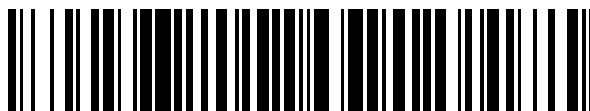


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 921**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2011 E 11705487 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2534144**

54 Título: **Procedimiento de preparación de la sal sódica de esomeprazol**

30 Prioridad:

15.03.2010 US 313874 P
12.02.2010 EP 10382032

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2014

73 Titular/es:

ESTEVE QUÍMICA, S.A. (100.0%)
Av. Mare de Déu de Montserrat 12
08024 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

BARTRA SANMARTÍ, MARTÍ;
BERENGUER MAIMÓ, RAMÓN y
SOLSONA ROCABERT, JOAN GABRIEL

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 523 921 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).

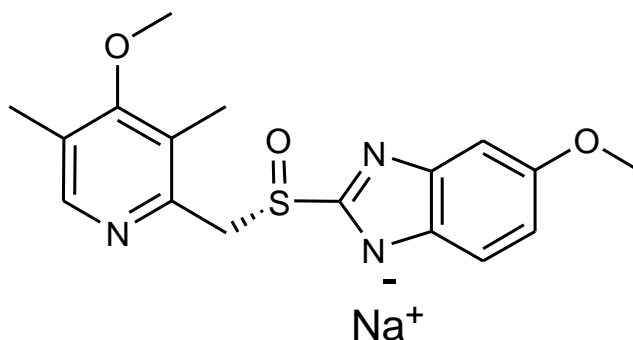
DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de la sal sódica de esomeprazol

5 La presente invención está relacionada con un procedimiento para preparar esomeprazol sódico sustancialmente libre de la impureza sulfona (5-metoxi-2-[(S)-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol) usando una combinación específica de disolventes y una fuente de sodio.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10 El Esomeprazol es la Denominación Común Internacional (DCC) del compuesto químico 5-metoxi-2-[(S)-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-benzimidazol. El número CAS para el esomeprazol es 119141-88-7 y el número CAS para su sal sódica es 161796-78-7. La estructura química del esomeprazol sódico se incluye a continuación:



30 El esomeprazol y sus sales alcalinas son inhibidores de la bomba de protones desarrollados por AstraZeneca. Son inhibidores eficaces de la secreción de ácidos gástricos y, por lo tanto, son útiles para la prevención y tratamiento de trastornos relacionados con el ácido gástrico y enfermedades gastrointestinales inflamatorias (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, esofagitis por reflujo y gastritis).

35 En la técnica se hayan descritos varios métodos para preparar esomeprazol. Entre estos métodos están los que implican resolver omeprazol racémico usando un agente de resolución óptica y, en términos de aplicabilidad comercial, se prefieren los métodos que implican oxidar asimétricamente un precursor de esomeprazol usando un reactivo quiral.

40 El problema principal con la reacción de oxidación para convertir el intermedio de sulfuro en el compuesto sulfóxido es la sobreoxidación, es decir, la oxidación de un sulfóxido para dar una sulfona. El procedimiento de oxidación enantioselectiva, a una escala de reacción creciente, invariablemente conduce a la formación de una cantidad variable de la impureza de sulfona (véase, por ejemplo, el documento WO 2003/089408). Se ha demostrado que la eliminación de la impureza de sulfona a menudo es difícil con métodos de purificación convencionales tales como cristalización, por lo que deben realizarse procedimientos costosos y que requieren mucho tiempo con el fin de obtener esomeprazol o sus sales con alta calidad y en grandes cantidades.

45 El documento WO 1994/27988 describe las sales de Na^+ , Mg^{2+} , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} , y N(R)_4^+ específicas de los dos enantiómeros de omeprazol. En el Ejemplo 1 se prepara esomeprazol sódico haciendo reaccionar esomeprazol con hidróxido sódico usando una mezcla de metil etil cetona y tolueno en la cual precipita el esomeprazol sódico. En una solicitud divisional de la solicitud europea EP 652872, que se publicó como EP 1020460, se ha continuado la tramitación de la materia relacionada con el esomeprazol sódico.

50 En el Ejemplo 11 del documento WO 1996/025235 se prepara esomeprazol sódico haciendo reaccionar esomeprazol con hidróxido sódico en una mezcla de metil isobutil cetona (MIK)/acetronitrilo en la cual cristaliza el esomeprazol sódico.

55 En el Ejemplo 41 del documento WO 2007/012650 se prepara esomeprazol sódico con grupos metoxi deuterados haciendo reaccionar esomeprazol con hidróxido sódico en una mezcla de metil isobutil cetona/isopropanol en la cual precipita el esomeprazol sódico.

60 En los Ejemplos 1.1 a 1.3 de la solicitud de patente internacional WO 2006/001753 se preparan diferentes formas sólidas de esomeprazol sódico haciendo reaccionar esomeprazol con hidróxido sódico en una mezcla de tolueno/metanol, tolueno/etanol y tolueno/isopropanol, respectivamente.

El Ejemplo 15 del documento WO 2008/149204 describe la preparación de esomeprazol sódico por disolución de esomeprazol en hidróxido sódico acuoso, extracción con cloruro de metileno, eliminación por destilación del disolvente, seguido de la adición de etanol y destilación, adición de acetato de etilo y destilación, y cristalización final en acetato de etilo. El Ejemplo 16 describe la preparación de esomeprazol sódico usando etóxido sódico como base y acetato de etilo como disolvente.

Finalmente, el Ejemplo 1-III del documento WO 2009/040825 describe la preparación de esomeprazol sódico haciendo reaccionar esomeprazol con hidróxido sódico en metanol.

La preparación del esomeprazol sódico en las condiciones descritas en los documentos anteriores muestra una baja purificación de esomeprazol sódico con respecto a la impureza de sulfona con la excepción del procedimiento descrito en el documento WO 2009/040825. Sin embargo, se ha verificado que el procedimiento descrito en este documento conduce a un solvato de metanol. Este hecho tiene el inconveniente de que se necesita una etapa adicional para convertir el solvato de metanol en el compuesto desolvatado. Además, cuando se realiza la desolvatación del solvato de metanol, se pierde la estructura cristalina y el esomeprazol sódico obtenido está en forma amorfa.

Por lo tanto, aunque se conocen en la técnica varios métodos para preparar esomeprazol sódico que incluyen cristalización o precipitación del esomeprazol sódico en el medio de reacción, no se obtienen resultados de purificación suficientemente buenos con respecto a la impureza de sulfona por cristalización/precipitación, una técnica común usada para purificar compuestos orgánicos.

Otros documentos describen la preparación de esomeprazol sódico y el aislamiento del producto por evaporación del disolvente, adición de un disolvente diferente al residuo para aislar el esomeprazol sódico y filtración del producto de la suspensión resultante. Sin embargo, estos métodos que implican retirar completamente por destilación el disolvente de reacción no son apropiados para la fabricación a escala industrial, ya que implican trabajar con volúmenes pequeños después de la evaporación del disolvente, siendo a menudo difícil su agitación. También implican problemas de sobrecalentamiento, problemas de degradación del crudo y problemas relacionados con la dificultad de eliminar el disolvente restante. Además, es necesario realizar etapas adicionales con el fin de aislar el producto final. Entre los documentos en los que se describen este tipo de condiciones de aislamiento están los siguientes:

El documento WO 2003/089408 describe la preparación de esomeprazol sódico por reacción de esomeprazol e hidróxido sódico acuoso o una solución al 30% p/v de metóxido sódico en metil isobutil cetona como disolvente, eliminación completa por destilación el disolvente y después tratamiento del residuo obtenido que tiene la impureza de sulfona con un sistema disolvente que comprende un disolvente orgánico seleccionado entre cetona y nitrilo con el fin de purificar la impureza de sulfona. Según los Ejemplos, esta purificación se consigue suspendiendo primero el esomeprazol sódico en acetonitrilo y después en acetona.

El documento WO 2004/052882 describe la preparación de esomeprazol sódico en agua como disolvente, seguido de eliminación por destilación del agua y tratamiento con acetonitrilo.

El documento WO 2004/002982 describe la reacción de esomeprazol e hidróxido sódico en metanol, la eliminación completa por destilación del disolvente y después el tratamiento del sólido obtenido con éter diisopropílico.

El documento WO 2007/013743 describe el tratamiento de un residuo de esomeprazol sódico con una mezcla de metil isobutil cetona y acetonitrilo.

Finalmente, el documento US 20070259921 describe diversas formas cristalinas de esomeprazol sódico y procedimientos para su preparación, algunos de los cuales comprenden el uso de cetonas, alcoholes y otros disolventes, y bases de sodio. Todos los ejemplos describen procedimientos que implican la separación por destilación del disolvente de reacción antes de añadir otro disolvente.

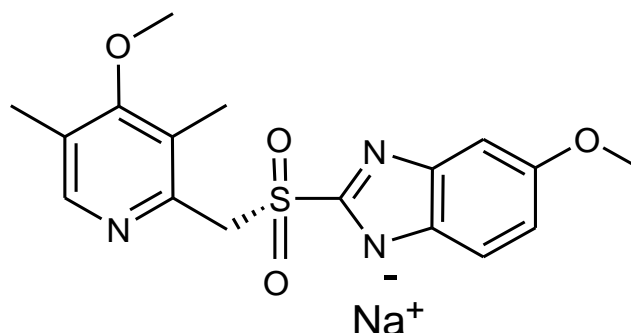
Por lo tanto, de lo que se conoce en la técnica se deduce que el proporcionar un procedimiento de purificación de esomeprazol sódico que elimine la impureza de sulfona y que transcurra con alto rendimiento sigue siendo de gran interés para la fabricación industrial de este compuesto.

RESUMEN DE LA INVENCION

Los inventores han encontrado que la preparación de esomeprazol sódico a partir de esomeprazol usando una cetona (C3-C8) o una mezcla de las mismas, un alcóxido sódico y un alcohol (C1-C5) permite eliminar la impureza de sulfona presente en el esomeprazol crudo, una impureza difícil de eliminar por las condiciones de reacción y precipitación conocidas. Esta impureza es el resultado de la sobreoxidación producida en la reacción de oxidación

del grupo sulfuro realizada en la mayor parte de los procedimientos conocidos en la técnica para preparar derivados de 2-(2-piridilmetilsulfinil)-benzoimidazol, en particular, esomeprazol.

El término impureza sulfona corresponde al compuesto 5-metoxi-2-[(S)-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfonyl]-1H-benzimidazol que tiene la fórmula siguiente.



De forma análoga, el esomeprazol sódico también puede purificarse por recristalización en una mezcla de al menos una cetona (C3-C8) y un alcohol (C1-C5).

Los resultados en relación a la purificación se alcanzan gracias a las condiciones específicas utilizadas, en particular, la combinación de una cetona con un alcohol y el hecho de que el procedimiento transcurre a través de la disolución del esomeprazol sódico en el sistema disolvente empleado.

La selección de estas condiciones específicas se considera una contribución importante para la técnica, ya que aunque se han realizado varios intentos en la técnica conocida para purificar el esomeprazol sódico a partir de la impureza de sulfona por precipitación en diferentes disolventes, ninguno de ellos ha logrado reducir drásticamente los niveles de sulfona.

Así, el procedimiento de la presente invención representa una alternativa simple y económica para realizar la preparación de esomeprazol sódico sustancialmente libre de impureza de sulfona, en general, sin necesidad de purificaciones adicionales.

Por lo tanto, la presente invención está relacionada con un procedimiento de preparación de esomeprazol sódico sustancialmente libre de impureza de sulfona que significa que tiene un contenido de 5-metoxi-2-[(S)-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfonyl]-1H-benzimidazol igual o inferior a 0,5%w/w, que comprende las etapas de: a) combinar esomeprazol con una cetona (C3-C8) o una mezcla de las mismas, un alcóxido sódico y un alcohol (C1-C5); o combinar esomeprazol sódico con una cetona (C3-C8) o una mezcla de las mismas, y un alcohol (C1-C5); y b) recuperar el esomeprazol sódico formado del medio de reacción por filtración. En particular, el procedimiento comprende a1) combinar una solución de esomeprazol en una cetona (C3-C8) o una mezcla de las mismas, con un alcóxido sódico, y un alcohol (C1-C5); o a2) disolver esomeprazol sódico en una cetona (C3-C8) o una mezcla de las mismas, y un alcohol (C1-C5) para formar una solución; y b) recuperar el esomeprazol sódico formado, del medio de reacción de la etapa a) que comprende una cetona (C3-C8) o una mezcla de las mismas y un alcohol (C1-C5), mediante filtración.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La expresión "sustancialmente libre de impureza de sulfona" indica en la presente memoria que el contenido de sulfona en el esomeprazol sódico no supera el 0,5% p/p de la sal que significa que es igual o inferior a 0,5%w/w.

Preferiblemente, el contenido de sulfona no supera el 0,3% p/p de la sal. Más preferiblemente, el contenido de sulfona no supera el 0,2% p/p de la sal. Aún más preferiblemente, el contenido de sulfona no supera el 0,1% p/p. Todavía más preferiblemente, la impureza de sulfona está ausente o no se detecta por métodos analíticos tales como HPLC.

Preferiblemente, se usa una relación molar de esomeprazol y alcóxido sódico comprendida entre 1 : 1 y 1 : 1.2. Más preferiblemente, se usa una relación molar de 1 : 1.

5 El alcóxido sódico puede usarse como un sólido o como una solución en un alcohol (C1-C5). En una realización preferida, en la etapa a) del procedimiento de la presente invención se combina esomeprazol con la cetona (C3-C8) o una mezcla de las mismas, un alcóxido sódico y un alcohol (C1-C5). En otra realización preferida del procedimiento, en la etapa a) se combina esomeprazol con la cetona (C3-C8) o una mezcla de las mismas, y una solución de un alcóxido sódico en un alcohol (C1-C5). Preferiblemente, la cetona (C3-C8) es metil isobutil cetona.

10 En una realización más preferida del procedimiento, el alcóxido sódico se selecciona entre el grupo que consiste en metóxido sódico, etóxido sódico, isopropóxido sódico, terc-butóxido sódico y 1-pentóxido sódico. Así, el término alcóxido sódico se refiere a alcóxido (C1-C5). En otra realización más preferida del procedimiento, el alcóxido (C1-C5) sódico se selecciona entre metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butóxido sódico. En otra realización más preferida del procedimiento, el alcóxido (C1-C5) sódico es metóxido sódico.

15 Los ejemplos del alcohol (C1-C5) incluyen metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, 2-metil-1-butanol, alcohol isoamílico y alcohol furfúrico. Preferiblemente, se usa un alcohol (C1-C4). Más preferiblemente, el alcohol (C1-C4) es metanol, etanol o terc-butanol. Aún más preferiblemente, el alcohol (C1-C4) es metanol.

20 Los ejemplos de cetonas (C3-C8) apropiadas incluyen metil isobutil cetona, metil etil cetona (MEK), acetona o ciclohexanona. Son cetonas preferidas metil isobutil cetona, metil etil cetona y acetona.

25 Preferiblemente, la cantidad de cetonas (C3-C8)/alcohol (C1-C5) con respecto al esomeprazol de partida está comprendida entre 3 y 18 ml/g.

30 Preferiblemente, la cantidad de las cetonas (C3-C8) está comprendida entre el 93-98% v/v del disolvente total y la cantidad de alcohol (C1-C5) está comprendida entre el 2%-7% v/v del disolvente total. Más preferiblemente, la cantidad de cetonas (C3-C8) está comprendida entre 93-97% v/v del total de disolvente y la cantidad de alcohol (C1-C5) está comprendida entre 3%-7% v/v del total de disolvente.

35 En una realización particular, el procedimiento implica disolver el esomeprazol en una cetona (C3-C8), preferiblemente metil isobutil cetona, seguido de la adición de la solución del alcóxido sódico en el alcohol (C1-C5), produciéndose la formación del esomeprazol sódico. Alternativamente, puede usarse el alcóxido sódico sólido y el alcohol (C1-C5). La reacción puede realizarse en un amplio intervalo de temperaturas, en general entre 10°C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado. Preferiblemente, esta realización particular del procedimiento se realiza a temperatura ambiente. Se obtiene una suspensión de esomeprazol sódico siendo el compuesto aislado por filtración del medio de reacción.

40 En una realización particular, la cetona (C3-C8) se selecciona entre metil isobutil cetona, metil etil cetona y acetona, y el alcohol (C1-C5) es metanol. Preferiblemente, la cantidad de metil isobutil cetona/metanol, metil etil cetona/metanol o acetona/metanol está comprendida entre 4 y 10 ml/g del esomeprazol de partida. Más preferiblemente, la cantidad está comprendida entre 6,5-7,5 ml/g. Preferiblemente, la cantidad de metil isobutil cetona, metil etil cetona o acetona es el 93-94% v/v del disolvente total y la cantidad de metanol el 6% -7% v/v del disolvente total.

45 En una realización preferida del procedimiento de la presente invención, en la etapa a) se usa una mezcla de metil isobutil cetona y acetona. En otra realización preferida del procedimiento, en la etapa a) se usa una mezcla de metil etil cetona y acetona. En estas realizaciones preferidas, puede obtenerse una purificación incluso mejor de la impureza de sulfona. Además, se ha encontrado que también se consigue una alta purificación de la impureza de R-omeprazol, cuando está presente en el esomeprazol crudo usado como material de partida.

50 La acetona puede añadirse después de añadir el alcóxido sódico y el alcohol (C1-C5) o antes de ello. En una realización preferida, la acetona se añade después de combinar el esomeprazol con metil isobutil cetona, el alcóxido sódico y el alcohol (C1-C5). En otra realización preferida, la acetona se añade después de combinar el esomeprazol sódico con la metil isobutil cetona y el alcohol (C1-C5).

55 En estas realizaciones en las que se usa una mezcla de metil isobutil cetona y acetona o una mezcla de metil etil cetona y acetona, preferiblemente el alcohol (C1-C5) es metanol. Además, preferiblemente, la cantidad total de metil isobutil cetona/acetona/metanol o la cantidad total de metil etil cetona/acetona/metanol con respecto al esomeprazol de partida están comprendidas entre 7 y 18 ml/g. Más preferiblemente, la cantidad total de metil isobutil cetona/acetona/metanol está comprendida entre 10 y 15,5 ml/g, e incluso más preferiblemente es de 10 ml/g.

60 También preferiblemente, la mezcla de metil isobutil cetona/acetona/metanol o la mezcla de metil etil cetona/acetona/metanol comprenden una cantidad de acetona de entre el 20% y el 60% v/v con respecto a la cantidad total de disolvente. Más preferiblemente, la cantidad de acetona en la mezcla está comprendida entre el

30% y el 50% v/v. Aún más preferiblemente, la cantidad de acetona en la mezcla es del 50% v/v. Preferiblemente, la cantidad de metanol está comprendida entre el 2%-7% v/v con respecto a la cantidad total de disolvente. Más preferiblemente, la cantidad de metanol está comprendida entre el 3%-6% v/v del disolvente total.

- 5 Dependiendo de la concentración de la mezcla de reacción, la temperatura y la relación en volumen entre metil isobutil cetona/acetona/metanol o metil etil cetona/acetona/metanol, el esomeprazol sódico sólido se forma cuando se añade la base o la acetona, o una vez que se ha completado la adición de la base o de la acetona.

10 La reacción puede realizarse en un amplio intervalo de temperaturas. Preferiblemente, se realiza a temperatura ambiente.

15 En otra realización preferida, el procedimiento de preparación de la presente invención comprende además la adición de un antidisolvente seleccionado entre el grupo que consiste en alquil (C4-C8) éteres tales como metil terc-butil éter (MTBE) o éter isopropílico (iPr2O), alcanos (C5-C7) tales como heptano o hexano, o cicloalcanos (C6-C7) tales como ciclohexano. Mediante la adición del antidisolvente, se obtiene un mejor rendimiento sin comprometer la purificación obtenida. Preferiblemente, el antidisolvente es MTBE o iPr2O.

Las cetonas (C3-C8)/alcohol (C1-C5)/antidisolvente pueden mezclarse con el esomeprazol en cualquier orden.

20 En una realización particular, la mezcla de cetonas (C3-C8)/alcohol (C1-C5)/antidisolvente es metil isobutil cetona/acetona/metanol/antidisolvente. Preferiblemente, la cantidad total de disolvente en esta realización preferida está comprendida entre 8 y 21 ml/g de esomeprazol de partida. Más preferiblemente, la cantidad total de disolvente, con respecto al esomeprazol de partida está comprendida entre 12 y 17 ml/g. Aún más preferiblemente, la cantidad total de disolvente está comprendida entre 12 y 15 ml/g.

25 Más preferiblemente, la cantidad de acetona con respecto a la cantidad total de disolvente está comprendida entre el 20% y el 50% v/v. Aún más preferiblemente, la cantidad de acetona está comprendida entre el 25% y el 45% v/v. Todavía más preferiblemente, la cantidad de acetona está comprendida entre el 40-45% v/v. Preferiblemente, la cantidad de antidisolvente con respecto a la cantidad total de disolvente está comprendida entre el 8% y el 30% v/v.
30 Más preferiblemente, la cantidad de antidisolvente está comprendida entre el 10% y el 25% v/v. Aún más preferiblemente, la cantidad de antidisolvente está comprendida entre el 10-15% v/v, y todavía más preferiblemente, la cantidad de antidisolvente está comprendida entre el 12-14% v/v. Preferiblemente, la cantidad de metanol está comprendida entre el 2%-7% v/v con respecto a la cantidad total de disolvente. Más preferiblemente, la cantidad de metanol está comprendida entre el 3%-6% v/v. Aún más preferiblemente, la cantidad de metanol está comprendida
35 entre el 3-4% v/v.

En otra realización particular, la mezcla de cetonas (C3-C8)/alcohol (C1-C5)/antidisolvente es acetona/metanol/antidisolvente. En otra realización particular, la mezcla de cetonas (C3-C8)/alcohol (C1-C5)/antidisolvente es metil isobutil cetona/metanol/antidisolvente. Preferiblemente, el antidisolvente es metil terc-butil éter. Además, preferiblemente, la cantidad de antidisolvente con respecto a la cantidad total de disolvente está comprendida entre el 8% y el 30% v/v. Más preferiblemente, la cantidad de antidisolvente está comprendida entre el 10% y el 25% v/v. Aún más preferiblemente, la cantidad de antidisolvente está comprendida entre el 10-15% v/v. Preferiblemente, la cantidad de metanol está comprendida entre el 2-7% v/v con respecto a la cantidad total de disolvente. Más preferiblemente, la cantidad de metanol está comprendida entre el 3-6% v/v del disolvente total. Aún
45 más preferiblemente, la cantidad de metanol es el 6% del disolvente total.

En general, el esomeprazol sódico formado se separa del medio de reacción por filtración y lavados posteriores del sólido filtrado. Posteriormente, el esomeprazol sódico aislado se seca con el fin de eliminar el disolvente.

50 Mediante el procedimiento de la presente invención pueden retirarse de forma eficaz contenidos elevados de sulfona. Cuando el contenido de sulfona del material de partida es superior al 2%, puede ser necesaria una etapa de purificación adicional. Por lo tanto, en los casos de esomeprazol crudo con un alto contenido de impurezas, puede realizarse una recristalización adicional del esomeprazol sódico obtenido por el procedimiento de la presente invención en las condiciones de disolvente descritas en esta solicitud de patente, con el fin de obtener un compuesto
55 que tenga un contenido de sulfona según las especificaciones de la farmacopea (contenido de sulfona igual o menor que el 0,2%).

60 Por lo tanto, la recristalización puede realizarse combinando esomeprazol sódico con una cetona (C3-C8) o una mezcla de las mismas, y un alcohol (C1-C5). La realización particular siguiente es ilustrativa del procedimiento general de recristalización según la invención.

En una realización particular, la recristalización se realiza disolviendo esomeprazol sódico con una mezcla de metil isobutil cetona/alcohol (C1-C5) o en una mezcla de metil isobutil cetona/alcohol (C1-C5)/acetona a una temperatura

a la que se solubiliza el esomeprazol sódico, que depende de la combinación de disolventes y de las proporciones de cada uno de ellos, seguido de enfriamiento de la solución, preferiblemente a temperatura ambiente con el fin de obtener el esomeprazol sódico. Normalmente, es necesario retirar parte del disolvente antes del enfriamiento, con el fin de formar el esomeprazol sódico. En general, el disolvente se retira hasta que se obtiene una suspensión.

5 Preferiblemente, el alcohol (C1-C5) es metanol o 1-propanol. Más preferiblemente, el alcohol (C1-C5) es metanol.

10 En una realización preferida se usan metil isobutil cetona y metanol como disolventes, estando comprendida la cantidad inicial de metil isobutil cetona/metanol entre 10-20 ml/g de esomeprazol sódico de partida, siendo preferiblemente de 13 ml/g. También preferiblemente, la mezcla de metil isobutil cetona/metanol comprende una cantidad de metanol del 25% de la solución total.

15 En otra realización preferida, se usan metil isobutil cetona y 1-propanol como disolventes, estando comprendida la cantidad inicial de metil isobutil cetona/1-propanol entre 10-20 ml/g de esomeprazol sódico de partida, siendo preferiblemente de 14 ml/g. Además, preferiblemente, la mezcla de metil isobutil cetona/1-propanol comprende una cantidad de 1-propanol del 29% de la solución total.

20 También puede usarse la recristalización previa en la composición de disolvente de la presente invención para disminuir la impureza de sulfona y también la impureza de R-omeprazol del esomeprazol sódico obtenido por otros procedimientos conocidos en la técnica. Preferiblemente, el contenido la impureza R-omeprazol no excede el 0.5% w/w de la sal lo que significa que es igual o inferior al 0.5% w/w. Más preferiblemente, el contenido de R-omeprazol no excede el 0.2%w/w de la sal. Aún más preferiblemente, el contenido de R-omeprazol no excede el 0.1%w/w. Todavía más preferiblemente, la impureza R-omeprazol está ausente o no se detecta por métodos analíticos tales como HPLC.

25 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas aquí indicadas.

Ejemplos

35 La pureza del esomeprazol sódico se ha determinado por HPLC. Las condiciones de HPLC descritas en la Farmacopea de Estados Unidos (USP32) para la determinación del contenido de sulfona y para la determinación del contenido de enantiómero R en el esomeprazol magnésico pueden usarse para determinar el contenido de sulfona y el contenido de enantiómero R en el esomeprazol sódico obtenido por el procedimiento de la presente invención. Las condiciones particulares a usar se describen en las secciones de pureza cromatográfica y pureza enantiomérica de la USP32, respectivamente.

Para los propósitos de la invención, las cetonas usadas pueden contener agua en las cantidades habituales encontradas en las cetonas comercializadas a escala industrial.

45 Ejemplo 1: Preparación de esomeprazol sódico usando metil isobutil cetona como disolvente y una solución de metóxido sódico en metanol

50 Se añadió gota a gota metóxido sódico al 30% en metanol (4,7 ml, 25,3 mmol) a temperatura ambiente a una solución de esomeprazol (8,5 g, 24,6 mmol; sulfona al 2,2%) en metil isobutil cetona (60 ml). La suspensión resultante se agitó durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metil isobutil cetona (2 x 10 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar esomeprazol sódico. Rendimiento: 6,3 g (70%). Contenido de sulfona: 0,33%.

55 Ejemplo 2: Preparación de esomeprazol sódico usando metil isobutil cetona/acetona y una solución de metóxido sódico en metanol

60 Se añadió gota a gota metóxido sódico al 30% en metanol (4,7 ml, 25,3 mmol) a una solución de esomeprazol (8,5 g, 24,6 mmol; sulfona al 2,2%, enantiómero R al 4,7%) en metil isobutil cetona (60 ml). La mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió acetona (60 ml) en 30 min. La suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona (2 x 10 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar esomeprazol sódico. Rendimiento: 5,5 g (61%). Contenido de sulfona: 0,17%. Contenido de enantiómero R: 0,00%.

Ejemplo 3: Preparación de esomeprazol sódico usando metil isobutil cetona/acetona y una solución de metóxido sódico en metanol

Se añadió gota a gota metóxido sódico al 30% en metanol (6,0 ml, 32,3 mmol) a una solución de esomeprazol (10,7 g, 31,0 mmol; sulfona al 1,1%, enantiómero R al 2,5%) en metil isobutil cetona (75 ml). La mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió acetona (75 ml) en 30 min. La suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona (2 x 12,5 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar esomeprazol sódico. Rendimiento: 6,8 g (60%). Contenido de sulfona: 0,06%. Contenido de enantiómero R: 0,00%

Ejemplo 4: Preparación de esomeprazol sódico usando metil isobutil cetona/acetona y una solución de metóxido sódico en metanol

Se añadió acetona (75 ml) a una solución de esomeprazol (10,1 g, 29,2 mmol; sulfona al 1,1%, enantiómero R al 2,5%) en metil isobutil cetona (75 ml). Se añadió metóxido sódico al 30% en metanol (5,7 ml, 30,7 mmol) en 15 min. La suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona (2 x 12 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar esomeprazol sódico. Rendimiento: 6,5 g (61%). Contenido de sulfona: 0,06%. Contenido de enantiómero R: 0,00%.

Ejemplo 5: Preparación de esomeprazol sódico usando metil isobutil cetona/acetona y una solución de metóxido sódico en metanol

Una solución de esomeprazol (9,5 g, 27,5 mmol; sulfona al 2,3%) en metil isobutil cetona (60 ml) se enfrió a 15 °C. Se añadió metóxido sódico al 30% en metanol (5,2 ml, 28,0 mmol) en 15 min. El embudo de adición se lavó con MeOH (0,3 ml) y metil isobutil cetona (0,7 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y se añadió lentamente acetona (30 ml) durante 20 min. Posteriormente, la solución se agitó a 25°C. Comenzó a cristalizar un sólido. La suspensión resultante se agitó durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona (2 x 15 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar esomeprazol sódico. Rendimiento: 6,1 g (60%). Contenido de sulfona: 0,20%.

Ejemplo 6: Preparación de esomeprazol sódico usando metil isobutil cetona/acetona/metil-terc-butil éter y una solución de metóxido sódico en metanol

Una solución de esomeprazol (9,5 g, 27,5 mmol; sulfona al 2,3%, enantiómero R al 2,3%) en metil isobutil cetona (60 ml) se enfrió a 15°C. Se añadió metóxido sódico al 30% en metanol (5,2 ml, 28,0 mmol) en 15 min. El embudo de adición se lavó con MeOH (0,3 ml) y metil isobutil cetona (0,7 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y se añadió lentamente acetona (60 ml) durante 15 min. Posteriormente, la solución se agitó a 25°C. Comenzó a cristalizar un sólido. Después de 1 h de agitación, se añadió gota a gota metil terc-butil éter (15 ml). La suspensión resultante se agitó durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona (2 x 15 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar esomeprazol sódico. Rendimiento: 6,3 g (62%). Contenido de sulfona: 0,23%.

Ejemplo 7: Preparación de esomeprazol sódico usando metil isobutil cetona/metanol/acetona/metil-terc-butil éter y terc-butóxido sódico

Una solución de esomeprazol (4,7 g, 13,6 mmol; sulfona al 2,3%, enantiómero R al 2,3%) en metil isobutil cetona (30 ml) y metanol (2,1 ml) se enfrió a 15 °C. Se añadió terc-butóxido sódico (1,33 g, 13,8 mmol) durante 5 min y la mezcla se agitó durante 15 min. A la solución resultante se le añadió lentamente acetona (30 ml) durante 15 min y empezó a cristalizar un sólido. La mezcla se calentó a 25 °C y se añadió gota a gota metil terc-butil éter (7,5 ml). La suspensión se agitó durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona (2 x 5 ml) y se secó a presión reducida a 50°C para dar esomeprazol sódico. Rendimiento: 3,2 g (65%). Contenido de sulfona: 0,26%. Contenido de enantiómero R: 0,01%

Ejemplo 8: Preparación de esomeprazol sódico usando metil isobutil cetona/acetona/éter diisopropílico y una solución de metóxido sódico en metanol

Una solución de esomeprazol (4,4 g, 12,7 mmol; sulfona al 2,3%) en metil isobutil cetona (28 ml) se enfrió a 15 °C. Se añadió gota a gota metóxido sódico al 30% en metanol (2,4 ml, 12,9 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min y se añadió lentamente acetona (28 ml) durante 15 min. Posteriormente, la solución se agitó a 25 °C. Comenzó a cristalizar un sólido. Se añadió gota a gota éter diisopropílico (7,5 ml) y la suspensión resultante se agitó durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona (2 x 5 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar esomeprazol sódico. Rendimiento: 3,2 g (68%). Contenido de sulfona: 0,22%.

Ejemplo 9: Preparación de esomeprazol sódico usando metil isobutil cetona/acetona/metil-terc-butil éter y una solución de metóxido sódico en metanol

Una solución de esomeprazol (18,8 g, 54,4 mmol; sulfona al 2,0%) en metil isobutil cetona (120 ml) se enfrió a 15°C. Se añadió metóxido sódico al 30% en metanol (10,3 ml, 55,5 mmol) en 15 min. La mezcla se agitó durante 15 min y se añadió lentamente acetona (60 ml) durante 10 min. Posteriormente, la solución se agitó a 26 °C. Comenzó a cristalizar un sólido. Después de 20 min de agitación, se añadió gota a gota metil terc-butil éter (30 ml). La suspensión resultante se agitó durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona (2 x 20 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar esomeprazol sódico. Rendimiento: 14,4 g (72%). Contenido de sulfona: 0,19%.

Ejemplo 10: Preparación de esomeprazol sódico usando metil isobutil cetona/acetona/metil-terc-butil éter y una solución de metóxido sódico en metanol

Se preparó esomeprazol sódico a partir de esomeprazol crudo (14,3 g, 41,4 mmol; sulfona al 2,3%) siguiendo el Ejemplo 6 pero añadiendo una cantidad doble de metil terc-butil éter (45 ml). Rendimiento: 10,6 g (70%). Contenido de sulfona: 0,29%.

Ejemplo 11: Preparación de esomeprazol sódico usando metil isobutil cetona/acetona/metil-terc-butil éter y una solución de metóxido sódico en metanol

Se preparó esomeprazol sódico a partir de esomeprazol crudo (14,3 g, 41,4 mmol; sulfona al 2,3%) siguiendo el Ejemplo 9 pero añadiendo una cantidad doble de metil terc-butil éter (45 ml). Rendimiento: 11,9 g (78%). Contenido de sulfona: 0,39%.

Ejemplo 12: Recristalización de esomeprazol sódico en una mezcla de metil isobutil cetona/metanol

Se disolvió esomeprazol sódico (3,0 g, sulfona al 0,57%) en metanol (10 ml, 3,3 ml/g) a 55 °C y se añadió metil isobutil cetona (30 ml, 10 ml/g). La solución se concentró al vacío hasta que se obtuvo una suspensión. El esomeprazol sódico precipitó y la suspensión resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metil isobutil cetona (2 x 3 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar esomeprazol sódico. Rendimiento: 2,16 g (72%). Contenido de sulfona: 0,20%.

Ejemplo 13: Recristalización de esomeprazol sódico en una mezcla de metil isobutil cetona/1-propanol

Se disolvió esomeprazol sódico (3,0 g, sulfona al 0,36%) en 1-propanol (12 ml) a 90–100 °C y se añadió metil isobutil cetona (30 ml). La solución se concentró al vacío hasta que se obtuvo una suspensión, siendo el volumen restante aproximadamente el 60% del volumen inicial. El esomeprazol sódico precipitó y la suspensión resultante se agitó durante una noche. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metil isobutil cetona (2 x 3 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar esomeprazol sódico. Rendimiento: 2,16 g (72%). Contenido de sulfona: 0,09%.

Ejemplo 14: Preparación de esomeprazol sódico usando acetona y una solución de metóxido sódico en metanol

Una solución de esomeprazol (19,5 g, 56,5 mmol; sulfona al 1,3%, enantiómero R al 1,05%) en acetona (120 ml) se enfrió a 15 °C. Se añadió metóxido sódico al 30% en metanol (10,7 ml, 57,6 mmol) en 15 min. Posteriormente, la solución se agitó a 28 °C. Comenzó a cristalizar un sólido. La suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona (2 x 20 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar esomeprazol sódico. Rendimiento: 10,6 g (51%). Contenido de sulfona: 0,06%. Contenido de enantiómero R: 0,02%.

Ejemplo 15: Preparación de esomeprazol sódico usando metil etil cetona y una solución de metóxido sódico en metanol

Una solución de esomeprazol (19,5 g, 56,5 mmol; sulfona al 1,3%, enantiómero R al 1,05%) en metil etil cetona (120 ml) se enfrió a 15 °C. Se añadió metóxido sódico al 30% en metanol (10,7 ml, 57,6 mmol) en 15 min. Posteriormente, la solución se agitó a 27 °C. Comenzó a cristalizar un sólido. La suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con metil etil cetona (2 x 20 ml) y se secó a presión reducida a 50°C para dar esomeprazol sódico. Rendimiento: 12,4 g (60%). Contenido de sulfona: 0,06%. Contenido de enantiómero R: 0,00%.

Ejemplo 16: Preparación de esomeprazol sódico usando acetona/metil etil cetona y una solución de metóxido sódico en metanol

Una solución de esomeprazol (19,5 g, 56,5 mmol; sulfona al 1,3%, enantiómero R al 1,05%) en metil etil cetona (60 ml) y acetona (60 ml) se enfrió a 15°C. Se añadió metóxido sódico al 30% en metanol (10,7 ml, 57,6 mmol) en 15 min. Posteriormente, la solución se agitó a 27°C. Comenzó a cristalizar un sólido. La suspensión resultante se agitó

durante una noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona (2 x 20 ml) y se secó a presión reducida a 50°C para dar esomeprazol sódico. Rendimiento: 10,8 g (52%). Contenido de sulfona: 0,05%. Contenido de enantiómero R: 0,00%.

- 5 Ejemplo 17: Preparación de esomeprazol sódico usando acetona/metil terc-butil éter y una solución de metóxido sódico en metanol

10 Una solución de esomeprazol (5,3 g, 15,3 mmol; sulfona al 1,3%, enantiómero R al 1,05%) en acetona (33 ml) se enfrió a 15°C. Se añadió metóxido sódico al 30% en metanol (2,9 ml, 15,6 mmol) en 15 min. Posteriormente, la solución se agitó a 28°C. Comenzó a cristalizar un sólido. Después de 30 min de agitación, se añadió gota a gota metil terc-butil éter (6 ml). La suspensión resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetona (2 x 6 ml) y se secó a presión reducida a 50°C para dar esomeprazol sódico. Rendimiento: 3,5 g (62%). Contenido de sulfona: 0,28%. Contenido de enantiómero R: 0,17%.

- 15 Ejemplo 18: Resultados comparativos entre esomeprazol sódico obtenido por el procedimiento de la presente invención y esomeprazol sódico obtenido por reproducción de los ejemplos conocidos de la técnica anterior

20 El esomeprazol crudo usado para realizar los ejemplos comparativos tenía un contenido de impureza de sulfona del 2,3% según el análisis por HPLC. El Ejemplo 41 del documento WO2007012650 se reprodujo usando esomeprazol en lugar de esomeprazol deuterado.

25 La Tabla 1 muestra los resultados obtenidos con respecto a la purificación del esomeprazol sódico de la impureza de sulfona por reproducción del procedimiento descrito en la técnica anterior que incluye una etapa de cristalización/precipitación a partir del medio de reacción.

Tabla 1: Ejemplos Comparativos

Ejemplos de reproducción de la técnica anterior (ejemplos comparativos)	Condiciones de reacción	% de sulfona en el material de partida	% de sulfona en esomeprazol sódico	Rend. %	Observaciones
WO9427988 ej. 1	MEK/tolueno/ NaOH ac. 5 M				No se observa precipitación
US6262085 ej. 16	MEK/tolueno/ NaOH ac. 5 M + siembra + eliminación del disolvente	2,3	1,90	86	-
WO9602535 ej. 11	MIK/NaOH ac. al 50%/ACN + destilación	2,3	0,55	50	-
WO2007012650 ej. 41	MIK/IPA/NaOH ac. al 40%	2,3	0,47	2	-
WO20080149204 ej. 16	EtOAc/EtONa	2,3	1,4	72	-
WO2009040825	MeOH/NaOH	2,3	0,28	79	Véase el siguiente comentario

WO2006001753 ej. 1,1	tolueno/MeOH/ NaOH ac. al 45%	2,3	-	-	No se observa precipitación, incluso después de la concentración parcial de la solución
WO2006001753 ej. 1,2	tolueno/EtOH/ NaOH ac. al 45%	2,3	2,2%	90%	No se observa precipitación en las condiciones descritas. El producto cristaliza después de la concentración parcial de la solución
WO2006001753 ej. 1,3	tolueno/IPA/ NaOH ac. al 45%	2,3	2,1%	80%	No se observa precipitación en las condiciones descritas. El producto cristaliza después de la concentración parcial de la solución

En la reproducción del documento WO 2009040825 se obtuvo un solvato de metanol. Se ha verificado por los presentes inventores que, cuando se realiza la desolvatación del solvato de metanol, se pierde la estructura cristalina y el esomeprazol sódico obtenido está en forma amorfa.

5 Los resultados obtenidos siguiendo el procedimiento de preparación de la presente invención con respecto a la purificación del esomeprazol sódico de la impureza de sulfona se incluyen en la Tabla 2,

10 Tabla 2: Ejemplos de la presente invención

Ejemplos	Composición de disolvente	% de sulfona en esomeprazol material de partida	% de sulfona en esomeprazol sódico	Rend. %
Ejemplo 1	MIK/metanol	2,2	0,33	70
Ejemplo 2	MIK/acetona/ metanol	2,2	0,17	61
Ejemplo 3	MIK/acetona/ metanol	1,1	0,06	60

Ejemplo 4	MIK/acetona/ metanol	1,1	0,06	61
Ejemplo 5	MIK/acetona/ metanol	2,3	0,20	60
Ejemplo 6	MIK/acetona/ metanol/MTBE	2,3	0,23	62
Ejemplo 7	MIK/acetona/ metanol/MTBE	2,3	0,26	65
Ejemplo 8	MIK/acetona/metanol/ <i>i</i> Pr ₂ O	2,3	0,22	68
Ejemplo 9	MIK/acetona/ metanol/MTBE	2,3	0,19	72
Ejemplo 10	MIK/acetona/ metanol/MTBE	2,3	0,29	70
Ejemplo 11	MIK/acetona/ metanol/MTBE	2,3	0,39	78
Ejemplo 12	MIK/metanol	0,57	0,20	72
Ejemplo 13	MIK/1-propanol	0,36	0,09	72
Ejemplo 14	Acetona/ metanol	1,3	0,06	51
Ejemplo 15	MEK/metanol	1,3	0,06	60
Ejemplo 16	MEK/acetona/ metanol	1,3	0,05	52
Ejemplo 17	Acetona/ metanol/MTBE	1,3	0,28	62

Ejemplo Comparativo 19: Esomeprazol sódico obtenido por reproducción de los Ejemplos 3 y 4 de WO 03/89408

5 Se reprodujo el Ejemplo 3 de WO 03/89408 en el que esomeprazol sódico se purifica mediante suspensión de esomeprazol sódico en acetona (10 volúmenes). A continuación, la dispersión se calentó a reflujo durante 1 hora y se enfrió a 35-38 ° C para recuperar el esomeprazol sódico.

10 También se reprodujo el Ejemplo 4 de WO 03/89408 en el que esomeprazol sódico se purificó mediante suspensión de esomeprazol sódico en acetona (10 volúmenes) y NaCl acuoso. La proporción de acetona: NaCl acuoso siendo de 99,3: 0,7 v / v, y la concentración de NaCl en agua del 5%). A continuación, la dispersión se calentó a reflujo durante 1 hora y se enfrió a 35-38 ° C para recuperar el esomeprazol sódico.

Los resultados de las reproducciones se resumen en la Tabla 3.

15 Tabla 3:

20 A diferencia de lo que se dice en WO 03/89408, la reproducción de los Ejemplos 3 y 4 llevadas a cabo por los presentes inventores no ha permitido eliminar la impureza sulfona.

Ejemplo Comparativo 20: Efecto del alcohol presente en el sistema de disolvente de la presente invención en la purificación del esomeprazol sódico

25 La Tabla 4 muestra los resultados de varios ensayos llevados a cabo utilizando un sistema disolvente de la invención, pero en ausencia del alcohol con el fin de mostrar el efecto de la combinación específica de disolventes en la purificación de esomeprazol sódico.

Cada uno de los ejemplos se llevó a cabo con 10 g de esomeprazol, 60 ml

Ejemplo Comparativo 19: Esomeprazol sódico obtenido por reproducción de los Ejemplos 3 y 4 de WO 03/89408

5 Se reprodujo el Ejemplo 3 de WO 03/89408 en el que esomeprazol sódico se purifica mediante suspensión de esomeprazol sódico en acetona (10 volúmenes). A continuación, la dispersión se calentó a reflujo durante 1 hora y se enfrió a 35-38 ° C para recuperar el esomeprazol sódico.

10 También se reprodujo el Ejemplo 4 de WO 03/89408 en el que esomeprazol sódico se purificó mediante suspensión de esomeprazol sódico en acetona (10 volúmenes) y NaCl acuoso. La proporción de acetona: NaCl acuoso siendo de 99,3: 0,7 v / v, y la concentración de NaCl en agua del 5%). A continuación, la dispersión se calentó a reflujo durante 1 hora y se enfrió a 35-38 ° C para recuperar el esomeprazol sódico.

Los resultados de las reproducciones se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3:

15

Reproducción de los Ejemplos del estado de la técnica (ejemplos comparativos)	Impureza sulfona % en esomeprazol sódico material de partida	Condiciones	T	Impureza sulfona %	Rendimiento
<u>WO 03/89408</u> Reproducción Ejemplo 3	4.4	acetona 10 vol.	60 °C	4.6	88%
<u>WO 03/89408</u> Reproducción Ejemplo 4	4.4	acetona / NaCl 5% ac. 99.3 : 0.7 v/v	60 °C	4.1	74%

20 A diferencia de lo que se dice en WO 03/89408, la reproducción de los Ejemplos 3 y 4 llevadas a cabo por los presentes inventores no ha permitido eliminar la impureza sulfona.

Ejemplo Comparativo 20: Efecto del alcohol presente en el sistema de disolvente de la presente invención en la purificación del esomeprazol sódico

25 La Tabla 4 muestra los resultados de varios ensayos llevados a cabo utilizando un sistema disolvente de la invención, pero en ausencia del alcohol con el fin de mostrar el efecto de la combinación específica de disolventes en la purificación de esomeprazol sódico.

30 Cada uno de los ejemplos se llevó a cabo con 10 g de esomeprazol, 60 ml de metilisobutilcetona, 60 ml de acetona y 15 ml de metil terc-butil éter a una temperatura de 25 ° C. El Ejemplo 20A con 0,75 g de MeONa sólido (1,02 eq.), el Ejemplo 20B con 0,94 g EtONa sólido (1,02 eq.); y el Ejemplo 20C con 1,375 g de tBuONa sólido (1,02 eq).

Tabla 4:

Ejemplos comparativos	Impureza sulfona % en esomeprazol sódico material de partida	Condiciones	Impureza sulfona %	Rendimiento
Ejemplo comparativo 20A	2.3%	MIK / acetona / MTBE 6 : 6 : 1.5 MeONa	1.6%	59%
Ejemplo comparativo 20B	2.3%	MIK / acetona / MTBE 6 : 6 : 1.5 EtONa	1.9%	86%
Ejemplo comparativo 20C	2.3%	MIK / acetona / MTBE 6 : 6 : 1.5 BuONa	2.0%	92%

35 En ausencia de un alcohol en el sistema disolvente de la invención, la impureza sulfona apenas se purificó. Por lo tanto, estos resultados ilustran la influencia de la combinación específica de disolventes según la invención, en la

purificación de esomeprazol sódico. En particular, la combinación debe comprender al menos una cetona (C3-C8) y un alcohol (C1-C5).

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de preparación de esomeprazol con un contenido de 5-metoxi-2-[(S)-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfonil]-1H-benzimidazol igual a o inferior que 0.5%w/w que comprende las etapas de:
- a) o bien a1) combinar una solución de esomeprazol en una cetona (C3-C8) o una mezcla de las mismas, con un alcóxido sódico y un alcohol (C1-C5); o bien a2) disolver esomeprazol sódico en una cetona (C3-C8) o una mezcla de las mismas y un alcohol (C1-C5) para formar una solución; y
- 10 b) recuperar el esomeprazol sódico formado del medio de reacción de la etapa a) que comprende una cetona (C3-C8) o una mezcla de las mismas y un alcohol (C1-C5) por filtración.
2. Procedimiento de preparación según la reivindicación 1, donde en la etapa a1) la cantidad de alcohol (C1-C5) está comprendida entre 2-7% v/v.
- 15 3. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que en la etapa a) comprende combinar una solución de esomeprazol en una cetona (C3-C8) o una mezcla de las mismas, con un alcóxido sódico y un alcohol (C1-C5).
- 20 4. Procedimiento de preparación según la reivindicación 3, en el que en la etapa a) se usa una solución de un alcóxido sódico en un alcohol (C1-C5).
5. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la cetona (C3-C8) se selecciona entre el grupo que consiste en metil isobutil cetona, metil etil cetona y acetona.
- 25 6. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el alcóxido sódico se selecciona entre el grupo que consiste en metóxido sódico, etóxido sódico y terc-butóxido sódico.
7. Procedimiento de preparación según la reivindicación 6, en el que el alcóxido sódico es metóxido sódico.
- 30 8. Procedimiento de preparación según cualquiera de las realizaciones 1-7, en el que el alcohol (C1-C5) se selecciona entre el grupo que consiste en metanol, etanol y terc-butanol.
9. Procedimiento de preparación según la reivindicación 8, en el que el alcohol (C1-C5) es metanol.
- 35 10. Procedimiento de preparación según cualquiera de las realizaciones 1-9, en el que en la etapa a) se usa una mezcla de metil isobutil cetona/acetona.
- 40 11. Procedimiento de preparación según la reivindicación 10, en el que la cantidad total de disolvente está comprendida entre 7 y 18 ml/g de esomeprazol de partida y la cantidad de acetona está comprendida entre 20 y 60% v/v con respecto a la cantidad total de disolvente
- 45 12. Procedimiento de preparación según cualquiera de las realizaciones 10-11, en el que la acetona se añade después de combinar el esomeprazol con metil isobutil cetona, alcóxido sódico y un alcohol (C1-C5), o después de combinar el esomeprazol sódico con metil isobutil cetona y un alcohol (C1-C5).
- 50 13. Procedimiento de preparación según cualquiera de las realizaciones 1-12, que comprende además la adición de un antidisolvente seleccionado entre el grupo que consiste en alquil (C4-C8) éteres, alcanos (C5-C7) y cicloalcanos (C6-C7).
- 55 14. Procedimiento de preparación según la reivindicación 13, en el que el antidisolvente es metil terc-butil éter o éter isopropílico.
15. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 13-14, en el que se usa una mezcla de metil isobutil cetona/acetona,
- 60 16. Procedimiento de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en el que la cantidad de antidisolvente con respecto a la cantidad total de disolvente está comprendida entre el 10-25% v/v y la cantidad de acetona con respecto a la cantidad total de disolvente está comprendida entre 20 y 50 % v/v.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

Documentos de patentes citados en la descripción

- 10 • WO 2003/089408
- WO 1994/27988
- WO 1996/025235
- WO 2007/012650
- WO 2006/001753
- 15 - WO 2008/149204
- WO 2009/040825
- WO 2004/052882
- WO 2004/002982
- WO 2007/013743
- 20 - US 20070259921