

tigte Lösung wurde in eine flache Petrischale platziert, bedeckt und unter Kühlbedingungen (ungefähr 5°C) und einer Feuchtigkeit im Bereich von ungefähr 50 bis 90 Prozent gelagert, bis sich Kristalle bildeten (zwischen 1–2 Tage). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie und/oder Raman-Spektroskopie bestätigt. Es wurde gezeigt, dass das resultierende Material zwischen ungefähr 88 und 92 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und zwischen ungefähr 8 und 12 Prozent (Gewicht/Gewicht) 5-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält.</sup></sup>

#### Beispiel 39

Herstellung von (5)6-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol</sup>

**[0251]** In einem 50-ml-Becherglas wurde ungefähr 1 g (5)6-methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu 30 ml Methanol hinzugegeben. Zusätzliches (5)6-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde zu der resultierenden Lösung hinzugegeben bis eine Suspension des Materials gebildet wurde. Die Lösung wurde ungefähr 10 Minuten lang gerührt und dann über einen 0,45 µm Poly(tetrafluorethylen)- (PTFE) oder Nylonfilter filtriert. Die resultierende gesättigte Lösung wurde in eine flache Petrischale platziert, bedeckt und unter Kühlbedingungen (ungefähr 5°C) und einer Feuchtigkeit im Bereich von ungefähr 50 bis 90 Prozent gelagert, bis sich Kristalle bildeten (zwischen 1–2 Tage). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie und/oder Raman-Spektroskopie bestätigt. Es wurde gezeigt, dass das resultierende Material zwischen ungefähr 84 und 86 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und zwischen ungefähr 14 und 16 Prozent (Gewicht/Gewicht) 5-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält.</sup></sup></sup></sup>

#### Beispiel 40

Herstellung von (5)6-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol</sup>

**[0252]** In einem 50-ml-Becherglas wurde ungefähr 1 g (5)6-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu 30 ml Dimethylformamid (DMF) hinzugegeben, das 1 ml Ammoniumhydroxid enthielt. Zusätzliches (5)6-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde zu der resultierenden Lösung hinzugegeben, bis eine Suspension des Materials gebildet wurde. Die Lösung wurde ungefähr 10 Minuten lang gerührt und dann über einen 0,45 µm Poly(tetrafluorethylen)- (PTFE) oder Nylonfilter filtriert. Die resultierende gesättigte Lösung wurde in eine flache Petrischale platziert, bedeckt und unter Kühlbedingungen (ungefähr 5°C) und einer Feuchtigkeit im Bereich von ungefähr 50 bis 90 Prozent gelagert, bis sich Kristalle bildeten (zwischen 2–4 Tage). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie und/oder Raman-Spektroskopie bestätigt. Es wurde gezeigt, dass das resultierende Material zwischen ungefähr 88 und 92 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und zwischen ungefähr 8 und 12 Prozent (Gewicht/Gewicht) 5-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält.</sup></sup></sup></sup>

#### Beispiel 41

Herstellung von (5)6-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol</sup>

**[0253]** In einem 50-ml-Becherglas wurde ungefähr 1 g (5)6-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu 30 ml Ethanol hinzugefügt, das 1 ml Ammoniumhydroxid enthält. Zusätzliches (5)6-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde zu der resultierenden Lösung hinzugegeben, bis eine Suspension des Materials gebildet wurde. Die Lösung wurde ungefähr 10 Minuten lang gerührt und dann über einen 0,45 µm Poly(tetrafluorethylen)- (PTFE) oder Nylonfilter filtriert. Die resultierende gesättigte Lösung wurde in eine flache Petrischale platziert, bedeckt und unter Kühlbedingungen (ungefähr 5°C) gelagert, bis sich Kristalle bildeten (zwischen 2–6 Tage). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie und/oder Raman-Spektroskopie bestätigt. Es wurde gezeigt, dass das resultierende Material zwischen ungefähr 85 und 88 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und zwischen ungefähr 12 und 15 Prozent (Gewicht/Gewicht) 5-Methoxy-2-[[<sup>(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält.</sup></sup></sup></sup>

## Beispiel 42

Herstellung von im Wesentlichen freien 6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0254]** In einem 50-ml-Becherglas wurde ungefähr 1 g (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu 30 ml Dimethylformamid (DMF) hinzugegeben, das 1 ml Ammoniumhydroxid enthielt. Zusätzliches (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde zu der resultierenden Lösung hinzugegeben, bis eine Suspension des Materials gebildet wurde. Die Lösung wurde ungefähr 10 Minuten lang gerührt und dann über einen 0,45 µm Poly(tetrafluorethylen)-(PTFE) oder Nylonfilter filtriert. Die resultierende gesättigte Lösung wurde in eine flache Petrischale platziert, bedeckt und unter Umgebungsbedingungen (ungefähr 25°C) und einer Feuchtigkeit im Bereich von ungefähr 0 bis 50 Prozent gelagert, bis sich Kristalle bildeten (zwischen 1–4 Tage). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie und/oder Raman-Spektroskopie bestätigt. Es wurde gezeigt, dass das resultierende Material zwischen ungefähr 96 und 98 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und zwischen ungefähr 2 und 4 Prozent (Gewicht/Gewicht) 5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält.

## Beispiel 43

Herstellung von (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0255]** In einem 50-ml-Becherglas wurde ungefähr 1 g (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu 30 ml einer 75:25-Mischung Ethanol:Toluol hinzugegeben. Zusätzliches (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde zu der resultierenden Lösung hinzugegeben, bis eine Suspension des Materials gebildet wurde. Die Lösung wurde ungefähr 10 Minuten lang gerührt und dann über einen 0,45 µm Poly(tetrafluorethylen)-(PTFE) oder Nylonfilter filtriert. Die resultierende gesättigte Lösung wurde in eine flache Petrischale platziert, bedeckt und unter Kühlbedingungen (ungefähr 5°C) und einer Feuchtigkeit im Bereich von ungefähr 50 bis 90 Prozent gelagert, bis sich Kristalle bildeten (zwischen 4–12 Tage). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie und/oder Raman-Spektroskopie bestätigt. Es wurde gezeigt, dass das resultierende Material zwischen ungefähr 82 und 90 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und zwischen ungefähr 10 und 18 Prozent (Gewicht/Gewicht) 5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält.

## Beispiel 44

Herstellung von (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

**[0256]** In einem 50-ml-Becherglas wurde ungefähr 1 g (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu 30 ml Chloroform hinzugegeben. Zusätzliches (5)6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde zu der Lösung hinzugegeben, bis eine Suspension des Materials gebildet wurde. Die Lösung wurde ungefähr 10 Minuten lang gerührt und dann über einen 0,45 µm Poly(tetrafluorethylen)-(PTFE) oder Nylonfilter filtriert. Die resultierende gesättigte Lösung wurde in eine flache Petrischale platziert, bedeckt und unter Kühlbedingungen (ungefähr 5°C) und einer Feuchtigkeit im Bereich von ungefähr 50 bis 90 Prozent gelagert, bis sich Kristalle bildeten (zwischen 1–2 Tage). Die Identität der Titelverbindung wird mittels Einkristall-Röntgendiffraktometrie und/oder Raman-Spektroskopie bestätigt. Es wurde gezeigt, dass das resultierende Material zwischen ungefähr 50 und 60 Prozent (Gewicht/Gewicht) des 6-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazols und zwischen ungefähr 40 und 50 Prozent (Gewicht/Gewicht) 5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält.

## Beispiele 45–112

**[0257]** Die Beispiele 45–112 betreffen allgemein erfindungsgemäße Zubereitungen, die wenigstens einen aktiven Bestandteil und wenigstens ein Cyclodextrin umfassen. In diesen Beispielen werden Wirkstoff-Rohmaterialproben von "Uquifa, S. A.", "Esteve Quimica, S. A.", "Cipla, Dr. Reddy's Laboratories, Ltd." bezogen. Löslichkeitsuntersuchungen wurden unter Verwendung aller obigen Materialien durchgeführt. Lyophilisierung wurde unter Verwendung von 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol von "Dr.

Reddy's Laboratorien, Ltd." durchgeführt. Alle anderen Arbeiten wurden unter Verwendung von "Uquifa"-Material durchgeführt, einschließlich der Herstellung aller klinischen Prototypen. Bei der frühen Entwicklungsarbeit, einschließlich Löslichkeitsuntersuchungen, Lyophilisierung, Sprühtrocknen, wurde Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin (HP $\beta$ CD) der Marke Encapsin<sup>TM</sup>, bezogen von "Amaizo" in Hammond, Indiana, eingesetzt. Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin (HP $\beta$ CD), bezogen von "Wacker Biochem Corp of Adrian, Michigan" wurde bei der Herstellung aller klinischen Prototypen verwendet.

**[0258]** Löslichkeitsuntersuchungen wurden mittels Zugabe einer bekannten Masse von 5(6)-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und/oder HP $\beta$ CD zu einem vorgegebenen Volumen Lösemittelsystem durchgeführt. Löslichkeiten wurden durch Überwachung der maximalen Konzentration bestimmt, bei welcher sich 5(6)-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol vollständig auflöst. Zusätzlich wurden Konzentrationen von 5(6)-Methoxy-2-[(4-Methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und HP $\beta$ CD in festgelegten Molverhältnissen in Systemen mit hohem pH (mit 1 N NaOH bis auf 12,2 eingestellt) gelöst und der pH wurde (unter Verwendung von 2 N HCl) schrittweise nach unten eingestellt, bis Fällung auftrat.

**[0259]** Zusätzlich werden die allgemeinen Definitionen, Hersteller und Sitze der Hersteller für die folgenden Begriffe bereitgestellt:

Acesulfam-k <sup>®</sup>	Acetosulfam	Hoechst Celanese;
	(Süßungsmittel)	Chatam, NJ
Aquaceat CPD 30 <sup>®</sup>	wässrige Ethylcellu-FMC Corporation;	
	lose, Dispergier-	Philadelphia, PA
	mittel	
Avicel PH 102 <sup>®</sup>	mikrokristalline	FMC Corporation;
	Cellulose	Philadelphia, PA
Cab-o-Sil <sup>®</sup>	kolloidales Silici-	Cabot Corporation
	um dioxide	Rancho Santo
		Margarita, CA
Eudragit L-30 D-55 <sup>®</sup> (USPNF)	Typ B wässriger La- texdispersion von Methylacrylsäurepo-	Rohm America; Piscataway, NJ
	lymer	
Eudragit L 30D <sup>®</sup>	wässrige Latexdis- persion von F100	Rohm America Piscataway, NJ
Eudragit L-30 D-55 <sup>®</sup>	wässrige Latexdis- persion von Metha- crylsäure-Copolymer	Rohm America Piscataway, NJ
	Typ C	
Fastflo <sup>®</sup>	Lactose 316	Foremost Company; San Francisco, CA
Opadry Clean <sup>®</sup>	Hydroxypropylmethyl-	Colorcon;
	cellulose und Poly-	West Point, PA

## Beispiel 45

Herstellung einer Lösung, die Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin und 5(6)-Methoxy-2-[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl]-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält

**[0260]** Eine Lösung, die Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin (HPβCD) und 5(6)-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält, wurde wie folgt hergestellt. 30 g HPβCD wurden eingewogen und zu 50 ml Wasser hinzugefügt, um darin aufgelöst zu werden. 5 g 5(6)-Methoxy-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde anschließend zu der Cyclodextrinlösung hinzugegeben. Eine 1 M Natriumhydroxidlösung wurde hinzugegeben bis das gesamte 5(6)-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in Lösung war (der pH war ungefähr 11,7). Der pH wurde dann mit 1 M Salzsäurelösung auf 10,0 eingestellt und Wasser wurde hinzugefügt um ein Endvolumen von 100 ml zu erreichen. Es hat sich gezeigt, dass die resultierende Lösung, zubereitet auf 5 Prozent (Gewicht/Volumen) 5(6)-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und 30 Prozent (Gewicht/Volumen) HPβCD, wenigstens sechs Tage lang stabil war, mit leichter Verfärbung, wie in der folgenden Tabelle dargelegt wird.

### Prozent aktiver Bestandteil

\* Lösung hatte hellbraune/rote Farbe

\*\* Lösung hatte tiefbraune Farbe

### Beispiel 46

Lyophilisierung einer Lösung, die Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin und 5(6)-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-Dimethyl-2-Pyridinyl)-Methyl]sulfanyl]-1H-Benzimidazol

enthält

**[0261]** Ein Lyophilisierungsverfahren wurde durchgeführt unter Verwendung von 200 ml einer Lösung aus kombiniertem HP $\beta$ CD/5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol von 17,5 Prozent (Gewicht/Volumen) und einem Massenverhältnis von 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu HP $\beta$ CD von 1:6.

### Beispiel 47

## Lyophilisierung einer Lösung, die Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin und 5(6)-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält

**[0262]** Ein Lyophilisierungsverfahren wurde durchgeführt unter Verwendung von 1345 ml einer Lösung aus kombiniertem HP $\beta$ CD/5(6)-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol von 3 Prozent (Gewicht(Volumen) und einem Massenverhältnis von 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu HP $\beta$ CD von 1:6,8. Die Lösung wurde hergestellt, in-

dem 5,1 g 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in 19 ml einer 40 Prozent Lösung von Tetraethanolamin (TEA) gelöst wurde und danach 1361 ml eine 2,3%-igen (Gewicht/Volumen) Lösung aus HPβCD hinzugegeben wurden.

#### Beispiel 48

Sprühtrocknen einer Lösung, die Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin und 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält

**[0263]** 2000 ml einer komplexierten Lösung aus 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und HPβCD wurde gemäß Beispiel 45 mit einem kombinierten HPβCD/5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol von 17,5 Prozent (Gewicht/Volumen) und einem Massenverhältnis von 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu HPβCD von 1:6 hergestellt. Diese Lösung wurde unter Verwendung eines Sprühtrockners, "Model GB-21" kommerziell erhältlich bei Yamato in Tokyo, Japan, sprühgetrocknet.

#### Beispiel 49

Sprühgranulierung einer Lösung, die Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin und 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält

**[0264]** 2000 bis 6000 ml einer komplexierten Lösung aus 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und HPβCD wurde gemäß Beispiel 41, mit kombiniertem HPβCD/5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol im Bereich von 17,5 bis 35,0 Prozent (Gewicht/Volumen) und einem Massenverhältnis von 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu HPβCD von 1:6 hergestellt. Die komplexierte Lösung wurde in einem "MP-1 Multi-Processor" kommerziell erhältlich von "Niro-Aeromatic" Columbia, Maryland, bei einer Produkttemperatur von 40°C und einer Anfangssprührate von 11 g/min, mit einer Gesamtsprüh-dauer von 8 Stunden, auf Lactose 316 aufgesprüht.

#### Beispiel 50

Pressling-Herstellung aus einem festen Material, das Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin und 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält

**[0265]** Festes komplexiertes Material, das gemäß dem Lyophilisierungsverfahren von Beispiel 46 hergestellt wurde, wurde verwendet um verschiedene Presskörper herzustellen. Die Presskörper wurden in einer Stärke von ungefähr 10 mg hergestellt. Eine Untersuchung zur Kompatibilität von Hilfsstoffen wurde durchgeführt, wobei die Untersuchung angelegt wurde als fraktionelles Faktor-Design mit unabhängigen Variablen, welche einschließen: Komplextyp, Füllstofftyp (Lactose gegenüber Mannitol), Tablettengröße (120 mg, 140 mg und 160 mg), und Niveau an kolloidalem Siliciumdioxid (0 Prozent, 0,5 Prozent und 1,0 Prozent). 70 mg des komplexierten Materials wurde zu Presslingen von 120 mg, 140 mg und 160 mg komprimiert, die 20 Prozent Avicel PH 102®, 2,0 Prozent Acesulfam-K und entweder Lactose 316 oder granuliertes Mannitol als Füllstoff enthielten. Die Presslinge wurde hergestellt mit und ohne Cab-O-Sil L90®. Diese Materialien wurden gesiebt, vermengt und unter Verwendung von 9/32", flachem, glattem, konkavem Werkzeug mit einer "Korsch PH 100" Tabettenpresse, kommerziell erhältlich bei "Korsch Pressen GmbH", Berlin, Deutschland, die manuell betätigt wurde, in Presslinge gepresst.

#### Beispiel 51

Pressling-Herstellung aus einem festen Material, das Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin und 5(6)-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält

**[0266]** Das Verfahren gemäß Beispiel 50 wurde unter Verwendung des festen komplexierten Materials wiederholt, das gemäß dem Lyophilisierungsverfahren von Beispiel 47 hergestellt wurde.

## Beispiele 52–75

Tabletten-Herstellung aus einem festen Material, das Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin und 5(6)-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl]-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol enthält

**[0267]** Diese Beispiele wurden mit festem komplexierten Material bei einem Massenverhältnis von 5(6)-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl]-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu HPβCD von 1:6 durchgeführt. Drei Prototyp-Kerne wurden aus 5(6)-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl]-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol mit einer Stärke von ungefähr 10 mg, sowohl aufgesprüht auf Lactose als auch aus Lyophilisierungs-Komplexmaterial (Komplex ohne TEA), hergestellt. Dieses Material wurde mit einer "Quadro Comil" (0,024 Inch Rundsieb) gemahlen und entweder mit Lactose 316 oder Avicel PH 102, Acesulfam-K, (alle vorgesiebt an einem #20-Sieb) kombiniert und in einem "4-Quart"-V-Mischer 9 Minuten lang gemischt (3 ohne Verstärker, 3 mit Verstärker und 3 ohne Verstärker). Magnesiumstearat wurde durch ein #20-Sieb gesiebt, zu dem Gemenge hinzugegeben und 2 Minuten lang vermengt. Die Gemenge wurden in eine "Korsch PH100"- oder "Key DB-16"-Tabelettenpresse überführt und auf ein Zielgewicht von 160 mg mit einer Zielhärte von ungefähr 8 bis 10 kP, unter Verwendung eines 9/32-Inch rund-flachen/flach-konkavem Werkzeugs komprimiert. Jede der Kern-Tabletten wurde in einem "MP-1 Multi-Processor" mit einem Wurster-Säuleneinsatz beschichtet, kommerziell erhältlich bei "Niro-Aromatic" Columbia, Maryland. Die Tabletten wurden unterbeschichtet mit Opadry Clear (Colorcon YS-1-7472). Nach dem Trocknen wurde ein Teil eines jeden Kern-Prototyps mit einer Lösung beschichtet, die Eudragit L-30 D-55 oder Aquacoat CPD-30 enthielt. Die Prototyp-Rezepte und Beschichtungslösungen sind in den vorangehenden Tabellen dargelegt. Die Prototypen wurden mit einer Stärke von 20 mg aus einem auf Lactose gesprühten Komplex, unter Verwendung von Lactose 316 als Füllstoff, hergestellt. Die Tabletten wurden hergestellt, wie es oben beschrieben wurde und mit Opadry White® (Colorcon YS-1-7003) unterbeschichtet. Nach dem Trocknen wurden die Kern-Prototypen mit einer Lösung beschichtet, die Eudragit L-30 D-55 enthält.

**[0268]** Packungen für Stabilitätsproben für die Ausgangs-Prototypen bestanden aus 10-mg- und 20-mg-Tabletten, die in sich einer weißen 60-cm<sup>3</sup>-HDPE-Flasche mit einem Polypropylen-Deckel mit einem Induktions-siegel und Polyester-Ring befanden. Die Flaschen wurden bei 40°C mit 75 Prozent relativer Luftfeuchtigkeit, 25°C mit 60 Prozent relativer Luftfeuchtigkeit und 5°C gelagert.

## Prototyp-Rezepte

	Tabletten mit 10-mg-Kern				Tabletten mit 20-mg-Kern-	
Zubereitung	A	B	C	K	L	M
Lyophili-sierung	43,75 %					
Komplex						
aufgesprüht		87,50 %	87,50 %	50,90 %	95,80 %	95,80 %
auf Lactose						
Lactose 316	32,75 %	9,75 %		46,35 %	1,45 %	1,45 %
Avicel	20,00 %		9,75 %			
PH102						
Acesulfam K	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %	2,00 %
Magnesium-stearate	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %	0,50 %
Cabosil	1,00 %	0,25 %	0,25 %	0,25 %	0,25 %	0,25 %
Gesamt	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

## Prototyp-Rezepte

Zubereitung	D	E	F	G	H
<u>Kern-Komponente</u>					
	<u>mg/</u>	<u>mg/</u>	<u>mg/</u>	<u>mg/</u>	<u>mg/</u>
	<u>Tablette</u>	<u>Tablette</u>	<u>Tablette</u>	<u>Tablette</u>	<u>Tablette</u>
aktiver Bestandteil	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
HPβCD	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0
Lactose 316	52,4	85,6	85,6	52,4	85,6
Avicel PH 102	32,0			32,0	
Acesulfam K	3,2	3,2	3,2	3,2	3,2
Magnesiumstearat	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
kolloidales Siliciumdioxid	1,6	0,4	0,4	1,6	0,4
Kern gesamt	160	160	160	160	160

Beschichtungs-Komponente

Zubereitung	D	E	F	G	H
	<u>mg/</u>	<u>mg/</u>	<u>mg/</u>	<u>mg/</u>	<u>mg/</u>
	<u>Tablette</u>	<u>Tablette</u>	<u>Tablette</u>	<u>Tablette</u>	<u>Tablette</u>
Opadry Clear	4,8	4,8	4,8	4,8	9,6
Eudragit L 30 D 55	16,8	24,0	24,0		
Aquacoat CPD				9,1	17,6
Talkum	16,8	24,0	24,0		
Triethylcitrat	3,4	4,8	1,3	1,9	3,5
gesamt (mg)	201,8	217,6	214,1	175,8	190,7

Zubereitung	I	J	N	O
-------------	---	---	---	---

Kern-Komponente

	<u>mg/</u> <u>Tablette</u>	<u>mg/</u> <u>Tablette</u>	<u>mg/</u> <u>Tablette</u>	<u>mg/</u> <u>Tablette</u>
aktiver Bestand- teil	10,0	10,0	20,0	20,0
HPβCD	60,0	60,0		142,9
Lactose 316	70,0	52,4	143,6	2,5
Avicel PH 102	15,6	32,0		
Acesulfame K	3,2	3,2	3,4	3,4
Magnesiumstearat	0,8	0,8	0,9	0,9
kolloidales Siliciumdioxid	0,4	1,6	0,4	0,4
Croscarmellose-Natrium			1,7	
Kern gesamt	160	160	170	170

Beschichtungskomponente

Zubereitung	I	J	N	O
-------------	---	---	---	---

	<u>mg/</u> <u>Tablette</u>	<u>mg/</u> <u>Tablette</u>	<u>mg/</u> <u>Tablette</u>	<u>mg/</u> <u>Tablette</u>
Opadry Clear	10,4	8,0		
Opadry White				7,7
L30 D55				7,8
Aquacoat	19,0	15,6		
CPD				
Talkum				7,8
Triethylcitrat	3,7	3,0		1,5
gesamt (mg)	193,1	186,6		194,8

## Zubereitungen von Beschichtungslösungen

Opadry Clear Schicht	%
Opadry Clear	5,0
gereinigtes Wasser	95,0
gesamt	100,0
Opadry White Beschichtung	%
Opadry Clear	12,0
gereinigtes Wasser	88,0
gesamt	100,0
Eudragit L30 D55	%
Eudragit L 30 D	30,3
Talkum	9,1
Triethylcitrat	1,8
gereinigtes Wasser	58,8
gesamt	100,0
Aquacoat CPD-30	%
Aquacoat CPD-30	55,7
Triethylcitrat	3,3
gereinigtes Wasser	41,0
gesamt	100,0

## Beispiele 76–80

Herstellung klinischer Prototypen aus festem Material, das Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin und 5(6)-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-Benzimidazol enthält

**[0269]** Klinische Prototypen wurden durch Komplexierung von 5(6)-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole ("aktiver Bestandteil") mit HPβCD in Lösung und Aufsprühen der Lösung auf Lactose hergestellt. Die Aufsprühung auf Lactosematerial wurde dann mit Hilfsstoffen vermischt, die in der Tabelle unten auf aufgelistet sind, und zu Kern-Tabletten komprimiert. Die Massenverhältnisse von 5(6)-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu HPβCD reichten von 1:4 bis 1:20 mit Kern-Tabletten-Gewichten von 170 mg bis 550 mg, wie in der Tabelle unten dargelegt wird.

## Quantitative Rezepte für Kern-Tabletten

Komponente	1 : 4	1 : 6	1 : 10	1 : 15	1 : 20
	mg/ Tablette	mg/ Tablette	mg/ Tablette	mg/ Tablette	mg/ Tablette
aktiver Bestandteil	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
HPβCD	80,0	120,0	200,0	300,0	400,0
Lactose 316	68,7	28,7	53,7	228,7	128,7
Magnesiumstearat	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
kolloidales Siliciumdioxid	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
gesamt (mg)	170,0	170,0	275,0	550,0	550,0

**[0270]** Alle Tabletten wurden mit einer Opadry-White-Beschichtungslösung als Unterbeschichtung bis zu einer Gesamtfeststoff-Gewichtszunahme von 4,5 Prozent beschichtet. Nach dem Trocknen wurde mittels einer Eudragit-L-30- oder D-55-Beschichtungslösung eine Gesamtfeststoff-Gewichtszunahme von 10 Prozent als magensaftresistente Schicht angewendet.

**[0271]** Die Stabilität der Probenpackungen für klinische Prototypen bestanden aus 20 mg Tabletten, die in ei-

ner weißen 60-cm<sup>3</sup>-HDPE-Flasche mit einem Polypropylen-CRC-Deckel mit einem Induktionssiegel und einem Polyester-Ring enthalten waren. Die Flaschen wurden bei 40°C mit 75 Prozent relativer Luftfeuchtigkeit, 30°C mit 60 Prozent relativer Luftfeuchtigkeit, 25°C mit 60 Prozent relativer Luftfeuchtigkeit und 5°C gelagert.

Beispiel 81–85

Herstellung klinischer Prototypen eines festen Materials, das Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin und 5(6)-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl]-methyl]sulfinyl]-1H-Benzimidazol enthält

**[0272]** Das Verfahren gemäß der Beispiele 76–80 wurde wiederholt, außer dass eine 15 Prozent Gesamtstoff-Gewichtszunahme durch eine Eudragit-FS-30-D-Beschichtungslösung (vorher bekannt als Eudragit Zubereitung 4110D) als magensaftresistente Schicht angewendet wurde.

Beispiel 86

Löslichkeitsbewertung

**[0273]** Die Löslichkeit von 5(6)-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl]-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol wurde als Funktion der HPβCD-Konzentration in Wasser bewertet. Es wurde gefunden, dass 5(6)-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl]-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol eine Wasserlöslichkeit in Wasser von ungefähr 0,3 mg/ml (0,9 mM) besitzt. Allgemein wird die Wasserlöslichkeit des aktiven Bestandteils durch den pH der Lösung beeinflusst. Es wurde gefunden, dass die Löslichkeit linear als Funktion der HPβCD-Konzentration ansteigt.

Beispiel 87

Löslichkeitsbewertung

**[0274]** Das Verfahren gemäß Beispiel 86 wurde wiederholt, außer dass Wasser mit einem Borat-Puffer (pH 8) eingesetzt wurde. Es zeigte sich, dass die Löslichkeit linear als Funktion der HPβCD-Konzentration ansteigt.

Beispiel 88

Löslichkeitsbewertung

**[0275]** Das Verfahren gemäß Beispiel 86 wurde wiederholt, außer dass Wasser mit einem Phosphat-Puffer (pH 12) eingesetzt wurde. Es zeigte sich, dass die Löslichkeit linear als Funktion der HPβCD-Konzentration ansteigt.

Beispiel 89–98

Prototypen von 5(6)-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl]-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und HPβCD

**[0276]** Prototyp-Zubereitungen von 10-mg-Kernen von 5(6)-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl]-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol ("aktiver Bestandteil") wurden hergestellt, entweder unter Verwendung von Lactose oder Avicel als Füllstoff. Die Zubereitungen werden in den Beispielen 52–75 unter "Prototyp-Zubereitungen" dargelegten Tabelle präsentiert. Die physikalischen Charakteristika werden in der Tabelle hierin unten dargelegt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei der Verarbeitung irgendeiner der Zubereitungen beobachtet. Alle Rezepte wurden auf eine Härte von ungefähr 7 kP komprimiert, enthielten ungefähr 4,6 Prozent Feuchtigkeit und zerfielen in weniger als 11 Minuten.

## Physikalische Charakteristika von 10-mg-Ausgangsprototypen

## 10-mg-Zubereitungen von aktivem Wirkstoff

Zubereitung	Gewicht (g)	Dicke (in)	Härte (kP)	Zerfall* (min)	Feuchtigkeit (%)
A	0,1576 (0,005)	0,152 (0,004)	7,0 (0,47)	10:35 (:16)	4,63
B	0,163 (0,004)	0,153 (0,003)	6,6 (0,71)	8:01 (15)	4,73
C	0,1649 (0,003)	0,156 (0,002)	6,8 (0,50)	8:56 (:20)	4,65
D	0,1985 (0,005)	NT	NT	26:29, SIF (:49)	3,3
E	0,2042 (0,006)	NT	NT	30:21, SIF (:37)	3,74
F	0,1984 (0,004)	NT	NT	25:05, SIF (:40)	3,8
G	0,1755 (0,004)	NT	NT	NT	NT
H	0,182 (0,005)	NT	NT	12:28, SIF (:50)	4,03
I	0,1922 (0,005)	NT	NT	15:50, SIF (:55)	4,24
J	0,1826 (0,003)	NT	NT	15:22, SIF (:31)	4,2
K	0,1582 (0,001)	0,139 (0,0005)	11,5 (2,7)	10:20 (:29)	4,88

NT = nicht getestet

\* Zerfallsmedium ist Wasser, wenn nichts anderes angegeben wird

<sup>1</sup> Zerfall in simulierter Intestinal-Flüssigkeit (SIF), durchgeführt mittels einer Stunde in simuliertem Magensaft (SGF)**[0277]** Zahlen in Klammern sind Standardabweichungen

Beispiele 95–101

Prototypen von 5(6)-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und HP $\beta$ CD**[0278]** 20-mg-Kern Ausgangsprototypen wurden nur mit Lactose als Füllstoff hergestellt. Sie wurden mit einer mittleren Härte von 8,7 und 16,5 kP komprimiert (16,5 kP Härte erforderte ungefähr 3000 lbs Kompressionskraft). Die mittleren Zerfallszeiten waren geringer als 8 Minuten für beide Prototypen. Es wurde ermittelt, dass die Feuchtigkeitsniveaus 5,14 Prozent und 5,64 Prozent waren, wie in der Tabelle unten dargelegt wird.**[0279]** Eine Opadry-White-Unterschicht mit Eudragit L 30 D-55 als magensaftresistente Schicht wurde für die 20-mg-Tablettenstärken verwendet. Dieses System zeigte die geringste oder keine Verfärbung und wurde für klinische Prototypen verwendet.

## Physikalische Charakteristika 20-mg-Ausgangsprototypen

## 20-mg-Zubereitungen von aktivem Wirkstoff

Zubereitung	Gewicht (g)	Dicke (in)	Härte (kP)	Zerfall* (min)	Feuchtigkeit (%)
L	0,1683 (0,005)	0,151 (0,0004)	8,7 (1,1)	8:00 (:22)	5,14 (0,01)
M	0,1674 (0,0007)	0,155 (0,0005)	16,5 (1,6)	7:21 (:10)	5,64
N	0,1713 (0,002)	NT	7,2 (2,3)	5:16 (:40)	NT+
O	0,1691	NT	NT	10:56, SIF (:15)	NT

NT = nicht getestet

\* Zerfallsmedium ist Wasser, wenn nichts anderes angegeben wird

<sup>1</sup> Zerfall in simulierter Intestinal-Flüssigkeit (SIF), durchgeführt mittels einer Stunde in simuliertem Magensaft (SGF)

## [0280] Zahlen in Klammern sind Standardabweichungen

## Beispiele 102–106

Auflösung von Prototypen aus 5(6)-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und HPβCD

[0281] Die Auflösung verschiedener, in den Beispielen 81–85 dargelegter, Prototypen wurde bestimmt und mit einer Prilosec®-Zubereitung in Form einer Kapsel verglichen, die magensaftresistent beschichtete Granulen enthält. Die Prilosec-Zubereitung enthielt keine Cyclodextrine. Die Auflösung wurde 60 Minuten in Säure, gefolgt von 60 Minuten in einem Puffer mit pH 7,4 durchgeführt. Die erfindungsgemäßen Prototypen, die ein Massenverhältnis von 5(6)-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)-methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol zu HPβCD von 1:4 und 1:6 besaßen, zeigten ein mit der Prilosec-Zubereitung vergleichbares Auflösungsverhalten.

## Beispiele 107–109

Bewertungen der Bioverfügbarkeit ( $C_{\max}$ , AUC und  $T_{\max}$ )

[0282] Bioverfügbarkeits-Untersuchungen wurden in nüchternem Zustand an normalen gesunden Subjekten (sechs Subjekte pro Untersuchung) durchgeführt, indem drei erfindungsgemäße Zubereitungen mit Prilosec® in einem „2-way crossover“ Design verglichen wurden. Alle Zubereitungen wurden als 20-mg-Einzeldosis sofort nach dem Fasten über Nacht verabreicht. Blut wurde in der Untersuchung bei 0,0, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 8,0 Stunden abgenommen, wobei zusätzliche Abnahmen bei den Stunden 10 und 12 gemacht wurden. Die Untersuchungen wurden durchgeführt, indem drei 20-mg-Tabletten mit Prilosec verglichen wurden. Der Vergleich bestand aus 6 verschiedenen Subjekten mit drei verschiedenen Zubereitungen, die aktiven Bestandteil und HPβCD in einem Massenverhältnis von 1:6, 1:6, 1:10, und Beschichtungen aus Eudragit FS30D, L30D beziehungsweise L30D (jeweils als Zubereitungen A, B und C bezeichnet) enthielten. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeigten allgemein verbesserte Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Innovator-Zubereitung (d. h. Prilosec), wie in der folgenden Tabelle dargelegt wird.

## Ergebnisse der Bioverfügbarkeits-Untersuchnungen

Zubereitung	$C_{max}^*$	AUC*	$T_{max}$
A	+28 %	+6 %	5,8 Stunden (gegenüber 2,0 für den Innovator)
B	+ 14 %	+ 13 %	2,2 Stunden (gegenüber 1,4 für den Innovator)
C	+ 60 %	+ 11 %	2,8 Stunden (gegenüber 2,4 für den Innovator)

## Beispiele 110–112

Bewertung der Bioverfügbarkeit ( $C_{max}$ , AUC und  $T_{max}$ )

**[0283]** Das Verfahren gemäß der Beispiele 107–109 wurde wiederholt, außer dass diese Untersuchungen an 47 Subjekten durchgeführt wurden. 15 oder 16 Subjekte pro Untersuchung erhielten eine von drei 20-mg-Tabletten, die den aktiven Bestandteil und HPβCD in einem Massenverhältnis von 1:4, 1:15, 1:20 enthielten, bezeichnet als Zubereitungen D, E beziehungsweise F. Alle Tabletten wurden mit Eudragit L30D beschichtet. Alle 47 Subjekte erhielten Prilosec. Bei den 10- und 12-Stunden-Punkten wurden keine Blutabnahmen durchgeführt.

**[0284]** Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeigten verbesserte Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Innovator-Zubereitung (d. h. Prilosec), wie in der folgenden Tabelle dargelegt wird.

## Ergebnisse der Bioverfügbarkeits-Untersuchnungen

Zubereitung	$C_{max}^*$	AUC*	$T_{max}$
D	+ 116 %	+ 30 %	2,0 Stunden (gegenüber 2,2 für den Innovator)
E	+ 54 %	+ 19 %	2,4 Stunden (gegenüber 2,0 für den Innovator)
F	+ 73 %	+ 23 %	1,9 Stunden (gegenüber 1,9 für den Innovator)

**[0285]** Die in der detaillierten Beschreibung dargelegten Beispiele und Ausführungsbeispiele dienen nur der Veranschaulichung und begrenzen nicht den Geltungsbereich der Erfindung, wie er durch die Ansprüche definiert wird.

## Beispiel 113

## magensaftresistent beschichtete Tablette

**[0286]** Eine Zubereitung, bei der ein aktiver Bestandteil eingesetzt wird, wird gemäß dem folgenden Rezept hergestellt:

Kernmaterial	g
aktiver Bestandteil	225
Mannitol	1425
Hydroxypropylcellulose	60
Mikrokristalline Cellulose	40
Wasserfreie Lactose	80
Natriumlaurylsulfat	5
dibasisches Natriumphosphatdihydrat	8
gereinigtes Wasser	350
Trennschicht	9
Kernmaterial	300
Hydroxypropylcellulose	30
Talkum	51
Magnesiumstearat	4
Wasser	600
magensaftresistente Deckschicht	g
Kügelchen, die mit Trennschicht bedeckt sind	279
Methacrylsäure-Copolymer	140
Triethylcitrat	42
Mono- und Diglyceride	7
Polysorbat 80	0,7
Wasser	300
Tabletten	g
magensaftresistent beschichtete Kügelchen	352
Mikrokristalline Cellulose	1,052
Natriumstearylumar	3

**[0287]** Natriumlaurylsulfat wird in gereinigtem Wasser gelöst um eine Granulierflüssigkeit zu bilden. Der aktive Bestandteil wird zusammen mit den anderen trockenen Bestanteilen, die zur Herstellung des Kerns verwendet werden, trockengemischt. Die Granulierflüssigkeit wird zu dem Pulver hinzugegeben und die resultierende Masse wird zu einer geeigneten Konsistenz geknetet und granuliert.

**[0288]** Die feuchte Masse wird durch einen Extruder getrieben, der mit Sieben ausgestattet ist. Das Extrudat wird in einem Sherodizer granuliert. Das Kernmaterial wird in einem Wirbelschichttrockner getrocknet und in eine geeignete Teilchengröße geteilt. Das hergestellte Kernmaterial wird in einer Fließbettvorrichtung mittels einer Hydroxypropylmethylcellulose-Lösung, die Talkum und Magnesiumstearat enthält, mit einer Trennschicht bedeckt.

**[0289]** Die magensaftresistente Deckschicht wird in einer Fließbettvorrichtung auf die Kügelchen gesprührt, die bedeckt sind mit der Trennschicht aus einer wässrigen Dispersion von Methacrylsäure-Copolymer, Mono- und Diglyceriden, Triethylcitrat und Polysorbat.

**[0290]** Die magensaftresistent beschichteten Kügelchen, mikrokristallin Cellulose und Natriumstearylumar werden gemischt und unter Verwendung einer Rundlauftablettermaschine zu Tabletten gepresst.

#### Beispiel 114

##### Tablette

**[0291]** Eine Tablette wird aus den folgenden Bestandteilen gebildet:

Bestandteil	g
aktiver Bestandteil	400–430
Lactose, wasserfrei	1400–1420
Polyvinylpyrrolodin	100
Natriumcarbonat, wasserfrei	15
Methylcellulose	12
destilliertes Wasser	200
Magnesiumstearat	30

**[0292]** Der aktive Bestandteil, Lactose, Polyvinylpyrrolidon und Natriumcarbonat werden mittels Zugabe von Methylcellulose und destilliertem Wasser homogenisiert und granuliert. Die feuchte Masse wird in einem Wirbelschichttrockner, unter Verwendung einer Lufterinlasstemperatur von +50°C 30 Minuten lang getrocknet. Die getrocknete Mischung wird dann durch ein Sieb mit einem lichten Lochmaß von 0,5 mm getrieben. Nach dem Mischen mit Magnesiumstearat wird das Granulat in einer Tablettiermaschine unter Verwendung von 6-mm-Stempeln tablettiert. Das Tablettengewicht ist 100 mg. Die Tablette kann optional mit der Trennschicht und/oder magensaftresistenten Schicht beschichtet werden, wie in Beispiel 113 beschrieben wird.

#### Beispiel 115

##### Kapsel

**[0293]** Eine Kapsel, die 30 mg des aktiven Bestandteils enthält, wird aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

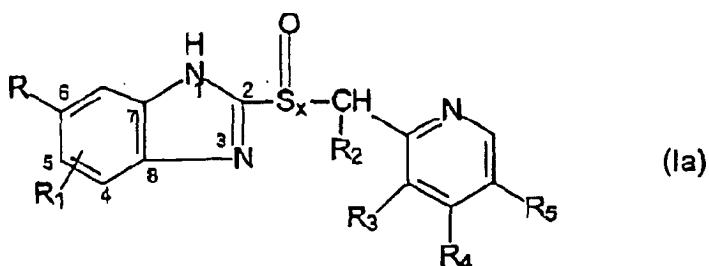
Bestandteil	g
aktiver Bestandteil	300
Lactose	700
mikrokristalline Cellulose	40
Hydroxypropylcellulose, niedrig-substituiert	62
Dinatriumhydrogenphosphat	2
gereinigtes Wasser	q.s.

**[0294]** Die aktive Verbindung wird mit den trockenen Bestandteilen gemischt und mit einer Lösung aus Dinatriumhydrogenphosphat granuliert. Die feuchte Masse wird durch einen Extruder getrieben und granuliert und in einem Wirbelschichttrockner getrocknet. Die resultierenden Kugelchen werden in Kapseln gefüllt. Bevor sie in Kapseln eingefüllt werden, können die Kugelchen optional mit einer Trennschicht und/oder magensaftresistenten Schicht beschichtet werden, wie in Beispiel 114 beschrieben wurde.

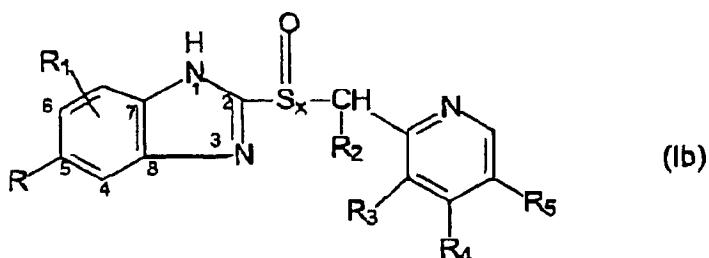
**[0295]** Die Beispiele und Ausführungsbeispiele, wie sie in der detaillierten Beschreibung dargelegt werden, dienen nur der Veranschaulichung und begrenzen nicht den Geltungsbereich der Erfindung.

#### Patentansprüche

1. Zusammensetzung, umfassend Verbindungen, die durch die Formel (Ia) repräsentiert werden:



oder eines oder mehrere von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Solvaten, Hydraten oder deren Kombinationen, worin die genannte Zusammensetzung frei von Verbindungen ist, die durch die Formel (Ib) repräsentiert werden:



oder eines oder mehrere von deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, Solvaten, Hydraten oder deren Kombinationen,  
worin in jedem der (Ia) und (Ib):

$S_x$  ein chirales Schwefelatom repräsentiert, das wenigstens eines der Diastereomere umfasst, die durch  $S_{xa}$  und  $S_{xb}$  repräsentiert werden, worin  $S_{xa}$  das (–)-Diastereomer und  $S_{xb}$  das (+)-Diastereomer ist; R Alkoxy ist;

R<sub>1</sub> ausgewählt ist aus Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Carboalkoxy, Alkoxy, und Alkanoyl, unter der Bedingung, dass in (Ia), wenn R<sub>1</sub> Alkoxy ist, sich R<sub>1</sub> nicht in der 5-Position befinden kann, in (Ib), wenn R<sub>1</sub> Alkoxy ist, R<sub>1</sub> sich nicht in der 6-Position befinden kann;

R<sub>2</sub> Wasserstoff oder Alkyl ist und

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gleich oder verschieden sein können und jeweils ausgewählt sind aus Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, und Alkoxyalkoxy,

worin R<sub>4</sub> Alkoxy ist und R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> nicht Wasserstoff sind, wobei der Alkyl-Substituent einer solchen Alkoxygruppe ausgewählt ist aus wenigstens einem der Diasteromere, die durch R<sub>4q</sub> und R<sub>4z</sub> repräsentiert werden, worin R<sub>4q</sub> das (–)-Diastereomer ist und oberhalb der Chiralitätsebene liegt und R<sub>4z</sub> das (+)-Diastereomer ist und unterhalb der Chiralitätsebene liegt.

## 2. Zusammensetzung umfassend:

- (a) eine oder mehrere Verbindungen, repräsentiert durch die Formel (Ia), wie in Anspruch 1 definiert, und
  - (b) eine oder mehrere Verbindungen, repräsentiert durch die Formel (Ib), wie in Anspruch 1 definiert; worin die genannte Zusammensetzung ein Verhältnis von Verbindungen umfasst, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, worin die genannten Verbindungen, die durch die Formel (Ia) repräsentiert werden, in einem Bereich von 96 Prozent (Gewicht/Gewicht) bis 99 Prozent (Gewicht/Gewicht) vorliegen und die genannten Verbindungen, die durch die Formel (Ib) repräsentiert werden, in einem Bereich von 1 Prozent (Gewicht/Gewicht) bis 4 Prozent (Gewicht/Gewicht) vorliegen, so dass die Summe der gesamten Prozentsätze solcher Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) erreicht; und
- oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen.

## 3. Zusammensetzung gemäß Anspruch 2, worin die genannten Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, teilweise oder vollständig kokristallisiert sind.

## 4. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 oder 2, weiterhin umfassend (a) eine Vielzahl von Komplexen, worin jeder Komplex wenigstens zwei Moleküle von Verbindungen umfasst, die durch die Formel (Ia) repräsentiert werden, wobei diese Verbindungen gleich oder verschieden sind, oder ein oder mehr pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen, und (b) wenigstens ein Atom eines Metallkations für jeden dieser Komplexe und, optional, wenigstens einen Lösemittelrest für jeden dieser Komplexe.

## 5. Zusammensetzung gemäß Anspruch 4, worin die genannte Zusammensetzung frei von Verbindungen ist, die durch die Formel (Ib), wie in Anspruch 1 definiert, repräsentiert werden.

## 6. Zusammensetzung gemäß Anspruch 2, weiterhin eine Vielzahl von Komplexen umfassend, worin jeder Komplex wenigstens zwei gleiche oder verschiedene Moleküle umfasst, in einem Verhältnis von 1 zu 1 aus einem Molekül einer Verbindung, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird, und einem Molekül einer Verbindung, die durch Formel (Ib) repräsentiert wird.

## 7. Zusammensetzung gemäß Anspruch 6, worin die genannten Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden, teilweise oder vollständig kokristallisiert sind.

## 8. Pharmazeutische Zubereitung, umfassend eine Zusammensetzung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 und wenigstens einen pharmazeutisch verträglichen Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff.

## 9. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 8, worin die genannte Verbindung, die durch Formel (Ia) repräsentiert wird, 6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol ist und die genannte Verbindung, die durch Formel (Ib) repräsentiert wird, wenn sie vorhanden ist, 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-[pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol ist, oder eines oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder Kombinationen der genannten Verbindungen, die durch die Formeln (Ia) und (Ib) repräsentiert werden.

## 10. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 9 in Form einer Einzeldosis, weiterhin umfassend pro Dosiseinheit eine Menge wirksamen Bestandteil innerhalb des Bereichs von ungefähr 5 mg bis ungefähr 60 mg der genannten Verbindungen, die durch die Formel (Ia) und, wenn anwesend, Formel (Ib) repräsentiert werden, oder pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder Kombination der genannten Verbin-

dungen, die durch die Formeln (la) und (lb) repräsentiert werden, worin die genannte Form der Einzeldosis-Zubereitung für orale Verabreichung in Form einer Kapsel oder Tablette angepasst ist.

11. Zusammensetzung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7, kombiniert mit wenigstens einem Cyclodextrin zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit der Zusammensetzung, zur Verwendung als Medikament bei der Behandlung von mit Magensäure in Zusammenhang stehenden Krankheiten bei Säugetieren.

12. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7, kombiniert mit wenigstens einem Cyclodextrin zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit der Zusammensetzung, bei der Herstellung eines Medikaments, das zur Behandlung von Krankheiten bei Säugetieren geeignet ist, die in Zusammenhang mit Magensäure stehen.

13. Pharmazeutische Zubereitung umfassend eine Zusammensetzung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7, kombiniert mit wenigstens einem Cyclodextrin und wenigstens einem pharmazeutisch verträglichen Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff.

14. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 13 in Form einer Einzeldosis, weiterhin umfassend pro Dosiseinheit eine Menge wirksamen Bestandteil innerhalb des Bereichs von ungefähr 5 mg bis ungefähr 60 mg der genannten Zusammensetzung, kombiniert mit wenigstens einem Cyclodextrin, worin die genannte Zubereitung in Einzeldosis-Form für die orale Verabreichung in Form einer Kapsel oder Tablette angepasst ist.

15. Pharmazeutische Zubereitung, umfassend als aktiven Bestandteil eine nicht-toxische Menge einer Zusammensetzung aus 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-[pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und, optional, 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen und wenigstens einen pharmazeutisch verträglichen Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff, worin das 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in einem Bereich von 96 Prozent (Gewicht/Gewicht) bis 100 Prozent (Gewicht/Gewicht) vorliegt, und worin das Verhältnis des genannten 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in der genannten Zusammensetzung im Wesentlichen das gleiche ist wie das Verhältnis des genannten 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in dem wirksamen pharmazeutischen Bestandteil, der in der genannten pharmazeutischen Zubereitung verwendet wird.

16. Pharmazeutische Zubereitung gemäß irgendeinem der Ansprüche 8 bis 10 und 13 bis 15 zur Verwendung als Medikament bei der Behandlung von Krankheiten bei Säugetieren, welche in Zusammenhang mit Magensäure stehen.

17. Verwendung einer Zusammensetzung gemäß irgendeinem der Ansprüche 8 bis 10 und 13 bis 15 bei der Herstellung eines Medikaments, das zur Behandlung von Krankheiten bei Säugetieren geeignet ist, welche in Zusammenhang mit Magensäure stehen.

18. Verfahren um im Wesentlichen das gewünschte Verhältnis an aktivem Bestandteil einer Zusammensetzung zu erhalten, welche 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und, optional, 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen in einer pharmazeutischen Zubereitung umfasst, verglichen mit dem Verhältnis des genannten 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in dem aktiven pharmazeutischen Bestandteil, der in der genannten pharmazeutischen Zubereitung verwendet wird, umfassend das Trockenmischen der genannten Zusammensetzung von aktivem pharmazeutischem Bestandteil mit wenigstens einem pharmazeutisch verträglichen Träger, Verdünnungsmittel, Hilfsstoff.

19. Eine pharmazeutischen Trockenmisch-Zubereitung in Einzeldosis-Form, umfassend pro Dosiseinheit eine Menge aktiven pharmazeutischen Bestandteil innerhalb des Bereichs von ungefähr 5 mg bis ungefähr 60 mg aus 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol, oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen in reiner Form, und wenigstens einen pharmazeutisch verträglichen Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff, worin das genannte 6-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in der genannten phar-

pharmazeutischen Zubereitung rein bleibt oder frei von 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol ist, wobei die genannte pharmazeutische Zubereitung in Einzeldosis-Form für orale Verabreichung in Form einer Kapsel oder Tablette angepasst ist.

20. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 19, in einer Form, die für die Verabreichung zur Behandlung von Krankheiten bei Säugetieren angepasst ist, die in Zusammenhang mit Magensäure stehen.

21. Eine pharmazeutische Trockenmisch-Zubereitung in Einzeldosis-Form, umfassend pro Dosiseinheit eine Menge aktiven Bestandteil innerhalb des Bereichs von 5 mg bis ungefähr 60 mg einer Zusammensetzung, die 6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und, optional, 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol oder ein oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate oder deren Kombinationen und wenigstens einen pharmazeutisch verträglichen Träger, Verdünnungsmittel oder Hilfsstoff umfasst, worin das Verhältnis der genannten Zusammensetzung aus 6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in der genannten Zubereitung im wesentlichen das gleiche ist wie das Verhältnis des genannten 6-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol und 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol in dem wirksamen pharmazeutischen Bestandteil, der in der genannten pharmazeutischen Zubereitung verwendet wird, wobei die genannte Zubereitung in Einzeldosis-Form für die orale Verabreichung in Form einer Kapsel oder Tablette angepasst ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen