



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 405**

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: **00108480 .5**
96 Fecha de presentación : **27.05.1994**
97 Número de publicación de la solicitud: **1020461**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.07.2000**

54 Título: **Sal de magnesio del enantiómero (-) de omeprazol y su uso.**

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, Sverker

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 326 405 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 de magnesio del enantiómero (-) de omeprazol y su uso.

5 **Campo de la invención**

La presente invención está dirigida a nuevos compuestos con alta pureza óptica, su uso en medicina 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-bencimidazol, 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.

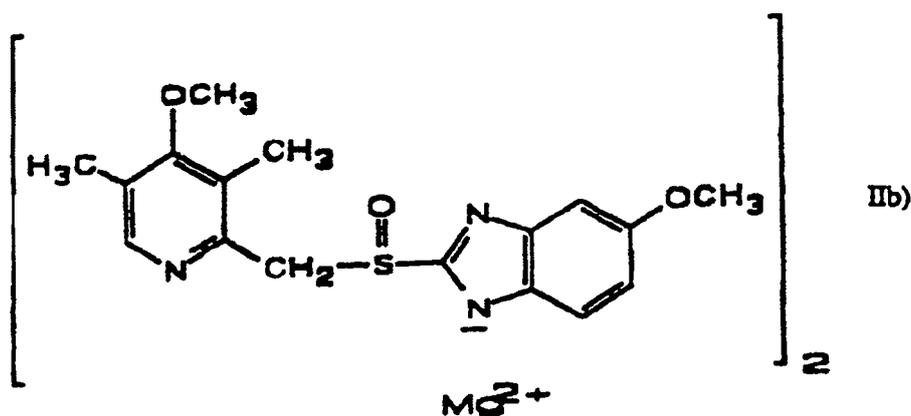
La separación de los enantiómeros de omeprazol en escala analítica se describe, v.g., en J. Chromatography, 532 (1990), 305-19 y en escala preparativa en el documento DE 4035455. La última ha sido realizada por utilización de un éter diastereoisómero que se separa y después de ello se hidroliza en una 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.

40 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas sales de magnesio ópticamente puras de omeprazol de acuerdo con el compuesto IIb



IIb enantiómero (-)

De acuerdo con la invención, se proporciona una sal de magnesio de (-)-omeprazol con una pureza óptica de e.e \geq 99,8%, y el uso de tal sal para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la secreción de ácido gástrico.

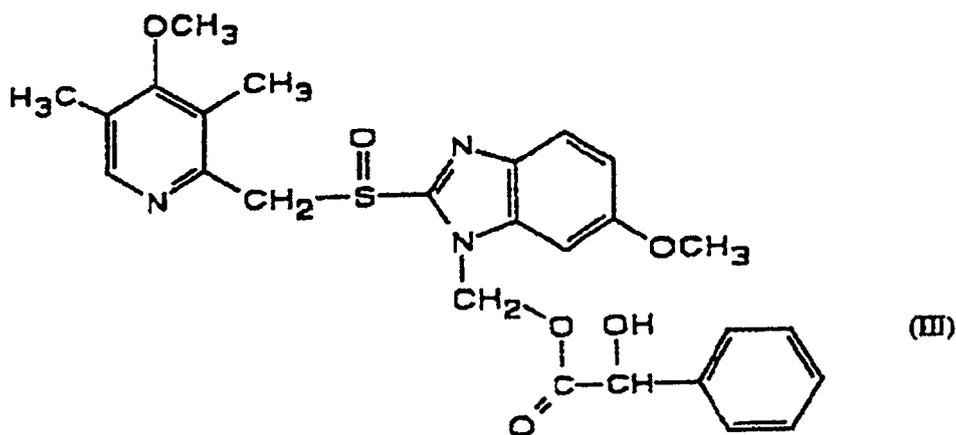
Los enantiómeros individuales de omeprazol se han obtenido únicamente hasta ahora en forma de jarabes y no como productos cristalinos. Por medio del nuevo método específico de acuerdo con un aspecto de la invención para preparar los enantiómeros individuales de omeprazol, se pueden obtener fácilmente 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 también se describe en la presente memoria, y puede utilizarse para obtener los enantiómeros individuales de omeprazol en forma neutra así como sus sales.

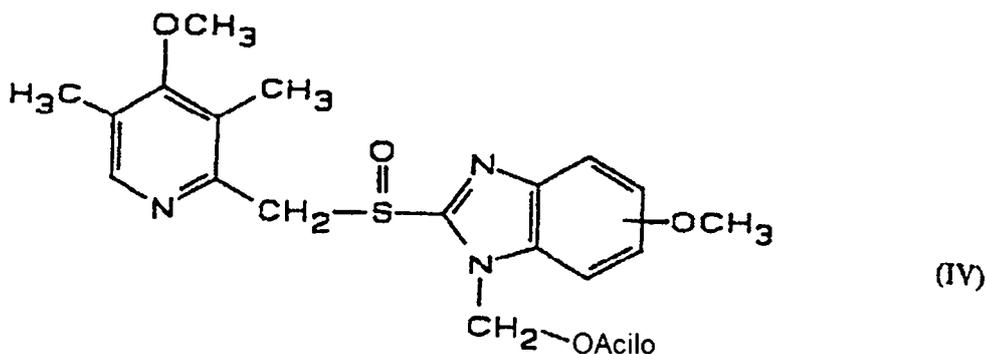
Los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse para inhibir la secreción de ácido gástrico en los mamíferos y en el hombre. En un sentido más general, los compuestos de acuerdo con la invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico y enfermedades 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 antisecretores 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 aquellas 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]-1H-benzimidazol, fórmula IV



en la cual el sustituyente metoxi en el resto benzimidazol se encuentra en posición 5 ó 6, y en la cual el radical Acilo es como se define a continuación, seguido por una solvólisis de cada diastereoisómero separado en una solución alcalina.

ES 2 326 405 T3

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.

- 5 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.

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

- 10 La solvólisis 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.

- 15 Para obtener las sales de Na^+ ópticamente puras, 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.

- 20 Para obtener las sales de Mg^{2+} ópticamente puras de la invención, se tratan sales de Na^+ ópticamente puras con una disolución acuosa de una sal de magnesio inorgánica tal como MgCl_2 , tras lo cual precipitan las sales de Mg^{2+} . Las sales de Mg^{2+} ópticamente puras también se pueden preparar tratando los enantiómeros individuales de omeprazol con una base, tal como $\text{Mg}(\text{OR}^3)_2$, donde R^3 es un grupo alquilo que contiene 1-4 átomos de carbono, en un disolvente no acuoso tal como alcohol (solamente para alcoholatos), p. ej., ROH, o en un éter tal como tetrahidrofurano. De manera análoga, también se pueden preparar sales alcalinas donde el catión es Ca^{2+} usando una disolución acuosa de una sal inorgánica de calcio, tal como CaCl_2 .

- 30 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.

- 40 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.

- 50 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.

- 55 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.

- 60 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.

ES 2 326 405 T3

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.

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

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

A. Se disolvió en agua (3 ml) (+)-5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal sódica, (0,165 g, 0,45 mmol). A esta mezcla se añadieron 2 ml de una disolución acuosa de $MgCl_2 \cdot xH_2O$ (46 mg, 0,23 mmol) gota a gota y el precipitado formado se aisló por centrifugación. Se obtuvieron 85 mg (51%) del producto como un polvo blanco. La pureza óptica (ee) del producto fue 99,9% que era igual o mejor que la pureza óptica del material de partida. La pureza óptica se determinó mediante cromatografía en columna analítica quiral. $[\alpha]_D^{20} = -128,2^\circ$ (c = 1%, metanol).

B. El compuesto de partida del ejemplo 1A, es decir, la (+)-5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, sal sódica, se preparó de la siguiente manera.

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 μ l 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 $\geq 99,8\%$. $[\alpha]_D^{20} = +42,8^\circ$ (c = 0,5%, agua). Los datos de NMR se proporcionan a continuación (1B).

C. El compuesto de partida del ejemplo 1B, es decir el (-)-5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfinil]-1H-bencimidazol, se preparó de la siguiente manera.

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 disolución de 36 mg (0,9 mmol) de hidróxido sódico en 0,45 ml de agua, y tras 10 minutos se evaporó la muestra en un evaporador rotativo. El residuo se repartió entre 15 ml de agua y 15 ml de diclorometano. La disolución orgánica se extrajo con 15 ml de agua y a las disoluciones acuosas combinadas se añadieron 85 μ l (1,4 mmol) de formato de metilo. Tras 15 minutos, la mezcla se extrajo con 3 x 10 ml de diclorometano. La disolución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y después se evaporó. Se obtuvieron 0,12 g (77%) del compuesto del título como un jarabe incoloro. La pureza óptica (e.e.) que se analizó por cromatografía en columna quiral fue 94%. $[\alpha]_D^{20} = -155^\circ$ (c = 0,5%, cloroformo). Los datos de NMR se proporcionan a continuación (1C). La preparación del compuesto de partida del ejemplo 1C se describe en el ejemplo 2B.

ES 2 326 405 T3

Ej.	Disolvente	Datos de RMN δ ppm
5	1B 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).
10	1C 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), \approx 7,0 (b, 1H), \approx 7,5 (b, 1H), 8,19 (s, 1H).

15

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

20

Ejemplo 2

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

30 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 mmol) de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y 6,4 g (42 mmol) 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 mmol) 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.

35

Los datos de NMR se proporcionan a continuación (2A).

40 B. 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

45 Se separaron los diastereoisómeros del compuesto del título de A anterior 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.

50

Los datos de NMR se proporcionan a continuación (2B).

55 Ejemplo 3

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

60 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 mmol) de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, 15,4 g (101 mmol) 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 2A. La recristalización en 100 ml de acetonitrilo proporcionó 21,3 g, es decir 41% del compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros.

65

Los datos de NMR se proporcionan a continuación (3A).

ES 2 326 405 T3

B. 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

5 Se separaron los diastereoisómeros del compuesto del título de A anterior utilizando cromatografía en fase inversa (HPLC) del mismo modo que en el Ejemplo 2B, 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 2B. Utilizando 2,1 g de la mezcla de diastereoisómeros, se obtuvo el isómero más hidrófilo, 760 mg, en estado puro como un jarabe incoloro.

10 Los datos de NMR se proporcionan a continuación (3B).

	<u>Ej.</u>	<u>Disolvente</u>	<u>Datos de RMN δ ppm</u>
15	2A	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), 20 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), 25 7,37 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).
30	2B	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), 35 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).
40	3A	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), 45 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), 50 7,37 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,97 (s, 1H).
55	3B	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, 60 3H), 7,37 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,97 (s, 1H).

Estabilidad frente a la racemización a valores diferentes de pH

65 La estabilidad del compuesto ópticamente puro 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)

ES 2 326 405 T3

metil]sulfinil]-1H-bencimidazol 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.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 326 405 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de una sal magnésica de (-)-5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol ((-)-omeprazol) con una pureza óptica de exceso enantiomérico (e.e.) $\geq 99,8\%$ para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la secreción de ácido gástrico.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal es cristalina.
- 10 3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad relacionada con el ácido gástrico y/o una enfermedad inflamatoria gastrointestinal.
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la enfermedad es una úlcera gástrica, una úlcera duodenal, reflujo esofágico o gastritis.
- 15 5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la enfermedad es reflujo esofágico.
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que el paciente está sometido a una terapia con NSAID, tiene un gastrinoma y/o tiene una hemorragia gastrointestinal superior aguda.
- 20 7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que el medicamento es para el tratamiento de un paciente en una situación de cuidados intensivos y/o va a usarse de forma pre- y postoperatoria para prevenir la aspiración de ácido y la formación de úlceras por estrés.
- 25 8. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que el medicamento se usa en el tratamiento de una infección por *Helicobacter*.
9. Una sal magnésica de (-)-5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol ((-)-omeprazol) con una pureza óptica de exceso enantiomérico (e.e.) $\geq 99,8\%$.
- 30 10. Una sal de acuerdo con la reivindicación 9 para usar en terapia.
11. Una sal de acuerdo con la reivindicación 10, para usar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8.
- 35 12. Una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que es cristalina.
13. Una composición farmacéutica de una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65