



PI03101185
PI03101185

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA E COMÉRCIO EXTERIOR
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0310118-5

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0317005-5

(22) Data do Depósito: 03/12/2003

(43) Data da Publicação do Pedido: 24/06/2004

(51) Classificação Internacional: C07D 401/12; C07D 471/04; A61K 31/4439; A61P 1/04

(30) Prioridade Unionista: 06/12/2002 EP 02 027273.8; 29/08/2003 DE 103 40 255.1

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTON (PPI) OPTICAMENTE PURO POSSUINDO UMA ESTRUTURA DE SULFINILA

(73) Titular: TAKEDA GMBH. Endereço: BYK-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz, Alemanha (DE).

(72) Inventor: BERNHARD KOHL; BERND MÜLLER; RALF STEFFEN WEINGART

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 20/10/2015, observadas as condições legais.

Expedida em: 20 de Outubro de 2015.

Assinado digitalmente por:

Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTON (PPI) OPTICAMENTE PURO POSSUINDO UMA ESTRUTURA DE SULFINILA"**.

Objeto da invenção

5 A presente invenção refere-se a um novo processo para a preparação de compostos ativos opticamente puros que podem ser utilizados para a preparação de medicamentos na indústria farmacêutica.

Antecedentes técnicos

Os piridin-2-il-metilsulfinil-1H-benzimidazóis e compostos de uma
10 estrutura de perto relacionada, conforme conhecidos, por exemplo, da EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726 e EP-A-0268956, são, devido à sua ação inibidora da H^+/K^+ -ATPase, de considerável importância na terapia de doenças associadas com uma secreção aumentada de ácido gástrico.

Exemplos de compostos ativos dessa classe de compostos que
15 são comercialmente disponíveis ou em desenvolvimento clínico são 5-metóxi-2-[(4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol (INN: omeprazol), (S)-5-metóxi-2-[(4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol (INN: esomeprazol), 5-difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol (INN: pantoprazol), 2-[3-metil-4-(2,2,2-tri-
20 fluoroetóxi)-2-piridinil]metilsulfinil]-1H-benzimidazol (INN: lansoprazol), 2-[[4-(3-metoxipropóxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfinil]-1H-benzimidazol (INN: rabeprazol) e 5-metóxi-2-[(4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridilmetil)sulfinil]-1H-imidazo-(4,5-b)piridina (INN: tenatoprazol).

Os derivados de sulfinila mencionados acima que, devido a seu
25 mecanismo de ação, também são denominados inibidores de bomba de próton, ou abreviadamente PPI, são compostos quirais. O processo usualmente utilizado para preparar o PPI é a oxidação dos sulfetos correspondentes. Essa oxidação fornece – a menos que sejam tomadas medidas particulares – uma mistura racêmica compreendendo aproximadamente as mesmas pro-
30 porções dos dois enantiômeros (estereoisômeros), isto é, as formas (+) e (-) ou as formas (R) e (S) do PPI.

Como os enantiômeros são termica e relativamente estáveis, isto

é, eles não se racemizam sob armazenamento – em particular, na forma sólida – no passado não houve esforços para separar misturas de enantiômero de PPI ou para preparar os enantiômeros de PPI em forma mais ou menos pura.

5 A técnica anterior

O Pedido de Patente Internacional WO 91/12221 descreve um processo para separar enantiômeros utilizando uma enzima celulase. Um dos compostos ativos mencionados como sendo separável nos enantiômeros com o auxílio desse processo é o omeprazol.

- 10 O Pedido de Patente Internacional WO 92/08716 descreve, pela primeira vez, um processo químico que permite a separação de piridin-2-ilmetilsulfinil-1H-benzimidazóis em seus isômeros ópticos. Os compostos mencionados como tendo sido preparados de uma maneira exemplificativa são, inter alia, os compostos (+) e (-)-5-difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-
- 15 piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol [= (+) e (-)-pantoprazol]. O Pedido de Patente Internacional WO 92/08716 refere-se ao fato de que os isômeros ópticos dos piridin-2-il-metilsulfinil-1H-benzimidazóis, isto é, os (+) e (-)-enantiômeros ou os (R) e (S)-enantiômeros, são utilizados como compostos ativos em medicamentos para o tratamento de distúrbios gastrointestinais.
- 20 Em relação ao modo de aplicação e à dosagem dos compostos ativos, é feita referência, inter alia, à Patente Européia 166 287.

O Pedido de Patente Internacional WO 94/27988 descreve a separação de omeprazol racêmico nos enantiômeros, utilizando auxiliares quirais.

- 25 O Pedido de Patente Internacional WO 96/02535(= USP 5.948.789) descreve o processo para a síntese enantiosseletiva do PPI utilizando complexos quirais de titânio. O que é descrito é, inter alia, a síntese do (+) e (-) [ou expresso de outra maneira, (R) e (S)]-pantoprazol, o auxiliar quiral utilizado para a síntese do (+)-pantoprazol sendo o (+)-tartarato dietílico e o auxiliar quiral utilizado para a preparação de (-)-pantoprazol sendo o
- 30 (-)-tartarato dietílico.

Os Pedidos de Patente Internacionais WO 96/17067 e WO

96/17077 descrevem a biooxidação ou biorredução enantiosseletiva com a utilização de certos microorganismos para a preparação de PPI enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido.

5 O Pedido de Patente Internacional WO 97/02261 descreve o enriquecimento de enantiômeros PPI por meio de precipitação seletiva.

Os Pedidos de Patente Internacionais WO 94/24867 e WO 94/25028 reivindicam a utilização dos compostos (-) e (+)-pantoprazol para o tratamento de distúrbios estomacais em seres humanos. É mencionado que cada um dos estereoisômeros tem vantagens médicas em comparação aos
10 respectivos outros estereoisômeros.

A sulfooxidação enantiosseletiva para a preparação de esomeprazol ((S)-omeprazol) em larga escala utilizando um complexo quiral de titânio é descrita em Tetrahedron, Asymmetry, (2000), 11,3819 a 3825.

A sulfooxidação enantiosseletiva de sulfetos de alquila e arila e
15 sulfetos dialquílicos na presença de um catalisador de zircônio tendo um ligando polidentado está descrito em J. Org. Chem., (1999), 64(4), 1327.

Descrição da Invenção

A invenção proporciona um processo para a preparação de PPI opticamente puro tendo uma estrutura de sulfinila. O processo é caracterizado pelo fato da oxidação do sulfeto correspondente ser realizada na presença de um complexo quiral de zircônio ou um complexo quiral de háfnio, o auxiliar quiral utilizado sendo um derivado do ácido tartárico opticamente puro.
20

A oxidação é realizada vantajosamente em um solvente orgânico tal como, por exemplo, acetato de etila, tolueno, diclorometano, dioxano ou, preferivelmente, metil isobutil cetona, onde não é necessário que os solventes mencionados sejam completamente anidros ou onde solventes anidros, em cada caso, são opcionalmente misturados com uma proporção definida de água, por exemplo, até um máximo de 0,5 equivalente. Para reações com
25 menos do que 0,5 equivalente de complexo de zircônio ou de háfnio, é preferível utilizar um solvente anidro. Os solventes empregados podem ser utilizados na qualidade comercialmente disponível.
30

Um solvente compreende essencialmente um solvente específico caso o mesmo contenha pelo menos 50 %, preferivelmente pelo menos 90 %, em particular pelo menos 95 %, do dito solvente específico. Um solvente anidro é essencialmente isento de água, tendo um teor de água de
5 menos do que 5 %, preferivelmente menos do que 1 %, em particular menos do que 0,3 %.

Agentes oxidantes adequados são todos os agentes oxidantes anidros utilizados costumeiramente para a síntese de PPI, onde menção particular pode ser feita a hidroperóxidos tais como, por exemplo, hidroperóxido
10 t-butilico ou, em particular, hidroperóxido de cumeno. Em geral, são utilizados 0,90 a 1,3 equivalente de oxidação, preferivelmente 0,95 a 1,05 equivalente, do agente oxidante.

Complexos adequados de zircônio são, por exemplo, acetilacetato de zircônio(IV), butóxido de zircônio(IV), t-butóxido de zircônio(IV),
15 etóxido de zircônio(IV) e, em particular, n-propóxido de zircônio(IV) (preferivelmente como uma solução em n-propanol) ou isopropóxido de zircônio(IV) (preferivelmente na forma do complexo isopropóxido de zircônio(IV)/isopropanol. Complexos adequados de háfnio são, por exemplo, acetilacetato de háfnio(IV), butóxido de háfnio(IV), n-propóxido de háfnio(IV),
20 isopropóxido de háfnio(IV) (preferivelmente na forma do complexo isopropóxido de háfnio(IV)/isopropanol), etóxido de háfnio(IV) e, em particular, t-butóxido de háfnio(IV). É dada preferência à utilização de complexo de zircônio.

Em geral, é utilizado 0,01 a 2 equivalentes, de preferência, 0,05
25 a 0,9 equivalente, do complexo de zircônio ou do complexo de háfnio.

Derivados adequados de ácido tartárico opticamente puro são, por exemplo, amidas de ácido (+)-L-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
30 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-cicloheptilamida) do ácido (+)-L-tartárico ou bis(N-4-metil-N-

piperazinamida) do ácido (+)-L-tartárico, ou (+)-L-tartaratos dialquílicos, tais como (+)-L-tartarato dibutílico, (+)-L-tartarato di-t-butílico, (+)-L-tartarato diisopropílico, (+)-L-tartarato dimetílico e (+)-L-tartarato dietílico, ou amidas de ácido (-)-D-tartárico, tais como bis-(N,N-dialilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dibenzilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis(N,N-diisopropilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-piperidinamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-morfolinamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-cicloheptilamida) do ácido (-)-D-tartárico ou bis(N-4-metil-N-piperazinamida) do ácido (-)-D-tartárico, ou (-)-D-tartaratos dialquílicos, tais como (-)-D-tartarato dibutílico, (-)-D-tartarato di-t-butílico, (-)-D-tartarato diisopropílico, (-)-D-tartarato dimetílico e (-)-D-tartarato dietílico. Em geral, são empregados 0,02 a 4 equivalentes, preferivelmente 0,1 a 2 equivalentes, ou o derivado de ácido tartárico opticamente puro.

Derivados particularmente preferidos de ácido (+)-L-tartárico são bis(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-morfolinamida) do ácido (+)-L-tartárico, e derivados do ácido (-)-D-tartárico particularmente preferidos são bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-morfolinamida) do ácido (-)-D-tartárico.

Particularmente adequados para a preparação de (-)-pantoprazol são bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e bis-(N-morfolinamida) do ácido (+)-L-tartárico, e particularmente adequados para a preparação de (+)-pantoprazol são bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (-)-D-tartárico e bis-(N-morfolinamida) do ácido (-)-D-tartárico.

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

Se o processo for realizado de uma maneira adequada, é obtido

o PPI opticamente puro, possuindo estrutura de sulfinila, em uma pureza óptica de >95 %. Por meio de etapas adicionais tais como, por exemplo, reprecipitação em pH controlado e/ou recristalização em um solvente adequado tal como, por exemplo, isopropanol, é possível aumentar ainda, consideravelmente, a pureza óptica. A reprecipitação é realizada via preparação intermediária de sais adequados tal como, por exemplo, via o sal de sódio (para outros sais possíveis ver, por exemplo, EP-A-166287).

A invenção é ilustrada em mais detalhe pelos exemplos dados abaixo, mas de modo algum é limitada. A abreviação h significa hora(s).

10 Exemplos

1. (-)-5-Difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol [=(-)-pantoprazol ou (S)-pantoprazol] com (+)-L-tartarato dietílico e isopropóxido de zircônio(IV)/isopropanol

A) À temperatura ambiente, 20,2 g de 5-difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol, juntamente com 17,9 g de (+)-tartarato dietílico, 13,4 g de isopropóxido de zircônio(IV)/isopropanol e 0,1 mL de água são suspensos em 100 mL de metil isobutil cetona. A mistura é aquecida a 40 °C por uma hora, resultando na formação de uma solução praticamente límpida. Após resfriamento à temperatura ambiente, são adicionados 4,1 mL de N-etildiisopropilamina. 11 mL de hidroperóxido de cumeno são então adicionados lentamente. A agitação à temperatura ambiente é continuada até o processo de oxidação ter terminado (monitorado por TLC). A solução límpida tem a reação interrompida pela adição de 0,9 g de tiosulfato de sódio em 54 mL de água e 30,3 g de solução de NaOH a 40 % (p/p), e o material é agitado por outras 14 h. Após adição de 25 g de cloreto de sódio, as fases são separadas. A fase aquosa é extraída com 50 mL de metil isobutil cetona. As fases orgânicas combinadas são lavadas juntas utilizando 25 mL de solução saturada de cloreto de sódio. São adicionados 150 mL de água à solução de metil isobutil cetona, e o pH é ajustado a 13 utilizando solução de NaOH a 10 % (p/p). As fases são separadas e a fase de metil isobutil cetona é extraída uma vez mais com 50 mL de água a pH 13. As fases aquosas são combinadas e, a 40 °C e sob pressão reduzida, são sub-

metidas à destilação incipiente. A 40 – 50 °C, o (-)-pantoprazol é precipitado pela adição de ácido acético a 10 %, a pH 9. Sob controle de pH, a agitação é continuada por outras 12 h. Os cristais cor bege são separados por filtração e lavados com 50 mL de água. Isto dá o composto do título com uma pureza óptica de >90 %.

Para aumentar a pureza, o (-)-pantoprazol é dissolvido em água/NaOH e novamente precipitado pela adição de ácido acético a pH 9. A secagem dá um pó cor bege de ponto de fusão de 145 °C (decomposição) e uma pureza óptica de >95 %. Se esse pó é recristalizado de 2-PrOH, é obtido um cristal límpido de ponto de fusão 147 a 149 °C (decomposição) com uma rotação óptica de $\alpha_D^{20} = -140$ (c = 0,5, MeOH).

B) Alternativamente, a reação descrita em 1A pode ser realizada em 100 mL de tolueno ao invés de metil isobutil cetona. Se a reação é realizada em tolueno, os sais de zircônio têm que ser separados por filtração após interrupção da reação e o produto de reação ((S)-pantoprazol, como sal de sódio) é extraído diretamente na fase aquosa. Da fase aquosa, o mesmo pode ser precipitado, sob pH controlado, como (S)-pantoprazol. Isto dá cristais cor bege de uma pureza óptica de >95 °C.

2. (-)-5-Difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol [(S)-pantoprazol ou (S)-pantoprazol] com bis(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico e isopropóxido de zircônio(IV)/isopropanol

À temperatura ambiente, 20,2 g de 5-difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol são suspensos em 100 mL de metil isobutil cetona, juntamente com 18,0 g de bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico e 13,4 g de isopropóxido de zircônio(IV)-isopropanol. A mistura é aquecida a 40 °C por uma hora, resultando na formação de uma solução praticamente límpida. Após resfriamento à temperatura ambiente, são adicionados 4,1 mL de N-etildiisopropilamina. 11 mL de hidroperóxido de cumeno são então adicionados lentamente. A agitação é continuada à temperatura ambiente até que a oxidação tenha terminado (5 a 10 horas, monitorado por TLC). A solução límpida é diluída com 100 mL de metil isobutil cetona e tem a reação interrompida pela adição de 1,8 g de tiosulfato de

sódio em 140 mL de água, e o material é agitado por outras 14 h. Após separação de fases, são adicionados 55 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 55 mL de metil isobutil cetona, à fase aquosa, e as fases são separadas. São adicionados outros 55 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e 55 mL de metil isobutil cetona, à fase aquosa, e as fases são separadas. As fases combinadas de metil isobutil cetona são então lavadas duas vezes com 55 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. São adicionados 150 mL de água à fase de metil isobutil cetona, e o pH é ajustado a pH = 13 utilizando solução aquosa de hidróxido de sódio a 40 % em peso. Após separação de fases, a fase de metil isobutil cetona é extraída com outros 50 mL de água, a pH = 13. As fases aquosas são combinadas e, a 40 °C, são submetidas à destilação incipiente, sob pressão reduzida. A 40 – 45 °C, o (-)-pantoprazol é precipitado pela adição de ácido acético a 10 %, a pH = 9,0. A agitação continua por outras 12 horas, durante as quais o pH é monitorado. Os cristais cor bege são separados por filtração e lavados com 50 mL de água. O composto do título é obtido em uma quantidade de cerca de 15 g (73 % do teórico) e com uma pureza óptica de >95 %.

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

3. (-)-5-Difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol [=(-)-pantoprazol ou (S)-pantoprazol] com bis(N,N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e isopropóxido de zircônio(IV)/isopropanol

À temperatura ambiente, 20,2 g de 5-difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol são suspensos em 100 mL de metil isobutil cetona, juntamente com 22,6 g de bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (2R,3R)-(+)-L-tartárico e 13,4 g de isopropóxido de zircônio(IV)-isopropanol. A mistura é aquecida a 40 °C por uma hora, resultando na formação de uma solução praticamente límpida. Após resfriamento à temperatura ambiente, são adicionados 4,1 mL de N-etildiisopropilamina. 11 mL de hidroperóxido de cumeno são então adicionados lentamente. A agitação é continuada à temperatura ambiente até que a oxidação tenha terminado (5 a

10 horas, monitorado por TLC). A solução límpida é diluída com 100 mL de metil isobutil cetona e tem a reação interrompida pela adição de 1,8 g de tiosulfato de sódio em 140 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, e o material é agitado por outras 14 h. Após separação de fases, a mistura
 5 é lavada duas vezes com 55 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. São adicionados 150 mL de água à fase de metil isobutil cetona, e o pH é ajustado a pH = 13 utilizando solução aquosa de hidróxido de sódio a 40 % em peso. Após separação de fases, a fase de metil isobutil cetona é extraída com outros 50 mL de água, a pH = 13. As fases aquosas são combinadas e,
 10 a 40 °C, são submetidas à destilação incipiente, sob pressão reduzida. A 40 – 45 °C, o (-)-pantoprazol é precipitado pela adição de ácido acético a 10 %, a pH = 9,0. A mistura é agitada por outras 12 horas, durante as quais o pH é monitorado. Os cristais cor bege são separados por filtração e lavados com 50 mL de água. O composto do título é obtido em uma quantidade de cerca
 15 de 17 g (80 % do teórico) e com uma pureza óptica de >98 %.

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

20 4. (-)-5-Difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol [=(-)-pantoprazol ou (S)-pantoprazol] com bis(N,N-pirrolidinamida do ácido (+)-L-tartárico e n-propóxido de zircônio(IV)

À temperatura ambiente, 20,2 g de 5-difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol são suspensos em 100 mL de metil isobutil cetona, juntamente com 22,6 g de bis-(N-pirrolidinamida) do
 25 ácido (+)-L-tartárico e 16,5 g de n-propóxido de zircônio(IV) (70 % em propanol). A mistura é aquecida a 40 °C por uma hora, resultando na formação de uma solução praticamente límpida. Após resfriamento à temperatura ambiente, são adicionados 4,1 mL de N-etildiisopropilamina. 10 mL de hidroperóxido de cumeno são então adicionados lentamente. A agitação é continua-
 30 da à temperatura ambiente até que a oxidação tenha terminado (5 a 24 horas, monitorado por TLC). A solução límpida é diluída com 100 mL de metil isobutil cetona e resfriada bruscamente com 1,8 g de tiosulfato de sódio em

140 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio, e o material é agitado por outras 14 h. Após separação de fases, a mistura é lavada duas vezes com 55 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. São adicionados 150 mL de água à fase de metil isobutil cetona, e o pH é ajustado a pH = 13 utilizando solução aquosa de hidróxido de sódio a 40 % em peso. Após separação de fases, a fase de metil isobutil cetona é extraída com outros 50 mL de água, a pH = 13. As fases aquosas são combinadas e, a 40 °C, são submetidas à destilação incipiente, sob pressão reduzida. A 40 – 45 °C, o (-)-pantoprazol é precipitado pela adição de ácido acético a 10 %, a pH = 9,0. A agitação é continuada por outras 12 horas, durante as quais o pH é monitorado. Os cristais cor bege são separados por filtração e lavados com 50 mL de água. O composto do título é obtido em uma quantidade de cerca de 16 g (75 % do teórico) e com uma pureza óptica de >98 %.

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

5. (-)-5-Difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol [=(-)-pantoprazol ou (S)-pantoprazol] com bis(N,N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e n-propóxido de zircônio(IV)

Analogamente ao Exemplo 4, a reação de 5-difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol, sob condições de outro modo idênticas, mas sem adição de N-etildiisopropilamina, dá o composto do título com um rendimento de 65 % do teórico e com uma pureza óptica de >98 %.

6. (-)-5-Difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol [=(-)-pantoprazol ou (S)-pantoprazol] com quantidades catalíticas de bis(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e n-propóxido de zircônio(IV)

Analogamente ao Exemplo 4, a reação de 5-difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol, sob condições de outro modo idênticas, mas com 0,1 equivalente de n-propóxido de zircônio, 0,25 equivalente de bis(N-pirrolidinamida do ácido (+)-L-tartárico e 0,07 equivalente de base de Hünig dá, após um tempo de oxidação de 48 a 72 h, o

composto do título com um rendimento de 80 % do teórico e com uma pureza óptica de >98 %.

7. (-)-5-Difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol [= (-)-pantoprazol ou (S)-pantoprazol] com quantidades catalíticas de bis(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e n-propóxido de zircônio(IV)

5 À temperatura ambiente, 50,0 g de 5-difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol e 5,2 g de bis(N-pirrolidinamida do ácido (+)-L-tartárico (0,15 eq.) são suspensos em 360 mL de metil isobutil cetona (MIBK). A suspensão é aquecida a 40 – 45 °C e são destilados 60
10 mL de MIBK para remoção azeotrópica de água presente na mistura. A essa temperatura, são adicionados 3,2 g de n-propóxido de zircônio(IV) (70 % em propanol, 0,05 eq.), e a agitação é continuada por 1 hora. Após resfriamento a 30 °C, é adicionado 0,9 mL de N-etildiisopropilamina. São então adicionados lentamente 27,1 g de hidroperóxido de cumeno (80 % em cumeno). A
15 agitação é continuada a 30 °C até que o processo endotérmico de oxidação tenha terminado (20 horas, monitorado por TLC ou HPLC). A suspensão é diluída com 60 mL de 2-propanol e a reação é interrompida com 1,69 g de tiosulfato de sódio em 100 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e agitada por pelo menos 2 horas. Após separação de fases, a mistura é
20 lavada duas vezes com 50 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. São adicionados 150 mL de água à fase de metil isobutil cetona, e o pH é ajustado a 12,5 – 13 utilizando 10 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (40 % (p/p)). Após separação de fases, a fase de metil isobutil cetona é extraída duas vezes mais com 100 mL de água e 2 mL de solução aquosa
25 de hidróxido de sódio (40 % (p/p)) a pH = 12,5 – 13. As fases aquosas combinadas são reextraídas duas vezes com 50 mL de metil isobutil cetona e submetidas à destilação incipiente a 40 °C, sob pressão reduzida. A 40 – 45 °C, o (-)-pantoprazol é precipitado pela adição de ácido acético a 10 %, a pH = 8,0. Sob controle de pH, a agitação é continuada por outras 12 horas. Os
30 cristais de cor bege são separados por filtração e lavados duas vezes com 50 mL de água. Isto dá o composto do título com um rendimento de 82 % do teórico, com uma pureza química de 95 % e pureza óptica de > 95 %.

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

8. (-)-5-Difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol [(S)-pantoprazol ou (-)-pantoprazol] com quantidades catalíticas de bis(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e isopropóxido de zircônio(IV)/isopropanol

À temperatura ambiente, 10,0 g de 5-difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol e 1,05 g de bis(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico (0,15 eq.) são suspensos em 72 mL de metil isobutil cetona. A suspensão é aquecida a 40 – 45 °C e são destilados 12 mL de MIBK para remoção azeotrópica de água presente na mistura. A essa temperatura, é adicionado 0,53 g de isopropóxido de zircônio(IV)-isopropanol (0,05 eq.), e a agitação é continuada por 1 hora. Após resfriamento a 30 °C, é adicionado 0,16 mL de N-etildiisopropilamina. São então adicionados lentamente 5,5 g de hidroperóxido de cumeno (80 % em cumeno). A agitação é continuada a 30 °C até que o processo exotérmico de oxidação tenha terminado (20 horas, monitorado por TLC ou HPLC). A HPLC da reação mostra 82% do composto do título em uma pureza óptica de >95%.

9. (-)-5-Difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol [(S)-pantoprazol ou (-)-pantoprazol] com quantidades catalíticas de bis(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e n-propóxido de zircônio(IV)

À temperatura ambiente, 50,0 g de 5-difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol e 13,9 g de bis(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico (0,40 eq.) são suspensos em 360 mL de metil isobutil cetona. A suspensão é aquecida a 40 – 45°C e são destilados 60 mL de MIBK para remoção azeotrópica de água presente na mistura. A essa temperatura, são adicionados 6,4 g de n-propóxido de zircônio(IV) (70 % em propanol, 0,10 eq.), e a agitação é continuada por 1 hora. Após resfriamento

a 30 °C, são adicionados 1,8 mL de N-etildiisopropilamina. São então adicionados lentamente 27,1 g de hidroperóxido de cumeno (80 % em cumeno). A agitação é continuada a 30 °C até que o processo exotérmico de oxidação tenha terminado (20 horas, monitorado por TLC ou HPLC: pureza química: 90 % de sulfóxido de pantoprazol). A suspensão é diluída com 120 mL de 2-propanol e resfriada bruscamente com 1,69 g de tiosulfato de sódio em 100 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e agitada por pelo menos 2 horas. Após separação de fases, a mistura é lavada duas vezes com 50 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. São adicionados 350 mL de água à fase de metil isobutil cetona, e o pH é ajustado a 12,5 – 13 utilizando 10 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (40 % (p/p)). Após separação de fases, a fase de metil isobutil cetona é extraída duas vezes mais 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 reextraídas duas vezes com 50 mL de metil isobutil cetona e submetidas à destilação incipiente a 40 °C, sob pressão reduzida. A 40 – 45 °C, o (-)-pantoprazol é precipitado pela adição de ácido acético a 10 %, a pH = 9,0. Sob controle de pH, a agitação é continuada por outras 12 horas. Os cristais de cor bege são separados por filtração e lavados duas vezes com em cada caso 50 mL de água.

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

10. (-)-5-Difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol [=(-)-pantoprazol ou (S)-pantoprazol] com bis(N,N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e t-butóxido de háfnio(IV)

À temperatura ambiente, 3,67 g de 5-difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol e 4,10 g de bis(N,N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e 2,60 mL de t-butóxido de háfnio (IV) são sus-

pensos em 18,5 mL de metil isobutil cetona. A mistura é aquecida a 40 °C por 1 hora, durante a qual é formada uma solução praticamente límpida. Após resfriamento à temperatura ambiente, é adicionado 0,74 mL de N-etildiisopropilamina. São então adicionados lentamente 2,2 mL de hidroperóxido de cumeno. A agitação é continuada à temperatura ambiente até que o processo de oxidação tenha terminado (48 horas, monitorado por TLC). A solução límpida é diluída com 20 mL de metil isobutil cetona e resfriada bruscamente com 0,3 g de tiosulfato de sódio em 25 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e agitada por 14 horas adicionais. Após separação de fases, a fase de metil isobutil cetona é lavada duas vezes mais com 10 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. São adicionados 30 mL de água à fase de metil isobutil cetona, e o pH é ajustado a 13 utilizando solução aquosa de hidróxido de sódio a 40 % (p/p). Após separação de fases, a fase de metil isobutil cetona é mais uma vez extraída com 10 mL de água a pH = 13. As fases aquosas são combinadas e, a 40 °C e sob pressão reduzida, submetidas à destilação incipiente. A 40 – 45 °C, o (-)-pantoprazol é precipitado pela adição de ácido acético a 10 %, a pH = 9,0. Sob controle de pH, a agitação é continuada por outras 12 horas. Os cristais de cor bege são separados por filtração e lavados com 10 mL de água. Isso dá o composto do título com um rendimento de 2,5 g (65 % do teórico), com uma pureza óptica de > 95 %. Para aumentar a pureza, o (-)-pantoprazol é dissolvido em água/solução aquosa de hidróxido de sódio, a pH = 13 e novamente precipitado a pH = 9,0 utilizando ácido acético (10 %).

11. (+)-5-Difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol [= (+)-pantoprazol ou (R)-pantoprazol] com quantidades catalíticas de bis(N-pirrolidinamida) do ácido (-)-D-tartárico e n-propóxido de zircônio(IV)

À temperatura ambiente, 50,0 g de 5-difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol e 19,5 g de bis(N-pirrolidinamida) do ácido (-)-D-tartárico (0,56 eq.) são suspensos em 360 mL de metil isobutil cetona (MIBK). A suspensão é aquecida a 40 – 45 °C e são destilados 60 mL de MIBK para remoção azeotrópica de água presente na mistura. A essa temperatura, são adicionados 14,0 g de n-propóxido de zircônio(IV)

(70 % em propanol, 0,22 eq.), e a agitação da mistura é continuada por 1 hora. Após resfriamento a 25°C, são adicionados 3,5 mL de N-etildiisopropilamina. São então adicionados lentamente 27,1 g de hidroperóxido de cumeno (80 % em cumeno). A agitação é continuada a 30 °C até
 5 que o processo exotérmico de oxidação tenha terminado (5 a 10 horas, monitorado por TLC ou HPLC). A suspensão é diluída com 60 mL de 2-propanol e resfriada bruscamente com 1,69 g de tiosulfato de sódio em 100 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e agitada por pelo menos 2 horas. Após separação de fases, a mistura é lavada duas vezes com 50 mL de so-
 10 lução saturada de bicarbonato de sódio. São adicionados 150 mL de água à fase de metil isobutil cetona, e o pH é ajustado a 12,5 – 13 utilizando 10 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (40 % (p/p)). Após separação de fases, a fase de metil isobutil cetona é extraída novamente com 75 mL de água e com 5 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (40 % (p/p)) a pH
 15 = 13. A mistura é então extraída novamente com 75 mL de água, a pH = 12,5 – 13. As fases aquosas combinadas são reextraídas com 100 mL de metil isobutil cetona e submetidas à destilação incipiente a 40 °C e sob pressão reduzida. A 40 – 45 °C, o (-)-pantoprazol é precipitado pela adição de ácido acético a 10 %, a pH = 9,0. Sob controle de pH, a agitação é continua-
 20 da por outras 12 horas. Os cristais de cor bege são separados por filtração e lavados duas vezes com em cada caso 50 mL de água.

Isto dá o composto do título com um rendimento de 80 % do teórico em uma pureza química de 95 % e em uma pureza óptica de >95 %. Para aumentar a pureza, o (-)-pantoprazol é dissolvido em água/solução a-
 25 quosa de hidróxido de sódio a pH = 13 e novamente precipitado a pH = 9,0 utilizando ácido acético (10 %). Isso dá o composto do título com um rendimento de 70 % do teórico em uma pureza química de > 97 % e uma pureza óptica de > 98 %.

12. (+)-5-Difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol [(+)-pantoprazol ou (R)-pantoprazol] com quantidades catalíticas de
 30 bis(N-pirrolidinamida) do ácido (-)-D-tartárico e n-propóxido de zircônio(IV)

À temperatura ambiente, 50,0 g de 5-difluorometóxi-2-[(3,4-

dimetóxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol e 13,9 g de bis(N-pirrolidinamida) do ácido (-)-D-tartárico (0,40 eq.) são suspensos em 360 mL de metil isobutil cetona. A suspensão é aquecida a 40 – 45 °C e são destilados 60 mL de MIBK para remoção azeotrópica de água presente na mistura. A essa
 5 temperatura, são adicionados 6,4 g de n-propóxido de zircônio(IV) (70 % em propanol, 0,10 eq.), e a mistura é agitada por 1 hora. Após resfriamento a 30 °C, são adicionados 1,8 mL de N-etildiisopropilamina. São então adicionados lentamente 27,1 g de hidroperóxido de cumeno (80 % em cumeno). A agitação é continuada a 30 °C até que o processo exotérmico de oxidação tenha
 10 terminado (20 horas, monitorado por TLC ou HPLC). A suspensão é diluída com 120 mL de 2-propanol e resfriada bruscamente com 1,69 g de tiosulfato de sódio em 100 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e agitada por pelo menos 2 horas. A elaboração adicional é realizada analogamente ao Exemplo 11. Isso dá o composto do título com um rendimento de 85 %
 15 do teórico e em uma pureza óptica de >95 %. Para aumentar a pureza, o (-)-pantoprazol é dissolvido em água/solução aquosa de hidróxido de sódio a pH = 13 e novamente precipitado a pH = 9,0 utilizando ácido acético (10 %). Isso dá o composto do título com um rendimento de 75 % do teórico em uma pureza química de > 97 % e uma pureza óptica de > 98 %.

20 13. Sal de Na do (S)-5-Metóxi-2-[(4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol [sal de Na do (S)-omeprazol] com bis(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico e n-propóxido de zircônio(IV)

À temperatura ambiente, 1,50 g de 5-metóxi-2-[(4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol, 1,87 g de bis(N-pirrolidinamida)
 25 do ácido (+)-L-tartárico (1,6 eq.) e 1,37 g de n-propóxido de zircônio(IV) (70% em propanol, 0,64 eq.) são suspensos em 8,5 mL de metil isobutil cetona. A mistura é aquecida a 40°C por uma hora, durante a qual é formada uma solução praticamente límpida. Após resfriamento à temperatura ambiente, é adicionado 0,33 mL de N-etildiisopropilamina. É então adicionado
 30 lentamente 0,86 mL de hidroperóxido de cumeno (80 % em cumeno). A agitação é continuada à temperatura ambiente até que o processo exotérmico de oxidação tenha terminado (5 a 10 horas, monitorado por TLC ou HPLC).

A suspensão é diluída com 5 mL de metil isobutil cetona e resfriada bruscamente com 57 mg de tiosulfato de sódio e 0,7 g de cloreto de sódio em 7 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio e agitada por pelo menos 2 horas. Após separação de fases, a mistura é lavada duas vezes com 3 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. São adicionados 5 mL de água à fase de metil isobutil cetona, e o pH é ajustado a 12,5 – 13 utilizando 0,5 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (40 % (p/p)). Após separação de fases, a fase de metil isobutil cetona é extraída 2 vezes mais com, em cada caso, 2 mL de água e 0,15 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio (40 % (p/p)), a pH = 12,5 - 13. As fases aquosas combinadas são destiladas a 40 °C, sob pressão reduzida. São adicionados 10 mL de acetonitrila ao resíduo e a mistura é concentrada à metade de seu volume original, dando o produto como um óleo. A agitação é continuada por 12 horas adicionais, resultando na cristalização do produto. Os cristais de cor bege são separados por filtração. Isso dá o composto do título com um rendimento de 50 % do teórico em uma pureza química de 85 % e em uma pureza óptica de >95 %. Rotação óptica $[\alpha]_D^{20} = + 40,0$ (c = 1, água).

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de PPI opticamente puro, possuindo uma estrutura de sulfinila selecionada dentre (S)-5-metóxi-2-[(4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, (S)-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, (S)-2-[[4-[3-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, (S)-5-metóxi-2-((4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil)-1H-imidazo-(4,5-b)piridina, (R)-5-metóxi-2-[(4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, (R)-5-difluorometóxi-2-[(3,4-dimetóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, (R)-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, (R)-2-[(4-(3-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil)-1H-benzimidazol ou (R)-5-metóxi-2-((4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil)-1H-imidazo-(4,5-b)piridina em uma forma enantiomericamente pura ou enantiomericamente enriquecida, por oxidação dos correspondentes sulfetos, caracterizado pelo fato de que a oxidação é realizada na presença de um complexo quiral de zircônio ou um complexo quiral de háfnio e de que o auxiliar quiral utilizado ser um derivado quiral de ácido tartárico.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o inibidor de bomba de próton (PPI) opticamente puro, possuindo uma estrutura de sulfinila, é obtido em uma pureza óptica de >90%.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a oxidação é realizada utilizando hidroperóxido de cumeno.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é utilizado acetilacetato de zircônio(IV), butóxido de zircônio(IV), t-butóxido de zircônio(IV), etóxido de zircônio(IV), n-propóxido de zircônio(IV), isopropóxido de zircônio(IV) ou complexo de isopropóxido de zircônio(IV)/isopropanol ou acetilacetato de háfnio(IV), butóxido de háfnio(IV), t-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 pelo fato de que o auxiliar quiral utilizado é 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-cicloheptilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis(N-4-metil-N-piperazinamida) do ácido (+)-L-tartárico, (+)-L-tartarato dibutílico, (+)-L-tartarato di-t-butílico, (+)-L-tartarato diisopropílico, (+)-L-tartarato dimetílico, (+)-L-tartarato dietílico, bis-(N,N-dialilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dibenzilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis(N,N-diisopropilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-piperidinamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-morfolinamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-cicloheptilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis(N-4-metil-N-piperazinamida) do ácido (-)-D-tartárico, (-)-D-tartarato dibutílico, (-)-D-tartarato di-t-butílico, (-)-D-tartarato diisopropílico, (-)-D-tartarato dimetílico ou (-)-D-tartarato dietílico.

6. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o auxiliar quiral utilizado é bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-morfolinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (-)-D-tartárico ou bis-(N-morfolinamida) do ácido (-)-D-tartárico.

7. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a oxidação é realizada na presença de uma base orgânica.

8. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a oxidação é realizada na presença de uma amina terciária.

9. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a oxidação é realizada em solventes orgânicos.

10. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a oxidação é realizada em solventes orgânicos compreendendo de 0 a 0,3 % por volume de água.

11. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a oxidação é realizada em um solvente orgânico que com-

preende essencialmente metil isobutil cetona,

12. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o componente de zircônio utilizado é acetilacetonato de zircônio(IV), butóxido de zircônio(IV), t-butóxido de zircônio(IV), etóxido de zircônio(IV), n-propóxido de zircônio(IV), isopropóxido de zircônio(IV) ou complexo de isopropóxido de zircônio(IV)/isopropanol, e que o auxiliar quiral utilizado é 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-cicloheptilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis(N-4-metil-N-piperazinamida) do ácido (+)-L-tartárico, (+)-L-tartarato dibutílico, (+)-L-tartarato di-t-butílico, (+)-L-tartarato diisopropílico, (+)-L-tartarato dimetílico, (+)-L-tartarato dietílico, bis-(N,N-dialilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dibenzilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis(N,N-diisopropilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-piperidinamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-morfolinamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-cicloheptilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis(N-4-metil-N-piperazinamida) do ácido (-)-D-tartárico, (-)-D-tartarato dibutílico, (-)-D-tartarato di-t-butílico, (-)-D-tartarato diisopropílico, (-)-D-tartarato dimetílico ou (-)-D-tartarato dietílico.

13. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o componente de zircônio utilizado é acetilacetonato de zircônio(IV), butóxido de zircônio(IV), t-butóxido de zircônio(IV), etóxido de zircônio(IV), n-propóxido de zircônio(IV), isopropóxido de zircônio(IV) ou complexo de isopropóxido de zircônio(IV)/isopropanol, de que o auxiliar quiral utilizado é 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-

cicloheptilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis(N-4-metil-N-piperazinamida) do ácido (+)-L-tartárico, (+)-L-tartarato dibutílico, (+)-L-tartarato di-t-butílico, (+)-L-tartarato diisopropílico, (+)-L-tartarato dimetílico, (+)-L-tartarato dietílico, bis-(N,N-dialilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dibenzilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis(N,N-diisopropilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-piperidinamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-morfolinamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-cicloheptilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis(N-4-metil-N-piperazinamida) do ácido (-)-D-tartárico, (-)-D-tartarato dibutílico, (-)-D-tartarato di-t-butílico, (-)-D-tartarato diisopropílico, (-)-D-tartarato dimetílico ou (-)-D-tartarato dietílico e de que a oxidação é realizada na presença de uma base orgânica.

14. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o auxiliar quiral utilizado é bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N-morfolinamida) do ácido (+)-L-tartárico, bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (-)-D-tartárico ou bis-(N-morfolinamida) do ácido (-)-D-tartárico e de que a oxidação é realizada na presença de uma base orgânica.

15. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o auxiliar quiral utilizado é bis-(N,N-dimetilamida) do ácido (-)-D-tartárico, bis-(N-pirrolidinamida) do ácido (-)-D-tartárico ou bis-(N-morfolinamida) do ácido (-)-D-tartárico e de que o produto preparado pelo processo é (+)-pantoprazol.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTON (PPI) OPTICAMENTE PURO POSSUINDO UMA ESTRUTURA DE SULFINILA"**.

5 A presente invenção refere-se a um novo processo para a preparação de PPI opticamente puro, possuindo uma estrutura de sulfinila, utilizando um complexo quiral de zircônio ou um complexo quiral de háfnio.