



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 336**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06830686 .9**

96 Fecha de presentación : **18.12.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1973896**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.10.2008**

54 Título: **Procedimiento para la preparación del enantiómero (S) de omeprazol.**

30 Prioridad: **28.12.2005 EP 05113020**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.09.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.09.2009

73 Titular/es: **Unión Químico-Farmacéutica, S.A.**
c/ Mallorca, 260-262
08008 Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Domingo Coto, Antonio;**
Comely, Alexander;
Verdaguer Espauella, Xavier y
Rafecas Jané, Llorenç

74 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 325 336 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

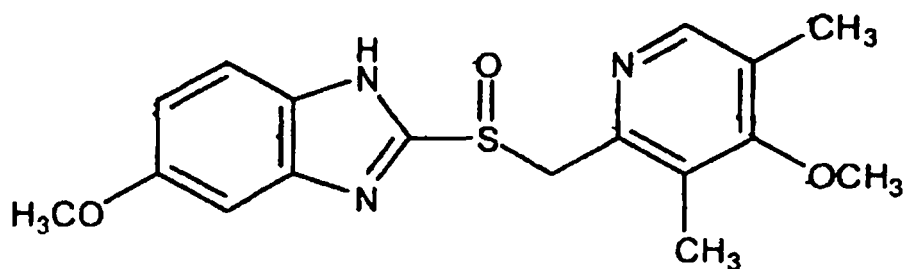
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación del anantiómero (S) de omeprazol.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del enantiómero (S) del omeprazol y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, incluidos sus hidratos. La invención también proporciona un nuevo intermedio útil para la preparación de (S)-omeprazol enantioméricamente puro.

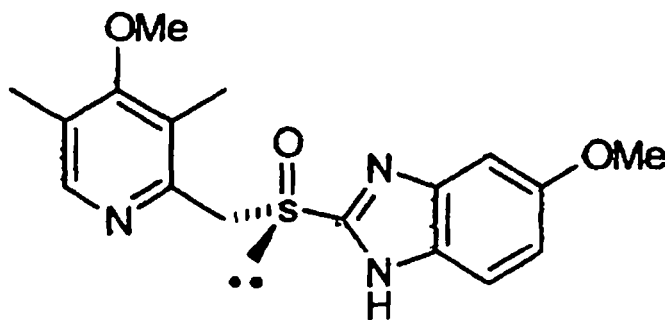
Estado de la técnica anterior

10 El compuesto omeprazol de fórmula (I) y nombre químico (5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol), y sus sales terapéuticamente aceptables, es conocido como un efectivo inhibidor de la secreción de ácido gástrico y es útil como agente antiulceroso como se describió, por primer vez, en el documento EP 0005129.



(I)

30 El átomo de azufre del grupo sulfóxido en sulfóxidos sustituidos asimétricamente, como en el omeprazol, es quiral. Por lo tanto, el omeprazol tiene dos formas enantioméricas, los enantiómeros (R) y (S), también conocidos como (R)-omeprazol y (S)-omeprazol, y normalmente existe en forma de mezcla racémica. El (S)-omeprazol, con fórmula estructural (II), se denomina esomeprazol.



(II)

55 En el estado de la técnica se conocen ciertos procedimientos de preparación o separación de los enantiómeros de omeprazol. Por ejemplo, DE 4035455 se refiere a un procedimiento de resolución de omeprazol a través de la formación de derivados diastereoméricos 1-sustituidos de bencimidazol que se separan y posteriormente se hidrolizan en solución ácida. Los enantiómeros del omeprazol no son estables en las condiciones ácidas necesarias para la hidrólisis del grupo que tiene unido y el ácido debe ser neutralizado rápidamente con una base para evitar una degradación excesiva. Además, los enantiómeros del omeprazol no son estables a temperaturas superiores a 50-60°C. La exotermicidad de la neutralización rápida aumenta la degradación y es difícil de controlar en la producción a gran escala.

60 El documento WO 94/27988 describe una reacción entre un 6-metoxi-1-clorometilo análogo al omeprazol y la sal sódica del ácido (R)-mandélico en cloroformo, resultando una mezcla diastereomérica que puede separarse mediante cromatografía de fase inversa e hidrolizada a continuación para obtener ambos enantiómeros del omeprazol.

65 El documento WO 96/02535 describe un procedimiento para la preparación de los enantiómeros individuales del omeprazol mediante oxidación asimétrica del sulfuro proquiral correspondiente. El procedimiento utiliza un agente oxidante y un complejo de titanio quiral que puede incluir un compuesto de titanio (IV).

ES 2 325 336 T3

El (S)-omeprazol en forma neutra y sólida (que puede estar parcial o sustancialmente en forma cristalina) se describió por primera vez en el documento WO 98/28294.

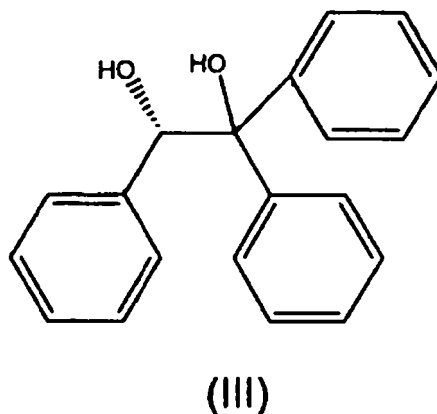
El documento WO 02/098423 se refiere a un complejo de inclusión de (S)-omeprazol con ciclodextrinas. El procedimiento comprende la adición de una ciclodextrina a una solución acuosa de un isómero óptico sustancialmente puro de un compuesto bencimidazol o de sus sales farmacéuticamente aceptables, y aislar de la solución el complejo de inclusión preparado.

El documento CN 1223262 se refiere a un procedimiento para la preparación de fármacos bencimidazol puros ópticamente contra la úlcera péptica, incluyendo el esomeprazol. El procedimiento utiliza derivados del bi-2-naftol, bi-2-fenanol, o del ácido tartárico como agentes de la complejación de inclusión para la resolución del omeprazol racémico. El procedimiento comprende la disolución del omeprazol racémico y del medio de inclusión [preferiblemente 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo (BINOL)] en una mezcla benceno/hexano. El exceso enantiomérico (e.e.) del complejo de inclusión obtenido puede aumentarse mediante recristalizaciones consecutivas. El complejo de inclusión se separa en una columna de SiO₂ para obtener el (S)-omeprazol.

A pesar de las enseñanzas comprendidas en el estado de la técnica, aún existe la necesidad de preparar el isómero (S) de omeprazol sustancialmente puro ópticamente y de sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, incluyendo los hidratos.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento alternativo para la preparación de (S)-omeprazol sustancialmente puro ópticamente y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, incluyendo los hidratos. Los inventores han encontrado que el (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol de fórmula (III) es un agente de inclusión altamente efectivo para el enantiómero (S) en una mezcla racémica de omeprazol, obteniéndose (S)-omeprazol con un exceso enantiomérico (e.e.) y rendimientos altos mediante un procedimiento breve y eficiente.

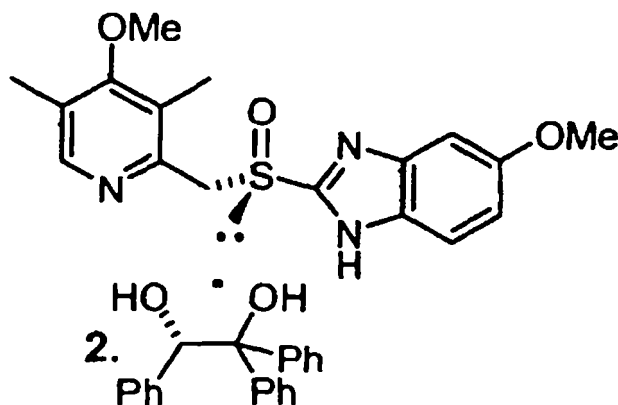


Así, un aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación enantioselectiva de (S)-omeprazol (II) sustancialmente puro ópticamente y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables incluyendo los hidratos, que comprende las etapas siguientes:

- a) tratar una mezcla racémica de omeprazol de fórmula (I) con (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol de fórmula (III) en un disolvente apropiado donde el correspondiente isómero óptico (S)-omeprazol forma un complejo de inclusión con dicho (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol que se aísla de la mezcla de reacción en forma de (S)-omeprazol·2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] de fórmula (IV); b) opcionalmente, recristalizar o digerir dicho complejo de inclusión; y
- c) separar el (S)-omeprazol del (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol mediante la destrucción del complejo de inclusión de la etapa a) o b) y recuperar el (S)-omeprazol en forma sustancialmente pura ópticamente ya sea en forma neutra o en forma de sal farmacéuticamente aceptable; y opcionalmente d) si se obtiene una forma neutra, tratar con una base de metal alcalino o alcalinotérreo para obtener (S)-omeprazol en forma sustancialmente pura ópticamente como una sal de un metal alcalino o alcalinotérreo.

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona un intermedio apropiado utilizado en la preparación del (S)-omeprazol que es sustancialmente puro ópticamente y un procedimiento para su preparación.

Así, el intermedio proporcionado por el segundo aspecto de la invención, es el complejo de inclusión (S)-omeprazol·2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] de fórmula (IV).



(IV)

El procedimiento de la presente invención ofrece ciertas ventajas sorprendentes: proporciona un alto rendimiento y una alta pureza enantiomérica; el agente de resolución utilizado es comercial y de bajo coste en comparación con los agentes de resolución utilizados anteriormente y puede recuperarse fácilmente después de llevar a cabo la resolución; el procedimiento es fácilmente escalable a nivel industrial; se utilizan disolventes no tóxicos o de baja toxicidad; no se necesitan separaciones cromatográficas; puede llevarse a cabo en condiciones muy suaves asegurando la integridad del (S)-omeprazol, que muestra una baja estabilidad en condiciones ácidas, humedad alta, temperaturas moderadamente elevadas y disolventes orgánicos. Además, el complejo de inclusión (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] de fórmula (IV) es muy estable y se manipula fácilmente, lo que supone una ventaja en la producción a gran escala.

Descripción detallada de la invención

En el contexto de la presente invención, un isómero “sustancialmente puro ópticamente” se refiere a un isómero con un exceso enantiomérico (e.e.) apropiado para un compuesto quiral preparado a escala industrial. Estos valores de e.e. son determinados fácilmente por el experto en la materia de la detección de dichos e.e. Usualmente, un procedimiento es apropiado para preparación a escala industrial con un e.e. de al menos 85%, preferiblemente de al menos 90% y más preferiblemente de al menos 95% e.e.

Preferiblemente, la relación molar es de 1 a 3 moles de (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol por mol de omeprazol racémico. Más preferiblemente, la relación molar es de 1.5 moles de (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol por mol de omeprazol racémico.

En una realización preferida del primer aspecto de la presente invención, el disolvente apropiado de la etapa a) se selecciona del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos (C₆-C₉), hidrocarburos alifáticos (C₅-C₈), alcoholes (C₁-C₅), cetonas (C₃-C₆), éteres alifáticos (C₂-C₈), éteres aromáticos (C₇-C₈), acetonitrilo, hidrocarburos (C₁-C₉) halogenados aromáticos o alifáticos, y sus mezclas. Más preferiblemente, dicho disolvente se selecciona del grupo que consiste en alcohol isopropílico, metil-isobutil-cetona, tolueno, etanol, xileno, anisol, cloroformo, acetonitrilo y mezclas tolueno/heptano.

En una realización particular, el procedimiento comprende calentar el omeprazol y el (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol a temperaturas elevadas en el mínimo volumen de disolvente o de mezcla de disolvente necesario para la disolución, y enfriar a continuación. En otra realización particular, el procedimiento comprende suspender el omeprazol y (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol en un disolvente apropiado a temperatura ambiente. Ambas realizaciones resultan en la formación de una suspensión de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] que se separa por filtración. Las resoluciones a temperatura ambiente pueden requerir tiempos de reacción largos para obtener un alto e.e. Sin embargo, a escala industrial, puede ser ventajoso utilizar condiciones suaves por razones económicas y medioambientales y también por que se minimiza la degradación del (S)-omeprazol. Así, la formación del complejo puede realizarse desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

La formación del complejo de inclusión puede llevarse a cabo en una solución acuosa de la sal sódica de omeprazol en presencia de un disolvente miscible en agua y (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol. La neutralización con ácido resulta en la formación de una suspensión del mismo complejo de inclusión (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] que se separa mediante filtración.

Una realización preferida del procedimiento de la presente invención descrita en el presente documento comprende recrystallizar o digerir el complejo de inclusión (etapa b), obteniéndose de esta manera un considerable aumento del e.e. proporcionando de manera reproducible (S)-omeprazol 2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] con >99% e.e. La recrystallización o digestión puede realizarse en los mismos disolventes que se detallan para la formación del complejo y pueden realizarse desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente.

ES 2 325 336 T3

De acuerdo con una realización de la presente invención, la etapa de destrucción del complejo de inclusión (etapa c) se realiza en un sistema de disolventes apropiado que comprende agua y que puede comprender al menos un disolvente no miscible en agua o poco miscible en agua.

5 En una realización preferida, la etapa c) comprende destruir con una base el complejo de inclusión obtenido. Preferiblemente, la base se selecciona del grupo que consiste en un hidróxido de un metal alcalino y un hidróxido de un metal alcalinotérreo. Más preferiblemente, el hidróxido de metal alcalino se selecciona entre hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

10 Preferiblemente, la etapa c) comprende tratar el complejo de inclusión con hidróxido de potasio o hidróxido de sodio acuoso en un disolvente apropiado, preferiblemente seleccionado entre tolueno, metil-isobutil-cetona y diclorometano. En una realización particularmente preferida, la fase acuosa se lava a continuación con el disolvente orgánico apropiado y se evapora para eliminar las trazas del mismo.

15 En una realización preferida, después del tratamiento con una base, el procedimiento de la etapa c) comprende tratar la solución de la sal de (S)-omeprazol obtenida con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un ácido, sus sales y sus mezclas para neutralizar el medio de reacción de pH 7 a 9, aislar el (S)-omeprazol en forma sustancialmente pura ópticamente, y opcionalmente transformar el producto en una sal farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el ácido es un ácido carboxílico y su sal es la sal amónica del ácido.

20 Según una realización más preferida, después de la destrucción del complejo de inclusión y del tratamiento de neutralización, el (S)-omeprazol neutro precipita y puede aislarse mediante filtración.

25 En otra realización preferida, la etapa c) comprende sembrar con (S)-omeprazol antes de neutralizar el medio de reacción.

Alternativamente, la neutralización puede realizarse en presencia de un disolvente no miscible en agua desde donde se separa el (S)-omeprazol de la fase orgánica mediante la eliminación del disolvente. Preferiblemente, el disolvente no miscible en agua se selecciona del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos (C₆-C₉), hidrocarburos alifáticos (C₅-C₈), éteres alifáticos (C₂-C₈), éteres aromáticos (C₇-C₈), hidrocarburos halogenados (C₁-C₉) alifáticos o aromáticos, y sus mezclas. Tolueno, diclorometano y terc-butilmetiléter son particularmente preferidos. Cuando se lleva a cabo la etapa de neutralización en presencia de un disolvente no miscible en agua pueden ser necesarias etapas adicionales de lavado y de eliminación del disolvente.

35 Alternativamente, la sal de metal alcalino o alcalinotérreo de (S)-omeprazol puede aislarse directamente, sin neutralización previa, mediante métodos convencionales en forma sustancialmente pura ópticamente a partir de la fase acuosa. El catión de metal alcalino puede interconvertirse antes de la separación mediante el tratamiento con una sal de metal alcalinotérreo apropiada tal como un haluro alcalinotérreo por ejemplo cloruro de magnesio tal como se describe en WO 94/27988, por ejemplo.

40 Además, el (S)-omeprazol neutro puede convertirse a continuación en una sal de (S)-omeprazol con una base apropiada mediante métodos convencionales, en particular en una sal de metal alcalino o alcalinotérreo tal como una sal de sodio o magnesio.

45 El agente de inclusión (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol usado en la presente invención puede recuperarse y reciclarse hasta que su pureza óptica se mantenga constante después de la resolución (etapa a), recristalización o digestión (etapa b), y la separación de (S)-omeprazol (etapa c).

50 El (R)-omeprazol y el (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol pueden recuperarse del filtrado de la etapa a) y pueden separarse, recuperarse y reciclarse a continuación.

De acuerdo con una realización preferida, el (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol puede recuperarse del filtrado separado después de la filtración del (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] mediante el tratamiento con una base acuosa, la concentración de la fase orgánica y su cristalización.

55 El (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol también puede recuperarse después de aislar el (S)-omeprazol. Por lo tanto, la fase orgánica separada después de la degradación básica acuosa del (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] se lava y se concentra para realizar la cristalización de (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol.

60 El uso del (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol recuperado para llevar a cabo la resolución y la recristalización o digestión también proporciona (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] con un e.e. excelente, tal como se muestra en los ejemplos.

65 Las condiciones más adecuadas para realizar dichos procedimientos tales como, por ejemplo, la concentración, la temperatura, el disolvente utilizado, y similares pueden determinarse fácilmente por el experto en la materia mediante ensayos rutinarios y con la ayuda de las enseñanzas de los ejemplos proporcionados por esta descripción.

ES 2 325 336 T3

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variaciones tales como “que comprende”, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas.

Para que la presente invención sea mejor comprendida, se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar varios aspectos de la presente invención. Estos ejemplos se proporcionan únicamente a modo ilustrativo y no deben tomarse de ningún modo como limitantes del alcance de la invención o del alcance de las reivindicaciones.

Ejemplos

10 Ejemplo 1

Preparación de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en tolueno/heptano

15 Se disolvió una mezcla de omeprazol (5 g, 14.5 mmol) y (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol (6.30 g, 21.7 mmol) en un mínimo de una mezcla de tolueno/heptano (0.84:0.16, 190 ml) a 100°C. Una vez disuelta, la solución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente con agitación intensa, y al alcanzar esta temperatura se agitó durante 1 hora más. Se filtró el precipitado, se lavó con una mezcla tolueno/heptano (3:1, 2 x 50 ml) y se secó bajo vacío para obtener el complejo de inclusión (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (6.108 g, 91%, 96.3% e.e.) en forma de
20 polvo blanquecino.

Ejemplo 2

25 *Preparación de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en tolueno*

Se disolvió una mezcla de omeprazol (250 mg, 0.72 mmol) y (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol (315 mg, 1.08 mmol) en un volumen mínimo de tolueno (11 ml) a 90°C. Una vez disuelto, la solución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente con agitación intensa y al alcanzar esta temperatura se agitó durante 1 hora más. El precipitado se filtró, se lavó con tolueno (2 x 3 ml) y se secó bajo vacío para obtener el complejo de inclusión (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (291 mg, 87%, 95% e.e.) en forma de polvo blanquecino.

Ejemplo 3

35 *Preparación de (S)-omeprazol-3[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en alcohol isopropílico*

Se disolvió una mezcla de omeprazol (250 mg, 0.72 mmol) y (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol (315 mg, 1.08 mmol) en un volumen mínimo de alcohol isopropílico (10 ml) a temperatura de reflujo. Una vez disuelto, la solución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente con agitación intensa y al alcanzar esta temperatura se agitó durante 1 hora más. El precipitado se filtró, se lavó con alcohol isopropílico (2 x 2 ml) y se secó bajo vacío para obtener el complejo de inclusión (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (240 mg, 72%, 97% e.e.) en forma de polvo blanquecino.

45 Ejemplo 4

Preparación de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en metilisobutilcetona

Se disolvió una mezcla de omeprazol (250 mg, 0.72 mmol) y (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol (315 mg, 1.08 mmol) en un volumen mínimo de metilisobutilcetona (8 ml) a 90°C. Una vez disuelto, la solución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente con agitación intensa y al alcanzar esta temperatura se agitó durante 1 hora más. El precipitado se filtró, se lavó con metilisobutilcetona (2 x 2 ml) y se secó bajo vacío para obtener el complejo de inclusión (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (253 mg, 76%, 94% e.e.) en forma de polvo blanquecino.

55 Ejemplo 5

Preparación de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en anisol

60 Se disolvió una mezcla de omeprazol (250 mg, 0.72 mmol) y (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol (315 mg, 1.08 mmol) en un volumen mínimo de anisol (4 ml) a 90°C. Una vez disuelto, la solución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente con agitación intensa y al alcanzar esta temperatura se agitó durante 1 hora más. El precipitado se filtró, se lavó con anisol (2 x 2 ml) y se secó bajo vacío para obtener el complejo de inclusión (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (215 mg, 64%, 96% e.e.) en forma de polvo blanquecino.

65

ES 2 325 336 T3

Ejemplo 6

Preparación de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en acetonitrilo

5 Se disolvió una mezcla de omeprazol (250 mg, 0.72 mmol) y (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol (315 mg, 1.08 mmol) en un volumen mínimo de acetonitrilo (4 ml) a temperatura de reflujo. Una vez disuelto, la solución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente con agitación intensa y al alcanzar esta temperatura se agitó durante 1 hora más. El precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo (2 x 2 ml) y se secó bajo vacío para obtener el complejo de inclusión (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (239 mg, 71%, 95% e.e.) en forma de polvo blanquecino.

10

Ejemplo 7

Preparación de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en cloroformo

15

Se disolvió una mezcla de omeprazol (250 mg, 0.72 mmol) y (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol (315 mg, 1.08 mmol) en un volumen mínimo de cloroformo (4 ml) a temperatura de reflujo. Una vez disuelto, la solución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente con agitación intensa y al alcanzar esta temperatura se agitó durante 1 hora más. El precipitado se filtró, se lavó con cloroformo (2 x 2 ml) y se secó bajo vacío para obtener el complejo de inclusión (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (141 mg, 42%, 94% e.e.) en forma de polvo blanquecino.

20

Ejemplo 8

Preparación de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol]: reciclaje de (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol

25 Se disolvió una mezcla de omeprazol (500 mg, 1.45 mmol) y (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol (630 mg, 2.17 mmol, 99.3% e.e. recuperado según el Ejemplo 24) en un volumen mínimo de tolueno (18 ml) a 90°C. Una vez disuelto, la solución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente con agitación intensa y al alcanzar esta temperatura se agitó durante 1 hora más. El precipitado se filtró, se lavó con tolueno (2 x 5 ml) y se secó bajo vacío para obtener el complejo de inclusión (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (627 mg, 94%, 93.7% e.e.) en forma de polvo blanquecino.

30

Ejemplo 9

Preparación de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en etanol

40 Se agitó una suspensión de omeprazol (20 g, 57.9 mmol) y (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol (25.2 g, 86.9 mmol) en etanol (700 ml) a temperatura ambiente durante 30 h. El sólido se filtró, se lavó con etanol (2 x 150 ml) y se secó bajo vacío para obtener (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (24.1 g, 90%, 95.5% e.e.) en forma de polvo blanco.

Ejemplo 10

Preparación de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en anisol

50 Se agitó una suspensión de omeprazol (250 mg, 0.72 mmol) y (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol (315 mg, 1.09 mmol) en anisol (8.8 ml) a temperatura ambiente durante 72 h. El precipitado se filtró, se lavó con anisol (2 x 2 ml) y se secó bajo vacío para obtener el complejo de inclusión (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (265 mg, 79%, 96.6% e.e.) en forma de polvo blanco.

Ejemplo 11

Preparación de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en metilisobutilcetona

60 Se agitó una suspensión de omeprazol (250 mg, 0.72 mmol) y (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol (315 mg, 1.09 mmol) en metilisobutilcetona (8.8 ml) a temperatura ambiente durante 72 h. El precipitado se filtró, se lavó con metilisobutilcetona (2 x 2 ml) y se secó bajo vacío para obtener el complejo de inclusión (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (286 mg, 69.1% e.e.) en forma de polvo blanco.

65

ES 2 325 336 T3

Ejemplo 12

Preparación de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en tolueno

- 5 Se agitó una suspensión de omeprazol (250 mg, 0.72 mmol) y (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol (315 g, 1.09 mmol) en tolueno (8.8 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido se filtró, se lavó con tolueno (2 x 2 ml) y se secó bajo vacío para obtener el complejo de inclusión (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (320 mg, 96%, 94.6% e.e.) en forma de polvo blanco.

Ejemplo 13

Preparación de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] a partir de omeprazol sódico

- 15 Se añadió omeprazol (1 g, 2.90 mmol) sobre hidróxido de sodio acuoso (2.03 ml, 1.5 M, 3.04 mmol) a temperatura ambiente en 5 porciones durante 10 min. Al completarse la disolución, se añadió etanol (35 ml) y (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol (1.26 g, 4.34 mmol). A la solución incolora resultante se le añadió a temperatura ambiente una solución acuosa de ácido acético (3.04 ml, 1 M, 3.04 mmol) gota a gota durante 1 h y, al completar la adición, se continuó la agitación durante 4 h. El sólido se filtró, se lavó con etanol (3 x 15 ml) y se secó bajo vacío para obtener (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (925 mg, 69%, 96.4% e.e.) en forma de polvo blanco.

Ejemplo 14

- 25 *Recristalización de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en alcohol isopropílico*

- Se disolvió (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (250 mg, 0.27 mmol, 96.3% e.e.) en alcohol isopropílico (5.8 ml) a temperatura de reflujo y la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos más, la mezcla se filtró y el sólido recuperado se lavó con alcohol isopropílico (2 x 2 ml at 0°C) y se secó bajo vacío para obtener (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (167 mg, 67%, 99.9% e.e.).

Rf (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 9:1) 0.78 (1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol) y 0.50 (omeprazol).

- 35 IR (KBr: w débil, m medio, s intenso) 3533w, 3394m, 3056w, 1624w, 1572w, 1493m, 1448s, 1309w, 1269m, 1232m, 1197m, 1153m, 1116m, 1075s, 1043s, 974m, 929w, 896w, 828m, 762m, 736s, 698s y 614m

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆, (S)-omeprazol E, 1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol T) 13.4 (brs, 1 H, E), 8.19 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 7.2 Hz, 4 H, T), 7.55 (d, J = 7 Hz, 1 H, E), 7.29-7.02 (m, 26 H, T), 6.93 (dd, J = 2.4 y 9.2 Hz, E), 5.56 (brs, 4 H, T OH y PhCH), 5.48 (s, 2H, T OH), 4.77 (d, J = 13.6 Hz, E), 4.68 (d, J = 13.6 Hz, E), 3.81 (s, 3 H, E), 3.68 (s, 3 H, E), 2.20 (s, 3 H, E) y 2.17 (s, 3 H, E).

- ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-D₆, (S)-omeprazol E, 1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol T) 163.5, 149.6, 149.1, 146.6, 146.0, 142.0, 128.7, 127.4, 127.1, 126.5, 126.34, 126.30, 126.0, 125.8, 125.5, 79.7, 76.6, 60.1, 59.7, 55.5, 12.9 y 11.1.

Ejemplo 15

Recristalización de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en metilisobutilcetona

- 50 Se disolvió (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (250 mg, 0.27 mmol, 96.3% e.e.) en metilisobutilcetona (4.5 ml) a temperatura de reflujo y la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos más, la mezcla se filtró y el sólido recuperado se lavó con metilisobutilcetona (2 x 2 ml a 0°C) y se secó bajo vacío para obtener (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (197 mg, 79%, 99.8% e.e.).

Ejemplo 16

- 60 *Recristalización de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en tolueno/heptano*

- Se disolvió (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (150 mg, 0.16 mmol, 96.4% e.e.) en tolueno/heptano (3:2 ml, 2.4 ml) a temperatura de reflujo y la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el sólido recuperado se lavó con alcohol isopropílico (2 x 2 ml at 0°C) y se secó bajo vacío para obtener (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (98 mg, 65%, 99% e.e.).

ES 2 325 336 T3

Ejemplo 17

Recristalización de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en tolueno

5 Se disolvió (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (250 mg, 0.27 mmol, 96.3% e.e.) en tolueno (7.5 ml) a 90°C y la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos más, la mezcla se filtró y el sólido recuperado se lavó con tolueno (2 x 2 ml a 0°C) y se secó bajo vacío para obtener (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (208 mg, 83%, 99.8% e.e.).

10

Ejemplo 18

Digestión de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en etanol

15 Se suspendió (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (23.5 g, 25.4 mmol, 95.5% e.e.) en etanol (600 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La mezcla se filtró y el sólido recogido se lavó con etanol (2 x 100 ml) y se secó bajo vacío para obtener (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (19.1 g, 81%, 99.5% e.e.) en forma de polvo blanco.

20

Ejemplo 19

Digestión de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] en anisol

25 Se suspendió (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (200 mg, 0.215 mmol, 96.6% e.e.) en anisol (5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 22 h. La mezcla se filtró y el sólido recogido se lavó con anisol (2 x 2 ml) y se secó bajo vacío para obtener (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (145 mg, 73%, 99.4% e.e.) en forma de polvo blanco.

30

Ejemplo 20

Separación (S)-omeprazol

35 Se añadió hidróxido de sodio acuoso (1.5 M, 1.9 ml, 2.83 mmol) a una suspensión de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (2.5 g, 2.7 mmol, 99.3% e.e.) en tolueno (23 ml) y la mezcla se calentó a 80°C para conseguir la disolución completa. La mezcla bifásica se enfrió hasta aproximadamente 70°C y se decantó la fase acuosa. La fase orgánica se extrajo con agua (2 x 4 ml) a aproximadamente 70°C y las fases acuosas combinadas se lavaron con tolueno (2 x 6 ml) a temperatura ambiente y se concentraron en un rotavapor (40°C, 10 min). Después de enfriar hasta 0°C y sembrar con (S)-omeprazol (100 mg), se añadió una solución de ácido acético glacial (163 µl, 2.83 mmol) en agua (3 ml) gota a gota durante 1 hora y con agitación intensa. La agitación continuó durante 1 hora más a 0°C y se filtró la mezcla. El sólido se lavó con agua (2 x 5 ml) y se secó bajo vacío a temperatura ambiente para obtener (S)-omeprazol (867 mg, 98%, 99.7% e.e.) en forma de sólido blanco.

45

Rf (SiO₂ CH₂C)₂/MeOH 9:1) 0.50.

IR (KBr: w débil, m medio, s intenso) 3059w, 3005w, 2904w, 2802w, 1627s, 1587m, 1567m, 1511m, 1472m, 1408s, 1311m, 1271w, 1204ss, 1186m, 1158m, 1112w, 1077m, 1016s, 966m, 885w, 822m, 810m y 430m.

50

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8.22 (s, 1 H), 7.53 (ancho s, 1 H), 7.03 (ancho s, 1 H), 6.96 (dd, J = 2.4 y 8.8 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 4.69 (d, J = 13.6 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H) y 2.22 (s, 3 H).

Ejemplo 21

55

Separación (S)-omeprazol

60 Se añadió hidróxido de potasio acuoso (1.5 M, 2.24 ml, 2.83 mmol) a una suspensión de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (2.5 g, 2.7 mmol, 99.3% e.e.) en tolueno (23 ml) y la mezcla se calentó a 80°C para conseguir la disolución completa. La mezcla bifásica se enfrió hasta aproximadamente 70°C y se decantó la fase acuosa. La fase orgánica se extrajo con agua (2 x 4 ml) a aproximadamente 70°C y las fases acuosas combinadas se lavaron con tolueno (2 x 6 ml) a temperatura ambiente y se concentraron en un rotavapor (40°C, 10 min.). Después de enfriar a 0°C y sembrar con (S)-omeprazol (100 mg), se añadió gota a gota durante 1 hora con agitación intensa una solución de ácido acético glacial (163 µl, 2.83 mmol) en agua (3 ml). La agitación continuó durante 1 hora más a 0°C y se filtró la mezcla. El sólido recogido se lavó con agua (2 x 5 ml) y se secó bajo vacío a temperatura ambiente para obtener (S)-omeprazol (885 mg, 95%, 99.8% e.e.) en forma de sólido blanco.

65

ES 2 325 336 T3

Ejemplo 22

Separación (S)-omeprazol

5 Se añadió hidróxido de sodio acuoso (1.5 M, 1.6 ml, 2.5 mmol) a una suspensión de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (2.2 g, 2.4 mmol, 99.3% e.e.) en diclorometano (13 ml) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo para conseguir la disolución completa. La fase acuosa se decantó y la fase orgánica se extrajo con agua (2 x 4 ml) a aproximadamente 40°C y las fases acuosas combinadas se lavaron con diclorometano (2 x 5 ml) a temperatura ambiente. Se introdujo de nuevo diclorometano (8.2 ml) y, sobre la mezcla bifásica a 0°C, se añadió gota a gota durante 10 1 hora con agitación intensa una solución de ácido acético glacial (144 µl, 2.50 mmol) en agua (3 ml). La fase orgánica se decantó, se lavó con agua (2 x 5 ml) y se concentró bajo vacío para obtener (S)-omeprazol (687 mg, 84%, 99.8% e.e.) en forma de espuma sólida blanca.

15 Ejemplo 23

Separación (S)-omeprazol

20 Se añadió hidróxido de sodio acuoso (1.5 M, 1.64 ml, 2.5 mmol) a una suspensión de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (2.2 g, 2.4 mmol, 99.3% e.e.) en diclorometano (13 ml) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo para conseguir la disolución completa. La fase acuosa se decantó y la fase orgánica se extrajo con agua (2 x 4 ml) a aproximadamente 40°C y las fases acuosas combinadas se lavaron con diclorometano (2 x 5 ml) a temperatura ambiente y se concentraron en un rotavapor (40°C, 10 min.). Después de enfriar a 0°C y sembrar con (S)-omeprazol (100 mg), se añadió gota a gota durante 1 hora con agitación intensa una solución de acetato de amonio (0.2 g, 2.6 mmol) en agua (3 ml). La agitación continuó durante 1 hora más a 0°C y se filtró la mezcla. El sólido recogido se lavó 25 con agua (2 x 5 ml) y se secó bajo vacío a temperatura ambiente para obtener (S)-omeprazol (788 mg, 96%, 99.8% e.e.) en forma de sólido blanco.

30 Ejemplo 24

Recuperación de (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol

35 La fase orgánica se decantó después de la separación de la sal acuosa de (S)-omeprazol (2.7 mmol) se lavó con hidróxido de sodio (1 M, 5.4 ml, 5.4 mmol) y con agua (2 x 5 ml) a aproximadamente 70°C. La solución se concentró hasta un volumen de 4.5 ml y, después de calentar para redissolver la suspensión obtenida, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de seguir enfriando hasta 0°C durante 30 min, la mezcla se filtró y el sólido recogido se lavó con tolueno (3 x 1 ml a 0°C) y se secó bajo vacío para obtener (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol (1.25 g, 80%, 99.9% e.e.) en forma de sólido blanco cristalino.

40

Ejemplo 25

Recuperación de (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol

45 La fase orgánica separada después del filtrado de (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] (29 mmol) se concentró hasta un volumen de 60 ml. Después del tratamiento con hidróxido de sodio acuoso (1.5 M, 16 ml, 24 mmol) a 80°C durante 10 min, la fase acuosa se decantó y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) a aproximadamente 70°C. La solución se concentró adicionalmente hasta un volumen de 14 ml y, después de calentar para redissolver la suspensión obtenida, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de seguir enfriando hasta 0°C durante 20 50 min, la mezcla se filtró y el sólido recogido se lavó con tolueno (2 x 4 ml a 0°C) y se secó bajo vacío para obtener (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol (3.46 g, 82%, 99.3% e.e.) en forma de sólido blanco cristalino.

55 **Referencias citadas en la descripción**

Esta lista de referencias citadas por el solicitante únicamente es para comodidad del lector. Dicha lista no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO rechaza toda responsabilidad a este respecto.

60

Documentos de patente citados en la descripción

- EP 0005129 A [0002]
- DE 4035455 [0004]
- WO 9427988 A [0005] [0029]

65

ES 2 325 336 T3

- WO 9602535 A [0006]
- WO 9828294 A [0007]
- 5 • WO 02098423 A [0008]
- CN 1223262 [0009]

10

15

20

25

30

35

40

45

50

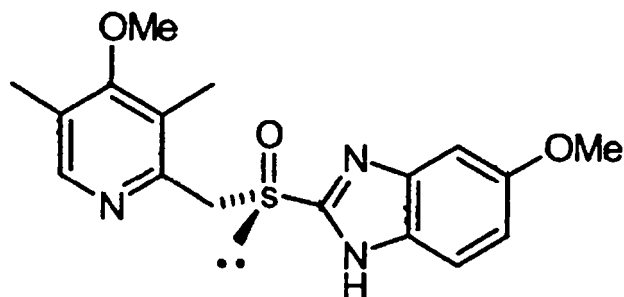
55

60

65

REIVINDICACIONES

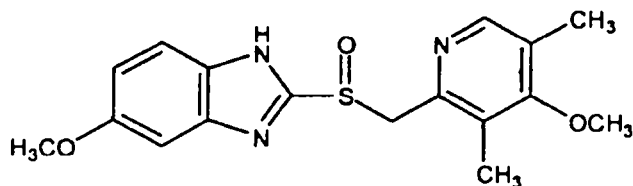
1. Procedimiento para la preparación de (S)-omeprazol ópticamente puro de fórmula (II), o sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, incluidos los hidratos;



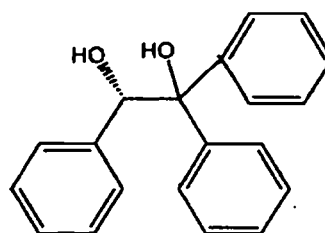
(II)

que comprende las etapas de:

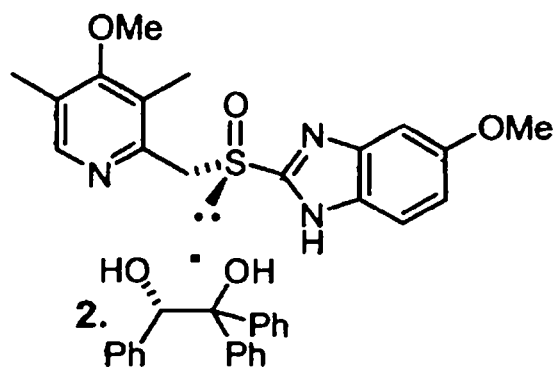
a) tratar una mezcla racémica de omeprazol de fórmula (I) con (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol de fórmula (III) en un disolvente apropiado, mediante el cual el correspondiente isómero óptico (S)-omeprazol forma un complejo de inclusión con dicho (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol, y aislar del medio de reacción el complejo de inclusión (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] de fórmula (IV) obtenido;



(I)



(III)



(IV)

b) opcionalmente, recristalizar o digerir dicho complejo de inclusión; y

c) separar el (S)-omeprazol del (S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol mediante la destrucción del complejo de inclusión de la etapa a) o b) y recuperar el (S)-omeprazol en forma sustancialmente pura ópticamente tanto en forma neutra como en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

ES 2 325 336 T3

2. El procedimiento según la reivindicación 1 donde el disolvente utilizado en la etapa a) y la etapa b) se selecciona del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos (C₆-C₉), hidrocarburos alifáticos (C₅-C₈), alcoholes (C₁-C₅), cetonas (C₃-C₆), éteres alifáticos (C₂-C₈), éteres aromáticos (C₇-C₈), acetonitrilo, hidrocarburos (C₁-C₉) halogenados aromáticos o alifáticos, y sus mezclas.

3. El procedimiento según la reivindicación 2 donde el disolvente se selecciona del grupo que consiste en alcohol isopropílico, metil-isobutil-cetona, tolueno, etanol, xileno, anisol, cloroformo, acetonitrilo y mezclas tolueno/heptano.

4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde la destrucción del complejo de inclusión se realiza en un sistema de disolventes apropiado que comprende agua y que opcionalmente comprende al menos un disolvente no miscible en agua.

5. El procedimiento según la reivindicación 4, donde la destrucción del complejo de inclusión se realiza con una base.

6. El procedimiento según la reivindicación 5 donde la base se selecciona del grupo que consiste en un hidróxido de un metal alcalino y un hidróxido de un metal alcalinotérreo.

7. El procedimiento según la reivindicación 6 donde el hidróxido de metal alcalino se selecciona entre hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 donde una sal de (S)-omeprazol se recupera de la fase acuosa directamente en forma sustancialmente pura ópticamente.

9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 donde el (S)-omeprazol neutro se recupera en forma sustancialmente pura ópticamente de la fase acuosa mediante la adición al medio de reacción de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un ácido, sus sales y sus mezclas, seguido de la separación del producto, y opcionalmente la transformación del producto en una sal farmacéuticamente aceptable.

10. El procedimiento según la reivindicación 9, donde el (S)-omeprazol neutro se recupera en forma sustancialmente pura ópticamente de la fase acuosa mediante la adición al medio de reacción de un ácido seguido de la separación del producto, y opcionalmente la transformación del producto en una sal farmacéuticamente aceptable.

11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, donde la separación del (S)-omeprazol se realiza mediante filtración.

12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, donde la recuperación del (S)-omeprazol se realiza en presencia de un disolvente no miscible en agua y el (S)-omeprazol se separa de la fase orgánica mediante la eliminación del disolvente.

13. El procedimiento según la reivindicación 12 donde el disolvente no miscible en agua se selecciona del grupo que consiste en hidrocarburos aromáticos (C₆-C₉), hidrocarburos alifáticos (C₅-C₈), éteres alifáticos (C₂-C₈), éteres aromáticos (C₇-C₈), hidrocarburos (C₁-C₉) halogenados aromáticos o alifáticos, y sus mezclas.

14. El procedimiento según la reivindicación 13, donde el disolvente orgánico no miscible en agua se selecciona del grupo que consiste en tolueno, diclorometano y terc-butilmetiléter.

15. Complejo de inclusión (S)-omeprazol-2[(S)-1,1,2-trifenil-1,2-etanodiol] de fórmula (IV)

