

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 380**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2003 E 03782288 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012 EP 1578742**

54 Título: **Procedimiento para preparar compuestos activos ópticamente puros**

30 Prioridad:

06.12.2002 EP 02027273
29.08.2003 DE 10340255

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2013

73 Titular/es:

TAKEDA GMBH (100.0%)
Byk-Gulden-Strasse 2
78467 Konstanz, DE

72 Inventor/es:

KOHL, BERNHARD;
MÜLLER, BERND y
WEINGART, RALF STEFFEN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 397 380 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 compuestos activos ópticamente puros

5 **Materia objeto de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar compuestos activos ópticamente puros que pueden utilizarse para preparar medicamentos en la industria farmacéutica.

10 **Antecedentes técnicos**

Piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles y compuestos de una estructura estrechamente relacionada tal como se conocen, por ejemplo, a partir de los documentos EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726 y EP-A-0268956, son, debido a su acción inhibidora de la H⁺/K⁺-ATPasa, de considerable importancia en la terapia de enfermedades asociadas con una secreción incrementada de ácido gástrico.

Ejemplos de compuestos activos de esta clase de compuestos que están comercialmente disponibles o en desarrollo clínico son 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol (INN: 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-piridilmetil)sulfinil]-1H-imidazo(4,5-b)piridina (INN: tenatoprazol).

Los derivados de sulfinilo antes mencionados a los que, debido a su mecanismo de acción, se alude también como inhibidores de la bomba de protones o, abreviado, PPI, son compuestos quirales. El procedimiento habitualmente utilizado para preparar los PPI es la oxidación de los correspondientes sulfuros. Esta oxidación proporciona – a menos que se adopten medidas particulares – una mezcla racémica que comprende aproximadamente las mismas proporciones de los dos enantiómeros (estereoisómeros), es decir, la forma (+) y (-) o la forma (R) y (S) de los PPI.

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

35 **Técnica anterior**

La solicitud de patente internacional WO01/12221 describe un procedimiento para separar enantiómeros utilizando una enzima celulasa. Uno de los compuestos activos mencionados como separable en los enantiómeros con la ayuda de este procedimiento es omeprazol.

La solicitud de patente internacional WO92/08716 describe, por vez primera, un procedimiento químico que permite la separación de piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles en sus isómeros ópticos.

Compuestos mencionados como preparados de una manera a modo de ejemplo son, entre otros, los compuestos (+)- y (-)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (+)- y (-)-pantoprazol]. La solicitud de patente internacional WO92/08716 se refiere al hecho de que los isómeros ópticos de los piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-bencimidazoles, es decir, los enantiómeros (+) y (-) o los enantiómeros (R) y (S) se utilizan como compuestos activos en medicamentos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales. Con respecto al modo de aplicación y la dosificación de los compuestos activos, se hace referencia, entre otros, a la patente europea 166 287.

La solicitud de patente internacional WO94/27988 describe la separación de omeprazol racémico en los enantiómeros, utilizando compuestos auxiliares quirales.

La solicitud de patente internacional WO96/02535 (= USP 5.948.789) describe un procedimiento para la síntesis enantioselectiva de PPI utilizando complejos de titanio quirales. Lo que se describe es, entre otros, la síntesis de (+)- y (-)- [o, expresado de una manera diferente, (R)- y (S)]-pantoprazol, siendo el compuesto auxiliar quiral utilizado para la síntesis de (+)-pantoprazol, (+)-tartrato de dietilo, y siendo el compuesto auxiliar quiral utilizado para la preparación de (-)-pantoprazol, (-)-tartrato de dietilo.

Las solicitudes de patente internacional WO96/17076 y WO96/17077 describen la bio-oxidación o bio-reducción enantioselectiva con el uso de determinados microorganismos para la preparación de PPI enantioméricamente puros o enriquecidos en los enantiómeros.

5 La solicitud de patente internacional WO97/02261 describe el enriquecimiento de enantiómeros de PPI mediante precipitación selectiva.

10 Las solicitudes de patente internacional WO94/24867 y WO94/25028 reivindican el uso de los compuestos (-) y (+)-pantoprazol para tratar trastornos del estómago en seres humanos. Se dice que cada uno de los estereoisómeros tiene ventajas médicas en comparación con los otros respectivos estereoisómeros.

15 La sulfoxidación enantioselectiva para preparar esomeprazol ((S)-omeprazol) a gran escala utilizando un complejo de titanio quiral se describe en Tetrahedron, Asymmetry, (2000), 11, 3819-3825.

La sulfoxidación enantioselectiva de sulfuros de aril-alquilo y sulfuros de dialquilo en presencia de un catalizador de zirconio con un ligando polidentado se describe en J. Org. Chem., (1999), 64(4), 1327.

Descripción de la invención

20 La invención proporciona un procedimiento para preparar PPI ópticamente puros con una estructura sulfínico seleccionados de (S)-5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metilsulfínil]-1H-bencimidazol, (S)-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metilsulfínil]-1H-bencimidazol, (S)-2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfínil]-1H-bencimidazol, (S)-5-metoxi-2-((4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridilmetil)sulfínil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina, (R)-5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfínil]-1H-bencimidazol, (R)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)-metilsulfínil]-1H-bencimidazol, (R)-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil]metilsulfínil]-1H-bencimidazol, (R)-2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfínil]-1H-bencimidazol o (R)-5-metoxi-2-((4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridilmetil)sulfínil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina en una forma enantioméricamente pura o enriquecida en los enantiómeros mediante oxidación de los sulfuros correspondientes. El procedimiento se caracteriza porque la oxidación del sulfuro correspondiente se lleva a cabo en presencia de un complejo de zirconio quiral o un complejo de hafnio quiral, siendo el compuesto auxiliar quiral utilizado un derivado de ácido tartárico ópticamente puro.

35 La oxidación se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, acetato de etilo, tolueno, diclorometano, dioxano o, preferiblemente, metil-isobutil-cetona, en que no es necesario que los disolventes mencionados sean completamente anhidros o en que los disolventes anhidros se encuentren en cada caso opcionalmente mezclados con una proporción definida de agua, por ejemplo hasta un máximo de 0,5 equivalentes. Para reacciones con menos de 0,5 equivalentes de complejo de zirconio o hafnio, se prefiere utilizar un disolvente anhidro. Los disolventes empleados se pueden utilizar en la calidad comercialmente disponible.

40 Un disolvente comprende esencialmente un disolvente específico si contiene al menos 50%, preferiblemente al menos 90%, en particular al menos 95% de dicho disolvente específico. Un disolvente anhidro está esencialmente exento de agua, con un contenido en agua menor que 5%, preferiblemente menor que 1%, en particular menor que 0,3%.

45 Agentes oxidantes adecuados son todos los agentes oxidantes anhidros habitualmente utilizados para la síntesis de PPI, en que se puede hacer mención particular a hidroperóxidos tales como, por ejemplo, hidroperóxido de terc-butilo o, en particular, hidroperóxido de cumeno. En general, se utilizan 0,90 a 1,3 equivalentes de oxidación, preferiblemente 0,95-1,05 equivalentes, del agente oxidante.

50 Complejos de zirconio adecuados son, por ejemplo, acetilacetonato 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 disolución en n-propanol) o isopropóxido de zirconio(IV) (preferiblemente en la forma del complejo de isopropóxido de zirconio(IV)/isopropanol). Complejos de hafnio adecuados son, por ejemplo, acetilacetonato de hafnio(IV), butóxido de hafnio(IV), n-propóxido de hafnio(IV), isopropóxido de hafnio(IV) (preferiblemente en la forma del complejo de isopropóxido de hafnio(IV)/isopropanol, etóxido de hafnio(IV) y, en particular, terc-butóxido de hafnio. Se da preferencia a utilizar complejos de zirconio.

En general, se utilizan 0,01-2 equivalentes, preferiblemente 0,05-0,9 equivalentes del complejo de zirconio o del

complejo de hafnio.

Derivados del ácido tartárico ópticamente puros, adecuados, son, por ejemplo, amidas del ácido (+)-L-tartárico, tales como bis-(N,N-dialilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dibencilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-diisopropilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-piperidinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-morfolinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-cicloheptilamida) del ácido (+)-L-tartárico o bis-(N-4-metil-N-piperazinamida) del ácido (+)-L-tartárico, o (+)-L-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, o amidas del ácido (-)-D-tartárico, tales como bis-(N,N-dialilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dibencilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-diisopropilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-piperidinamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-morfolinamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-cicloheptilamida) del ácido (-)-D-tartárico o bis-(N-4-metil-N-piperazinamida) del ácido (-)-D-tartárico o (-)-D-tartratos de dialquilo, tales como (-)-D-tartrato de dibutilo, (-)-D-tartrato de di-terc-butilo, (-)-D-tartrato de diisopropilo, (-)-D-tartrato de dimetilo y (-)-D-tartrato de dietilo. En general, se emplean 0,02-4 equivalentes, preferiblemente 0,1-2 equivalentes del derivado de ácido tartárico ópticamente puro.

Derivados del ácido (+)-L-tartárico particularmente preferidos son bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-morfolinamida) del ácido (+)-L-tartárico, y derivados del ácido (-)-D-tartárico particularmente preferidos son bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-morfolinamida) del ácido (-)-D-tartárico.

Particularmente adecuados para la preparación de (-)-pantoprazol son bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico y bis-(N-morfolinamida) del ácido (+)-L-tartárico, y particularmente adecuados para la preparación de (+)-pantoprazol son bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (-)-D-tartárico y bis-(N-morfolinamida) del ácido (-)-D-tartárico.

La oxidación se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas entre -20 y 50°C, en particular a la temperatura ambiente y, opcionalmente, en presencia de una base, siendo bases adecuadas, en particular, bases orgánicas, preferiblemente una amina terciaria tal como trietilamina o N-etildiisopropilamina.

Si el procedimiento se lleva a cabo de una manera adecuada, el PPI ópticamente puro con una estructura sulfínico se obtiene en una pureza óptica de > 95%. Mediante etapas adicionales tales como, por ejemplo, re-precipitación controlada en pH y/o recristalización en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, isopropanol, es posible aumentar adicionalmente de forma considerable la pureza óptica. La re-precipitación se lleva a cabo a través de la preparación intermedia de sales adecuadas tales como, por ejemplo, a través de la sal de sodio (para otras posibles sales véase, por ejemplo, el documento EP-A-166287).

La invención se ilustra con mayor detalle mediante los ejemplos que figuran a continuación, pero no se limita de modo alguno. La abreviatura h representa hora u horas.

Ejemplos

1. (-)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfínico]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con (+)-L-tartrato de dietilo e isopropóxido de zirconio(IV)/isopropanol

A) A temperatura ambiente, 20,2 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-bencimidazol junto con 17,9 g (+)-tartrato de dietilo, 13,4 g de isopropóxido de zirconio(IV)/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 disolución casi transparente. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden 4,1 ml de N-etildiisopropilamina. Después se incorporan lentamente de forma dosificada 11 ml de hidroperóxido de cumeno. Se continúa la agitación a la temperatura ambiente hasta que haya finalizado el proceso de oxidación (vigilado mediante CCD). La disolución transparente se enfría bruscamente 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. Después de la adición de 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 reunidas se lavan juntas utilizando 25 ml de disolución saturada de cloruro de sodio. 150 ml de agua se añaden a la disolución de metil-isobutil-cetona, y el pH se ajusta a 13 utilizando NaOH al 10% (p/p). Las fases se separan y la fase en metil-isobutil-cetona se extrae una vez más con 50 ml de agua a pH 13. Las fases acuosas se combinan y, a 40°C y bajo presión

reducida, se someten a destilación incipiente. A 40-50°C precipita (-)-pantoprazol mediante la adición de ácido acético concentrado al 10% a pH 9. Bajo el control del pH, se continúa agitando durante otras 12 h. Los cristales 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%.

5 Para aumentar la pureza, (-)-pantoprazol se disuelve en agua/NaOH y precipita de nuevo mediante la adición de ácido acético a pH 9. El secado proporciona un polvo beige de punto de fusión 145°C (descomposición) y una pureza óptica de > 95%. Si este polvo se recrystaliza en 2-PrOH, se obtiene un cristal transparente de un punto de fusión 147-149°C (descomposición) con una rotación óptica de $\alpha_D^{20} = -140$ (c = 0,5, MeOH).

10 B) Alternativamente, la reacción descrita en el Ejemplo 1A se puede llevar a cabo en 100 ml de tolueno en lugar de metil-isobutil-cetona. Si la reacción se lleva a cabo en tolueno, las sales de zirconio han de separarse por filtración después del enfriamiento brusco, y el producto de reacción ((S)-pantoprazol en forma de sal sódica) se extrae directamente en la fase acuosa. A partir de la fase acuosa, éste se puede luego precipitar bajo pH controlado en forma de (S)-pantoprazol. Esto proporciona cristales beige de una pureza óptica de > 95%.

15 **2. (-)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (+)-L-tartárico e isopropóxido de zirconio(IV)/isopropanol**

20 A temperatura ambiente, 20,2 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]io]-1H-bencimidazol se suspenden en 100 ml de metil-isobutil-cetona junto con 18,0 g de bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (+)-L-tartárico y 13,4 g de isopropóxido de zirconio(IV)/isopropanol. La mezcla se calienta a 40°C durante una hora, dando como resultado la formación de una disolución que es casi transparente. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden 4,1 ml de N-etildisopropilamina. Después se incorporan lentamente de forma dosificada 11 ml de hidroperóxido de cumeno. Se continúa la agitación a la temperatura ambiente hasta que haya finalizado la oxidación (5-10 horas, vigilado mediante CCD). La disolución transparente se diluye con 100 ml de metil-isobutil-cetona y se enfría bruscamente con 1,8 g de tiosulfato de sodio en 140 ml de agua y se agita durante otras 14 horas. Después de la separación de fases, se añaden 55 ml de disolución de bicarbonato de sodio y 55 ml de metil-isobutil-cetona a la fase acuosa, y las fases se separan. Se añaden otros 55 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y 55 ml de metil-isobutil-cetona a la fase acuosa, y las fases se separan. Las fases en metil-isobutil-cetona reunidas se lavan luego dos veces con 55 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio. 150 ml de agua se añaden a la fase en metil-isobutil-cetona, y el pH se ajusta pH = 13 utilizando una disolución de hidróxido de sodio concentrada al 40% en peso. Después de la separación de fases, la fase en metil-isobutil-cetona se extrae con otros 35 50 ml de agua a pH = 13. Las fases acuosas se combinan y, a 40°C, se someten a destilación incipiente bajo presión reducida. A 40-45°C precipita (-)-pantoprazol mediante la adición de ácido acético concentrado al 10% a pH = 9,0. Se continúa agitando durante otras 12 horas durante lo cual se vigila el pH. Los cristales beige se separan por filtración y se lavan con 50 ml de agua. Se obtiene el compuesto del título en un rendimiento de aproximadamente 15 g (73% de la teoría) y una pureza óptica de > 95%.

40 Para aumentar la pureza, (-)-pantoprazol se disuelve en agua/disolución acuosa de hidróxido de sodio a pH = 13 y se re-precipita con ácido acético (al 10%) a pH = 9,0.

45 **3. (-)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con bis-(N,N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico e isopropóxido de zirconio(IV)/isopropanol**

50 A temperatura ambiente, 20,2 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metil]io]-1H-bencimidazol se suspenden en 100 ml de metil-isobutil-cetona junto con 22,6 g de bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (2R,3R)-(+)-L-tartárico y 13,4 g de isopropóxido de zirconio(IV)/isopropanol. La mezcla se calienta a 40°C durante una hora, dando como resultado la formación de una disolución que es casi transparente. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden 4,1 ml de N-etildisopropilamina. Después se incorporan lentamente de forma dosificada 11 ml de hidroperóxido de cumeno. Se continúa la agitación a la temperatura ambiente hasta que haya finalizado la oxidación (5-10 horas, vigilado mediante CCD). La disolución transparente se diluye con 100 ml de metil-isobutil-cetona y se enfría bruscamente con 1,8 g de tiosulfato de sodio en 140 ml de agua y se agita durante otras 14 horas. Después de la separación de fases, la mezcla se lava dos veces con 55 ml de disolución de bicarbonato de sodio. 150 ml de agua se añaden a la fase en metil-isobutil-cetona, y el pH se ajusta pH = 13 utilizando una disolución acuosa de hidróxido de sodio. Después de la separación de fases, la fase en metil-isobutil-cetona se extrae con otros 55

50 ml de agua a pH = 13. Las fases acuosas se combinan y, a 40°C, se someten a destilación incipiente bajo presión reducida. A 40-50°C precipita (-)-pantoprazol mediante la adición de ácido acético concentrado al 10% a pH = 9,0. Se continúa agitando durante otras 12 horas durante lo cual se vigila el pH. Los cristales beige se separan por filtración y se lavan con 50 ml de agua. Se obtiene el compuesto del título en un rendimiento de aproximadamente 17 g (80% de la teoría) y una pureza óptica de > 98%.

Para aumentar la pureza, (-)-pantoprazol se disuelve en agua/disolución acuosa de hidróxido de sodio a pH = 13 y se re-precipita con ácido acético (al 10%) a pH = 9,0.

10 **4. (-)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con bis-(N,N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico y n-propóxido de zirconio(IV)**

A 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 junto con 22,6 g de bis-(N,N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-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 disolución que es casi transparente. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden 4,1 ml de N-etildiisopropilamina. Después se incorporan lentamente de forma dosificada 10 ml de hidroperóxido de cumeno. Se continúa la agitación a la temperatura ambiente hasta que haya finalizado la oxidación (5-24 horas, vigilado mediante CCD). La disolución transparente se diluye con 100 ml de metil-isobutil-cetona y se enfría bruscamente con 1,8 g de tiosulfato de sodio en 140 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante otras 14 horas. Después de la separación de fases, la mezcla se lava dos veces con 55 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio. 150 ml de agua se añaden a la fase en metil-isobutil-cetona, y el pH se ajusta a pH = 13 utilizando una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 40% en peso. Después de la separación de fases, la fase en metil-isobutil-cetona se extrae con otros 50 ml de agua a pH = 13. Las fases acuosas se combinan y, a 40°C, se someten a destilación incipiente bajo presión reducida. A 40-45°C precipita (-)-pantoprazol mediante la adición de ácido acético concentrado al 10% a pH = 9,0. Se continúa agitando durante otras 12 horas durante lo cual se vigila el pH. Los cristales beige se separan por filtración y se lavan con 50 ml de agua. Se obtiene el compuesto del título en un rendimiento de aproximadamente 16 g (75% de la teoría) y una pureza óptica de > 98%.

Para aumentar la pureza, (-)-pantoprazol se disuelve en agua/disolución acuosa de hidróxido de sodio a pH = 13 y se re-precipita con ácido acético (al 10%) a pH = 9,0.

35 **5. (-)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con bis-(N,N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-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, bajo condiciones por lo demás idénticas, pero sin la adición de N-etildiisopropilamina, proporciona el compuesto del título en un rendimiento del 65% de la teoría y una pureza óptica de > 98%.

40 **6. (-)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con cantidades catalíticas de bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico y n-propóxido de zirconio(IV)**

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

50 **7. (-)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con cantidades catalíticas de bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico y n-propóxido de zirconio(IV)**

55 A temperatura ambiente, 50,0 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-bencimidazol y 5,2 g de bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico (0,15 eq), se suspenden en 360 ml de metil-isobutil-cetona (MIBK). La suspensión se calienta a 40°-45°C, y 60 ml de MIBK se separan por destilación para la separación azeotrópica de 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 eq), y la agitación se continúa durante 1 hora. Después de enfriar hasta 30°C, se añaden 0,9 ml de N-etildiisopropilamina. Después se incorporan lentamente de forma dosificada 27,1 g de hidroperóxido de cumeno (al 80% en cumeno). Se continúa la agitación a 30°C hasta que haya finalizado el proceso de oxidación exotérmico (20 horas, vigilado mediante CCD o HPLC). La suspensión se diluye con 60 ml de 2-propanol y se enfría bruscamente con 1,69 g de tiosulfato de sodio en 100 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante al menos 2 horas. Después de la separación de fases, la mezcla se lava dos veces con 50 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio. 150 ml de agua se añaden a la fase en metil-isobutil-cetona, y el pH se ajusta a 12,5-13 utilizando 10 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio (al 40% (p/p)). Después de la separación de fases, la fase en metil-isobutil-cetona se extrae 2 veces más con 100 ml de agua y 2 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio (al 40% (p/p)) a pH = 12,5-13. Las fases acuosas reunidas se re-extraen dos veces con 50 ml de metil-isobutil-cetona y, a 40°C y bajo una presión reducida, se someten a destilación incipiente. A 40-45°C (-)-pantoprazol precipita mediante la adición de ácido acético concentrado al 10% a pH = 9,0. Bajo el control del pH, se continúa agitando durante otras 12 horas. Los cristales beige se separan por filtración y se lavan dos veces con 50 ml de agua. Esto proporciona el compuesto del título en un rendimiento de 82% de la teoría, en una pureza química del 95% y una pureza óptica de > 95%.

Para aumentar la pureza, (-)-pantoprazol se disuelve en agua/disolución acuosa de hidróxido de sodio a pH = 13 y precipita de nuevo a pH = 9,0 utilizando ácido acético (al 10%). Esto proporciona el compuesto del título en un rendimiento del 75% de la teoría en una pureza química de > 97% y una pureza óptica > 98%.

8. (-)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-benzimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con cantidades catalíticas de bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico e isopropóxido de zirconio(IV)/isopropanol

A temperatura ambiente, 10,0 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol y 1,05 g de bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico (0,15 eq), se suspenden en 72 ml de metil-isobutil-cetona. La suspensión se calienta a 40°-45°C, y 12 ml de MIBK se separan por destilación para la separación azeotrópica de agua presente en la mezcla. A esta temperatura se añaden 0,53 g de isopropóxido de zirconio(IV)/isopropanol (0,05 eq), y la agitación se continúa durante 1 hora. Después de enfriar hasta 30°C, se añaden 0,16 ml de N-etildiisopropilamina. Después se incorporan lentamente de forma dosificada 5,5 g de hidroperóxido de cumeno (al 80% en cumeno) y después se incorporan lentamente de forma dosificada. Se continúa la agitación a 30°C hasta que haya finalizado el proceso de oxidación exotérmico (20 horas, vigilado mediante CCD o HPLC). La HPLC de la reacción muestra 82% de compuesto del título en una pureza óptica de > 95%.

9. (-)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-benzimidazol [= (-)-pantoprazol o (S)-pantoprazol] con cantidades catalíticas de bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico y n-propóxido de zirconio(IV)

A temperatura ambiente, 50,0 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol y 13,9 g de bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico (0,40 eq), se suspenden en 360 ml de metil-isobutil-cetona. La suspensión se calienta a 40°-45°C, y 60 ml de MIBK se separan por destilación para la separación azeotrópica de 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 eq), y la agitación se continúa durante 1 hora. Después de enfriar hasta 30°C, se añaden 1,8 ml de N-etildiisopropilamina. Después se incorporan lentamente de forma dosificada 27,1 g de hidroperóxido de cumeno (al 80% en cumeno). Se continúa la agitación a 30°C hasta que haya finalizado el proceso de oxidación exotérmico (20 horas, vigilado mediante CCD o HPLC: pureza química: 90% de sulfóxido de pantoprazol). La suspensión se diluye con 120 ml de 2-propanol y se enfría bruscamente con 1,69 g de tiosulfato de sodio en 100 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante al menos 2 horas. Después de la separación de fases, la mezcla se lava dos veces con 50 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio. 350 ml de agua se añaden a la fase en metil-isobutil-cetona, y el pH se ajusta a 12,5-13 utilizando 10 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio (al 40% (p/p)). Después de la separación de fases, la fase en metil-isobutil-cetona se extrae 2 veces más con 100 ml de agua y 2 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio (al 40% (p/p)) a pH = 12,5-13. Las fases acuosas reunidas se re-extraen dos veces con 50 ml de metil-isobutil-cetona y, a 40°C y bajo una presión reducida, se someten a destilación incipiente. A 40-45°C (-)-pantoprazol precipita mediante la adición de ácido acético concentrado al 10% a pH = 9,0. Bajo el control del pH, se continúa agitando durante otras 12 horas. Los cristales beige se separan por filtración y se lavan dos veces, en cada caso con 50 ml de agua.

Esto proporciona el compuesto del título en un rendimiento de 85% de la teoría, en una pureza química del 95% y

una pureza óptica de > 95%. Para aumentar la pureza, (-)-pantoprazol se disuelve en agua/disolución acuosa de hidróxido de sodio a pH = 13 y precipita de nuevo a pH = 9,0 utilizando ácido acético (al 10%). Esto proporciona el compuesto del título en un rendimiento del 75-80% de la teoría en una pureza química de > 98% y una pureza óptica de > 99%.

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

10 A temperatura ambiente, 3,67 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-bencimidazol, 4,10 g de bis-(N,N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-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 disolución casi transparente. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden 0,74 ml de N-etildiisopropilamina. Después se incorporan lentamente de forma dosificada 2,2 ml de hidroperóxido de cumeno. Se continúa la agitación a la temperatura ambiente hasta que haya finalizado el proceso de oxidación (48 horas, vigilado mediante CCD). La disolución transparente se diluye con 20 ml de metil-isobutil-cetona y se enfría bruscamente con 0,3 g de tiosulfato de sodio en 25 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante otras 14 horas. Después de la separación de fases, la fase en metil-isobutil-cetona se lava dos veces más con 10 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio. 30 ml de agua se añaden a la fase en metil-isobutil-cetona, y el pH se ajusta 13 utilizando una disolución acuosa de hidróxido de sodio concentrada al 40% (p/p). Después de la separación de fases, la fase en metil-isobutil-cetona se extrae una vez más con 10 ml de agua a pH = 13. Las fases acuosas se combinan y, a 40°C y a presión reducida, se someten a destilación incipiente. A 40-45°C precipita (-)-pantoprazol mediante la adición de ácido acético concentrado al 10% a pH 9,0. Se continúa agitando durante otras 12 horas bajo el control del pH. Los cristales 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%. Para aumentar la pureza, (-)-pantoprazol se disuelve en agua/disolución acuosa de hidróxido de sodio a pH = 13 y precipita de nuevo a pH = 9,0 utilizando ácido acético (al 10%).

11. **(+)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (+)-pantoprazol o (R)-pantoprazol] con cantidades catalíticas de bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (-)-D-tartárico y n-propóxido de zirconio(IV)**

30 A temperatura ambiente, 50,0 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-bencimidazol y 19,5 g de bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (-)-D-tartárico (0,56 eq), se suspenden en 360 ml de metil-isobutil-cetona (MIBK). La suspensión se calienta a 40°-45°C, y 60 ml de MIBK se separan por destilación para la separación azeotrópica de agua presente en la mezcla. A esta temperatura se añaden 14,0 g de n-propóxido de zirconio(IV) (al 70% en propanol, 0,22 eq), y la agitación se continúa durante 1 hora. Después de enfriar hasta 25°C, se añaden 3,5 ml de N-etildiisopropilamina. Después se incorporan lentamente de forma dosificada 27,1 g de hidroperóxido de cumeno (al 80% en cumeno). Se continúa la agitación a 30°C hasta que haya finalizado el proceso de oxidación exotérmico (5-10 horas, vigilado mediante CCD o HPLC). La suspensión se diluye con 60 ml de 2-propanol y se enfría bruscamente con 1,69 g de tiosulfato de sodio en 100 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante al menos 2 horas. Después de la separación de fases, la mezcla se lava dos veces con 50 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio. 150 ml de agua se añaden a la fase en metil-isobutil-cetona, y el pH se ajusta a 12,5-13 utilizando 10 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio (al 40% (p/p)). Después de la separación de fases, la fase en metil-isobutil-cetona se extrae de nuevo con 75 ml de agua y con 5 ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio (al 40% (p/p)) a pH = 13. Después, la mezcla se extrae de nuevo con 75 ml de agua a pH = 12,5-13. Las fases acuosas reunidas se re-extraen con 100 ml de metil-isobutil-cetona y, a 40°C y bajo una presión reducida, se someten a destilación incipiente. A 40-45°C (-)-pantoprazol precipita mediante la adición de ácido acético concentrado al 10% a pH = 9,0. Bajo el control del pH, se continúa agitando durante otras 12 horas. Los cristales beige se separan por filtración y se lavan dos veces, en cada caso con 50 ml de agua.

50 Esto proporciona el compuesto del título en un rendimiento de 80% de la teoría, en una pureza química del 95% y una pureza óptica de > 95%. Para aumentar la pureza, (-)-pantoprazol se disuelve en agua/disolución acuosa de hidróxido de sodio a pH = 13 y precipita de nuevo a pH = 9,0 utilizando ácido acético (al 10%). Esto proporciona el compuesto del título en un rendimiento del 70% de la teoría en una pureza química de > 97% y una pureza óptica de > 98%.

- 55 12. **(+)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol [= (+)-pantoprazol o (R)-pantoprazol] con cantidades catalíticas de bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (-)-D-tartárico y n-**

propóxido de zirconio(IV)

5 A temperatura ambiente, 50,0 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-bencimidazol y 13,9 g de bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (-)-D-tartárico (0,40 eq), se suspenden en 360 ml de metil-isobutil-cetona. La suspensión se calienta a 40°-45°C, y 60 ml de MIBK se separan por destilación para la separación azeotrópica de 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 eq), y la mezcla se agita durante 1 hora. Después de enfriar hasta 30°C, se añaden 1,8 ml de N-etildiisopropilamina. Después se incorporan lentamente de forma dosificada 27,1 g de hidroperóxido de cumeno (al 80% en cumeno). Se continúa la agitación a 30°C hasta que haya finalizado el proceso de oxidación exotérmico (20 horas, vigilado mediante CCD o HPLC). La suspensión se diluye con 120 ml de 2-propanol y se enfría bruscamente con 1,69 g de tiosulfato de sodio en 100 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante al menos 2 horas. El tratamiento ulterior se lleva a cabo análogamente al Ejemplo 11. Esto proporciona el compuesto del título en un rendimiento de 85% de la teoría, en una pureza óptica de > 95%. Para aumentar la pureza, (-)-pantoprazol se disuelve en agua/disolución acuosa de hidróxido de sodio a pH = 13 y precipita de nuevo a pH = 9,0 utilizando ácido acético (al 10%). Esto proporciona el compuesto del título en un rendimiento del 75% de la teoría en una pureza química de > 97% y una pureza óptica de > 98%.

13. **Sal de Na de (S)-5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-bencimidazol [sal de Na de (S)-omeprazol] con bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico y n-propóxido de zirconio(IV)**

20 A temperatura ambiente, 1,50 g de 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfonil]-1H-bencimidazol, 1,87 g de bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico (1,6 eq) y 1,37 g de n-propóxido de zirconio(IV) (al 70% en propanol, 0,64 eq) se suspenden en 8,5 ml de metil-isobutil-cetona. La mezcla se calienta a 40°C durante una hora, durante la cual se forma una disolución casi transparente. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añaden 0,33 ml de N-etildiisopropilamina. Después se incorporan lentamente de forma dosificada 0,86 ml de hidroperóxido de cumeno (al 80% en cumeno). Se continúa la agitación a la temperatura ambiente hasta que haya finalizado el proceso de oxidación (5-10 horas, vigilado mediante CCD o HPLC). La suspensión se diluye con 5 ml de metil-isobutil-cetona y se enfría bruscamente con 57 mg de tiosulfato de sodio y 0,7 g de cloruro de sodio en 7 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante al menos 2 horas. Después de la separación de fases, la mezcla se lava dos veces con 3 ml de disolución saturada de bicarbonato de sodio. 5 ml de agua se añaden a la fase en metil-isobutil-cetona, y el pH se ajusta 12,5-13 utilizando 0,5 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (al 40% (p/p)). Después de la separación de fases, la fase en metil-isobutil-cetona se extrae 2 veces más, en cada caso con 2 ml de agua y 0,15 ml disolución acuosa de hidróxido de sodio (al 40% (p/p)) a pH = 12,5-13. Las fases acuosas combinadas se destilan a 40°C bajo presión reducida. Al residuo se añaden 10 ml de acetonitrilo y la mezcla se concentra hasta la mitad de su volumen original, dando el producto en forma de un aceite. Se continúa agitando durante otras 12 horas, dando como resultado la cristalización del producto. Los cristales beige se separan por filtración. Esto proporciona el compuesto del título en un rendimiento de 50% de la teoría en una pureza química de 85% y una pureza óptica de > 95%. Rotación óptica $[\alpha]_D^{20} = + 40,0$ (c = 1, agua).

REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento para preparar PPI ópticamente puro con una estructura sulfinilo, seleccionado de (S)-5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol, (S)-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol, (S)-2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfinil]-1H-bencimidazol, (S)-5-metoxi-2-((4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridilmetil)sulfinil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina, (R)-5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol, (R)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)-metilsulfinil]-1H-bencimidazol, (R)-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-bencimidazol, (R)-2-[[4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfinil]-1H-bencimidazol o (R)-5-metoxi-2-((4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridilmetil)sulfinil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina en una forma enantioméricamente pura o enriquecida en los enantiómeros mediante oxidación de los sulfuros correspondientes, caracterizado porque la oxidación se lleva a cabo en presencia de un complejo de zirconio quirral o un complejo de hafnio quirral, y se caracteriza porque el compuesto auxiliar quirral utilizado es un derivado de ácido tartárico ópticamente puro.
- 2.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el PPI ópticamente puro con una estructura sulfinilo se obtiene en una pureza óptica de > 90%.
- 3.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la oxidación se lleva a cabo utilizando hidroperóxido de cumeno.
- 4.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza acetilacetato de zirconio(IV), butóxido de zirconio(IV), terc-butóxido de zirconio(IV), etóxido de zirconio(IV), n-propóxido de zirconio(IV), isopróxido de zirconio(IV) o complejo de isopropóxido de zirconio(IV)/isopropanol o acetilacetato 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 complejo de isopropóxido de hafnio(IV)/isopropanol.
- 5.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto auxiliar quirral utilizado es bis-(N,N-dialilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dibencilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-diisopropilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-piperidinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-morfolinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-cicloheptilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-4-metil-N-piperazinamida) del ácido (+)-L-tartárico, (+)-L-tartrato de dibutilo, (+)-L-tartrato de di-terc-butilo, (+)-L-tartrato de diisopropilo, (+)-L-tartrato de dimetilo, (+)-L-tartrato de dietilo, bis-(N,N-dialilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dibencilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-diisopropilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-piperidinamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-morfolinamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-cicloheptilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-4-metil-N-piperazinamida) del ácido (-)-D-tartárico, (-)-D-tartrato de dibutilo, (-)-D-tartrato de di-terc-butilo, (-)-D-tartrato de diisopropilo, (-)-D-tartrato de dimetilo o (-)-D-tartrato de dietilo.
- 6.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto auxiliar quirral utilizado es bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-morfolinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (-)-D-tartárico o bis-(N-morfolinamida) del ácido (-)-D-tartárico.
- 7.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la oxidación se lleva a cabo en presencia de una base orgánica.
- 8.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la oxidación se lleva a cabo en presencia de una amina terciaria.
- 9.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la oxidación se lleva a cabo en disolventes orgánicos.
- 10.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la oxidación se lleva a cabo en disolventes orgánicos que comprenden 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 un disolvente orgánico que comprende esencialmente metil-isobutil-cetona.

12.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el componente de zirconio utilizado es acetilacetonato 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 complejo de isopropóxido de zirconio(IV)/isopropanol, y porque el compuesto auxiliar quiral utilizado es bis-(N,N-dialilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dibencilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-diisopropilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-piperidinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-morfolinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-cicloheptilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-4-metil-N-piperazinamida) del ácido (+)-L-tartárico, (+)-L-tartrato de dibutilo, (+)-L-tartrato de di-terc-butilo, (+)-L-tartrato de diisopropilo, (+)-L-tartrato de dimetilo, (+)-L-tartrato de dietilo, bis-(N,N-dialilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dibencilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-diisopropilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-piperidinamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-morfolinamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-cicloheptilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-4-metil-N-piperazinamida) del ácido (-)-D-tartárico, (-)-D-tartrato de dibutilo, (-)-D-tartrato de di-terc-butilo, (-)-D-tartrato de diisopropilo, (-)-D-tartrato de dimetilo o (-)-D-tartrato de dietilo.

13.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el componente de zirconio utilizado es acetilacetonato 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 complejo de isopropóxido de zirconio(IV)/isopropanol, porque el compuesto auxiliar quiral utilizado es bis-(N,N-dialilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dibencilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-diisopropilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-piperidinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-morfolinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-cicloheptilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-4-metil-N-piperazinamida) del ácido (+)-L-tartárico, (+)-L-tartrato de dibutilo, (+)-L-tartrato de di-terc-butilo, (+)-L-tartrato de diisopropilo, (+)-L-tartrato de dimetilo, (+)-L-tartrato de dietilo, bis-(N,N-dialilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dibencilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-diisopropilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-piperidinamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-morfolinamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-cicloheptilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-4-metil-N-piperazinamida) del ácido (-)-D-tartárico, (-)-D-tartrato de dibutilo, (-)-D-tartrato de di-terc-butilo, (-)-D-tartrato de diisopropilo, (-)-D-tartrato de dimetilo o (-)-D-tartrato de dietilo, y la oxidación se lleva a cabo en presencia de una base orgánica.

14.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto auxiliar quiral utilizado es bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-morfolinamida) del ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (-)-D-tartárico o bis-(N-morfolinamida) del ácido (-)-D-tartárico, y porque la oxidación se lleva a cabo en presencia de una base orgánica.

15.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto auxiliar quiral utilizado es bis-(N,N-dimetilamida) del ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) del ácido (-)-D-tartárico o bis-(N-morfolinamida) del ácido (-)-D-tartárico, y porque el producto del procedimiento preparado es (+)-pantoprazol.