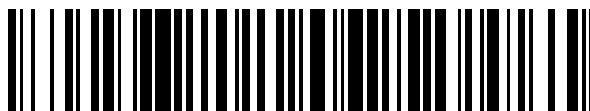


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 854**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2008** **E 09178721 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015** **EP 2186807**

54 Título: **Proceso para la preparación de esomeprazol magnésico dihidrato**

30 Prioridad:

21.02.2007 IN MU03482007

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.04.2015

73 Titular/es:

CIPLA LIMITED (100.0%)
Cipla House, Peninsula Business Park,
Ganpatrao Kadam Marg, Lower Parel
Mumbai - 400013, IN

72 Inventor/es:

RAO, DHARMARAJ RAMACHANDRA;
KANKAN, RAJENDRA NARAYANRAO;
PATHI, SRINIVAS LAXMINARAYAN y
BANGALORE, SUMANA GOPALAKRISHNA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 532 854 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

Proceso para la preparación de esomeprazol magnésico dihidrato

5 **Campo de la invención**

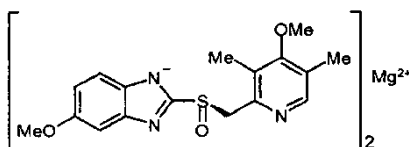
La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de la forma polimórfica A del (S)-5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol magnésico dihidrato, es decir, esomeprazol magnésico dihidrato.

10

Antecedentes de la invención

El omeprazol se denomina químicamente 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol. El enantiómero S es conocido químicamente como (S)-5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol y, por lo tanto, denominado "esomeprazol". La sal de magnesio del esomeprazol está representada por la fórmula I.

15



I

20 El esomeprazol es un inhibidor de la bomba de protones usado en el tratamiento de la dispepsia, úlcera péptica, enfermedad por reflujo gastroesofágico y el síndrome de Zollinger-Ellison. El esomeprazol es el enantiómero S del omeprazol (comercializado como Losec/Prilosec).

25 Kagan y colaboradores (J. Am. Chem. Soc. 1984; 106, 8.188-8.193) han desarrollado un proceso para la oxidación asimétrica de sulfuros a sulfóxidos. La oxidación se lleva a cabo mediante el uso de hidroperóxido de terc-butilo (TBHP) como agente oxidante en presencia de un equivalente de un complejo quiral.

En la literatura se describen varias oxidaciones enantioselectivas catalizadas por metal o reacciones estequiométricas promovidas por metales de transición para preparar sulfóxidos quirales por oxidación de los sulfuros correspondientes (Kagan H.B. En Catalytic Asymmetric Synthesis; Madesclaire M. Tetrahedron 1986; 42, 5459-5495; Procter D.J. Chem. Soc Perkin Trans 1999; 835-872; Fernández et. al, Chem Review, 2002; 2002). Las oxidaciones enantioselectivas catalizadas por metal implican un catalizador de metal complejoado con un ligando quiral tal como tartrato de dietilo, complejo de triancanolamina de titanio (IV), complejos de circonio (IV) etc. complejos en presencia de diversos oxidantes.

35

Las sales de omeprazol y las sales terapéuticamente aceptables del mismo, se divulgan por primera vez en los documentos EP 5129 y US 4255431. Las sales alcalinas específicas de omeprazol se divulgan también en los documentos US 4738974, US 5714504 y US 5877192.

40 Los procesos de resolución de racematos de omeprazol se divulgan por ejemplo en los documentos DE 4035455 y WO 94/27988.

Una síntesis enantioselectiva de omeprazol por oxidación asimétrica se describe en el documento WO 96/02535 (patentes equivalentes US 5948789 y EP 0773940), la cual reivindica un proceso para la síntesis enantioselectiva del sulfóxido ya sea como un enantiómero individual o en una forma enriquecida enantioméricamente **caracterizada por que** un sulfuro pro-quiral se oxida en un disolvente orgánico con un agente oxidante en presencia de un complejo quiral de titanio opcionalmente en presencia de una base, en el que el complejo de titanio se ha preparado en presencia del sulfuro pro-quiral. A partir de la descripción y de los ejemplos de la patente se entiende claramente que la ausencia de la base da un producto que tiene una pureza enantiomérica baja como se muestra en los ejemplos 7 y 8. Se obtiene un exceso de enantioselectividad debido a la presencia de una base en la reacción y la preparación del complejo quiral en presencia del sulfuro pro-quiral. Los ejemplos 6, 7, 8, A, B y C del documento WO 96/02535 divulgan procesos para preparar el sulfóxido en ausencia de una base. La cantidad de sulfóxido deseada producido en los procesos ejemplificados oscila del 22 al 31 %.

50

55 Preparaciones de sulfóxidos ópticamente puros se reivindican en el documento WO 04/02982. La patente divulga un método de formación de complejos de metales de transición en el grupo sulfóxido ácido que se hace reaccionar con un ácido quiral para formar un producto de adición, seguido de separación.

La patente US-6369085 divulga diversas formas de esomeprazol magnésico trihidrato y dihidrato y preparadas a partir de la sal de potasio correspondiente.

El documento EP 0897386 reivindica un proceso para la preparación de la sal de magnesio de esomeprazol que comprende la conversión directa del sulfóxido en la sal magnésica en presencia de una base orgánica con un pK_a 7-12 y una fuente de magnesio.

El documento WO 04/046134 divulga la forma cristalina II de esomeprazol magnésico trihidrato.

En las patentes WO 01/87831, WO 04/235903, US 3212274 y WO 06/96709 se divulgan esomeprazol magnésico amorfo y un proceso para su preparación.

El documento WO 05/23797 divulga sales novedosas de omeprazol R y S.

El documento US 2006-0089386 divulga un proceso en el que los derivados sulfóxido se tratan con un ácido quiral, tal como cloruro de sulfonilo alcanfor seguido por cristalización fraccionada, desprotección y conversión a una sal.

Un método similar se divulga también en los documentos WO 05/116011 y US 6166986 en los cuales, los derivados de sulfuro de benzimidazol se hacen reaccionar con un reactivo ácido quiral, oxidado, seguido de la separación de diastereómeros y finalmente desprotección.

El documento US 6369085 divulga la Forma A y la Forma B de esomeprazol magnésico dihidrato. El proceso para la preparación esomeprazol magnésico dihidrato Forma A no es industrialmente eficaz, ya que a menudo da lugar a la conversión del dihidrato en esomeprazol magnésico trihidrato o amorfo. Este proceso es desventajoso ya que el polimorfo A del dihidrato no se puede obtener sistemáticamente, ya que el dihidrato húmedo se convierte durante el secado en la forma trihidrato o amorfa. El uso de acetona para suspender el producto y secar, da lugar a un polimorfo inconsistente.

Por lo tanto hay una necesidad de un proceso robusto para la síntesis de esomeprazol magnésico dihidrato sistemáticamente con buen rendimiento a gran escala y de una manera reproducible. La presente invención proporciona un proceso industrialmente adecuado para la preparación de esomeprazol magnésico dihidrato. Más particularmente la Forma A de esomeprazol magnésico dihidrato.

Objetivos de la invención

El objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación de esomeprazol magnésico dihidrato de Forma A partir de la oxidación del intermedio 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso mejorado para la preparación de esomeprazol magnésico dihidrato de Forma A mediante la oxidación de un novedoso polimorfo del compuesto intermedio, 5-metoxi-2 [(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso sistemático para la preparación de esomeprazol magnésico dihidrato de Forma A a gran escala.

Exposición de la invención

Se describe la Forma II del 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol. En una realización, se proporciona la Forma II del 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol, que tiene un patrón de XRPD con valores 2θ de 20,7, 20,9 y $25,6 \pm 0,2$ 2θ . El patrón de XRPD puede tener más picos a 8,1, 23,0, 25,7 y 29,0 $2\theta \pm 0,2$ 2θ . En una realización, se describe la Forma II del 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol, que tiene el patrón XRPD como se muestra en la Figura 2.

Se describe un proceso para preparar la Forma II del 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol que comprende cristalizar o recrystalizar el 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol bruto en acetato de etilo, enfriar y aislar la Forma II del 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol. En una realización, la cristalización o recrystalización en acetato de etilo se lleva a cabo a una temperatura que varía de 40 °C a 70 °C, preferiblemente de 50 °C a 60 °C. En una realización, el enfriamiento es a una temperatura que varía de -10 °C a -5 °C. Adecuadamente, el aislamiento comprende la filtración seguida de lavado con acetato de etilo. Opcionalmente, la Forma II lavada del 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol se seca a una temperatura que varía de 30 °C a 35 °C. En una realización, el 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol bruto se extrae en un disolvente orgánico adecuado, tal como dicloruro de metileno, antes de la recrystalización.

Adecuadamente, el 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol bruto se prepara por condensación del clorhidrato de 2-clorometil-3,5-dimetil-4-metoxi piridina y el 2-mercapto-5-metoxi-benzimidazol. La condensación puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador tal como bromuro de tetrabutilamonio. La condensación puede llevarse a cabo en condiciones básicas.

En una realización, el clorhidrato de 2-clorometil-3,5-dimetil-4-metoxi piridina se prepara mediante la conversión del clorhidrato de 2-hidroximetil-3,5-dimetil-4-metoxi piridina en 2-clorometil-3,5-dimetil-4-metoxi piridina. El clorhidrato de 2-hidroximetil-3,5-dimetil-4-metoxi piridina se puede convertir en 2-clorometil-3,5-dimetil-4-metoxi piridina por reacción con un agente de cloración tal como cloruro de tionilo. La cloración puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico adecuado tal como cloruro de metileno, cloroformo o cloruro de etileno, preferiblemente cloruro de metileno. En una realización, la cloración se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 10 °C a 25 °C.

Se proporciona un proceso para preparar (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol que comprende oxidar el 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol en ausencia de una base, comprendiendo la oxidación las etapas de preparar un complejo quiral de titanio, haciendo reaccionar el complejo quiral de titanio con 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol y añadiendo un agente oxidante. Preferiblemente, el agente oxidante se añade a la mezcla de reacción a una temperatura que varía de 5 °C a 20 °C, preferiblemente de 10 °C a 15 °C. En una realización, el complejo quiral de titanio se prepara a partir del D-(-)-tartrato de dietilo e titanio (IV). Preferiblemente, la temperatura de la mezcla de reacción durante la preparación del complejo quiral de titanio varía de 20 °C a 35 °C, preferiblemente 25 °C a 30 °C. Preferiblemente, la temperatura de la mezcla de reacción durante la etapa de reacción del complejo quiral de titanio con 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol varía de 60 °C a 80 °C, preferiblemente de 70 °C a 75 °C. En una realización, el agente oxidante es un peróxido orgánico, preferiblemente hidroperóxido de cumeno. Los pasos oxidantes pueden llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico. Adecuadamente, el disolvente es tolueno o diclorometano. Preferiblemente, el disolvente es tolueno. Preferiblemente, la mezcla de reacción no se agita después de la adición del agente oxidante.

En una realización, el 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol es la Forma I polimórfica o la Forma II polimórfica. Preferiblemente, el 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol es la Forma polimórfica II. La Forma II del 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol se puede preparar mediante el proceso descrito anteriormente.

En una realización, el (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol como se ha preparado por el proceso descrito anteriormente se convierte en una sal del mismo. Adecuadamente, la sal es una sal de metal alcalino. Preferiblemente, la sal de metal alcalino es la sal de potasio. El (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol puede convertirse en la sal de potasio en presencia de una fuente de potasio, tal como hidróxido de potasio metanólico (es decir, una solución de hidróxido de potasio en metanol), metóxido de potasio metanólico (es decir, una solución de metóxido de potasio en metanol) o hidróxido de potasio etanólico (es decir, una solución de hidróxido de potasio en etanol). Preferiblemente, la fuente de potasio es hidróxido de potasio metanólico. La conversión en la sal de potasio se puede llevar a cabo a una temperatura por debajo de 40 °C. Adecuadamente, la conversión se lleva a cabo durante un período de tiempo inferior a 5 horas, más preferiblemente menos de 3 horas. Opcionalmente, la sal de (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol se puede purificar, por ejemplo por recristalización. La recristalización puede ser a partir de acetona y metanol.

En una realización, la sal del (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol se convierte en el (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol magnésico dihidrato en presencia de una fuente de magnesio, tal como hexahidrato de cloruro de magnesio o sulfato de magnesio. Preferiblemente, la fuente de magnesio es cloruro de magnesio hexahidrato. En una realización, la conversión en la sal de magnesio se lleva a cabo en ausencia de una base orgánica. Adecuadamente, la conversión en la sal de magnesio se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como metanol, etanol, alcohol desnaturalizado, alcohol isopropílico o dimetilformamida. Opcionalmente, la sal del (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol puede purificarse antes de convertirse en el magnesio dihidrato, por ejemplo, por recristalización. La recristalización puede llevarse a cabo a partir de acetona y metanol.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para preparar la Forma A del (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol magnésico dihidrato que comprende cristalizar o recristalizar el (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol magnésico dihidrato en bruto en presencia de acetato de etilo, filtrar el producto de la cristalización o recristalización y lavar con acetato de etilo.

Sorprendentemente, se ha descubierto que el uso de acetato de etilo durante la recristalización de la forma A en bruto del dihidrato de magnesio, y opcionalmente la agitación del producto después de recristalización, da lugar sistemáticamente a la forma A del dihidrato de magnesio con un rendimiento muy alto. El proceso se puede llevar a cabo fácilmente a escala del laboratorio, así como a escala industrial.

En una realización, la cristalización o la recristalización se inicia por la adición de un disolvente que comprende acetato de etilo al (S)-5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol magnésico dihidrato bruto. En una realización, el disolvente es una mezcla de agua y acetato de etilo. Preferiblemente, la mezcla de reacción de cristalización o recristalización se agita durante un período de tiempo que varía de 10 minutos a 3 horas, preferiblemente la mezcla de reacción de cristalización o recristalización se agita durante un período de tiempo que varía de 15 minutos a 1 hora, más preferiblemente la mezcla de reacción de cristalización o recristalización se agita durante un período de tiempo que varía de 15 minutos a 30 minutos. El producto de la cristalización o recristalización se filtra y se lava con acetato de etilo. La Forma A cristalizada o recristalizada del (S)-5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol magnésico dihidrato se puede secar a una temperatura por debajo de 75 °C a vacío.

En una realización, el (S)-5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol magnésico dihidrato bruto se prepara de acuerdo con un proceso descrito anteriormente.

Descripción detallada de la invención

Diversos procesos dados en la técnica anterior para la síntesis de esomeprazol implican el uso de una base, pero la síntesis de la forma A de esomeprazol magnésico dihidrato utilizando una base no es uniforme y no reproducible.

El 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol es el intermedio clave en la síntesis de esomeprazol. Sorprendentemente, se descubrió que el intermedio clave de esomeprazol existe en dos formas polimórficas. Al repetir el proceso como se divulga en el documento EP5129, los cristales del intermedio se aíslan en etanol y el polimorfo resultante se denomina en lo sucesivo como la Forma I.

Los polimorfos de un compuesto difieren en propiedades físicas tales como la estructura de cristal, disolución y tamaño de las partículas. Sorprendentemente, se ha descubierto que las dos formas polimórficas del intermedio tio 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol (compuesto III) tienen diferente reactividad: la Forma II, se ha descubierto que es menos soluble que la Forma I. Por lo tanto, se controla la reacción de oxidación subsiguiente utilizando el intermedio tio Forma II (compuesto III), formándose de ese modo menos impurezas sulfona e impurezas N-óxido e impurezas sulfona-N-óxido, lo que da lugar a un mayor rendimiento y una mayor enantioselectividad en comparación con la oxidación correspondiente que se produce usando la Forma I del intermedio tio (compuesto III). La comparación de la solubilidad de la Forma I y la Forma II se da en la Tabla 1.

Tabla 1

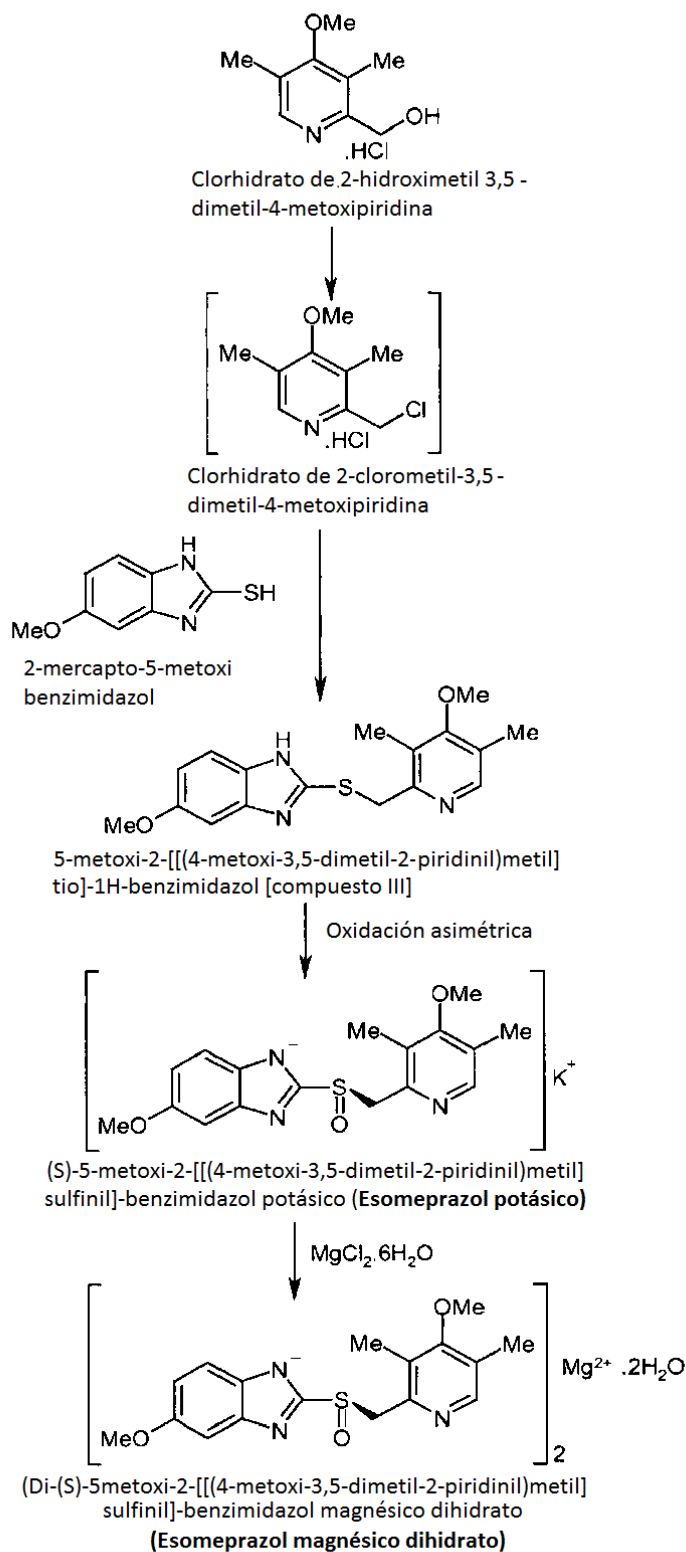
Solubilidad comprobada utilizando 0,1 g de la muestra a 25-30 °C		
Disolvente	Forma I	Forma II
Acetona	2,0 ml	4,6 ml
Acetato de etilo	4,6 ml	12,0 ml
Tolueno	8,4 ml	15,0 ml
Acetato de isopropilo	10,0 ml	13,0 ml

La presente invención describe una forma polimórfica del intermedio clave de esomeprazol en lo sucesivo denominado como Forma II. Hemos descubierto que la Forma II es menos reactiva que la Forma I. Esta Forma II polimórfica menos reactiva se puede convertir fácilmente en esomeprazol con un buen rendimiento en las condiciones de reacción de la presente invención.

La Forma II puede ser fácilmente oxidada con un agente oxidante tal como hidroperóxido de cumeno y un complejo quirral de titanio, en ausencia de base con buenos rendimientos.

En una realización, la presente invención proporciona, como se representa en el Esquema I, un proceso novedoso para la preparación de esomeprazol magnésico dihidrato usando la Forma II polimórfica novedosa del intermedio 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol.

Esquema I



La realización mostrada en el Esquema 1 implica la conversión del clorhidrato de 2-hidroximetil-3,5-dimetil-4-metoxi piridina en el clorhidrato de 2-clorometil-3,5-dimetil-4-metoxi piridina, el cual se convierte después en 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol por reacción con 2-mercapto-5-metoxi benzimidazol y su aislamiento como la Forma II. Esta Forma II polimórfica puede convertirse a continuación en una sal de esomeprazol

por oxidación asimétrica y, finalmente, puede ser convertido en esomeprazol magnésico dihidrato.

En otra realización, la Forma II del 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol que se forma como un intermedio se oxida con un agente oxidante tal como hidroperóxido de cumeno y un complejo quiral de titanio, en ausencia de una base. La oxidación puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico tal como tolueno o diclorometano, más preferiblemente tolueno a una temperatura por debajo de 25 °C y puede convertirse en la sal de potasio correspondiente por tratamiento con una fuente de potasio, tal como hidróxido de potasio metanólico, metóxido de potasio metanólico, hidróxido de potasio hexanólico, más preferiblemente hidróxido de potasio metanólico, a una temperatura por debajo de 40 °C durante una duración de menos de 5 horas, más preferiblemente menos de 3 horas. El proceso es reproducible industrialmente.

En otra realización, la Forma A del esomeprazol magnésico dihidrato A se prepara de una manera sistemática por conversión de la sal de esomeprazol, por ejemplo, la sal de potasio, en la correspondientes sal de magnesio en una Forma A polimórfica por tratamiento con una fuente de magnesio, tal como cloruro de magnesio hexahidrato, sulfato de magnesio, más preferiblemente cloruro de magnesio hexahidrato, en ausencia de cualquier base orgánica en un disolvente orgánico tal como metanol, alcohol desnaturalizado, alcohol isopropílico, dimetilformamida, más preferiblemente metanol y alcohol desnaturalizado. La solución se filtra, se destila y la precipitación se inicializa mediante la adición de un anti-disolvente tal como una mezcla de agua y acetato de etilo. El producto se filtra y se lava con acetato de etilo durante el aislamiento después del aislamiento del producto bruto o se agita durante un periodo de tiempo suficiente para facilitar la formación de la Forma A después del aislamiento del producto bruto seguido de secado a vacío para dar la Forma A de una manera extremadamente reproducible en el laboratorio y en una aplicación a gran escala. El tiempo necesario para la agitación puede variar de 15 minutos a 3 horas, preferiblemente de 15 minutos a 1 hora, más preferiblemente de 15 minutos a 30 minutos.

El producto así aislado se seca a temperatura elevada, por ejemplo, a una temperatura por debajo de 75 °C, en vacío para obtener la forma polimórfica deseada de esomeprazol magnésico dihidrato, es decir, la Forma A.

El esomeprazol también puede prepararse a partir de la Forma I del 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol utilizando las condiciones anteriores, pero los rendimientos son más bajos con una pureza enantiomérica baja ya que se forman más impurezas sulfona debido a su mayor solubilidad en disolvente, que le hace que sea más reactivo.

En otra realización, el proceso para la preparación de la Forma II 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol comprende el tratamiento del clorhidrato de 2-hidroximetil-3,5-dimetil-4-metoxipiridina con cloruro de tionilo en un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno, cloroformo, cloruro de etileno, etc., preferiblemente cloruro de metileno, a una temperatura que varía de 10 a 25 °C. La masa de reacción que contiene clorhidrato de 2-clorometil-3,5-dimetil-4-metoxi piridina se hace reaccionar adicionalmente con 2-mercapto-5-metoxi benzimidazol en presencia de un catalizador como bromuro de tetrabutilamonio en condiciones básicas. Después de completarse la reacción, la capa orgánica se separa, se extrae con cloruro de metileno, la capa orgánica se lava con agua, se concentra y se extrae en acetato de etilo. Se añade más acetato de etilo, se calienta a 50 a 60 °C y se enfría. El sólido resultante se filtra y se lava con acetato de etilo frío. El sólido obtenido se seca a 30 a 35 °C para obtener la Forma II de 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol.

Las formas polimórficas I y II del compuesto intermedio 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol se caracterizan por difractograma de rayos X y se pueden distinguir por sus patrones de difracción de polvo de rayos X característico que indican ángulos de difracción (es decir, grados 2 θ) e intensidades relativas (es decir, % I/I₀) proporcionados en la siguiente Tabla II.

El XRPD se midió en un difractómetro de polvo de rayos X Rigaku Miniflex

Tabla II

Forma I		Forma II	
Grados 2 θ	% I/I ₀	Grados 2 θ	% I/I ₀
9,110	45	8,100	32
9,720	6	9,110	40
11,920	11	9,750	7
12,430	59	10,150	7
14,200	22	11,980	37
15,490	9	12,430	55
16,220	20	13,700	17
16,510	13	14,210	21
16,580	14	14,990	12

18,320	48	15,450	10
18,950	22	16,290	60
19,600	27	16,570	19
19,890	41	17,920	15
21,120	58	18,310	43
21,370	100	18,950	20
23,870	44	19,540	24
24,060	73	19,880	43
25,000	10	20,680	50
25,220	12	20,930	42
25,810	50	21,110	58
26,260	19	21,360	100
26,950	13	23,000	25
27,380	29	23,690	58
27,470	35	24,050	69
27,650	48	24,980	33
27,980	14	25,230	30
28,090	14	25,690	41
29,150	10	25,790	45
29,250	10	26,260	22
29,640	16	26,420	17
29,810	22	27,010	15
30,650	19	27,380	44
30,760	15	27,640	50
31,240	13	28,060	20
32,120	10	28,170	19
32,230	10	29,040	22
32,610	11	29,160	23
33,580	20	29,750	22
37,980	14	29,840	21
		30,610	20
		31,540	16
		32,560	15
		33,570	20
		33,680	15
		37,930	16

Breve descripción de los dibujos

5 La Figura 1 muestra el difractograma de polvo de rayos X de la Forma I del 5-metoxi-2[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol.

La Figura 2 muestra el difractograma de polvo de rayos X de la Forma II del 5-metoxi-2[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol.

10 La Figura 3 muestra el difractograma de polvo de rayos X de la Forma A del esomeprazol magnésico dihidrato.

La presente invención se refiere únicamente a los ejemplos específicos abarcados por el conjunto actual de reivindicaciones. Todas las otras síntesis son realizaciones de referencia.

15 Los detalles de la invención se dan en los ejemplos que se proporcionan a continuación con fines ilustrativos únicamente y, por lo tanto, estos ejemplos no se deben interpretar como limitativos del alcance de la invención.

Ejemplos**Ejemplo de Referencia 1 (de acuerdo con el documento EP5129):****5 Preparación de la Forma I del 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol**

Se disolvieron clorhidrato de 2-clorometil-3,5-dimetil-4-metoxi piridina (25 g) y 2-mercapto-5-metoxi benzimidazol (20 g) en etanol al 95 % (200 ml). A esta solución se añadió una solución de hidróxido de sodio (8 g de hidróxido de sodio disuelto en 20 ml de agua) y se calentó a reflujo durante 2 horas. El cloruro de sodio formado se separó por filtración y la solución se concentró hasta obtener un residuo. El residuo se recrystalizó a continuación en 70 % de etanol (30 ml) para dar la Forma I del 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol (7 g).

Ejemplo 2:**15 Preparación de la Forma I del 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol**

Se disolvieron clorhidrato de 2-clorometil-3,5-dimetil-4-metoxi piridina (50 g) y 2-mercapto-5-metoxi benzimidazol (40 g) en etanol al 95 % (400 ml). A esta solución se añadió hidróxido de sodio (16 g de hidróxido de sodio disuelto en 40 ml de agua) y se calentó a reflujo durante 2 horas. El cloruro de sodio formado se separó por filtración y la solución se concentró hasta dar un residuo. Después, el residuo se recrystalizó en 70 % de metanol (60 ml) a 50-55 °C, se enfrió a -5 a 0 °C y se mantuvo durante 2 horas. El sólido se filtró y se secó a 40-45 °C en vacío, para dar la Forma I del 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol (21,0 g).

Ejemplo 3:**25 Preparación de la Forma I del 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol**

Se disolvieron clorhidrato de 2-clorometil-3,5-dimetil-4-metoxi piridina (100 g) y 2-mercapto-5-metoxi benzimidazol (80 g) en etanol al 95 % (800 ml). A esta solución se añadió hidróxido de sodio (32 g de hidróxido de sodio disuelto en 80 ml de agua) y se calentó a reflujo durante 2 horas. El cloruro de sodio formado se separó por filtración y la solución se concentró hasta obtener un residuo. Después, el residuo se disolvió en cloruro de metileno (120 ml) y se intercambió el cloruro de metileno por acetato de etilo (40 ml). Se añadió más acetato de etilo (160 ml) y se calentó para disolver a 50-55 °C, se enfrió a temperatura ambiente, se enfrió a -5 a 0 °C y se mantuvo durante 1 hora. El sólido se filtró y se secó a 40-45 °C a vacío, para dar la Forma I del 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol (47,0 g).

Ejemplo 4:**40 Preparación de la Forma II del 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol**

Se cargó clorhidrato de 2-hidroximetil-3,5-dimetil-4-metoxi piridina (300 g) al diclorometano (1770 ml) y se enfrió a 15-20 °C. Se añadió cloruro de tionilo (240 g) lentamente a 15 a 20 °C y el contenido se agitó a 25 a 30 °C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadió agua (300 ml) a 15 a 20 °C y se dejó alcanzar una temperatura de 25 a 30 °C. A esta masa de reacción se añadió 2-mercapto-5-metoxi benzimidazol (252 g) y bromuro de tetrabutilamonio (6 g) y el pH de la masa de reacción se ajustó a 10,0-10,5 a una temperatura de 5 a 15 °C utilizando una solución de hidróxido sódico al 30 % y se agitó durante 2 horas a 15 a 20 °C manteniendo el pH de 10,0 a 10,5. Una vez finalizada la reacción, la capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (370 ml x 2). La capa de diclorometano se lavó con agua hasta que el pH de la capa acuosa era de 7,0 a 7,5, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró parcialmente a temperatura inferior a 50 °C a vacío. Se añadió acetato de etilo (240 ml) y se extrajo para eliminar trazas de diclorometano, se añadió acetato de etilo adicional (800 ml) y se calentó a 50 a 60 °C, se enfrió a temperatura ambiente, se congeló de 10 a -5 °C y se mantuvo durante 1 hora. El producto se filtró, se lavó con acetato de etilo enfriado (200 ml). El producto se secó a 30 a 35 °C para dar la Forma II del 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol (392 g, rendimiento 80,6 %).

55 Ejemplo 5:**Preparación de la sal potásica de esomeprazol**

Se cargó tolueno (500 ml) seguido de D-(-)-tartrato de dietilo (19,0 g), isopropóxido de titanio (IV) (13,0 g), se agitó durante 15 minutos. A esto agua se añadió agua hasta 0,4 % en función del contenido de humedad de la masa de reacción. La masa de reacción se agitó durante 30 minutos a 25-30 °C para formar un complejo quirral de titanio. Además, se añadió la Forma II del 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-benzimidazol (100 g) al complejo y el contenido se calentó a 70 °C durante un período de 1 hora y se mantuvo a 70-75 °C durante ½ hora. La masa de reacción se enfrió a continuación a 10 - 15 °C, se añadió lentamente hidroperóxido de cumeno (115 g) a 10-15 °C durante un período de 3 horas. Después de finalizada la reacción, se añadió una solución de hidróxido de potasio metanólico (20 g de hidróxido de potasio disuelto en 200 ml de metanol) a la masa de reacción a 10-15 °C, el

contenido se agitó a 25 - 30 °C durante 2 horas y se enfrió hasta 10 °C. El producto precipitado se filtró en atmósfera de nitrógeno, se lavó con tolueno (150 ml).

La sal potásica de esomeprazol así obtenida se purificó por disolución en acetona (2000 ml) a 50 - 55 °C, se aclaró sobre Hyflo y después se concentró a vacío y se extrajo con metanol (165 ml) hasta 125 ml. A esto se añadió metanol (200 ml), se enfrió a 10-15 °C y se agitó durante 2 horas. El sólido resultante se filtró en atmósfera de nitrógeno y se lavó con metanol enfriado (80 ml). El producto se secó a vacío a 40 - 45 °C para dar la sal potásica de esomeprazol (66,6 g, rendimiento 57 %, pureza 99,5 %, pureza enantiomérica 99,79 %).

Ejemplo 6:

Preparación de la sal potásica de esomeprazol

Se cargó tolueno (180 ml) seguido de D-(-)-tartrato de dietilo (11,4 g) e isopropóxido de titanio (IV) (7,8 g), se agitó durante 15 minutos. A esto se añadió agua hasta 0,4 % en función del contenido de humedad de la masa de reacción. La masa de reacción se agitó durante 30 minutos a 25-30 °C para formar un complejo quiral de titanio. Además, se añadió la Forma I del 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol (60,0 g) al complejo y el contenido se calentó a 70 °C durante un período de 1 hora y se mantuvo a 70-75 °C durante ½ hora. La masa de reacción se enfrió a continuación a 10 - 15 °C, se añadió lentamente hidroperóxido de cumeno (69,0 g) a 10 - 15 °C durante un período de 3 horas. Después de finalizada la reacción, se añadió una solución de hidróxido de potasio metanólico (12,0 g de hidróxido de potasio disuelto en 120,0 ml de metanol) a la masa de reacción a 10-15 °C, el contenido se agitó a 25 - 30 °C durante 2 horas y se enfrió hasta 10 °C. El producto precipitado se filtró en atmósfera de nitrógeno, se lavó con tolueno (90 ml).

La sal potásica de esomeprazol así obtenida se purificó por disolución en acetona (1200 ml) a 50 - 55 °C, se aclaró sobre Hyflo y a continuación se concentró a vacío y se extrajo con metanol (100 ml) hasta 75 ml. A esto, se añadió metanol (120 ml), se enfrió a 10-15 °C durante 2 horas, se filtró en atmósfera de nitrógeno y se lavó con metanol enfriado (50 ml). El producto se secó a vacío a 40 - 45 °C para dar sal potásica de potasio del esomeprazol (35 g, rendimiento 50 %, pureza 99,69 %, pureza enantiomérica 99,82 %).

Ejemplo 7:

Preparación de la Forma A de esomeprazol magnésico dihidrato

Se cargó metanol (50 ml), sal potásica de esomeprazol (35 g) y se mantuvo a 25 - 30 °C durante 10 minutos. A esto se añadió una solución de cloruro de magnesio hexahidrato metanólico (8,1 g de cloruro de magnesio hexahidrato disuelto en 40 ml de metanol) durante un periodo de 1 hora a 25 - 30 °C. El contenido se calentó a continuación a 40 - 45 °C, se mantuvo durante 1 hora, se enfrió a 0-5 °C y se mantuvo durante 15 minutos. Los insolubles se filtraron y se lavaron con metanol (15 ml), el metanol se destiló a vacío a 45 - 50 °C hasta 70 ml y se enfrió a 25 - 30 °C. A esto se añadió agua (60 ml) y acetona (185 ml), se agitó durante 1 hora a 25 - 30 °C, se enfrió a 0-5 °C, se mantuvo durante 30 minutos, se filtró el material en atmósfera de nitrógeno, se lavó con acetato de etilo (50 ml) e inmediatamente se secó a 60 - 65 °C a vacío para dar el compuesto del título (21,4 g, rendimiento 63 %, contenido de agua de 5,7 %).

Ejemplo 8:

Preparación de la Forma A de esomeprazol magnésico dihidrato

Se cargó etanol (35 ml), sal potásica de esomeprazol (25 g) y se mantuvo a 25 - 30 °C durante 10 minutos. A esto se añadió una solución de cloruro de magnesio hexahidrato etanólico (5,8 g de cloruro de magnesio hexahidrato disuelto en 28,5 ml de etanol) durante un período de 1 hora a 25 - 30 °C. El contenido se calentó a continuación a 40 - 45 °C y se mantuvo durante 1 hora, se enfrió a 0-5 °C y se mantuvo durante 15 minutos. Los insolubles se filtraron y se lavaron con etanol (15 ml), el etanol fue parcialmente destilado a vacío a 45 - 50 °C y se enfrió a 25 - 30 °C. A esto, se añadió una mezcla de agua (43 ml) y acetona (132 ml), la mezcla, se agitó durante 1 hora a 25 - 30 °C y se enfrió a 0-5 °C, se mantuvo durante 30 minutos, el sólido se filtró en atmósfera de nitrógeno, se lavó con acetato de etilo (35 ml) y se secó a 60 - 65 °C a vacío para dar el compuesto del título (14,6 g, rendimiento 61 %, contenido de agua 5,5 %).

Ejemplo 9:

Preparación de la Forma A de esomeprazol magnésico dihidrato

Se cargó metanol (50 ml), sal potásica de esomeprazol (35 g) y se mantuvo a 25 - 30 °C durante 10 minutos. A esto se añadió una solución de cloruro de magnesio hexahidrato metanólico (8,1 g de cloruro de magnesio hexahidrato disuelto en 40 ml de metanol) durante un periodo de 1 hora a 25 - 30 °C. El contenido se calentó a continuación a 40 - 45 °C, se mantuvo durante 1 hora, se enfrió a 0-5 °C y se mantuvo durante 15 minutos. Los insolubles se filtraron y

se lavaron con metanol (15 ml), el metanol se destiló a vacío a 45 - 50 °C hasta 80 ml y se enfrió a 25 - 30 °C. A esto se añadió una mezcla de agua (80 ml) y acetato de etilo (185 ml), se agitó durante 1 hora a 25 - 30 °C, se enfrió a 0-5 °C, se mantuvo durante 2 horas, se filtró el sólido en atmósfera de nitrógeno, se lavó con acetato de etilo (50 ml) y se secó a 60 - 65 °C a vacío para dar el compuesto del título (21,1 g, rendimiento 62 %, contenido de agua 5,7 %).

5

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar la Forma A del (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol magnésico dihidrato que comprende cristalizar o recrystalizar el (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol magnésico dihidrato bruto en presencia de acetato de etilo y en el que el producto de la cristalización o de la recrystalización se filtra y se lava con acetato de etilo.
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cristalización o la recrystalización se inician por la adición de un disolvente que comprende acetato de etilo al (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol magnésico dihidrato bruto.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el disolvente es una mezcla de agua y acetato de etilo.
4. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la Forma A del (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol magnésico dihidrato se seca a una temperatura por debajo de 75 °C a vacío.
5. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol magnésico dihidrato bruto se prepara mediante la oxidación del 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol en ausencia de una base, comprendiendo la oxidación las etapas de preparar un complejo quiral de titanio, hacer reaccionar el complejo quiral de titanio con 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol y añadir un agente oxidante a la mezcla de reacción para formar (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol, convertir el (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol en una sal del mismo y convertir la sal del (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol en el (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol magnésico dihidrato en presencia de una fuente de magnesio.
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el complejo quiral de titanio se prepara a partir de D-(-)-tartrato de dietilo e isopropóxido de titanio (IV).
7. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, en el que el agente oxidante es un peróxido orgánico.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el peróxido orgánico es hidroperóxido de cumeno.
9. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que las etapas de oxidación se llevan a cabo en presencia de un disolvente orgánico seleccionado de tolueno o diclorometano.
10. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que la mezcla de reacción no se agita después de la adición del agente oxidante.
11. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en el que el 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol es la forma polimórfica I o la forma polimórfica II.
12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol es la Forma polimórfica II que tiene un patrón de XRPD con valores 2θ en 20,7, 20,9 y $25,6 \pm 0,2$ °2 θ .
13. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en el que la sal de metal alcalino es la sal de potasio.
14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el (S)-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol se convierte en la sal de potasio en la presencia de una fuente de potasio seleccionada de hidróxido de potasio metanólico, metóxido de potasio metanólico o hidróxido de potasio etanólico.
15. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, en el que la fuente de magnesio es hexahidrato de cloruro de magnesio o sulfato de magnesio.
16. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 15, en el que la conversión en la sal de magnesio se lleva a cabo en ausencia de una base orgánica.
17. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 16, en el que la conversión en la sal de magnesio se lleva a cabo en un disolvente orgánico seleccionado de metanol, alcohol desnaturalizado, alcohol isopropílico o dimetilformamida.
18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la Forma II del 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol se prepara por cristalización o recrystalización del 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-

dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol bruto en acetato de etilo a una temperatura que varía de 50 a 60 °C, enfriando y aislando la Forma II del 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]tio]-1H-benzimidazol.

Fig.1.

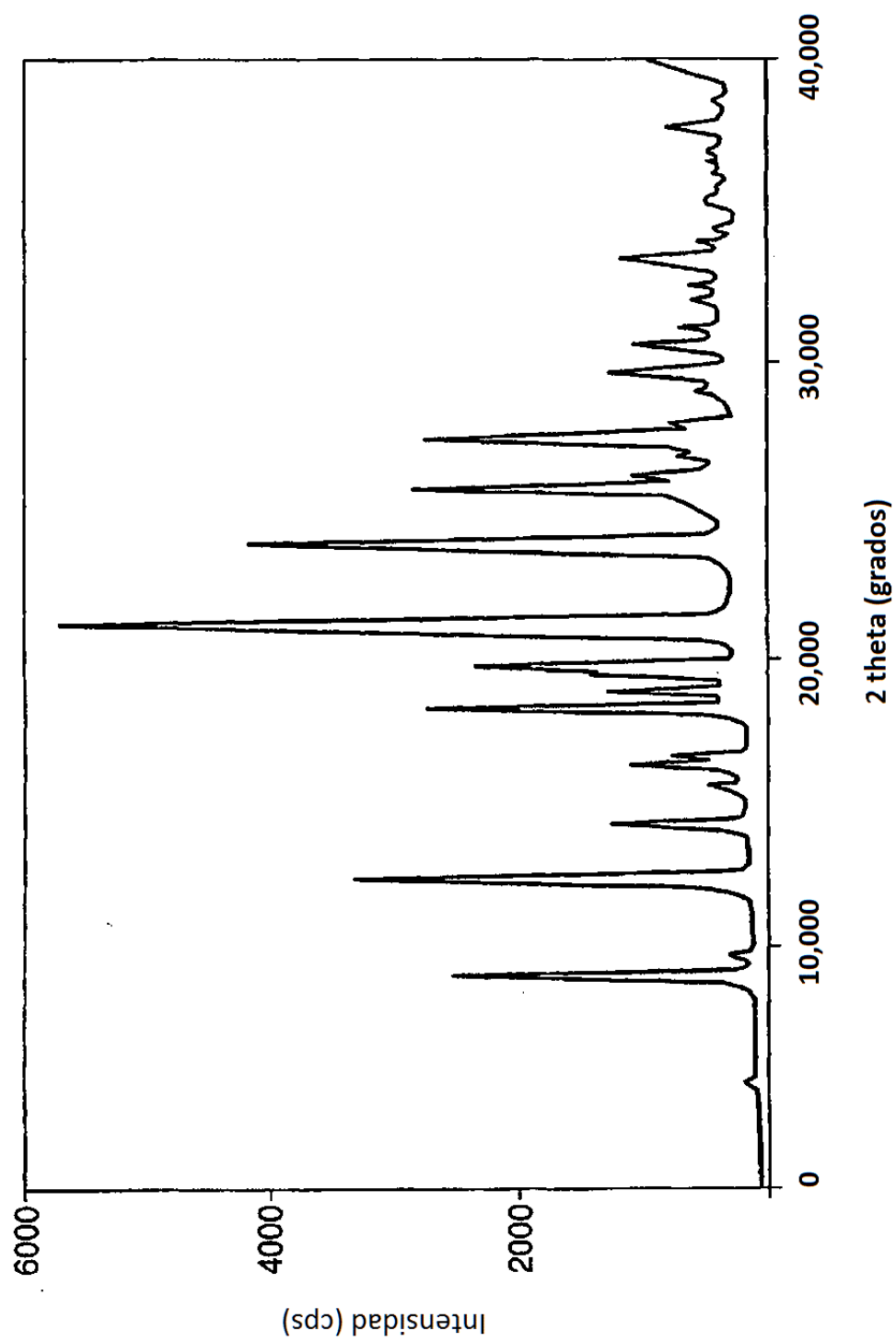


Fig.2.

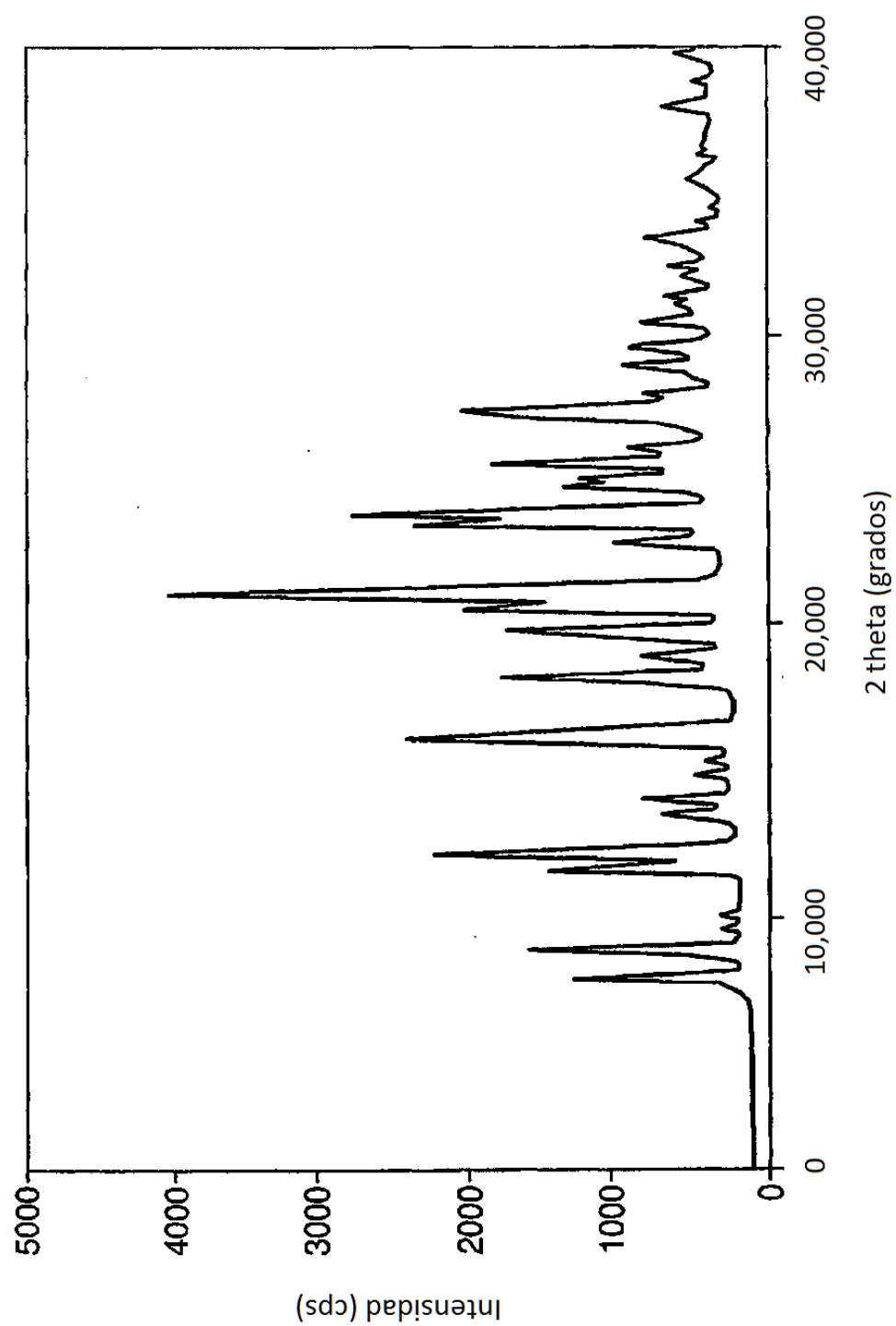


Fig.3.

