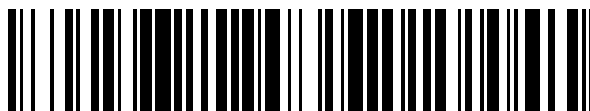


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 679**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03789113 .2**
96 Fecha de presentación: **03.12.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1575941**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.2005**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de (S)-pantoprazol**

30 Prioridad:
06.12.2002 EP 02027274
29.08.2003 DE 10340254

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.06.2012

73 Titular/es:
NYCOMED GMBH
BYK-GULDEN-STRASSE 2
78467 KONSTANZ, DE

72 Inventor/es:
KOHL, Bernhard;
MÜLLER, Bernd y
WEINGART, Ralf Steffen

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 383 679 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 la preparación de (S)-pantoprazol

5 **Objeto del invento**

El presente invento se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación del compuesto activo (S)-pantoprazol, que se puede usar para la preparación de medicamentos en la industria farmacéutica.

10 **Antecedentes técnicos**

Los piridin-2-il-metilsulfinil-1H-bencimidazoles y los compuestos que tienen una estructura estrechamente relacionada, tal como se conocen, por ejemplo, a partir de los documentos de solicitudes de patentes europeas EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726 y EP-A-0268956, tienen, debido a su acción inhibidora de la H^+/K^+ -ATPasa, una considerable importancia en la terapia de enfermedades asociadas con una secreción aumentada de ácido gástrico.

Ejemplos de compuestos activos tomados de esta clase de compuestos, que son obtenibles comercialmente o que están en desarrollo clínico, son 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol (INN (= nombre internacional sin propietario): omeprazol), (S)-5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol (INN: esomeprazol), 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol (INN: pantoprazol), 2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metilsulfinil]-1H-bencimidazol (INN: lansoprazol), 2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfinil]-1H-bencimidazol (INN: rabeprazol) y 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-imidazo(4,5-b)piridina (INN: tenatoprazol).

Los derivados de sulfinilo arriba mencionados, debido a su mecanismo de acción, son asimismo citados como inhibidores de la bomba de protones o, de manera abreviada, PPI (acrónimo de proton pump inhibitors), y son compuestos quirales. El procedimiento usado corrientemente para preparar los PPI es la oxidación de los correspondientes sulfuros. Esta oxidación proporciona - a menos que se adopten medidas técnicas especiales - una mezcla racémica que comprende aproximadamente las mismas proporciones de los dos enantiómeros (estereoisómeros), es decir, las formas (+) y (-) o las formas (R) y (S) de los PPI.

Dado que los enantiómeros son relativamente estables térmicamente, es decir, que ellos no se racemizan durante su almacenamiento - en particular en forma sólida - en el pasado no han faltado esfuerzos para separar mezclas de enantiómeros de los PPI o para preparar los enantiómeros de los PPI en una forma más o menos pura.

Técnica anterior

El documento de solicitud de patente internacional WO 91/12221 describe un procedimiento para la separación de enantiómeros usando una enzima celulasa. Uno de los compuestos activos mencionados como que son separables en sus enantiómeros con la ayuda de este proceso es el omeprazol.

El documento de solicitud de patente internacional WO 92/08716 describe, por primera, vez un procedimiento químico que permite la separación de piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles en sus isómeros ópticos. Unos compuestos mencionados como que han sido preparados de una manera ejemplificativa son, entre otros, los compuestos (+)- y (-)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (+)- y (-)-pantoprazol]. El documento de solicitud de patente internacional WO 92/08716 se refiere al hecho de que los isómeros ópticos de los piridin-2-il-metilsulfinil-1H-bencimidazoles, es decir los enantiómeros (+) y (-) o los enantiómeros (R) y (S), son usados como compuestos activos en medicamentos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales. En lo que respecta al modo de aplicación y a la dosificación de los compuestos activos, se hace referencia, entre otros, al documento de patente europea 166 287.

El documento de solicitud de patente internacional WO 94/27988 describe la separación de omeprazol racémico en los enantiómeros, usando compuestos auxiliares quirales.

El documento de solicitud de patente internacional WO 96/02535 (= documento de patente de los EE.UU. USP 5.948.789) describe un procedimiento para la síntesis selectiva en cuanto a enantiómeros de los PPI usando complejos quirales de titanio. Lo que se describe es, entre otras cosas, la síntesis de (+)- y (-)- [o, expresado de una manera diferente, (R)- y (S)]-pantoprazol, siendo el compuesto auxiliar quiral usado para la síntesis del (+)-pantoprazol el (+)-tartrato de dietilo y siendo el compuesto auxiliar quiral usado para la preparación del (-)-pantoprazol el (-)-tartrato de dietilo.

Los documentos de solicitudes de patentes internacionales WO 96/17076 y WO 96/17077 describen la biooxidación o biorreducción selectiva en cuanto a enantiómeros con el uso de ciertos microorganismos para la preparación de un PPI puro en cuanto a enantiómeros o enriquecido en cuanto a enantiómeros.

El documento de solicitud de patente internacional WO 97/02261 describe el enriquecimiento de enantiómeros de un PPI por precipitación selectiva.

5 Los documentos de solicitudes de patentes internacionales WO 94/24867 y WO 94/25028 reivindican el uso de los compuestos (-)- y (+)-pantoprazol para el tratamiento de trastornos estomacales en seres humanos. Se afirma que cada uno de los estereoisómeros tiene ventajas médicas en comparación con los otros respectivos estereoisómeros.

10 La sulfoxidación selectiva en cuanto a enantiómeros para la preparación de esomeprazol ((S)-omeprazol) a una gran escala usando un complejo quiral de titanio se describe en la cita Tetrahedron, Asymmetry [Asimetría], (2000), 11, 3819-3825.

15 La sulfoxidación selectiva en cuanto a enantiómeros de sulfuros de arilo y alquilo y de sulfuros de dialquilo en la presencia de un catalizador de zirconio, que tiene un ligando polidentado, se describe en la cita J. Org. Chem. (1999), 64(4), 1326.

Descripción del invento

20 El invento proporciona un procedimiento para la preparación de (-)- o (S)-pantoprazol. El procedimiento está caracterizado porque la oxidación del correspondiente sulfuro se lleva a cabo en la presencia de un complejo quiral de zirconio o de un complejo quiral de hafnio, siendo el compuesto auxiliar quiral usado un derivado de (+)-L-ácido tartárico. El hecho de que, cuando se usa un complejo quiral de zirconio o un complejo quiral de hafnio para la preparación de (-)- u (S)-pantoprazol, es posible usar, como compuesto auxiliar quiral, de manera preferida un derivado de (+)-L-ácido tartárico en lugar de un derivado de (-)-D-ácido tartárico, es sorprendente y particularmente ventajoso, puesto que los derivados de (+)-L-ácido tartárico - con respecto al (+)-L-ácido tartárico que se presenta en la naturaleza de una manera considerablemente más frecuente - son considerablemente menos caros y como consecuencia de ello son altamente adecuados en particular para la preparación a una escala industrial.

30 La oxidación se lleva a cabo de manera ventajosa en el seno de un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, acetato de etilo, tolueno, diclorometano, dioxano o, preferiblemente, metil isobutil cetona, donde no es necesario que los mencionados disolventes sean completamente anhidros o donde unos disolventes anhidros son mezclados en cada caso opcionalmente con una proporción definida de agua, por ejemplo, hasta un máximo de 0,5 equivalentes. Para unas reacciones con menos que 0,5 equivalentes de un complejo de zirconio o hafnio, se prefiere usar un disolvente anhidro. Los disolventes empleados se pueden usar en la calidad obtenible comercialmente.

35 Un disolvente constituye esencialmente un disolvente específico si contiene por lo menos 50 %, de manera preferida por lo menos 90 %, en particular por lo menos 95 %, de dicho disolvente específico. Un disolvente anhidro está esencialmente exento de agua, teniendo un contenido de agua de menos que 5 %, de manera preferida de menos que 1 %, en particular de menos que 0,3 %.

40 Unos agentes oxidantes adecuados son, todos ellos, agentes oxidantes anhidros que se usan corrientemente para la síntesis de los PPI's, donde se puede hacer mención particular de hidroperóxidos, tales como, por ejemplo, hidroperóxido de terc.-butilo o, en particular, hidroperóxido de cumeno. Por lo general, se usan de 0,90 a 1,3 equivalentes de oxidación, de manera preferida 0,95-1,05 equivalentes del agente oxidante.

45 Unos adecuados complejos quirales de zirconio son, por ejemplo, acetil-acetonato de zirconio(IV), butóxido de zirconio(IV), terc.-butóxido de zirconio(IV), etóxido de zirconio(IV) y, en particular, n-propóxido de zirconio(IV) (preferiblemente como una solución en n-propanol) o isopropóxido de zirconio(IV) (preferiblemente en la forma del complejo de isopropóxido de zirconio(IV) e isopropanol). Unos adecuados complejos de hafnio son, por ejemplo, acetil-acetonato de hafnio(IV), butóxido de hafnio(IV), n-propóxido de hafnio(IV), isopropóxido de hafnio(IV) (de manera preferida en la forma del complejo de isopropóxido de hafnio(IV) e isopropanol), etóxido de hafnio(IV) y en particular terc.-butóxido de hafnio(IV). Se da preferencia al uso de un complejo de zirconio.

50 Por lo general, se usan 0,01-2 equivalentes, de manera preferida 0,05-0,9 equivalentes del complejo de zirconio o del complejo de hafnio.

55 Unos adecuados derivados de (+)-L-ácido tartárico son, por ejemplo, amidas de ácido tartárico, tales como bis-(N,N-dialil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N,N-dibencil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N,N-diisopropil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N,N-dimetil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-piperidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-morfolin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-cicloheptil-amida) de (+)-L-ácido tartárico o bis-(N-4-metil-N-piperazin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, o tartratos de dialquilo, tales como (+)-L-tartrato de dibutilo, (+)-L-tartrato de di-terc.-butilo, (+)-L-tartrato de diisopropilo, (+)-L-tartrato de dimetilo y (+)-L-tartrato de dietilo. Por lo general, se emplean 0,02-4 equivalentes, de manera preferida 0,1-2 equivalentes, del derivado de (+)-L-ácido tartárico.

65 Unos derivados de ácido tartárico particularmente preferidos son bis-(N,N-dimetil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico y bis-(N-morfolin-amida) de (+)-L-ácido tartárico.

La oxidación se lleva a cabo de manera preferida a unas temperaturas situadas entre -20 y 50°C, en particular a la temperatura ambiente, y opcionalmente en la presencia de una base, siendo las bases adecuadas en particular ciertas bases orgánicas, de manera preferida una amina terciaria, tal como trietil-amina o N-etil-diisopropilamina.

Si el procedimiento se lleva a cabo de un modo adecuado, el (-)- o (S)-pantoprazol se obtiene en una pureza óptica de > 95 %. Mediante unas etapas adicionales, tales como, por ejemplo, una reprecipitación controlada por el valor del pH y/o una recristalización en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, isopropanol, es posible aumentar adicionalmente de manera considerable la pureza óptica. La reprecipitación se lleva a cabo mediante una preparación intermedia de unas sales adecuadas, tal como, por ejemplo, pasando por la sal de sodio (en lo que respecta a otras sales posibles, véase, por ejemplo, el documento EP-A-166287).

El invento se ilustra más detalladamente por medio de los siguientes Ejemplos. La abreviatura h representa hora(s).

Ejemplos

1. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con (+)-L-tartrato de dietilo y un complejo de isopropóxido de zirconio(IV) e isopropanol

A) A la temperatura ambiente, 20,2 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-bencimidazol en común con 17,9 g de (+)-tartrato de dietilo, 13,4 g de un complejo de isopropóxido de zirconio(IV) e isopropanol y 0,1 ml de agua se suspenden en 100 ml de metil isobutil cetona. La mezcla se calienta a 40°C durante una hora, dando como resultado la formación de una solución casi transparente. Después de haber enfriado a la temperatura ambiente, se añaden 4,1 ml de N-etil-diisopropilamina. A continuación, se añaden de manera dosificada lentamente 11 ml de hidroperóxido de cumeno. Se continúa la agitación a la temperatura ambiente hasta que el proceso de oxidación haya finalizado (vigilado por TLC (cromatografía de capa fina)). La solución transparente se sofoca con 0,9 g de tiosulfato de sodio en 54 ml de agua y 30,3 g de NaOH al 40 % (p/p), y se agita durante otras 14 h más. Después de haber añadido 25 g de cloruro de sodio, las fases se separan. La fase acuosa se extrae con 50 ml de metil isobutil cetona. Las fases orgánicas combinadas se lavan conjuntamente usando 25 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Se añaden 150 ml de agua a la solución de metil isobutil cetona, y el pH se ajusta a 13 usando NaOH al 10 % (p/p). Las fases se separan y la fase de metil isobutil cetona se extrae una vez más con 50 ml de agua a un pH de 13. Las fases acuosas se combinan y, a 40°C y bajo una presión reducida, se someten a una destilación incipiente. A 40-50°C, el (-)-pantoprazol se precipita por adición de ácido acético al 10 % a un pH de 9. Mediando control del pH, se continúa la agitación durante otras 12 h más. Los cristales de color beige se separan por filtración y se lavan con 50 ml de agua. Esto proporciona el compuesto del título en una pureza óptica de > 90 %.

Con el fin de aumentar la pureza, el (-)-pantoprazol se disuelve en una mezcla de agua y NaOH y se precipita de nuevo por adición de ácido acético a un pH de 9. La desecación proporciona un polvo de color beige, que tiene un punto de fusión de 145°C (con descomposición) y una pureza óptica de > 95 %. Si este polvo se recristaliza a partir de 2-PrOH, se obtiene un cristal transparente con un punto de fusión de 147-149°C (con descomposición) y una rotación óptica de $\alpha_D^{20} = -140$ (c = 0,5, MeOH).

B) Alternativamente, la reacción descrita en el Ejemplo 1A se puede llevar a cabo en 100 ml de tolueno en lugar de en metil isobutil cetona. Si la reacción se lleva a cabo en tolueno, las sales de zirconio tienen que ser separadas por filtración después de haber sofocado y el producto de reacción ((S)-pantoprazol en forma de la sal de sodio) se extrae directamente dentro de la fase acuosa. A partir de la fase acuosa, él puede ser precipitado entonces mediando un pH controlado como (S)-pantoprazol. Esto proporciona unos cristales de color beige de una pureza óptica de > 95 %.

2. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con bis-(N,N-dimetil-amida) de (+)-L-ácido tartárico y un complejo de isopropóxido de zirconio(IV) e isopropanol

A la temperatura ambiente, 20,2 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-bencimidazol se suspenden en 100 ml de metil isobutil cetona en común con 18,0 g de bis-(N,N-dimetil-amida) de (+)-L-ácido tartárico y 13,4 g de un complejo de isopropóxido de zirconio(IV) e isopropanol. La mezcla se calienta a 40°C durante una hora, dando como resultado la formación de una solución que es casi transparente. Después de haber enfriado a la temperatura ambiente, se añaden 4,1 ml de N-etil-diisopropilamina. A continuación, se añaden de manera dosificada lentamente 11 ml de hidroperóxido de cumeno. La mezcla se agita a la temperatura ambiente hasta que la oxidación haya finalizado (durante 5-10 horas, vigilada por TLC). La solución transparente se diluye con 100 ml de metil isobutil cetona y se sofoca con 1,8 g de tiosulfato de sodio en 140 ml de agua y se agita durante otras 14 horas más. Después de una separación de las fases, se añaden a la fase acuosa 55 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y 55 ml de metil isobutil cetona, y las fases se separan. Otros 55 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y 55 ml de metil isobutil cetona se añaden a la fase acuosa, y las fases se separan. Las fases combinadas de metil isobutil cetona se lavan luego dos veces con 55 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se añaden 150 ml de agua a la fase de metil isobutil cetona, y el pH se ajusta a

un pH = 13 usando una solución acuosa al 40 % en peso de hidróxido de sodio. Después de una separación de las fases, la fase de metil isobutil cetona se extrae con otros 50 ml de agua a un pH = 13. Las fases acuosas se combinan y, a 40°C, se someten a una destilación incipiente bajo una presión reducida. A 40-45°C, el (-)-pantoprazol se precipita por adición de ácido acético al 10 % a un pH = 9,0. La mezcla se agita durante otras 12 horas más, durante las cuales se vigila el pH. Los cristales de color beige se separan por filtración y se lavan con 50 ml de agua. El compuesto del título se obtiene en un rendimiento de aproximadamente 15 g (73 % de la teoría) y una pureza óptica de > 95 %.

Con el fin de aumentar la pureza, el (-)-pantoprazol se disuelve en una mezcla de agua y una solución acuosa de hidróxido de sodio a un pH = 13 y se reprecipita con ácido acético (al 10 %) a un pH = 9,0.

3. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con bis-(N,N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico y un complejo de isopropóxido de zirconio(IV) e isopropanol

A la temperatura ambiente, 20,2 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-bencimidazol se suspenden en 100 ml de metil isobutil cetona en común con 22,6 g de bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico y 13,4 g de un complejo de isopropóxido de zirconio(IV) e isopropanol. La mezcla se calienta a 40°C durante una hora, dando como resultado la formación de una solución que es casi transparente. Después de haber enfriado a la temperatura ambiente, se añaden 4,1 ml de N-etil-diisopropilamina. A continuación, se añaden de manera dosificada lentamente 11 ml de hidroperóxido de cumeno. La mezcla se agita a la temperatura ambiente hasta que la oxidación haya finalizado (durante 5-10 horas, vigilada por TLC). La solución transparente se diluye con 100 ml de metil isobutil cetona y se sofoca con 1,8 g de tiosulfato de sodio en 140 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante otras 14 horas más. Después de una separación de las fases, la mezcla se lava dos veces con 55 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se añaden 150 ml de agua a la fase de metil isobutil cetona, y el pH se ajusta a un pH = 13 usando una solución acuosa al 40 % en peso de hidróxido de sodio. Después de una separación de las fases, la fase de metil isobutil cetona se extrae con otros 50 ml de agua a un pH = 13. Las fases acuosas se combinan y, a 40°C, se someten a una destilación incipiente bajo una presión reducida. A 40-45°C, el (-)-pantoprazol se precipita por adición de ácido acético al 10 % a un pH = 9,0. La mezcla se agita durante otras 12 horas más, durante las cuales se vigila el pH. Los cristales de color beige se separan por filtración y se lavan con 50 ml de agua. El compuesto del título se obtiene en un rendimiento de aproximadamente 17 g (80 % de la teoría) y una pureza óptica de > 98 %.

Con el fin de aumentar la pureza, el (-)-pantoprazol se disuelve en una mezcla de agua y una solución acuosa de hidróxido de sodio a un pH = 13 y se reprecipita con ácido acético (al 10 %) a un pH = 9,0.

4. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con bis-(N,N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico y n-propóxido de zirconio(IV)

A la temperatura ambiente, 20,2 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-bencimidazol se suspenden en 100 ml de metil isobutil cetona en común con 22,6 g de bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico y 16,5 g de n-propóxido de zirconio(IV) (al 70 % en propanol). La mezcla se calienta a 40°C durante una hora, dando como resultado la formación de una solución que es casi transparente. Después de haber enfriado a la temperatura ambiente, se añaden 4,1 ml de N-etil-diisopropilamina. A continuación, se añaden de manera dosificada lentamente 10 ml de hidroperóxido de cumeno. La mezcla se agita a la temperatura ambiente hasta que la oxidación haya finalizado (durante 5-24 horas, vigilada por TLC). La solución transparente se diluye con 100 ml de metil isobutil cetona y se sofoca con 1,8 g de tiosulfato de sodio en 140 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante otras 14 horas. Después de una separación de las fases, la mezcla se lava dos veces con 55 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se añaden 150 ml de agua a la fase de metil isobutil cetona, y el pH se ajusta a un pH = 13 usando una solución acuosa al 40 % en peso de hidróxido de sodio. Después de una separación de las fases, la fase de metil isobutil cetona se extrae con otros 50 ml de agua a un pH = 13. Las fases acuosas se combinan y, a 40°C, se someten a una destilación incipiente bajo una presión reducida. A 40-45°C, el (-)-pantoprazol se precipita por adición de ácido acético al 10 % a un pH = 9,0. La mezcla se agita durante otras 12 horas más, durante las cuales se vigila el pH. Los cristales de color beige se separan por filtración y se lavan con 50 ml de agua. El compuesto del título se obtiene en un rendimiento de aproximadamente 16 g (75 % de la teoría) y una pureza óptica de > 98 %.

Con el fin de aumentar la pureza, el (-)-pantoprazol se disuelve en una mezcla de agua y una solución acuosa de hidróxido de sodio a un pH = 13 y se reprecipita con ácido acético (al 10 %) a un pH = 9,0.

5. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con bis-(N,N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico y n-propóxido de zirconio(IV)

Análogamente al Ejemplo 4, la reacción de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-bencimidazol en unas condiciones por lo demás idénticas, pero sin la adición de N-etil-diisopropilamina, proporciona el compuesto del título en un rendimiento de 65 % de la teoría y una pureza óptica de > 98 %.

6. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con unas cantidades catalíticas de bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico y n-propóxido de zirconio(IV)

5 Análogamente al Ejemplo 4, la reacción de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-bencimidazol en unas condiciones por lo demás idénticas, pero con 0,1 equivalentes de n-propóxido de zirconio, 0,25 equivalentes de bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico y 0,07 equivalentes de la base de Hünig, proporciona, después de un período de tiempo de oxidación de 48-72 h, el compuesto del título en un rendimiento de 80 % de la teoría y una pureza óptica de > 98 %.

10 **7. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con unas cantidades catalíticas de bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico y n-propóxido de zirconio(IV)**

15 A la temperatura ambiente, 50,0 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-bencimidazol y 5,2 g de bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico (0,15 equivalentes) se suspenden en 360 ml de metil isobutil cetona (MIBK). La suspensión se calienta a 40-45°C y se separan por destilación 60 ml de MIBK para realizar la eliminación azeotrópica del agua presente en la mezcla. A esta temperatura, se añaden 3,2 g de n-propóxido de zirconio(IV) (al 70 % en propanol, 0,05 equivalentes), y la mezcla se agita durante 1 hora. Después de haber enfriado a 30°C, se añaden 0,9 ml de N-etil-diisopropilamina. Se añaden luego de manera dosificada lentamente 27,1 g de hidroperóxido de cumeno (al 80 % en cumeno). Se continúa la agitación a 30°C hasta que haya finalizado el proceso exotérmico de oxidación (durante 20 horas, vigilado por TLC o HPLC (cromatografía de fase líquida de alto rendimiento)). La suspensión se diluye con 60 ml de 2-propanol y se sofoca con 1,69 g de tiosulfato de sodio en 100 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante por lo menos 2 horas. Después de una separación de las fases, la mezcla se lava dos veces con 50 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se añaden 150 ml de agua a la fase de metil isobutil cetona, y el pH se ajusta a 12,5-13 usando 10 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio (al 40 % (p/p)). Después de una separación de las fases, la fase de metil isobutil cetona se extrae 2 veces más con 100 ml de agua y 2 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio (al 40 % (p/p)) a un pH = 12,5-13. Las fases acuosas combinadas se extraen de nuevo dos veces más con 50 ml de metil isobutil cetona y se someten a una destilación incipiente a 40°C bajo una presión reducida. A 40-45°C, el (-)-pantoprazol se precipita por adición de ácido acético al 10 % a un pH = 9,0. Mediando control del pH, se continúa la agitación durante otras 12 horas más. Los cristales de color beige se separan por filtración y se lavan dos veces con 50 ml de agua.

35 Esto proporciona el compuesto del título en un rendimiento de 82 % de la teoría en una pureza química de 95 % y una pureza óptica de > 95 %.

40 Con el fin de aumentar la pureza, el (-)-pantoprazol se disuelve en una mezcla de agua y una solución acuosa de NaOH a un pH = 13 y se precipita de nuevo con ácido acético (al 10 %) a un pH = 9,0. Esto proporciona el compuesto del título en un rendimiento de 75 % de la teoría en una pureza química de > 97 % y una pureza óptica de > 98 %.

45 **8. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con unas cantidades catalíticas de bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico y de un complejo de isopropóxido de zirconio(IV) e isopropanol**

50 A la temperatura ambiente, 10,0 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-bencimidazol y 1,05 g de bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico (0,15 equivalentes) se suspenden en 72 ml de metil isobutil cetona. La suspensión se calienta a 40-45°C y se separan por destilación 12 ml de MIBK para realizar la eliminación azeotrópica del agua presente en la mezcla. A esta temperatura, se añaden 0,53 g de un complejo de isopropóxido de zirconio(IV) e isopropanol (0,05 equivalentes) y la mezcla se agita durante 1 hora. Después de haber enfriado a 30°C, se añaden 0,16 ml de N-etil-diisopropilamina. Luego, se añaden de manera dosificada lentamente 5,5 g de hidroperóxido de cumeno (al 80 % en cumeno). Se continúa la agitación a 30°C hasta que haya finalizado el proceso exotérmico de oxidación (durante 20 horas, vigilado por TLC o HPLC). La HPLC de la reacción muestra un 82 % del compuesto del título en una pureza óptica de > 95 %.

55 **9. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con unas cantidades catalíticas de bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico y n-propóxido de zirconio(IV)**

60 A la temperatura ambiente, 50,0 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-bencimidazol y 13,9 g de bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico (0,40 equivalentes) se suspenden en 360 ml de metil isobutil cetona. La suspensión se calienta a 40-45°C y se separan por destilación 60 ml de MIBK para la eliminación azeotrópica del agua presente en la mezcla. A esta temperatura, se añaden 6,4 g de n-propóxido de zirconio(IV) (al 70 % en propanol, 0,10 equivalentes), y la mezcla se agita durante 1 hora. Después de haber enfriado a 30°C, se añaden 1,8 ml de N-etil-diisopropilamina. A continuación, se añaden de manera dosificada lentamente 27,1 g de hidroperóxido de cumeno (al 80 % en cumeno). Se continúa la agitación a 30°C hasta que haya finalizado el proceso

exotérmico de oxidación (durante 20 horas, vigilado por TLC o HPLC: pureza química: 90 % de sulfóxido de pantoprazol). La suspensión se diluye con 120 ml de 2-propanol y se sofoca con 1,69 g de tiosulfato de sodio en 100 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante por lo menos 2 horas. Después de una separación de las fases, la mezcla se lava dos veces con 50 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio.

5 Se añaden 350 ml de agua a la fase de metil isobutil cetona, y el pH se ajusta a 12,5-13 usando 10 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio (al 40 % (p/p)). Después de una separación de las fases, la fase de metil isobutil cetona se extrae 2 veces más con 100 ml de agua y 2 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio (al 40 % (p/p)) a un pH = 12,5-13. Las fases acuosas combinadas se extraen de nuevo dos veces con 50 ml de metil isobutil cetona y se someten a una destilación incipiente a 40°C bajo una presión reducida. A 40-45°C, el (-)-pantoprazol se precipita por adición de ácido acético al 10 % a un pH = 9,0. Mediando control del pH, se continúa la agitación durante otras 12 horas más. Los cristales de color beige se separan por filtración y se lavan dos veces en cada caso con 50 ml de agua.

15 Esto proporciona el compuesto del título en un rendimiento de 85 % de la teoría en una pureza química de 95 % y una pureza óptica de > 95 %. Con el fin de aumentar la pureza, el (-)-pantoprazol se disuelve en una mezcla de agua y una solución acuosa de NaOH a un pH = 13 y se precipita de nuevo a un pH = 9,0 usando ácido acético (al 10 %). Esto proporciona el compuesto del título en un rendimiento de 75-80 % de la teoría en una pureza química de > 98 % y una pureza óptica de > 99 %.

20 **10. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con bis-(N,N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico y terc.-butóxido de hafnio(IV)**

A la temperatura ambiente, 3,67 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-bencimidazol, 4,10 g de bis-(N,N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico y 2,60 ml de terc.-butóxido de hafnio(IV) se suspenden en 18,5 ml de metil isobutil cetona. La mezcla se calienta a 40°C durante 1 hora, durante la cual se forma una solución casi transparente. Después de haber enfriado a la temperatura ambiente, se añaden 0,74 ml de N-etil-diisopropilamina. Se añaden luego de manera dosificada lentamente 2,2 ml de hidroperóxido de cumeno. Se continúa la agitación a la temperatura ambiente hasta que haya finalizado el proceso de oxidación (durante 48 horas, vigilado por TLC). La solución transparente se diluye con 20 ml de metil isobutil cetona y se sofoca con 0,3 g de tiosulfato de sodio en 25 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante otras 14 horas más. Después de una separación de las fases, la fase de metil isobutil cetona se lava dos veces más con 10 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se añaden 30 ml de agua a la fase de metil isobutil cetona, y el pH se ajusta a 13 usando 10 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 40 % (p/p). Después de una separación de las fases, la fase de metil isobutil cetona se extrae una vez más con 10 ml de agua a un pH = 13. Las fases acuosas se combinan y, a 40°C, se someten a una destilación incipiente bajo una presión reducida. A 40-45°C, el (-)-pantoprazol se precipita por adición de ácido acético al 10 % a un pH de 9,0. Mediando control del pH, se continúa la agitación durante otras 12 horas más. Los cristales de color beige se separan por filtración y se lavan con 10 ml de agua. Esto proporciona el compuesto del título en un rendimiento de 2,5 g (65 % de la teoría) en una pureza óptica de > 95 %. Con el fin de aumentar la pureza, el (-)-pantoprazol se disuelve en una mezcla de agua y una solución acuosa de hidróxido de sodio a un pH = 13, y se precipita de nuevo con ácido acético (al 10 %) a un pH = 9,0.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de (S)-pantoprazol en una forma pura en cuanto a enantiómeros o enriquecida en cuanto a enantiómeros por oxidación de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]tio-1H-bencimidazol, **caracterizado porque** la oxidación se lleva a cabo en la presencia de un complejo quiral de zirconio o de un complejo quiral de hafnio, y **caracterizado porque** el reactivo auxiliar quiral usado es un derivado de (+)-L-ácido tartárico .
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el (S)-pantoprazol se obtiene en una pureza óptica de > 90 %.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la oxidación se lleva a cabo usando hidroperóxido de cumeno.
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** se usa acetil-acetonato de zirconio(IV), butóxido de zirconio(IV), terc.-butóxido de zirconio(IV), etóxido de zirconio(IV), n-propóxido de zirconio(IV), isopropóxido de zirconio(IV), o un complejo de isopropóxido de zirconio(IV) e isopropanol, o acetil-acetonato de hafnio(IV), butóxido de hafnio(IV), terc.-butóxido de hafnio(IV), etóxido de hafnio(IV), n-propóxido de hafnio(IV), isopropóxido de hafnio(IV), o un complejo de isopropóxido de hafnio(IV) e isopropanol.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el reactivo auxiliar quiral usado es bis-(N,N-dialil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N,N-dibencil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N,N-diisopropil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N,N-dimetil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-piperidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-morfolin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-cicloheptil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-4-metil-N-piperazin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, (+)-L-tartrato de dibutilo, (+)-L-tartrato de di-terc.-butilo, (+)-L-tartrato de diisopropilo, (+)-L-tartrato de dimetilo o (+)-L-tartrato de dietilo.
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el reactivo auxiliar quiral usado es (+)-L-ácido tartárico bis-(N,N-dimetil-amida) de (+)-L-ácido tartárico o bis-(N-morfolin-amida) de (+)-L-ácido tartárico .
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la oxidación se lleva a cabo en la presencia de una base orgánica.
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la oxidación se lleva a cabo en la presencia de una amina terciaria.
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la oxidación se lleva a cabo en unos disolventes orgánicos.
10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la oxidación se lleva a cabo en unos disolventes orgánicos que comprenden de 0 a 0,3 % en volumen de agua.
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la oxidación se lleva a cabo en unos disolventes de calidad comercialmente disponible.
12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la oxidación se lleva a cabo en un disolvente orgánico que comprende esencialmente metil isobutil cetona.
13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el componente de zirconio usado es acetil-acetonato de zirconio(IV), butóxido de zirconio(IV), terc.-butóxido de zirconio(IV), etóxido de zirconio(IV), n-propóxido de zirconio(IV), isopropóxido de zirconio(IV), o un complejo de isopropóxido de zirconio(IV) e isopropanol, **porque** el reactivo auxiliar quiral usado es bis-(N,N-dialil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N,N-dibencil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N,N-diisopropil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N,N-dimetil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-piperidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-morfolin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-cicloheptil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-4-metil-N-piperazin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, (+)-L-tartrato de dibutilo, (+)-L-tartrato de di-terc.-butilo, (+)-L-tartrato de diisopropilo, (+)-L-tartrato de dimetilo o (+)-L-tartrato de dietilo.
14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el componente de zirconio usado es acetil-acetonato de zirconio(IV), butóxido de zirconio(IV), terc.-butóxido de zirconio(IV), etóxido de zirconio(IV), n-propóxido de zirconio(IV), isopropóxido de zirconio(IV), o un complejo de isopropóxido de zirconio(IV) e isopropanol, **porque** el reactivo auxiliar quiral usado es bis-(N,N-dialil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N,N-dibencil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N,N-diisopropil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N,N-dimetil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-piperidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-morfolin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-cicloheptil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-4-metil-N-piperazin-

amida) de (+)-L-ácido tartárico, (+)-L-tartrato de dibutilo, (+)-L-tartrato de di-terc.-butilo, (+)-L-tartrato de diisopropilo, (+)-L-tartrato de dimetilo o (+)-L-tartrato de dietilo, y **porque** la oxidación se lleva a cabo en la presencia de una base orgánica.

5 15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el componente de zirconio usado es n-propóxido de zirconio(IV), isopropóxido de zirconio(IV) o un complejo de isopropóxido de zirconio(IV) e isopropanol, **porque** el reactivo auxiliar quiral usado bis-(N,N-dimetil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico o bis-(N-morfolin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, y **porque** la oxidación se lleva a cabo usando hidroperóxido de cumeno.

10 16. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el componente de zirconio(IV) usado es n-propóxido de zirconio(IV), isopropóxido de zirconio(IV) o un complejo de isopropóxido de zirconio(IV) e isopropanol, **porque** el reactivo auxiliar quiral usado es bis-(N,N-dimetil-amida) de (+)-L-ácido tartárico, bis-(N-pirrolidin-amida) de (+)-L-ácido tartárico o bis-(N-morfolin-amida) de (+)-L-ácido tartárico, y **porque** la oxidación se lleva a cabo usando hidroperóxido de cumeno en la presencia de una amina terciaria.

15