

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 493 639**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

C07D 235/28 (2006.01)

C07D 213/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2008** **E 08828432 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014** **EP 2185543**

54 Título: **Procedimiento de desdoblamiento óptico de sales del omeprazol**

30 Prioridad:

29.08.2007 FR 0706058

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

12.09.2014

73 Titular/es:

**UNIVERSITE DE ROUEN (100.0%)
1, RUE THOMAS BECKET
76821 MONT-SAINT-AIGNAN CEDEX, FR**

72 Inventor/es:

**COQUEREL, GÉRARD;
TAUVEL, GUILLAUME y
PETIT, MARIE-NOELLE**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 493 639 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de desdoblamiento óptico de sales del omeprazol

5 Sector de la técnica

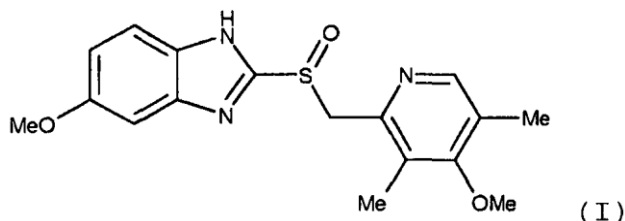
La presente invención se relaciona con el campo del desdoblamiento de compuestos quirales existentes en forma de dos antípodas ópticas (enantiómeros), como el omeprazol.

10 La invención permite, a partir de la mezcla racémica, separar el enantiómero puro (S) (-) omeprazol (esomeprazol), de nomenclatura química 5-metoxi-2-[(S)-[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfonil]-1H-benzimidazol y sus sales alcalinas farmacéuticamente aceptables.

15 Muy especialmente, la presente invención se relaciona con el desdoblamiento de las sales de potasio del omeprazol racémico por cristalización preferente, y especialmente por el procedimiento AS3PC (cristalización preferente politérmica programada y autosembrada).

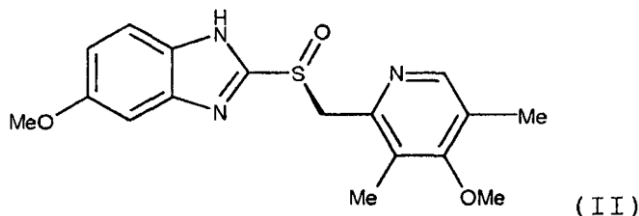
Estado de la técnica

20 El omeprazol racémico está representado por la fórmula general (I) siguiente:

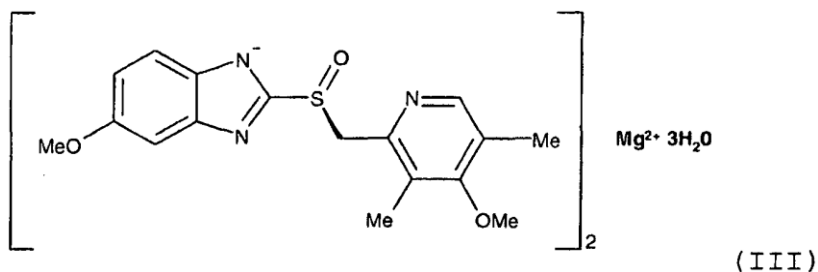


25 La invención se relaciona tanto con el omeprazol de la fórmula (I) anterior como con su forma tautomérica, e igualmente en lo que concierne a sus sales y enantiómeros indicados a continuación.

El enantiómero puro (S) omeprazol (esomeprazol) está representado por la fórmula general (II) siguiente:



30 Este enantiómero puro está comercializado como medicamento en forma de la sal de magnesio del (S) omeprazol trihidrato, de denominación Nexium®, representada por la fórmula general (III) siguiente:



35 Se puede recordar que la sal de magnesio del enantiómero (S) del omeprazol es el primer inhibidor de la bomba de protones (IBP) desarrollado y comercializado en forma de enantiómero puro. El omeprazol racémico y el esomeprazol son empleados como antiulcerosos gástricos y/o duodenales. Pueden ser utilizados en la prevención y el tratamiento de trastornos gastrointestinales, del reflujo gastroesofágico, de las hemorragias digestivas y de las dispepsias. Además, el (S) omeprazol puede ser útil en el tratamiento de la psoriasis y en el tratamiento de las infecciones por la bacteria *Helicobacter pylori* y de las patologías relacionadas.

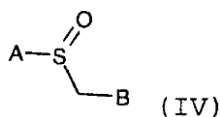
40

El omeprazol y sus enantiómeros pertenecen a la clase química de los prazoles que tienen un núcleo de bencimidazol o de imidazopiridina. Entre los numerosos prazoles comercializados o en curso de desarrollo clínico, se pueden citar: el laprazol, el lansoprazol, el leminoprazol, el pantoprazol y el rabeprazol/pariprazol en su forma racémica y/o enantiomérica pura.

Estos prazoles, y más en particular sus sales alcalinas o alcalinotérreas correspondientes, son utilizados como inhibidores de la secreción gástrica ácida, y como tales en los tratamientos.

Son sulfóxidos quirales cuyo átomo de azufre ligado, por una parte, a un átomo de oxígeno y, por otra, a substituyentes cicloheteroaromáticos A y metilencicloheteroaromáticos B diferentes, constituye el centro estereogénico.

Pueden ser representados por la fórmula general IV siguiente:



El paso del omeprazol (compuesto racémico) al esomeprazol (enantiómero puro *levógiro* (-) de configuración absoluta (S)), constituyó, para esta clase de compuestos farmacéuticos IBP, el primer «chiral switching». Se vio que este compuesto en su forma racémica y cada uno de sus enantiómeros pueden presentar propiedades farmacológicas y farmacocinéticas diferentes.

El omeprazol (compuesto racémico) fue descrito por primera vez en la patente EP 0.005.129 y algunas de sus sales alcalinas en las patentes EP 124.495 y EE.UU. 4.738.974.

Las sales alcalinas y alcalinotérreas, y más particularmente la sal de magnesio, del omeprazol, y las de otros prazoles IBP, mostraron ser estables, y algunas de ellas no higroscópicas.

Un gran número de documentos de la técnica anterior describen la preparación del esomeprazol y de sus sales alcalinas y alcalinotérreas.

En general, estos documentos describen procedimientos clásicos que pueden ser clasificados según los procedimientos puestos en juego:

Erlandsson P. y col. publicaron el primer desdoblamiento del omeprazol racémico realizado por cromatografía en fase quiral en J. Chromatogr., 1990, 532, 305-319.

Las solicitudes de patente DE 40 35 455 y WO 94/27988 describen el desdoblamiento del omeprazol racémico y de prazoles similares de tipo piridinilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles por cristalización fraccionada de sales diastereoméricas y/o separación cromatográfica en fase invertida de éteres diastereoméricos covalentes de tipo N-aciloximetilo quirales ligados al átomo de nitrógeno N libre del anillo de bencimidazol, seguidas de hidrólisis básica.

La solicitud de patente EE.UU. 2006/0089386 describe el desdoblamiento del omeprazol racémico con ayuda del (S) cloruro de alcanforsulfonilo por formación de diastereómeros covalentes separados por cristalización fraccionada seguida de hidrólisis básica, para obtener el (S) omeprazol > 99% ee.

La solicitud de patente WO 96/01623 describe la formación de las sales de magnesio de los enantiómeros (R) y (S) omeprazol de exceso enantiomérico del 99% ee y de forma cristalina I.

La solicitud de patente WO 96/17077 describe un procedimiento de biorreducción estereoselectiva del sulfóxido (omeprazol racémico) al sulfuro (tioéter) correspondiente con la ayuda microorganismos, tales como *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* o *Proteus vulgaris*, que contienen la enzima DMSO reductasa, o con la ayuda de esta enzima purificada. Esta biorreducción enantioselectiva deja al omeprazol muy enriquecido en enantiómero (+), con un exceso enantiomérico del 99% ee. El enantiómero (-) es obtenido con un 70% ee.

La solicitud de patente WO 96/17076 describe un procedimiento de biooxidación estereoselectiva del sulfuro (tioéter), precursor del omeprazol, en presencia de microorganismos, tales como *Penicillium frequentans*, *Brevibacterium paraffinolyticum* o *Mycobacterium sp.*, para obtener el enantiómero (S) omeprazol de 99% ee.

La solicitud de patente WO 96/02535 describe la síntesis asimétrica que utiliza la oxidación asimétrica del sulfuro proquiral con ayuda del sistema catalítico $\text{Ti}(\text{O-isoPr})_4/\text{dietil-D-tartrato}/\text{H}_2\text{O}$ en presencia de hidroperóxido de cumeno, de base orgánica amina terciaria y de solvente orgánico, tal como el tolueno, seguida de formación *in situ* de las sales de sodio correspondientes. Este procedimiento catalítico permite obtener sulfóxidos quirales,

especialmente la sal de sodio del (S) omeprazol de 99% ee.

La solicitud de patente WO 2006/040635 describe la síntesis enantioselectiva de piridinilmetilsulfonilbencimidazoles por oxidación catalítica de los derivados sulfuro proquirales, los correspondientes precursores, con la ayuda del mismo sistema catalítico, $\text{Ti}(\text{O-isoPr})_4/\text{dietil-D-tartrato}/\text{H}_2\text{O}$, hidroperóxido de cumeno y base orgánica amina terciaria sin adición de solvente orgánico, para obtener el enantiómero (S) omeprazol y sus sales alcalinas y alcalinotérreas, especialmente de magnesio.

La solicitud de patente WO 03/089408 describe la síntesis asimétrica del (S) omeprazol por oxidación enantioselectiva catalítica del sulfuro proquiral precursor con la ayuda de un ligando quiral monodentado de tipo éster metílico del ácido L-mandélico, en presencia de hidroperóxido de cumeno y de $\text{Ti}(\text{O-isoPr})_4/\text{H}_2\text{O}$, y la preparación *in situ* de la sal de sodio correspondiente de 99% ee.

La solicitud de patente WO 98/28294 describe la preparación del (S) omeprazol sólido en forma amorfa y en forma cristalina (designada como forma A) o parcialmente cristalina (designada como forma B).

La solicitud de patente WO 98/54171 describe la formación de las sales de magnesio de los enantiómeros (S) y (R) del omeprazol dihidrato en las formas cristalinas A y B y del trihidrato. Esta patente describe también la formación de las sales de potasio de los enantiómeros (S) y (R) del omeprazol.

La solicitud de patente WO 00/44744 describe la formación de una nueva sal de potasio del (S) omeprazol hidrato de forma B.

La solicitud de patente WO 2004/002982 describe la separación del omeprazol racémico en sus enantiómeros puros por formación de sales diastereoméricas a partir de la sal de sodio del omeprazol racémico en presencia del agente de coordinación dietil-D-tartrato/ $\text{Ti}(\text{iso-Pr})_4$ en acetona y acomplejación con la ayuda del ácido L-mandélico.

La cristalización selectiva del diastereómero que comprende el (S) omeprazol, seguida de una hidrólisis básica, da la sal de magnesio de (S) omeprazol trihidrato de 99% ee. La formación del dihidrato correspondiente es obtenida por secado controlado.

La solicitud de patente WO 2004/046134 describe la preparación de la sal de magnesio del (S) omeprazol trihidrato de forma cristalina II a partir de la forma amorfa de la misma sal.

La solicitud de patente WO 97/02261 (EP 1.498.416) describe el enriquecimiento enantiomérico de mezclas de enantiómeros (S)/(R) de omeprazol por precipitación selectiva del compuesto racémico correspondiente en un solvente de tipo acetona o acetonitrilo. El filtrado tras evaporación da el (S) omeprazol de 98-99% ee.

En J. Phys. IV, 2004, 113, 11-15, Coquerel G. presenta la base lógica que sostiene la formación del anticonglomerado (correspondiente al omeprazol racémico) y su cristalización con ayuda de los diagramas de fases binarias (véase la Fig. 5b de esta publicación).

La solicitud de patente WO 2004/089935 describe la preparación de una nueva forma cristalina de la sal de magnesio del (S) omeprazol trihidrato, denominada HI, y el acceso a la sal de magnesio del (S) omeprazol hemihidrato y del (S) omeprazol monohidrato, cada una caracterizada por diagramas de difracción X sobre polvo.

La solicitud de patente WO 2006/001753 describe la preparación del (S) omeprazol y de las sales de sodio obtenidas en formas cristalinas identificadas como C, E y H a partir de la sal de potasio precursora correspondiente tratada en medio básico.

La solicitud de patente WO 2006/003163 describe la preparación de nuevas formas cristalinas de (S) omeprazol solvato de metanol, caracterizadas por diagramas de difracción X sobre polvo.

La solicitud de patente WO 2006/134605 describe la formación del (S) omeprazol hidrato amorfo y su transformación en anhidro por resuspensión en un solvente orgánico y filtración.

La solicitud de patente WO 2004/076440 describe las formas I y II del (S) omeprazol y sus hidratos.

La solicitud de patente WO 2004/020436 describe hidratos amorfos de la sal de magnesio del (S) omeprazol y su preparación.

La solicitud de patente WO 2007/031845 describe la preparación de la sal de magnesio del (S) omeprazol trihidrato en dos nuevas formas cristalinas polimorfas G1 y G2, así como la preparación de una forma amorfa correspondiente.

La solicitud de patente WO 2007/049914 describe la formación de una sal de estroncio del (S) omeprazol

tetrahidrato en una forma cristalina A y una forma amorfa.

En Tetrahedron: Asymmetry, 2000, 11, 1729-1732, Deng J. y col. describen el desdoblamiento del omeprazol racémico por formación de complejos de inclusión con ayuda del (S)-(-)-2,2'-dihidroxi-1-1'-binaftilo (BINOL), seguida de cristalización y de separación cromatográfica, para obtener el (S) omeprazol de 99% ee.

La solicitud de patente WO2007/074099 describe el desdoblamiento del omeprazol racémico por formación de complejos de inclusión con ayuda del ligando quiral (S)-1,1,6-trifenil-1,2-etanodiol. Del complejo formado por (S) omeprazol y 2 equivalentes de ligando quiral, se recupera el (S) omeprazol cristalizado de 99% ee.

Si algunos de estos procedimientos son utilizados en el plano industrial, la evolución de la reglamentación, especialmente a propósito de la seguridad y de la calidad de los productos farmacéuticos, así como el impacto económico de las decisiones de los organismos oficiales de sanidad hacia un mejor control de los costes de los tratamientos, imponen el desarrollo y la optimización de nuevos métodos de preparación del enantiómero (S) omeprazol y de sus sales de interés farmacéutico.

Entre los procedimientos existentes descritos en las patentes anteriores, se pueden citar, de manera no exhaustiva, un conjunto de inconvenientes habitualmente encontrados y directamente ligados a la utilización de estos procedimientos. En un único y mismo procedimiento, se pueden encontrar varios de estos inconvenientes:

- En el caso de la síntesis asimétrica catalítica que utiliza catalizadores de tipo $\text{Ti}(\text{O-isoPr})_4$, trióxido de vanadio o acetilacetato de tungsteno, la presencia de metales pesados residuales.
- La formación de la sulfona correspondiente a la oxidación completa del átomo de azufre, que se puede obtener hasta en un 40% con respecto al (S) omeprazol y es difícilmente separable por cromatografía o recristalización.
- La necesidad de pasar por una etapa de separación cromatográfica y de purificación enantiomérica por recristalización cuando los métodos de síntesis asimétrica proporcionan el (S) omeprazol con una pureza química < 90% y con una pureza enantiomérica < 95% ee.
- La utilización de un método de separación/purificación cromatográfica por HPLC en fase quiral para los métodos cromatográficos directos sin utilización de diastereómeros covalentes o sales.
- En caso de pureza estructural insuficiente (Coquerel G., The 'structural purity' of molecular solids - An elusive concept ?, Chem. Eng. Process 2006, 45, 857-862) cuando el enantiómero obtenido en su forma neutra o en forma de sal alcalina o alcalinotérrea, especialmente de sal de magnesio, es una mezcla de formas, de hidratos y/o de solvatos de estabilidades diferentes.
- La eliminación de microorganismos y de enzimas residuales en el caso de las biotransformaciones.

Objeto de la invención

La presente invención tiene precisamente como fin ofrecer un método de preparación del enantiómero puro (S) omeprazol que no presenta los inconvenientes antes descritos.

Se alcanza este objetivo gracias a la aplicación del procedimiento de cristalización preferente al omeprazol racémico en forma de sal. Así, la invención se relaciona muy en particular con la aplicación a sales de potasio del omeprazol racémico del desdoblamiento por cristalización preferente en cada uno de sus enantiómeros, lo que permite obtener el eutómero (S) omeprazol en una forma enantiomérica y químicamente pura.

En particular, el procedimiento de cristalización preferente AS3PC ha sido objeto de un desarrollo del todo original que excluye la utilización exigente de gérmenes de cristalización. Este procedimiento está descrito, por ejemplo, en las patentes y solicitudes de patente siguientes: FR 2.710.337, WO 95/08522, EP 0.720.595 y EE.UU. 6.022.409, y en «G. Coquerel, Preferential Crystallization in Topic in Current Chemistry, Novel Optical Resolution Technologies, Springer, Berlin-Heidelberg, Eds. K. Sakai, N. Hirayama y R. Tamura, 2007, 269, 1-51». Este procedimiento es designado como «AS3PC» por "Auto-Seeded Programmed Polythermic Preferential Crystallization".

Los procedimientos de cristalización preferente se basan en la cristalización alternada de los dos enantiómeros (R) y (S) de una misma especie química racémica que cristaliza en forma de conglomerado, en un medio que puede ser un solvente o una mezcla de solventes o un conjunto de constituyentes que incluye el o los solventes, y ello para una gama dada de temperatura ΔT . En esta gama de temperatura, esta mezcla racémica, en equilibrio termodinámico con su solución saturada, está constituida por dos tipos de cristales que no contienen cada uno más que moléculas de la misma configuración absoluta. Cada enantiómero puede incorporar moléculas de solvente (solvatos) y/o de agua (hidratos).

El conocimiento de estos equilibrios heterogéneos enantiómero (R) - enantiómero (S) - medio proporciona datos aprovechables para realizar un desdoblamiento eficaz por cristalización preferente.

Los estudios realizados por la Solicitante muestran que el omeprazol racémico no es un conglomerado. Ello significa que no se puede aplicar el procedimiento de cristalización preferente AS3PC o cualquier otro procedimiento de

cristalización preferente. Lo mismo ocurre para las sales de sodio y de magnesio.

Por el contrario, de manera totalmente inesperada, la Solicitante vio que las sales de potasio del omeprazol racémico en forma de solvatos de etanol o de etilenglicol son conglomerados sin solución sólida detectable. El dominio eventual de miscibilidad en el estado sólido sería inferior al 1%, como se ilustra en la figura 1.

Así, de manera sorprendente, las sales de potasio del omeprazol racémico, de una mezcla enriquecida en el enantiómero (S) del omeprazol o del enantiómero puro (S) omeprazol son estables en presencia de un exceso de potasa en las mezclas de solventes alcohol-alcohol o alcohol-agua o en alcohol puro. En estas condiciones de concentración y de temperatura, estas sales de potasio presentan una solubilidad no congruente (G. Coquerel en «Preferential Crystallization, en Topic in Current Chemistry, Novel Optical Resolution Technologies, Springer, Berlin-Heidelberg, Eds. K. Sakai, N. Hirayama y R. Tamura, 2007, 269, 1-51»). Ello significa que, para obtener cuantitativamente esta sal de exceso enantiomérico superior al 99% ee, es necesario trabajar en medio alcohólico con un exceso de potasa.

Así, la invención se relaciona con un procedimiento de desdoblamiento del omeprazol racémico, caracterizado por que se transforma el omeprazol racémico en su sal de potasio en forma de solvato en presencia de un exceso de base mineral fuente de potasio, presentándose dicha sal de potasio del omeprazol racémico en forma de solvato en la forma de conglomerados cuyos dominios de solución sólida parcial, si existen, son inferiores al 1%, y luego por que se desdoblan dichos conglomerados por cristalización preferente para separar los dos enantiómeros (S) y (R) de dicha sal de potasio del omeprazol.

En el procedimiento anterior, se selecciona el solvato de la sal de potasio del omeprazol racémico entre el solvato de etanol o el solvato de etilenglicol o una mezcla de éstos.

El desdoblamiento de los conglomerados según la invención es realizado por cristalización preferente sembrada o autosembrada.

Descripción detallada de la invención

Un primer modo de realización de la invención es un procedimiento de desdoblamiento por cristalización preferente no autosembrada (es decir, sembrada) de una sal del omeprazol racémico; este procedimiento comprende las etapas siguientes:

- a) se prepara una primera solución homogénea compuesta por la mezcla racémica en forma de conglomerado y por un exceso del primer enantiómero que se ha de recuperar en forma de solvato de la sal de potasio del (X) omeprazol, designado como X-K-solvato, donde X representa el enantiómero (R) o (S), y por un medio, donde el punto figurativo I (figura 2), definido por las variables concentración y temperatura T_1 ($T_1 > T_{HOMO}$), se sitúa en el dominio monofásico compuesto por la solución subsaturada;
- b) se aplica una ley de programación de enfriamiento a la mezcla monofásica;
- c) cuando la mezcla alcanza una temperatura inferior a la temperatura T_{HOMO} , se siembra la solución con gérmenes enantioméricamente puros del primer enantiómero X-K-solvato que se ha de recuperar;
- d) se adapta durante toda la duración del crecimiento cristalino una velocidad de agitación ligeramente creciente en función del tiempo, de forma que ésta sea lo suficientemente lenta como para favorecer un crecimiento del primer enantiómero X-K-solvato;
- e) se recogen los cristales del primer enantiómero X-K-solvato;
- f) se añade a los licores madre la misma masa de mezcla racémica que la masa de la recogida realizada en la etapa anterior y se lleva el nuevo conjunto a la temperatura T_1 ($T_1 > T_{HOMO}$), situándose el punto I' en el dominio monofásico (este punto I' corresponde al simétrico del punto I con respecto al plano de composición equimolar o equimásica en los dos enantiómeros);
- g) se aplica la misma ley de programación de enfriamiento que en la etapa (b) a la mezcla monofásica preparada en la etapa (f) que contiene el segundo enantiómero, de forma que los licores madre conservan una baja sobresaturación durante la cristalización con el fin de favorecer el crecimiento del segundo enantiómero X-K-solvato durante la siembra;
- h) cuando la mezcla alcanza una temperatura inferior a la temperatura T_{HOMO} , se siembra la solución con gérmenes enantioméricamente puros del segundo enantiómero X-K-solvato;
- i) se adapta durante toda la duración del crecimiento cristalino de la etapa anterior una velocidad de agitación ligeramente creciente en función del tiempo, de forma que ésta sea suficientemente lenta como para favorecer el crecimiento de este segundo enantiómero X-K-solvato;
- j) se recogen los cristales del segundo enantiómero X-K-solvato;
- k) se añade a los licores madre la misma masa de mezcla racémica que la masa de la recogida realizada en la etapa anterior, para obtener una solución cuya composición es idéntica a la de la solución inicial;
- l) se repiten las etapas (a) a (k) para obtener sucesivamente uno y luego otro de los dos enantiómeros.

En la etapa (a) del procedimiento anterior, el medio está constituido por un solvente alcohólico o mezcla de

solventes alcohólicos, agua y un exceso de potasa.

Según un segundo modo de realización de la invención, el procedimiento de desdoblamiento de los conglomerados puede ser realizado por cristalización preferente, y muy particularmente por el procedimiento AS3PC, «Auto-Seeded Programmed Polythermic Preferential Crystallization». Así, un procedimiento de desdoblamiento AS3PC de una sal del omeprazol racémico según la invención comprende las etapas siguientes:

a) se prepara un primer conjunto compuesto por la mezcla racémica en forma de conglomerado, por el primer enantiómero que se ha de recuperar, en forma de solvato de la sal de potasio del (X) omeprazol, designado como X-K-solvato, donde X representa el enantiómero (R) o (S), y por un medio, donde el punto figurativo E (figura 2bis), definido por las variables concentración y temperatura T_B , se sitúa en el dominio bifásico compuesto por cristales de X-K-solvato y por su solución saturada (este punto E' corresponde al simétrico del punto E con respecto al plano de composición equimolar o equimásica en los dos enantiómeros);

b) se aplica una ley de programación de enfriamiento a la mezcla bifásica, de tal forma que los licores madre conservan una baja sobresaturación que favorece el crecimiento del primer enantiómero X-K-solvato presente en forma de cristales, impidiendo la nucleación espontánea del segundo enantiómero X-K-solvato disuelto en la solución;

c) se adapta durante toda la duración del crecimiento cristalino una velocidad de agitación ligeramente creciente en función del tiempo, de forma que ésta sea lo suficientemente lenta como para favorecer un crecimiento del primer enantiómero X-K-solvato, evitando generar una nucleación no controlada y el desgaste de cristales;

d) se recogen los cristales del primer enantiómero X-K-solvato;

e) se añade a los licores madre la misma masa de mezcla racémica que la masa de la recogida realizada en la etapa anterior y se lleva el nuevo conjunto a la temperatura T_B , situándose el punto E' en el dominio bifásico del segundo enantiómero X-K-solvato en exceso, en equilibrio con su solución saturada;

f) se aplica la misma ley de programación de enfriamiento que en la etapa (b) a la mezcla bifásica preparada en la etapa (e) que contiene el segundo enantiómero X-K-solvato, de tal forma que los licores madre conservan una baja sobresaturación durante la cristalización con el fin de favorecer el crecimiento del segundo enantiómero X-K-solvato presente en forma de cristales, evitando la nucleación espontánea del primer enantiómero X-K-solvato presente en la solución;

g) se adapta durante toda la duración del crecimiento cristalino de la etapa anterior una velocidad de agitación ligeramente creciente en función del tiempo, de tal forma que ésta sea lo suficientemente lenta como para favorecer el crecimiento de este segundo enantiómero X-K-solvato, evitando generar una nucleación no controlada y el desgaste de cristales;

h) se recogen los cristales del segundo enantiómero X-K-solvato;

i) se añade a los licores madre la misma masa de mezcla racémica que la masa de la recogida realizada en la etapa anterior, para obtener un conjunto cuya composición es idéntica a la del conjunto E inicial;

j) se repiten las etapas (a) a (i) para obtener sucesivamente uno y luego otro de los dos enantiómeros.

En la etapa (a) del procedimiento anterior, el medio está constituido por un solvente alcohólico o una mezcla de solventes alcohólicos, agua y un exceso de potasa.

El procedimiento de la invención en sus diversas formas de realización es simple, económico y fácil; no necesita la utilización de intermediarios quirales de tipo orgánico u organometálico y/o de agentes de desdoblamiento utilizados en forma de sales o de diastereómeros covalentes o de microorganismos apropiados.

En el medio, el solvente o la mezcla de solventes es de tipo alcohólico y es preferiblemente seleccionado entre el etanol o el etilenglicol, puro o en presencia de agua con un exceso de potasa.

Ventajosamente, en el procedimiento de la invención, la mezcla racémica, mezcla equimolar de los enantiómeros, en el medio utilizado es, para el intervalo de temperatura T_B - T_F o T_{HOMO} - T_F , un conglomerado.

Según una característica útil, la mezcla que se ha de desdoblar es estable en este medio y en la gama de temperatura utilizada entre T_B y T_F o T_{HOMO} - T_F .

En el procedimiento de la invención, la temperatura T_L corresponde a la temperatura de disolución de la mezcla racémica sola, la temperatura T_{HOMO} corresponde a la temperatura de homogeneización de la solución enriquecida en uno de los enantiómeros, la temperatura T_I corresponde a la temperatura inicial del procedimiento de cristalización preferente sembrada, de tal forma que $T_I > T_{HOMO}$, y la temperatura T_B corresponde a la temperatura inicial del procedimiento de cristalización preferente AS3PC, de tal forma que $T_L < T_B < T_{HOMO}$. El conocimiento de las capacidades de sobresaturación de las soluciones entre T_L y T_F es igualmente útil, según la cinética de enfriamiento. El tiempo de aparición de los cristales por nucleación primaria en la solución racémica L (cf. figuras 1, 2, 2bis y 3) homogénea, enfriada a partir de una temperatura ligeramente superior a T_L con la misma cinética, da una indicación sobre la capacidad de sobresaturación tolerada por el conglomerado en estas condiciones experimentales.

En el procedimiento de la invención, hay que conocer también la cinética de disolución de una masa conocida de mezcla racémica (de granulometría dada) dispersa en la solución a la temperatura T_B .

En el procedimiento de la invención, los sistemas utilizados (etapa (a)) son seleccionados entre:

- sistemas quaternarios [K_2O - EtOH - H_2O - (-) omeprazol - (+) omeprazol] y [K_2O - Etilenglicol - H_2O - (-) omeprazol - (+) omeprazol];
- un sistema senario [K_2O - EtOH - Etilenglicol - H_2O - (-) omeprazol - (+) omeprazol];
- sistemas ternarios, por asimilación de los sistemas quaternarios a sistemas ternarios que comprenden los constituyentes: alcohol(es) (etanol y/o etilenglicol), agua y exceso de potasa en el medio.

Para el sistema senario, esta simplificación no es posible, pero se podrán considerar sistemas ternarios yuxtapuestos que den lugar a una cocrystalización preferente.

La determinación de las diferentes formas cristalinas o amorfas es obtenida con ayuda de un método analítico, tal como la difracción de los rayos X sobre polvo (XRPD). Este método bien conocido por el experto en la técnica es capaz de producir un análisis cualitativo de las formas eventualmente presentes en una misma muestra sólida, excepto para las fases amorfas.

El desdoblamiento por cristalización preferente fue estudiado sistemáticamente en etanol y en mezclas de etanol/agua y de etanol/etilenglicol utilizando el procedimiento AS3PC tal como se ha recordado con anterioridad y como se describe en detalle en WO 95/08522. También se ha estudiado en la mezcla azeotrópica de etanol/agua utilizando el procedimiento sembrado.

Cada sal de potasio del omeprazol solvatada mediante etanol o etilenglicol fue caracterizada por difracción de los rayos X sobre polvo. Los difractogramas (XRPD) de estas fases racémicas y enantioméricamente puras son presentados, respectivamente, en las figuras 4 y 5.

Además, la sal de potasio del omeprazol solvato de etanol fue caracterizada por difracción de los rayos X sobre monocristal.

La siguiente tabla I muestra la posición y la intensidad relativa de los picos característicos para el solvato de etanol de la sal de potasio del omeprazol racémico y para el solvato de etanol de la sal de potasio del (S) omeprazol enantioméricamente puro.

Tabla I

Solvato de etanol de la sal de potasio del omeprazol racémico		Solvato de etanol de la sal de potasio del (S) omeprazol	
Ángulo 2-Theta (2 θ)	Intensidad I/I ₀ %	Ángulo 2-Theta (2 θ)	Intensidad I/I ₀ %
6,42	100	6,37	100
11,22	5	11,17	10,4
14,11	6,5	14,07	14,2
14,89	21,4	14,88	24,3
16,12	9,3	16,04	15,6
16,41	8	16,34	16,3
18,12	10,5	18,09	21,5
18,93	5,2	18,87	16,5
20,09	9	20,08	17,7
22,24	4,1	22,19	12,9
23,11	11	23,06	15,3
24,05	14	23,99	26,1
24,53	11,9	24,51	17,6
25,20	6,2	25,16	15,4
25,86	5,9	25,8	16
27,14	12,5	27,06	17,9

Hay que hacer notar que, después de varias semanas, el solvato de etanol de la sal de potasio del omeprazol bajo atmósfera ambiente tiende a transformarse en la sal de potasio del (S) omeprazol dihidrato.

Sin embargo, estos solvatos de etanol de la sal de potasio del omeprazol racémico y del (S) omeprazol son estables en una mezcla etanol - agua, mayoritaria en etanol y con un exceso de potasa.

La tabla II siguiente muestra la posición y la intensidad relativa de los picos característicos para el solvato de

etilenglicol de la sal de potasio del omeprazol racémico y para el solvato de etilenglicol de la sal de potasio del (S) omeprazol enantioméricamente puro.

Tabla II

5

Solvato de etilenglicol de la sal de potasio del omeprazol racémico		Solvato de etilenglicol de la sal de potasio del (S) omeprazol	
Ángulo 2-Theta (2θ)	Intensidad I/Io %	Ángulo 2-Theta (2θ)	Intensidad I/Io %
6,67	100	6,63	100
10,99	4,7	10,96	1,7
/	/	12,99	0,7
/	/	14,52	1,3
15,75	5,1	15,67	3,2
16,04	6,1	16,03	1,4
17,98	17	18,03	1,3
20,20	6,1	20,20	4,2
22,07	5,5	21,92	1,2
/	/	22,41	1,1
24,08	5,1	24,09	3,1
/	/	24,33	1,4
/	/	24,60	2,7
24,80	7,4	24,84	2,2
/	/	25,07	1,7
/	/	26,17	1,1
/	/	26,95	2,4
28,49	5,7	28,55	0,9
29,28	4,1	29,27	0,9

Al dar lugar también el procedimiento de la invención a la obtención del enantiómero (R), éste puede ser reciclado siguiendo las etapas siguientes:

- 10 i) Reducción de este sulfóxido quiral (R) a sulfuro (tioéter) aquiral. Esta reducción es ventajosamente realizada según las condiciones operativas suaves descritas en la revista de Madesclaire M, Tetrahedron, 1988, 44, 6537-6580, tales como la reacción de Allenmark S., Acta. Chem. Scand., 1966, 20, 910-911, o WO 2004/016569.
- 15 ii) Oxidación del átomo de azufre de este sulfuro a sulfóxido racémico con ayuda de agua oxigenada o de ion hipoclorito o de ácido perbenzoico o de cualquier otro oxidante, evitando la formación de sulfona.

El omeprazol racémico así obtenido puede entonces ser sometido a la cristalización preferente, como se ha descrito anteriormente.

Otras ventajas y características de la invención serán evidentes gracias a los ejemplos que se dan a continuación y en los cuales se hará referencia a las figuras adjuntas, donde:

- 20 - La figura 1 es una representación en perspectiva de una parte del sistema ternario politérmico: medio - enantiómero (R) - enantiómero (S), así como de las capas de cristalización de cada constituyente y de las composiciones de las soluciones doblemente saturadas (curvas monovariantes).

25 En esta figura, se representa el corte vertical isoplético que contiene el segmento S-K-solvato y la composición X_E .

- 30 - La figura 2 es el corte vertical isoplético politérmico extraído de la figura 1 (con los mismos símbolos). Detalla el recorrido del punto de solución (en trazo grueso) de I a F durante el desdoblamiento por cristalización preferente sembrada.
- La figura 2bis es el corte vertical isoplético politérmico extraído de la figura 1 (con los mismos símbolos). Detalla el recorrido del punto de solución (en trazo grueso) de B a F durante el desdoblamiento por el procedimiento autosembrado: AS3PC.
- 35 - La figura 3 es una proyección sobre el plano de las concentraciones del recorrido del punto de solución (en trazo grueso) durante el desdoblamiento por el procedimiento de la invención AS3PC. El corte politérmico S-K-solvato - Y de la figura 2 está representado por el segmento S-K-solvato - Y.
- La figura 4 muestra los difractogramas del solvato de etanol de la sal de potasio del (S) omeprazol calculado y experimental y el del solvato de etanol de la sal de potasio del omeprazol racémico.
- 40 - La figura 5 muestra los difractogramas del solvato de etilenglicol de la sal de potasio del omeprazol racémico y del (S) omeprazol.
- La figura 6 muestra la representación 3D de la malla cristalina del solvato de etanol de la sal de potasio del (S)

omeprazol.

Métodos analíticos utilizados

5 Determinación del exceso enantiomérico (% ee)

Los excesos enantioméricos son determinados por cromatografía HPLC quiral con ayuda de una columna Chiral-PAK AD (dimensiones 250 mm x 4,6 mm). Las condiciones experimentales son:

- Solvente: 100% Etanol absoluto
- 10 - Caudal: 1 ml.min⁻¹
- Detector: $\lambda = 302$ nm
- Inyección: 20 μ l
- Concentración: aproximadamente 0,4 g.l⁻¹ en etanol
- Tiempo de retención del enantiómero (-): 8,1 minutos.

15

Análisis por difracción de los RX sobre polvo

20 Se efectuaron los análisis de difracción de los rayos X sobre polvo (XRPD) con un difractómetro Bruker D5000 Matic en las condiciones siguientes:

- Anticátodo de cobre, voltaje 40 kV, intensidad 40 mA
- Temperatura ambiente
- Dominio de medidas: de 3° a 30°
- 25 - Incremento entre cada medida: 0,04°
- Tiempo de medida por paso: 4 s.

Medidas de solubilidad

30 Se calculan las medidas de solubilidad, para una temperatura dada y para un exceso de potasa dado, de la manera siguiente:

$$35 \quad \left(\frac{\text{Masa de omeprazol} \times \text{masa molar del solvato de la sal de potasio del omeprazol}}{\text{Masa molar del omeprazol}} \right) \\ \text{Masa del omeprazol} + \text{masa de potasa} + \text{masa de solvente} + \text{masa de agua}$$

40 Dispositivo experimental

Las operaciones son efectuadas alternativamente en dos tubos de cuello esmerilado (29/32), excepto a la escala de 2 litros, es decir, para los ejemplos 5 y 6. Estos tubos miden 19 cm de altura y 45 mm de diámetro para los ejemplos 1, 2, 3, 4 y 7, y aproximadamente 12 cm de altura y 29 mm de diámetro para el ejemplo 8. Estos tubos están provistos, en su parte superior, de un tubo lateral para establecer una depresión necesaria para la filtración. Los cristales son recuperados sobre vidrio sinterizado del n° 2 ó 3, o sobre Büchner, adaptable sobre cada tubo por medio de un anillo de caucho. Se asegura la agitación mediante una barra magnética. Los licores madre pasan sucesivamente de un tubo al otro.

50 Estas transferencias, reducidas al mínimo, no impiden que se produzcan pérdidas en cada operación. Con el fin de compensar estas pérdidas, se realizan así dos acciones de compensación:

- para las pérdidas de licor madre, sobre el vidrio sinterizado y en el tubo inicial, se realiza esta compensación por adición de cristales racémicos y de solvente, de tal forma que esta adición corresponde a la mezcla L;
- 55 - para las pérdidas de solvente, principalmente debidas a la filtración creada por depresión, se realiza la compensación por adición en cada operación de solvente adicional.

Para un solvente muy volátil, se afina el procedimiento de compensación. Se recoge una pequeña cantidad de la solución con el fin de determinar su composición, lo que permite después una compensación rigurosa.

60

Con el fin de acceder a una buena reproducibilidad de los resultados, se regula en cuanto a temperatura el líquido termoportador que circula en la doble envuelta de cada cámara de cristalización con una precisión de $\pm 0,1^\circ\text{C}$. El equipo utilizado permite fijar una ley de enfriamiento reproducible. Estas cámaras de cristalización están termostalizadas mediante un termostato (LAUDA RE107) provisto de una cubierta de doble envuelta.

En los ejemplos 5 y 6, se realizan las operaciones en un reactor de 2 litros de doble envuelta termostatzado mediante un termostato (Huber CC 415) y provisto de una compuerta de fondo. La agitaci3n es mecánica y se asegura por medio de un aspa de doble hélice. La filtraci3n tiene lugar por medio de una centrífuga (RA20 Rousselet-Robatel) a 5.000 revoluciones/min. provista de un calcetín de 20 cm de diámetro, de 10 cm de altura y cuyo diámetro de los poros del medio filtrante de nil3n es de 20 µm. Se transvasa el licor madre recuperado al reactor para la cristalizaci3n preferente siguiente.

Hay que hacer notar que las compensaciones tras cada operaci3n son efectuadas ańadiendo omeprazol racémico y potasa (KOH), lo que vuelve a desplazar en composici3n la mezcla por formaci3n de agua, resultante de la salificaci3n.

Ejemplo 1: Desdoblamiento en la mezcla azeotrópica etanol/agua por cristalizaci3n preferente sembrada

Condiciones ligadas a los equilibrios:

Solubilidad de la mezcla racémica en la mezcla azeotrópica etanol/agua que contiene 1,2 equivalentes molares de potasa (o sea, un exceso de potasa de 0,2 equivalentes)

Coordenadas del punto L: 9,1% en masa; temperatura T_L : 31°C

Temperatura (°C)	29	31	35
Solubilidad (% en masa)	8,7	9,1	13,7

Evoluci3n de T_{HOMO} con el exceso enantiomérico:

% Enanti3mero (-)	0	3	6	9
T_{HOMO} (°C)	31	32	33	34

Condiciones ligadas a la cinética:

- Temperatura T_i : 35°C
- Temperatura T_f : 18°C
- Temperatura de siembra

Arrastre N°	Temperatura de siembra (°C)	Masa de la siembra (mg)
1	19,7	95
2	27,2	99
3	27,2	99
4	28,3	97

- Cinética de enfriamiento: $T = f(T)$:

t (min.)	0	15	30	45
T (°C)	35	29	24	18

Condiciones iniciales:

Exceso enantiomérico inicial: 9% ee.

Masa de etanol (g)	Masa de agua (g)	Masa de (±) (g)	Masa (-) (g)	Masa de potasa (g)
153,6	6,4	11,68	1,15	2,46

Resultados:

Filtraci3n sobre Büchner (diámetro 5 cm, 2 grosores de papel de filtro)

Arrastre N°	Masa de enanti3mero puro* (g)	Masa equivalente de (S) omeprazol (g)	Exceso enantiomérico (% ee)
1	4,2	3,1	(-) 93,2
2	6,8	4,9	(+) 93,3
3	7,6	5,5	(-) 91,7
4	7,5	5,4	(+) 96,5

**El enanti3mero puro corresponde al solvato de etanol de la sal de potasio del (S) omeprazol*

Exceso enantiomérico medio: 93,6% ee.

Ejemplo 2: Desdoblamiento en la mezcla azeotrópica etanol/agua por cristalización preferente autosembrada

5 Condiciones ligadas a los equilibrios:

Solubilidad de la mezcla racémica en la mezcla azeotrópica etanol/agua que contiene 1,2 equivalentes molares de potasa (o sea, un exceso de potasa de 0,2 equivalentes)

Coordenadas del punto L: 8,7% en masa; temperatura T_L : 29°C

10

Temperatura (°C)	29	31	35
Solubilidad (% en masa)	8,7	9,1	13,7

Evolución de T_{HOMO} con el exceso enantiomérico:

% Enantiómero (-)	0	3	12
T_{HOMO} (°C)	29	30	33

15 Condiciones ligadas a la cinética:

- Temperatura T_B : 30°C

- Temperatura T_F : 18°C

- Cinética de enfriamiento: $T = f(T)$:

20

t (min.)	0	15	30	45
T (°C)	30	25	18	18

Condiciones iniciales:

Exceso enantiomérico inicial: 9% ee.

25

Masa de etanol (g)	Masa de agua (g)	Masa de ($\pm$) (g)	Masa (-) (g)	Masa de potasa (g)
160	6,4	11,6	1,15	2,57

Resultados:

Filtración sobre Büchner (diámetro 5 cm, 2 grosores de papel de filtro)

30

Arrastre N°	Masa de enantiómero puro* (g)	Masa equivalente de (S) omeprazol (g)	Exceso enantiomérico (% ee)
1	2,1	1,5	(-) 95,1
2	3,6	2,6	(+) 93,4
3	4,1	3,0	(-) 96,0
4	4,2	3,1	(+) 90,3

**El enantiómero puro corresponde al solvato de etanol de la sal de potasio del (S) omeprazol*

Exceso enantiomérico medio: 94% ee.

Ejemplo 3: Desdoblamiento en la mezcla azeotrópica etanol/agua por cristalización preferente autosembrada

35

Condiciones ligadas a los equilibrios:

Solubilidad de la mezcla racémica en la mezcla azeotrópica etanol/agua que contiene 1,2 equivalentes molares de potasa (o sea, un exceso de potasa de 0,2 equivalentes)

40

Coordenadas del punto L: 13,7% en masa; temperatura T_L : 35°C

Temperatura (°C)	29	31	35
Solubilidad (% en masa)	8,7	9,1	13,7

Evolución de T_{HOMO} con el exceso enantiomérico:

% Enantiómero (-)	0	3	6	9
T_{HOMO} (°C)	35	36	37	38

Condiciones ligadas a la cinética:

- Temperatura T_B : 36°C
- Temperatura T_F : 25°C
- Cinética de enfriamiento: $T = f(T)$:

t (min.)	0	15	30	45
T (°C)	36	30	25	25

Condiciones iniciales:

Exceso enantiomérico inicial: 9% ee.

Masa de etanol (g)	Masa de agua (g)	Masa de ($\pm$) (g)	Masa de (-) (g)	Masa de potasa (g)
160	6,4	19	1,88	4,1

Resultados:

Filtración sobre Büchner (diámetro 5 cm, 2 grosores de papel de filtro)

Arrastre N°	Masa de enantiómero puro* (g)	Masa equivalente de (S) omeprazol (g)	Exceso enantiomérico (% ee)
1	5,9	4,3	(-) 84,1
2	7,0	5,1	(+) 95,8
3	6,2	4,5	(-) 94,0
4	6,1	4,4	(+) 87,0
*El enantiómero puro corresponde al solvato de etanol de la sal de potasio del (S) omeprazol			

Exceso enantiomérico medio: 90% ee.

Ejemplo 4: Desdoblamiento en una mezcla etanol/agua por cristalización preferente autosembrada

A partir del licor madre procedente del arrastre N° 4 del ejemplo 3, se efectúa una compensación y se añade agua con el fin de aumentar la solubilidad.

Condiciones ligadas a los equilibrios:

Se estima la mezcla etanol/agua en 86/14 % masa/masa.

Evolución de T_{HOMO} con el exceso enantiomérico:

% Enantiómero (-)	0	3	6	9
T_{HOMO} (°C)	14	16	18	20

Condiciones ligadas a la cinética:

- Temperatura T_B : 15°C
- Temperatura T_F : 2°C
- Cinética de enfriamiento: $T = f(T)$:

t (min.)	0	15	30	45
T (°C)	15	10	5	2

Condiciones iniciales:

Exceso enantiomérico inicial: 8,2% ee.

Masa de etanol (g)	Masa de agua (g)	Masa de ($\pm$) (g)	Masa de (-) (g)	Masa de potasa (g)
160	17,9	42,5	3,8	9,1

Resultados:

- 5 Filtración sobre Büchner (diámetro 5 cm, 2 grosores de papel de filtro)

Arrastre Nº	Masa de enantiómero puro* (g)	Masa equivalente de (S) omeprazol (g)	Exceso enantiomérico (% ee)
1	6,4	4,8	(-) 75,5
2	8,7	7,0	(+) 80
3	13,2	12,3	(-) 93,2
4	15,6	13,1	(+) 83,9

**El enantiómero puro corresponde al solvato de etanol de la sal de potasio del (S) omeprazol*

Exceso enantiomérico: 83% ee.

- 10 **Ejemplo 5: Desdoblamiento en una mezcla etanol/agua (90/10 % masa/masa) por cristalización preferente autosembrada a la escala de 2 litros**

Condiciones ligadas a los equilibrios:

- 15 Solubilidad de la mezcla racémica en la mezcla etanol/agua (90/10 % masa/masa) que contiene 1,2 equivalentes molares de potasa (o sea, un exceso de potasa de 0,2 equivalentes):
Coordenadas del punto L: 25% en masa; temperatura T_L : 30°C

Temperatura (°C)	30
Solubilidad (% en masa)	25

- 20 Evolución de T_{HOMO} con el exceso enantiomérico:

% Enantiómero (-)	0	10
T_{HOMO} (°C)	30	34,2

Condiciones ligadas a la cinética:

- 25 - Temperatura T_B : 31°C
- Temperatura T_F : 21°C
- Cinética de enfriamiento:
 $T = -1/3 t + 31$ (entre 0 y 30 minutos, seguido luego de una meseta):

t (min.)	0	15	30	45
T (°C)	31	26	21	21

30

Condiciones iniciales:

Exceso enantiomérico inicial: 10% ee.

Masa de etanol (g)	Masa de agua (g)	Masa de ($\pm$) (g)	Masa de (-) (g)	Masa de potasa (g)
1.440	160	388 + 5,1 (*)	43,6	69,2

(*) masa de mezcla racémica añadida tras la adición de enantiómero al 89,4% ee.

35

Resultados:

La filtración tiene lugar en una centrífuga (RA20 Rousselet-Robatel Francia) a 5.000 rpm con un calcetín de un diámetro de 200 mm, de una altura de 100 mm y cuyo diámetro de los poros del medio filtrante de nilón es de 20 μ m.

40

Arrastre Nº	Masa de enantiómero puro* (g)	Masa equivalente de (S) omeprazol (g)	Exceso enantiomérico (% ee)	Compensación en etanol
1	125,2	90,9	(+) 89,4	-
2	126,4	91,8	(-) 97,2	-

3	157,7	114,5	(+) 87,6	-
4	160,8	116,8	(-) 94,6	-
5	222,7	161,7	(+) 96,8	-
<i>*El enantiómero puro corresponde al solvato de etanol de la sal de potasio del (S) omeprazol. La masa indicada en esta columna es igual a la masa de la recogida multiplicada por el exceso enantiomérico.</i>				

Exceso enantiomérico: 93,1% ee.

Ejemplo 6: Desdoblamiento en una mezcla etanol/agua (93/7 % masa/masa) por cristalización preferente autosembrada a la escala de 2 litros

Condiciones ligadas a los equilibrios:

Solubilidad de la mezcla racémica en la mezcla etanol/agua (93/7 % masa/masa) que contiene 1,2 equivalentes molares de potasa (o sea, un exceso de potasa de 0,2 equivalentes):

Coordenadas del punto L: 20% en masa; temperatura T_L : 34,4°C

Evolución de T_{HOMO} con el exceso enantiomérico:

% Enantiómero (-)	0	8,4
T_{HOMO} (°C)	34,4	37,1

Condiciones ligadas a la cinética:

- Temperatura T_B : 35°C

- Temperatura T_F : 25°C

- Cinética de enfriamiento:

$T = -1/3 t + 35$ (entre 0 y 30 minutos, seguido luego de una meseta):

t (min.)	0	15	30	45
T (°C)	35	30	25	25

Condiciones iniciales:

Exceso enantiomérico inicial: 8,3% ee.

Masa de etanol (g)	Masa de agua (g)	Masa de ($\pm$) (g)	Masa de (-) (g)	Masa de potasa (g)
1.440	110	271	24,8	55

Resultados:

La filtración tiene lugar en una centrífuga (RA20 Rousselet-Robatel Francia) a 5.000 rpm con un calcetín de un diámetro de 200 mm, de una altura de 100 mm y cuyo diámetro de los poros del medio filtrante de nilón es de 20 μ m.

Arrastre N°	Masa de enantiómero puro* (g)	Masa equivalente de (S) omeprazol (g)	Exceso enantiomérico (% ee)	Compensación en etanol (g)
1	98,36	71,44	(+) 89,4	45
2	119,59	86,86	(-) 97,2	-
3	138,41	100,53	(+) 87,6	-
4	132,40	96,16	(-) 94,6	50
5	106,50	77,34	(+) 96,8	-
6	133,30	96,82	(-) 95,2	-
7	129,37	93,97	(+) 93,8	-
<i>*El enantiómero puro corresponde al solvato de etanol de la sal de potasio del (S) omeprazol. La masa indicada en esta columna es igual a la masa de la recogida multiplicada por el exceso enantiomérico.</i>				

Exceso enantiomérico medio: 93,5% ee.

Ejemplo 7: Desdoblamiento en etanol por cristalización preferente autosembrada

Condiciones ligadas a los equilibrios:

Solubilidad de la mezcla racémica en etanol absoluto que contiene 1,2 equivalentes molares de potasa (o sea, un exceso de potasa de 0,2 equivalentes)

Coordenadas del punto L: 2,2% en masa; temperatura T_L : 33°C

Temperatura (°C)	26	30	33
Solubilidad (% en masa)	1,3	1,7	2,2

Evolución de T_{HOMO} con el exceso enantiomérico:

% Antípoda (-)	0	3	6	9
T_{HOMO} (°C)	33,0	33,2	33,5	33,8

Condiciones ligadas a la cinética:

- Temperatura T_B : 33,2°C
- Temperatura T_F : 13°C
- Cinética de enfriamiento: $T = f(T)$:

t (min.)	0	30	45	60
T (°C)	33,2	15	13	13

Condiciones iniciales:

Exceso enantiomérico inicial: 9% ee.

Masa de etanol (g)	Masa de ($\pm$) (g)	Masa de (-) (g)	Masa de potasa (g)
160	2,58	0,256	0,51

El desdoblamiento en etanol muestra los peores resultados; por consiguiente, no se prosiguió su estudio y no se efectuó ninguna filtración. En efecto, el tiempo necesario para cada operación de arrastre es del orden de 3 horas. La solubilidad de la sal es baja y la recogida así obtenida es baja, del orden de 2,5 g para 1 l de solución, lo que perjudica el rendimiento de cada arrastre.

Ejemplo 8: Desdoblamiento en la mezcla etanol/etilenglicol (80/20 % masa/masa) por cristalización preferente autosembrada

Condiciones ligadas a los equilibrios:

Evolución de T_{HOMO} con el exceso enantiomérico:

% Enantiómero (-)	0	3,2	6	9
T_{HOMO} (°C)	33,3	34,3	35,1	35,6

Condiciones ligadas a la cinética:

- Temperatura T_B : 35°C
- Temperatura T_F : 18°C
- Cinética de enfriamiento: $T = f(T)$:

t (min.)	0	20	30	40	45
T (°C)	35	28	24	20	18

Condiciones iniciales:

Exceso enantiomérico inicial: 9% ee.

Masa de etanol (g)	Masa de etilenglicol (g)	Masa de ($\pm$) (g)	Masa (-) (g)	Masa de potasa (g)
32	8	10,35	0,74	2,14

Resultados:

Filtración sobre vidrio sinterizado del N° 3

Arrastre N°	Masa de enantiómero puro* (g)	Exceso enantiomérico (% ee)
1	2,9	(-) 70,0
2	2,3	(+) 62,5
3	2,7	(-) 63,8
4	3,5	(+) 78,0

* El enantiómero puro corresponde a una mezcla entre el solvato de etanol de la sal de potasio del (S) omeprazol y el solvato de etilenglicol de la sal de potasio del (S) omeprazol.

Exceso enantiomérico medio: 68,6% ee.

Ejemplo 9: Estructura de la sal de potasio del (S) omeprazol solvatada mediante etanol

Se obtuvo un monocristal en una solución saturada en omeprazol racémico preparada por disolución del omeprazol racémico en una solución de potasa etanólica. Se indujo la nucleación y luego el crecimiento del monocristal por disminución de la temperatura, provocando la sobresaturación de la solución en sal.

Se resolvió la estructura cristalina del monocristal en el sistema monoclinico, grupo de espacio $P2_1$. La malla cristalina elemental contiene una molécula de omeprazol en forma aniónica, un catión potasio y dos moléculas de etanol.

Se midieron las intensidades de difracción con un difractómetro SMART APEX automático (BRUKER) provisto del programa SMART (SMART for WNT/2000 V5.622 (2001), Smart software reference manual, Bruker Advanced X Ray Solutions, Inc., Madison, Wisconsin, USA) y se resolvió la estructura con los programas SAINT+, SADABS y SHELXS (SAINT+ V6.02 (1999), Saint software reference manual, Bruker Advanced X Ray Solutions, Inc., Madison, Wisconsin, USA).

El factor de fiabilidad R1 es del 3,09%, lo que indica que la resolución es satisfactoria. El valor del parámetro de Flack es de 0.11, lo que permite concluir que la molécula, en el cristal estudiado, es de configuración absoluta (S).

En la siguiente tabla V, se reúnen las características cristalográficas de esta fase.

Tabla V

Identificación	Sal de potasio del (S) omeprazol solvatada por 2 moléculas de etanol
Fórmula química	$C_{21}H_{30}KN_3O_5S_1$
Masa molar ($g.mol^{-1}$)	475,64
Sistema cristalino	Monocíclico
Grupo de espacio	$P2_1$
Z, Z'	2, 1
a (Å)	11,057
b (Å)	7,708
c (Å)	13,989
α (°)	90,0
β (°)	100,12
γ (°)	90,0
V (Å ³)	1.173,8

La representación 3D de la malla cristalina, construida con ayuda del programa DIAMOND, presentada en la figura 6, hace aparecer el anión bencimidazol, el catión potasio y 2 moléculas de etanol. No hay unión electrostática directa entre los átomos de nitrógeno del núcleo de bencimidazol y el catión K^+ . La unión se efectúa por medio de una molécula de etanol.

En la siguiente Tabla VI, se presentan las coordenadas de los átomos en la malla cristalina.

Tabla VI: Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

		x	y	z	U (eq.)
5	K(1)	10723(1)	7414(1)	10034(1)	40(1)
	S(1)	7268(1)	6353(1)	10330(1)	32(1)
	N(1)	9493(2)	9468(2)	11377(1)	37(1)
	O(4)	13316(1)	7340(3)	10314(1)	48(1)
10	C(8)	5798(2)	7542(3)	7719(1)	36(1)
	N(3)	6824(1)	7257(3)	8417(1)	38(1)
	O(5)	9024(2)	9070(3)	8606(1)	55(1)
	C(10)	8449(2)	8839(2)	11601(1)	32(1)
15	O(1)	9268(2)	8297(3)	14226(1)	62(1)
	C(16)	8317(2)	8429(3)	12556(1)	37(1)
	C(17)	7142(2)	7704(4)	12789(2)	53(1)
	N(2)	5106(1)	6797(2)	9104(1)	38(1)
20	C(2)	4742(2)	7272(3)	8141(1)	36(1)
	C(3)	3573(2)	7525(4)	7593(2)	49(1)
	C(5)	4528(2)	8288(3)	6221(2)	48(1)
	C(12)	10435(2)	9342(3)	13063(2)	45(1)
25	C(7)	5695(2)	8044(3)	6747(2)	47(1)
	O(3)	4283(2)	8785(3)	5261(1)	71(1)
	C(4)	3484(2)	8034(3)	6640(2)	51(1)
	C(14)	9334(2)	8712(3)	13279(1)	42(1)
30	C(13)	11563(2)	9610(5)	13825(2)	69(1)
	C(11)	10450(2)	9701(3)	12099(2)	40(1)
	C(21)	9206(2)	9536(5)	7663(2)	69(1)
	C(20)	10438(3)	9094(4)	7475(2)	61(1)
35	C(6)	5298(3)	8970(6)	4771(2)	81(1)
	C(18)	13537(3)	7470(6)	12043(2)	79(1)
	C(19)	14043(2)	6936(5)	11210(2)	75(1)
	C(15)	8819(4)	9683(6)	14746(2)	90(1)
40	O(2)	8510(1)	5858(2)	10129(1)	39(1)
	C(1)	6326(2)	6841(2)	9189(1)	32(1)
	C(9)	7425(2)	8611(3)	10747(1)	36(1)

En la figura 4 se presentan los difractogramas de rayos X sobre polvo experimentales de las fases racémica y enantioméricamente pura y el difractograma de rayos X sobre polvo calculado a partir de esta estructura.

Ejemplo 10: Preparación de la sal de potasio del (S) omeprazol a partir de la sal de magnesio del (S) omeprazol

Se disuelve la sal de magnesio del (S) omeprazol trihidrato (10,02 g), disponible comercialmente, en 400 ml de etanol, al cual se añade potasa en exceso (3,99 g, 2,5 equivalentes molares). Se cristaliza la sal de potasio por evaporación parcial del solvente y se filtra después sobre Büchner. Se recristaliza el producto obtenido (14,7 g) en 2 litros de etanol a 45°C. Se realiza una filtración en caliente con el fin de eliminar las impurezas insolubles en presencia de potasa (0,87 g, aproximadamente 0,5 equivalentes molares).

Ejemplo 11: Purificación enantiomérica

Se suspenden 10,2 g (de los 10,88 g recogidos) de sal de potasio del (S) omeprazol (80% ee, o sea, una masa de enantiómero puro (S) de 8,16 g), obtenida mediante el arrastre N° 2 del ejemplo 4, en 120 g de etanol bajo agitación y se termostatan a 25°C, a los cuales se añade un exceso de potasa (0,11 g, 0,1 equivalente molar).

Se reduce la temperatura progresivamente hasta que el poder rotatorio del licor madre esté próximo a cero. Se filtra el sólido obtenido sobre Büchner. Después de secar, la masa de la sal de potasio recuperada es de 7,7 g (para 8,16 g teóricamente recuperables), o sea, un rendimiento superior al 94%, con una pureza enantiomérica superior al 99% ee (medida por cromatografía HPLC quiral).

Ejemplo 12: Purificación enantiomérica

Las recogidas de las operaciones de desdoblamiento:

- Ejemplo 6, arrastre 2(-): 119 g (97% ee, o sea, 115 g de enantiómero (-);
- Ejemplo 6, arrastre 4(-): 135 g (94% ee, o sea, 126 g de enantiómero (-);
- Ejemplo 6, arrastre 6(-): 133 g (95% ee, o sea, 126 g de enantiómero (-).

O sea, en total se mezclaron y se suspendieron 387 g, es decir, 367 g de enantiómero (-), en una solución de potasa etanólica de 2 litros, de tal forma que la cantidad de potasa corresponde a 0,1 equivalente molar con respecto al omeprazol ($\approx 4,5$ g; el etanol de partida era etanol absoluto).

- 5 Se lleva la temperatura a 50°C durante media hora y luego se lleva de nuevo a 30°C rápidamente y hasta 14°C lentamente, siguiendo por polarimetría la evolución del poder rotatorio del licor madre.

- 10 Cuando se alcanza el dominio trifásico (es decir, que el poder rotatorio es nulo), se eleva de nuevo la temperatura a 16°C durante 12 horas con el fin de alcanzar el equilibrio termodinámico en el dominio difásico (enantiómero (-) del dietanolato de la sal de potasio del omeprazol y su solución saturada). Una vez en el equilibrio, se reduce la temperatura a 13°C para tener un efecto de arrastre y recuperar una masa de enantiómero superior.

- 15 Después de $\frac{1}{2}$ hora, la filtración tiene lugar en una centrífuga (RA20 Rousselet-Robatel Francia) a 5.000 revoluciones/min. con un calcetín de un diámetro de 200 mm, de una altura de 100 mm y cuyo diámetro de los poros del medio filtrante de nilón es de 20 μm .

La masa recogida es de 352 g.

- 20 Se realizó un análisis de HPLC con el fin de medir la pureza óptica de la muestra tras la recristalización.

La pureza es del 99,4% ee y el rendimiento es del 95%.

Ejemplo 13: Preparación del solvato de etilenglicol de la sal de potasio del omeprazol racémico

- 25 Se disuelve el omeprazol racémico (1,01 g) en una mezcla de metanol y de etilenglicol (respectivamente, 4 ml y 1 ml) en presencia de potasa (180 mg, 1,1 equivalentes molares). Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente, se recupera el sólido por filtración sobre Büchner. El sólido obtenido corresponde a una mezcla de fases entre el solvato de metanol y el solvato de etilenglicol de la sal de potasio del omeprazol racémico. Después del secado, el solvato de metanol se vuelve amorfo, y la única fase observada por difracción de los RX sobre polvo es el solvato de etilenglicol. En la figura 5 se presenta el difractograma (XRPD).
- 30

Ejemplo 14: Preparación del solvato de etilenglicol de la sal de potasio del (S) omeprazol

- 35 Se suspende el solvato de etanol de la sal de potasio del (S) omeprazol (3,01 g), obtenido por recristalización de la recogida del arrastre 1 del ejemplo 4 por el mismo protocolo que en el ejemplo 12, en una mezcla de solventes de metanol y de etilenglicol (respectivamente, 2 ml y 1 ml). Después de 5 días de agitación a temperatura ambiente, se recupera la suspensión por filtración sobre frita del N° 3. El sólido obtenido es una mezcla de fases entre el solvato de metanol y el solvato de etilenglicol de la sal de potasio del (S) omeprazol. Después de secar a atmósfera ambiente, el solvato de metanol se vuelve amorfo, y la única fase observada por difracción de los RX sobre polvo es el solvato de etilenglicol. En la figura 5 se presenta el difractograma (XRPD).
- 40

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de desdoblamiento de sales del omeprazol racémico, **caracterizado porque** se transforma el omeprazol racémico en sal de potasio en forma de solvatos de etanol o de etilenglicol o de una mezcla de éstos, en presencia de un exceso de base mineral fuente de potasio, presentándose dichas sales de potasio del omeprazol racémico en forma de solvatos en forma de conglomerados cuyos dominios de solución sólida parcial, si existen, son inferiores al 1%, y luego **porque** se desdoblan dichos conglomerados por cristalización preferente para separar los dos enantiómeros (S) y (R) de dicha sal de potasio del omeprazol racémico.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** se realiza el desdoblamiento de los conglomerados por cristalización preferente sembrada o autosembrada.
3. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** la cristalización preferente es llevada a cabo con un sistema seleccionado entre:
 - sistemas quaternarios [K₂O - EtOH - H₂O - (-) omeprazol - (+) omeprazol] y [K₂O - etilenglicol - H₂O - (-) omeprazol - (+) omeprazol];
 - un sistema senario [K₂O - EtOH - etilenglicol - H₂O - (-) omeprazol - (+) omeprazol];
 - sistemas ternarios, por asimilación de los sistemas quaternarios a sistemas ternarios que comprenden los constituyentes: alcohol(es) (etanol y/o etilenglicol), agua y exceso de potasa en el medio.
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la cristalización preferente es sembrada y **porque** comprende las etapas siguientes:
 - a) se prepara una primera solución homogénea compuesta por la mezcla racémica en forma de conglomerado y por un exceso del primer enantiómero que se ha de recuperar en forma de solvato de la sal de potasio del (X) omeprazol, designado como X-K-solvato, donde X representa el enantiómero (R) o (S), y por un medio, donde el punto figurativo I, definido por las variables concentración y temperatura T_I (T_I > T_{HOMO}), se sitúa en el dominio monofásico compuesto por la solución subsaturada;
 - b) se aplica una ley de programación de enfriamiento a la mezcla monofásica;
 - c) cuando la mezcla alcanza una temperatura inferior a la temperatura T_{HOMO}, se siembra la solución con gérmenes enantioméricamente puros del primer enantiómero X-K-solvato que se ha de recuperar;
 - d) se adapta durante toda la duración del crecimiento cristalino una velocidad de agitación ligeramente creciente en función del tiempo, de forma que ésta sea lo suficientemente lenta como para favorecer un crecimiento del primer enantiómero X-K-solvato;
 - e) se recogen los cristales del primer enantiómero X-K-solvato;
 - f) se añade a los licores madre la misma masa de mezcla racémica que la masa de la recogida realizada en la etapa anterior y se lleva el nuevo conjunto a la temperatura T_I (T_I > T_{HOMO}), situándose el punto I' en el dominio monofásico;
 - g) se aplica la misma ley de programación de enfriamiento que en la etapa (b) a la mezcla monofásica preparada en la etapa (f) que contiene el segundo enantiómero, de forma que los licores madre conservan una baja sobresaturación durante la cristalización con el fin de favorecer el crecimiento del segundo enantiómero X-K-solvato durante la siembra;
 - h) cuando la mezcla alcanza una temperatura inferior a la temperatura T_{HOMO}, se siembra la solución con gérmenes enantioméricamente puros del segundo enantiómero X-K-solvato;
 - i) se adapta durante toda la duración del crecimiento cristalino de la etapa anterior una velocidad de agitación ligeramente creciente en función del tiempo, de forma que ésta sea suficientemente lenta como para favorecer el crecimiento de este segundo enantiómero X-K-solvato;
 - j) se recogen los cristales del segundo enantiómero X-K-solvato;
 - k) se añade a los licores madre la misma masa de mezcla racémica que la masa de la recogida realizada en la etapa anterior, para obtener una solución cuya composición es idéntica a la de la solución inicial;
 - l) se repiten las etapas (a) a (k) para obtener sucesivamente uno y luego otro de los dos enantiómeros.
5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la cristalización preferente es autosembrada y **porque** comprende las etapas siguientes:
 - a) se prepara un primer conjunto compuesto por la mezcla racémica en forma de conglomerado, por el primer enantiómero que se ha de recuperar, en forma de solvato de la sal de potasio del (X) omeprazol, designado como X-K-solvato, donde X representa el enantiómero (R) o (S), y por un medio, donde el punto figurativo E, definido por las variables concentración y temperatura T_E, se sitúa en el dominio bifásico compuesto por cristales de X-K-solvato y por su solución saturada;
 - b) se aplica una ley de programación de enfriamiento a la mezcla bifásica, de tal forma que los licores madre conservan una baja sobresaturación que favorece el crecimiento del primer enantiómero X-K-solvato presente en forma de cristales, impidiendo la nucleación espontánea del segundo enantiómero X-K-solvato disuelto en la solución;

c) se adapta durante toda la duración del crecimiento cristalino una velocidad de agitación ligeramente creciente en función del tiempo, de forma que ésta sea lo suficientemente lenta como para favorecer un crecimiento del primer enantiómero X-K-solvato, evitando generar una nucleación no controlada y el desgaste de cristales;

d) se recogen los cristales del primer enantiómero X-K-solvato;

e) se añade a los licores madre la misma masa de mezcla racémica que la masa de la recogida realizada en la etapa anterior y se lleva el nuevo conjunto a la temperatura T_B , situándose el punto E' en el dominio bifásico del segundo enantiómero X-K-solvato en exceso, en equilibrio con su solución saturada;

f) se aplica la misma ley de programación de enfriamiento que en la etapa (b) a la mezcla bifásica preparada en la etapa (e) que contiene el segundo enantiómero X-K-solvato, de tal forma que los licores madre conservan una baja sobresaturación durante la cristalización con el fin de favorecer el crecimiento del segundo enantiómero X-K-solvato presente en forma de cristales, evitando la nucleación espontánea del primer enantiómero X-K-solvato presente en la solución;

g) se adapta durante toda la duración del crecimiento cristalino de la etapa anterior una velocidad de agitación ligeramente creciente en función del tiempo, de tal forma que ésta sea lo suficientemente lenta como para favorecer el crecimiento de este segundo enantiómero X-K-solvato, evitando generar una nucleación no controlada y el desgaste de cristales;

h) se recogen los cristales del segundo enantiómero X-K-solvato;

i) se añade a los licores madre la misma masa de mezcla racémica que la masa de la recogida realizada en la etapa anterior, para obtener un conjunto cuya composición es idéntica a la del conjunto E inicial;

j) se repiten las etapas (a) a (i) para obtener sucesivamente uno y luego otro de los dos enantiómeros.

6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, **caracterizado porque**, en la etapa (a), el medio está constituido por un solvente alcohólico o una mezcla de solventes alcohólicos, por agua y por un exceso de potasa.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, **caracterizado porque** el solvente alcohólico o la mezcla de solventes alcohólicos son seleccionados entre el etanol o el etilenglicol, puro o en presencia de agua.

8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** comprende una etapa de reciclaje del enantiómero (R) según las etapas siguientes:

i) Reducción de este sulfóxido quiral (R) a sulfuro (tioéter) aquiral.

ii) Oxidación del átomo de azufre de este sulfuro a sulfóxido racémico, con ayuda de agua oxigenada o de ion hipoclorito o de ácido perbenzoico o de cualquier otro oxidante, evitando la formación de sulfona.

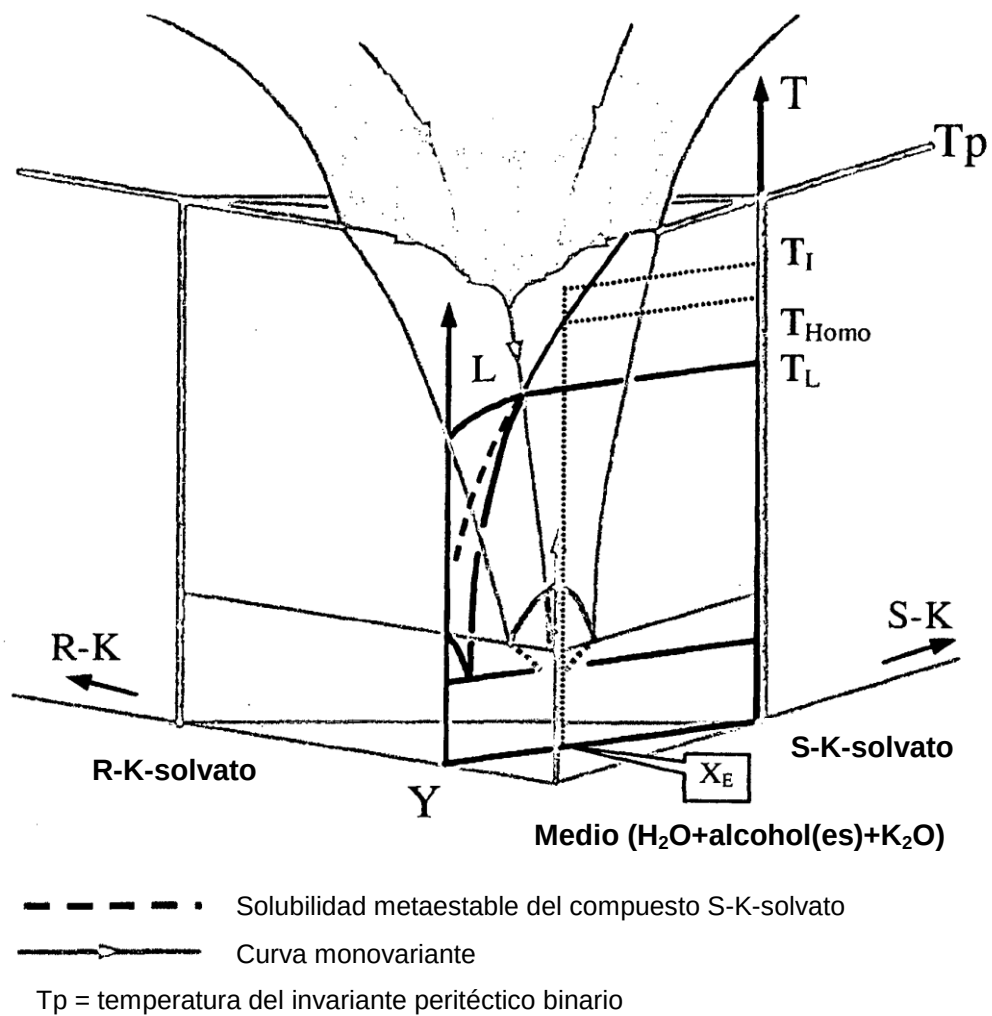


Figura 1: Representación en perspectiva de una parte del sistema ternario
Medio - Enantiómero (S) - Enantiómero (R)

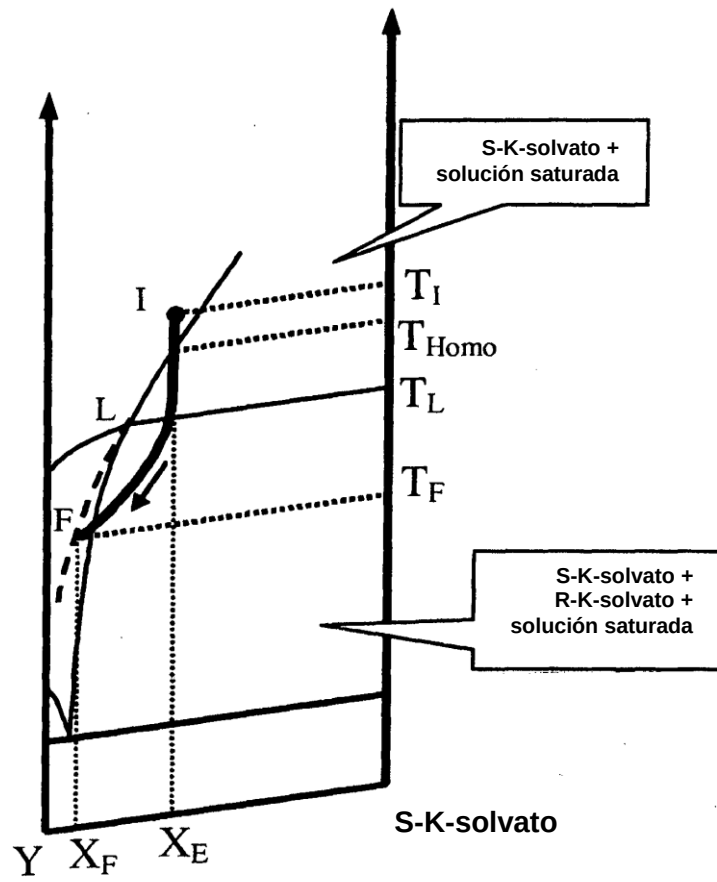


Figura 2: Corte vertical isoplético politérmico
Evolución de la composición del licor madre en el curso de un
arrastre en el caso del procedimiento sembrado

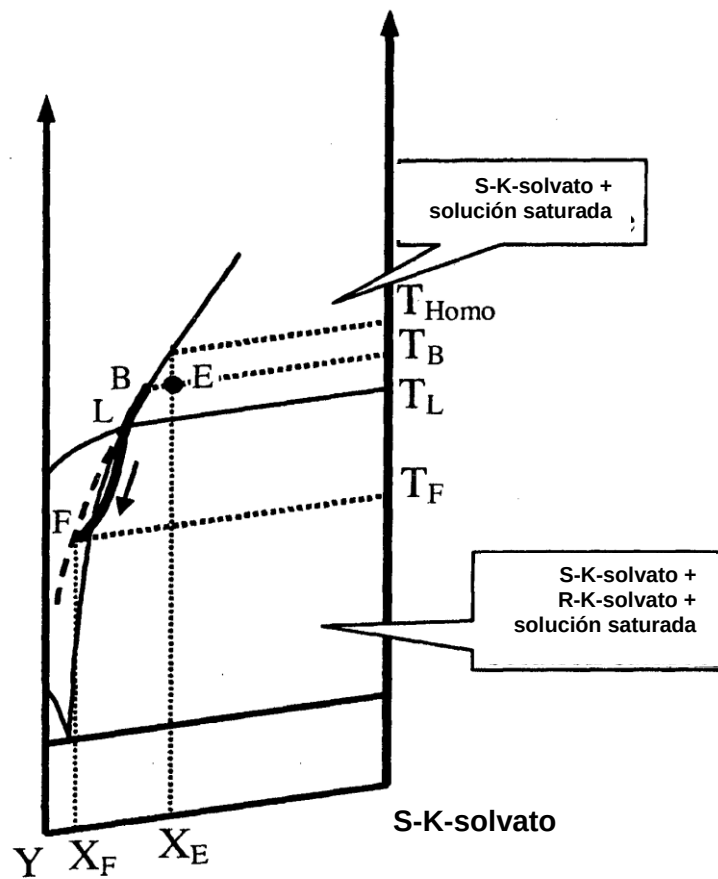


Figura 2bis: Corte vertical isoplético politérmico
Evolución de la composición del licor madre en el curso de un
arrastre en el caso del procedimiento autosembrado

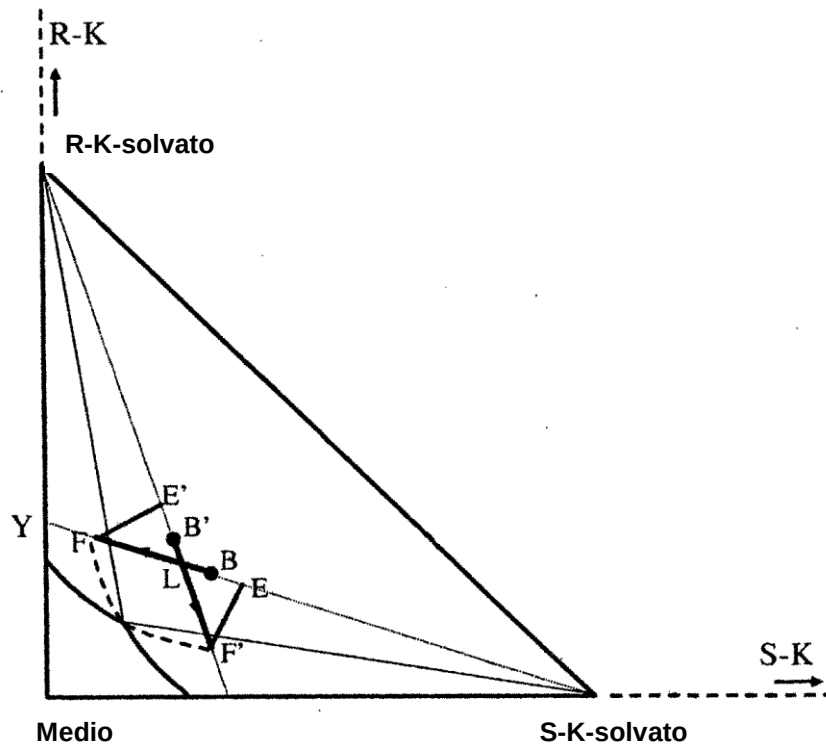


Figura 3: Proyección de una parte del sistema ternario
Medio - Enantiómero (S) - Enantiómero (R)
de la figura 1 sobre el plano de las concentraciones
Evolución de la composición del licor madre en el curso de un
arrastre en el caso del procedimiento autosembrado

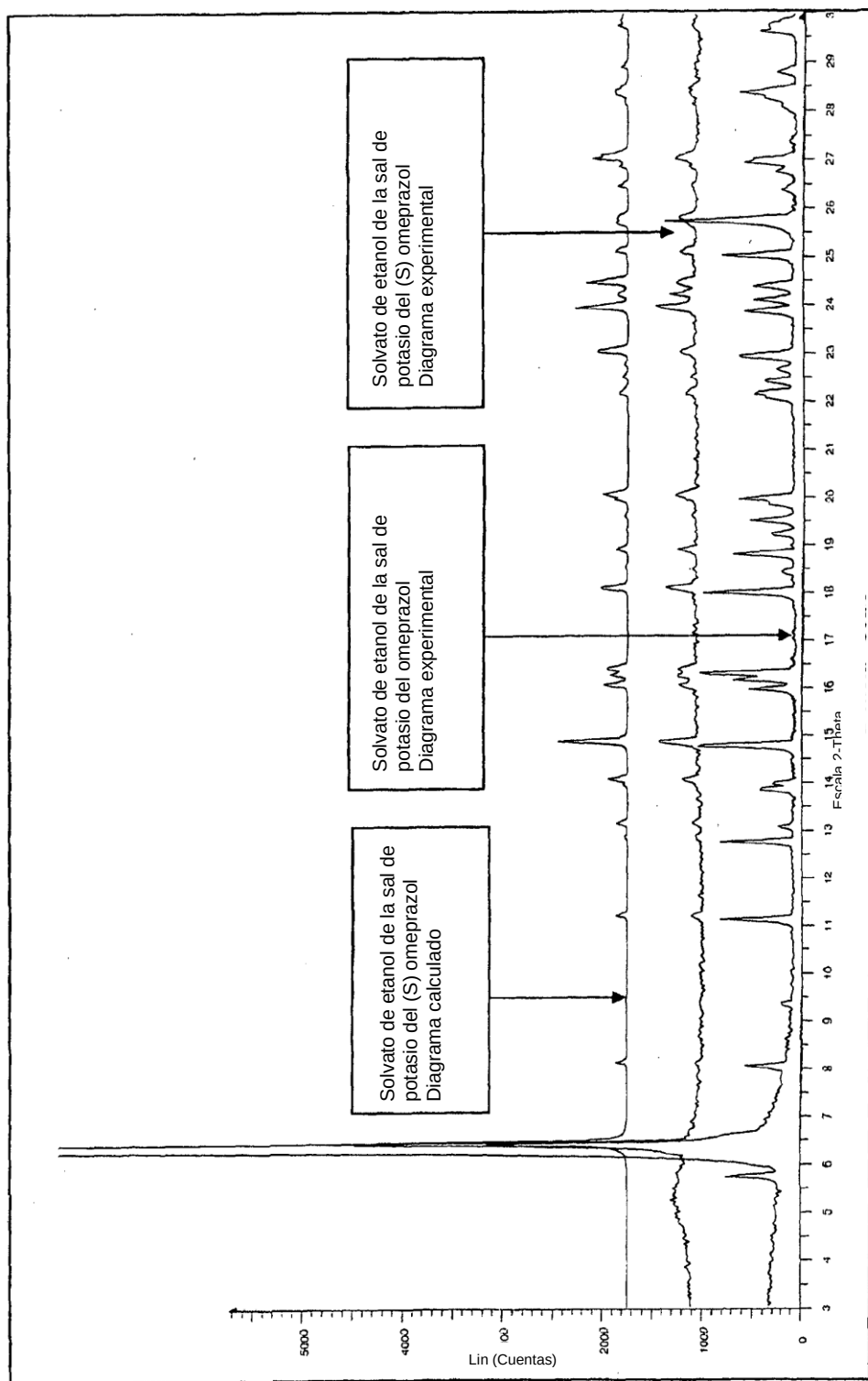


Figura 4: Difractogramas del solvato de etanol de la sal de potasio del omeprazol y del (S) omeprazol

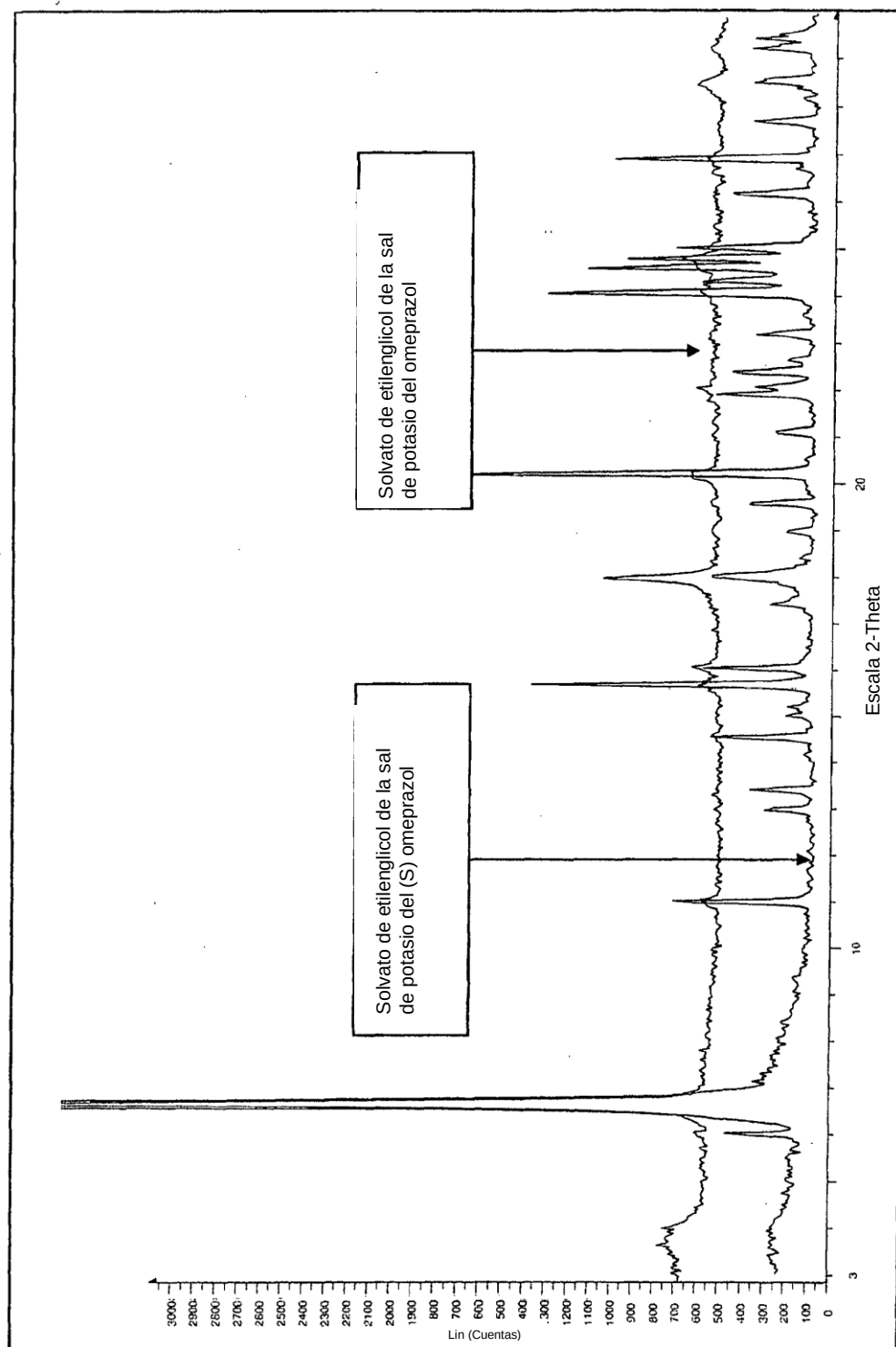


Figura 5: Difractogramas del solvato de etilenglicol de las sales de potasio del omeprazol y del (S) omeprazol

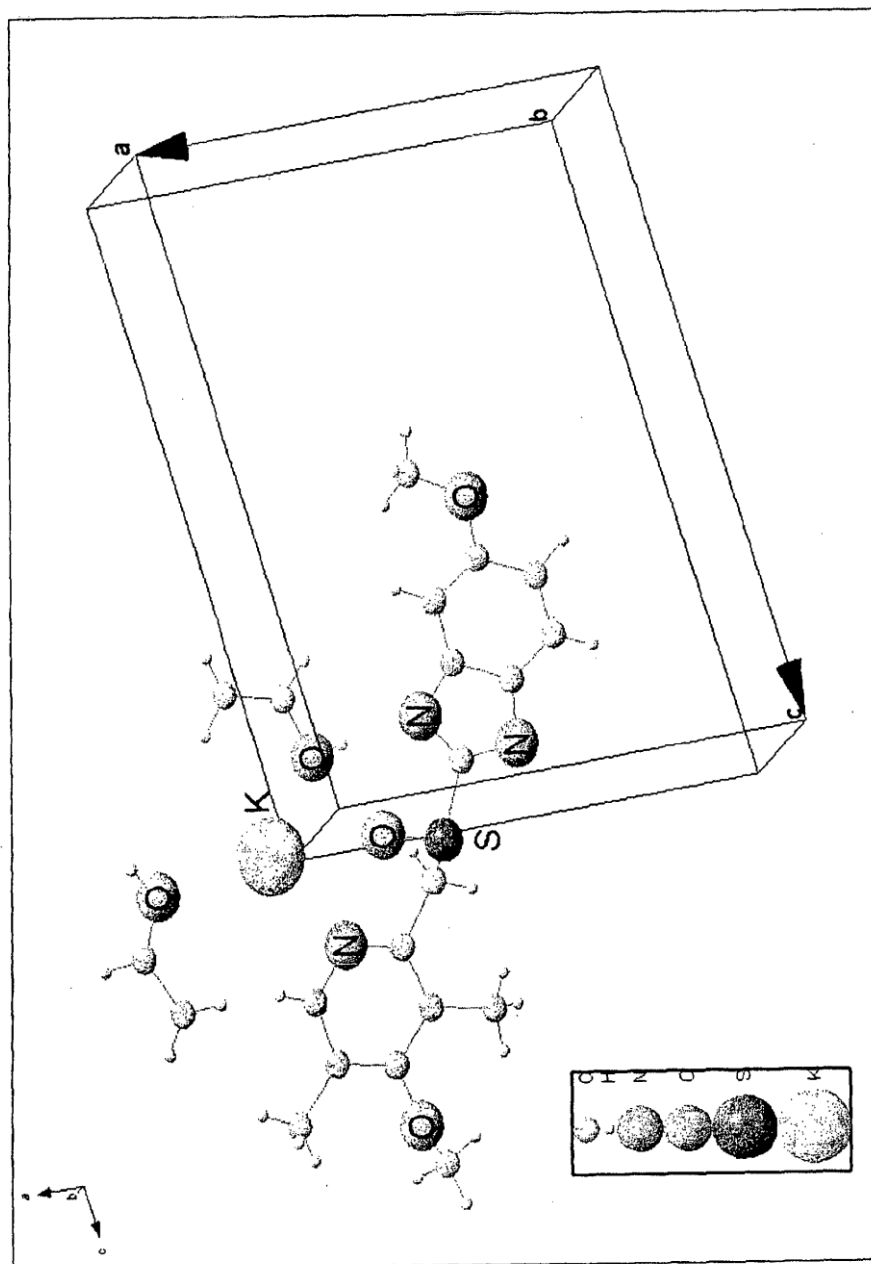


Figura 6: Representación 3D de la unidad asimétrica del solvato de etanol de la sal de potasio del (S) omeprazol