



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 326 401**

⑫ Número de solicitud: 200703461

⑮ Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07C 315/02 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **28.12.2007**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **08.10.2009**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
08.10.2009

⑰ Solicitante/s: **LABORATORIOS VIÑAS S.A.**
Provença, 386
08025 Barcelona, ES

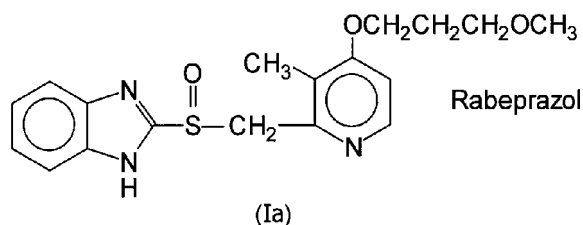
⑱ Inventor/es: **Buxadé Viñas, Antonio;**
Conchillo Teruel, Antonio y
Mola Soler, Carlos

⑲ Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

⑳ Título: **Procedimiento para fabricar 2-(((3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol.**

㉑ Resumen:

Procedimiento para fabricar 2-(((3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol. La invención se refiere a un procedimiento para fabricar 2-(((3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (Ia) útil como inhibidor de la secreción ácida gástrica o como agente antiulceroso, que consiste en la oxidación del correspondiente sulfuro con hipoclorito en medio básico y acuoso.



Rabeprazol

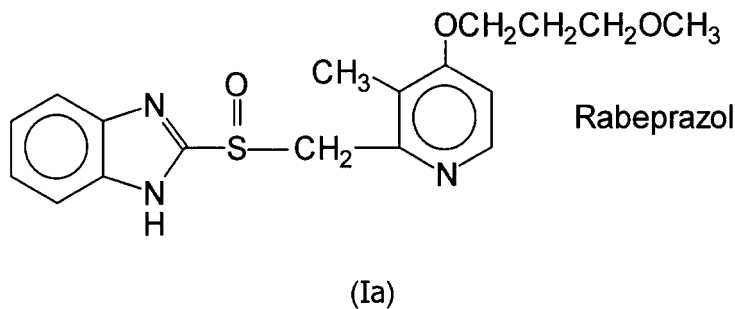
ES 2 326 401 A1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para fabricar 2-(((3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol.

5 **Campo de la invención**

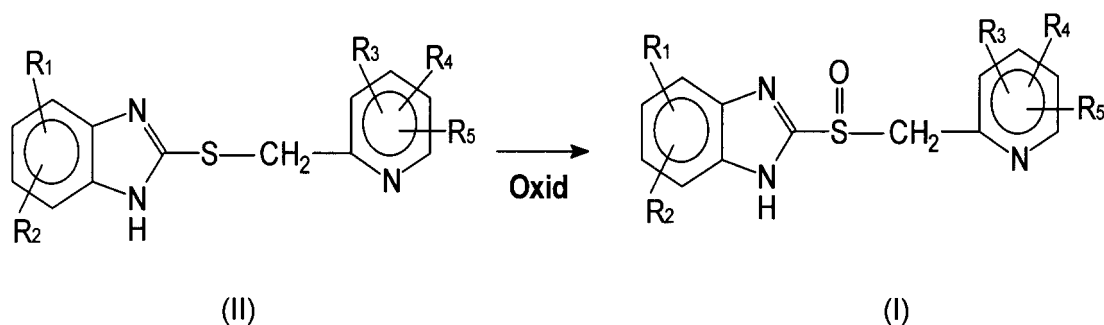
Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para fabricar industrialmente 2-(((3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (Rabeprazol) (Ia).



Este compuesto es útil como inhibidor de la secreción ácida o como agente antiulceroso.

25 **Estado de la técnica**

La preparación de piridilsulfinilbenzimidazoles a partir de los correspondientes piridiltiobenzimidazoles mediante oxidación, es una técnica bien conocida por el experto en el arte.



Para este tipo de oxidaciones se han utilizado gran variedad de agentes oxidantes, los cuales pueden agruparse en 4 grandes grupos: a) perácidos o sus sales (ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético, monoperoxiftalato de magnesio, perborato sódico, percarbonato sódico, monopersulfato potásico, etc), b) H₂O₂, Na₂O₂, peróxidos orgánicos (hidroperóxidos de t-butilo, hidroperóxido de cumeno), siendo catalizada la reacción por metales de transición como vanadio, molibdeno, titanio, tungsteno, selenio, etc. C) Derivados halogenados (Cl₂, Br₂, clorosuccinimida, dibromodimetilhidantoina, ClONa, IO₄Na, iodosobenceno, cloruro de sulfurilo, etc) y d) Ácidos o sales inorgánicas de valencia alta (permanganato potásico, dicromatos, etc). Los reactivos pertenecientes a los grupos a) y b) son los más usados generalmente, en especial el ácido m-cloroperbenzoico y el agua oxigenada.

Para la preparación en concreto de Rabeprazol se han utilizado los siguientes agentes oxidantes: ácido meta-cloroperbenzoico (EP 0268956, JP 11071370 y WO 03/008406), N-clorosuccinimida, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina, dicloroisocianurato de sodio o perborato de sodio/anhidrido acético solos o en presencia de acetilacetato de vanadio (EP 1300406), H₂O₂/molibdato amónico (ES 2171116 y EP 1270555) o peróxido de tert-butilo/acetilacetato de vanadio o monopersulfato potásico (WO 02/062786).

También se han mencionado otros agentes oxidantes como ClONa, BrONa, bromosuccinimida, etc. en las patentes anteriores, pero sin encontrarse metodías experimentales de cómo realizar tales oxidaciones.

El Rabeprazol también se ha preparado por sustitución del cloro del 2-(((3-metil-4-cloro-2-piridil)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol con 3-metoxipropanol/HNa/DMF (DMF=dimetilformamida).

El mayor inconveniente de las oxidaciones es la sobreoxidación a sulfona, N-óxido del sulfóxido y N-óxido de la sulfona, impurezas que luego son difíciles de eliminar.

Los reactivos anteriores producen todos sulfona, unos más que otros y también cantidades más pequeñas de N-óxido, siendo el N-óxido en algunos casos no detectable.

Los únicos reactivos que no producen sulfona son los derivados halogenos como N-clorosuccinimida, 1-3-dicloro-5-5-dimetilhidantoica o dicloroisocianurato de sodio, pero a su vez producen una nueva serie de impurezas, seguramente subproductos mono o polihalogenados.

Otros inconvenientes son (dependiendo del reactivo): reactivos caros (mCPB (m-cloroperoxibenzoico), peroxiftálico); reactivos potencialmente explosivos (H_2O_2 , mCPB); o reactivos tóxicos (sales de vanadio).

Para evitar muchos de estos inconvenientes se ha propuesto la ruta alternativa de la substitución del átomo de cloro del clorosulfóxido por 3-metoxipropanol en presencia de HNa/DMF. Pero la combinación de los reactivos HNa/DMF es potencialmente explosiva, incluso a temperatura ambiente (Chem. Eng. News, 60(28), 5, 60(37), 1 (1982)), lo que hace que no sea apta en vistas de una producción industrial.

La utilización de ClONa (lejía) para la obtención de Rabeprazol se ha mencionado (EP 0268956), pero sin que se den ningún tipo de detalles técnicos o experimentales. El ClONa y el mCPB se han utilizado en la preparación de Pantoprazol (EP 166287 y EP 0134400).

De lo expuesto anteriormente se deduce que persiste la necesidad de nuevos métodos para la obtención de Rabeprazol que proporcionen un producto suficientemente puro y utilizando reactivos baratos y fácilmente industrializables.

Sumario de la invención

Para solventar estos problemas se han realizado intensas investigaciones por los autores de la presente invención y han descubierto que la oxidación de la sal sódica del 2-(((3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil)metil)tio)-1H-benzimidazol (sulfuro precursor del Rabeprazol, IIa) con ClONa transcurre sin producción apreciable de impurezas (ya sean de sobreoxidación (sulfóxido o N-óxidos) o halogenación) si se realiza en agua o soluciones de hidróxidos alcalinos, como único disolvente y a temperatura baja. Sorprendentemente, las impurezas aumentan al disminuir la polaridad del disolvente utilizado, siendo elevados en disolventes orgánicos tales como el AcOEt o Cl_2CH_2 mientras que disolventes polares como el dimetilsulfóxido y la dimetilformamida inhiben la reacción. Mezclas de disolventes orgánicos (miscibles en agua), como los alcoholes de pH bajo o el acetonitrilo y agua dan proporciones intermedias de impurezas. Pero en agua sola es posible obtener crudos que permiten obtener Rabeprazol de riqueza superior al 99% con una sola cristalización, no superando las impurezas individuales el 0,1%. Esto permite cumplir fácilmente con los requisitos actuales de la industria farmacéutica, mientras que la oxidación con otros reactivos necesita de técnicas más caras o complejas, a la hora de purificar el crudo de reacción.

Ventajas adicionales son: reactivos baratos y fácilmente manipulables, reacción en medio básico, previniendo la degradación del Rabeprazol formado y residuos fácilmente eliminables (H_2O y ClNa).

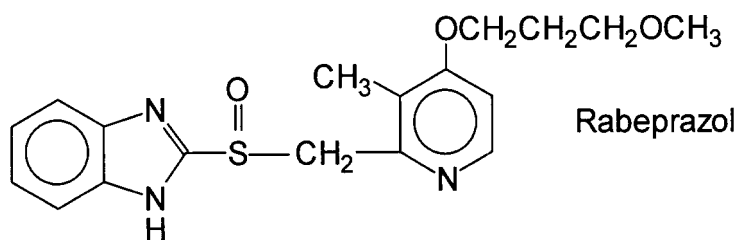
En la patente EP 02689956 se dice que el sulfuro precursor del Rabeprazol (IIa) puede ser oxidado con hipoclorito o hipobromito (aparte de ácido m-cloroperbenzoico y H_2O_2) pero no se detalla ningún procedimiento con hipoclorito, limitándose a describir la oxidación con ácido metaclorperbenzoico. En ningún punto se menciona alguna ventaja del hipoclorito sobre el ácido metaclorperbenzoico y mucho menos la combinación hipoclorito/agua o base acuosa.

En la patente EP 1300406 se nombran diversos agentes oxidantes que contienen cloro (N-clorosuccinimida, 1,3-dimetil-5, 5-hidantoina o dicloroisocianurato sódico, pero no el hipoclorito sódico. Por otra parte, en la parte experimental se detallan metódicas que utilizan mezclas de agua o bases acuosas mezcladas con disolventes orgánicos (miscibles o inmiscibles), lo que provoca un incremento de las impurezas de origen halogenado. En ningún ejemplo se utiliza agua o base acuosa sola (sin disolvente orgánico), ni en ningún lugar de la patente se indican las posibles ventajas de utilizar ClONa, agua o bases acuosas sin disolvente orgánico.

De lo dicho anteriormente, se deduce que la obtención del Rabeprazol por oxidación de la sal del sulfuro correspondiente con hipoclorito en medio acuoso-alcalino es un procedimiento nuevo y útil en vistas de una producción industrial de Rabeprazol, gracias a la pureza con que se obtiene y a la sencillez de los reactivos empleados.

Descripción detallada de unas formas de realización de la invención

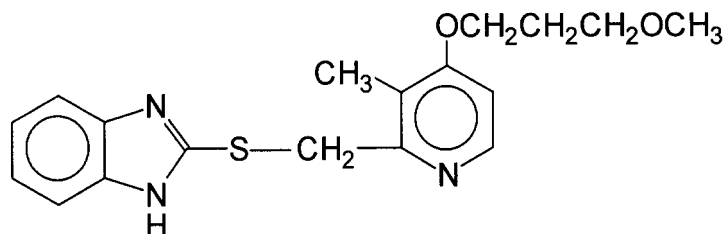
La presente invención es un método para producir Rabeprazol de fórmula (Ia)



Rabeprazol

(Ia)

el cual consiste en oxidar una sal del sulfuro precursor IIa con un hipoclorito alcalino en medio acuoso y en presencia de base alcalina acuosa a temperatura baja, preferiblemente a temperaturas inferiores a 5°C.



(IIa)

La sal del sulfuro IIa se sintetiza “*in situ*” por reacción con una base alcalina en solución acuosa, tal como los hidróxidos sódico, potásico, lítico o de cesio, hidróxido de calcio, de bario, etc, siendo preferible el hidróxido de sodio. La concentración del hidróxido puede variar del 0,1N al 10N, siendo preferible trabajar en el margen 1-2N.

Como agente oxidante se puede utilizar hipoclorito sódico del 10-15% de cloro útil, soluciones comerciales para limpieza (lejía) con un 5% aproximado de cloro útil, hipocloritos de potasio, de calcio (polvos blanqueadores), soluciones preparadas al momento pasando Cl₂ sobre NaOH 1-2N, etc.

La reacción puede realizarse a una temperatura de 30°C a -50°C, siendo preferible trabajar en el margen +5/-5°C.

La cantidad de agua puede oscilar entre 20 y 100 veces el peso del sulfuro a oxidar siendo preferible trabajar en el margen 50-70 veces el peso del sulfuro.

Acabada la reacción, se obtiene una solución de sal sódica del Rabeprazol en agua, pero para purificarla es mejor pasar al Rabeprazol libre, cristalizar y volver a formar la sal sódica por reacción con NaOH 1N. De ahí, se obtiene la sal sódica en forma de polvo mediante liofilización.

El 2-(((3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil)metil)tio)-1H-benzimidazol (IIa), sulfuro precursor del Rabeprazol es un producto conocido (EP 0268956), (WO 01/79194), pero puede ser preparado con mejores rendimientos y utilizando reactivos menos peligrosos según la metodología que se describe más adelante, partiendo del 2-(((4-cloro-3-metil)-2-piridil)metil)tio-1H-benzimidazol y por reacción con 3-metoxipropanol/NaOH)DMSO (DMSO=dimetilsulfóxido).

Ejemplos

Preparación 1

Síntesis del 2-(((3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil)metil)tio)-1H-benzimidazol (IIa)

Una mezcla de 30 g (0,1 mol) de 2-(((4-cloro-3-metil-2-piridil)metil)tio)-1H-benzimidazol, 30 g de 3-metoxipropanol (0,33 mol) y 11 g de CO₃Na₂ anhidro (0,1 mol) en 180 ml de DMSO se calienta a 120°C y cuando la mezcla llega a esta temperatura se añaden 10 g (0,25 mol) de NaOH en pellets.

Se mantiene la temperatura y la reacción se controla por HPLC (Kromosil C₁₈ 5 micras, H₂O/CH₃CN 65/35 a pH 6 y 285 λ), hasta que la concentración clorosulfuro se reduce por debajo del 1%.

ES 2 326 401 A1

Entonces se diluye con 1200 ml de agua y se extrae con Cl_2CH_2 (200 y 100 ml) y la fase orgánica se seca con SO_4Mg y se filtra.

La solución se puede cromatografiar directamente por silicagel, eluyendo con acetonitrilo o bien, se puede purificar por concentración y cristalización varias veces en acetonitrilo o acetato de etilo o acetona obteniéndose 21,6 g (61%) de cristales blancos.

Preparación 2

Síntesis de la sal sódica del 2-(((3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol (Ia)

A una solución de 24 kg de NaOH en 600 l de agua se añaden 10 kg (29,15 mol) de 2-(((3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil)metil)tio)-1H-benzimidazol (IIa) y se calienta hasta disolución completa.

Una vez disuelto se enfría hasta que la temperatura se mantenga en el intervalo $+2/-5^\circ\text{C}$ y entonces se añaden 80-100 l de solución de hipoclorito sódico con un 5% de cloro activo, a una velocidad de 1 litro cada 30-60 segundos.

Se analiza por HPLC (Kromosil C_{18} 5 micras $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 65/35 a pH 6 y 285 λ) una vez se han añadido 50 l y luego por cada 10 l siguientes. Se va añadiendo ClONa hasta que la cantidad de sulfuro de partida es inferior al 1%.

Entonces se añaden 1 kg de $\text{S}_2\text{O}_4\text{Na}_2$ para reducir los restos de ClONa no reaccionado y se extrae con 250 l de Cl_2CH_2 . La fase acuosa se neutraliza con CO_3HNa hasta pH 11, se añaden 2,5 kg de C activo, se agita durante 10 minutos y se filtra por celite.

Se añaden 250 l de Cl_2CH_2 a la fase acuosa, se agita y se añade CO_3HNa hasta pH 9,8. Se decanta la fase de Cl_2CH_2 y la fase acuosa se vuelve a extraer con 150 l de Cl_2CH_2 .

Las fases de Cl_2CH_2 se reúnen, se secan sobre SO_4Mg , se filtran y se concentran.

El crudo marrón obtenido se cristaliza de acetona a -5°C , sembrando con algo de Rabeprazol puro.

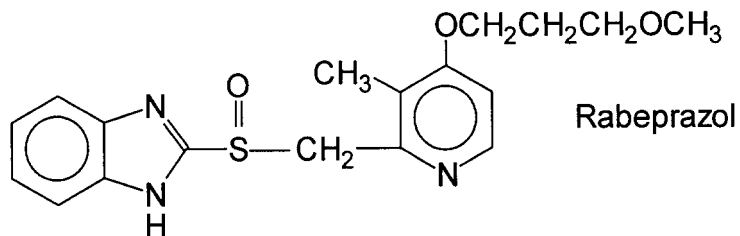
Los cristales blancos formados se filtran, se lavan con acetona fría y se secan.

Los cristales obtenidos se disuelven en 25 l de agua y 0,95 kg de NaOH del 98% y se agita hasta disolución completa.

Entonces se liofiliza la disolución obteniéndose 8,9 kg de sal sódica blanca.

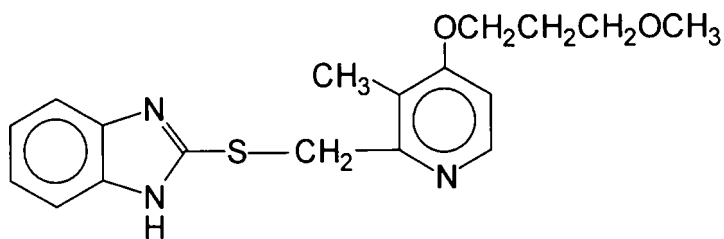
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para obtener 2-(((3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil)metil)sulfinil)-1H-benzimidazol de fórmula Ia:



(Ia)

que consiste en oxidar la sal, preferentemente la sal sódica, del 2-(((3-metil-4-(3-metoxipropoxi)-2-piridil)metil)tio)-1H-benzimidazol de fórmula IIa:



(IIa)

con una solución de hipoclorito en medio básico y acuoso.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 en que el hipoclorito usado es el hipoclorito sódico.

3. Un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2 según el cual la reacción se realiza a una temperatura inferior a +5°C.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 326 401

⑫ Nº de solicitud: 200703461

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 28.12.2007

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: C07D 401/12 (2006.01)
C07C 315/02 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2006117802 A2 (CIPLA LIMITED) 09.11.2006, página 4, párrafo 6; página 5, párrafo 1; página 9, ejemplo 3.	1-3
X	WO 2007026188 A1 (WOCKHARDT LIMITED) 08.03.2007, página 2, párrafo 6; página 3, párrafo 1; página 4, párrafo 2; página 6, ejemplo 1.	1-3
X	US 20050075370 A1 (VIVIANA BRAUDE, K. et al.) 07.04.2005, página 9, ejemplo 5; página 11, reivindicaciones 1,6,11,12.	1-3

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
22.09.2009

Examinador
N. Martín Laso

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, C07C

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, NPL, XPESP, CAS.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.09.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SÍ
	Reivindicaciones 1-3	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SÍ
	Reivindicaciones 1-3	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2006/117802 A2	09-11-2006
D02	WO 2007/026188 A1	08-03-2007
D03	US 2005/0075370 A1	07-04-2005

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a un procedimiento para la obtención de rabeprazol mediante una oxidación con hipoclorito sódico en medio acuoso del benzimidazol-sulfuro precursor.

El documento D01 divulga un procedimiento para la preparación de rabeprazol sódico mediante la oxidación del benzimidazol-sulfuro con hipoclorito sódico, en presencia de hidróxido sódico y utilizando agua como disolvente. La reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 5 y 8°C (página 9, ejemplo 3), pudiéndose realizar igualmente en el intervalo de 0-20°C (página 4, párrafo 6; página 5, párrafo 1).

El documento D02 divulga un método de preparación de derivados de benzimidazol entre los que se encuentra rabeprazol. Dichos compuestos se preparan mediante una oxidación de los correspondientes benzimidazoles-sulfuro con hipoclorito sódico, en presencia de un alcali y utilizando como disolventes haloalcanos acuosos (mezclas de diclorometano-agua). La reacción transcurre a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C (página 2, párrafo 6; página 3, párrafo 1; página 4, párrafo 2; página 6, ejemplo 1).

El documento D03 divulga un procedimiento de preparación de benzimidazol-sulfóxidos entre los que se encuentran rabeprazol. Los benzimidazol-sulfóxidos se preparan mediante adición de una solución de hipoclorito sódico e hidróxido sódico en agua sobre los benzimidazol-sulfuros disueltos en acetonitrilo. La reacción transcurre a temperaturas de 5°C o inferior (página 9, ejemplo 5; página 11, reivindicaciones 1, 6, 11 y 12).

Por tanto, el objeto de la invención tal y como se define en las reivindicaciones 1-3 de la solicitud, no presenta novedad respecto a lo divulgado en los documentos D01-D03 considerados por separado (Art. 6.1 LP 11/1986).