

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2003.12.03	(73) Titular(es): NYCOMED GMBH BYK-GULDEN-STRASSE 2 D-78467 KONSTANZ DE
(30) Prioridade(s): 2002.12.06 EP 02027274 2003.08.29 DE 10340254	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.09.21	(72) Inventor(es): BERNHARD KOHL DE BERND MÜLLER DE RALF STEFFEN WEINGART DE
(45) Data e BPI da concessão: 2012.04.11 116/2012	(74) Mandatário: ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE (S)-PANTOPRAZOLE**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A UM NOVO PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE (S)-PANTOPRAZOLE UTILIZANDO UM COMPLEXO DE ZIRCÓNIO QUIRAL OU UM COMPLEXO DE HÁFNIO QUIRAL.

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE (S)-PANTOPRAZOLE"

A invenção refere-se a um novo processo para a preparação de (S)-pantoprazole utilizando um complexo de zircónio quiral ou um complexo de háfnio quiral.

DESCRIÇÃO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE (S)-PANTOPRAZOLE"

Objecto da invenção

A presente invenção refere-se a um novo processo para a preparação do composto activo (S)-pantoprazole que pode ser utilizado para a preparação de medicamentos na indústria farmacêutica.

Antecedentes técnicos

Os piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-benzimidazoles e compostos com uma estrutura intimamente relacionada, como é conhecido, por exemplo, dos documentos EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726 e EP-A-0268956, são, devido à sua acção inibidora de H^+/K^+ -ATPase, de considerável importância na terapia de doenças associadas a um aumento da secreção de ácido gástrico.

Exemplos de compostos activos desta classe de compostos que estão disponíveis comercialmente ou em desenvolvimento clínico são

5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazole (DCI: omeprazole),

(S)-5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil-sulfinil]-1H-benzimidazole (DCI: esomeprazole),

5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazole (DCI: pantoprazole), 2-[3-metil-4-(2,2,2-

trifluoroetoxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazole (DCI: lansoprazole), 2-([4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfinil)-1H-benzimidazole (DCI: rabeprazole) e 5-metoxi-2-((4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridilmetil)sulfinil)-1H-imidazo(4,5-b)piridina (DCI: tenatoprazole).

Os derivados de sulfinilo acima referidos, que devido ao seu mecanismo de acção são também referidos como inibidores da bomba de protões ou abreviadamente PPI, são compostos quirais. O processo normalmente utilizado para preparar os PPI é a oxidação dos correspondentes sulfuretos. Esta oxidação dá salvo se forem tomadas medidas especiais uma mistura racémica compreendendo aproximadamente as mesmas proporções dos dois enantiómeros (estereoisómeros), *i. e.* a forma (+) e (-) ou a forma (R) e (S) do PPI.

Uma vez que os enantiómeros são termicamente relativamente estáveis, *i. e.* não racemizam na armazenagem, em particular na forma sólida, no passado não houve falta de esforços para separar misturas de enantiómeros de PPI ou para preparar os enantiómeros de PPI em forma mais ou menos pura.

Técnica anterior

O pedido de patente internacional WO91/12221 descreve um processo para a separação de enantiómeros utilizando uma enzima celulase. Um dos compostos activos mencionados como sendo susceptível de separação nos enantiómeros com a ajuda deste processo é o omeprazole.

O pedido de patente internacional W092/08716 descreve, pela primeira vez, um processo químico que permite a separação de piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-benzimidazoles nos seus isómeros ópticos. Os compostos mencionados como tendo sido preparados de um modo exemplificativo são, *inter alia*, os compostos (+)- e (-)-5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazole [= (+)- e (-)-pantoprazole]. O pedido de patente internacional W092/08716 refere-se ao facto de os isómeros ópticos dos piridin-2-il-metilsulfinil-1H-benzimidazoles, i. e. os enantiómeros (+) e (-) ou os enantiómeros (R) (S), são utilizados como compostos activos em medicamentos para o tratamento de distúrbios gastrointestinais. No que diz respeito ao modo de aplicação e da dosagem dos compostos activos, faz-se referência, *inter alia*, à Patente Europeia 166287.

O pedido de patente internacional W094/27988 descreve a separação de omeprazole racémico nos enantiómeros, utilizando auxiliares quirais.

O pedido de patente internacional W096/02535 (= patente U.S. 5948789) descreve um processo para a síntese enantiosselectiva de PPI utilizando complexos de titânio quirais. O que é descrito é, *inter alia*, a síntese de (+)- e (-)- [ou, expresso de um modo diferente, (R)- e (S)]-pantoprazole, sendo o auxiliar quiral utilizado para a síntese de (+)-pantoprazole o (+)-tartarato de dietilo e sendo o auxiliar quiral utilizado para a preparação de (-)-pantoprazole o (-)-tartarato de dietilo.

Os pedidos de patente internacional W096/17076 e W096/17077 descrevem a biooxidação ou biorredução enantiosselectiva com a

utilização de certos microrganismos para a preparação de PPI enantiomericamente puros ou enantiomericamente enriquecidos.

O pedido de patente internacional W097/02261 descreve o enriquecimento de enantiómeros de PPI por precipitação selectiva.

Os pedidos de patente internacional W094/24867 e W094/25028 reivindicam a utilização dos compostos (-)- e (+)-pantoprazole para o tratamento de distúrbios do estômago em seres humanos. Afirma-se que cada um dos estereoisómeros tem vantagens médicas em comparação com os respectivos outros estereoisómeros.

A sulfoxidação enantiosselectiva para a preparação de esomeprazole ((S)-omeprazole) em grande escala utilizando um complexo quiral de titânio está descrita em *Tetrahedron, Asymmetry*, (2000), 11, 3819-3825.

A sulfoxidação enantiosselectiva de sulfuretos de arilalquilo e sulfuretos de dialquilo na presença de um catalisador de zircónio tendo um ligando polidentado está descrita em *J. Org. Chem.*, (1999), 64(4), 1326.

Descrição da invenção

A invenção proporciona um processo para a preparação de (-)- ou (S)-pantoprazole. O processo é caracterizado por a oxidação do sulfureto correspondente ser realizada na presença de um complexo de zircónio quiral ou de um complexo de háfnio quiral, sendo o auxiliar quiral utilizado um derivado do ácido (+)-L-tartárico. O facto de, quando um complexo de zircónio

quiral ou um complexo de háfnio quirial é utilizado para a preparação de (-)- ou (S)-pantoprazole, ser possível utilizar, como auxiliar quirial, de um modo preferido, um derivado do ácido (+)-L-tartárico em vez de um derivado do ácido (-)-D-tartárico, é surpreendente e particularmente vantajoso, uma vez que os derivados do ácido (+)-L-tartárico - em relação ao ácido (+)-L-tartárico de ocorrência natural consideravelmente mais frequente - são consideravelmente menos dispendiosos e, como consequência, altamente adequados em particular para uma preparação em escala industrial.

A oxidação é, com vantagem, realizada num solvente orgânico, tais como, por exemplo, acetato de etilo, tolueno, diclorometano, dioxano ou, de um modo preferido, isobutilmetilcetona, em que não é necessário que os solventes mencionados sejam completamente anidros ou, em que solventes anidros são, em cada caso, opcionalmente misturados com uma proporção definida de água, por exemplo, até um máximo de 0,5 equivalentes. Para as reacções com menos de 0,5 equivalentes de complexo de zircónio ou háfnio, é preferido utilizar um solvente anidro. Os solventes empregues podem ser usados na qualidade disponível comercialmente.

Um solvente compreende essencialmente um solvente específico se contiver, pelo menos, 50%, de um modo preferido, pelo menos, 90%, em particular, pelo menos, 95% do referido solvente específico. Um solvente anidro está essencialmente isento de água, tendo um teor de água inferior a 5%, de um modo preferido, inferior a 1%, em particular inferior a 0,3%.

Os agentes oxidantes adequados são todos os agentes oxidantes anidros habitualmente utilizados para a síntese de

PPI, em que pode ser feita uma menção particular a hidroperóxidos, tal como, por exemplo, hidroperóxido de terc-butilo ou, em particular, hidroperóxido de cumeno. Em geral, utiliza-se 0,90 a 1,3 equivalentes de oxidação, de um modo preferido 0,95-1,05 equivalentes, do agente oxidante.

Os complexos de zircónio adequados são, por exemplo, acetilacetonato de zircónio(IV), butóxido de zircónio(IV), terc-butóxido de zircónio(IV), etóxido de zircónio(IV) e, em particular, n-propóxido de zircónio(IV) (de um modo preferido, como uma solução em n-propanol) ou isopropóxido de zircónio(IV) (de um modo preferido, sob a forma de um complexo de isopropóxido de zircónio(IV)/isopropanol). Os complexos de háfnio adequados são, por exemplo, acetilacetonato de háfnio(IV), butóxido de háfnio(IV), n-propóxido de háfnio(IV), isopropóxido de háfnio(IV) (de um modo preferido, na forma de complexo de isopropóxido de háfnio(IV)/isopropanol), etóxido de háfnio(IV) e, em particular, terc-butóxido de háfnio(IV). É dada preferência à utilização de um complexo de zircónio.

Em geral, utiliza-se 0,01-2 equivalentes, de um modo preferido, 0,05-0,9 equivalentes, do complexo de zircónio ou do complexo de háfnio.

Os derivados do ácido (+)-L-tartárico adequados são, por exemplo, amidas de ácido tartárico, tais como bis-(N,N-dialilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dibenzilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-diisopropilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-piperidinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-morfolinamida) do ácido (+)-L-tartárico,

bis-(N-ciclo-heptilamida) do ácido (+)-L-tartárico ou bis-(N-4-metil-N-piperazinamida) do ácido (+)-L-tartárico, ou tartaratos de dialquilo, tais como (+)-L-tartarato de dibutilo, (+)-L-tartarato de di-terc-butilo, (+)-L-tartarato de diisopropilo, (+)-L-tartarato de dimetilo e (+)-L-tartarato de dietilo. Em geral, utiliza-se 0,02-4 equivalentes, de um modo preferido 0,1-2 equivalentes, do derivado do ácido (+)-L-tartárico.

Os derivados do ácido (+)-L-tartárico particularmente preferidos são bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-morfolinamida) do ácido (+)-L-tartárico.

A oxidação é realizada, de um modo preferido, a temperaturas entre 20 e 50 °C, em particular à temperatura ambiente e, opcionalmente, na presença de uma base, sendo bases adequadas, em particular, bases orgânicas, de um modo preferido, uma amina terciária, tal como trietilamina ou N-etil-diisopropilamina.

Se o processo for realizado de um modo adequado, obtém-se (-)-ou (S)-pantoprazole com uma pureza óptica de >95%. Por passos adicionais, tal como, por exemplo, reprecipitação a pH controlado e/ou recristalização num solvente adequado, tal como, por exemplo, isopropanol, é possível aumentar consideravelmente mais a pureza óptica. A reprecipitação é realizada através de preparação intermédia de sais adequados, tal como, por exemplo, através do sal de sódio (para outros sais possíveis, ver, por exemplo, documento EP-A-166287).

A invenção é ilustrada em mais pormenor pelos exemplos adiante. A abreviatura h significa hora(s).

EXEMPLOS

1. **(-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole** **[=(-)-pantoprazole** **ou**
(S)-pantoprazole] **com (+)-L-tartarato de dietilo e isopropóxido**
de zircónio(IV)/isopropanol

A) À temperatura ambiente, 20,2 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazole conjuntamente com 17,9 g de (+)-tartarato de dietilo, 13,4 g de isopropóxido de zircónio(IV)/isopropanol e 0,1 mL de água são suspensos em 100 mL de isobutilmetilcetona. A mistura é aquecida a 40 °C durante uma hora, resultando na formação de uma solução quase transparente. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, adiciona-se 4,1 mL de N-etildiisopropilamina. Adiciona-se então lentamente 11 mL de hidroperóxido de cumeno. Continua-se a agitação à temperatura ambiente até ter terminado o processo de oxidação (monitorizado por TLC). A solução transparente é desactivada com 0,9 g de tiosulfato de sódio em 54 mL de água e 30,3 g de NaOH a 40% (p/p) e agitada durante mais 14 h. Após a adição de 25 g de cloreto de sódio, as fases são separadas. A fase aquosa é extraída com 50 mL de isobutilmetilcetona. As fases orgânicas combinadas são lavadas conjuntamente utilizando 25 mL de solução saturada de cloreto de sódio. Adiciona-se 150 mL de água à solução de isobutilmetilcetona e o pH é ajustado para 13 utilizando NaOH a 10% (p/p). As fases são separadas e a fase de isobutilmetilcetona é extraída mais uma vez com 50 mL de água a

pH 13. As fases aquosas são reunidas e, a 40 °C e a pressão reduzida, submetidas a destilação incipiente. A 40-50 °C, é precipitado (-)-pantoprazole por adição de ácido acético a 10% de concentração até pH 9. Com controlo do pH, a agitação é continuada durante mais 12 h. Os cristais de cor bege são separados por filtração e lavados com 50 mL de água. Isto dá o composto em epígrafe numa pureza óptica de >90%.

Para aumentar a pureza, o (-)-pantoprazole é dissolvido em água/NaOH e novamente precipitado por adição de ácido acético até pH 9. A secagem dá um pó bege com ponto de fusão de 145 °C (decomposição) e uma pureza óptica de >95%. Se este pó for recristalizado de 2-PrOH, obtém-se cristais transparentes de ponto de fusão 147-149 °C (decomposição) com uma rotação óptica de $\alpha_D^{20} = -140^\circ$ ($c = 0,5$, MeOH).

B) Alternativamente, a reacção descrita no Exemplo 1A pode ser realizada em 100 mL de tolueno em vez de isobutilmetilcetona. Se a reacção for realizada em tolueno, os sais de zircónio tem de ser separados por filtração após a desactivação e o produto da reacção ((S)-pantoprazole como sal de sódio) é extraído directamente para a fase aquosa. Da fase aquosa, pode então ser precipitado a pH controlado como (S)-pantoprazole. Isto dá cristais beges com uma pureza óptica de >95%.

2. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole [= (-)-pantoprazole ou (S)-pantoprazole] com bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico e isopropóxido de zircónio(IV)/isopropanol

À temperatura ambiente, 20,2 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazole são suspensos em 100 mL de isobutilmetilcetona conjuntamente com 18,0 g de bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico e 13,4 g de isopropóxido de zircónio(IV)/isopropanol. A mistura é aquecida a 40 °C durante uma hora, resultando na formação de uma solução que é quase transparente. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, adiciona-se 4,1 mL de N-etildiisopropilamina. Adiciona-se então lentamente 11 mL de hidroperóxido de cumeno. A mistura é agitada à temperatura ambiente até ter terminado a oxidação (5-10 horas, monitorizada por TLC). A solução transparente é diluída com 100 mL de isobutilmetilcetona e desactivada com 1,8 g de tiossulfato de sódio em 140 mL de água e agitada durante mais 14 horas. Após a separação de fases, adiciona-se à fase aquosa 55 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 55 mL de isobutilmetilcetona e as fases são separadas. Adiciona-se outros 55 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 55 mL de isobutilmetilcetona à fase aquosa e as fases são separadas. As fases combinadas de isobutilmetilcetona são depois lavadas duas vezes com 55 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. Adiciona-se 150 mL de água à fase de isobutilmetilcetona e o pH é ajustado para pH = 13 utilizando uma solução aquosa de hidróxido de sódio com concentração de 40% em peso. Após a separação de fases, a fase de isobutilmetilcetona é extraída com outros 50 mL de água a pH = 13. As fases aquosas são combinadas e, a 40 °C, submetidas a destilação incipiente a pressão reduzida. A 40-45 °C, é

precipitado (-)-pantoprazole por adição de ácido acético com concentração de 10% até pH = 9,0. A mistura é agitada durante mais 12 horas durante as quais o pH é monitorizado. Os cristais beges são separados por filtração e lavados com 50 mL de água. O composto em epígrafe é obtido com um rendimento de cerca de 15 g (73% do teórico) e uma pureza óptica de >95%.

Para aumentar a pureza, o (-)-pantoprazole é dissolvido em água/solução aquosa de hidróxido de sódio a pH = 13 e re-precipitado com ácido acético (10%) a pH = 9,0.

3. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole [= (-)-pantoprazole ou (S)-pantoprazole] com bis-(N,N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e isopropóxido de zircónio(IV)/isopropanol

À temperatura ambiente, 20,2 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazole são suspensos em 100 mL de isobutilmetilcetona conjuntamente com 22,6 g de bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (2R,3R)-(+)-L-tartárico e 13,4 g de isopropóxido de zircónio(IV)/isopropanol. A mistura é aquecida a 40 °C durante uma hora, resultando na formação de uma solução que é quase transparente. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, adiciona-se 4,1 mL de N-etildiisopropilamina. Adiciona-se então lentamente 11 mL de hidroperóxido de cumeno. A mistura é agitada à temperatura ambiente até ter terminado a oxidação (5-10 horas, monitorizada por TLC). A solução transparente é diluída com 100 mL de isobutilmetilcetona e desactivada com 1,8 g de tiosulfato de sódio em 140 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e agitada durante mais 14 horas. Após a separação de fases, a mistura é lavada duas

vezes com 55 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. Adiciona-se 150 mL de água à fase de isobutilmetilcetona e o pH é ajustado para pH = 13 utilizando uma solução aquosa de hidróxido de sódio com a concentração de 40% em peso. Após a separação de fases, a fase de isobutilmetilcetona é extraída com outros 50 mL de água a pH =13. As fases aquosas são combinadas e, a 40 °C, submetidas a destilação incipiente a pressão reduzida. A 40-45 °C, é precipitado (-)-pantoprazole por adição de ácido acético com concentração de 10% até pH = 9,0. A mistura é agitada durante mais 12 horas durante as quais o pH é monitorizado. Os cristais beges são separados por filtração e lavados com 50 mL de água. O composto em epígrafe é obtido com um rendimento de cerca de 17 g (80% do teórico) e uma pureza óptica de >98%.

Para aumentar a pureza, o (-)-pantoprazole é dissolvido em água/solução aquosa de hidróxido de sódio a pH = 13 e re-precipitado com ácido acético (10%) a pH = 9,0.

4. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole [= (-)-pantoprazole ou (S)-pantoprazole] com bis-(N,N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e n-propóxido de zircónio(IV)

À temperatura ambiente, 20,2 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazole são suspensos em 100 mL de isobutilmetilcetona conjuntamente com 22,6 g de bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e 16,5 g de n-propóxido de zircónio(IV) (70% em propanol). A mistura é aquecida a 40 °C durante uma hora, resultando na formação de uma solução que é quase transparente. Após arrefecimento até à

temperatura ambiente, adiciona-se 4,1 mL de N-etildiisopropilamina. Adiciona-se então lentamente 10 mL de hidróperóxido de cumeno. A mistura é agitada à temperatura ambiente até ter terminado a oxidação (5-24 horas, monitorizada por TLC). A solução transparente é diluída com 100 mL de isobutilmetilcetona e desactivada com 1,8 g de tiosulfato de sódio em 140 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e agitada durante mais 14 horas. Após a separação de fases, a mistura é lavada duas vezes com 55 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. Adiciona-se 150 mL de água à fase de isobutilmetilcetona e o pH é ajustado para pH = 13 utilizando uma solução aquosa de hidróxido de sódio com a concentração de 40% em peso. Após a separação de fases, a fase de isobutilmetilcetona é extraída com outros 50 mL de água a pH = 13. As fases aquosas são combinadas e, a 40 °C, submetidas a destilação incipiente a pressão reduzida. A 40-45 °C, é precipitado (-)-pantoprazole por adição de ácido acético com concentração de 10% até pH = 9,0. A mistura é agitada durante mais 12 horas durante as quais o pH é monitorizado. Os cristais beges são separados por filtração e lavados com 50 mL de água. O composto em epígrafe é obtido com um rendimento de cerca de 16 g (75% do teórico) e uma pureza óptica de >98%.

Para aumentar a pureza, o (-)-pantoprazole é dissolvido em água/solução aquosa de hidróxido de sódio a pH = 13 e re-precipitado com ácido acético (10%) a pH = 9,0.

5. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole [= (-)-pantoprazole ou (S)-pantoprazole] com bis-(N,N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e n-propóxido de zircónio(IV)

Analogamente ao Exemplo 4, a reacção de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazole em condições de resto idênticas, mas sem adição de N-etildiiisopropilamina, dá o composto em epígrafe com um rendimento de 65% do teórico e uma pureza óptica de >98%.

6. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole [= (-)-pantoprazole ou (S)-pantoprazole] com quantidades catalíticas de bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e n-propóxido de zircónio(IV)

Analogamente ao Exemplo 4, a reacção de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazole em condições de resto idênticas, mas com 0,1 equivalentes de n-propóxido de zircónio, 0,25 equivalentes de bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e 0,07 equivalentes de base de Hünig dá, após um período de oxidação de 48-72 h, o composto em epígrafe com um rendimento de 80% do teórico e uma pureza óptica de >98%.

7. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole [= (-)-pantoprazole ou (S)-pantoprazole] com quantidades catalíticas de bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e n-propóxido de zircónio(IV)

À temperatura ambiente, 50,0 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazole e 5,2 g de bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico (0,15 eq.) são suspensos em 360 mL de isobutilmetilcetona (MIBK). A suspensão é aquecida a 40-45 °C e 60 mL de MIBK são removidos por destilação para remoção azeotrópica de água presente na mistura. A esta temperatura, adiciona-se 3,2 g de n-propóxido de zircónio(IV) (70% em propanol, 0,05 eq.) e a mistura é agitada durante 1 hora. Após arrefecimento até 30 °C, adiciona-se 0,9 mL de N-etildiisopropilamina. Adiciona-se então lentamente 27,1 g de hidroperóxido de cumeno (80% em cumeno). A agitação é continuada a 30 °C até o processo de oxidação exotérmico ter terminado (20 horas, monitorizado por TLC ou HPLC). A suspensão é diluída com 60 mL de 2-propanol e desactivada com 1,69 g de tiosulfato de sódio em 100 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e agitada, pelo menos, 2 horas. Após a separação de fases, a mistura é lavada duas vezes com 50 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. Adiciona-se 150 mL de água à fase de isobutilmetilcetona e o pH é ajustado para 12,5-13 utilizando 10 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (40% (p/p)) a pH = 12,5-13. Após a separação de fases, a fase de isobutilmetilcetona é extraída mais 2 vezes com 100 mL de água e 2 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (40% (p/p)). As fases aquosas combinadas são de novo extraídas duas vezes com 50 mL de isobutilmetilcetona e submetidas a destilação incipiente a 40 °C a pressão reduzida. A 40-45 °C, é precipitado

(-)-pantoprazole por adição de ácido acético com concentração de 10% até pH = 9,0. Com controlo de pH, a agitação é continuada durante mais 12 horas. Os cristais beges são separados por filtração e lavados duas vezes com 50 mL de água.

Isto dá o composto em epígrafe com um rendimento de 82% do teórico numa pureza química de 95% e numa pureza óptica de >95%.

Para aumentar a pureza, o (-)-pantoprazole é dissolvido em água/solução aquosa de hidróxido de sódio a pH = 13 e novamente precipitado a pH = 9,0 utilizando ácido acético (10%). Isto dá o composto em epígrafe com um rendimento de 75% do teórico numa pureza química de >97% e numa pureza óptica de >98%.

8. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole [= (-)-pantoprazole ou (S)-pantoprazole] com quantidades catalíticas de bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e isopropóxido de zircónio(IV)/isopropanol

À temperatura ambiente, 10,0 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazole e 1,05 g de bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico (0,15 eq.) são suspensos em 72 mL de isobutilmetilcetona. A suspensão é aquecida a 40-45 °C e 12 mL de MIBK são removidos por destilação por remoção azeotrópica de água presente na mistura. A esta temperatura, adiciona-se 0,53 g de isopropóxido de zircónio(IV)-isopropanol (0,05 eq.) e a mistura é agitada durante 1 hora. Após arrefecimento até 30 °C, adiciona-se 0,16 mL de N-etildiisopropilamina. Adiciona-se então lentamente 5,5 g de hidroperóxido de cumeno (80% em cumeno). A agitação é continuada

a 30 °C até o processo de oxidação exotérmico ter terminado (20 horas, monitorizado por TLC ou HPLC). O HPLC da reacção mostra 82% do composto em epígrafe numa pureza óptica de >95%.

9. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole [=(-)-pantoprazole ou (S)-pantoprazole] com quantidades catalíticas de bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e n-propóxido de zircónio(IV)

À temperatura ambiente, 50,0 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazole e 13,9 g de bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico (0,40 eq.) são suspensos em 360 mL de isobutilmetilcetona (MIBK). A suspensão é aquecida a 40-45 °C e 60 mL de MIBK são removidos por destilação por remoção azeotrópica de água presente na mistura. A esta temperatura, adiciona-se 6,4 g de n-propóxido de zircónio(IV) (70% em propanol, 0,10 eq.) e a mistura é agitada durante 1 hora. Após arrefecimento até 30 °C, adiciona-se 1,8 mL de N-etildiiisopropilamina. Adiciona-se então lentamente 27,1 g de hidroperóxido de cumeno (80% em cumeno). A agitação é continuada a 30 °C até o processo de oxidação exotérmico ter terminado (20 horas, monitorizado por TLC ou HPLC; pureza química: 90% de sulfóxido de pantoprazole). A suspensão é diluída com 120 mL de 2-propanol e desactivada com 1,69 g de tiosulfato de sódio em 100 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e agitada, pelo menos, 2 horas. Após a separação de fases, a mistura é lavada duas vezes com 50 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. Adiciona-se 350 mL de água à fase de isobutilmetilcetona e o pH é ajustado para 12,5-13 utilizando 10 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (40% (p/p)). Após

a separação de fases, a fase de isobutilmetilcetona é extraída mais 2 vezes com 100 mL de água e 2 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (40% (p/p)) a pH = 12,5-13. As fases aquosas combinadas são de novo extraídas duas vezes com 50 mL de isobutilmetilcetona e submetidas a destilação incipiente a 40 °C a pressão reduzida. A 40-45 °C, é precipitado (-)-pantoprazole por adição de ácido acético com concentração de 10% até pH = 9,0. Com controlo de pH, a agitação é continuada durante mais 12 horas. Os cristais beges são separados por filtração e lavados duas vezes com, em cada caso, 50 mL de água.

Isto dá o composto em epígrafe com um rendimento de 85% do teórico numa pureza química de 95% e numa pureza óptica de >95%. Para aumentar a pureza, o (-)-pantoprazole é dissolvido em água/solução aquosa de hidróxido de sódio a pH = 13 e novamente precipitado a pH = 9,0 utilizando ácido acético (10%). Isto dá o composto em epígrafe com um rendimento de 75-80% do teórico numa pureza química de >98% e numa pureza óptica de >99%.

10. (-)-5-Difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)-metilsulfinil]-1H-benzimidazole [= (-)-pantoprazole ou (S)-pantoprazole] com bis-(N,N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e terc-butóxido de háfnio(IV)

À temperatura ambiente, 3,67 g de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazole, 4,10 g de bis-(N,N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e 2,60 mL de terc-butóxido de háfnio(IV) são suspensos em 18,5 mL de isobutilmetilcetona. A mistura é aquecida a 40 °C durante 1 hora, durante a qual é formada uma solução quase transparente. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, adiciona-se

0,74 mL de N-etildiisopropilamina. Adiciona-se então lentamente 2,2 mL de hidroperóxido de cumeno. Continua-se a agitação à temperatura ambiente até ter terminado o processo de oxidação (48 h, monitorizado por TLC). A solução transparente é diluída com 20 mL de isobutilmetilcetona e desactivada com 0,3 g de tiosulfato de sódio em 25 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e agitada durante mais 14 horas. Após a separação de fases, a fase de isobutilmetilcetona é lavada mais duas vezes com 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. Adiciona-se 30 mL de água à fase de isobutilmetilcetona e o pH é ajustado para 13 utilizando solução aquosa de hidróxido de sódio com concentração de 40% (p/p). Após a separação de fases, a fase de isobutilmetilcetona é extraída mais uma vez com 10 mL de água a pH = 13. As fases aquosas são combinadas e, a 40 °C e a pressão reduzida, submetidas a destilação incipiente. A 40-50 °C, é precipitado (-)-pantoprazole por adição de ácido acético a 10% de concentração até pH 9,0. Com controlo do pH, a agitação é continuada durante mais 12 h. Os cristais beges são separados por filtração e lavados com 10 mL de água. Isto dá o composto em epígrafe com um rendimento de 2,5 g (65% do teórico) numa pureza óptica de >95%. Para aumentar a pureza, o (-)-pantoprazole é dissolvido em água/solução aquosa de hidróxido de sódio a pH = 13 e novamente precipitado a pH = 9,0 utilizando ácido acético (10%).

Lisboa, 6 de Junho de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de (S)-pantoprazole em forma enantiomericamente pura ou enantiomericamente enriquecida por oxidação de 5-difluorometoxi-2-[(3,4-dimetoxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazole, caracterizado por a oxidação ser realizada na presença de um complexo de zircónio quirral ou complexo quirral de háfnio e caracterizado por o auxiliar quirral utilizado ser um derivado do ácido (+)-L-tartárico.
2. Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o (S)-pantoprazole ser obtido com uma pureza óptica de >90%.
3. Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por a oxidação ser realizada utilizando hidroperóxido de cumeno.
4. Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se utilizar acetilacetato de zircónio(IV), butóxido de zircónio(IV), terc-butóxido de zircónio(IV), etóxido de zircónio(IV), n-propóxido de zircónio(IV), isopropóxido de zircónio(IV) ou complexo de isopropóxido de zircónio(IV)/isopropanol ou acetilacetato de háfnio(IV), butóxido de háfnio(IV), terc-butóxido de háfnio(IV), etóxido de háfnio(IV), n-propóxido de háfnio(IV), isopropóxido de háfnio(IV) ou complexo de isopropóxido de háfnio(IV)/isopropanol.

5. Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o auxiliar quiral utilizado ser bis-(N,N-dialilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N dibenzilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-diisopropilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-piperidinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-morfolinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-ciclo-heptilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-4-metil-N-piperazinamida) do ácido (+)-L-tartárico, (+)-L-tartarato de dibutilo, (+)-L-tartarato de di-terc-butilo, (+)-L-tartarato de diisopropilo, (+)-L-tartarato de dimetilo ou (+)-L-tartarato de dietilo.
6. Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o auxiliar quiral utilizado ser bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico ou bis-(N-morfolinamida) do ácido (+)-L-tartárico.
7. Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por a oxidação ser realizada na presença de uma base orgânica.
8. Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por a oxidação ser realizada na presença de uma amina terciária.
9. Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por a oxidação ser realizada em solventes orgânicos.

10. Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por a oxidação ser realizada em solventes orgânicos compreendendo 0 a 0,3% em volume de água.
11. Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por a oxidação ser realizada em solventes de qualidade comercialmente disponível.
12. Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por a oxidação ser realizada num solvente orgânico que compreende essencialmente isobutilmetilcetona.
13. Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o componente de zircónio utilizado ser de acetilacetonato de zircónio(IV), butóxido de zircónio(IV), terc-butóxido de zircónio(IV), etóxido de zircónio(IV), n-propóxido de zircónio(IV), isopropóxido de zircónio(IV) ou complexo de isopropóxido de zircónio(IV)/isopropanol, por o auxiliar quiral utilizado ser bis-(N,N-dialilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dibenzilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-diisopropilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-piperidinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-morfolinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-ciclo-heptilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-4-metil-N-piperazinamida) do ácido (+)-L-tartárico, (+)-L-tartarato de dibutilo, (+)-L-tartarato di-terc-butilo, (+)-L-tartarato de diisopropilo, (+)-L-tartarato de dimetilo ou (+)-L-tartarato de dietilo.

14. Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o componente de zircónio utilizado ser de acetilacetonato de zircónio(IV), butóxido de zircónio(IV), terc-butóxido de zircónio(IV), etóxido de zircónio(IV), n-propóxido de zircónio(IV), isopropóxido de zircónio(IV) ou complexo de isopropóxido de zircónio(IV)/isopropanol, por o auxiliar quiral utilizado ser bis-(N,N-dialilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dibenzilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-diisopropilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-piperidinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-morfolinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-ciclo-heptilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-4-metil-N-piperazinamida) do ácido (+)-L-tartárico, (+)-L-tartarato de dibutilo, (+)-L-tartarato di-terc-butilo, (+)-L-tartarato de diisopropilo, (+)-L-tartarato de dimetilo ou (+)-L-tartarato de dietilo e por a oxidação ser realizada na presença de uma base orgânica.
15. Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o componente de zircónio utilizado ser n-propóxido de zircónio(IV), isopropóxido de zircónio(IV) ou complexo de isopropóxido de zircónio(IV)/isopropanol, por o auxiliar quiral utilizado ser bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico ou bis-(N-morfolinamida) do ácido (+)-L-tartárico e por a oxidação ser realizada utilizando hidroperóxido de cumeno.

16. Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por o componente de zircónio utilizado ser n-propóxido de zircónio(IV), isopropóxido de zircónio(IV) ou complexo de isopropóxido de zircónio(IV)/isopropanol, por o auxiliar quiral utilizado ser bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico ou bis-(N-morfolinamida) do ácido (+)-L-tartárico e por a oxidação ser realizada utilizando hidroperóxido de cumeno na presença de uma amina terciária.

Lisboa, 6 de Junho de 2012