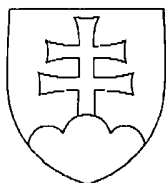


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 11.05.95  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: PCT/SE94/00510  
(32) Dátum priority: 27.05.94  
(33) Krajina priority: SE  
(40) Dátum zverejnenia: 04.09.96  
(86) Číslo PCT: PCT/SE95/00518, 11.05.95

(21) Číslo dokumentu:

**58-96**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. 6 :

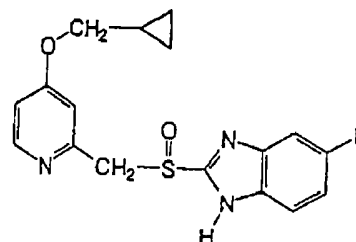
**C 07D 401/12**  
A 61K 31/44

- (71) Prihlasovateľ: **ASTRA AKTIEBOLAG**, Södertälje, SE;  
(72) Pôvodca vynálezu: Lindberg Per Lennart, Mölndal, SE;  
Sundén Gunnel Elisabeth, Göteborg, SE;  
Von Unge Per Oskar Sverker, Fjäras, SE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Substituované benzimidazoly**

(57) Anotácia:

Opisujú sa opticky čisté zlúčeniny vzorca (Ia, Ib), teda (+)-5-fluoro-2-[(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol a (-)-5-fluoro-2-[(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl]-1H-benzimidazol a taktiež Na<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Li<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, N<sup>+</sup> (R)<sub>4</sub> soli jednotlivých enantiomérov uvedených zlúčenín, kde R je alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka. Ďalej je opísaný spôsob ich výroby, farmaceutické prostriedky, ktoré obsahujú tieto látky ako aktívne prímеси, a získané medziprodukty týchto zlúčenín.



(Ia, Ib)

## ~~Nové~~ Substituované benzimidazoly

### Oblasť techniky

Tento vynález sa dotýka nových zlúčenín s vysokou optickou čistotou, ich použitím v medicíne, spôsobu ich výroby a ich použitie na výrobu farmaceutických prostriedkov. Tento vynález sa taktiež zaoberá novými medziproduktami, na prípravu týchto zlúčenín podľa tohto vynálezu.

### Doterajší stav techniky

Zlúčenina 5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl /sulfinyl/-1H-benzimidazol, a jeho terapeuticky prijateľné soli sú opísané v US - A 5 008 278, a EP 90901079.5. Tieto zlúčeniny a ich terapeuticky prijateľné soli sú účinné pri inhibícii sekrécie kyseliny v žalúdku a sú použiteľné ako účinné látky proti žalúdočným vredom. Tieto sulfoxidové zlúčeniny majú asymetrický stred na atóme síry, to znamená, že existujú ako dva optické izoméry (enantioméry). Toto je žiadúce pre zlepšenie ich farmakologických a metabolických vlastností, ktoré sú žiadúce na zlepšenie ich terapeutického profilu. Tento vynález poskytuje také zlúčeniny, ktoré majú nové soli vybraných enantiomérov 5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazolu tak aj nové samostatné enantioméry v neutrálnej forme.

Oddelenie enantiomérov terapeuticky aktívnych sulfoxidov, takých ako sú substituované benzimidazoly, napríklad omeprazol (5-metoxy-2-//(4-metoxy-3,5-dimetyl-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazol) v preparatívnom merítke je opísané v J.Chromatography, 532 (1990), 305-19. Táto izolácia samostatných enantiomérov sulfoxidových činidiel Ro 18-5364 je opísaná v Euro J. Biochem. 166 (1987) 453-459). Okrem toho separácia enantiomérov omeprazolu a stupeň jeho prípravy je opísaný v DE 4035455. Naposledy spomínaná príprava bola uskutočnená za použitia diastereomérneho éteru, ktorý bol šeparovaný a potom hydrolyzovaný v kyslom roztoku. Za kyslých

podmienok, ktoré sú potrebné pre hydrolýzu pripojenej skupiny, aktívnej zlúčeniny omeprazolu je potrebné aby prostredie bolo rýchlo neutralizované zásadou a bolo tak zabránené degradácii zlúčeniny, ktorá je citlivá na kyslé prostredie.

Vyššie zmienené úsilie na zabránenie degradácie výslednej zlúčeniny, je uskutočnené pridaním koncentrovaného roztoku NaOH do reakčnej zmesi obsahujúcej koncentrovanú kyselinu sírovú. Toto je výhodné, pretože je veľmi riskantné to, že za týchto miestnych podmienok dosahuje pH hodnôt medzi 1-6 a to môže viesť k zničeniu zlúčeniny. Navyiac okamžitá neutralizácia vyvolá zahriatie, ktoré bude ťažko regulovateľné v rozsiahlej oblasti výroby.

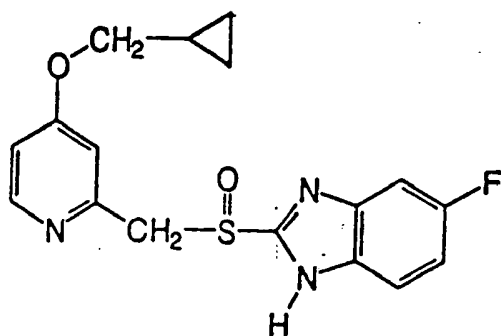
Tento vynález taktiež poskytuje nové metódy prípravy nových zlúčenín podľa vynálezu v širokej oblasti a nové hľadiská aspektov tejto prípravy. Tieto nové metódy môžu byť použité v širokej oblasti získania samostatných enantiomérov zlúčenín podľa vynálezu v neutrálnej forme, ako aj vo forme farmaceuticky prijateľných solí.

U týchto nových zlúčenín podľa vynálezu, ktorými sú sulfoxidy, môže sa očakávať, že môžu podstúpiť racemizáciu v neutrálnom pH, ako aj v zásaditom prostredí. Ako príklad môže byť uvedený Brandstrom et al. Acta Chemica Scandinavica 43 (1989) p 536-547. Očakáva sa, že nové enantioméry podľa tohto vynálezu 5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/-sulfinyl/-1H-benzimidazolu, tak ako ich terapeuticky, prijateľné soli smerujú k trvalej racemizácii.

Nie je to známy príklad z doterajšieho stavu techniky, ani ich izolácia alebo charakteristické samostatné enantioméry zlúčenín podľa vynálezu. Taktiež vynálezci nie sú si vedomí, že by bolo opísané vo vedeckej literatúre čokoľvek o izolovaných soliach jednotlivých enantiomérov a čokoľvek o nich opísané v tlači, alebo niekde nárokované.

Podstata vynálezu

Tento vynález sa zaoberá novými jednotlivými enantiómami 5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazolu, ktoré sa dotýkajú zlúčenín Ia a Ib



(Ia, Ib)

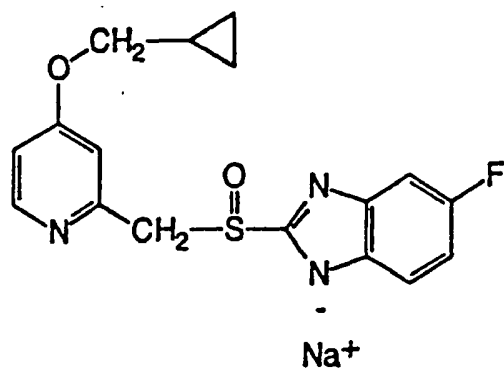
Ia(+)-enantiomér

Ib(-)-enantiomér

a taktiež ich terapeuticky prijateľných solí. Takýmito soľami sú napríklad  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{K}^+$  a  $\text{N}^+$ ,  $(\text{R})_4$  soli jednotlivých enantiomérov spomenutých zlúčenín, kde R je alkylová skupina s 1 - 4 uhlíkovými atómami, to je (+)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazol a (-)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazol, tak ako  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{K}^+$  a  $\text{N}^+$ ,  $(\text{R})_4$  soli jednotlivých enantiomérov spomenutých zlúčenín, kde R je alkylová skupina s 1 - 4 uhlíkovými atómami.

Zvlášť výhodnými soľami zlúčenín podľa tohto vynálezu sú  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  soli a jednotlivé enantioméry -5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazolu.

Najvýhodnejšími zlúčeninami podľa vynálezu sú opticky čisté  $\text{Na}^+$  soli -5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazolu týkajúce sa zlúčenín IIa a II b

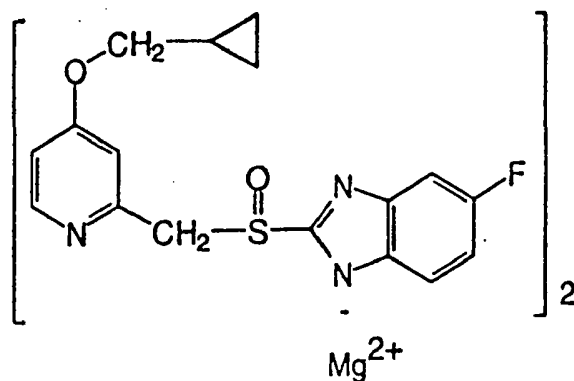


(IIa, IIb)

IIa (+)-enantiomér

IIb (-)-enantiomér

a opticky čisté horečnaté soli uvedených zlúčenín majúce vzorec IIIa a IIIb



(IIIa, IIIb)

IIIa (+)-enantiomér

IIIb (-)-enantiomér

Interpretácia "opticky čistej zlúčeniny podľa vynálezu" znamená (+)- enantiomér uvedenej zlúčeniny v esenciálnej voľnej forme, ktorý je v súlade s (-)enantiomérom a (-)-enantiomér v esenciálnej forme v súlade s (+)-enantiomérom a naopak. Takto teda každú jednotlivú zlúčeninu podľa vynálezu získame vo vysokej optickej čistote. To znamená, že novou špecifickou metódou dotýkajúcou sa tohto aspektu podľa vynálezu, t.j. príprava jednotlivých enantiomérov zlúčenín podľa vynálezu je ľahko uskutočniteľná. Navyiac, ako je uvedené vyššie, nové, opticky čisté zlúčeniny sú stabilné smerom k racemizácii v neutrálnom prostredí, tak isto v zásaditom prostredí. Od tej doby bol utvorený neočakávaný mechanizmus degradácie reakcií v neutrálnom prostredí týchto druhov sulfoxidov (analógy

omeprazolu) obsahujúce reverzibilné reakcie pomocou achirálnych medziproduktov. (Brandstrom et al. Acta Chemica Scandinavica 43 (1989) p 536-547, p 538). Je zrejmé, že taká reverzibilná reakcia z achirálnych medziproduktov na sulfoxid, môže byť príčinou racemického produktu. Tak isto nové opticky čisté zlúčeniny sú stabilné proti racemizácii v zásaditom prostredí, ktoré boli neočakávané. Od tej doby známa deprotonácia uhlíkového atómu medzi pyridínovým kruhom a chirálnym atómom síry bude príčinou racemizácie za alkalických podmienok. Táto vysoká stabilita k racemizácii v neutrálnom a bázičkom prostredí spôsobuje možnosť použitia jednotlivých enantiomérov zlúčenín podľa vynálezu v neutrálnej forme, taktiež aj jej terapeutických solí.

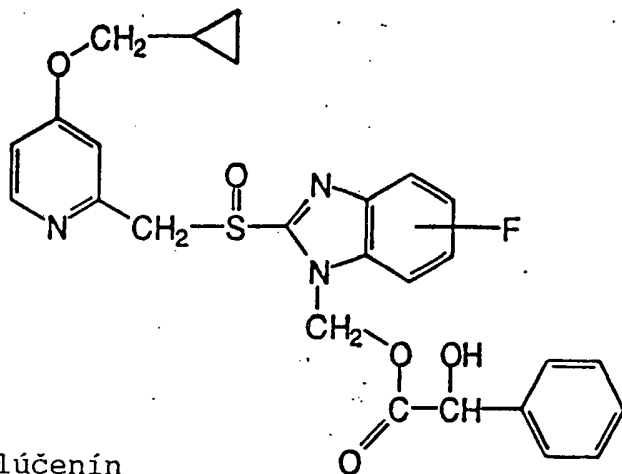
Špecifickou metódou výroby jednotlivých enantiomérov zlúčenín podľa vynálezu je taktiež aspekt vynálezu, ktorý je uvedený vyššie a to môže byť použité pri obdržaní jednotlivých enantiomérených zlúčenín v neutrálnej podobe, ako aj vo forme ich solí.

Jednotlivé enantioméry zlúčenín podľa vynálezu, tak ako racemáty, vykazujú mimoriadne vysokú biologickú účinnosť a doposiaľ uvedené zlúčeniny sú veľmi efektívne ako inhibítory sekrécie žalúdočných kyselín a vykazujú vysokú chemickú stabilitu v roztoku s neutrálnym pH.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu môžu byť používané na inhibíciu sekrécie žalúdočných kyselín u cicavcov a u človeka. Vo všeobecnejšom zmysle tieto jednotlivé enantioméry zlúčenín podľa vynálezu môžu byť použité na liečenie ochorení príbuzných s poruchou vnútorného čreva inflamatórnych ochorení u cicavcov a ľudí, také ako sú žalúdočné vredy, dvanástorníkové vredy, ezofagitída a zápal žalúdka. Také zlúčeniny môžu byť použité na liečenie ostatných žalúdočných ochorení, kde je vhodný žalúdočný antisekretičný efekt, t.j. u pacientov s NSAID terapiou, u pacientov s gastrinómiou a u pacientov s akútnym horným žalúdočným krvácaním. Môžu byť taktiež použité u pacientov so stavom, ktorý je podmienený špeciálnou

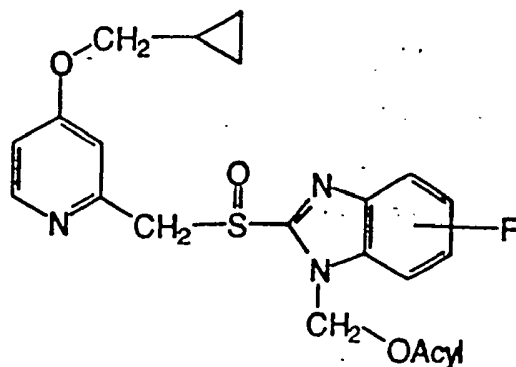
starostlivosťou, a hnisaním. Taktiež takéto zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť použité na liečenie alebo profylaxiu zápalových ochorení u cicavcov, zahrňujúcich aj človeka, zvlášť tieto zahrňujú lyzozymové enzýmy. Podmienečne to môže byť reumatoidná artritída a dna. Tieto zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť použité ako na liečenie lupienky, tak aj na liečenie Helikobakteriálnej infekcie.

Aspekt vynálezu je uplatnený tiež v diasteromerických zmesiach, regioizomerických zmesiach majúcich vzorec IV, ktorý je medziproduktom používaným pri špecifickej metóde prípravy, kde fluoro substituent v benzimidazole je v polohe 5 alebo 6.



#### Príprava zlúčenín

Opticky čisté zlúčeniny podľa vynálezu, to znamená jednotlivé enantioméry sú vyrábané separáciou stereoizomérov diastereomérnych zmesí, regioizometrických zmesí typu 5- a 6-fluoro-2-///(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-(R/S)-/sulfinyl/-1H-benzimidazolu vzorca V



kde substituent fluóru v benzimidazole je v polohe 5 alebo 6, a kde acylový radikál je taktiež definovaný nižšie, nasledujúcou solvolýzou jedného zo separovaných diastereoizomérov v alkalickom roztoku. Vytvorené jednotlivé enantioméry zlúčenín podľa vynálezu v neutrálnej forme sú potom neutralizované vodnými roztokmi solí nazývaných zlúčenín s neutralizačným činidlom, ktoré môže byť kyselina, alebo ester, taký ako je metylformiát.

Acyl v diastereoizometrických esteroch môže byť chirálna acylová skupina, ako je mandloyl a asymetrické centrum v chirálnej acylovej skupine môže mať R alebo S konfiguráciu.

Diastereomérne estery môžu byť separované buď pomocou chromatografie alebo frakčnej kryštalizácie.

Solvolýza sa uskutočňuje zásadou v protických rozpúšťadlách ako sú alkoholy alebo voda, alebo ktorý je základom v zmesiach acetonitrilu a vody, ale acylová skupina môže byť taktiež hydrolyzovaná v aprotickom roztoku, ktorým je dimetylsulfoxid alebo dimetylformamid. Reakčná zásada môže byť  $\text{OH}^-$ , alebo  $\text{R}^1\text{O}^-$  kde  $\text{R}^1$  môže byť alkylová alebo arylová skupina.

Na získanie opticky čistej  $\text{Na}^+$  soli podľa vynálezu, ktorými sú  $\text{Na}^+$  soli jednotlivých enantiomérnych zlúčenín podľa vynálezu a konečné zlúčeniny v neutrálnej forme sú ošetrené zásadou, ktorou je  $\text{NaOH}$  vo vodnom alebo bezvodom prostredí alebo s  $\text{NaOR}^2$ , kde  $\text{R}^2$  je alkylová skupina obsahujúca 1 - 4 uhlíkové atómy, alebo s  $\text{NaNH}_2$ . Taktiež alkalické soli, kde kationom je  $\text{Li}^+$  alebo  $\text{K}^+$  môžu byť pripravené použitím lítia, alebo draselných solí vyššie uvedených zásad. V získanej usporiadanej kryštalickej forme jednotlivých enantiomérov  $\text{Na}^+$  solí opticky čistý amorfný prášok  $\text{Na}^+$  solí je pridaná zmes 2-butanónu a toluénu. Kryštalická forma jednotlivých enantiomérov  $\text{Na}^+$  solí môže byť pripravená pridaním  $\text{NaOH}$  do zmesi jednotlivých enantiomérnych zlúčenín podľa vynálezu v neutrálnej forme a bezvodom prostredí, ktorým je 2-butanón a toluén.



Na získanie opticky čistých  $Mg^{2+}$  solí podľa vynálezu, sú opticky čisté zlúčeniny podľa vynálezu v neutrálnej forme ošetrené zásadou, ktorou je  $Mg(OR^3)_2$ , kde  $R^3$  je alkylová skupina obsahujúca 1 - 4 uhlíkové atómy v bezvodom rozpúšťadle, ako je alkohol (len pre alkoholáty), t.j. ROH, alebo v takom étere akým je tetrahydrofurán. Opticky čisté  $Mg^{2+}$  soli môžu byť tiež pripravené ošetrením jednotlivých enantiomérických zlúčenín podľa vynálezu, ako sú sodné soli s vodným roztokom anorganických horečnatých solí, ako je  $MgCl_2$ , kde  $Mg^{2+}$  soli sú precipitáty. Pri analogickom spôsobe tiež alkalické soli, kde kationom je  $Ca^{2+}$  môžu byť pripravené použitím vodného roztoku anorganických solí vápnika ako je  $CaCl_2$ .

Alkalické soli jednotlivých enantiomérov podľa uvedeného vynálezu, ktoré boli uvedené vyššie, okrem sodných solí (zlúčenín IIa a IIb) a horečnatých solí (zlúčenina IIIa a IIIb) napríklad ich soli s  $Li^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  a  $N^+(R)_4$ , kde R je alkylová skupina s 1 - 4 uhlíkovými atómami.

Pre klinické použitie jednotlivých enantiomérov opticky aktívnych zlúčenín podľa vynálezu sú tieto obsiahnuté vo farmaceutických kompozíciách pre orálne, rektálne, parenterálne alebo pre ostatné metódy podávania. Farmaceutické kompozície obsahujú jednotlivé enantioméry podľa vynálezu v kombinácii s farmaceuticky prijateľnými nosičmi. Nosiče môžu byť vo forme pevnej látky, alebo kvapalného roztoku, alebo kapsulí. Tieto farmaceutické kompozície a preparáty sú predmetom vynálezu. Obvyklé množstvo aktívnej zlúčeniny je medzi 0,1 - 95 % hmotnostnými upraveného lieku, medzi 0,2 - 20 % hmotnostnými v upravenom lieku pre parenterálne použitie a medzi 1 - 50 % hmotnostnými v prípravku pre orálne podanie.

Aktívna zlúčenina s vysokou rozpustnosťou vo vode je žiaduca pre parenterálnu úpravu, je vhodná pre orálne úpravy aktívnych zlúčenín s nízkou rozpustnosťou.

Pri úprave farmaceutických kompozícií vo forme dávkovej jednotky pre orálne podanie sa čistá enantiomérická zlúčenina

môže zmiešať s pevným práškovým nosičom, ako je laktóza, sacharóza, sorbitol, manitol, škrob, amylopektín, deriváty celulózy, želatina, alebo ostatné vhodné nosiče, stabilizačné látky, ako sú alkalické zlúčeniny, karbonáty, hydroxidy a oxidy sodíka, horčíka, draslíka, vápnika, lubrikačnými činidlami, ako je stearát horečnatý, stearát vápenatý, stearylfumarát sodíka a polyetylénglykolové vosky. Zmes je potom prevedená na granule, alebo stlačená do tabliet. Granule a tablety môžu byť potiahnuté enterálnym povlakom, ktorý chráni účinnú látku pred degradáciou katalyzovanou kyselinou tak dlho, ako dávková forma zostáva v žalúdku. Obal tabliet je vybraný z farmaceuticky prijateľných materiálov, ako je včelí vosk, šelak, alebo aniónové filmy tvoriace polyméry a podobné látky, zvlášť výhodná je kombinácia s vhodným plastifikátorom. K povlakom sa môžu pridávať rôzne farbivá, aby sa rozlíšilo medzi tabletami alebo granulami s rozdielnymi množstvami účinnej látky.

Mäkké želatínové kapsule môžu byť vyrobené ako kapsule obsahujúce zmes aktívnych zlúčenín, rastlinné oleje, škrob, alebo iné prijateľné vehikulá pre ľahké želatínové kapsule. Ľahké želatínové kapsule môžu tiež byť enterálne potiahnuté, ako je opísané vyššie.

Tvrdé želatínové kapsule môžu obsahovať granule, alebo enterálne potiahnuté granule účinných látok. Ťažké želatínové kapsule môžu tiež obsahovať aktívne zlúčeniny v kombinácii s pevnými práškovými nosičmi, ako je laktóza, sacharóza, sorbitol, manitol, amylopektín, zemiakový škrob, deriváty celulózy, alebo želatinu. Kapsule môžu byť enterálne potiahnuté, tak ako je opísané vyššie.

Dávková jednotka pre rektálne podanie môže byť upravená vo forme čípkov, ktoré obsahujú aktívne zmesi látok s neutrálnym tukovým základom, alebo môže byť pripravená vo forme želatínových kapsulí pre rektálne podanie s obsahom aktívnych látok v zmesi s rastlinným olejom, parafínovým olejom, alebo iným prijateľným vehikulom, pre želatínové kapsule, alebo môžu

byť pripravené vo forme suchej mikroklyzmy, v rekonštitúcii v prijateľných roztokoch, práve tesne pred podaním.

Kvapalný preparát pre orálne podávanie môže byť pripravený vo forme sirupov, alebo suspenzií, t.j.roztoky alebo suspenzie obsahujúce od 0,2 % do 20 % hmotnostných aktívnych látok, alebo cukrových alkoholov a zmesi etanolu, vody glycerolu, propylénglykolu a/alebo polyetylénglykolu. Pokiaľ je to žiadúce, takéto kvapalné prostriedky môžu obsahovať farebné činidlá, sacharín a karboxymetyl celulózu, alebo iné látky. Vodný prípravok pre orálne podávanie môže byť pripravený vo forme suchého prášku a je upravený na prijateľný roztok pred podaním.

Roztoky pre parenterálne podanie môžu byť pripravené ako roztoky opticky čistých zlúčenín podľa vynálezu vo farmaceuticky prijateľných roztokoch, obzvlášť v koncentrácii od 0,1 do 10 % hmotnostných percent. Tieto zlúčeniny môžu tiež obsahovať stabilizačné činidlá a/alebo pufry a môžu byť pripravené v odlišných dávkových formách, ampuliach alebo liekovkách. Roztoky pre parenterálne podanie môžu byť pripravené ako suché preparáty a upravené s vhodným rozpúšťadlom pred vlastným použitím. Typická denná dávka aktívnych zlúčenín bude závisieť na rôznych faktoroch, ako je napríklad individuálny stav pacienta, spôsob podávania a choroba, ktorá je liečená. Vo všeobecnom meradle môžeme povedať, že orálne a parenterálne dávky budú v rozmedzí od 5 do 500 mg aktívnej látky za deň.

Vynález je ilustrovaný nasledujúcimi príkladmi.

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

##### Príklad 1

Príprava(+)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl  
/sulfinyl/-1H-benzimidazolu

Hrubé produkty diastereomerických zlúčenín dvoch regioizomerických mandelic esterov, obzvlášť potom 5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-(R/S)-/sulfinyl/-1-/(R)-mandeloxymetyl/-1H-benzimidazolu a 6-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-(R/S)-/sulfinyl/-1-/(R)-mandeloxymetyl/-1H-benzimidazolu (5 g, 9,8 mmol) boli delené v piatich častiach a každá z týchto častí bola chromatografovaná na opačnej časti kolóny (HLPC, Kromasil C8) v poradí separovaných diastereomérov. Tieto stereoizoméry boli ľahšie oddeliteľné pomocou vodnej elučnej zmesi 0,1 M acetátu amonného a acetonitrilu (67,5/32,5). Jednako každý separovaný diastereomér sa skladá zo zmesi dvoch regioizomérov. Tieto medziprodukty boli použité priamo v ich roztokoch počas hydrolytického postupu. Do acetonitrilu/vodného roztoku lipofilického diastereoméru bol pridaný 1M vodný roztok NaOH, v ktorom bolo pH okolo 12-13. Po piatich minútach bol roztok neutralizovaný 3,0 molárnym vodným roztokom  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a potom bol každý z nich zlúčený a extrahovaný metylénchloridom. Organické fázy boli sušené nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a rozpúšťadlo bolo odstránené odparením na tenkej vrstve. Pridaním 30 ml acetonitrilu sa získal produkt kryštalizácie a po odfiltrovaní bolo získané 260 mg (16 %) menovanej zlúčeniny vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 152-154 °C. Optická čistota, ktorá bola analyzovaná pomocou chirálnej chromatografickej kolóny bola 99,2 % / $\alpha$ / $^{20}\text{D}$  = +208,6° (c = 0,5 % chloroform).

Výsledky NMR sú uvedené nižšie.

#### Príklad 2

#### Príprava (-)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazolu

K acetonitrilu/vodný roztok menšiny lypofilických diastereoizomérov 5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-(R/S)-/sulfinyl/-1-/(R)-mandeloxymetyl/-1H-benzimidazolu a 6-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-(R/S)-/sulfinyl/-1-/(R)-mandeloxymetyl/-1H-benzimidazolu (získanej z veľ-

mi podobnej reverznej chromatografickej fázy opísanej v príklade 1) bol pridaný 1M vodný roztok NaOH, v ktorom bolo pH okolo 12-13. Po piatich minútach bol roztok neutralizovaný 3,0 molárnym vodným roztokom  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a potom bol každý z nich zlúčený a extrahovaný metylénchloridom. Organické fázy boli sušené nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , rozpúšťadlo bolo odstránené odparením na tenkej vrstve. Pridaním 50 ml acetonitrilu sa získal produkt kryštalizácie a po odfiltrovaní bolo získané 460 mg (28 %) menovanej zlúčeniny vo forme bielych kryštálov s teplotou topenia 152-154 °C. Optická čistota, ktorá bola analyzovaná pomocou chirálnej chromatografickej kolóny bola 99,0 %  $[\alpha]_D^{20} = -208,7^\circ$  ( $c = 0,5\%$  chloroform).

Výsledky NMR sú uvedené nižšie.

#### Príklad 3

#### Príprava lyofilizovaného(+)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazolu

K metylénchloridovému roztoku (5 ml)(-)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazolu (100 mg, 0,25 mmol) bol pridaný vodný roztok 0,2 M NaOH (1,4 ml, 0,28 mmol). Zmes sa miešala počas 30 minút, potom bola vrstva separovaná. Vodná fáza bola lyofilizovaná a výťažok výsledného produktu v podobe bieleho amorfného prášku 83 mg (78 %);  $[\alpha]_D^{20} = 47,2^\circ$  ( $c = 1,0\%$ , voda).

Výsledky NMR sú uvedené nižšie.

#### Príklad 4

#### Príprava (+)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazolovej sodnej soli v kryštalickej forme

Lyofilizovaná (+)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazolová sodná soľ (61 mg)

získaná v príklade 3 bola rozpustená v 2-butanóne (1 ml). Toluén (2 ml) bol pridávaný pomaly za stáleho miešania až došlo k vyzrážaniu bielych kryštálov. Produkt bol sfiltrovaný a premytý malým množstvom dietyléteru. Bolo získaných 50 mg (82 %) výslednej zlúčeniny v kryštalickej forme s teplotou topenia 230 - 240 °C.

Výsledky NMR sú uvedené nižšie.

Príklad 5

Príprava lyofilizovaného (-)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazolovej sodnej soli

K metylénchloridovému roztoku (5 ml) (+)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazolu (100 mg, 0,29 mmol) bol pridávaný vodný roztok 0,2 M NaOH (1,4 ml, 0,28 mmol). Zmes sa miešala počas 30 minút, potom bola vrstva separovaná. Vodná fáza bola lyofilizovaná a výťažok výsledného produktu v podobe bieleho amorfného prášku 89 mg (84 %);  $\alpha_D^{20} = 46,4^\circ$  (c = 1,0 %, voda).

Výsledky NMR sú uvedené nižšie.

Príklad 6

Príprava (-)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl-1H-benzimidazolovej sodnej soli v kryštalickej forme

Lyofilizovaná (-)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazolová sodná soľ (75 mg) získaná v príklade 5 bola rozpustená v 2-butanóne (1 ml). Toluén (2 ml) bol pridávaný pomaly za stáleho miešania až došlo k vyzrážaniu bielych kryštálov. Produkt bol sfiltrovaný a premytý malým množstvom dietyléteru. Bolo získaných 60 mg (82 %) výslednej zlúčeniny v kryštalickej forme s teplotou topenia 230 - 240 °C.

Výsledky NMR sú uvedené nižšie.

#### Príklad 7

##### Príprava (+)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazolovej horečnatej soli

Horčík (7,1 mg, 0,29 mmol) bol rozpustený a reagoval s metanolom 40 °C teplým s malým množstvom katalyzátora, ktorým bol metylénchlorid. Reakcia bola uskutočňovaná pod dusíkovou atmosférou a ukončená po dvoch hodinách. (+)-5-Fluoro-2-//4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazol (200 mg, 0,58 mmol) bol pridaný do metoxidu horečnatého, ktorý bol vopred ochladený na izbovú teplotu. Zmes bola miešaná počas dvoch hodín, potom bolo pridané malé množstvo vody (0,05 ml). Táto zmes sa potom hodinu miešala a malé množstvo anorganickej soli bolo odfiltrované. Roztok bol zahustený za pomoci rotačnej odparky a celkom boli odparené 2 ml roztoku. Za stáleho miešania a chladenia bola pridaná kvapka vody. Potom vznikla výsledná zrazenina. Po odfiltrovaní bol produkt premytý malým množstvom vody, potom bol sušený vo vákuu. Nakoniec sa získalo 97 mg (47 %) požadovanej zlúčeniny vo forme bieleho prášku.  $[\alpha]_D^{20} = +191,3^\circ$  (c = 1,0 % DMSO).

#### Príklad 8

##### Príprava (-)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazolovej horečnatej soli

Horčík (7,1 mg, 0,29 mmol) bol rozpustený a reagoval s metanolom 40 °C teplým s malým množstvom katalyzátora, ktorým bol metylénchlorid. Reakcia bola uskutočňovaná pod dusíkovou atmosférou a ukončená po dvoch hodinách. (-)-5-Fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl/sulfinyl/-1H-benzimidazol (200 mg, 0,58 mmol) bol pridaný do metoxidu horečnatého, ktorý bol vopred ochladený na izbovú teplotu. Zmes bola miešaná počas dvoch hodín, potom bolo pridané malé množstvo vody (0,05 ml). Táto zmes sa potom hodinu miešala a malé množstvo anorganickej

soli bolo odfiltrované. Roztok bol zahustený za pomoci rotačnej odparky a celkom boli odparené 2 ml roztoku. Za stáleho miešania a chladenia bola pridaná kvapka vody. Potom vznikla výsledná zrazenina. Po odfiltrovaní bol produkt premytý malým množstvom vody, potom bol sušený vo vákuu. Nakoniec sa získalo 84 mg (41 %) požadovanej zlúčeniny vo forme bieleho prášku. Optická otáčavosť bola určená ako (-).

Tabuľka 1

č.	Roztok	NMR Výsledky $\delta$ ppm
1.	DMSO- $d_6$ 500 MHz	0,25(m,2H),0,53(m,2H),1,13(m,1H),3,67(m,1H), 3,73(m,1H),4,59(d,1H),4,69(d,1H),6,76(d,1H), 6,88(dd,1H),7,17(m,1H),7,43(m,1H),7,65(m,1H), 8,28(d,1H), $\approx$ 13(b,1H).
2.	DMSO- $d_6$ 500 MHz	0,25(m,2H),0,53(m,2H),1,13(m,1H),3,68(m,1H), 3,73(m,1H),4,59(d,1H),4,69(d,1H),6,76(d,1H), 6,88(dd,1H),7,17(m,1H),7,43(m,1H),7,64(m,1H), 8,28(d,1H), $\approx$ 13(b,1H).
3.	DMSO- $d_6$ 500 MHz	0,21(m,2H),0,50(m,2H),1,08(m,1H),3,46(m,1H), 3,62(m,1H),4,40(d,1H),4,56(d,1H),6,57(d,1H), 6,71(m,1H),6,81(m,1H),7,15(dd,1H),7,41(m,1H), 8,30(d,1H).
4.	DMSO- $d_6$ 300 MHz	0,22(m,2H),0,50(m,2H),1,07(m,1H),3,50(m,1H), 3,66(m,1H),4,41(d,1H),4,62(d,1H),6,59(d,1H), 6,69(m,1H),6,78(m,1H),7,13(dd,1H),7,39(m,1H), 8,29(d,1H).
5.	DMSO- $d_6$ 500 MHz	0,22(m,2H),0,50(m,2H),1,08(m,1H),3,46(m,1H), 3,62(m,1H),4,40(d,1H),4,56(d,1H),6,57(d,1H), 6,71(m,1H),6,80(m,1H),7,15(dd,1H),7,40(m,1H), 8,30(d,1H).



6. DMSO-d<sub>6</sub> 0,22(m,2H),0,50(m,2H),1,07(m,1H),3,51(m,1H)  
300 MHz 3,66(m,1H),4,41(d,1H),4,62(d,1H),6,60(d,1H),  
6,69(m,1H),6,78(m,1H),7,13(dd,1H),7,39(m,1H),  
8,29(d,1H).

Príprava medziproduktov podľa tohto vynálezu bude opísaná v nasledujúcom príklade.

#### Príklad 9

Príprava 5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-  
-(R/S)-/sulfinyl/-1-/(R)-mandeloxymetyl/-1H-benzimidazolu a 6-  
-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-(R/S)-sul-  
finyl/-1-/(R)-mandeloxymetyl/-1H-benzimidazolu

Roztok 1,6 g (40 mmol) hydroxidu sodného v 8 ml vody bol pridaný do zmesi 6,8 g (20 mmol) hydrogén tetrabutylamónium sulfátu a 3,0 g (20 mmol) (R)-(-)kyseliny mandlovej. Bol pridaný chloroform (200 ml) a zmes 5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)/ /-1H-benzimidazolu a 6-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl /sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazolu (ako racemátov) a zmes bola varená pod spätným chladičom počas jednej hodiny. Reakčná zmes bola ochladená a potom rozdelená medzi etylacetát a vodu. Základná vrstva bola oddelená a organická fáza bola premytá vodou a sušená pod Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Potom bola oddelená nosná diastereomerickej zmes dvoch regioizomerickej esterov kyseliny mandlovej. Hrubý produkt bol spracovaný chromatografiou, pri ktorej boli oddelené diastereoméry. (Príklad 1 a 2).

Výťažok: 9,0 g, 88 %.

Výsledky NMR sú uvedené nižšie.

Tabuľka 2.

č.	rozpúšťadlo	NMR výsledky d ppm
9.	$\text{CDCl}_3$	0,3-0,4(m,2H),0,6-0,7(m,2H),1,1-1,3(m,1H), 3,7-3,9(m,2H),4,6-4,9(m,2H),5,2-5,3(m,1H), 6,2-6,6(m,2H), $\approx$ 6,7(m,1H),6,85(m,1H), 7,0-7,8(m,8H),8,1-8,2(m,1H).

Najlepším známym nosičom podľa prítomného opisu je použitie horečnatej soli opticky čistých zlúčenín podľa vynálezu takých, ako sú opísané v príklade 7 a 8.

Farmaceutické prostriedky obsahujúce zlúčeniny podľa vynálezu ako aktívne prísady sú opísané v nasledujúcich odstavcoch.

### Sirup

Sirup obsahuje 1 % (hmotnosť na objemovú jednotku) aktívnej látky, ktorá bola pripravená z nasledujúcich zložiek :

Zlúčenina podľa príkladu 4	1,0 g
Práškový cukor	30,0 g
Sacharín	0,6 g
Glycerol	5,0 g
Chuťové činidlá	0,05 g
Etanol 90 %	5,0 g
Destilovaná voda pre doplnenie do konečného obsahu 100 %	100 ml

Cukor a sacharín boli rozpustené v 60 g horúcej vody. Po ochladení bola pridaná aktívna látka do cukrového roztoku a ďalej bol pridaný glycerol a roztok esenciálnych látok rozpustených v etanole. Zmes bola rozriedená vodou na konečný objem 100 ml.

### Enterálne potiahnuté tablety

Tableta obsahujúca 50 mg aktívnej zložky bola vyrobená z nasledujúcich prísad:

I Zlúčenina podľa príkladu 7	500 g
Laktóza	700 g
Metylcelulóza	6 g
Polyvinylpyrolidón, zosieťovaný	50 g
Stearát horečnatý	15 g
Uhličitan sodný	6 g
Destilovaná voda	podľa potreby
II Acetátftalát	200 g
Acetylalkohol	15 g
Izopropanol	2000 g
Metylénchlorid	2000 g

I Zlúčenina podľa príkladu 7 v práškovej forme bola zmiešaná s laktózou a granulovaná s vodným roztokom metylcelulózy a uhličitanom sodným. Vlhká hmota sa pretlačie sitom a granulát sa vysuší v sušiarňi. Po usušení boli granule zmiešané s polyvinylpyrolidónom a stearátom horečnatým. Suchá zmes bola lisovaná do tabliet (10 000 tabliet), každá tableta obsahuje 50 mg aktívnej látky, ktorá je lisovaná za použitia tabletovacieho prístroja s priemerom razníka 7 mm.

II Roztok acetoftalátu celulózy a acetylalkoholu v izopropanole/metylénchloride bol nastriekaný na tablety I v zariadení na potahovanie tabliet Accela Cota<sup>R</sup>, Manesty. Konečná tableta, ktorá bola získaná týmto postupom mala hmotnosť 110 mg.

### Roztok pre intravenózne podanie

Parenterálna kompozícia pre intravenózne použitie, obsahujúca 4 mg aktívnej látky na ml, bola pripravená z nasledujúcich zložiek:

Zlúčenina podľa príkladu 6	4 g
Sterilizovaná voda do konečného objemu	1000 ml

Aktívna zlúčenina bola rozpustená vo vode s konečným množstvom 1000 ml. Roztok bol sfiltrovaný cez 0,22  $\mu\text{m}$  filter a nadávkovaný do 10 ml sterilných ampulí. Ampulle boli uzatvorené.

### Kapsule

Kapsule s obsahom 30 mg aktívnej látky boli pripravené z nasledujúcich prísad:

Zlúčenina podľa príkladu 4	300 g
Laktóza	700 g
Mikrokryštalická celulóza	40 g
Hydroxypropyl celulóza	62 g
Hydrogénfosforečnan disodný	2 g
Čistená voda	podľa potreby

Účinná látka bola zmiešaná s pevnými prísadami a s roztokom hydrogénfosforečnanu disodného. Vlhká hmota sa pretlačí extrudérom, sferonizuje a vysuší v sušiarňi s fluidným lôžkom.

500 g peliet, vyrobených ako je opísané vyššie sa najprv potiahne roztokom 30 g hydroxypropylmetylcelulózy v 750 ml vody za použitia zariadenia na potahovanie peliet fluidným lôžkom. Po vysušení sa pelety potiahnu druhým povlakom, ako sa uvádza ďalej.

### Roztok na potahovanie

Hydroxypropylmetylfthalát celulózy	70 g
Acetylalkohol	4 g
Acetón	200 g
Etanol	600 g

Výsledné, vyššie uvedené pelety boli plnené do kapsulí.

### Čípky

Čípky boli vyrábané z nasledujúcich prímiesí pomocou zväracieho procesu. Každý čípek obsahuje 40 mg aktívnej látky.

Zlúčenina podľa príkladu 4	4 g
Witepsol H-15	180 g

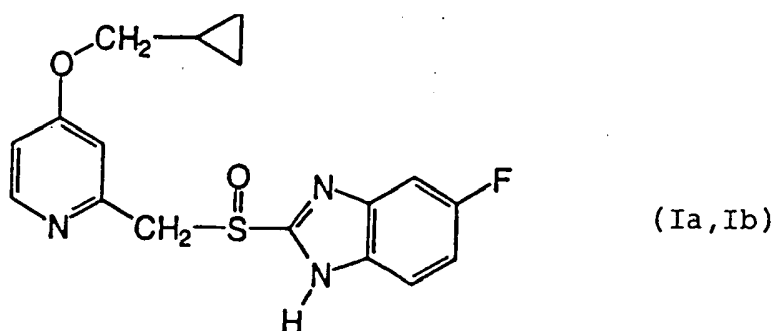
Aktívna látka bola homogénne mixovaná s Witepsolom H-15 pri teplote 41 °C. Roztavená hmota bola v potrebnom množstve naplnená do čípkových obalov, na čistú hmotnosť 1,84 g. Po ochladení boli čípkové obaly zatavené. Každý čípek obsahuje 40 mg účinnej látky.

### Stabilizácia voči racemizácii pri rôznych pH:

Stabilita opticky čistých zlúčenín podľa vynálezu smerom k ramenizácii bola meraná pri nízkych koncentráciách ( $10^{-5}$  M) pri 37 °C vo vodnom roztoku pufru s pH medzi 7 a 11. Stereochemická stabilita bola meraná porovnaním optickej čistoty (+)-izoméru 5-fluoro-2-//((4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)/ /-1H-benzimidazolu v roztoku pufru bezprostredne po rozpustení a po niekoľkých hodinách. Prekvapujúco vysoká stereochemická stabilita ako v neutrálnych, tak aj v alkalických podmienkach pre zlúčeniny podľa vynálezu znázorňuje fakt, že racemizácia testovanej zlúčeniny sa nedosiahne ani pH 7 ani pH 11, dokonca ani po 28 hodinách. Viacmenej pre pH 7 je chemická degradácia zlúčenín oveľa viditeľnejšia po 28 hodinách.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Jednotlivé enantiomerické zlúčeniny majúce vzorec Ia a Ib



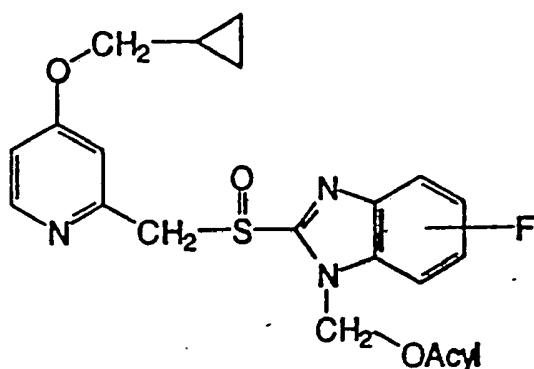
Ia (+)-enantiomér

Ib (-)-enantiomér

a ich terapeuticky prijateľné soli.

2. Zlúčenina podľa nároku 1 vyznačujúca sa tým, že zlúčeninou je (+)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazol, alebo jeho terapeuticky prijateľné soli a jeho v podstate voľný (-)-enantiomér.
3. Zlúčenina podľa nároku 1 vyznačujúca sa tým, že zlúčeninou je (-)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazol, alebo jeho terapeuticky prijateľné soli a jeho v podstate voľný (+)-enantiomér.
4. Zlúčenina podľa akéhokoľvek nároku 1 - 3 vyznačujúca sa tým, že terapeuticky prijateľnými soľami sú soli  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  a  $\text{N}^+(\text{R})_4$ , kde R je alkylová skupina s 1 - 4 uhlíkovými atómami.

5. Zlúčenina podľa akéhokoľvek nároku 1 - 4 vyznačujúca sa tým, že zlúčeninami sú (+)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazolová sodná soľ, (-)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazolová sodná soľ, (+)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazolová horečnatá soľ, (-)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazolová horečnatá soľ.
6. Zlúčenina podľa akéhokoľvek nároku 1-5 vyznačujúca sa tým, že zlúčeninou je (+) -5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazolová horečnatá soľ, alebo sodná soľ, (-)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazolová horečnatá soľ v kryštalickej forme, alebo jej sodná soľ.
7. Zlúčenina podľa nároku 1 a 2 vyznačujúca sa tým, že zlúčeninou je (+)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazolová horečnatá soľ, alebo sodná soľ vo svojej kryštalickej forme ako enantiomér (-)-enantiomér.
8. Zlúčenina podľa nároku 1 a 3 vyznačujúca sa tým, že zlúčeninou je (-)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazolová horečnatá soľ, alebo sodná soľ vo svojej kryštalickej forme ako enantiomér (+)-enantiomér.
9. Spôsob výroby zlúčeniny podľa nároku 1 vyznačujúci sa tým, že diastereoizomerný ester vzorca V



(V)

kde fluoro substituent benzimidazolovej časti je v polohe 5 alebo 6 a kde vybraným acylom je taká chirálna acylová skupina, ako je mandeloyl, majúci R alebo S konfiguráciu je oddelený a každý zo separovaných diastereomérov je podrobený solvolýze v alkalickom roztoku, kde acyloxymetylová skupina je hydrolyzovaná a vznikne enantiomerická zlúčenina v neutrálnej forme po neutralizácii s neutralizačným činidlom, kde enantiomerická zlúčenina v neutrálnej forme je premenená na terapeutické soli.

10. Spôsob podľa nároku 9, vyznačujúci sa tým, že diastereoizoméry sú oddelené chromatografiou, alebo frakčnou rekryštalizáciou.

11. Spôsob podľa nároku 9, vyznačujúci sa tým, že solvolýza je uskutočnená v alkalickom roztoku, skladajúceho sa zo zásady v protickom rozpúšťadle, akým je alkohol, alebo voda, alebo zásadou v aprotickom roztoku, ako je dimetylsulfoxid, alebo dimetylformamid, alebo zmes zásady v protických a aprotických rozpúšťadlách ako je voda a acetonitril.

12. Spôsob prípravy zlúčeniny podľa nároku 1-4 v kryštalickej forme, vyznačujúci sa tým, že produkt získaný v nároku 9 v neutrálnej forme, alebo vo forme terapeutických solí je vyzrážaný v bezvodom roztoku na výslednú zrazeninu.



13. Spôsob výroby (+)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazolovej sodnej soli, (-)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazolovej sodnej soli, vyznačujúci sa tým, že v (+)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazolovej sodnej soli, (-)-5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)metyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazolovej sodnej soli, ako hrubého produktu, je tento upravený v bezvodom prostredí, ktorým je 2-butanón a toluén.
14. Farmaceutický prostriedok zahrňujúci jednotlivé enantiomericke zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek nároku 1 - 8 ako aktívnej látky.
15. Jednotlivé enantiomericke zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek nároku 1 - 8 na použitie v terapii.
16. Použitie jednotlivých enantiomerickeých zlúčenín podľa ktoréhokoľvek nároku 1 - 8 pri výrobe farmaceutického prostriedku na inhibíciu žalúdočných kyslých sekrécií.
17. Použitie jednotlivých enantiomerickeých zlúčenín podľa ktoréhokoľvek nároku 1 - 8 pri výrobe farmaceutického prostriedku na liečenie žalúdočných zápalov a zápalových ochorení.
18. Spôsob inhibície žalúdočných sekrécií podávaním cicavcom a človeku v potrebnom množstve enantiomerickej zlúčeniny podľa nároku 1 - 8.
19. Spôsob liečenia žalúdočných sekrécií podávaním cicavcom a človeku v potrebnom množstve enantiomerickej zlúčeniny podľa nároku 1 - 8.

20. Zlúčenina 5-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)methyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazol a 6-fluoro-2-//(4-cyklopropylmetoxy-2-pyridinyl)methyl-/sulfinyl/-1-(chlórmetyl)//-1H-benzimidazol.