



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 404**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00108479 .7**
96 Fecha de presentación : **27.05.1994**
97 Número de publicación de la solicitud: **1020460**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.07.2000**

54 Título: **Sal sódica del enantiómero (-) de omeprazol.**

30 Prioridad: **28.05.1993 SE 9301830**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.10.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.10.2009

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Lindberg, Per Lennart y**
Von Unge, Svenker

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 326 404 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

Sal sódica del enantiómero (-) de omeprazol.

5 **Campo de la invención**

La presente invención está dirigida a nuevos compuestos con alta pureza óptica, su uso en medicina, un proceso para su preparación y su uso en la fabricación de preparaciones farmacéuticas.

10 **Fundamentos de la invención**

El compuesto 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol, que tiene el nombre genérico omeprazol, y sus sales alcalinas terapéuticamente aceptables se describen en los documentos EP 5129 y EP 124 495, respectivamente. El omeprazol y sus sales alcalinas son inhibidores eficaces de la secreción de ácido gástrico, y son útiles como agentes antiúlcera. Los compuestos, que son sulfóxidos, tienen un centro de asimetría en el átomo de azufre, es decir existen como dos isómeros ópticos (enantiómeros). Es deseable obtener compuestos con propiedades farmacocinéticas y metabólicas mejoradas que proporcionen un perfil terapéutico mejorado tal como un grado inferior de variación interindividual. La presente invención proporciona compuestos de este tipo, que son sales nuevas de enantiómeros individuales de omeprazol.

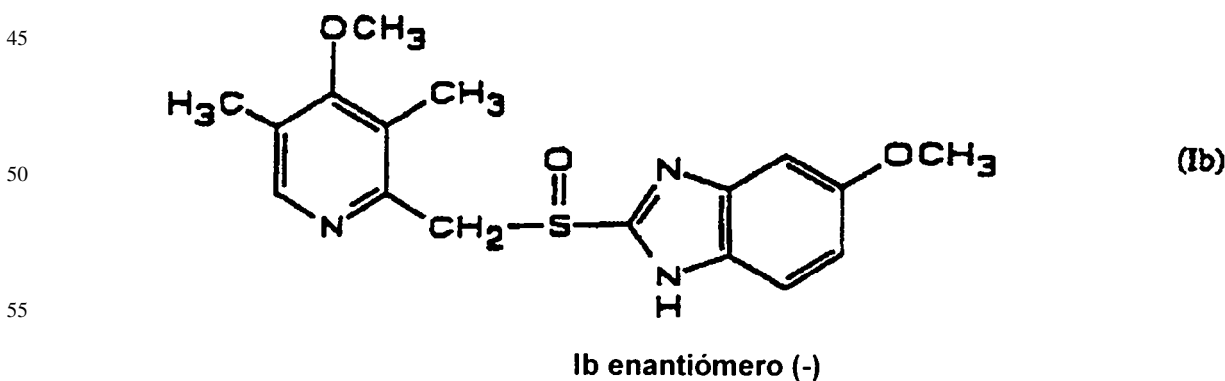
La separación de los enantiómeros de omeprazol en escala analítica se describe, v.g., en J. Chromatography, 532 (1990), 305-19 y en escala preparativa en el documento DE 4035455. La última ha sido realizada por utilización de un éter diastereoisómero que se separa y después de ello se hidroliza en una solución ácida. En las condiciones ácidas necesarias para la hidrólisis del grupo unido, el omeprazol es muy sensible y el ácido tiene que neutralizarse rápidamente con una base para evitar la degradación del compuesto sensible a los ácidos. En la solicitud mencionada anteriormente, se hace esto por adición de la mezcla de reacción que contiene ácido sulfúrico concentrado a una solución concentrada de NaOH. Esto es desventajoso, dado que existe un gran riesgo de que se alcancen localmente valores de pH comprendidos entre 1 y 6, que serían devastadores para la sustancia. Además, la neutralización, instantánea generará calor, que será difícil de manipular en la producción a gran escala.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un nuevo método para preparar los compuestos nuevos de la invención a gran escala. Este nuevo método puede utilizarse también a gran escala para obtener enantiómeros individuales de omeprazol en forma neutra.

No existe ningún ejemplo conocido en la técnica anterior de ninguna sal aislada o identificada de omeprazol ópticamente puro, es decir enantiómeros individuales de omeprazol, ni de ninguna sal aislada o identificada de cualquier análogo de omeprazol ópticamente puro.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevas sales de Na⁺ ópticamente puras de omeprazol de acuerdo con el compuesto Ib



De acuerdo con la invención, se proporciona una sal de sodio de (-)-omeprazol con una pureza óptica de e.e. $\geq 99,8\%$.

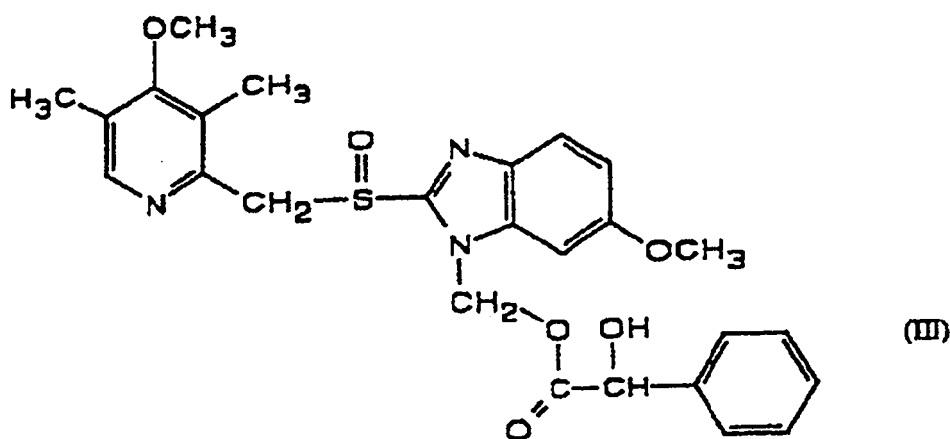
Con la expresión “sales de Na⁺ ópticamente puras de omeprazol” se entiende la sal de Na⁺ del enantiómero (-) de omeprazol, esencialmente libre del enantiómero (+) de omeprazol. Los enantiómeros individuales de omeprazol se han obtenido únicamente hasta ahora en forma de jarabes y no como productos cristalinos. Por medio del nuevo método específico de acuerdo con un aspecto de la invención para preparar los enantiómeros individuales de omeprazol, se pueden obtener fácilmente las sales definidas por la presente invención. Además, las sales, pero no las formas neutras, se obtienen en forma de productos cristalinos. Dado que es posible purificar sales ópticamente impuras de los

enantiómeros de omeprazol por cristalización, pueden obtenerse con pureza óptica muy alta, a saber $\geq 99,8\%$ de exceso enantiomérico (e.e.) incluso a partir de una preparación ópticamente contaminada. Además, las sales ópticamente puras son estables frente a la racemización tanto en pH neutro como en pH básico, lo que resultó sorprendente, dado que era de esperar que la desprotonización conocida en el átomo de carbono situado entre el anillo de piridina y el átomo de azufre quiral causara racemización en condiciones alcalinas. Esta alta estabilidad frente a la racemización hace posible utilizar una sal enantiomérica individual de la invención en terapia.

El método específico de preparación de los enantiómeros individuales de omeprazol es un aspecto adicional de la invención como se ha mencionado anteriormente, y dicho método puede utilizarse para obtener los enantiómeros individuales de omeprazol en forma neutra así como sus sales.

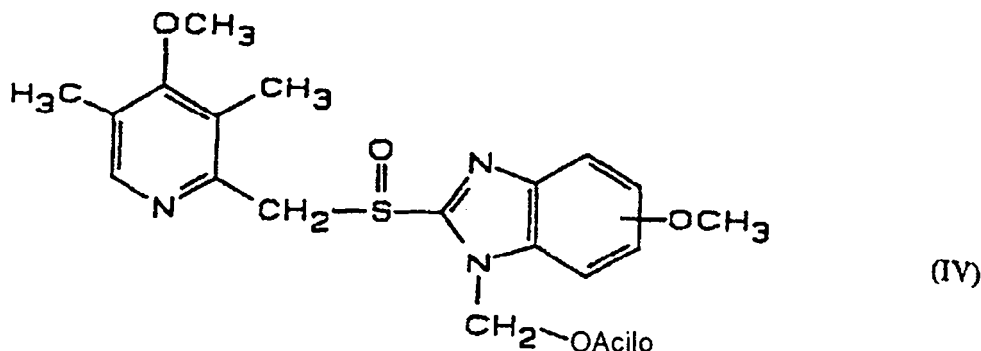
Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse para inhibir la secreción de ácido gástrico en los mamíferos y en el hombre. En un sentido mas general, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico y enfermedades inflamatorias gastrointestinales en los mamíferos y en el hombre, tales como úlcera gástrica, úlcera duodenal, esofagitis por reflujo, y gastritis. Adicionalmente, los compuestos pueden utilizarse para tratamiento de otros trastornos gastrointestinales en los que es deseable un efecto antisecretor gástrico, v.g. en pacientes sometidos a terapia con NSAID, en pacientes con gastrinomas, y en pacientes con hemorragia gastrointestinal superior aguda. Pueden utilizarse también en pacientes que se encuentran en situaciones de cuidados intensivos, y pre- y postoperativamente para evitar la aspiración de ácido y la ulceración por estrés. El compuesto de la invención puede utilizarse también para tratamiento o profilaxis de condiciones inflamatorias en los mamíferos, con inclusión del hombre, especialmente aquéllas que implican enzimas lisozímicas. Condiciones que pueden mencionarse específicamente son artritis reumatoide y gota. El compuesto de la invención puede ser útil también en el tratamiento de la psoriasis, así como en el tratamiento de las infecciones por *Helicobacter*.

El compuesto III es un intermedio usado en el método de preparación específico.



Preparación

El compuesto ópticamente puro de la invención, es decir, los enantiómeros individuales, se preparan separando los dos estereoisómeros de una mezcla de diastereoisómeros del tipo siguiente, 5- o 6-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-sulfinil]-1-[aciloximetil]-1H-benzimidazol, fórmula IV



ES 2 326 404 T3

5 en la cual el sustituyente metoxi en el resto bencimidazol se encuentra en posición 5 ó 6, y en la cual el radical Acilo es como se define a continuación, seguido por una solvolisis de cada diastereoisómero separado en una solución alcalina. Los enantiómeros individuales de omeprazol formados se aíslan luego por neutralización de las soluciones acuosas de las sales de los enantiómeros individuales de omeprazol con un agente neutralizante que puede ser un ácido o un éster tal como formiato de metilo.

El resto Acilo en el éster diastereoisómero puede ser un grupo acilo quiral tal como mandeloilo, y el centro de asimetría en el grupo acilo quiral puede tener configuración R o S.

10 Los ésteres diastereoisómeros se pueden separar por cromatografía o cristalización fraccionada.

La solvolisis tiene lugar usualmente junto con una base en un disolvente prótico tal como alcoholes o agua, pero el grupo acilo puede separarse también por hidrólisis mediante una base en un disolvente aprótico tal como dimetilsulfóxido o dimetilformamida. La base reaccionante puede ser OH^- o R^1O^- , donde R puede ser cualquier grupo alquilo o arilo.

Para obtener las sales de Na^+ ópticamente puras de la invención, es decir, los enantiómeros individuales de las sales de Na^+ de omeprazol, el compuesto resultante se trata con una base, tal como NaOH, en un medio acuoso o no acuoso, o con NaOR^2 , donde R^2 es un grupo alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono, o con NaNH_2 . También pueden prepararse sales alcalinas en las que el catión es Li^+ o K^+ usando sales de litio o potasio de las bases mencionadas anteriormente. Para obtener la forma cristalina de la sal de Na^+ , se prefiere la adición de NaOH en un medio no acuoso tal como una mezcla de 2-butanona y tolueno.

Para uso clínico, los enantiómeros individuales, es decir los compuestos ópticamente puros de la invención se formulan en formulaciones farmacéuticas para administración oral, rectal, parenteral, u otros modos de administración. Las formulaciones farmacéuticas contienen los enantiómeros individuales de la invención normalmente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede encontrarse en forma de un diluyente sólido, semisólido o líquido, o en forma de cápsula. Estas preparaciones farmacéuticas son un objeto adicional de la invención. Usualmente, la cantidad de compuesto activo está comprendida entre 0,1 y 95% en peso de la preparación, entre 0,2-20% en peso en las preparaciones para uso parenteral y entre 1-50% en peso en las preparaciones para administración oral.

En la preparación de formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación para administración oral, el compuesto ópticamente puro puede mezclarse con un vehículo sólido pulverizado, tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa, gelatina u otro vehículo adecuado, sustancias estabilizadoras tales como compuestos alcalinos, v.g. carbonatos, hidróxidos y óxidos de sodio, potasio, calcio, magnesio y análogos, así como también con agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil-fumarato de sodio y ceras de polietilenglicol. La mezcla se procesa luego en gránulos o se comprime en tabletas. Tanto los gránulos como las tabletas pueden recubrirse con un recubrimiento entérico que protege el compuesto activo contra la degradación catalizada por los ácidos siempre y cuando la forma de dosificación se encuentre en el estómago. El recubrimiento entérico se elige entre materiales de recubrimiento entérico farmacéuticamente aceptables, v.g. cera de abejas, laca o polímeros aniónicos formadores de película y análogos, si se prefiere en combinación con un plastificante adecuado. Pueden añadirse al recubrimiento diversos colorantes a fin de distinguir entre tabletas o gránulos con cantidades diferentes del compuesto activo presentes.

45 Pueden prepararse cápsulas de gelatina blanda con cápsulas que contengan una mezcla del compuesto activo, aceite vegetal, grasa, u otro vehículo adecuado para cápsulas de gelatina blanda. Las cápsulas de gelatina blanda pueden proveerse también de recubrimiento entérico como se ha descrito anteriormente.

50 Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos o gránulos con recubrimiento entérico del compuesto activo. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener también el compuesto activo en combinación con un vehículo sólido pulverizado tal como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina. Las cápsulas pueden proveerse de recubrimiento entérico como se ha descrito anteriormente.

55 Las unidades de dosificación para administración rectal pueden prepararse en forma de supositorios que contienen la sustancia activa mezclada con una base neutra de naturaleza grasa, o pueden prepararse en forma de una cápsula rectal de gelatina que contiene la sustancia activa en mezcla con un aceite vegetal, aceite de parafina u otro vehículo adecuado para cápsulas rectales de gelatina, o pueden prepararse en forma de un micro-enema listo para ser utilizado, o pueden prepararse en forma de una formulación de micro-enema seca para reconstitución en un disolvente adecuado inmediatamente antes de su administración.

60 Pueden prepararse composiciones líquidas para administración oral en forma de jarabes o suspensiones, v.g. soluciones o suspensiones que contienen desde 0,2% a 20% en peso del ingrediente activo, estando constituido el resto por azúcar o alcoholes-azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol, propilenglicol y/o polietilenglicol. Si se desea, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y carboximetil-celulosa u otros agentes espesantes. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden prepararse también en forma de polvo seco para reconstitución con un disolvente adecuado antes de su empleo.

ES 2 326 404 T3

Las soluciones para administración parenteral pueden prepararse en forma de soluciones de los compuestos ópticamente puros de la invención en disolventes farmacéuticamente aceptables, preferiblemente en una concentración de 0,1 a 10% en peso. Estas soluciones pueden contener también agentes estabilizadores y/o agentes tampón, y pueden fabricarse en ampollas o viales de dosis unitaria diferentes. Las soluciones para administración parenteral pueden prepararse también en forma de preparaciones secas para reconstitución extemporánea con un disolvente adecuado antes de su empleo.

La dosis diaria típica del compuesto activo dependerá de diversos factores tales como por ejemplo el requerimiento individual de cada paciente, la vía de administración y la enfermedad. En general, las dosis orales y parenterales estarán comprendidas en el intervalo de 5 a 500 mg por día de sustancia activa.

La invención se ilustra por los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

(+)-5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal sódica

Se disolvieron 100 mg (0,3 mmol) de (-)-5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (contaminado con 3% del isómero (+)) en 1 ml de 2-butanona con agitación. Se añadieron 60 µl de una solución acuosa de hidróxido sódico 5,0 M y 2 ml de tolueno. La mezcla resultante no era homogénea. Con el fin de obtener una solución transparente, se añadió más cantidad de 2-butanona (aprox. 1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado formado se retiró por filtración y se lavó con éter. Se obtuvieron 51 mg (46%) del compuesto del título en forma de cristales de color blanco. P.f. (descomposición) 246-248°C. La pureza óptica (e.e.) que se analizó por cromatografía en columna quiral fue ≥99,8%. $[\alpha]_D^{20} +42,8^\circ$ (c = 0,5%, agua).

Los datos de NMR se proporcionan a continuación.

TABLA 1

<u>Ej.</u>	<u>Disolvente</u>	<u>Datos de RMN δ ppm</u>
1	DMSO-d ₆ 500 MHz	2,20 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 4,37 (d, 1H), 4,75 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 8,21 (s, 1H).

La preparación de los compuestos intermedios de síntesis se describirá en los ejemplos siguientes.

Ejemplo 2

Preparación de 6-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-(R/S)-sulfinil]-1-[(R)-mandeloiloxi-metil]-1H-bencimidazol

Se añadió una solución de 3,4 g de hidróxido de sodio en 40 ml de agua a una mezcla de 14,4 g (42 milimoles) de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y 6,4 g (42 milimoles) de ácido (R)-(-)-mandélico. La mezcla se extrajo con 400 ml de cloroformo. Después de la separación, el extracto orgánico se calentó a reflujo con 16,6 g (42 milimoles) del racemato de 6-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1-[cloro-metil]-1H-bencimidazol. La evaporación del disolvente fue seguida por dilución con 100 ml de diclorometano y 700 ml de acetato de etilo. La mezcla se lavó con 3 x 200 ml de agua y la solución orgánica se secó sobre MgSO₄ y luego se evaporó. El material bruto se purificó por recristalización en 100 ml de acetonitrilo, dando 8,1 g del compuesto del título (38%) como mezcla de diastereoisómeros.

Los datos de NMR se proporcionan a continuación.

ES 2 326 404 T3

Ejemplo 3

Separación del diastereoisómero más hidrófilo de 6-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-(R/S)-sulfinil]-1-[(R)-mandeloiloximetil]-1H-bencimidazol

Se separaron los diastereoisómeros del compuesto del título del Ejemplo 2 utilizando cromatografía en fase inversa (HPLC). Se disolvieron aproximadamente 300 mg de la mezcla de diastereoisómeros en 10 ml de acetonitrilo caliente, que se diluyó con 10 ml de una mezcla de acetato de amonio 0,1 M acuoso y acetonitrilo (70/30). La solución se inyectó en la columna y los compuestos se eluyeron con una mezcla de acetato de amonio 0,1 M acuoso y acetonitrilo (70/30). El isómero más hidrófilo era más fácil de obtener puro que el menos hidrófilo. El proceso de acabado para la fracción que contenía el isómero puro fue como sigue: extracción con diclorometano, lavado de la solución orgánica con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5%, secado sobre Na₂SO₄ y evaporación del disolvente en un evaporador rotativo (al final de la evaporación la eliminación del acetonitrilo se facilitó por adición de más diclorometano). Utilizando 1,2 g de la mezcla de diastereoisómeros con la técnica mencionada anteriormente, se obtuvo el isómero más hidrófilo, 410 mg, en estado puro como un jarabe incoloro.

Los datos de NMR se proporcionan a continuación.

Ejemplo 4

Preparación de 6-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-(R/S)-sulfinil]-1-[(S)-mandeloiloximetil]-1H-bencimidazol

El producto se obtuvo a partir de 8,1 g (202 milimoles) de hidróxido de sodio en 100 ml de agua, 34,4 g (101 milimoles) de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, 15,4 g (101 milimoles) de ácido (S)-(+)-mandélico y 39,9 g (101 milimoles) del racemato de 6-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1-[clorometil]-1H-bencimidazol utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2. La recristalización en 100 ml de acetonitrilo proporcionó 21,3 g, es decir 41% del compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros.

Los datos de NMR se proporcionan a continuación.

Ejemplo 5

Separación del diastereoisómero más hidrófilo de 6-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-(R/S)-sulfinil]-1-[(S)-mandeloiloximetil]-1H-bencimidazol

Se separaron los diastereoisómeros del compuesto del título del Ejemplo 4 utilizando cromatografía en fase inversa (HPLC) del mismo modo que en el Ejemplo 3, pero utilizando la mezcla de diastereoisómeros de 6-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-(R/S)-sulfinil]-1-[(S)-mandeloiloximetil]-1H-bencimidazol en lugar del éster (R)-mandélico utilizado en el Ejemplo 3. Utilizando 2,1 g de la mezcla de diastereoisómeros, se obtuvo el isómero más hidrófilo, 760 mg, en estado puro como un jarabe incoloro.

Los datos de NMR se proporcionan a continuación.

Ejemplo 6

Preparación de (-)-5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol

Se disolvieron 0,23 g (0,45 mmol) del diastereoisómero más hidrófilo de 6-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-(R/S)-sulfinil]-1-[(R)-mandeloiloximetil]-1H-bencimidazol en 15 ml de metanol. Se añadió una solución de 36 mg (0,9 mmol) de hidróxido sódico en 0,45 ml de agua y, después de 10 minutos, la mezcla se evaporó en un evaporador rotatorio. El residuo se repartió entre 15 ml de agua y 15 ml de diclorometano. La solución orgánica se extrajo con 15 ml de agua y a las soluciones acuosas combinadas se les añadieron 85 µl (1,4 mmol) de formiato de metilo. Después de 15 minutos, la mezcla se extrajo 3 veces con 10 ml de diclorometano. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y después se evaporó. Se obtuvieron 0,12 g (77%) del compuesto del título en forma de un jarabe incoloro. La pureza óptica (e.e) que se analizó por cromatografía en columna quiral fue de 94%. [α]_D²⁰ = -155° (c = 0,5%, cloroformo).

Los datos de RMN se proporcionan a continuación.

ES 2 326 404 T3

TABLA 2

Ej.	Disolvente	Datos de RMN δ ppm
2	CDCl ₃ 500 MHz	2,18 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,80 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 5,0 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,6-6,7 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,2-7,3 (m, 6H), 7,37 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).
3	CDCl ₃ 500 MHz	2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,80 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,97 (s, 1H).
4	CDCl ₃ 500 MHz	2,19 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,80 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 5,0 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,6-6,7 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,96-6,98 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,2-7,3 (m, 6H), 7,37 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).
5	CDCl ₃ 500 MHz	2,20 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,80 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,35 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,2-7,3 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,97 (s, 1H).
6	CDCl ₃ 300 MHz	2,18, (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,77 (m, 2H), 6,93 (dd, 1H), =7,0 (b, 1H), =7,5 (b, 1H), 8,19 (s, 1H).

Preparaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención como ingrediente activo se ilustran en la formulación siguiente.

ES 2 326 404 T3

Cápsulas

Se prepararon cápsulas que contenían 30 mg de compuesto activo a partir de los siguientes ingredientes:

5	Compuesto de acuerdo con el Ejemplo 1	300 g
	Lactosa	700 g
10	Celulosa microcristalina	40 g
	Hidroxipropil-celulosa poco sustituida	62 g
	Hidrogenofosfato disódico	2 g
15	Agua purificada	cant. suf.

El compuesto activo se mezcló con los ingredientes secos y se granuló con una solución de hidrogenofosfato disódico. La masa húmeda se forzó a través de un extrusor, se esferonizó y se secó en un secador de lecho fluidizado.

500 g de las bolitas anteriores se recubrieron primeramente con una solución de 30 g de hidroxipropilmetilcelulosa en 750 g de agua utilizando un aplicador de recubrimiento en lecho fluidizado. Después de secado, las bolitas se recubrieron con un segundo recubrimiento como se indica a continuación:

Solución de recubrimiento:

25	Ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa	70 g
30	Alcohol cetílico	4 g
	Acetona	200 g
	Etanol	600 g

Las bolitas recubiertas finales se introdujeron en cápsulas.

Estabilidad frente a la racemización a valores diferentes de pH

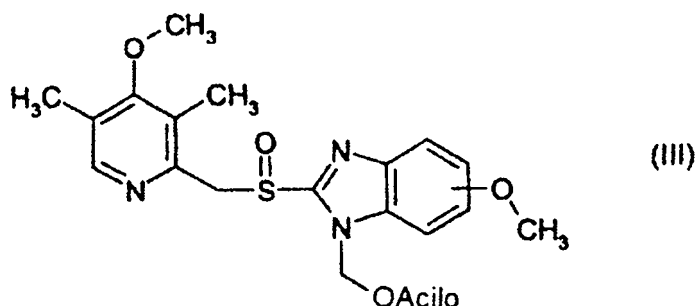
La estabilidad de los compuestos ópticamente puros de la invención frente a la racemización se ha determinado a bajas concentraciones en frigorífico en soluciones tampón acuosas a pH 8, 9,3, 10 y 11,2. La estabilidad estereoquímica se midió por comparación de la pureza óptica para el isómero (-) de 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol en la solución tampón inmediatamente después de la disolución y al cabo de varios días. La medida se realizó por cromatografía en una columna analítica quiral. La estabilidad estereoquímica sorprendentemente alta en condiciones alcalinas para el compuesto de la invención se ilustra por el hecho de que no se obtenía racemización alguna para el compuesto de ensayo a pH 11,2 incluso al cabo de 21 días. A pH 8, 9,3 y 10, la degradación química del compuesto es más acusada, lo que hace que la medida de la racemización sea más difícil de realizar; sin embargo, a ninguno de estos valores de pH se obtuvo una racemización detectable después de 16 días.

REIVINDICACIONES

1. La sal sódica de (-)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol (sal de Na del enantiómero (-) de omeprazol) con una pureza óptica de exceso enantiomérico (e.e.) $\geq 99,8\%$.

2. La sal de Na que se ha definido en la reivindicación 1 en forma cristalina.

3. Un proceso para la preparación de la sal de Na que se ha definido en la reivindicación 1, **caracterizado** porque una mezcla de diastereoisómeros de un éster de fórmula III



en la cual Acilo designa un grupo acilo quiral que tiene configuración R o S, se separa, para obtener los diastereoisómeros separados, después de lo cual el diastereoisómero que comprende el derivado aciloximetilado del enantiómero (-) de omeprazol se disuelve en una solución alcalina en la que el grupo aciloximetilo se separa por hidrólisis para dar el enantiómero (-) de omeprazol que se convierte opcionalmente en la sal de sodio.

4. El proceso de la reivindicación 3, **caracterizado** porque el grupo acilo quiral es mandeloilo.

5. El proceso de la reivindicación 3, **caracterizado** porque los diastereoisómeros se separan por cromatografía o cristalización fraccionada.

6. El proceso de la reivindicación 3, **caracterizado** porque la solvólisis se lleva a cabo en una solución alcalina constituida por una base en un disolvente prótico, tal como alcoholes o agua; o una base en un disolvente aprótico, tal como dimetilsulfóxido o dimetilformamida.

7. El proceso de la reivindicación 3 **caracterizado** porque dicha sal de sodio se obtiene por tratamiento del enantiómero (-) de omeprazol con una base que comprende sodio en solución no acuosa.

8. Una preparación farmacéutica que contiene la sal de Na que se ha definido en la reivindicación 1, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. La sal de Na que se ha definido en la reivindicación 1 para uso en terapia.

10. El uso de la sal de Na que se ha definido en la reivindicación 1 para la fabricación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico por inhibición de la secreción de ácido gástrico.

11. El uso de la sal de Na que se ha definido en la reivindicación 1 para la fabricación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales.

12. El uso de la sal de Na que se ha definido en la reivindicación 1 para la fabricación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de una úlcera gástrica, una úlcera duodenal, reflujo esofágico o gastritis.

13. El uso de la sal de Na que se ha definido en la reivindicación 1 para la fabricación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de reflujo esofágico.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el paciente está sometido a una terapia con NSAID, tiene un gastrinoma o tiene una hemorragia gastrointestinal superior aguda.

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el medicamento es para el tratamiento de un paciente en una situación de cuidados intensivos o va a usarse de forma pre- y postoperatoria para prevenir la aspiración de ácido y la formación de úlceras por estrés.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el medicamento se usa en el tratamiento de una infección por Helicobacter.