



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 84 03 02 (P. 246492)

Pierwszeństwo: 83 03 04 Szwecja

Zgłoszenie ogłoszono: 85 02 27

Opis patentowy opublikowano: 88 11 15

Int. Cl⁴ C07D 401/12
A61K 31/44

Twórca wynalazku: Arne Elof Brändström

Uprawniony z patentu: Aktiebolaget Hässle, Mölndal (Szwecja)

Sposób wytwarzania nowych soli 5-metoksy-2-[4-metoksy-3,5-dwumetylopirydynylo-2-metylosulfinylo]-1H-benzimidazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych soli 5-metoksy-2-[4-metoksy-3,5-dwumetylopirydynylo-2-metylosulfinylo]-1H-benzimidazolu.

5-Metoksy-2-[4-metoksy-3,5-dwumetylopirydynylo-2-metylosulfinylo]-1H-benzimidazol o wzorze 1, znany pod nazwą zwyczajową omeprazol, opisano między innymi w europejskim opisie patentowym nr 0005129. Związek ten poddawany jest szerokim badaniom klinicznym jako środek hamujący wydzielanie soku żołądkowego.

Omeprazol stosowany jest do hamowania wydzielania soku żołądkowego oraz uzyskania efektów ochrony komórek układu żołądkowo-jelitowego u ssaków i u ludzi. W sensie bardziej ogólnym, omeprazol może być stosowany w profilaktyce i leczeniu chorób zapalnych układu żołądkowo-jelitowego u ssaków i u ludzi, w tym takich jak np. nieżyt żołądka, wrzód żołądka i wrzód dwunastnicy. Omeprazol może być ponadto stosowany w profilaktyce i leczeniu innych zaburzeń układu żołądkowo-jelitowego, w których pożądana jest ochrona komórek i/lub zapobieganie wydzielaniu soku żołądkowego, np. u pacjentów z rakiem żołądka, u pacjentów z ostrym krwawieniem górnej części układu żołądkowo-jelitowego, oraz u pacjentów z objawami chronicznego lub nadmiernego spożycia alkoholu.

Określenie „omeprazol” stosowane w niniejszym opisie dotyczy obojętnej postaci związku o wzo-

2

rze 1, to znaczy postaci przedstawionej wzorem 1 bez składnika solotwórczego.

Wadą omeprazolu jest jego niezadowalająca trwałość. Przy przechowywaniu bez zachowania specjalnych środków ostrożności ulega on degradacji z szybkością większą od pożądaną. Przy przechowywaniu w warunkach przyspieszonego starzenia, to znaczy w temperaturze 37°C i przy wilgotności względnej 80% przez okres 6 miesięcy, około 6% substancji ulega przekształceniu w produkty degradacji. Jakkolwiek szybkość rozkładu omeprazolu w zwykłych warunkach przechowywania jest mniejsza, to jednak pożądaną jest otrzymanie fizycznych postaci omeprazolu o większej trwałości.

Takie zapotrzebowanie na trwalsze postaci omeprazolu staje się oczywiste, jeśli weźmie się pod uwagę często znaczne okresy czasu upływające od syntezy substancji aktywnej, poprzez jej wprowadzenie do preparatów farmaceutycznych, dostarczenie gotowych leków do aptek itd. aż do zużycia leku przez pacjenta. Sposobem według wynalazku otrzymać można takie nowe postaci omeprazolu o zwiększonej trwałości przy przechowywaniu.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe sole alkaliczne omeprazolu o ogólnym wzorze 2, w którym m oznacza 1, 2 lub 4, a A²⁺ oznacza kation Li⁺, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Ti⁴⁺, kation o wzorze 3 lub kation o wzorze N⁺/R¹/₄, w którym R¹ oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla.

Stwierdzono, że sole te są trwalsze przy prze-

chowywaniu, niż obojętna postać omeprazolu. Sole o wzorze 2 są również łatwiejsze w manipulowaniu przy wytwarzaniu farmaceutycznych dawek jednostkowych.

Korzystne są sole omeprazolu o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza Na^+ , K^+ , Mg^{2+} lub Ca^{2+} , a zwłaszcza Na^+ , Mg^{2+} lub Ca^{2+} . Sól sodowa jest szczególnie korzystna przy wytwarzaniu ciekłych preparatów farmaceutycznych, np. roztworów do podawania dożylnego. Sole magnezowa i wapniowa są szczególnie korzystne w przypadku wytwarzania tabletek, przy czym najkorzystniejsza jest sól magnezowa.

Grupa alkilowa R^1 przykładowo oznacza grupę metylową, etylową, n-propylową lub n-butyłową.

Sposób wytwarzania nowych soli o wzorze 2 polega według wynalazku na tym, że związek o wzorze 1 poddaje się reakcji z zasadą zdolną do uwalniania kationu Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ti^{4+} lub kationu o wzorze 3, powstałą sól o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza kation Na^+ , ewentualnie przeprowadza się w sól o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza kation Ca^{2+} lub kation o wzorze $N^+/R^1/4$, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, po czym wyodrębnia się powstałą sól o wzorze 2.

Jako zasadę uwalniającą kation A^{n+} korzystnie stosuje się wodorotlenek sodowy, względnie alkohol magnezowy o wzorze $Mg/OR_{1/2}$, w którym R oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla.

Związek o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza Na^+ , przeprowadza się w związek o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza Ca^{2+} , działając na roztwór związku o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza Na^+ , chlorkiem wapniowym.

Związek o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza Na^+ , przeprowadza się w związek o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza kation o wzorze $N^+/R^1/4$, w którym R^1 oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, drogą ekstrakcji par jonowych.

Sole o wzorze 2, w którym A oznacza atom litu, sodu lub potasu, wytwarza się działając na omeprazol wodorotlenkiem litowym, sodowym lub potasowym w środowisku wodnym lub niewodnym. Sole te można też wytwarzać działając na omeprazol związkiem o wzorze $LiOR$, $LiNH_2$, $LiNR_2$, $NaNH_2$, KOR , $KONH_2$ lub $KONR_2$, w których to wzorach R oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, w środowisku niewodnym.

Sole o wzorze 2, w którym A oznacza atom magnezu, wapnia lub tytanu, można wytwarzać działając na omeprazol związkiem o wzorze $Mg/OR_{1/2}$, $Ca/OR_{1/2}$, CaH_2 , $Ti/OR_{1/2}$ lub TiH_4 , w których to wzorach R oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, w rozpuszczalniku niewodnym takim jak alkohol (tylko w przypadku alkoholiów), np. alkohol o wzorze ROH , lub w eterze takim jak tetrahydrofuran.

Sole o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza grupę o wzorze 3, wytwarza się działając na omeprazol wolną zasadą o wzorze 4, rozpuszczoną w rozpuszczalniku, np. w alkoholu.

Sól o wzorze 2 przeprowadzić można w inną sól o takim samym wzorze przez wymianę kationu. Jeśli zarówno substancja wyjściowa jak i sól wytwarzana jako produkt końcowy, są wystar-

jąco rozpuszczalne, wymianę taką można przeprowadzić stosując żywicę kationową wysyconą kationami żądanymi w produkcie. Wymianę można również przeprowadzić wykorzystując małą rozpuszczalność żądanej soli. Wykorzystując tę właściwość przeciwjon sodowy wymienić można na kation wapniowy lub magnezowy.

Sole o wzorze 2 wytwarzać można również drogą ekstrakcji par jonowych. Tak np. sole czterobutyloamoniowe wytwarzać można rozpuszczając sól sodową w wodzie zawierającej siarczan czterobutyloamoniowy, prowadząc ekstrakcję czterobutyloamoniowej soli o wzorze 2 do fazy chlorku metylenu i wyodrębniając powstałą sól czterobutyloamoniową o wzorze 2. W ten sam sposób wytworzyć można również inne sole czteroalkiloamoniowe o wzorze 2.

Grupa R^1 przykładowo oznacza grupę metylową, etylową, n-propylową, n-butyłową, izobutyłową, II-rzęd. butylową lub III-rzęd. butylową.

Trwałość soli omeprazolu wytwarzanych sposobem według wynalazku badano w poniższej próbie, stosując dla porównania omeprazol w postaci obojętnej. Badane związki przechowywano przez 6 miesięcy w temperaturze $+37^\circ C$, przy wilgotności względnej 80%, po czym oznaczano ilość powstałych produktów degradacji. Wyniki podano w poniższej tabeli.

Tabela

Badany związek	Ilość powstałych produktów degradacji (% w stosunku do wyjściowej ilości badanego związku)
Omeprazol	6
Sól sodowa omeprazolu	0,4
Sól magnezowa omeprazolu	0,7
Sól wapniowa omeprazolu	1,7

Jak wynika z tabeli podczas przechowywania soli omeprazolu wytwarzanych sposobem według wynalazku powstaje znacznie mniejsza ilość produktów degradacji, niż w przypadku omeprazolu w postaci obojętnej. Wyniki te wskazują na zwiększoną trwałość nowych soli omeprazolu wytwarzanych sposobem według wynalazku.

Nowe sole o wzorze 2 stosuje się do wytwarzania preparatów farmaceutycznych zawierających te nowe sole jako substancję czynną. Umożliwiają one uzyskanie efektów ochrony komórek układu żołądkowo-jelitowego u ssaków i ludzi i znajdują zastosowanie w profilaktyce i leczeniu stanów zapalnych układu żołądkowo-jelitowego u ssaków i ludzi, hamując wydzielanie soku żołądkowego u ssaków i ludzi.

Do zastosowań leczniczych związkom wytwarzanym sposobem według wynalazku nadaje się postać preparatów farmaceutycznych do podawania doustnego, doodbytniczego lub pozajelitowego, albo sposobu podawania. Preparat farmaceutyczny zawiera związek wytworzony sposobem według wynalazku w połączeniu z farmaceutycznie dopuszczalnym nośnikiem. Nośnik może być stałym, pół-

stałym lub ciekłym rozcieńczalnikiem albo kapsułką. Związek czynny stanowi zazwyczaj 0,1—95% wagowych preparatu, korzystnie 0,2—20% wagowych w przypadku preparatu do podawania pozajelitowego i 1—50% wagowych w przypadku preparatu do podawania doustnego.

Przy wytwarzaniu preparatów farmaceutycznych zawierających związek wytworzony sposobem według wynalazku w formie dawk jednostkowych do podawania doustnego wybrany związek mieszać można ze stałym sproszkowanym nośnikiem, np. z laktozą, sacharozą, sorbitem, mannitem, skrobią, amylopektyną, pochodnymi celulozy lub żelatyną, a także ze środkami poślizgowymi, np. ze stearynianem magnezowym, stearynianem wapniowym, fumaranem stearylosodowym i glikolami polietylenowymi w postaci wosków. Mieszaninę przetwarza się następnie na granulki lub prasuje uzyskując tabletki. Ponieważ związki wytwarzane sposobem według wynalazku są podatne na degradację w środowisku kwaśnym lub obojętnym, granulki lub tabletki pokrywa się powłoką rozpuszczającą się w jelitach, chroniącą substancję czynną przed degradacją pod wpływem kwasu tak długo, jak długo lek pozostaje w żołądku. Powłoki rozpuszczalne w jelitach wybiera się spośród farmaceutycznie dopuszczalnych materiałów powłokowych rozpuszczalnych w jelitach, takich jak wosk pszczeli, szelak lub anionowe polimery błonotwórcze, np. octanoftalan celulozy, ftalan hydroksypropylometylocelulozy, częściowe estry metylowe polimerów kwasu metakrylowego itp., w razie potrzeby z odpowiednim zmiekczaczem. Do powłoki takiej dodać można różne barwniki w celu rozróżnienia tabletek lub granulek zawierających różne związki czynne lub różne ilości danego związku czynnego.

Wytwarzać można miękkie kapsułki żelatynowe zawierające mieszaninę jednego lub więcej związków czynnych wytwarzanych sposobem według wynalazku wraz z olejem roślinnym, tłuszczem lub innym nośnikiem nadającym się do stosowania w miękkich kapsułkach żelatynowych. Miękkie kapsułki żelatynowe powleka się korzystnie powłoką rozpuszczalną w jelitach, jak to opisano powyżej. Twarde kapsułki żelatynowe mogą zawierać granulki substancji czynnej pokryte powłoką rozpuszczalną w jelitach. Twarde kapsułki żelatynowe mogą również zawierać substancję czynną w połączeniu ze stałym sproszkowanym nośnikiem takim jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana, amylopektyna, pochodne celulozy lub żelatyna. Twarde kapsułki żelatynowe są korzystnie pokryte powłoką rozpuszczalną w jelitach, jak to opisano powyżej.

Dawki jednostkowe do podawania pozajelitowego wytwarzać można w postaci czopków zawierających substancję czynną zmieszaną z obojętnym nośnikiem tłuszczowym, w postaci żelatynowych kapsulek doodbytniczych zawierających substancję czynną w mieszaninie z olejem roślinnym, olejem parafinowym lub innym nośnikiem odpowiednim do zastosowania w żelatynowych kapsułkach doodbytniczych, w postaci gotowych mikrolewatywek

w postaci suchych preparatów do mikrolewatywek, do rozprowadzania w odpowiednim rozpuszczalniku tuż przed użyciem.

Ciekle preparaty do podawania doustnego wytwarzać można w postaci syropów lub zawiesin, np. roztworów lub zawiesin zawierających 0,2—20% wagowych substancji czynnej, przy czym resztę stanowi cukier lub alkohole cukrowe oraz mieszanina etanolu, wody, gliceryny, glikolu propylenowego i glikolu polietylenowego. W razie potrzeby takie ciekle preparaty mogą zawierać środki barwiące, środki zapachowe, sacharynę i karboksymetylocelulozę jako środek zagęszczający. Ciekle preparaty do podawania doustnego można również wytwarzać w postaci suchego proszku do rozprowadzania w odpowiednim rozpuszczalniku przed użyciem.

Roztwory do podawania pozajelitowego wytwarzać można jako roztwory związku wytwarzanego sposobem według wynalazku w farmaceutycznie dopuszczalnym rozpuszczalniku, korzystnie o stężeniu 0,1—10% wagowych. Roztwory takie mogą również zawierać środki stabilizujące i/lub środki buforujące i mogą być wytwarzane w dawkach jednostkowych w postaci ampułek lub fiolek. Roztwory do podawania pozajelitowego można również wytwarzać jako suche preparaty do rozprowadzania w odpowiednim rozpuszczalniku bezpośrednio przed użyciem.

Do wytwarzania preparatów do podawania pozajelitowego stosuje się korzystnie sól sodową wytworzoną sposobem według wynalazku.

Typowa dawka dzienna substancji czynnej waha się w szerokich granicach i zależy od różnych czynników takich jak np. indywidualne wymagania danego pacjenta, sposób podawania i rodzaj choroby. W zasadzie dawki doustne lub pozajelitowe powinny wynosić w granicach 5—400 mg substancji czynnej na dzień.

Wynalazek ilustrują poniższe przykłady. Widma NMR podane w przykładach określano przy częstotliwości 90 MHz.

Przykład I. Wytwarzanie soli sodowej 5-metoksy-2-[4-metoksy-3,5-dwumetylopirydynolo-2-metylosulfinylo]-1H-benzimidazolu (soli sodowej omeprazolu). 1000 g (2,90 mola) omeprazolu dodaje się do roztworu 116 g (2,90 mola) wodorotlenku sodowego w 25 dm³ wody dejonizowanej. Po mieszanii w ciągu 5 minut dodaje się 5 dm³ chlorku metylenu i mieszanie kontynuuje się w ciągu 10 minut. Dwie fazy rozdziela się. Fazę wodną przemywa się chlorkiem metylenu w ilości 5 dm³, sączy przez celit uzyskując klarowny roztwór i zatępa przez odparowanie pod obniżonym ciśnieniem do objętości około 2 dm³. Dodaje się 6 dm³ absolutnego etanolu i odparowanie kontynuuje się aż do sucha. Dodaje się 7 dm³ octanu etylu i mieszaninę miesza się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Po schłodzeniu i odstawieniu na noc uzyskaną zawiesinę miesza się z dodatkową porcją 2 dm³ octanu etylu i sączy. Placiek filtracyjny przemywa się eterem etylowym i suszy pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 40°C przez noc, otrzymując 975 g (92%) soli sodowej omeprazolu o temperaturze topnienia

208–210°C. Widmo NMR: δ (D_2O): 1,85 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 3,5 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,85, (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 8,15 (d, 1H).

Przykład II. Wytwarzanie soli sodowej omeprazolu. 1300 g (3,77 mola) omeprazolu dodaje się podczas intensywnego mieszania mechanicznego do mieszaniny 13 dm³ tetrahydrofuranu i 296 g (3,7 mola) 50% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego, po czym mieszanie kontynuuje się w ciągu 45 minut. Dodaje się 5,7 dm³ tróchloroetyleny i mieszanie kontynuuje się przez noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę chłodzi się do temperatury +5°C i miesza w ciągu 3 godzin. Wytrącony osad odsącza się, a uzyskany placek filtracyjny przemywa się 5 dm³ tróchloroetyleny i suszy pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 50°C, otrzymując 1314 g (85%) soli sodowej omeprazolu o temperaturze topnienia 208–210°C.

Przykład III. Wytwarzanie soli potasowej omeprazolu. 10,0 g (0,0290 mola) omeprazolu dodaje się do roztworu 1,60 g (0,0285 mola) wodorotlenku potasowego w wodzie dejonizowanej, po czym dodaje się 50 cm³ chlorku metylenu. Mieszaninę miesza się intensywnie w ciągu 15 minut. Fazę rozdziela się, po czym fazę wodną przemywa się 50 cm³ chlorku metylenu i sączy przez celit uzyskując klarowny roztwór. Po odparowaniu do sucha uzyskuje się krystaliczną pozostałość. Po rekryształizacji z octanu etylu otrzymuje się sól potasową omeprazolu o temperaturze topnienia 149–150°C, rozpuszczalną w wodzie.

Przykład IV. Wytwarzanie dwuhydratu dwuomeprazolowej soli wapniowej. 17,9 g (0,161 mola) bezwodnego chlorku wapniowego rozpuszczonego w 200 cm³ wody dejonizowanej wkrapla się podczas intensywnego mieszania do roztworu 125 g (0,340 mola) soli sodowej omeprazolu w 1250 cm³ wody dejonizowanej, po czym mieszanie kontynuuje się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Wytrącony osad odwirowuje się i przemywa wodą dejonizowaną aż do zaniku śladów jonów chlorkowych (w próbie z azotanem srebrnym). Po wysuszeniu na powietrzu i roztarciu kryształki suszy się pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 40°C w ciągu 20 godzin, otrzymując 104 g (80%) dwuhydratu soli wapniowej omeprazolu o temperaturze topnienia 182–184°C.

Widmo NMR: δ ($CDCl_3$ + 1 kropla sześciodeutero-dwumetylosulfotlenku): 2,0 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,5 (s, 2H), 6,7 (dd, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,15 (s, 1H).

Przykład V. Wytwarzanie dwuhydratu dwuomeprazolowej soli magnezowej. 16,2 g (0,17 mola) bezwodnego chlorku magnezowego rozpuszczonego w 625 cm³ wody dejonizowanej wkrapla się podczas intensywnego mieszania do roztworu 125 g (0,340 mola) soli sodowej omeprazolu w 1560 cm³ wody dejonizowanej, po czym mieszanie kontynuuje się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Wytrącony osad odsącza się i przemywa wodą dejonizowaną do zaniku śladów jonów chlorkowych w próbie z azotanem srebrnym. Po wysuszeniu na powietrzu, roztarciu i wysuszeniu pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 40°C w ciągu 24 godzin otrzymuje się 111 g (87%) dwu-

hydratu soli magnezowej omeprazolu o temperaturze topnienia 177–178°C.

Przykład VI. Wytwarzanie dwuomeprazolowej soli magnezowej. 0,35 g (0,0145 mola) magnezu poddaje się reakcji z 10 cm³ absolutnego metanolu w obecności 1 kropli czterochlorku węgla uzyskując roztwór metanolanu magnezowego w metanolu. Dodaje się jeszcze 10 cm³ metanolu i roztwór wkrapla się do roztworu 10 g (0,029 mola) omeprazolu w 200 cm³ metanolu. Mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu otrzymuje się krystaliczną stałą dwuomeprazolową sól magnezową o temperaturze topnienia 178–180°C.

Przykład VII. Wytwarzanie czterobutyloamoniowej soli omeprazolu. 3,8 g (0,010 mola) soli sodowej omeprazolu dodaje się do mieszaniny 3,5 g (0,010 mola) wodorosiarczuanu czterobutyloamoniowego i 0,42 g (0,0105 mola) wodorotlenku sodowego w 15 cm³ wody dejonizowanej. Dodaje się 10 cm³ chlorku metylenu i mieszaninę wytrząsa się w rozdzielaczu. Po rozdzieleniu faz, fazę organiczną suszy się i odparowuje otrzymując 3,5 g (60%) soli czterobutyloamoniowej omeprazolu.

Widmo NMR: δ ($CDCl_3$): 0,8–1,15 (m, 12H), 1,15–1,6 (m, 16H), 2,25 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,75–3,15 (m, 8H), 3,75 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,7 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 6,8 (dd, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 8,35 (s, 1H).

Przykład VIII. Wytwarzanie guanidyniowej $[C^+/NH_2]_3$ soli omeprazolu. Roztwór 0,0029 mola guanidyny (otrzymanej z azotanu guanidyny i wodorotlenku potasowego) w 50 cm³ metanolu dodaje się do roztworu 1,0 g (0,0029 mola) omeprazolu i uzyskany roztwór miesza się w ciągu 15 minut. Rozpuszczalnik odparowuje się, otrzymując sól guanidynową omeprazolu o temperaturze topnienia 110–112°C, rozpuszczalną w wodzie.

Przykład IX. Wytwarzanie czteroomeprazolowej soli tytanowej. 1,03 g (0,0036 mola) czteroizopropanolanu tytanowego dodaje się do roztworu omeprazolu w 250 cm³ bezwodnego izopropanolu i mieszaninę miesza się w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej w ciągu 4 godzin. Wytrąca się biały osad. Po odparowaniu rozpuszczalnika, trzykrotnym przemyciu frakcją ropy naftowej o temperaturze wrzenia 40–120°C i wysuszeniu pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się biały krystaliczny proszek czteroomeprazolowej soli tytanowej o temperaturze topnienia powyżej 260°C.

Przykład X. Wytwarzanie soli litowej omeprazolu. 3,0 g (0,0087 mola) omeprazolu dodaje się do roztworu 0,207 g (0,00865 mola) wodorotlenku litowego w wodzie dejonizowanej. Po dodaniu 25 cm³ chlorku metylenu mieszaninę miesza się intensywnie w ciągu 15 minut. Fazę rozdziela się i warstwę wodną przemywa się 25 cm³ chlorku metylenu i sączy przez celit uzyskując klarowny roztwór. Po odparowaniu do sucha otrzymuje się krystaliczną sól litową omeprazolu o temperaturze topnienia 198–200°C, rozpuszczalną w wodzie.

Widmo NMR: δ ($CDCl_3$): 1,65 (s, 3H), 1,8 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 4,2 (s, 2H), 6,6 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,75 (s, 1H).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych soli 5-metoksy-2-[4-metoksy-3,5-dwumetylopirydynylo-2-metylosulfinylo]-1H-benzimidazolu o ogólnym wzorze 2, w którym n oznacza 1, 2 lub 4, a A^{n+} oznacza kation Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ti^{4+} , kation o wzorze 3 lub kation o wzorze $N^+/R^{1/4}$, w którym R^1 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 poddaje się reakcji z zasadą zdolną do uwalniania kationu Li^+ , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ti^{4+} lub kationu o wzorze 3, powstała sól o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza kation Na^+ , ewentualnie przeprowadza się w sól o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza kation Ca^{2+} lub kation o wzorze $N^+/R^{1/4}$, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, po czym wyodrębnia się powstałą sól o wzorze 2.

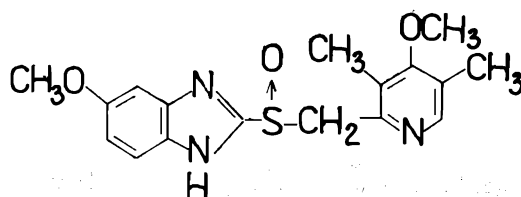
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

jako zasadę uwalniającą kation A^{n+} stosuje się wodorotlenek sodowy.

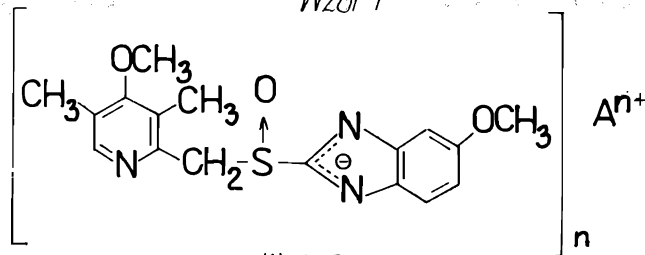
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako zasadę uwalniającą kation A^{n+} stosuje się alkohol magnezowy o wzorze $Mg/OR_{1/2}$, w którym R oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza Na^+ , przeprowadza się w związek o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza Ca^{2+} , działając na roztwór związku o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza Na^+ , chlorkiem wapniowym.

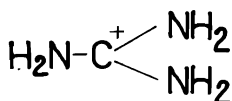
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza Na^+ , przeprowadza się w związek o wzorze 2, w którym A^{n+} oznacza kation o wzorze $N^+/R^{1/4}$, w którym R^1 oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, drogą ekstrakcji par jonowych.



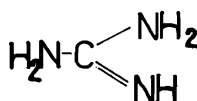
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4