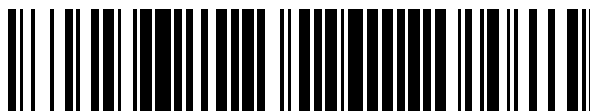


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 237**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05711081 .9**
96 Fecha de presentación: **17.02.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1718636**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.11.2006**

54 Título: **Nuevos compuestos útiles para la síntesis de S y R-omeprazol y un procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:
20.02.2004 SE 0400410

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.04.2012

73 Titular/es:
ASTRAZENECA AB
151 85 SÖDERTÄLJE, SE

72 Inventor/es:
FREGLER, Christina y
VON UNGE, Sverker

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 378 237 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

Nuevos compuestos útiles para la síntesis de *S* y *R*-omeprazol y un procedimiento para su preparación.

Campo de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención se dirige a nuevos compuestos de alta pureza óptica, a un procedimiento para su preparación y su uso como productos intermedios en la síntesis del enantiómero *S* o *R* del 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol.

Antecedentes de la invención

- 10 El compuesto 5-metoxi-2-[[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1*H*-bencimidazol, que tiene el nombre genérico de omeprazol, y sus sales alcalinas terapéuticamente aceptables, se describen en los documentos EP 5129 y EP 124495, respectivamente. El omeprazol y sus sales alcalinas son eficaces inhibidores de la secreción del ácido gástrico, y son útiles como agentes antiúlceras. Los compuestos, que son sulfóxidos, tienen un centro asimétrico en el átomo de azufre, es decir, existen en forma de dos isómeros ópticos (enantiómeros). Se ha mostrado que la sal de magnesio del enantiómero *S* del omeprazol tiene mejores propiedades farmacocinéticas y metabólicas comparado con el omeprazol, y esto se describe en el documento EP 0652872 B 1 (que proviene del documento WO 94/27988). Como resultado de esto, la sal de magnesio del enantiómero *S* del omeprazol tiene un mejor perfil terapéutico, tal como un menor grado de variación interindividual.

- 15 El documento WO 03/097606 se refiere a la preparación de compuestos racémicos que son derivados del bencimidazol sustituido. Los documentos WO 01/04109 y WO 98/40378 también se refieren a la preparación de compuestos racémicos. Ninguno de estos documentos se refiere a ninguno de los compuestos enriquecidos en un enantiómero o enantiómeros puros.

- 20 En el documento EP 0773940 B1 (que proviene del documento WO 96/02535) se describe un procedimiento para preparar los enantiómeros individuales del omeprazol y sulfóxidos estructuralmente relacionados. En este procedimiento, se oxida un sulfuro proquiral con un agente oxidante en presencia de un complejo de titanio quirral, al correspondiente sulfóxido como un solo enantiómero o enriquecido en un enantiómero. El documento WO 03/089408 se refiere a un procedimiento para preparar enantiómeros o compuestos enriquecidos en un enantiómero para una clase de compuestos, incluyendo el *S*-omeprazol, usando un procedimiento mediado por catalizador de titanio o vanadio.

- 25 Los enantiómeros individuales del omeprazol en forma neutra son difíciles de obtener en estado cristalino, y por lo tanto estos compuestos se obtienen con más frecuencia como productos no cristalinos. Por ejemplo, en el documento WO 92/08716 la forma neutra del enantiómero *R* del omeprazol se obtiene como un sólido amorfo y en el documento WO 94/27988 se obtienen ambos enantiómeros del omeprazol, en sus formas neutras, en forma de jarabes o aceites. En el documento WO 94/27988 también se describe la preparación de sales alcalinas de enantiómeros individuales, que se pueden obtener como productos cristalinos. Estos se pueden purificar por 30 recristalización dando como resultado productos de pureza óptica muy alta. Además, las sales ópticamente puras del enantiómero *S* del omeprazol son estables frente a la racemización tanto a pH neutro como básico.

El documento WO 98/28294 describe el *S*-omeprazol en forma neutra que está en estado sólido.

- 35 Sería conveniente llevar a cabo la oxidación de sulfuros proquirales que produzca sulfóxidos intermedios altamente cristalinos, haciendo posible, por lo tanto, la recristalización directa de los sulfóxidos brutos en su forma neutra, con el fin de aumentar la pureza óptica, así como aumentar la pureza química. Los sulfóxidos intermedios enriquecidos en un enantiómero purificados, se pueden convertir después en el enantiómero *S* o *R* del omeprazol y después opcionalmente en sus sales farmacéuticamente aceptables. Una ventaja de dicho procedimiento es que el requisito de una etapa de purificación química y óptica no implicaría la adición de un medio alcalino a una mezcla de reacción que contiene titanio, cuyo procedimiento está asociado con problemas con la formación de sales de titanio inorgánicas con las que es difícil trabajar. Una ventaja adicional es que la etapa de reacción catalizada por el titanio se produce antes en la síntesis de los compuestos enriquecidos en un enantiómero, reduciendo así un posible riesgo de contaminación del producto final con las sales de titanio.

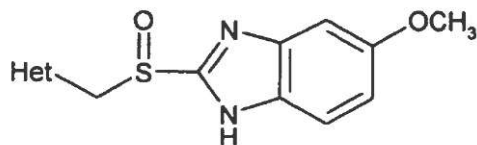
- 40 La presente invención se refiere a nuevos sulfóxidos cristalinos que son suficientemente estables para ser recristalizados directamente, a la preparación de estos sulfóxidos y a su uso como compuestos intermedios en la síntesis del enantiómero *S* y *R* del omeprazol.

Descripción detallada de la invención

45 La presente invención se refiere a nuevos sulfóxidos altamente cristalinos en una forma enriquecida en un enantiómero, que son suficientemente estables químicamente para cristalizarlos directamente de una mezcla de reacción de oxidación, a la preparación de estos sulfóxidos y a su uso como compuestos intermedios en la síntesis

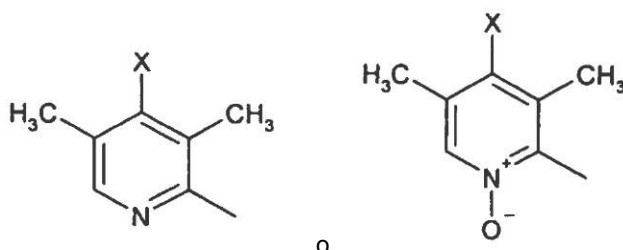
del enantiómero *S* y *R* del omeprazol y sus sales farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, los nuevos compuestos intermedios sintéticos se definen por la fórmula I, como un enantiómero individual o en forma enriquecida en un enantiómero:



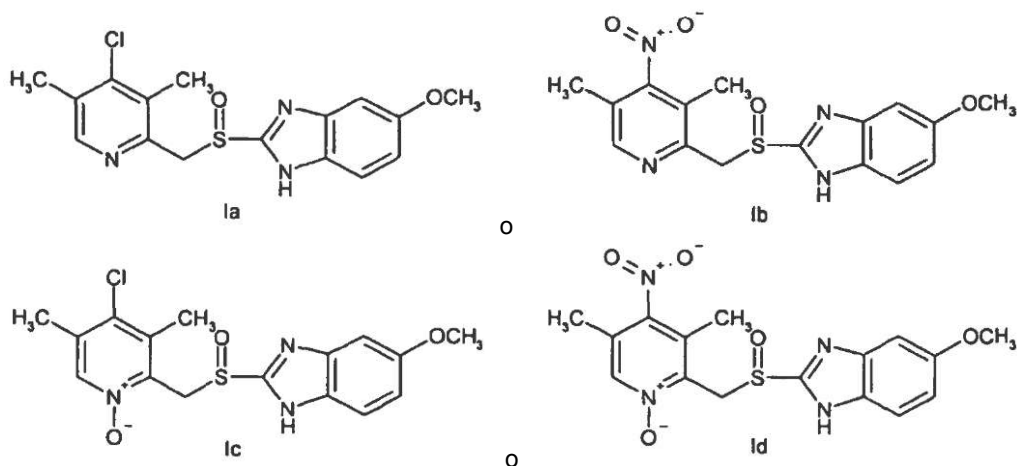
I

5 en la que Het es



y X es un halógeno F, Cl, Br o I; NO₂, N₂⁺ o -OSO₂R en el que R es CH₃, CF₃, p-tolueno, m-clorobenceno o p-clorobenceno.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, X es cloro o nitro como en los compuestos de fórmula Ia, Ib, Ic y Id:

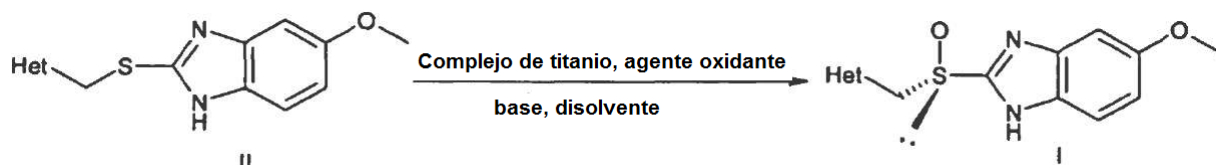


10

Los compuestos Ia-Id, y sus correspondientes tautómeros, existen como un enantiómero individual o en una forma enriquecida en un enantiómero.

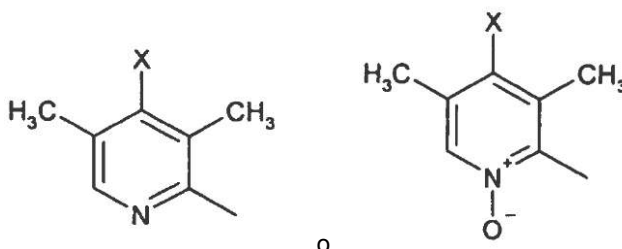
15 Un aspecto adicional de la invención, es la preparación de los compuestos de fórmula I, que se pueden usar como productos intermedios en la síntesis del enantiómero *S* y *R* del omeprazol y sus sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de los compuestos de fórmula I se puede llevar a cabo como se describe en el documento EP 0773940 B1, y ésta también se ilustra en el siguiente esquema 1.

Esquema 1



20

en el que Het es

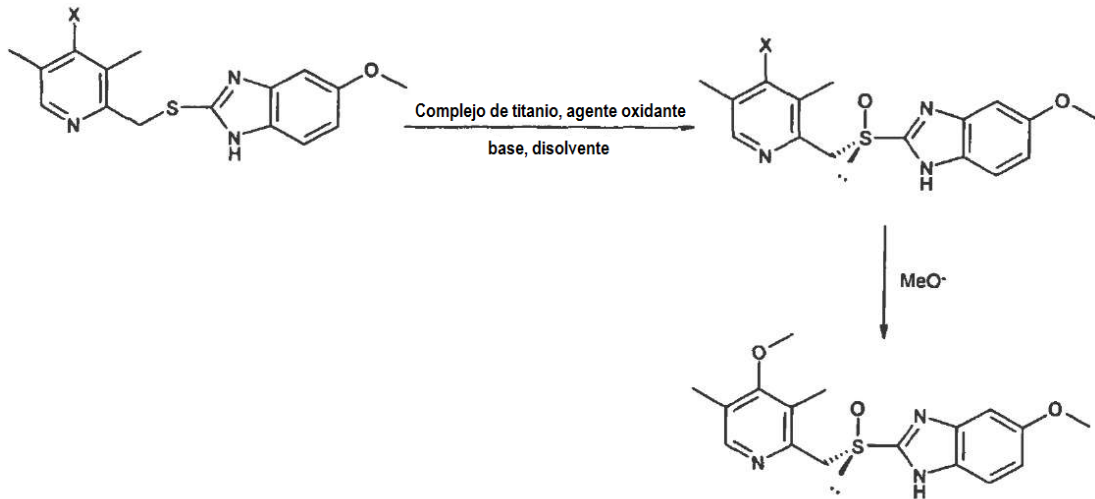


y X es un halógeno F, Cl, Br o I; NO₂, N₂⁺ o -OSO₂R en el que R es CH₃, CF₃, p-tolueno, m-clorobenceno o p-clorobenceno.

- 5 En este procedimiento, un sulfuro proquiral tal como II se oxida en un disolvente orgánico con un agente oxidante, p. ej., hidroperóxido de cumeno, en presencia de un complejo de titanio quirral. El complejo de titanio adecuado para catalizar el procedimiento de la invención se prepara a partir de un ligando quirral y un compuesto de titanio (IV) tal como, preferiblemente un alcóxido de titanio(IV), y opcionalmente en presencia de agua. El ligando quirral usado en la preparación del complejo de titanio es, por ejemplo, un alcohol quirral tal como un diol quirral. La oxidación se puede llevar a cabo en presencia de una base, p. ej., N,N-diisopropiletilamina.
- 10 La oxidación se lleva a cabo en un disolvente orgánico. El disolvente se puede elegir con respecto a condiciones adecuadas desde un punto de vista industrial, así como de aspectos medioambientales. Los disolventes orgánicos adecuados son, por ejemplo, tolueno, acetato de etilo, etilmetilcetona, isobutilmetilcetona, carbonato de dietilo, éter de terc-butilo y metilo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno y similares. Desde un punto de vista medioambiental, se prefieren los disolventes no clorados.
- 15 La oxidación se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico a temperatura ambiente o justo por encima de la temperatura ambiente, p. ej., entre 20-40°C. Si se varía el tiempo de reacción se puede seleccionar una temperatura de reacción inferior y también superior a las temperaturas preferidas de 20-40°C. La limitación de un intervalo de temperatura adecuado solo depende de la descomposición de los compuestos, y de que el tiempo de reacción sea notablemente menor a temperatura ambiente que a -20°C, puesto que los sulfuros de interés se oxidan muy lentamente a dicha temperatura baja.
- 20 Un agente oxidante adecuado para esta oxidación asimétrica puede ser un hidroperóxido, tal como por ejemplo hidroperóxido de terc-butilo o hidroperóxido de cumeno, preferiblemente este último.
- 25 El complejo de titanio adecuado para catalizar el procedimiento de la invención se prepara a partir de un ligando quirral y un compuesto de titanio(IV) tal como preferiblemente alcóxido de titanio(IV), y opcionalmente en presencia de agua. Un alcóxido de titanio(IV) especialmente preferido es el isopropóxido o propóxido de titanio(IV). La cantidad del complejo de titanio quirral no es crítica. Se prefiere una cantidad inferior a aproximadamente 0,50 equivalentes y la cantidad especialmente preferida es 0,05-0,30 equivalentes. Se pueden usar cantidades incluso muy pequeñas de complejo, tal como por ejemplo, se pueden usar 0,04 equivalentes en los procedimientos de acuerdo con la presente invención con un resultado excelente.
- 30 El complejo de titanio también se puede preparar haciendo reaccionar el tetracloruro de titanio con un ligando quirral en presencia de una base.
- El ligando quirral usado en la preparación del complejo de titanio es preferiblemente un alcohol quirral tal como un diol quirral. El diol puede ser un alquidiol ramificado o sin ramificar, o un diol aromático. Los dioles quirales preferidos son ésteres de ácido tartárico, en especial se prefieren el (+)-L-tartrato de dietilo o (-)-D-tartrato de dietilo.
- 35 El complejo de titanio quirral se puede preparar en presencia de un sulfuro proquiral o antes de añadir el sulfuro proquiral al recipiente de reacción.
- De acuerdo con un aspecto de la invención, la oxidación se lleva a cabo en presencia de una base. La base puede ser una base inorgánica u orgánica, tal como, por ejemplo, un hidrogenocarbonato, una amida o una amina. Las aminas incluyen una guanidina o una amidina. Se prefieren las bases orgánicas y son bases especialmente adecuadas las aminas, preferiblemente trietilamina o N,N-diisopropiletileamina. La cantidad de base añadida a la mezcla de reacción no es crítica pero debe ajustarse con respecto a la mezcla de reacción.
- 40 La preparación del complejo de titanio quirral se lleva a cabo preferiblemente en presencia del sulfuro proquiral.
- Otras características esenciales en la preparación del complejo de titanio quirral es que la preparación del complejo se lleva a cabo a una temperatura elevada y/o durante un periodo prolongado. Por una temperatura elevada se entiende una temperatura por encima de la temperatura ambiente, tal como, por ejemplo, 30-70°C, preferiblemente 40-60°C. Un tiempo de preparación prolongado es un periodo de tiempo más largo de aproximadamente 20 minutos, preferiblemente 1-5 horas. Un periodo de tiempo adecuado para la etapa de preparación depende de la temperatura de preparación y del sulfuro proquiral, opcionalmente presente durante la preparación del complejo de titanio quirral.
- 45

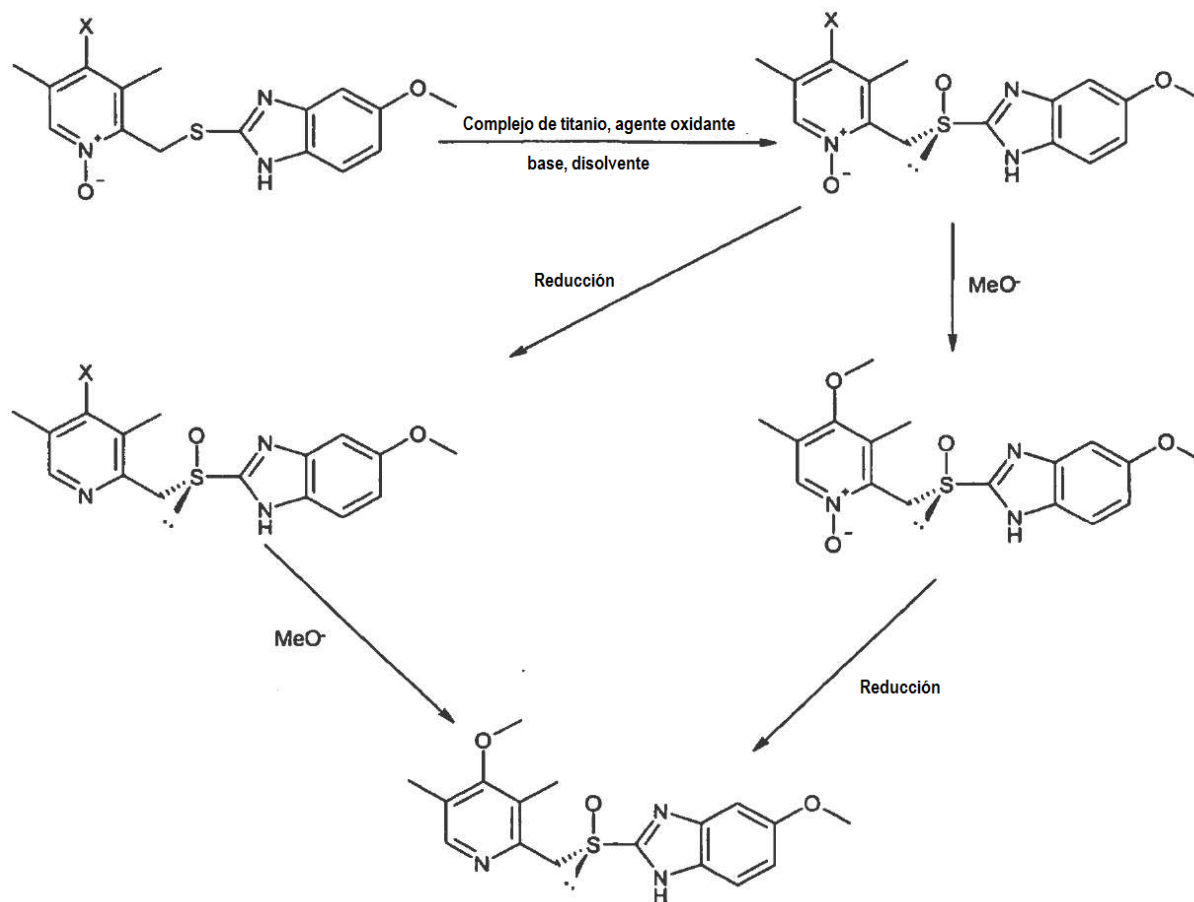
5 Los nuevos compuestos intermedios de fórmula I se pueden convertir en el enantiómero *S* y *R* del omeprazol y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los siguientes esquemas 2 y 3 describen rutas sintéticas para convertir el compuesto I en el enantiómero *S* del omeprazol. Se pueden aplicar las mismas rutas para convertir el compuesto I en el enantiómero *R* del omeprazol, con la condición de que la quiralidad del complejo de titanio quiral usado en la etapa de reacción oxidante se cambie al opuesto del usado para hacer el correspondiente enantiómero *S*.

Esquema 2



10 En el esquema 2, la primera etapa se lleva a cabo como se ha descrito antes. El sulfóxido I obtenido se puede recristalizar con el fin de potenciar la pureza química y óptica. Finalmente, una reacción de sustitución con metóxido, p. ej metóxido sódico, da el enantiómero *S* del omeprazol, que se puede convertir en una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Esquema 3



En el esquema 3, la primera etapa se lleva a cabo como se ha descrito antes. La sustitución nucleófila del sustituyente X con metóxido, p. ej., metóxido sódico, se lleva a cabo después, antes o después de la reducción del N-óxido de piridina a piridina. Los compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. Hay que entender que la presente invención abarca todos dichos tautómeros.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1. Síntesis del (S)-2-[[4-cloro-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfonil]-5-metoxi-1H-bencimidazol

Se mezclaron 1,2 g (3,6 mmol) de 2-[[4-cloro-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]tio]-5-metoxi-1H-bencimidazol con tolueno (40 ml). La mezcla se concentró hasta quedar la mitad del volumen. Se añadieron agua (38 mg, 2,1 mmol), (S,S)-tartrato de dietilo (1,85 g, 9,0 mmol) y tetraisopropóxido de titanio (1,0 g, 3,6 mmol) en el orden dado, mientras se agitaba. Después la mezcla se agitó a 50°C durante 1 h y después se añadió *N,N*-diisopropiletamina (0,46 g, 3,6 mmol) a temperatura ambiente. Después de 15 min, se añadió gota a gota hidroperóxido de cumeno (80% en cumeno, 0,69 g, 3,6 mmol) y después se continuó agitando durante 2 h a temperatura ambiente. La pureza óptica del sulfóxido bruto resultó ser 75% de ee, determinada por análisis de HPLC quiral de la disolución. La mezcla se lavó con agua y después se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol/diclorometano como eluyente (gradiente, MeOH 1-7%) y esto proporcionó 1,0 g del producto bruto en forma de un sólido. La recrystalización en acetonitrilo caliente dio 0,35 g de un sólido blanco con un exceso enantiomérico de 51%. Después, las aguas madres de la filtración se concentraron y este material después se recrystalizó en acetonitrilo para dar 0,35 g del compuesto del título en forma de un producto cristalino con un exceso enantiomérico de 92,5%.

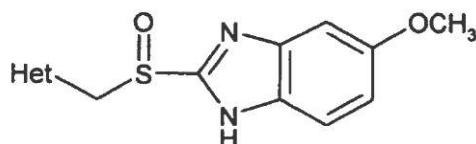
RMN ¹H de la fracción más enriquecida (92,5% de ee) en cloroformo-*d*; 2,3 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,8 (sistema AB, 2H), 7,0 (dd, 1H), 7,0 (ancho, 1H), 7,5 (ancho, 1H), 8,2 (s, 1H).

Ejemplo 2. Síntesis del (S)-2-[[4-nitro-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfonil]-5-metoxi-1H-bencimidazol

De una forma análoga al experimento en el ejemplo 1, partiendo de 1,2 g de (S)-2-[[4-nitro-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]tio]-5-metoxi-1H-bencimidazol, se obtuvo 1,0 g del compuesto del título en forma de un producto cristalino. Se determinó que el exceso enantiomérico de este producto bruto era 48% por análisis de HPLC quiral.

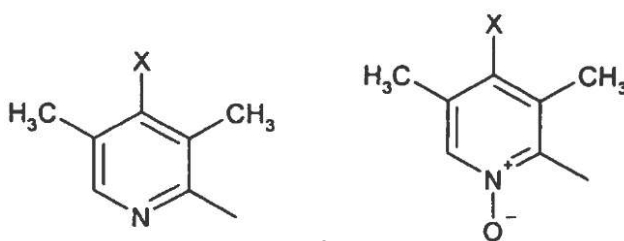
REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula I, como un enantiómero individual o en una forma enriquecida en un enantiómero



I

en la que Het es



5 y X es un halógeno F, Cl, Br o I; NO₂, N₂⁺ o -OSO₂R en el que R es CH₃, CF₃, p-tolueno, m-clorobenceno o p-clorobenceno; y sus tautómeros.

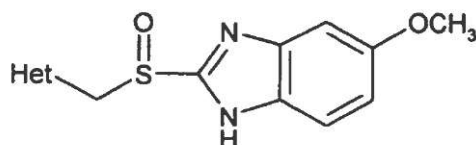
2.- El 2-[[4-cloro-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfinil]-5-metoxi-1*H*-bencimidazol, como un enantiómero individual o en una forma enriquecida en un enantiómero, y el tautómero del mismo.

10 3.- El 2-[[4-nitro-3,5-dimetil-2-piridinil]metil]sulfinil]-5-metoxi-1*H*-bencimidazol, como un enantiómero individual o en una forma enriquecida en un enantiómero, y el tautómero del mismo.

4.- El 2-[[4-cloro-3,5-dimetil-1-oxidopiridin-2-il]metil]sulfinil]-5-metoxi-1*H*-bencimidazol, como un enantiómero individual o en una forma enriquecida en un enantiómero, y el tautómero del mismo.

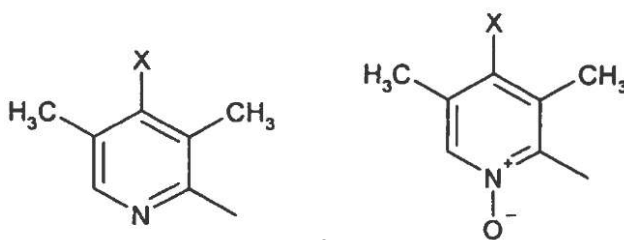
15 5.- El 2-[[4-nitro-3,5-dimetil-1-oxidopiridin-2-il]metil]sulfinil]-5-metoxi-1*H*-bencimidazol, como un enantiómero individual o en una forma enriquecida en un enantiómero, y el tautómero del mismo.

6.- Un procedimiento para la síntesis enantioselectiva de un sulfóxido de fórmula I, como un enantiómero individual o en una forma enriquecida en un enantiómero



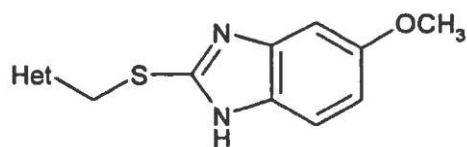
I

en la que Het es



20 y X es un halógeno F, Cl, Br o I; NO₂, N₂⁺ o -OSO₂R en el que R es CH₃, CF₃, p-tolueno, m-clorobenceno o p-clorobenceno,

caracterizado porque un sulfuro proquiral de fórmula II



II

en la que Het es como se ha definido antes,

5 i) se oxida en un disolvente orgánico con un agente oxidante y en presencia de un complejo de titanio quiral y una base, o

ii) se oxida en un disolvente orgánico con un agente oxidante y en presencia de un complejo de titanio quiral, opcionalmente en presencia de una base, en el que el complejo de titanio se ha preparado en presencia del sulfuro proquiral, o

10 iii) se oxida en un disolvente orgánico con un agente oxidante y en presencia de un complejo de titanio quiral, opcionalmente en presencia de una base, en el que el complejo de titanio se ha preparado a una temperatura elevada y/o durante un tiempo de preparación prolongado, o

iv) se oxida en un disolvente orgánico con un agente oxidante y en presencia de un complejo de titanio quiral, opcionalmente en presencia de una base, en la que el complejo de titanio se ha preparado en presencia del sulfuro proquiral y a una temperatura elevada y/o durante un tiempo de preparación prolongado.