

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 637**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2015** **E 15157974 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016** **EP 3064495**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la purificación óptica del esomeprazol**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
07.06.2017

73 Titular/es:

F.I.S.- FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A.
(100.0%)
Viale Milano 26
36075 Alte di Montecchio Maggiore (VI), IT

72 Inventor/es:

STABILE, PAOLO;
RASIA, DIEGO;
FACCIN, NICOLA y
BERTOLAZZI, MORENO

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 615 637 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 mejorado para la purificación óptica del esomeprazol.

5 **Campo técnico**

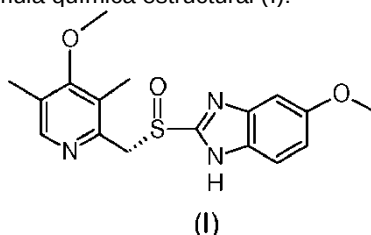
[01] El objeto de la presente invención es un procedimiento eficiente para aumentar la pureza óptica del principio farmacéutico activo esomeprazol.

10 **Estado de la técnica**

[02] El esomeprazol es el enantiómero (S) del compuesto racémico y principio farmacéutico activo denominado omeprazol y, como el omeprazol, es de por sí un principio activo clasificado como un inhibidor de la bomba de protones.

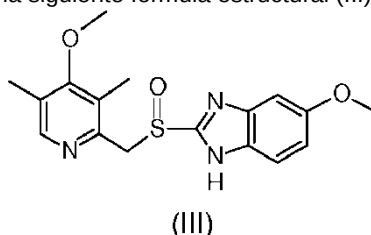
15 [03] El esomeprazol es, por tanto, también llamado (S)-(-)-omeprazol o simplemente (S)-omeprazol.

[04] El esomeprazol tiene la siguiente fórmula química estructural (I):

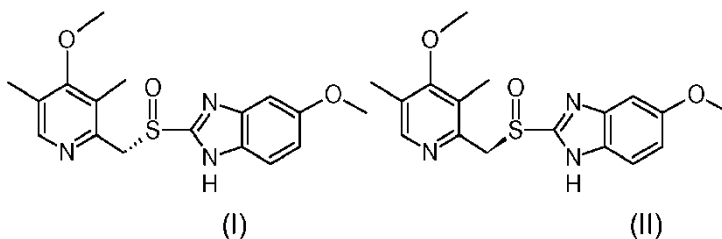


en la que el átomo de azufre es el centro asimétrico que proporciona la quiralidad a la molécula, es decir, el centro quiral está en el átomo de azufre.

20 [05] El omeprazol, un compuesto constituido por una mezcla racémica de los enantiómeros (S)-omeprazol (p. ej. esomeprazol) y (R)-omeprazol, tiene la siguiente fórmula estructural (III):



[06] en la que (S)-omeprazol y (R)-omeprazol tienen respectivamente las siguientes estructuras químicas (I) y (II):



[07] Otros principios farmacéuticos activos (PFA) pertenecientes a la misma categoría terapéutica y a la familia de los "prazoles" son, por ejemplo, los siguientes: lansoprazol, dexlansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, picoprazol, iraprazol, etc.

30 [08] Todos los principios activos mencionados anteriormente actúan limitando la secreción gástrica de ácido.

[09] El esomeprazol comercializado actualmente se caracteriza por determinadas formas sólidas que son esomeprazol magnesio trihidrato con estequiometría (2:1:3) y esomeprazol sal sódica (1:1).

[10] El esomeprazol se caracteriza por un sistema heterocíclico de 1H-benzimidazol, por un grupo (piridin-2-yl) metilo y un grupo sulfóxido ópticamente activo, en particular, con una configuración S y que proporciona la rotación óptica negativa.

35 [11] Dichos grupos químicos constituyen el esqueleto de todos los principios farmacéuticos activos pertenecientes a la familia de los prazoles que, por lo tanto, difieren entre sí en los sustituyentes de ambos sistemas aromáticos y en el grupo sulfóxido que puede o no ser ópticamente activo.

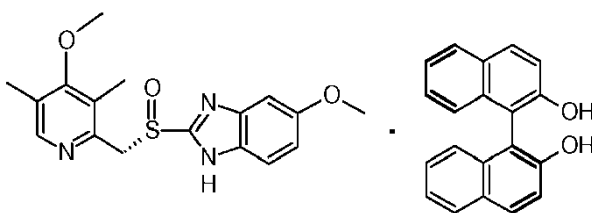
[12] Los nombres químicos que definen el esomeprazol son 1H-benzimidazol, 5-metoxi-2-[(S)-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-metil)sulfinil-piridinil]]- o 5-metoxi-2-[(S)-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-metil)sulfinil piridinil]]-1 H-benzimidazol.

[13] Un procedimiento conocido para la síntesis del esomeprazol se divulga en la solicitud EP652872 y comprende la separación de derivados diastoméricos del omeprazol, separados por medio de cromatografía o por cristalización fraccional. La eficiencia de dicho procedimiento es intrínsecamente muy limitada.

[14] El procedimiento desvelado en WO9602535 se basa en una eficiente oxidación enantioselectiva de sulfuro heterocíclico proquiral realizada por medio de complejos quirales de titanio y en presencia de una base. Las condiciones típicas del procedimiento implican el uso de isopropóxido de titanio, L-(+)-dietiltartrato e hidroperóxido de cumeno. Este procedimiento proporciona mezclas enriquecidas de isómeros ópticos del omeprazol que tienen una proporción entre (S)-omeprazol y (R)-Omeprazol superior a 90:10 (peso/peso).

[15] En los últimos años se ha desarrollado una nueva tecnología para la preparación del esomeprazol con el objetivo de preparar esomeprazol a bajos costes industriales. Dicha tecnología se basa en la resolución óptica del omeprazol mediada por anfitriones quirales, como por ejemplo L-(+)-dietiltartrato como se desvela en el documento WO2006040635 u otros ligandos quirales.

[16] En particular, la resolución óptica del compuesto racémico omeprazol se realiza por medio de la formación y aislamiento del complejo esomeprazol (S)-(-)-BINOL, también llamado complejo esomeprazol (S)-BINOL, que tiene la siguiente fórmula:



[17] Es bien conocido y está descrito en la literatura que el complejo esomeprazol (S)-(-)-BINOL es un complejo de inclusión que puede ser muy adecuado como intermediario clave para la preparación de esomeprazol y sales del mismo, como, por ejemplo, esomeprazol magnésico trihidrato o esomeprazol sódico.

[18] La síntesis del complejo esomeprazol (S)-(-)-BINOL por reacción del omeprazol con (S)-(-)-BINOL seguido por el aislamiento de este complejo como sólido, permite la separación del *isómero S*, es decir, esomeprazol, del otro isómero (R)-omeprazol, que permanece en los licores madre.

[19] Ya es parte del estado de la técnica la preparación del complejo esomeprazol (S)-(-)-BINOL a partir de mezclas racémicas de (S)-omeprazol y (R)-omeprazol (es decir, a partir de omeprazol), o también de mezclas enriquecidas de (S)- Omeprazol y (R)-omeprazol, estando dichas mezclas enriquecidas en (S)-omeprazol, en las que dichas mezclas se preparan por ejemplo mediante la oxidación enantioselectiva desvelada en el documento WO9602535.

[20] No obstante, la mayoría de los procedimientos conocidos para la síntesis del esomeprazol mediante la preparación del complejo esomeprazol (S)-(-)-BINOL están afectados por el problema de la relativamente baja pureza química del producto, por lo que dichos procedimientos se siguen de recrystalización y/o purificación del producto.

[21] Además, el uso del agente quiral (S)-(-)-BINOL para resolver el omeprazol o para aumentar la pureza óptica del esomeprazol tiene la desventaja intrínseca de la baja producción molar y el coste industrial de dicho agente de resolución.

[22] Un procedimiento competitivo, en términos de coste, para aumentar la pureza óptica de un compuesto quiral o, en otras palabras, para aumentar la pureza enantiomérica de un compuesto quiral, consiste en la eliminación del compuesto racémico donde dicha eliminación se basa en el concepto de que un enantiómero tiene diferente solubilidad en comparación con el compuesto racémico, compuesto racémico que es por lo tanto una impureza del compuesto de enantiómero puro.

[23] El procedimiento para aumentar la pureza óptica de un compuesto ópticamente activo mediante la eliminación del compuesto racémico es bien conocida en el sector químico y/o farmacéutico. Un ejemplo representativo de dicha tecnología se divulga en la publicación de patente FR2863609.

[24] Dicha tecnología también se ha aplicado con éxito para la purificación óptica de APIs prazoles y también para la purificación del esomeprazol.

[25] La publicación WO97/02261 de hecho divulga el aumento de la pureza óptica de mezclas enriquecidas de (R)-omeprazol (ejemplos 1-3) y (S)-esomeprazol, es decir, esomeprazol (ejemplos 4-7), mediante precipitación y filtración del racemato (omeprazol) a partir de soluciones que contienen dichas mezclas ópticamente enriquecidas en disolventes tales como acetonitrilo, 2-butanona, acetona, acetato de etilo, etanol y tolueno.

[26] Los ejemplos del 8 al 9 del documento WO97/02261 muestran cómo dicho procedimiento para mejorar la pureza óptica del (R)-omeprazol o del esomeprazol puede aplicarse como el paso posterior después de la preparación de mezclas ópticamente enriquecidas de dichos compuestos por medio de síntesis de oxidación asimétrica.

[27] En particular, el ejemplo 9 describe la preparación a escala de laboratorio de kilo de esomeprazol con un 95 % de exceso enantiomérico (e.e.) por medio de oxidación asimétrica, seguida de la eliminación de la

impureza del omeprazol racémico por precipitación y filtración a partir de una solución de acetona. En este caso, la eliminación del omeprazol ha supuesto un aumento de pureza óptica del 80% (e.e.) al 95% (e.e.).

[28] Se obtuvieron resultados similares en el ejemplo 8 para la purificación, a escala de laboratorio de kilo, del enantiómero (*R*)-omeprazol, por precipitación y eliminación del omeprazol, aumentando así la pureza óptica del 72,9% al 96,3% (e.e.).

[29] En ambos ejemplos a escala de laboratorio de kilo se seleccionó la acetona como disolvente favorito para efectuar la eliminación del omeprazol racémico.

[30] Por último, el ejemplo 12, enseña que repitiendo el procedimiento de purificación óptica otras dos veces, es posible lograr la pureza óptica de otro derivado químico de fórmula (+)-(Ib), hasta el nivel del 99,6% (e.e.).

[31] Aunque los procedimientos descritos en el documento WO97/02261, especialmente aquellos desvelados en los ejemplos 8 y 9, parecen muy sencillos e interesantes desde un punto de vista económico para aumentar la pureza óptica del esomeprazol, por otro lado, la enseñanza descrita en el documento WO97/02261 no permite la preparación en un solo paso del esomeprazol, con una alta pureza óptica.

[32] De hecho, la repetición del procedimiento de purificación muchas veces para alcanzar un mayor nivel de pureza óptica es laboriosa y repercute fuertemente en el tiempo de ciclo del procedimiento. Además, no se describe ni se dice si, aplicando la enseñanza del ejemplo 12 al esomeprazol, por ejemplo al esomeprazol preparado como en el ejemplo 9, puede conseguirse o no un esomeprazol con una pureza óptica del 99,8% (e.e.), dado que el ejemplo 12 se lleva a cabo en un compuesto distinto.

[33] El procedimiento desvelado en el documento WO97/02261 sufre por tanto de una eficacia relativamente baja, de modo que, para alcanzar los estándares y requisitos de la farmacopea en términos de pureza óptica, necesita aplicarse muchas veces.

[34] Sin embargo, no está claro si, aplicando todas las enseñanzas del documento WO97/02261, por tanto, incluyendo la repetición muchas veces del procedimiento de purificación óptica, puede o no prepararse esomeprazol con una alta pureza óptica, por ejemplo esomeprazol con una pureza óptica del 99,6% (e.e.).

Resumen de la invención

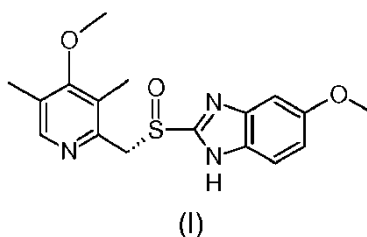
[35] El problema que se aborda en la presente invención es por lo tanto proporcionar un procedimiento mejorado, es decir, un procedimiento más eficiente, que permita la preparación de esomeprazol con una alta pureza óptica.

[36] Este problema se resuelve mediante un procedimiento tal y como se indica en las reivindicaciones adjuntas, cuyas definiciones son parte integrante de la presente descripción.

[37] Otras características y ventajas del procedimiento de acuerdo con la invención serán el resultado de la descripción mostrada a continuación en el presente documento de ejemplos de realización de la invención, siempre como una indicación y no como una limitación de la invención.

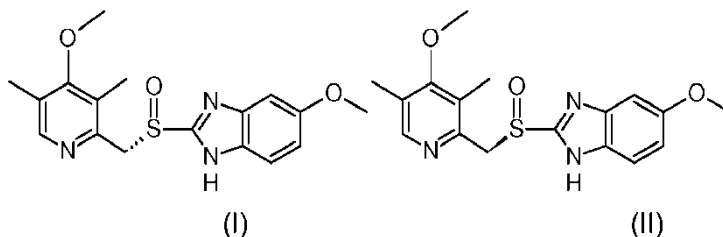
Descripción de los modos de realización

[38] El objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de esomeprazol con una alta pureza óptica de fórmula (I):



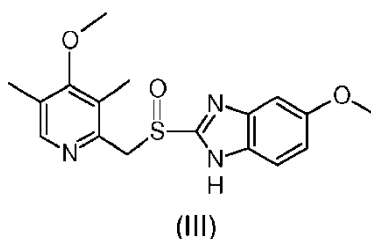
que comprende las etapas siguientes:

[39] A. proporcionar una solución que contiene una mezcla enantioméricamente enriquecida de isómeros ópticos de fórmula (I) y (II):



en la que la proporción entre los isómeros ópticos (I) y (II) es de 60:40 a 99:1, y en la que el disolvente de dicha solución es diclorometano;

B. favorecer la cristalización del compuesto de la fórmula (III):



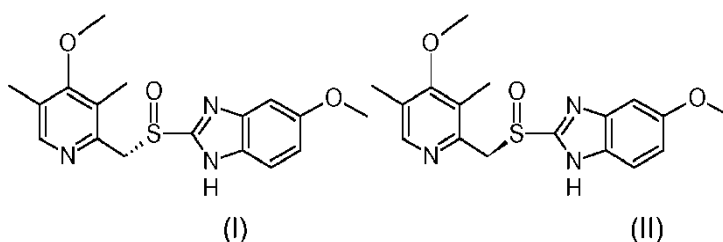
estando dicho compuesto sustancialmente en forma racémica.

C. adicionar el disolvente etéreo a la suspensión preparada en la etapa B;

D. filtrar la suspensión preparada en la etapa C para extraer el compuesto de la fórmula (III);

E. aislar esomeprazol con una pureza óptica aumentada o sales del mismo a partir de la solución filtrada de la etapa D.

De hecho se ha descubierto sorprendentemente que es posible preparar esomeprazol que tenga una alta pureza óptica, es decir, con un alto exceso enantiomérico, añadiendo un disolvente etéreo a una solución de diclorometano que contiene una mezcla enantioméricamente enriquecida de los isómeros ópticos de fórmula (I) y (II):



en la que la proporción entre los isómeros ópticos (I) y (II) es de 60:40 a 99:1, expresado por HPLC A/A%.

La adición del disolvente etéreo proporciona de hecho la precipitación casi cuantitativa del omeprazol racémico, de modo que, sustancialmente toda la cantidad de la impureza (*R*)-omeprazol se precipita y luego se elimina. Como consecuencia de este efecto, el aumento de la pureza óptica del esomeprazol es espectacular, pasando de, por ejemplo, el 60 % al 99,7 % (e.e.) en una sola etapa.

Además, como efecto adicional, la adición del disolvente etéreo proporciona la precipitación selectiva del omeprazol racémico, teniendo así en solución, sustancial y cuantitativamente el esomeprazol, proporcionando así el mejor rendimiento posible en términos de producto purificado.

En otras palabras, la gran eficiencia en términos de aumento de la pureza óptica proporcionada por el procedimiento de la presente invención se debe al efecto de la precipitación casi completa o cuantitativa del omeprazol, por lo tanto, para la eliminación sustancialmente completa de (*R*)-omeprazol.

Además, la precipitación del omeprazol es selectiva, puesto que el omeprazol precipita casi cuantitativamente y, entretanto, el principal componente esomeprazol permanece casi cuantitativamente solubilizado en la fase orgánica.

Se cree que estos efectos de la precipitación sustancialmente cuantitativa y la precipitación selectiva del omeprazol están relacionadas con la combinación particular de disolventes de diclorometano con disolventes etéreos.

El disolvente diclorometano también se llama cloruro de metileno.

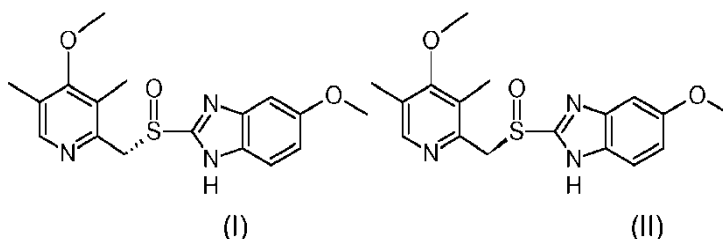
El procedimiento de la presente invención, al final de la etapa D., proporciona de este modo esomeprazol con una pureza óptica alta, es decir, esomeprazol con una pureza óptica mayor que 99,0% (e.e.), es decir, mayor que 99,5% expresado como HPLC A/A%.

Preferiblemente, el procedimiento de la presente invención proporciona esomeprazol con una pureza óptica alta, es decir, esomeprazol con una pureza óptica mayor que 99,4% (e.e.), es decir, mayor que 99,7%, HPLC A/A%.

Obviamente y, opcionalmente, el procedimiento de la presente invención puede reaplicarse sobre esomeprazol ya purificado ópticamente de modo que se pueda preparar ese esomeprazol con una pureza óptica del 100 %.

Sin embargo, al final de la etapa E., normalmente el procedimiento de la presente invención proporciona esomeprazol aislado o sales del mismo como esomeprazol magnésico dihidrato, esomeprazol magnésico trihidrato o esomeprazol sódico, donde no se detecta el contenido del (*R*)-omeprazol, es decir, esomeprazol con una pureza óptica del 100 % (HPLC A/A%).

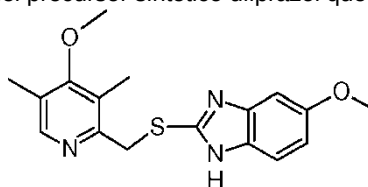
La etapa A. consiste en proporcionar una solución que contiene una mezcla enantioméricamente enriquecida de isómeros ópticos de fórmula (I) y (II):



[53] en la que la proporción entre los isómeros ópticos (I) y (II) es de 60:40 a 99:1. Dicha solución consiste así en una mezcla enantioméricamente enriquecida de isómeros ópticos de fórmula (I) y (II) disueltos en diclorometano.

[54] Para preparar la solución de la etapa A. se puede solubilizar una mezcla enantioméricamente enriquecida de los isómeros ópticos de fórmula (I) y (ii) en diclorometano o, alternativamente y, preferiblemente, puede obtenerse al final de la preparación sintética de la molécula esomeprazol, por lo tanto, después de una reacción química o durante los tratamientos posteriores de la mezcla de reacción.

[55] Preferiblemente, la solución que contiene una mezcla enantioméricamente enriquecida de los isómeros ópticos de fórmula (I) y (II) se puede preparar durante el tratamiento posterior de la mezcla de reacción preparada por oxidación asimétrica del precursor sintético ufiprazol que tiene la siguiente estructura:



[56] La proporción de los isómeros ópticos (I) y (II) de 60:40 a 99:1, está pensada como una proporción peso/peso que, sin embargo, corresponde a la cantidad determinada por HPLC A/A% con, por ejemplo, el procedimiento del ejemplo 13, dado que los dos enantiómeros de fórmula (I) y (II) proporcionan la misma respuesta para el detector de HPLC.

[57] La proporción de los isómeros ópticos (I) y (II), expresada en términos de exceso enantiomérico, de 60:40 a 99:1, significa del 20% (e.e.) al 98% (e.e.).

[58] De acuerdo con un modo de realización preferido de la presente invención, en la etapa A., la proporción de los isómeros ópticos (I) y (II) es de 75:25 a 85:15 ya que esta proporción de isómeros es la que se consigue típicamente mediante un procedimiento de oxidación asimétrica de ufiprazol.

[59] De acuerdo con un modo de realización más preferente de la presente invención, en la etapa A., la proporción de los isómeros ópticos (I) y (II) es aproximadamente 80:20.

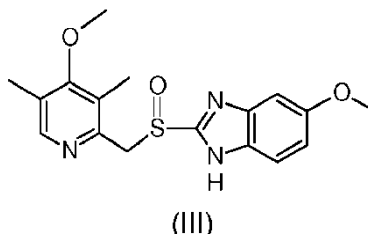
[60] La cantidad de diclorometano para la etapa A. varía desde 0,5 a 50 volúmenes en comparación con la mezcla de isómeros ópticos de fórmula (I) y (II).

[61] La medida en volúmenes significa unidad de volumen de disolvente por unidad, en peso, de la mezcla de isómeros ópticos (I) y (II). Por lo tanto, por ejemplo, 1 volumen es 1 litro de disolvente por 1 kg de mezcla de isómeros ópticos (I) y (II) o 1 ml por 1 g o 1 microlitro de 1 mg o 1 metro cúbico de 1 tonelada de la sustancia.

[62] De acuerdo con un modo de realización preferente de la invención, la cantidad de diclorometano para la etapa A. varía desde 0,8 a 20 volúmenes en comparación con la mezcla de isómeros ópticos de fórmula (I) y (II).

[63] De acuerdo con un modo de realización más preferido de la invención, la cantidad de diclorometano para la etapa A. varía desde 1 a 5 volúmenes en comparación con la mezcla de isómeros ópticos de fórmula (I) y (II), y más preferiblemente aún de 1,5 a 2,0 volúmenes, siendo lo mejor 1,8 volúmenes.

[64] La etapa B. del procedimiento de la presente invención consiste en favorecer la cristalización del compuesto de fórmula (III):



en la que dicho compuesto está sustancialmente en forma racémica.

[65] La cristalización o precipitación del compuesto de fórmula (III) proporciona el compuesto de fórmula (III) como un sólido, y dicho sólido se suspende en el solvente orgánico.

[66] Por lo tanto, en la etapa B., se genera una suspensión del compuesto de fórmula (III) en diclorometano.

[67] El compuesto sólido de fórmula (III) está sustancialmente en forma racémica, es decir, es sustancialmente omeprazol, ya que contiene de un 48,0% a un 49,5% (HPLC A/A%) de la impureza no deseada (R)-omeprazol, siendo el resto (S)-omeprazol.

- [68] La cantidad del 48,0% al 49,5% (HPLC% A/A) de la impureza indeseada (*R*)-omeprazol confirma que el compuesto sólido precipitado de fórmula (III) es omeprazol, que contiene, como impureza del mismo, una pequeña cantidad del producto esomeprazol que varía del 4% al 1% (HPLC A/A%). Estos datos confirman la selectividad del procedimiento de precipitar casi exclusivamente el omeprazol, y de dejar casi cuantitativamente en solución el producto esomeprazol, con un gran beneficio para el rendimiento del procedimiento.
- [69] En la etapa B., para favorecer la cristalización o precipitación del compuesto de fórmula (III) hay disponibles varios procedimientos, por ejemplo, por concentración de la solución de diclorometano y/o por enfriamiento de dicha solución y/o inoculando en dicha solución una semilla del omeprazol.
- [70] De acuerdo con un modo de realización preferido de la invención, la cristalización o precipitación del compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo por concentración de la solución de diclorometano.
- [71] De acuerdo con un modo de realización preferido de la invención, la etapa B. de cristalización o precipitación del compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo por concentración de la solución de diclorometano de la etapa A., desde un rango de 20 a 3 volúmenes hasta un rango de 5 a 1 volúmenes en comparación con la mezcla de isómeros ópticos (I) y (II).
- [72] De acuerdo con un modo de realización más preferido de la invención, la cristalización o precipitación del compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo por concentración de la solución de diclorometano de la etapa A., desde un rango de 6 a 4 volúmenes hasta un rango de 2,0 a 1,5 volúmenes en comparación con la mezcla de isómeros ópticos (I) y (II), más preferiblemente desde aproximadamente 5,4 volúmenes hasta aproximadamente 1,8 volúmenes.
- [73] La etapa C. del procedimiento de la presente invención se lleva a cabo añadiendo un disolvente etéreo a la suspensión del compuesto de fórmula (III) en diclorometano preparada en la etapa B;
- [74] De acuerdo con un modo de realización más preferido de la invención, el disolvente etéreo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono pueden ser lineal o cíclico, y puede ser, por ejemplo, metil-*t*-butiléter (MTBE), diisopropiléter (IPE), metilisobutiléter, dibutiléter (DBE), ciclopentil metiléter (CPME), metil-tetrahidrofurano, diisobutiléter, *n*-butilmetiléter, pentilmetiléter, terc-amilmetiléter, etc.
- [75] De acuerdo con un modo de realización aún más preferido de la invención, el disolvente etéreo se selecciona entre el grupo de metil-*t*-butiléter, diisopropiléter, dibutiléter, ciclopentilmetiléter.
- [76] De acuerdo con un modo de realización aún más preferido de la invención, el disolvente etéreo es metil-*t*-butiléter.
- [77] La cantidad de disolvente etéreo añadida en la etapa C. está normalmente comprendida entre 0,5 y 20 volúmenes en comparación con la mezcla de isómeros ópticos de fórmula (I) y (II).
- [78] De acuerdo con un modo de realización preferido de la invención, en la etapa C. se añade una cantidad de disolvente etéreo comprendida entre 1 y 5 volúmenes en comparación con la mezcla de isómeros ópticos de fórmula (I) y (II), preferiblemente de entre 1,5 y 2,0, siendo aproximadamente 1,8 volúmenes, la mejor cantidad.
- [79] En la etapa C., la adición del disolvente etéreo a la suspensión del compuesto de fórmula (III) en diclorometano se lleva a cabo en un solo reactor (one-pot) o, preferiblemente en un tiempo comprendido entre 1 y 60 minutos, más preferiblemente, la adición se realiza en un tiempo comprendido entre 20 y 40 minutos, siendo más preferido un tiempo de unos 30 minutos. Al realizar la adición en un tiempo comprendido entre 1 y 60 minutos, se obtienen mejores resultados en términos de pureza óptica del producto final. La adición del disolvente etéreo en un tiempo comprendido entre 20 y 40 minutos proporciona mejores resultados ya que esta adición lenta permite una precipitación más cuantitativa y más selectiva del omeprazol de fórmula (III), sin incorporar el esomeprazol en el cristal, evitándose así pérdidas de producto.
- [80] De acuerdo con un modo de realización preferido de la invención, en la etapa B. la cristalización o la precipitación del compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo a partir de una solución de entre 3 a 20 volúmenes de diclorometano y, en la etapa C., se añaden de 0,5 a 20 volúmenes del disolvente etéreo, ambos en comparación con la mezcla de los isómeros ópticos de fórmula (I) y (II).
- [81] De acuerdo con un modo de realización más preferido de la invención, en la etapa B., la cristalización o la precipitación del compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo a partir de una solución de entre 1 a 5 volúmenes de diclorometano y, en la etapa C., se añaden de 1 a 5 volúmenes del disolvente etéreo, ambos en comparación con la mezcla de los isómeros ópticos de fórmula (I) y (II).
- [82] De acuerdo con un modo de realización aún más preferido de la invención, en la etapa B. la cristalización o la precipitación del compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo mediante una solución de entre 1,5 a 2,0 volúmenes de diclorometano y, en la etapa C., se añaden de 1,5 a 2,0 volúmenes del disolvente etéreo, ambos en comparación con la mezcla de los isómeros ópticos de fórmula (I) y (II).
- [83] De acuerdo con un modo de realización aún más preferido de la invención, en la etapa B. la cristalización o la precipitación del compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo a partir de una solución de aproximadamente 1,8 volúmenes de diclorometano y, en la etapa C., se añaden aproximadamente 1,8 volúmenes del disolvente etéreo, ambos en comparación con la mezcla de los isómeros ópticos de fórmula (I) y (II).
- [84] El procedimiento de la presente invención puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre -10 °C y 50 °C, siendo preferible un intervalo de temperatura comprendido entre 0° y 25 °C.
- [85] La etapa E. de la presente invención consiste en el aislamiento de esomeprazol habiendo aumentado la pureza óptica de las sales del mismo a partir de la solución filtrada de la etapa D.

- [86] La etapa E. también aumenta la pureza óptica del producto, de hecho, a partir de esomeprazol en solución preparado como al final de la etapa D., que tiene normalmente una pureza óptica mayor que 99,7% (HPLC A/A %), se preparan esomeprazol o sal del mismo aislados normalmente con una pureza óptica del 100,0% (HPLC A/A %) o de aproximadamente el 100,0% (HPLC A/A %).
- 5 [87] La solución del esomeprazol ópticamente enriquecida en una mezcla de diclorometano y disolvente etéreo, preparada como en la etapa D, por ejemplo puede concentrarse para proporcionar esomeprazol aislado o puede extraerse con una solución acuosa básica y la última se puede convertir a sal de magnesio o sal de sodio para proporcionar proporcionalmente una sal de esomeprazol magnésico, siendo preferido el dihidrato o trihidrato de esomeprazol magnésico, o para proporcionar esomeprazol sódico.
- 10 [88] Con el objetivo de llevar a cabo la etapa E., la preparación de esomeprazol o de esomeprazol magnésico dihidrato o trihidrato aislado de una solución orgánica o acuosa es parte del estado de la técnica.
- [89] El esomeprazol base o el esomeprazol magnésico dihidrato o trihidrato o el esomeprazol sódico aislados preparados según el procedimiento de la presente invención, y en particular, obtenidos al final de la etapa E., tienen normalmente una pureza óptica del 100,0% (HPLC A/A %) o de aproximadamente el 100, 0% (HPLC A/A %).
- 15 [90] El rendimiento molar del procedimiento de la presente invención es sustancialmente cuantitativo, excepto la cantidad de impureza eliminada del omeprazol.
- [91] Todos los modos de realización preferidos mencionados anteriormente pueden combinarse en cada combinación, proporcionando siempre el procedimiento de la presente invención.
- 20 [92] El material de partida del procedimiento de la presente invención, es decir, las mezclas de isómeros ópticos de la fórmula (I) y (II), se pueden preparar por oxidación asimétrica del sustrato denominado ufiprazol. Dicha mezcla, con una proporción de 80:20 (p/p) del (S) enantiómero versus el (R) enantiómero, se puede someter al procedimiento de la presente invención que proporciona esomeprazol en solución con una pureza óptica superior al 99,7% (HPLC A/A%). El esomeprazol magnésico dihidrato o el esomeprazol magnésico trihidrato aislados de las soluciones que contienen esomeprazol enriquecido ópticamente (solución obtenida al final de la etapa D.), tienen una cantidad no detectable de (R)-omeprazol.
- 25 [93] **APARTADO EXPERIMENTAL**
Las mezclas enantioméricamente enriquecidas de (S)- y (R)-omeprazol se pueden preparar por oxidación asimétrica del ufiprazol según los métodos de la técnica anterior conocida.
- 30 DCM se refiere a diclorometano; MTBE se refiere a metil t-butil éter; CPME = ciclopentilmetiléter; DIPE= diisopropiléter; AcOH= ácido acético.
- [94] **Ejemplo 1: Preparación de esomeprazol a partir de DCM - Entrada 1 de la Tabla 1. Ejemplo comparativo - sin disolvente etéreo.**
- 35 [95] 392 g de una solución acuosa a un pH = 13,73 que contiene 102,89 g de esomeprazol (preparado por oxidación asimétrica de ufiprazol) que contiene un 16,32 % de (R)-omeprazol (HPLC A/A %) fueron tratados con 84 ml de AcOH al 20% hasta pH 9,81 y después se añadieron 356 ml de DCM. El pH se llevó a 8,61 mediante la adición de 14 ml de AcOH al 20%, después se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con 237 ml de DCM a 25 °C. Las fases orgánicas se combinaron y concentraron a 25 °C bajo presión reducida hasta 120 ml. El residuo se diluyó con DCM (80 ml), se agitó durante 1 h a 20-25 °C y se filtró. El sedimento se lavó con 2x50 ml de DCM y se secó para obtener 15,7 g de un sólido blanco. Los filtrados combinados se diluyeron con 100 ml de agua y se llevaron a pH 12 por adición de 12 ml de NaOH al 30 %.
- 40 [96] La fase orgánica se separó y lavó con 50 ml de agua. Las fases acuosas combinadas presentan esomeprazol enantioméricamente enriquecido.
Los datos sobre el producto están en la Entrada 1 de la Tabla 1.
- 45 [97] **Ejemplo 2: Preparación de esomeprazol a partir de DCM - Entrada 2 de la Tabla 1. Ejemplo comparativo - sin disolvente etéreo.**
- [98] 392 g de solución acuosa a un pH = 13,73 que contenía 102,89 g de esomeprazol (preparado por oxidación asimétrica de ufiprazol) que contenía un 16,32% de (R)-omeprazol (HPLC A/A %) fueron tratados con 85 ml de AcOH al 20% hasta pH 9,80 y después se añadieron 356 ml de DCM. El pH se llevó a 8,76 mediante la adición de 16 ml de AcOH al 20%, después se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con 237 ml de DCM a 25 °C. Las fases orgánicas se combinaron y concentraron a 20-25 °C bajo presión reducida hasta 200 ml.
- 50 El residuo se enfrió hasta 0-5 °C se agitó durante 1 h y se filtró. El sedimento se lavó con 2x50 ml de DCM y se secó para obtener 17,2 g de un sólido blanco. Los filtrados combinados se diluyeron con 200 ml de agua y se llevaron a pH 13 por adición de NaOH al 30 %.
- 55 Las fases acuosas separadas presentan esomeprazol enantioméricamente enriquecido.
Los datos sobre el producto están en la Entrada 2 de la Tabla 1.
- [99] **Ejemplo 3: Preparación de esomeprazol a partir de DCM+MTBE - Entrada 3 de la Tabla 1. A modo de ejemplo de la invención.**
- 60 [100] 392 g de solución acuosa a un pH = 13,73 que contenía 102,89 g de esomeprazol (preparado por oxidación asimétrica de ufiprazol) que contenía un 16,32% de (R)-omeprazol (HPLC A/A%) fueron tratados con 85 ml de AcOH al 20% hasta pH 9,64 y después se añadieron 356 ml de DCM. El pH se llevó a 8,60 mediante la adición de 17 ml de AcOH al 20 %, después se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con 237 ml de DCM a 25 °C. Las fases orgánicas se combinaron y concentraron a 25 °C bajo presión reducida hasta 200 ml.

El residuo se agitó durante 40 minutos a 25 °C (se produjo la cristalización) y después se añadieron 200 ml de MTBE a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C se envejeció durante 2 h y se filtró. El sedimento se lavó con 2x50 ml de MTBE y se secó para dar los 36,9 g de un sólido blanco. Los filtrados combinados se diluyeron con 200 ml de agua y se llevaron a pH 13,24 por adición de 37,5 g de NaOH al 30%. Se separaron las fases. La fase acuosa (300 ml) contenía esomeprazol enantioméricamente enriquecido.

Los datos sobre el producto están en la Entrada 3 de la Tabla 1.

[101] **Ejemplo 4: Preparación de esomeprazol a partir de DCM+MTBE - Entrada 4 de la Tabla 1. A modo de ejemplo de la invención.**

10 [102] 392 g de solución acuosa a un pH = 13,73 que contenía 102,89 g de esomeprazol (preparado por oxidación asimétrica de ufiprazol) que contenía un 16,32% de (R)-omeprazol (HPLC A/A%) fueron tratados con 86 ml de AcOH al 20% hasta pH 9,55 y después se añadieron 356 ml de DCM. El pH se llevó a 8,60 mediante la adición de 16 ml de AcOH al 20%, después se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con 237 ml de DCM a 25 °C. Las fases orgánicas se combinaron y concentraron a 20-25 °C bajo presión reducida hasta 200 ml (se produjo la cristalización).

15 Posteriormente, se añadieron 200 ml de MTBE al residuo (una suspensión) a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C se envejeció durante 2 h y se filtró. El sedimento se lavó con 2x50 ml de MTBE a 0 °C y se secó para dar los 37,7 g de un sólido blanco. Los filtrados combinados se diluyeron con 200 ml de agua y se llevaron a pH 13,23 por adición de 37,9 g de NaOH al 30 %. Se separaron las fases. La fase acuosa (310 ml) contenía esomeprazol enantioméricamente enriquecido.

20 Los datos sobre el producto están en la Entrada 4 de la Tabla 1.

[103] **Ejemplo 5: Preparación de esomeprazol a partir de DCM+MTBE - Entrada 5 de la Tabla 1. A modo de ejemplo de la invención.**

25 [104] 392 g de una solución acuosa diferente a un pH = 13,60 que contenía 111,58 g de esomeprazol (preparado por oxidación asimétrica de ufiprazol) que contenía un 19,16% de (R)-omeprazol (HPLC A/A%) fueron tratados con 82 ml de AcOH al 20% hasta pH 9,60 y después se añadieron 356 ml de DCM. El pH se llevó a 8,60 mediante la adición de 13 ml de AcOH al 20%, después se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con 237 ml de DCM a 25 °C. Las fases orgánicas se combinaron y concentraron a 20-25 °C bajo presión reducida a 200 ml (se produjo la cristalización).

30 Posteriormente se añadieron 200 ml de MTBE a 25 °C durante 30 minutos al residuo (una suspensión). La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C, se envejeció durante 2 h y se filtró. El sedimento se lavó con 2x50 ml de MTBE a 0 °C y se secó para obtener 40,5 g de un sólido blanco. Los filtrados combinados se diluyeron con 200 ml de agua y se llevaron a pH 13,26 por adición de 37,2 g de NaOH al 30 %. Se separaron las fases. La fase acuosa (300 ml) contenía esomeprazol enantioméricamente enriquecido.

35 Los datos sobre el producto están en la Entrada 5 de la Tabla 1.

[105] **Ejemplo 6: Preparación de esomeprazol a partir de DCM+MTBE - Entrada 6 de la Tabla 1. A modo de ejemplo de la invención.**

[106] 784 g de solución acuosa a un pH = 13,72 que contenía 223,16 g de esomeprazol (preparado por oxidación asimétrica de ufiprazol) que contenía un 19,16% de (R)-omeprazol (HPLC A/A%) fueron tratados con 176 ml de AcOH al 20 % hasta pH 9,69 y después se añadieron 712 ml de DCM. El pH se llevó a 8,70 mediante la adición de 32 ml de AcOH al 20%, después se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con 474 ml de DCM a 25 °C. Las fases orgánicas se combinaron y concentraron a 20-25 °C bajo presión reducida a 400 ml (se produjo la cristalización).

45 Posteriormente se añadió el residuo (una suspensión) con 400 ml de MTBE a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C, se envejeció durante 2 h y se filtró. El sedimento se lavó con 2x100 ml de MTBE a 0 °C y se secó para obtener 84,1 g de un sólido blanco. Los filtrados combinados se diluyeron con 400 ml de agua y se llevaron a pH 13,28 por adición de 70,7 g de NaOH al 30%. Se separaron las fases. La fase acuosa (605 ml) contenía esomeprazol enantioméricamente enriquecido.

Los datos sobre el producto están en la Entrada 6 de la Tabla 1.

50 [107] **Ejemplo 7: Preparación de esomeprazol a partir de DCM+MTBE - Entrada 7 de la Tabla 1. A modo de ejemplo de la invención.**

[108] 784 g de una solución acuosa diferente a un pH = 13,46 que contenía 217,58 g de esomeprazol (preparado por oxidación asimétrica de ufiprazol) que contenía un 22,48% de (R)-omeprazol (HPLC A/A %) fueron tratados con 170 ml de AcOH al 20% hasta pH 9,80 y después se añadieron 712 ml de DCM. El pH se llevó a 8,75 mediante la adición de 47 ml de AcOH al 20%, después se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con 474 ml de DCM a 25 °C. Las fases orgánicas se combinaron y concentraron a 20-25 °C bajo presión reducida a 400 ml.

55 El residuo se agitó durante 10 min (se produjo la cristalización) y después se añadieron a la suspensión 400 ml de MTBE a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C, se envejeció durante 2 h y se filtró. El sedimento se lavó con 2x100 ml de MTBE a 0 °C y se secó para obtener 99,3 g de un sólido blanco. Los filtrados combinados se diluyeron con 400 ml de agua y se llevaron a pH 13,3 por adición de 90,5 g de NaOH al 30 %. Se separaron las fases. La fase acuosa (590 ml) contenía esomeprazol enantioméricamente enriquecido.

60 Los datos sobre el producto están en la Entrada 7 de la Tabla 1.

[109] **Ejemplo 8: Preparación de esomeprazol a partir de DCM+MTBE - Entrada 8 de la Tabla 1. A modo de ejemplo de la invención.**

[110] 392 g de una solución acuosa diferente a un pH = 13,60 que contenía 111,58 g de esomeprazol (preparado por oxidación asimétrica de ufpirazol) que contenía un 19,16% de (*R*)-omeprazol (HPLC A/A%) fueron tratados con 85 ml de AcOH al 20% hasta pH 9,70 y después se añadieron 356 ml de DCM. El pH se llevó a 8,60 mediante la adición de 22 ml de AcOH al 20%, después se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con 237 ml de DCM a 25 °C. Las fases orgánicas se combinaron y concentraron a 20-25 °C bajo presión reducida a 200 ml.

El residuo se agitó durante 10 min y posteriormente, para favorecer la cristalización, se inoculó la solución con omeprazol. Después de la inoculación se produjo la cristalización y posteriormente se añadieron a la suspensión 200 ml de MTBE a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C, se envejeció durante 2 h y se filtró. El sedimento se lavó con 2x50 ml de MTBE y se secó para obtener 42,6 g de un sólido blanco. Los filtrados combinados se diluyeron con 200 ml de agua y se llevaron a pH >13 por adición de 36 g de NaOH al 30%. Se separaron las fases. La fase acuosa (299 ml) contenía esomeprazol enantioméricamente enriquecido.

Los datos sobre el producto están en la Entrada 8 de la Tabla 1.

[111] **Ejemplo 9: Preparación de esomeprazol a partir de DCM+MTBE - Entrada 9 de la Tabla 1. A modo de ejemplo para la invención.**

[112] 392 g de una solución acuosa diferente a un pH = 13,60 que contenía 108,79 g de esomeprazol (preparado por oxidación asimétrica de ufpirazol) que contenía un 22,48% de (*R*)-omeprazol (HPLC A/A%) fueron tratados con 85 ml de AcOH al 20% hasta pH 9,90 y después se añadieron 356 ml de DCM. El pH se llevó a 8,83 mediante la adición de 17 ml de AcOH al 20%, después se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con 237 ml de DCM a 25 °C. Las fases orgánicas se combinaron y concentraron a 30 °C bajo presión reducida a 200 ml.

El residuo se agitó a 25 °C durante 15 minutos (se produjo la cristalización) y posteriormente se añadieron a la suspensión 200 ml de MTBE a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C, se envejeció durante 2 h y se filtró. El sedimento se lavó con 2x50 ml de MTBE y se secó para dar los 51,9 g de un sólido blanco. Los filtrados combinados se diluyeron con 200 ml de agua y se llevaron a pH 13,08 por adición de 28,3 g de NaOH al 30%. Se separaron las fases. La fase acuosa (285 ml) contenía esomeprazol enantioméricamente enriquecido.

Los datos sobre el producto están en la Entrada 9 de la Tabla 1.

[113] **Ejemplo 10: Preparación de esomeprazol a partir de DCM+DIPE- Entrada 10 de la Tabla 1. A modo de ejemplo de la invención, con éter de diisopropilo.**

[114] 392 g de una solución acuosa a un pH = 13,60 que contenía 108,79 g de esomeprazol (preparado por oxidación asimétrica de ufpirazol) que contenía un 22,48% de (*R*)-omeprazol (HPLC A/A %) fueron tratados con 85 ml de AcOH al 20 % hasta pH 9,86 y después se añadieron 356 ml de DCM. El pH se llevó a 8,81 mediante la adición de 18 ml de AcOH al 20 %, después se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con 237 ml de DCM a 25 °C. Las fases orgánicas se combinaron y concentraron a 20-25 °C bajo presión reducida a 200 ml.

El residuo se agitó a 25 °C durante 15 minutos (se produjo la cristalización) y posteriormente se añadieron a la suspensión 200 ml de éter de diisopropilo (DIPE) a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C, se envejeció durante 2 h y se filtró. El sedimento se lavó con 2x50 ml de DIPE y se secó para dar los 49,9 g de un sólido blanco. Los filtrados combinados se diluyeron con 200 ml de agua y se llevaron a pH 13,2 por adición de 29,3 g de NaOH al 30%. Se separaron las fases. La fase acuosa (285 ml) contenía esomeprazol enantioméricamente enriquecido.

Los datos sobre el producto están en la Entrada 10 de la Tabla 1.

[115] **Ejemplo 11: La tabla de comparación muestra el efecto de la invención.**

Exp.	Materiales de partida		Producto en fase al final de la etapa D.		Omeprazol eliminado	
	ESO (g)	R (%)	ESO (g)	R (%)	Ome (g)	R (%)
1	102,89	16,32	86,97	10,60	15,7	49,50
2	102,89	16,32	86,96	9,74	17,2	49,11
3	102,89	16,32	70,67	0,15	36,9	48,51
4	102,89	16,32	69,62	0,21	37,7	48,74
5	111,58	19,16	62,39	0,17	40,5	49,24
6	223,16	19,16	105,93	0,15	84,1	49,21
7	217,58	22,48	113,30	0,28	99,3	49,29
8	111,58	19,16	56,73	0,16	42,6	N/A
9	108,79	22,48	50,81	0,17	51,9	47,98

Exp.	Materiales de partida		Producto en fase al final de la etapa D.		Omeprazol eliminado	
	ESO (g)	R (%)	ESO (g)	R (%)	Ome (g)	R (%)
10	108,79	22,48	49,90	0,22	49,9	48,00

Tabla 1

- [116] Los valores de porcentaje para el isómero (*R*), es decir (*R*)-omeprazol de la Tabla 1 están expresados como porcentaje en el área porcentual (HPLC A/A %) y se determinan usando el método HPLC del ejemplo 13. Eso se refiere a esomeprazol o a las mezclas de isómeros de la fórmula (I) y (II).
- [117] En la Tabla 1, el peso del esomeprazol presente en la solución inicial y el peso presente en la fase al final de la etapa D. se determinaron mediante el ensayo de HPLC, por lo tanto dichos valores de peso están afectados por un error estimado de aproximadamente el 10%.
- [118] Mediante la comparación de las entradas 1-2 con las otras entradas 3-10, es posible observar el claro efecto del procedimiento de la presente invención, de hecho el contenido de (*R*)-omeprazol disminuye a valores inferiores a 0,30 % en los experimentos donde se ha realizado la adición de disolvente etéreo.
- [119] Como se describe en la tabla 1, la eliminación eficiente del *R* enantiómero solo puede lograrse mediante la adición del disolvente etéreo.
- [120] **Ejemplo 12: Procedimiento general para la preparación del esomeprazol con una alta pureza óptica.**
- [121] A una solución acuosa de *S* y *R* enantiómeros de omeprazol (784 g) se añadió una solución de ácido acético al 20% en agua a 20-25 °C para llevar el pH a 9,5-10. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (712 ml) y el pH de la mezcla se llevó a 8,5-9,0 por adición de la solución de ácido acético al 20% en agua. La fase acuosa separada se extrajo con diclorometano (474 ml) y las dos fases combinadas se concentraron a un residuo de 400 ml. El residuo se agitó a 20-25 °C y se añadió TBME (400 ml) en 30 min. La mezcla resultante se enfrió a 0-5 °C, se envejeció durante 2 h y se filtró. El sedimento húmedo se lavó con TBME (2 x 100 ml) y el sólido se secó a 25-30 °C. El sólido aislado contenía una mezcla racémica del producto.
- [122] Los licores madre combinados y los lavados de la torta contenían esomeprazol puro y se extrajeron con agua básica (pH > 13) y se almacenaron en solución acuosa para la estabilidad conocida a bajos niveles de pH.
- [123] El esomeprazol se puede usar convenientemente para preparar esomeprazol magnésico o sales de sodio.
- [124] **Ejemplo 13: Método analítico para la determinación de la pureza quiral por HPLC de las mezclas de los isómeros ópticos de la fórmula (I) y (II).**
- [125] Condiciones cromatográficas:

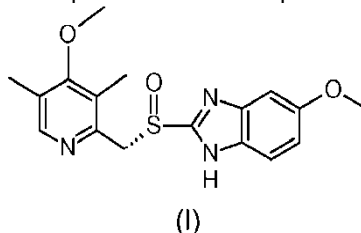
Columna:	Quiral-AGP, 100 x 4,0 mm, 5 µm o equivalente.
Temp. de la colum.:	Ambiente (25 °C)
Fase móvil:	Solución amortiguadora de fosfato a pH = 6/ acetonitrilo 425: 75 (v / v)
Flujo:	0,6 ml/min
Detector:	UV a 302 nm, BW 4 nm
Volumen de inyección:	20 µL
Diluyente:	Solución amortiguadora a pH 11
Tiempo de análisis:	30 min.
Nota: las muestras tienen que ser analizadas inmediatamente y almacenadas/transportadas en un baño de hielo.	

- [126] Los tiempos de retención son como sigue:

Compuesto	TR (min)	TRR
(<i>R</i>)-omeprazol	3,5	0,8
Esomeprazol	4,6	1,0

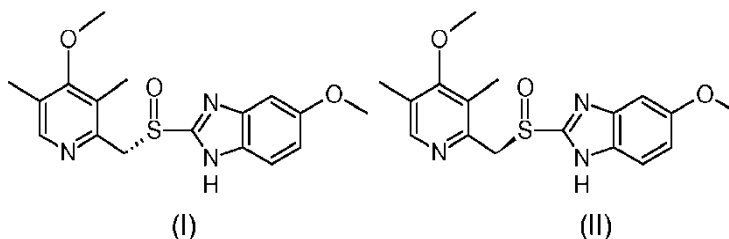
REIVINDICACIONES

- Procedimiento para la preparación de esomeprazol con una alta pureza óptica de fórmula (I):



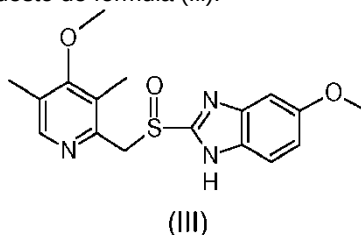
que comprende las etapas siguientes:

A. proporcionar una solución que contiene una mezcla enantioméricamente enriquecida de isómeros ópticos de fórmula (I) y (II):



en la que la proporción entre los isómeros ópticos (I) y (II) es de 60:40 a 99:1 y en la que el disolvente de dicha solución es diclorometano;

B. favorecer la cristalización del compuesto de fórmula (III):



estando dicho compuesto sustancialmente en forma racémica.

C. adicionar el disolvente etéreo a la suspensión preparada en la etapa B;

D. filtrar la suspensión preparada en la etapa C para eliminar el compuesto de fórmula (III);

E. aislar esomeprazol con una pureza óptica aumentada o sales del mismo a partir de la solución filtrada de la etapa D.

- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la cantidad de diclorometano para la etapa A. oscila de 1 a 5 volúmenes en comparación con la mezcla de los isómeros ópticos de fórmula (I) y (II).
- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en el que la etapa B. se lleva a cabo mediante concentración de la solución de diclorometano de la etapa A. a partir de un intervalo de 20 a 3 volúmenes hasta un intervalo de 5 a 10 volúmenes en comparación con la mezcla de los isómeros ópticos (I) y (II).
- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 en el que la etapa B. se lleva a cabo mediante concentración de la solución de diclorometano de la etapa A. a partir de un intervalo de 6 a 4 volúmenes hasta un intervalo de 2,0 a 1,5 volúmenes en comparación con la mezcla de los isómeros ópticos (I) y (II).
- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el disolvente etéreo se selecciona dentro del grupo de metil-t-butiléter, diisopropiléter, dibutiléter, ciclopentilmetiléter.
- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5 en el que el disolvente etéreo es metil-t-butiléter.
- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que la etapa C. la cantidad de disolvente etéreo añadido se encuentra entre 1 y 5 volúmenes en comparación con la mezcla de los isómeros ópticos de fórmula (I) y (II)
- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en el que en la etapa C. la cantidad de disolvente etéreo añadido se encuentra entre 1,5 y 2,0 volúmenes en comparación con la mezcla de los isómeros ópticos de fórmula (I) y (II).
- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que en la etapa C. la adición de disolvente etéreo se realiza en un tiempo comprendido entre 20 y 40 minutos.
- Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que en la etapa B. la cristalización del compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo a partir de una solución de 1 a 5 volúmenes de diclorometano y, en la etapa C., se añaden de 1 a 5 volúmenes del disolvente etéreo, ambos en comparación con la mezcla de los isómeros ópticos de fórmula (I) y (II).

11. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 10 en el que en la etapa B. la cristalización del compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo a partir de una solución de entre 1,5 a 2,0 volúmenes de diclorometano y, en la etapa C., se añaden de 1,5 a 2,0 volúmenes del disolvente etéreo, ambos en comparación con la mezcla de los isómeros ópticos de fórmula (I) y (II).
- 5 12. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que todos los pasos se llevan a cabo a una temperatura comprendida entre 0 °C y 25 °C.
13. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en el que, al finalizar la etapa D. el esomeprazol tiene una pureza óptica superior al 99,7 % (HPLC A/A %).
- 10 14. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 en el que en la etapa E. el esomeprazol se aísla como esomeprazol o esomeprazol magnésico dihidrato o trihidrato o esomeprazol sódico.
15. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en el que al finalizar la etapa E. el esomeprazol aislado o el esomeprazol magnésico dihidrato o trihidrato o esomeprazol sódico tiene una pureza óptica del 100,0 % (HPLC A/A%).