



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 195 345**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>: C07D 401/12  
A61K 31/44

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **98926005.4**  
⑧⑥ Fecha de presentación: **25.05.1998**  
⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 984 957**  
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2000**

⑤④ Título: **Nueva forma de S-omeprazol.**

③⑩ Prioridad: **30.05.1997 SE 9702065**

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:  
**01.12.2003**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:  
**01.12.2003**

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

⑦② Inventor/es: **Cotton, Hanna;**  
**Kronström, Anders;**  
**Mattson, Anders y**  
**Möller, Eva**

⑦④ Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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).

## DESCRIPCION

Nueva forma de *S*-omeprazol.

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una nueva forma del (-)-enantiómero de 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, es decir *S*-omeprazol. Más específicamente, la invención se refiere a una nueva forma del trihidrato de sal de magnesio del enantiómero *S* de omeprazol trihidratada. La presente invención se refiere también a procesos para preparar dicha forma de la sal de magnesio de *S*-omeprazol y composiciones farmacéuticas que la contienen.

**Antecedentes de la invención y técnica anterior**

El compuesto 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, que tiene el nombre genérico omeprazol, y sus sales terapéuticamente aceptables, se describen en el documento EP 5129. Las sales alcalinas específicas de omeprazol se describen en el documento EP 124 495. El omeprazol es un inhibidor de las bombas de protones, es decir eficaz para inhibir la secreción de ácido gástrico, y es útil como agente antiúlcer. En un sentido más general, el omeprazol puede utilizarse para la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico en mamíferos y especialmente en el hombre.

El omeprazol es un sulfóxido y un compuesto quiral, en el cual el átomo de azufre es el centro estereogénico. Así, el omeprazol es una mezcla racémica de sus dos enantiómeros simples, el enantiómero *R* y el enantiómero *S* de omeprazol, a los que se hace referencia en esta memoria con *R*-omeprazol y *S*-omeprazol. Las configuraciones absolutas de los enantiómeros de omeprazol se han determinado por un estudio de rayos X de un derivado alquilado en N del (+)-enantiómero en forma no salina. Se ha encontrado que el (+)-enantiómero de la forma no salina y el (-)-enantiómero de la forma no salina tienen configuración *R* y *S*, respectivamente, y se ha encontrado también que el (+)-enantiómero de la sal de magnesio y el (-)-enantiómero de la sal de magnesio tienen configuración *R* y *S*, respectivamente. Las condiciones para la medida de la rotación óptica para cada uno de estos enantiómeros se describen en el documento WO 94/27988.

Ciertas sales de enantiómeros simples de omeprazol y su preparación se describen en el documento WO 94/27988. Estos compuestos tienen propiedades farmacocinéticas y metabólicas mejoradas, que proporcionan un perfil terapéutico mejorado tal como un menor grado de variación interindividual.

El documento WO 96/02535 describe un proceso para la preparación de los enantiómeros simples de omeprazol y sus sales, y el documento WO 96/01623 describe una forma adecuada de dosificación en tabletas de, por ejemplo, sales de magnesio de *R*- y *S*-omeprazol.

**Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 muestra un difractograma en polvo de rayos X de la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada preparada de acuerdo con la presente invención.

La Figura 2 muestra un difractograma en polvo de rayos X de la sal de potasio de *S*-omeprazol preparada y utilizada en la presente solicitud (véanse Ejemplos 2 y 3).

La Figura 3 muestra un difractograma en polvo de rayos X de una sal de magnesio de *S*-omeprazol dihidratada preparada y utilizada en la presente solicitud (véase Ejemplo 5).

La Figura 4 muestra un difractograma en polvo de rayos X de una sal de magnesio de *S*-omeprazol dihidratada que es un polimorfo del dihidrato que se muestra en la Figura 3 (véase Ejemplo 6). Esta sal de magnesio de *S*-omeprazol dihidratada se ha preparado y puede utilizarse en la preparación de la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada de acuerdo con la presente invención.

La Figura 5 muestra un difractograma en polvo de rayos X de la sal de magnesio de *S*-omeprazol preparada de acuerdo con el Ejemplo A del documento WO 96/01623.

**Descripción de la invención**

Se ha encontrado, sorprendentemente, que la sal de magnesio de *S*-omeprazol existe en varias formas

estructuralmente diferentes. Es un objeto de la presente invención proporcionar una sal de magnesio sustancialmente pura de *S*-omeprazol trihidratada, definida también como sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada, a la que se hace referencia en lo sucesivo en esta memoria como el compuesto de la invención. Este trihidrato de la sal de magnesio de *S*-omeprazol se puede obtener como un compuesto bien definido.

5 La presente invención proporciona también un proceso para obtener y un método para diferenciar la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada de otras formas de sales de magnesio de *S*-omeprazol.

El compuesto de la invención es ventajoso debido a que es más estable que los compuestos de sal de magnesio correspondientes de la técnica anterior y es por consiguiente más fácil de manipular y almacenar. El compuesto de la invención es también más fácil de caracterizar, dado que existe en un estado bien definido. Adicionalmente, el compuesto de la invención es más fácil de sintetizar de manera reproducible y por consiguiente más fácil de manipular en una producción en gran escala.

La sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada obtenida de acuerdo con la presente invención está sustancialmente exenta de sales de magnesio de *R*-omeprazol. La sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada obtenida de acuerdo con la presente invención está también sustancialmente exenta de otras formas de sales de magnesio de *S*-omeprazol, tales como los compuestos de sal de magnesio correspondientes descritos en la técnica anterior, y los dihidratos utilizados en la preparación del compuesto trihidratada de acuerdo con la presente invención.

El compuesto de la invención se caracteriza por las posiciones e intensidades de los picos principales del difractograma en polvo de rayos X, pero puede caracterizarse también por espectroscopia FT-IR convencional. Estas características no son exhibidas por ninguna otra forma de sal de magnesio de *S*-omeprazol y, de acuerdo con ello, la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada es fácilmente distinguible de cualquier otra forma cristalina de la sal de magnesio de *S*-omeprazol descrita en la técnica anterior. El compuesto de la invención se caracteriza por ser altamente cristalino, es decir por tener una cristalinidad mayor que cualquier otra forma de sal de magnesio de *S*-omeprazol descrita en la técnica anterior. Con la expresión "cualquier otra forma" se entienden anhidratos, hidratos, solvatos, y polimorfos o formas amorfas de los mismos descritas en la técnica anterior. Ejemplos de cualesquiera otras formas de sal de magnesio de *S*-omeprazol incluyen, pero sin carácter limitante, anhidratos, monohidratos, dihidratos, sesquihidratos, trihidratos, alcoholatos, tales como metanolatos y etanolatos, y polimorfos o formas amorfas de los mismos.

El compuesto de la invención puede caracterizarse también por su celda unitaria.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procesos para la preparación de la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada, que comprende:

- a) tratar una sal de magnesio de *S*-omeprazol de cualquier forma, por ejemplo preparada de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica tales como el Ejemplo A en el documento WO 96/01623, con agua a una temperatura adecuada durante un tiempo adecuado. Por una temperatura adecuada se entiende una temperatura que induce la transformación del material de partida en producto sin descomponer ninguno de estos compuestos. Ejemplos de dichas temperaturas adecuadas incluyen, pero sin carácter limitante, temperatura ambiente y superiores. Por un tiempo adecuado se entiende un tiempo que da como resultado una conversión alta del material de partida en productos sin causar descomposición alguna de ningún compuesto, es decir, que da como resultado un rendimiento satisfactorio. Este tiempo adecuado variará dependiendo de la temperatura utilizada de manera bien conocida por las personas expertas en la técnica. Cuanto mayor es la temperatura, tanto menos tiempo se necesita para proporcionar la conversión deseada. La cantidad de agua no es crucial y dependerá de las condiciones de proceso utilizadas. La sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada se separa después de ello de la suspensión acuosa, por ejemplo por filtración o centrifugación y se seca después de ello hasta peso constante; o
- b) oxidar 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-bencimidazol, con un agente oxidante y un complejo quiral de titanio, opcionalmente en presencia de una base. La oxidación se lleva a cabo en un disolvente adecuado orgánico, por ejemplo tolueno o diclorometano.

El producto bruto se convierte en la sal de potasio correspondiente por tratamiento con una fuente de potasio, tal como hidróxido de potasio metanólico o metilato de potasio metanólico, seguido por aislamiento de la sal formada.

La sal de potasio de *S*-omeprazol resultante se convierte después de ello en la sal de magnesio correspondiente por tratamiento con una fuente de magnesio, tal como sulfato de magnesio en un alcohol

inferior, tal como metanol. La solución se filtra opcionalmente y se inicia la precipitación por adición de una sustancia no disolvente, tal como acetona. El producto se separa por filtración y se lava opcionalmente con agua, después de lo cual se procesa como se describe anteriormente en a). Alternativamente, la sal de potasio se puede tratar con una fuente de magnesio, tal como sulfato de magnesio en agua, y puede utilizarse aislamiento de la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada, o cualquier otra técnica convencional para transformar una sal de potasio en la sal de magnesio correspondiente, estando ello dentro del alcance de la presente invención.

El compuesto de la invención, es decir la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada, preparado de acuerdo con la presente invención, puede analizarse por XRPD, técnica que es conocida per se.

La cantidad de agua contenida en la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada se determina por análisis termogravimétrico, técnica que es conocida per se.

El compuesto de la invención es eficaz como inhibidor de la secreción de ácido gástrico, y es útil como agente antiúlceras. En un sentido más general, el mismo se puede utilizar para prevención y tratamiento de condiciones relacionadas con el ácido gástrico en mamíferos y especialmente en el hombre, que incluyen, *v.g.* esofagitis de reflujo, gastritis, duodenitis, úlcera gástrica y úlcera duodenal. Adicionalmente, el mismo puede utilizarse para tratamiento de otros trastornos gastrointestinales en los cuales es deseable un efecto inhibidor del ácido gástrico, *v.g.* en pacientes sometidos a terapia NSAID, en pacientes con Dispepsia No Ulcerosa, en pacientes con enfermedad sintomática de reflujo gastro-esofágico, y en pacientes con gastrinomas. El compuesto de la invención se puede utilizar también en pacientes que se encuentran en situaciones de cuidados intensivos, en pacientes con hemorragia gastrointestinal superior aguda, pre- y post-operativamente para evitar la aspiración de ácido gástrico y prevenir y tratar la ulceración por estrés. Adicionalmente, el compuesto de la invención puede ser útil en el tratamiento de la psoriasis así como en el tratamiento de infecciones por *Helicobacter* y enfermedades relacionadas con éstas. El compuesto de la invención puede utilizarse también para tratamiento de condiciones inflamatorias en mamíferos, con inclusión del hombre.

Cualquier ruta de administración adecuada puede ser empleada para proporcionar al paciente una dosificación eficaz de la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada, de acuerdo con la invención. Por ejemplo, se pueden emplear formulaciones peroral o parenteral y análogas. Las formas de dosificación incluyen cápsulas, tabletas, dispersiones, suspensiones y análogas.

Adicionalmente se proporciona una composición farmacéutica que comprende la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada de acuerdo con la invención, como ingrediente activo, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Composiciones que comprenden otros ingredientes terapéuticos son especialmente de interés en el tratamiento de las infecciones por *Helicobacter*. La invención proporciona también el uso de la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada de la invención en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una condición relacionada con el ácido gástrico y un método de tratamiento de una condición relacionada con el ácido gástrico, método que comprende administrar a un individuo que padece dicha condición una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada de acuerdo con la invención.

Las composiciones de la invención incluyen composiciones adecuadas para administración peroral o parenteral. La vía más preferida es la vía oral. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria, y pueden prepararse por cualesquiera métodos conocidos en la técnica de la farmacia.

En la práctica de la invención, la vía de administración más adecuada, así como la magnitud de una dosis terapéutica de la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada de acuerdo con la invención en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar. La dosis, y la frecuencia de la dosis, pueden variar también de acuerdo con la edad, el peso corporal, y la respuesta del paciente individual. Pueden ser necesarios requerimientos especiales para pacientes aquejados del síndrome Zollinger-Ellison, tales como necesidad de dosis mayores que el paciente medio. Los niños y los pacientes con enfermedades hepáticas se beneficiarán generalmente de dosis que son algo más bajas que la media. Así, en algunas condiciones puede ser necesario utilizar dosis situadas fuera de los intervalos indicados a continuación, por ejemplo los tratamientos a largo plazo pueden requerir una dosificación menor. Tales dosis superiores e inferiores están dentro del alcance de la presente invención. Las dosis diarias indicadas pueden variar entre 5 mg y 300 mg.

## ES 2 195 345 T3

En general, una forma de dosificación oral adecuada del compuesto de la invención puede cubrir un intervalo de dosis de 5 mg a 300 mg de dosis diaria total, administrada en una sola dosis o en dosis igualmente divididas. Un intervalo de dosificación preferido es de 10 mg a 80 mg.

5 El compuesto de la invención puede combinarse como el componente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales, tales como las formulaciones orales descritas en los documentos WO 96/01623 y EP 247 983, cuyas descripciones se incorporan por la presente en su totalidad por referencia.

10 Preparaciones de combinación que comprenden la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada y otros ingredientes activos pueden utilizarse también. Ejemplos de dichos ingredientes activos incluyen, pero sin carácter limitante, compuestos antibacterianos, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, agentes antiácidos, alginatos y agentes procinéticos.

15 Los ejemplos que siguen ilustrarán adicionalmente la preparación del compuesto de la invención, de acuerdo con vías de proceso diferentes y con inclusión de compuestos intermedios nuevos. Estos ejemplos no tienen por objeto limitar el alcance de la invención como se define anteriormente en esta memoria o como se reivindica más adelante.

### 20 Ejemplos

#### Ejemplo 1

25 *S*-5-Metoxi-2-[[*(*4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol, sal de magnesio trihidratada

Se añadió agua (157 kg) a los cristales húmedos de la sal de magnesio de *S*-omeprazol, preparada de acuerdo con el Ejemplo 4 siguiente. La mezcla se calentó a 38°C con agitación y se dejó en reposo durante 3 horas. Los cristales se separaron por filtración y se secaron a vacío. Rendimiento: 31,6 kg.

30 El análisis por difracción en polvo de rayos X se realizó sobre una muestra de los cristales preparados anteriormente de acuerdo con métodos estándar, que pueden encontrarse en, *v.g.*, Kitaigorodsky, A.I. (1973), *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, Nueva York; Bunn, C.W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, Londres; o Klug, H.B. & Alexander, L.E. (1974), *X-Ray Diffraction Procedures*, John Wiley and Sons, Nueva York. El análisis dio del difractograma representado en la Figura 1. Los picos principales, con sus posiciones e intensidades relativas, se han extraído del difractograma de la Figura 1 y se dan a continuación en la Tabla 1. Las intensidades relativas son menos fiables, y en lugar de valores numéricos se utilizan las definiciones siguientes.

Intensidad Relativa, %	Definición
25-100	mf (muy fuerte)
10-25	f (fuerte)
3-10	m (media)
1-3	d (débil)
<1	md (muy débil)

50 Algunos picos muy débiles adicionales encontrados en el difractograma se han omitido de la Tabla 1.

55

60

TABLA 1

Posiciones e intensidades de los picos principales en el difractograma XRP de la sal de magnesio de S-omeprazol trihidratada

Valor d/Å	Intensidad Relativa
2,67	m
2,79	m
3,27	m
3,52	f
3,82	f
3,96	mf
4,14	m
5,2	m
5,6	m
6,7	mf
6,9	f
8,3	d
16,6	mf

Los ejemplos 2 y 3 siguientes muestran la preparación de una sal de potasio que podría utilizarse como material de partida en los ejemplos 4 y 7.

## Ejemplo 2

S-5-Metoxi-2-[[*(4*-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal de potasio

Una solución de 5-metoxi-2-[[*(4*-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-bencimidazol (15,4 g, 46,8 mmol) en tolueno (70 ml) se calentó a 50°C y se añadieron agua (0,05 ml, 2,8 mmol) y D-(-)-tartrato de dietilo (2,02 g, 9,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (1,34 g, 4,68 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. Se enfrió la mezcla a 30°C y se añadió diisopropiletilamina (0,91 g, 7,01 mmol) seguido por hidroperóxido de cumeno (9,52 g, 51,89 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30°C durante 3 horas. Se añadió metanol (40 ml) seguido de hidróxido de potasio (3,05 g, 46,8 mmol) en metanol (30 ml). Se añadieron cristales de siembra y la mezcla de reacción se agitó a 35°C durante una noche. El producto precipitado se separó por filtración, se lavó con metanol y tolueno y se secó a vacío. Rendimiento: 9,74 g (54%).

## Ejemplo 3

S-5-Metoxi-2-[[*(4*-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal de potasio

Se añadió agua (157,6 µl) a una solución de 5-metoxi-2-[[*(4*-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1H-bencimidazol en tolueno (370 ml; 211,5 g/l) con un contenido de agua de 0,031% (p/p), seguido por adición de D-(-)-tartrato de dietilo (8,55 ml). La solución se calentó a 50°C y se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (7,15 ml) y la mezcla de reacción se dejó a 50°C durante 45 minutos. Se redujo la temperatura a 30°C y se añadió diisopropiletilamina (6,2 ml). Se añadió hidroperóxido de cumeno a una velocidad apropiada para mantener la temperatura entre 28°C y 34°C. La temperatura se elevó a 35°C al cabo de 2 horas y se añadió hidróxido de potasio (24,55 g) en metanol (222 ml). Se filtró la mezcla al cabo de 14 horas y se lavaron los cristales con metanol:tolueno (240 ml; 1:1) y metanol (120 ml) y se secaron. Rendimiento: 79 g (74%), ee > 99,9%.

$[\alpha]_D^{20} = +28,7^\circ$  (c = 1%, agua); Ensayo: 89% es S-5-metoxi-2-[[*(4*-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal de potasio (11% es metanol).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2,23 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,40 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

Los productos de los Ejemplos 2 y 3, se analizaron utilizando difracción en polvo de rayos X como se describe en el Ejemplo 1, y dieron el difractograma representado en la Figura 2 y que se muestra más

## ES 2 195 345 T3

adelante en la Tabla 2. Algunos picos adicionales muy débiles encontrados en el difractograma se han omitido de la Tabla 2.

TABLA 2

5 *Posiciones e intensidades de los picos principales en el difractograma XRP de la sal de potasio de S-omeprazol*

Valor d/Å	Intensidad relativa	Valor d/(Å)	Intensidad relativa
13,6	mf	3,52	m
10,6	md	3,42	d
7,8	m	3,38	d
6,8	m	3,34	m
6,5	m	3,28	d
6,2	d	3,20	m
6,1	m	3,12	d
5,8	f	3,06	d
5,4	m	3,03	d
5,3	d	2,97	d
5,2	d	2,93	md
5,0	md	2,89	d
4,75	m	2,85	m
4,71	d	2,76	d
4,52	d	2,71	md
4,42	d	2,66	md
4,32	d	2,58	d
4,27	m	2,57	d

$$\alpha_1 = 1,54060 \text{ \AA}$$

55

60

# ES 2 195 345 T3

TABLA 2 (Continuación)

Valor d/Å	Intensidad relativa	Valor d/(Å)	Intensidad relativa
3,98	md	2,56	d
3,92	d	2,52	md
3,89	d	2,47	md
3,87	d	2,45	md
3,81	d	2,43	md
3,74	m	2,40	md
3,60	m	2,38	md
3,55	m	2,31	md

Ejemplo 4

*S-5-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal de magnesio*

Se añadió metanol (148 kg) a S - 5 - metoxi - 2 - [[(4 - metoxi - 3,5 - dimetil - 2 - piridinil) - metil]sulfinil] - 1H - bencimidazol, sal de potasio (71 kg, contenido de metanol = 13%). Se añadió MgSO<sub>4</sub> x 7 H<sub>2</sub>O (40 kg) a la mezcla mientras se agitaba. Después de 70 minutos, se filtró la mezcla y el filtrado se lavó con metanol (46 kg). La solución se concentró a un volumen de 100 litros, se añadió acetona (253 kg) y la mezcla resultante se dejó en reposo durante 4 horas. El producto precipitado se separó por filtración y se lavó con acetona y agua. Los cristales húmedos se utilizaron inmediatamente como se describe en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5

*S-5-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal de magnesio dihidratada*

5,0 g del producto húmedo del Ejemplo 4 con un contenido seco aproximado de 74%, se secaron a vacío a 35°C durante una noche para dar 3,58 g (2,68 mmol) de S-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal de magnesio dihidratada, denominado Forma B.

El producto se analizó utilizando difracción en polvo de rayos X como se describe en el Ejemplo, 1, y el análisis dio el difractograma representado en la Figura 3 y dado más adelante en la Tabla 3. Algunos picos adicionales con intensidades bajas encontrados en el difractograma se han omitido de la Tabla 3.

# ES 2 195 345 T3

TABLA 3

Posiciones e intensidades de los picos principales en el difractograma XRP de la sal de magnesio de S-omeprazol dihidratada, Forma B

Valor d/Å	Intensidad Relativa
4,19	m
4,45	m
4,68	m
4,79	f
4,91	f
4,98	f
5,1	m
5,4	f
5,5	m
5,6	m
5,8	m
6,3	m
6,7	f
7,9	m
8,1	f
11,0	m
11,8	m
14,9	mf

50 *Conversión de la sal de magnesio de S-omeprazol dihidratada en la forma trihidratada*

Este material se procesó subsiguientemente para dar S-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal de magnesio trihidratada de acuerdo con el procedimiento descrito para la sustancia húmeda en el Ejemplo 1.

55  
Ejemplo 6

*S-5-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal de magnesio dihidratada*

60 Una solución metanólica de S - 5 - metoxi - 2 - [[(4 - metoxi - 3,5 - dimetil - 2 - piridinil) - metil]sulfinil] - 1H - bencimidazol, sal de magnesio, se preparó como se describe en el Ejemplo 4. Dicha

## ES 2 195 345 T3

solución de S - 5 - metoxi - 2 - [[(4 - metoxi - 3,5 - dimetil - 2 - piridinil) - metil]sulfinil] - 1H - bencimidazol, sal de magnesio (1,86 g) en 5 ml de metanol se concentró por evaporación hasta que quedaron 1,58 ml de metanol. A continuación, se añadió una mezcla de 1,6 ml de agua y 6,32 ml de acetona. La solución se dejó cristalizar durante 26 h a la temperatura ambiente. Los cristales resultantes se separaron por filtración y se secaron a 40°C a presión reducida, dando 1,17 g de S - 5 - metoxi - 2 - [[(4 - metoxi - 3,5 - dimetil - 2 - piridinil) - metil]sulfinil] - 1H - bencimidazol, sal de magnesio dihidratada, denominado forma A.

El producto se analizó utilizando difracción en polvo de rayos X como se describe en el Ejemplo 1 y dio el difractograma representado en la Figura 4 y dado más adelante en la Tabla 4. Algunos picos adicionales con intensidades bajas encontrados en el difractograma se han omitido de la Tabla 4.

TABLA 4

*Posiciones e intensidades de los picos principales en el difractograma XRP de la sal de magnesio de S-omeprazol dihidratada, Forma A*

Valor d/Å	Intensidad Relativa
3,04	f
3,14	f
3,18	m
4,05	f
4,19	f
4,32	m
4,54	f
4,69	mf
5,2	f
5,3	f
5,8	f
6,2	mf
6,6	f
15,5	mf

## ES 2 195 345 T3

### Ejemplo 7

*S-5-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal de magnesio trihidratada*

5

Se disolvieron 22,0 g (29,1 mmol) de S-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal de potasio en 40 ml de agua. La solución se sembró con 0,11 g (0,1 mmol) de S-5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal de magnesio trihidratada. Se añadieron 22 ml (69,6 mmol) de MgSO<sub>4</sub> (acuoso) en un periodo de 3 horas. La suspensión se separó por filtración y el precipitado se sometió a elutriación en agua durante aproximadamente 30 minutos, y los cristales se separaron por filtración y se secaron (35°C, vacío).

10

Rendimiento: 9,15 g (11,6 mmol; 80%). La sustancia tenía una pureza (HPLC): 99,8% área, contenido de Mg: 3,40% (p/p) y ee: 99,8%.

15

El producto se analizó utilizando difracción en polvo de rayos X, y el resultado está de acuerdo con la Figura 1 y la Tabla 1.

### 20 Ejemplo de Referencia A

*S-5-Metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal de magnesio*

(El método utilizado está de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo A del documento WO 96/01623)

25

Se disolvió y se hizo reaccionar magnesio (0,11 g, 4,5 mmol) con metanol (50 ml) a 40°C con una cantidad catalítica de cloruro de metileno. La reacción se efectuó bajo nitrógeno y se acabó al cabo de cinco horas. Se añadió a la temperatura ambiente una mezcla de los dos enantiómeros [90% de (-)-isómero y 10% de (+)-isómero] de 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (2,84 g, 8,2 mmol) a la solución de metóxido de magnesio. La mezcla se agitó durante 12 horas, después de lo cual se añadió una pequeña cantidad de agua (0,1 ml) a fin de precipitar las sales inorgánicas de magnesio. Después de 30 minutos de agitación, estas sales inorgánicas se separaron por filtración y la solución se concentró en un evaporador rotativo. El residuo era ahora una solución metanólica concentrada de la mezcla de enantiómeros (es decir, el compuesto del título contaminado con el (+)-isómero) con una pureza óptica (exceso enantiomérico, e.e.) de 80%. Esta mezcla se diluyó con acetona (100 ml) y, después de agitar a la temperatura ambiente durante 15 minutos, se obtuvo un precipitado blanco. La agitación adicional durante 15 minutos y filtración posterior proporcionó 1,3 g (50%) del compuesto del título como cristales blancos. Se realizaron análisis quirales de los cristales y las aguas madres por cromatografía en una columna analítica quiral. Se encontró que la pureza óptica de los cristales y las aguas madres era 98,4 e.e. y 64,4% e.e., respectivamente. Así pues, la pureza óptica (e.e.) se ha incrementado desde 80% a 98,4% simplemente por cristalización de la sal de Mg a partir de una mezcla de acetona y metanol. El producto era cristalino, como se demostró por difracción de rayos X en polvo, y el contenido de magnesio era 3,44%, como se demostró por espectroscopia de absorción atómica.  $[\alpha]_D^{20} = -131,5^\circ$  (c = 0,5%, metanol).

35

40

45

El producto se analizó utilizando difracción en polvo de rayos X como se describe en el Ejemplo 1 y dio el difractograma representado en la Figura 5 y dado más adelante en la Tabla 5. Algunos picos adicionales muy débiles encontrados en los difractogramas se han omitido de la Tabla 5.

50

55

60

# ES 2 195 345 T3

TABLA 5

*Posiciones e intensidades de los picos principales en el difractograma XRP que se muestra en la Figura 5*

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

Valor $d/\text{Å}$	Intensidad Relativa
2,90	f
3,41	f
3,90	f
4,13	f
4,79	mf
5,00	mf
5,4	mf
5,7	f
6,3	f
6,8	f
7,8	f
8,4	mf
10,8	f
12,2	f
15,1	mf

**REIVINDICACIONES**

1. La sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada.

5 2. La sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** por ser altamente cristalina.

3. La sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** por ser estable.

10 4. La sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** por los picos principales siguientes en su difractograma en polvo de rayos X.

Valor d/Å	Intensidad Relativa
2,67	m
2,79	m
3,27	m
3,52	f
3,82	f
3,96	mf
4,14	m
5,2	m
5,6	m
6,7	mf
6,9	f
8,3	d
16,6	mf

5. Un proceso para la preparación de la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada definido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, proceso que comprende tratar una sal de magnesio de *S*-omeprazol de cualquier otra forma con agua.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende adicionalmente el paso de aislar y secar la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada así obtenida.

7. Un proceso para la preparación de la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, proceso que comprende convertir una sal de potasio de *S*-omeprazol en una sal de magnesio correspondiente de *S*-omeprazol por tratamiento de dicha sal de potasio con una fuente de magnesio en agua.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el cual dicha fuente de magnesio es sulfato de magnesio.

9. Una composición farmacéutica que comprende la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 como ingrediente activo en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos.

55

60

10. El uso de la sal de magnesio de *S*-omeprazol trihidratada definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una condición relacionada con el ácido gástrico.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

---

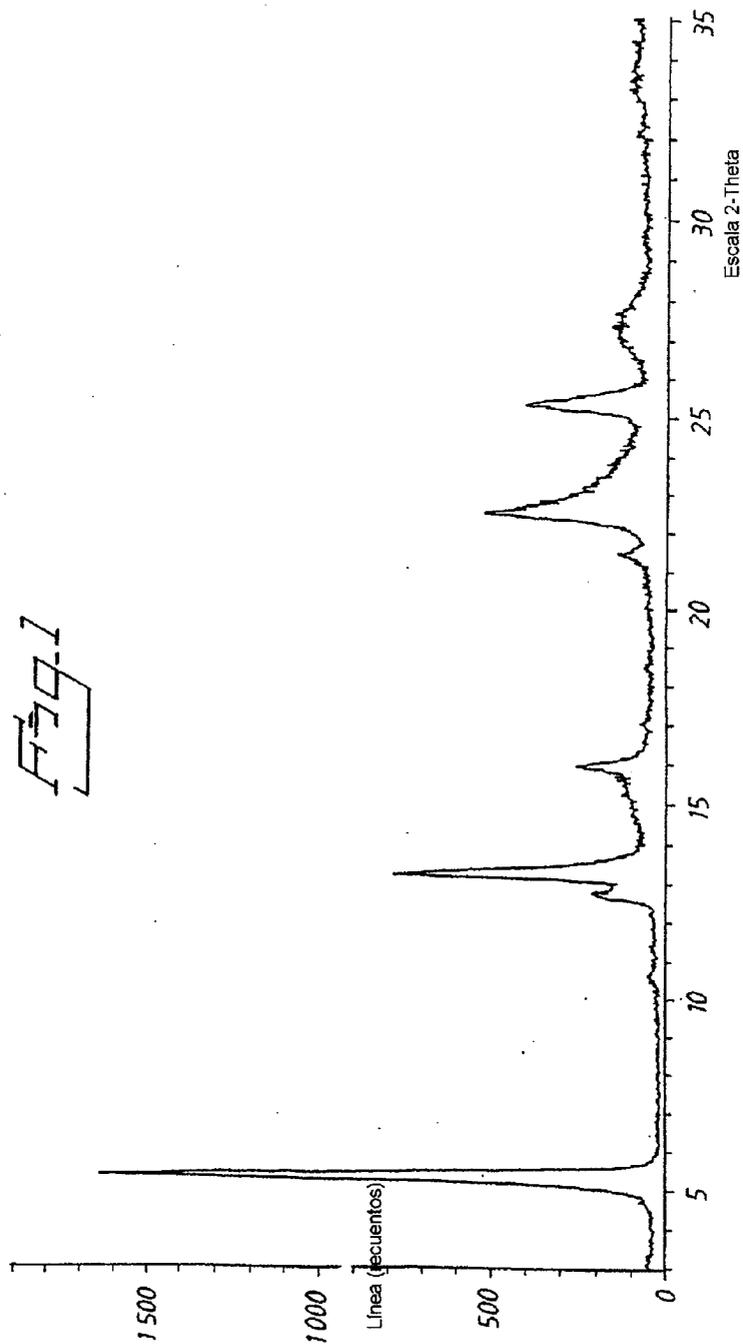
**NOTA INFORMATIVA:** Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

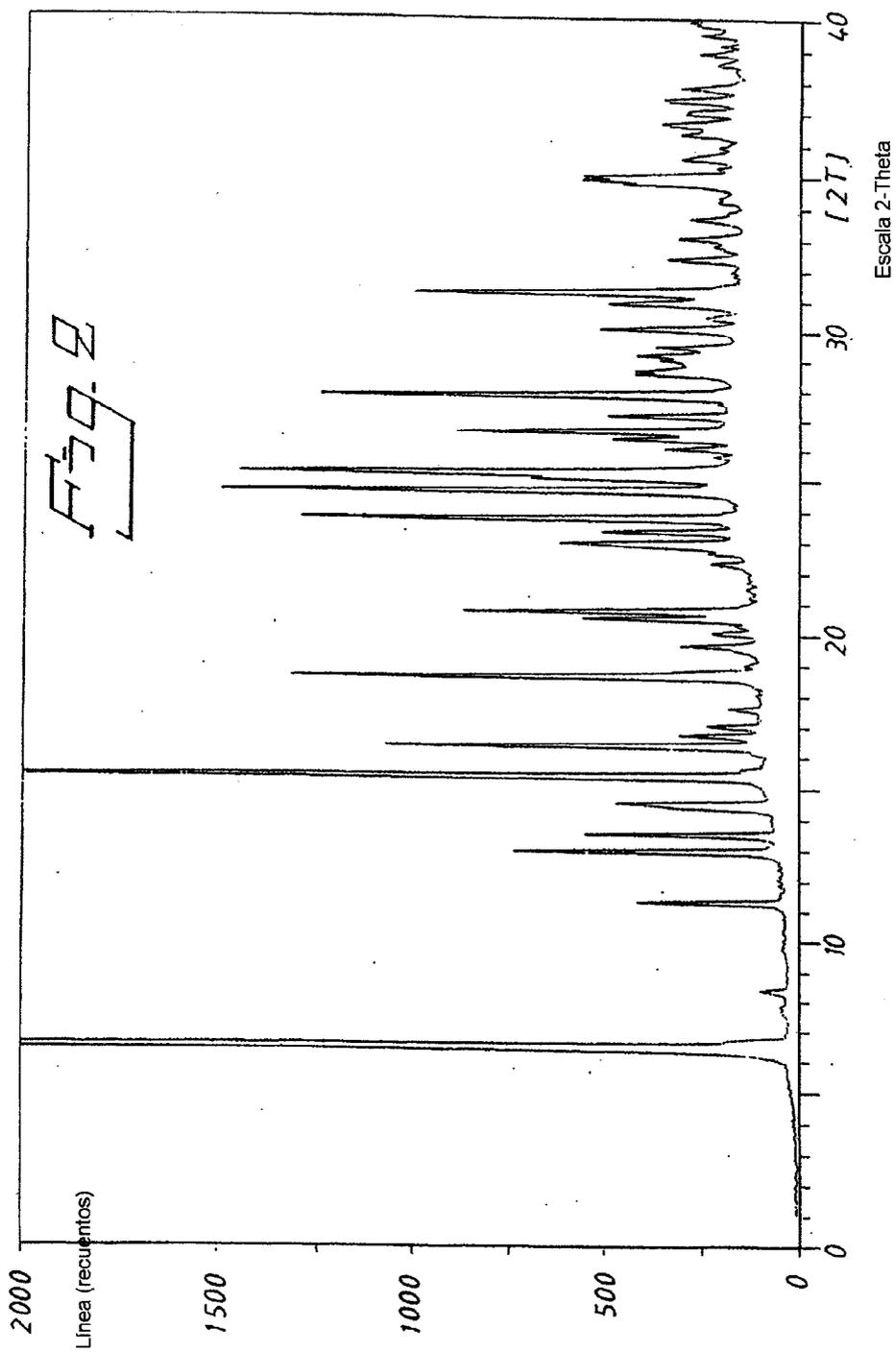
55

60

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.

---





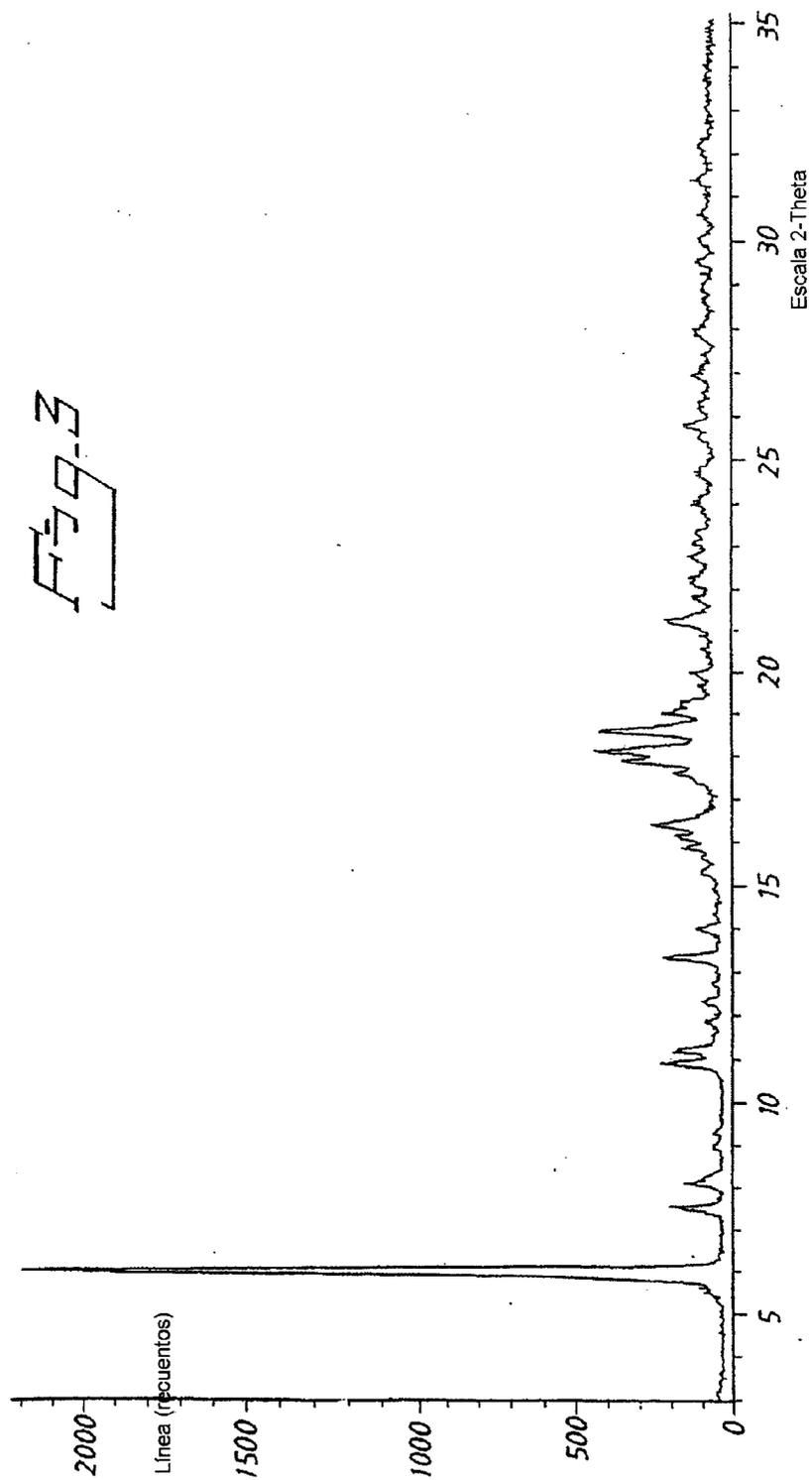


Fig. 4

