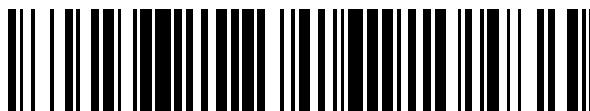


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 298**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/402** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06722142 .4**

96 Fecha de presentación: **24.03.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1861391**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.12.2007**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE SULFÓXIDO SUSTITUIDOS.**

30 Prioridad:  
**25.03.2005 CN 200510058962**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.02.2012**

73 Titular/es:  
**LIVZON PHARMACEUTICAL GROUP INC.  
GUIHUA NORTH ROAD  
GONGBEI, ZHUHAI, GUANGDONG 519, CN**

72 Inventor/es:  
**DENG, Jingen;  
YANG, Qin;  
CHEN, Yongle;  
ZHU, Jin;  
WANG, Qiwei;  
HUANG, Qiuya y  
HOU, Xuemei**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 375 298 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 para preparar derivados de sulfóxido sustituidos

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud china nº 200510058962.3, presentada el 25 de marzo de 2005, titular de la misma.

1. Campo técnico de la invención

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar isómeros ópticos de compuestos de tipo "prazol".

2. Descripción de la técnica anterior

15 En general, la úlcera péptica, de la cual 90% es úlcera gástrica o úlcera duodenal, es causada por la potenciación de factores que lesionan la mucosa gástrica, tales como ácidos gástricos, *Helicobacter pylori* (Hp), pepsinas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y similares, y/o la reducción de factores de defensa de la mucosa gástrica, tales como las barreras de la mucosa gástrica, flujo sanguíneo de la mucosa, prostaglandinas, reepitelización, secreción de dicarbonatos y similares, en el cuerpo.

20 En general, las causas inmediatas de la úlcera incluyen un hábito de alimentación anormal, consumo excesivo de alcohol, tensión psíquica y diferentes tensiones, infección por Hp, y la administración de AINE. Normalmente, la infección por Hp contribuye a la aparición, gravedad, avance, persistencia y recaída temprana de la úlcera, y el ácido gástrico tiene una función importante en la lesión de la mucosa gástrica y el agravamiento de la úlcera. Por lo tanto, la "inhibición del ácido gástrico" y la "erradicación de Hp" (para pacientes positivos para Hp) se han convertido en dos aspectos importantes para el tratamiento clínico actual de la úlcera péptica.

Muchos compuestos que tienen estructuras de bencimidazol, tales como el omeprazol, pueden inhibir cualquier secreción ácida estimulada de células parietales gástricas, es decir, inhibir la última etapa de la liberación de ácido gástrico de las células parietales gástricas a la cavidad gástrica, y por lo tanto son muy eficaces para tratar la úlcera.

30 Puesto que la última etapa implica el intercambio y transporte de  $H^+$  y  $K^+$  inducidos por una enzima, llamada ATPasa transportadora de  $H^+$ ,  $K^+$ , esta clase de compuestos que pueden inhibir la actividad de la  $H^+$ ,  $K^+$ /ATPasa se conocen como inhibidores de la bomba de protones (IBP). Además del omeprazol, dichos compuestos ahora están disponibles en el comercio con los nombres genéricos lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol (un omeprazol ópticamente puro comercializado en 2001).

35 Los "prazoles" (es decir, IBP) se pueden usar solos para tratar diferentes úlceras pépticas, incluyendo úlceras múltiples causadas por la gastrina, úlcera inducida por fármacos causada por AINE, y úlcera refractaria resistente a antagonistas del receptor  $H_2$  (tales como la cimetidina y ranitidina). La relación de recuperación de la úlcera tratada con "prazoles" es hasta 80% en dos semanas y hasta 100% en cuatro semanas, y la relación de recaída en la misma se reduce sustancialmente. Para los pacientes positivos a Hp, los "prazoles" se pueden usar en combinación con dos agentes antibacterianos, en los que los IBP pueden potenciar la actividad de los agentes antibacterianos y como resultado se puede lograr una eliminación de alrededor de 90% de Hp en dos semanas. Actualmente, la triple terapia con IBP y dos agentes antibacterianos se ha convertido en un tratamiento primario para la úlcera péptica positiva para Hp. Además de la úlcera péptica, los IBP también se pueden usar para tratar enfermedades por reflujo gastroesofágico (ERGE), síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) y otras enfermedades asociadas con un exceso de ácido gástrico.

40 II-Yang Pharm. Co., Ltd., Corea, ha desarrollado un nuevo IBP, es decir el 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[[3-metil-4-metoxi-2-piridil]metil]sulfonil]bencimidazol racémico, que presenta efectos antiúlcera superiores comparado con el omeprazol en el tratamiento de las ERGE, úlcera gástrica y úlcera duodenal (documentos KR 179.401 y US 5.703.097). El documento KR 20010065950 afirma que el enantiómero (-) de este compuesto se puede obtener mediante una columna cromatográfica quiral.

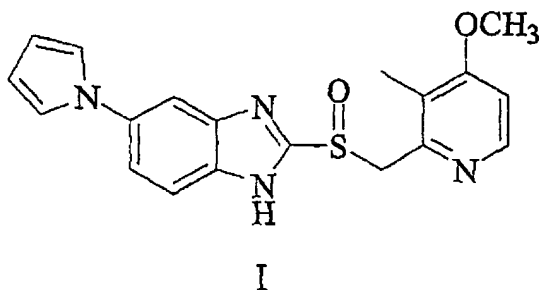
45 Los bencimidazoles descritos antes como agentes antiúlcera, son sulfóxidos sustituidos que tienen un centro estereogénico en el átomo de azufre y por lo tanto existen como dos isómeros ópticos, es decir, enantiómeros. Si hay otro centro estereogénico en la molécula, estos compuestos pueden existir como parejas de enantiómeros. Los sulfuros correspondientes de dichos compuestos que ya tienen un centro estereogénico, no son compuestos proquirales sino compuestos quirales. Sin embargo, el átomo de azufre en estos compuestos no tiene asimetría y por lo tanto se denominan sulfuros proquirales en esta invención. Hay un gran número de publicaciones incluyendo patentes y solicitudes de patente que describen procedimientos para preparar los enantiómeros individuales de dichos bencimidazoles tales como el omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol, tales como SE 9.500.818, DE 4.035.455, WO 94/27988 y ZL 98124029.1 (que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad). Se ha demostrado el levo-omeprazol (es decir esomeprazol) ópticamente puro presenta actividad fisiológica y farmacocinética mejoradas, y menor toxicidad comparado con el racemato del omeprazol (Lindberg. P.; Weidolf, L. patente de EE.UU. nº 5.877.192, 1999).

El estudio de los autores de la invención sobre el 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[3-metil-4-metoxi-2-piridil]metil]sulfinil]-bencimidazol ha demostrado que tanto su enantiómero levo como su enantiómero dextro son inhibidores del ácido gástrico más potentes que su racemato. Los autores de la invención han hecho un gran esfuerzo para estudiar el procedimiento para la síntesis de los enantiómeros individuales del 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[3-metil-4-metoxi-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol.

La patente china CN 1070489C ha descrito un procedimiento para la síntesis enantioselectiva del omeprazol, que comprende la oxidación asimétrica del correspondiente sulfuro proquiral en disolventes orgánicos (preferiblemente tolueno y acetato de etilo) en presencia de una base orgánica, un hidroperóxido y un complejo de titanio quirale, que se puede preparar a partir de un compuesto de titanio y un alcohol quirale. Sin embargo, este procedimiento no es adecuado para la síntesis de una forma enriquecida en un enantiómero del 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[3-metil-4-metoxi-2-piridil]metil]sulfinil]bencimidazol debido a su menor enantioselectividad y bajo rendimiento.

#### RESUMEN DE LA INVENCION

El procedimiento de la presente invención se puede usar para hacer un compuesto ópticamente puro de fórmula I,



(nombre IUPAC: 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol), una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

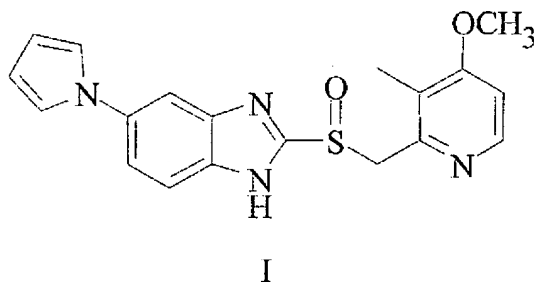
Este compuesto de fórmula I ópticamente puro, su sal farmacéuticamente aceptable, su solvato farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos, se puede usar para fabricar medicamentos o composiciones farmacéuticas.

Los medicamentos y composiciones farmacéuticas se pueden usar para el tratamiento de una enfermedad asociada con el exceso de ácido gástrico, tales como la úlcera gástrica, úlcera duodenal, ERGE y síndrome de Zollinger-Ellison.

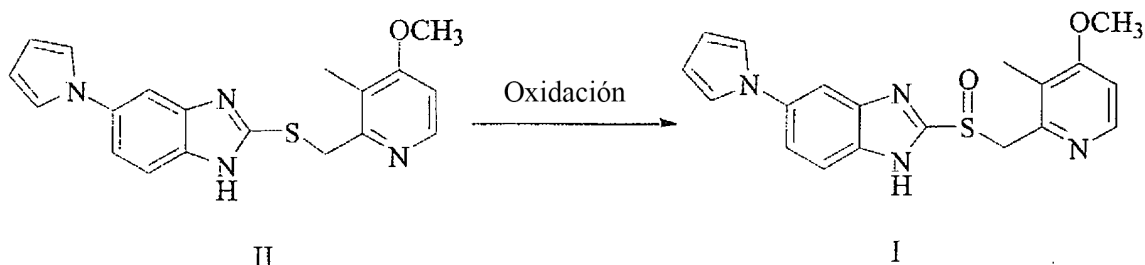
También se puede hacer una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I ópticamente puro, su sal farmacéuticamente aceptable, su solvato farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El compuesto producido por el procedimiento de la invención se puede usar en un procedimiento para tratar una enfermedad asociada con el exceso de ácido gástrico, tal como la úlcera gástrica, úlcera duodenal, ERGE y síndrome de Zollinger-Ellison, en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto ópticamente puro de fórmula I, su sal farmacéuticamente aceptable, su solvato farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el (-)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol o el (+)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol de fórmula I



que comprende oxidar un sulfuro proquiral de fórmula II en cloroformo en presencia de un oxidante, una base y un complejo de titanio quiral,



5

El procedimiento de la invención se caracteriza porque se oxida un sulfuro proquiral de forma asimétrica en un solo enantiómero o una forma enriquecida en un enantiómero del correspondiente sulfuro. Y el procedimiento es más enantioselectivo en cloroformo, en comparación con los procedimientos que usan otros disolventes.

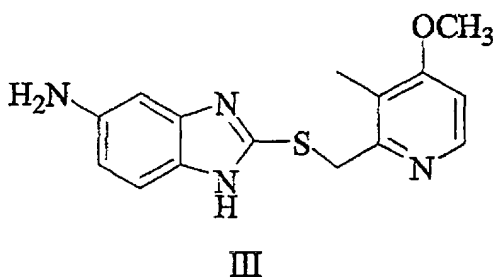
10

De acuerdo con una realización particular de la invención, el procedimiento se lleva a cabo usando un hidroperóxido como oxidante.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, se añaden tamices moleculares de 4 Å al sistema de reacción, aumentando así el rendimiento de un compuesto ópticamente puro de fórmula I. Preferiblemente, el tamaño de partículas de los tamices moleculares de 4 Å es de nº de malla 4-8.

De acuerdo con una realización preferida adicional de la invención, el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 110°C, preferiblemente de 30°C a 80°C, y más preferiblemente a 31°C.

Un compuesto intermedio que tiene la fórmula III, nombre IUPAC: 5-amino-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metiltio]-1-hidro-bencimidazol,

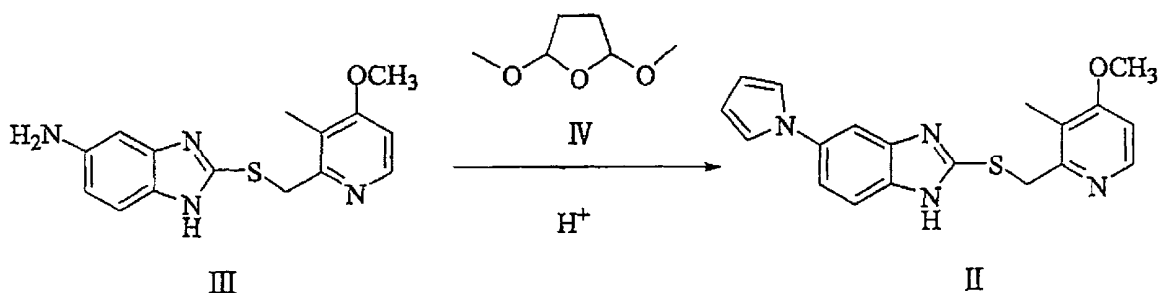


25

puede ser útil en la presente invención.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, el sulfuro proquiral de fórmula II (nombre IUPAC: 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metiltio]-1-hidro-bencimidazol) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV, en presencia de un ácido (como se muestra en la reacción 2).

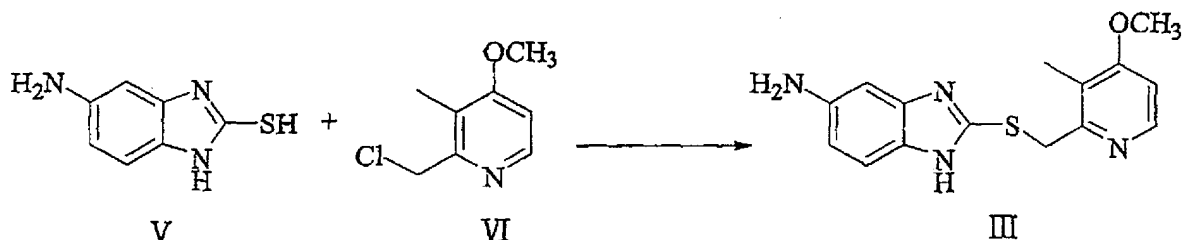
Reacción 2



35

Un procedimiento para preparar el compuesto intermedio de fórmula III, comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI (como se muestra en la reacción 3).

## 5 Reacción 3



- 10 Los ensayos llevados a cabo con animales han demostrado que ambos compuestos ópticamente puros producidos por el procedimiento de la presente invención, son más eficaces que su racemato en el tratamiento de las enfermedades asociadas con el exceso de ácido gástrico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

- 15 Salvo que se especifique otra cosa, la expresión “un (el) compuesto ópticamente puro de fórmula I” o “un (el) principio activo”, como se usa en el presente documento, se refieren al (-)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]metil]sulfonil]-1-hidro-bencimidazol o (+)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]metil]sulfonil]-1-hidro-bencimidazol.
- 20 La expresión “sal o sales farmacéuticamente aceptables”, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sal farmacéuticamente aceptable, que tiene las actividades farmacológicas deseadas. Dichas sales pueden incluir, pero sin limitar, las siguientes formas: (1) sales de adición de ácido, cuando sea aplicable, preparadas por tratamiento con ácidos adecuados tales como ácidos inorgánicos y orgánicos, de los cuales los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen, pero sin limitar, ácido clorhídrico (tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico y ácido yodhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido bórico y similares; los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, pero sin limitar, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido palmítico, ácido cinámico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido hidroxinaftoico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido acético, ácido propiónico, ácido propanodioico, ácido butanodioico, ácido glicólico, ácido cetoacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido laurilsulfónico, ácido benzoico, ácido glicerofosfórico, ácido cetoglutárico, ácido esteárico, y otros ácidos orgánicos bien conocidos en la técnica; o (2) sales, cuando sea aplicable, preparadas sustituyendo un protón ácido en el resto de bencimidazol del compuesto por un átomo metálico (tal como un metal alcalino tal como Li, Na y K, y un metal alcalinotérreo tal como Mg y Ca, Zn o Al) o hacer reaccionar con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y N-metilglucamina.
- 35

La expresión “disolvente o disolventes farmacéuticamente aceptables” como se usa en el presente documento significa hidratos de un compuesto o compuestos que comprenden otros disolventes de cristalización tales como alcoholes.

40

En la presente invención, cuando se hace referencia a una mezcla de un compuesto ópticamente puro de fórmula I y/o su sal farmacéuticamente aceptable y/o su solvato farmacéuticamente aceptable, se excluye el racemato del compuesto de fórmula I, su sal farmacéuticamente aceptable, su solvato farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

45

Los vehículos adecuados para usar en una composición farmacéutica incluyen vehículos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables adecuados para la administración parenteral e intestinal (oral), que no tienen efectos adversos sobre el principio activo. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitar, agua, disolución salina, alcoholes, goma arábiga, aceites vegetales, alcohol bencílico, polietilenglicol, gelatina, azúcares (tales como lactosa), amilosa o almidón, estearato magnésico, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite esencial, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, éster de pentaeritrol y ácido graso, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, polioxilato, ftalato de hipromelosa y compuestos análogos.

- 55 La concentración de los compuestos activos en la composición puede variar dependiendo de su absorción, distribución, metabolismo y velocidad de evacuación in vivo, así como de otros factores bien conocidos en la técnica.

Se observará que la dosis de la composición puede variar de acuerdo con la gravedad de las afecciones que se van a tratar, y los esquemas de dosificación se pueden modificar con el curso del tiempo de acuerdo con las consideraciones de los profesionales, para un sujeto específico.

5 La composición se puede formular en diferentes formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables, en las que se puede usar un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichas formas farmacéuticas incluyen, pero sin limitar, cápsulas (incluyendo formas farmacéuticas de liberación sostenida o de liberación retardada), comprimidos, polvos, disoluciones, suspensiones, jarabes, píldoras, gránulos, elixires, tinturas, implantes (incluyendo supositorios), emulsiones e inyecciones, preferiblemente cápsulas o comprimidos gastroresistentes.

10 Para la administración parenteral, las formas farmacéuticas adecuadas incluyen disoluciones estériles inyectables, formulaciones liofilizadas, suspensiones, emulsiones y similares.

15 Para la administración intestinal, las formas farmacéuticas adecuadas incluyen comprimidos, grageas, disoluciones acuosas, gotas, cápsulas jarabes, tinturas y similares.

Las preparaciones se pueden administrar solas o en combinación con otros agentes activos tales como antimicrobianos.

20 Los productos producidos por el procedimiento de la invención se pueden usar en un procedimiento para tratar una enfermedad asociada con el exceso de ácido gástrico, tal como la úlcera gástrica, úlcera duodenal, ERGE y síndrome de Zollinger-Ellison, en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto ópticamente puro de fórmula I, su sal farmacéuticamente aceptable, su solvato farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

25 El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, que es el objeto de tratamiento, observación o experimento.

30 Para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mencionadas antes, se puede administrar el compuesto ópticamente puro de fórmula I, por ejemplo, por vía oral o parenteral en una cantidad eficaz en una formulación adecuada (que incluye opcionalmente diferentes vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales). Además, el compuesto ópticamente puro de fórmula I se puede administrar solo o en combinación con otros agentes activos tales como antimicrobianos, en una dosis o múltiples dosis.

35 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas y similares. Las formas farmacéuticas sólidas pueden comprender cualquiera de los siguientes componentes o cualquier compuesto que tenga propiedades similares: excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato de dipotasio y glicina; disgregantes tales como almidón más preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca, ácido algínico, carbonato sódico y algunos silicatos complejos; aglutinantes tales como

40 polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga; humectantes tales como, por ejemplo, glicerol; agentes retardantes de la disolución tales como, por ejemplo, parafina; aceleradores de la absorción tales como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; y aromas tales como menta, salicilato de metilo y aroma de naranja. Además, a menudo se añaden estearato magnésico, laurilsulfato sódico, talco, estearato de calcio,

45 polietilenglicoles sólidos y mezclas de los mismos, como agentes lubricantes, para la formación de comprimidos. Además de los componentes mencionados antes, también se pueden usar vehículos líquidos tales como ácidos grasos en cápsulas. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y con cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otros recubrimientos que son bien conocidos en el campo de la técnica de la formulación

50 farmacéutica. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes de tamponamiento. También se pueden formular de modo que liberen el o los principios activos, solo o preferiblemente, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente de una forma retardada. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada usando uno o más de los excipientes indicados antes.

55 Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Los diluyentes se pueden seleccionar de agua, etanol, propilenglicol, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, p. ej., aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva,

60 ricino, sésamo y similares, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos, tales como de sorbitán, y combinaciones de los mismos. Para dicho consumo oral, es conveniente combinar el principio activo con diferentes edulcorantes y agentes aromatizantes, materias colorantes o colorantes, si se desea.

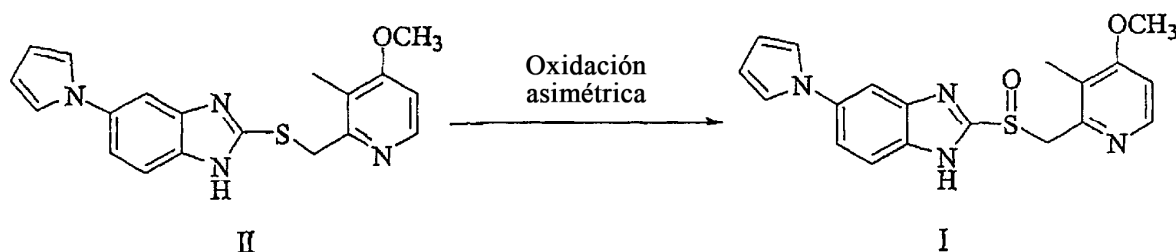
65 Las formas farmacéuticas para administración parenteral, tales como disoluciones y suspensiones, pueden contener cualquiera de los siguientes componentes: diluyentes tales como agua para inyección, disolución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerol, propanodiol y otros disolventes sintetizados; antimicrobianos tales como alcohol bencílico y

p-hidroxibenzoatos de metilo; antioxidantes tales como ácido ascórbico y bisulfito sódico; agentes de complejación tales como EDTA; agentes de tamponamiento tales como acetatos, citrato y fosfatos; y agentes de ajuste de la tensión tales como cloruro sódico y glucosa. Para la administración intravenosa, los vehículos preferidos incluyen disolución salina, PBS, y agentes auxiliares, incluyendo, pero sin limitar, alumbre, fosfato de aluminio y otros agentes  
5 auxiliares de emulsión en aceite o agua.

La dosis adecuada del compuesto para un ser humano puede variar dependiendo del peso corporal y el género del sujeto que necesita dicho tratamiento, la enfermedad que se va a tratar y su estado, y la vía de administración. Típicamente, una dosis preferida para la prevención o el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal en pacientes  
10 humanos adultos es 1-1.000 mg al día, más preferiblemente 3-1.000 mg al día.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I ópticamente puro, que comprende oxidar de forma asimétrica un sulfuro proquiral de fórmula II, el 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil)metiltio]-1-hidro-bencimidazol, en cloroformo en presencia de un oxidante.  
15

Reacción 1



20 Como se describe en el documento CN1070489C, los disolventes adecuados para usar en la oxidación asimétrica del sulfuro de fórmula II, se pueden seleccionar del grupo que consiste en tolueno, p-xileno, acetato de etilo, etilmetilcetona, isobutilmetilcetona, carbonato de dietilo, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno y similares. Sin embargo, se ha encontrado sorprendentemente que el uso de cloroformo como disolvente ha mejorado mucho la enantioselectividad de la oxidación asimétrica comparado con otros disolventes mencionados  
25 antes.

En una realización preferida de la invención, se añaden tamices moleculares de 4 Å al sistema de reacción, y como resultado se puede mejorar el rendimiento del producto enriquecido en un enantiómero. Preferiblemente, la cantidad añadida de tamices moleculares no es mayor que 10 veces el peso de los sustratos, más preferiblemente 1-5 veces.  
30 Un tamaño de partículas preferido de los tamices moleculares es de n° de malla 4-8.

La base adecuada para usar en el procedimiento de acuerdo con la presente invención puede ser una base inorgánica incluyendo, pero sin limitar, los hidróxidos y dicarbonatos de un metal alcalino, o una base orgánica incluyendo, pero sin limitar, amidas o aminas que también incluyen guanidinas y amidinas. Preferiblemente, la base  
35 usada es una base orgánica, más preferiblemente una amina, y los más preferiblemente trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. La cantidad de base añadida puede variar dependiendo de los estados de la mezcla de reacción, y preferiblemente la cantidad es 0,1-1,0 equivalentes.

El complejo de titanio adecuado para catalizar el procedimiento de la invención se puede preparar a partir de un agente quirral y un compuesto de titanio, y opcionalmente en presencia de agua. Un compuesto de titanio preferido es un alcóxido de titanio, tal como isopropóxido o propóxido de titanio y más preferiblemente tetraisopropóxido.  
40

El agente quirral usado en la preparación del complejo de titanio es preferiblemente un alcohol quirral tal como un diol quirral. El diol puede ser un alquil-diol ramificado o lineal, o un diol aromático. Los dioles quirales preferidos son  
45 ésteres de ácido tartárico, y son más preferidos el (+)-tartrato de dietilo o (-)-tartrato de dietilo.

La cantidad de complejo de titanio quirral no es crítica. Una cantidad usada normalmente no es mayor que 1 equivalente, y una cantidad preferida es de 0,05 a 1 equivalente, y una cantidad más preferida es de 0,5 a 1 equivalente.  
50

En una realización preferida, el complejo de titanio quirral se puede activar en presencia del sulfuro proquiral de fórmula II. Es decir, el sulfuro proquiral se añade al recipiente de reacción antes de la adición del complejo de titanio quirral. La temperatura adecuada para la activación está en el intervalo de temperatura ambiente a 115°C, y el tiempo de activación adecuado es 1-10 horas.  
55

En otra realización preferida de acuerdo con la presente invención, la preparación y activación del complejo de titanio quiral se llevan a cabo simultáneamente en presencia del sulfuro proquiral de fórmula II, en el que el sulfuro proquiral se añade al recipiente de reacción antes de la adición de los componentes necesarios para preparar el complejo de titanio quiral. La temperatura adecuada para la preparación y activación está en el intervalo de 5 temperatura ambiente a 115°C, y el tiempo adecuado es 1-10 horas.

Un oxidante adecuado para la oxidación asimétrica puede ser un hidroperóxido, tal como hidróxido de terc-butilo o hidroperóxido de cumeno, preferiblemente este último. Una cantidad adecuada del oxidante añadido es 1-1,2 equivalentes.

10

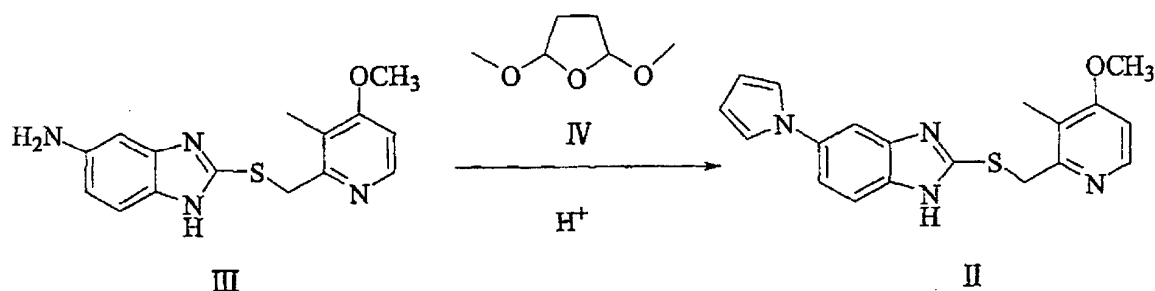
Típicamente, la oxidación se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de -40°C a 115°C, preferiblemente de temperatura ambiente a 115°C, más preferiblemente de 30°C a 80°C, lo más preferiblemente a 31°C.

En una realización preferida de la invención, después de la oxidación, la mezcla de reacción resultante se extrae, se seca y se evapora para proporcionar un producto bruto, que después se purifica por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente, dando un producto con un exceso enantiomérico (ee) de 76-98%.

En una realización preferida adicional de la invención, el producto con 76-98% de ee se recristaliza además en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo, acetona, butanona, éter etílico, éter de 20 terc-butilo y metilo, cloruro de metileno, cloroformo y una mezcla de los mismos, dando un producto con un exceso enantiomérico mayor, de hasta 99% (ee).

El compuesto de fórmula III, el 5-amino-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metiltio]-1-hidro-bencimidazol, se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula IV, el 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano, en presencia de un ácido para dar el 25 sulfuro de fórmula II (como se muestra en la reacción 2).

## Reacción 2



30

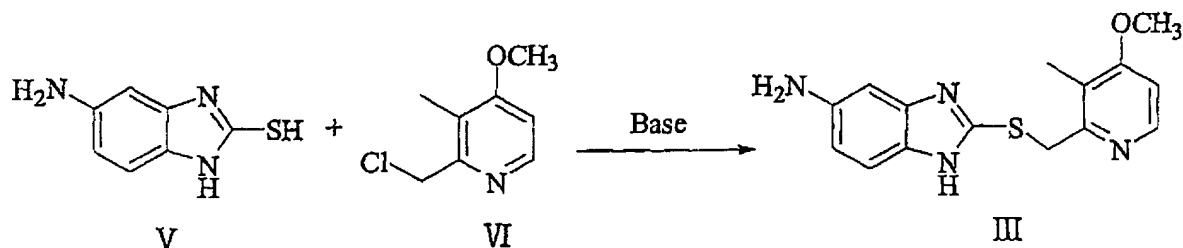
Un ácido preferido adecuado para usar en la reacción 2 es un ácido orgánico, más preferiblemente un ácido acético glacial. Y la reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 80-150°C o a una temperatura de reflujo del disolvente usado. La relación molar del compuesto de fórmula III al compuesto de fórmula IV es preferiblemente 1:1.

35

Preferiblemente, la mezcla resultante de la reacción se extrajo, se secó y evaporó para dar un producto bruto que después se recristalizó en éter dietílico o metanol dando el compuesto de fórmula II.

El compuesto de fórmula III se puede preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI, en presencia de un disolvente y una base (como se muestra en la 40 reacción 3).

## Reacción 3



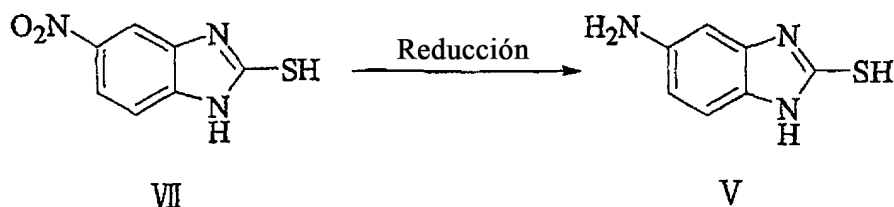


Un disolvente preferido para usar en la reacción 3 es un disolvente polar, que se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en metanol, etanol, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, cloroformo y un disolvente mezcla de los mismos con agua. Una base adecuada para usar en la reacción puede ser una base orgánica o una base inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, metilato sódico, dicarbonato sódico, hidruro sódico, hidruro potásico, piridina, trietilamina, etildiisopropilamina y similares, y una mezcla de los mismos. Una cantidad preferida de la base añadida es 1-2 equivalentes, y una temperatura preferida de la reacción es de 0°C a 200°C. Preferiblemente, la relación molar del compuesto de fórmula V al compuesto de fórmula VI es 1:1.

10 Preferiblemente, la mezcla resultante de la reacción se filtra para separar los precipitados sólidos, y el filtrado se evapora a vacío para dar un producto bruto de fórmula III, el cual se puede usar directamente para preparar el compuesto de fórmula II sin purificación.

El compuesto de fórmula V, el 5-amino-2-mercapto-1-hidro-bencimidazol, se puede preparar por reducción del compuesto de fórmula VII, el 5-nitro-2-mercapto-1-hidro-bencimidazol, usando procedimientos convencionales y en condiciones bien conocidas en la técnica (como se muestra en la reacción 4).

Reacción 4



20

Preferiblemente, el compuesto de fórmula VII se disuelve en metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo o tetrahidrofurano, y después se añaden 5-20 equivalentes de polvo de cinc en lotes. A la mezcla se añade lentamente un ácido clorhídrico concentrado hasta que la mezcla se vuelve incolora. Tras completarse la reacción, el precipitado insoluble se separa por filtración y el filtrado se ajusta a pH 9-10 por adición de una disolución saturada de carbonato potásico. La mezcla se decolora con carbón activado, se calienta a reflujo durante 0,5-2 horas, se filtra con tierra silíceas, y se seca para dar el compuesto de fórmula V.

En lo sucesivo, la invención se ilustrará con más detalle mediante los siguientes ejemplos para entender mejor los diferentes aspectos y ventajas de la invención. Sin embargo, debe entenderse que los siguientes ejemplos no son limitantes y son solo ilustrativos de algunas de las realizaciones de la presente invención.

### EJEMPLOS

#### 35 Preparaciones

##### Síntesis de 5-amino-2-mercapto-1-hidro-bencimidazol (V)

Procedimiento 1:

40

Se añadieron 3 g (45,8 mmol) de polvo de cinc en lotes a una disolución agitada de 0,5 g (2,57 mmol) de 5-nitro-2-mercapto-1-hidro-bencimidazol (VII) en 50 ml de metanol. Después se añadieron gota a gota 5 ml de ácido clorhídrico concentrado a la mezcla hasta su decoloración, y se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se separó por filtración un material insoluble, y se añadieron 50 ml de metanol al filtrado, el cual se ajustó a pH 9-10 por adición de una disolución saturada de carbonato potásico. La mezcla de reacción después se calentó a reflujo durante 0,5 horas, se filtró y se evaporó hasta sequedad obteniéndose 0,27 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo, rendimiento 65,0%.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 4,96 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,39 (d, J=9 Hz, 1H), 6,81 (d, J=9 Hz, 1H).

50

Procedimiento 2:

Se añadieron 16,8 g (257 mmol) de polvo de cinc en lotes a una disolución agitada de 5 g (25,7 mmol) de 5-nitro-2-mercapto-1-hidro-bencimidazol (VII) en 300 ml de etanol absoluto. Después se añadieron gota a gota 30 ml de ácido clorhídrico concentrado a la mezcla hasta su decoloración, y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se separó por filtración un material insoluble, y se añadieron 100 ml de etanol al filtrado, el cual se ajustó a pH 9-10 por adición de una disolución saturada de carbonato potásico. La mezcla de

reacción después se calentó a reflujo durante 1 hora, se filtró y se evaporó para dar 2,5 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 60,2% de rendimiento.

Procedimiento 3:

- 5 Se añadieron 168 g (2,57 mol) de polvo de cinc en lotes a una disolución agitada de 50 g (257 mmol) de 5-nitro-2-mercapto-1-hidro-bencimidazol (VII) en 2.000 ml de metanol. Después se añadieron gota a gota 320 ml de ácido clorhídrico concentrado a la mezcla hasta su decoloración, y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, se separó por filtración un material insoluble, y el filtrado se ajustó a pH 9-10 por adición de una disolución saturada de carbonato potásico. La mezcla de reacción después se calentó a reflujo durante 1 hora, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 28 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 67,4% de rendimiento.

Síntesis de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metiltio]-1-hidro-bencimidazol (II)

- 15 Procedimiento 1:

Se disolvieron 4,95 g (0,030 mol) de 5-amino-2-mercapto-1-hidro-bencimidazol (V) y 2,88 g (0,072 mol) de hidróxido sódico en 30 ml de agua a temperatura ambiente, y se añadieron gota a gota 8,09 g (0,039 mol) de hidrocloreto de 2-clorometil-3-metil-4-metoxi-piridina en 150 ml de metanol. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó a vacío para proporcionar un producto bruto (III).

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm): 2,16 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 6,43 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,93 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,23 (d, J=5,7 Hz, 1H).

El material bruto se disolvió en 60 ml de ácido acético, y después se añadieron 4,65 ml (0,036 mol) de 2,5-dimetoxi-tetrahydrofurano (IV) con agitación, y la mezcla resultante se calentó a reflujo a 120°C durante 5 minutos. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 200 ml de agua y se extrajo con cloruro de metileno (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, y se evaporaron a vacío para separar el disolvente. El residuo se recristalizó en éter etílico o metanol para dar 3,45 g del compuesto del título, 38,1% de rendimiento.

Punto de fusión: 194,8-196,0°C.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 2,27 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,34 (t, J=2,1 Hz, 2H), 6,78 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,09 (t, J=2,1 Hz, 2H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 2H), 8,37 (d, J=6,0 Hz, 1H).

Procedimiento 2:

40 Se disolvieron 29,7 g (0,18 mol) de 5-amino-2-mercapto-1-hidro-bencimidazol (V) y 14,4 g (0,36 mol) de hidróxido sódico en una mezcla de 200 ml de agua y 250 ml de alcohol a temperatura ambiente, y después se añadieron gota a gota 37,34 g (0,18 mol) de hidrocloreto de 2-clorometil-3-metil-4-metoxi-piridina en 200 ml de etanol. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó a vacío para dar un producto bruto (III). El producto bruto se disolvió en 300 ml de ácido acético y se añadieron 27,9 ml (0,216 mol) de 2,5-dimetoxi-tetrahydrofurano (IV) con agitación. La mezcla resultante se calentó a reflujo a 120°C durante 5 min. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 1.000 ml de agua y se extrajo con cloruro de metileno (500 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a vacío para separar el disolvente. El residuo se recristalizó en 30 ml de metanol para dar 15,75 g del compuesto del título, 29% de rendimiento.

50 Síntesis asimétrica

(-)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metil]sulfonil]-1-hidro-bencimidazol

### Ejemplo 1

55 Se añadieron 49 µl (0,286 mmol) de (-)-tartrato de dietilo y 43 µl (0,143 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 50 mg (0,143 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metiltio]-1-hidro-bencimidazol (II) en 1 ml de cloroformo, y se agitó durante 5 min. Se añadieron a la disolución 2,6 µl (0,143 mmol) de agua. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente 25 µl (0,143 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 31 µl (0,172 mmol) de hidropéroxido de cumeno (80%). La reacción se terminó después de 18 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se extrajo, se secó y se evaporó para proporcionar un producto bruto, el cual después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 76,4% (identificado por HPLC), 37,7% de rendimiento.

65 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 2,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,72-4,91 (sistema AB, J=13,5 Hz, 2H), 6,37 (t, J=2,1

Hz, 2H), 6,72 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,10 (t, J=2,1 Hz, 2H), 7,38 (d, J=8,7, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,29 (d, J=5,7 Hz, 1H).

Condiciones de HPLC para la determinación del exceso enantiomérico: columna Chiralpak OJ-H, isopropanol/n-hexano al 35% como eluyente, caudal 1 ml/min, longitud de onda 254 nm, RT<sub>(+)</sub>=9,588 min, RT<sub>(-)</sub>=18,614 min.

### **Ejemplo 2**

Se añadieron 49 µl (0,286 mmol) de (-)-tartrato de dietilo y 43 µl (0,143 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 50 mg (0,143 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metiltio]-1-hidro-bencimidazol (II) en 1 ml de cloroformo a 31°C. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente 25 µl (0,143 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 31 µl (0,172 mmol) de hidroperóxido de cumeno (80%). La reacción se terminó después de 18 horas a 31°C. Después, la mezcla de reacción se extrajo, se secó y se evaporó para proporcionar un producto bruto, el cual después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 88,0%, 49,7% de rendimiento.

### **Ejemplo 3**

Se añadieron 49 µl (0,286 mmol) de (-)-tartrato de dietilo y 43 µl (0,143 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 50 mg (0,143 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metiltio]-1-hidro-bencimidazol (II) en 1 ml de cloroformo a 31°C y se agitó durante 5 min. Se añadieron a la disolución 2,6 µl (0,143 mmol) de agua. Después de agitar durante 1 h, se añadieron sucesivamente 25 µl (0,143 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 31 µl (0,172 mmol) de hidroperóxido de cumeno (80%). La reacción se terminó después de 18 horas a 31°C. Después, la mezcla de reacción se extrajo, se secó y se evaporó para proporcionar un producto bruto, el cual después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 92,1%, 32,5% de rendimiento.

### **Ejemplo 4**

Se añadieron 49 µl (0,286 mmol) de (-)-tartrato de dietilo y 43 µl (0,143 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 50 mg (0,143 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metiltio]-1-hidro-bencimidazol (II) en 1 ml de cloroformo a 80°C y se agitó durante 5 min. Se añadieron a la disolución 2,6 µl (0,143 mmol) de agua. Después de agitar durante 1 h, se añadieron sucesivamente 25 µl (0,143 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 31 µl (0,172 mmol) de hidroperóxido de cumeno (80%). La reacción se terminó después de 18 horas a 80°C. Después, la mezcla de reacción se extrajo, se secó y se evaporó para proporcionar un producto bruto, el cual después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 93,7%, 24,7% de rendimiento.

### **Ejemplo 5**

Se añadieron 49 µl (0,286 mmol) de (-)-tartrato de dietilo y 43 µl (0,143 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 50 mg (0,143 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metiltio]-1-hidro-bencimidazol (II) en 1 ml de cloroformo y se agitó durante 5 min. Se añadieron a la disolución 2,6 µl (0,143 mmol) de agua. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente 25 µl (0,143 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 31 µl (0,172 mmol) de hidroperóxido de cumeno (80%). La reacción se terminó después de 1 hora a 30°C. Después, la mezcla de reacción se extrajo, se secó y se evaporó para proporcionar un producto bruto, el cual después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 64,1%, 32,7% de rendimiento.

### **Ejemplo 6**

Se añadieron 100 mg de tamices moleculares de 4 Å (nº de malla 4-8), 49 µl (0,286 mmol) de (-)-tartrato de dietilo y 43 µl (0,143 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 50 mg (0,143 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metiltio]-1-hidro-bencimidazol (II) en 1 ml de cloroformo a temperatura ambiente y se agitó durante 5 min. Se añadieron a la disolución 2,6 µl (0,143 mmol) de agua. Después de agitar durante 1 h, se añadieron sucesivamente 25 µl (0,143 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 31 µl (0,172 mmol) de hidroperóxido de cumeno (80%). La reacción se terminó después de 16 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se extrajo, se secó y se evaporó para proporcionar un producto bruto, el cual después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 89,4%, 39,9% de rendimiento.

### **Ejemplo 7**

Se añadieron 100 mg de tamices moleculares de 4 Å (nº de malla 4-8), 49 µl (0,286 mmol) de (-)-tartrato de dietilo y 43 µl (0,143 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 50 mg (0,143 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-

piridil]metiltio]-1-hidro-bencimidazol (II) en 1 ml de cloroformo a 31°C y se agitó durante 5 min. Se añadieron a la disolución 2,6 µl (0,143 mmol) de agua. Después de agitar durante 1 h, se añadieron sucesivamente 25 µl (0,143 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 31 µl (0,172 mmol) de hidroperóxido de cumeno (80%). La reacción se terminó después de 18 horas a 31°C. Después, la mezcla de reacción se extrajo, se secó y se evaporó para proporcionar un producto bruto, el cual después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 92,8%, 76,5% de rendimiento.

### **Ejemplo 8**

10 Se añadieron 200 mg de tamices moleculares de 4 Å (nº de malla 4-8), 49 µl (0,286 mmol) de (-)-tartrato de dietilo y 43 µl (0,143 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 50 mg (0,143 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil]metiltio]-1-hidro-bencimidazol (II) en 1 ml de cloroformo a 80°C y se agitó durante 5 min. Se añadieron a la disolución 2,6 µl (0,143 mmol) de agua. Después de agitar durante 1 h, se añadieron sucesivamente 25 µl (0,143 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 31 µl (0,172 mmol) de hidroperóxido de cumeno (80%). La reacción se terminó después de 18 horas a 80°C. Después, la mezcla de reacción se extrajo, se secó y se evaporó para proporcionar un producto bruto, el cual después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 96,2%, 35,5% de rendimiento.

### **Ejemplos comparativos**

20 En los siguientes ejemplos comparativos, se preparó una forma enriquecida en un enantiómero del (-)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil]metil]sulfínil]-1-hidro-bencimidazol, de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente china CN1070489C.

### **Ejemplo comparativo 1**

Se añadieron 19,6 µl (0,114 mmol) de (-)-tartrato de dietilo y 17,2 µl (0,057 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 20 mg (0,057 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil]metiltio]-1-hidro-bencimidazol (II) en 1 ml de cloruro de metileno y se agitó durante 5 min. Se añadió a la disolución 1,0 µl (0,057 mmol) de agua. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente 10,0 µl (0,057 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 12,4 µl (0,069 mmol) de hidroperóxido de cumeno (80%). La reacción se terminó después de 22 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se extrajo, se secó y se evaporó para proporcionar un producto bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 11,1%, 37,7% de rendimiento.

### **Ejemplo comparativo 2**

Se añadieron 19,6 µl (0,114 mmol) de (-)-tartrato de dietilo y 17,2 µl (0,057 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 20 mg (0,057 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil]metiltio]-1-hidro-bencimidazol (II) en 1 ml de tolueno y se agitó durante 5 min. Se añadió a la disolución 1,0 µl (0,057 mmol) de agua. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente 10,0 µl (0,057 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 12,4 µl (0,069 mmol) de hidroperóxido de cumeno (80%). La reacción se terminó después de 16 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se extrajo, se secó y se evaporó para proporcionar un producto bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 23,3%, 5,2% de rendimiento.

### **Ejemplo comparativo 3**

Se añadieron 19,6 µl (0,114 mmol) de (-)-tartrato de dietilo y 17,2 µl (0,057 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 20 mg (0,057 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil]metiltio]-1-hidro-bencimidazol (II) en 1 ml de tolueno a 54°C, y se agitó durante 5 min. Se añadió a la disolución 1,0 µl (0,057 mmol) de agua. Después de agitar durante 1 h a 54°C, se añadieron sucesivamente 10,0 µl (0,057 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 12,4 µl (0,069 mmol) de hidroperóxido de cumeno (80%). La reacción se terminó después de 1 hora a 54°C. Después, la mezcla de reacción se extrajo, se secó y se evaporó para proporcionar un producto bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 36,5%, 33,3% de rendimiento.

### **Ejemplo comparativo 4**

Se añadieron 19,6 µl (0,114 mmol) de (-)-tartrato de dietilo y 17,2 µl (0,057 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 20 mg (0,057 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil]metiltio]-1-hidro-bencimidazol (II) en 1 ml de tolueno a 110°C, y se agitó durante 5 min. Se añadió a la disolución 1,0 µl (0,057 mmol) de agua. Después de agitar durante 1 h a 110°C, se añadieron sucesivamente 10,0 µl (0,057 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 12,4 µl (0,069 mmol) de hidroperóxido de cumeno (80%). La reacción se terminó después de 1 hora a 110°C. Después, la mezcla de reacción se extrajo, se secó y se evaporó para proporcionar un producto bruto, el cual se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 53,1%, 35,4% de rendimiento.

### **Ejemplo comparativo 5**

- 5 Se añadieron 19,6  $\mu\text{l}$  (0,114 mmol) de (-)-tartrato de dietilo y 17,2  $\mu\text{l}$  (0,057 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 20 mg (0,057 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metil]tio]-1-hidro-bencimidazol (II) en 1 ml de tolueno a 110°C, y se agitó durante 5 min. Se añadió a la disolución 1,0  $\mu\text{l}$  (0,057 mmol) de agua. Después de agitar durante 1 h a 110°C, se añadieron sucesivamente 10,0  $\mu\text{l}$  (0,057 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 12,4  $\mu\text{l}$  (0,069
- 10 mmol) de hidroperóxido de cumeno (80%). La reacción se terminó después de 16 horas a 110°C. Después, la mezcla de reacción se extrajo, se secó y se evaporó para proporcionar un producto bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 29,2%, 21,4% de rendimiento.

### 15 Discusión

Las condiciones, rendimiento y el exceso enantiomérico de los ejemplos y ejemplos comparativos se comparan entre sí como se muestra en la tabla 1.

20 Tabla 1

	Adición de agua	Adición de tamices moleculares	Disolventes	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	Exceso enantiomérico (%)
Ejemplos						
1	Si	No	Cloroformo	Temperatura ambiente	37,7	76,4
2	No	No	Cloroformo	31	49,7	88,0
3	Si	No	Cloroformo	31	32,5	92,1
4	Si	No	Cloroformo	80	24,7	93,7
5	Si	No	Cloroformo	30	32,7	64,1
6	Si	Si	Cloroformo	Temperatura ambiente	39,9	89,4
7	Si	Si	Cloroformo	31	76,5	92,8
8	Si	Si	Cloroformo	80	35,5	96,2
Ejemplos comparativos						
1	Si	No	Cloruro de metileno	Temperatura ambiente	37,7	11,1
2	Si	No	Tolueno	30	5,2	23,3
3	Si	No	Tolueno	54	33,3	36,5
4	Si	No	Tolueno	110	35,4	53,1
5	Si	No	Tolueno	110	21,4	29,2

A partir de la tabla 1 se puede encontrar que:

1. En los casos en los que no se añadieron tamices moleculares de 4 Å, los procedimientos que usaban cloruro de metileno o tolueno como disolvente solo lograron un exceso enantiomérico inferior (normalmente <55% de ee), y en contraste, los procedimientos que usaban cloroformo como disolvente lograron un exceso enantiomérico sustancialmente superior (normalmente >75% de ee).
2. En comparación con los casos sin tamices moleculares de 4 Å, los procedimientos que usaban tamices moleculares de 4 Å, lograron un rendimiento mayor, mientras se mantenía o mejoraba su exceso enantiomérico.

(+)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol

### **Ejemplo 9**

- 35 Se añadieron 49  $\mu\text{l}$  (0,286 mmol) de (+)-tartrato de dietilo y 43  $\mu\text{l}$  (0,143 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 50 mg (0,143 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metil]tio]-1-hidro-bencimidazol (II) en 1 ml de cloroformo a 31°C, y se agitó durante 5 min. Se añadieron a la disolución 2,6  $\mu\text{l}$  (0,143 mmol) de agua. Después de agitar durante 1 hora a 31°C, se añadieron sucesivamente 25  $\mu\text{l}$  (0,143 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 31  $\mu\text{l}$
- 40 (0,172 mmol) de hidroperóxido de cumeno (80%). La reacción se terminó después de 18 horas a 31°C. Después, la mezcla de reacción se extrajo, se secó y se evaporó para proporcionar un producto bruto, el cual después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 94,9% (determinado por HPLC), 34,4% de rendimiento.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 2,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,72-4,91 (sistema AB, J=13,5 Hz, 2H), 6,37 (t, J=2,1 Hz, 2H), 6,72 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,10 (t, J=2,1 Hz, 2H), 7,38 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,7 Hz, 1H), 8,29 (d, J=5,7 Hz, 1H).

- 5 Condiciones de HPLC para la identificación del exceso enantiomérico: columna Chiralpak OJ-H, isopropanol/n-hexano al 35% como eluyente, caudal 1 ml/min, longitud de onda 254 nm, RT<sub>(+)</sub>=9,588 min, RT<sub>(-)</sub>=18,614 min.

### **Ejemplo 10**

- 10 Se añadieron 100 mg de tamices moleculares de 4 Å (nº de malla 4-8), 49 µl (0,286 mmol) de (+)-tartrato de dietilo y 43 µl (0,143 mmol) de tetraisopropóxido de titanio a 50 mg (0,143 mmol) de 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metil]tio-1-hidro-bencimidazol (II) en 1 ml de cloroformo a 31°C. Después de agitar durante 1 h, se añadieron sucesivamente 25 µl (0,143 mmol) de N,N-diisopropiletamina y 31 µl (0,172 mmol) de hidroperóxido de cumeno (80%). La reacción se terminó después de 18 horas a 31°C. Después, la mezcla de reacción se extrajo, se secó y se evaporó para proporcionar un producto bruto, el cual después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título con un exceso enantiomérico de 92,6%, 40,2% de rendimiento.

#### Purificación del producto sintetizado de forma asimétrica

20

#### Purificación del (-)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol

Procedimiento 1:

- 25 Se disolvieron 100 mg de (-)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol (90,2% de ee) en 0,5 ml de cloruro de metileno con agitación a temperatura ambiente, y se decoloraron con carbón activado. Después de filtración, se añadieron 1,5 ml de éter etílico al filtrado. La mezcla se agitó media hora a temperatura ambiente, se mantuvo en un frigorífico durante la noche y después se filtró para dar 42 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un exceso enantiomérico de 93,2%, 42% de rendimiento.

30

Procedimiento 2:

- Se disolvieron 100 mg de (-)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol (90,2% de ee) en 10 ml de acetona, dejando un poco de sólido sin disolver. Después de filtración, el filtrado se decoloró con carbón activado a temperatura ambiente, se filtró y después se evaporó. El residuo se disolvió en 2 ml de acetona, y la disolución se agitó durante media hora a temperatura ambiente, se mantuvo en un frigorífico durante la noche y después se filtró para dar 36 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un exceso enantiomérico de 93,7%, 36% de rendimiento.

35

40 Procedimiento 3:

- Se disolvieron 100 mg de (-)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol (87,3% de ee) en 10 ml de acetona, dejando una gran cantidad de sólido sin disolver. Después de filtración, el filtrado se decoloró con carbón activado a temperatura ambiente, se filtró y después se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de 2 ml de acetona y 4 ml de acetato de etilo, y la disolución se agitó durante un día a temperatura ambiente, se mantuvo en un frigorífico durante la noche y después se filtró para dar 32 mg del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro con un exceso enantiomérico de 96,2%, 32% de rendimiento.

45

Procedimiento 4:

50

- Se disolvieron 20 mg de (-)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol (96,2% de ee) en 0,2 ml de cloruro de metileno con agitación a temperatura ambiente, para formar una disolución transparente. La disolución se decoloró con carbón activado y se filtró. Se añadió 1,0 ml de éter etílico al filtrado y la disolución se agitó durante media hora a temperatura ambiente, se mantuvo en un frigorífico durante la noche y después se filtró para dar 12 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un exceso enantiomérico de 99%, 60% de rendimiento.

55

[α]<sub>23</sub><sup>D</sup> = -207,8 (c=1, piridina).

#### 60 Purificación del (+)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol

Procedimiento 1:

- Se disolvieron 100 mg de (+)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[(4-metoxi-3-metil-2-piridil)metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol (87,3% de ee) en 10 ml de cloruro de metileno para formar una disolución transparente. La disolución se decoloró con carbón

65

activado a temperatura ambiente, se filtró y después se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de 2 ml de cloruro de metileno y 4 ml de butanona, y la disolución se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, se mantuvo en un frigorífico durante la noche y después se filtró para dar 35 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un exceso enantiomérico de 96,8%, 35% de rendimiento.

5

Punto de fusión: 167,1-167,3°C.

Procedimiento 2:

Se disolvieron 100 mg de (+)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol (87,3% de ee) en 10 ml de acetona, dejando una gran cantidad de sólido sin disolver. La disolución se volvió transparente tras la adición de 2 ml de disolución acuosa de metilamina. La disolución se decoloró con carbón activado a temperatura ambiente, se filtró y después se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de 2 ml de acetona y 4 ml de butanona, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante un día, se mantuvo en un frigorífico durante la noche y después se filtró para dar 43 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un exceso enantiomérico de 97,7%, 43% de rendimiento.

$[\alpha]_{23}^D = +207,6$  (c=1, piridina).

Procedimiento 3:

20

Se disolvieron 100 mg de (-)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol (98,3% de ee) en 10 ml de acetona, dejando una gran cantidad de sólido sin disolver. La disolución se volvió transparente tras la adición de 2 ml de disolución acuosa de metilamina. La disolución se decoloró con carbón activado a temperatura ambiente, se filtró y después se evaporó. El residuo se disolvió en una mezcla de 2 ml de acetona y 4 ml de butanona, y la disolución se agitó durante un día a temperatura ambiente, se mantuvo en un frigorífico durante la noche y después se filtró para dar 51 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco con un exceso enantiomérico de 99%, 51% de rendimiento.

### ENSAYO FARMACOLÓGICO

30

Efecto en la úlcera gástrica aguda de ratas (Procedimiento de ligación del píloro)

#### Metodología

Se investigó el efecto del (+)/(-)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol ópticamente puro en la úlcera gástrica aguda de ratas, usando un procedimiento de ligación del píloro (Método de Shay), y los resultados se compararon con un grupo de control normal y un grupo de racemato. Los procedimientos de ensayo específicos fueron los siguientes.

Veintiséis ratas adultas hembra SD sanas se dividieron aleatoriamente en 4 grupos y se dejaron en ayunas, salvo por el agua, durante 24 horas. Después se anestesiaron todas las ratas con pentobarbital sódico 30 mg/kg y se sometieron a ligación del píloro. Después de esto, se administró inmediatamente a 3 grupos de ratas (grupo tratado) por el dodecadáctilo, un racemato, un enantiómero levo y un enantiómero dextro del 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol, respectivamente, con una dosis de 3 mg/kg, y al otro grupo (grupo de control) se le administró el mismo volumen de disolvente.

Después, todas las ratas se dejaron en ayunas, incluida el agua, durante 6 horas y después se sacrificaron. Se sacó el estómago de las ratas después de ligar el orificio cardiaco y se recogió el volumen del jugo gástrico. Después de fijarlo con disolución de formalina al 10%, se hizo una incisión en el estómago a lo largo de la curvatura mayor del estómago, se desenvolvió la pared gástrica y se observó visualmente el grado y número de úlceras de la mucosa gástrica. La suma del diámetro mayor de todas las úlceras se definió como el índice de úlcera. Todas las ratas se alojaron en cajas metabólicas durante el ensayo.

#### Resultados

55

Los resultados se mostraron en la tabla 2.

Tabla 2. Efecto en la úlcera gástrica aguda de ratas

	Número de ratas	Dosis (mg/kg)	Volumen medio de jugo gástrico (ml), (Relación de inhibición %)	Índice de úlcera (mm), (Relación de inhibición %)
Grupo de control	8	—	4,6±2,6	25±16
Racemato	6	3	3,2±2,3 (30,8%)	14±8 (41,8%)
Enantiómero levo	4**	3	1,4±1,0 (68,3%)	6±6* (75,6%)
Enantiómero dextro	6	3	2,6±1,1 (43,2%)	6±7* (75,6%)

Notas:

1. “\*” comparado con el grupo de control, P<0,05 usando el ensayo t.

5 2. “\*\*\*” se ensayaron inicialmente 6 ratas en este grupo, pero una rata murió durante el ensayo y una rata presentó datos anormales que se excluyeron en vista de la estadística.

3. Relación de inhibición del jugo gástrico (%) =

$$\frac{\text{Volumen medio de jugo gástrico del grupo de control} - \text{Volumen medio de jugo gástrico del grupo tratado}}{\text{Volumen medio de jugo gástrico del grupo de control}} \times 100\%$$

10 4. Relación de inhibición del índice de úlcera (%) =

$$\frac{\text{Índice medio de úlcera del grupo de control} - \text{Índice medio de úlcera del grupo tratado}}{\text{Índice medio de úlcera del grupo de control}} \times 100\%$$

A partir de la tabla 2, el estudio experimental sugería que (1) después de la ligación del píloro, las ratas del grupo de control mostraron pruebas claras de úlcera gástrica aguda, tal como un aumento de la secreción de jugo gástrico y aparición de úlcera de la mucosa gástrica; (2) comparado con el grupo de control, el volumen de jugo gástrico se

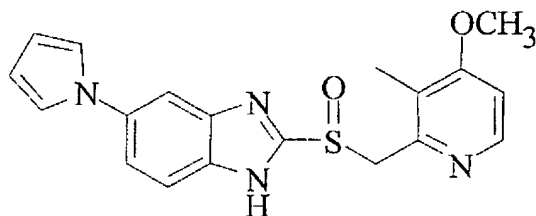
15 redujo y la úlcera de la mucosa gástrica se alivió en todos los grupos tratados; y (3) tanto el enantiómero levo como el enantiómero dextro del 5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol eran más eficaces en la inhibición de la secreción del jugo gástrico y la ulceración comparado con su racemato.



## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar el (-)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol o (+)-5-(1H-pirrol-1-il)-2-[[[4-metoxi-3-metil-2-piridil]metil]sulfinil]-1-hidro-bencimidazol de fórmula I

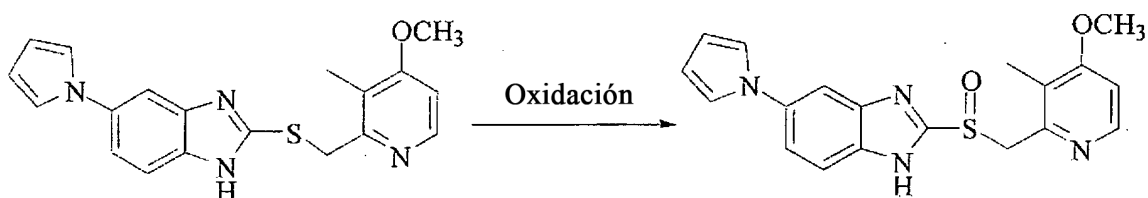
5



I

que comprende oxidar un sulfuro proquiral de fórmula II en cloroformo en presencia de un oxidante, una base y un complejo de titanio quirral,

10



II

I

2. El procedimiento de la reivindicación 1, que además comprende añadir tamices moleculares de 4 Å al sistema de reacción.

15

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que los tamices moleculares de 4 Å tienen un tamaño de partículas de nº de malla 4-8.

4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de temperatura ambiente a 110°C.

20

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de 30°C a 80°C.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de 31°C.

25

7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el oxidante es un hidroperóxido.

8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que, después de la oxidación, la mezcla de reacción resultante se extrae, se seca y se evapora para proporcionar un producto bruto, el cual después se purifica por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente, dando un producto con un exceso enantiomérico de 76-98%.

30

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el producto con un exceso enantiomérico de 76-98% se recrystaliza además en un disolvente orgánico seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo, acetona, butanona, éter etílico, éterterc-butilmetílico, cloruro de metileno, cloroformo y una mezcla de los mismos, dando un producto con un mayor exceso enantiomérico de hasta 99%.

35