



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0614039-4 A2**

(22) Data de Depósito: 26/07/2006
(43) Data da Publicação: 09/03/2011
(RPI 2096)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 213/69
C07D 401/12
A61P 1/04
A61K 31/4439
C07D 471/04

(54) Título: **INIBIDORES ISOTOPICAMENTE SUBSTITUÍDOS DA BOMBA DE PRÓTONS**

(30) Prioridade Unionista: 26/07/2005 EP 05 106 868.2

(73) Titular(es): NYCOMED GMBH

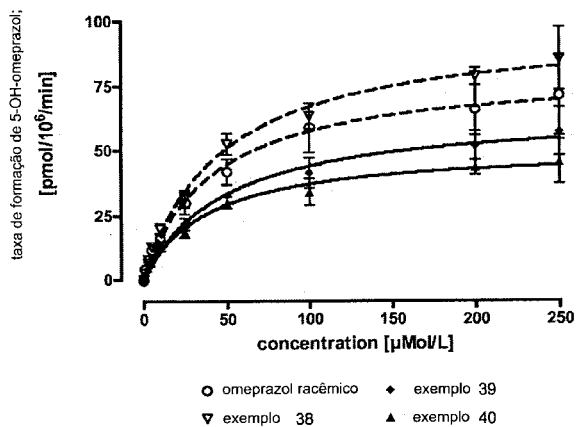
(72) Inventor(es): Bernd Müller, Bernhard Kohl, Dieter Haag, Felix Huth, Karl Zech, Michael David, Oliver Von Richter, Wolfgang-Alexander Simon

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006064666 de 26/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/012650 de 01/02/2007

(57) Resumo: INIBIDORES ISOTOPICAMENTE SUBSTITUÍDOS DA BOMBA DE PRÓTONS. A presente invenção refere-se a benzimidazóis de fórmula (1) e a composições farmacêuticas compreendendo estes compostos, e ainda a intermediários de fórmula (2 e 3).



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES ISOTOPICAMENTE SUBSTITUÍDOS DA BOMBA DE PRÓTONS".

Matéria da Invenção

A presente invenção refere-se a inibidores isotopicamente substitu-
5 tituídos da bomba de prótons e a seus enantiômeros (R) e (S). Estes com-
postos podem ser usados na indústria farmacêutica para preparar composi-
ções farmacêuticas.

Antecedentes da Invenção

Devido a sua ação inibitória de H^+/K^+ -ATPase, piridin-2-
10 ilmetilsulfínil-1H-benzimidazóis, tais como aqueles conhecidos, por exemplo,
pelos documentos EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726, EP-A-
0254588 e EP-A-0268956 são de importância considerável na terapia de
distúrbios associados a uma secreção aumentada de ácido gástrico.

Exemplos de compostos ativos desse grupo que se encontram
15 comercialmente disponíveis ou em desenvolvimento clínico são 5-metóxi-2-
[[4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metilsulfínil]-1H-benzimidazol (INN: omepra-
zol), (S)-5-metóxi-2-[[4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil]metilsulfínil]-1H-benzi-
dazol (INN: esomeprazol), 5-difluormetóxi-2-[[3,4-dimetóxi-2-piridinil] metil-
sulfínil]-1H-benzimidazol (INN: pantoprazol), 2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoretóxi)-
20 2-piridinil]metilsulfínil]-1H-benzimidazol (INN: lansoprazol), 2-[[4-(3-meto-
xipropóxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfínil]-1H-benzimidazol (INN: rabeprazol) e
5-metóxi-2-[[4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridilmetil)sulfínil]-1H-imidazo[4,5-b]piri-
dina (INN: tenatoprazol).

Os derivados sulfínílicos mencionados acima também são, devi-
25 do ao seu mecanismo de ação, chamados de inibidores da bomba de pró-
tons ou, de forma abreviada, PPI.

Descrição da Técnica Relacionada

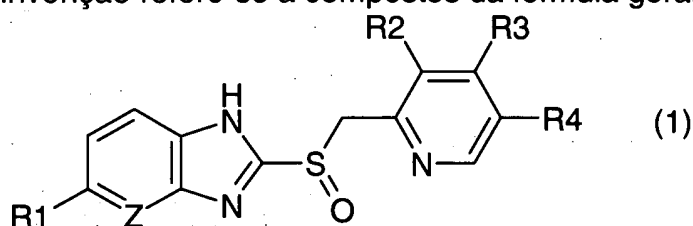
A Patente US 6.818.200 descreve compostos e antibióticos de
dihidropiridina onde pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por
30 um átomo de deutério. Os compostos deuterados são obtidos pela reação da
forma H com misturas de óxido de deutério e um catalisador adequado em
vasos vedados em condições de reação drásticas, isto é, a temperaturas

elevadas (60 - 80°C) e por tempos de reação prolongados (até 190 horas). Ela descreve ainda uma certa influência sobre as propriedades farmacológicas desses compostos devido à troca de H/D.

Descrição da Invenção

5 Foi agora surpreendentemente descoberto que compostos isotopicamente substituídos descritos detalhadamente abaixo influem significativamente a inibição da secreção de ácidos.

A invenção refere-se a compostos da fórmula geral 1



onde

- 10 R1 é hidrogênio ou 1-4C-alcóxi
 R2 é 1-4C-alquila ou 1-4C-alcóxi
 R3 é 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi ou 2-8C-alcoxi-alcóxi
 R4 é hidrogênio ou 1-4C-alquila
 Z é C-H ou N

15 e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos, de preferência hidratos, e solvatos, de preferência hidratos dos sais dos mesmos, onde pelo menos um átomo de hidrogênio de R1, R2, R3, R4 ou qualquer combinação de R1, R2, R3 e R4 é substituído por um átomo de deutério.

20 1-4C-Alquila representa grupos alquila de cadeia reta ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos que podem ser mencionados são os grupo butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, propila, isopropila, etila e, de preferência, o grupo metil.

25 1-4C-Alcóxi representa um grupo que além do oxigênio contém um dos grupos 1-4C-alquila mencionados acima ou grupos 1-4C-alquila fluorados. Exemplos de grupos 1-4C-alquila que podem ser mencionados são os grupos butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, propóxi, isopropóxi, etóxi e, de preferência, o grupo metóxi. Exemplos de grupos 1-4C-alquila fluorados são 2,2,3,3,3-pentafluorpropila, 2,2,3,3-tetrafluorpropila, 1-(trifluormetil)-

2,2,2-trifluoretila, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutila e, de preferência, 2,2,2-trifluoretila e difluormetil.

2-8C-Alcoxialcóxi representa um grupo que além do átomo de oxigênio contém um alquileo interno que contém grupos 1-4C alquileo e um grupo alquila terminal que contém grupos 1-4C alquila e estão conectados por um átomo de oxigênio ao grupo alquileo interno. Exemplos são metoximetóxi, metoxietóxi, etoximetóxi, etoxipropóxi, etoxiisopropóxi, isopropoximetóxi, propoximetóxi, metoxibutóxi, metoxiisobutóxi, propoxietóxi, isopropoxietóxi, propoxipropóxi, isopropoxiisopropóxi, isopropoxipropóxi, propoxiisopropóxi, etoxibutóxi, etoxiisobutóxi, etóxi-sec-butóxi, etóxi-terc-butóxi e de preferência metoxipropóxi.

De acordo com a invenção, dentro do significado de sais estão incluídos todos os sais com bases inorgânicas e orgânicas, em particular os sais com metais alcalinos, tais como os sais de lítio, sódio e potássio, ou os sais com metais alcalinos-terrosos, tais como os sais de magnésio e cálcio, mas também outros sais farmacologicamente compatíveis, tais como, por exemplo, os sais de alumínio ou os sais de zinco. Particularmente preferidos são os sais de sódio e os sais de magnésio.

Sais farmacologicamente incompatíveis, que podem ser obtidos no início, por exemplo, como produtos de processo na produção dos compostos de acordo com a invenção em escala industrial, que também estão dentro do escopo da invenção, são - para a produção de composições farmacêuticas - convertidos nos sais farmacologicamente toleráveis por processos conhecidos pelo versado na técnica.

O versado na técnica sabe que os compostos de acordo com a invenção e seus sais, se, por exemplo, eles forem isolados na forma cristalina, podem conter várias quantidades de solventes. A invenção portanto também compreende todos os solvatos e em particular todos os hidratos dos compostos da fórmula 1, e também todos os solvatos e em particular todos os hidratos dos sais dos composto da fórmula 1. Dentro do significado de solvatos estão incluídos todos os solventes farmacêuticamente aceitáveis que resultam em tais solvatos.

Quanto à nomenclatura dos compostos de acordo com a invenção os termos "deutero" ou "deutério" indicam um átomo de deutério ($[^2\text{H}]$). Igualmente, os prefixos "bis" ou "di" e "tri" ou "tris", respectivamente indicam a ocorrência de dois ou três, por exemplo átomos de deutério em um grupo específico, isto é, 1,1-dideutério-2,2,2-trifluoretóxi ou trideuteriometóxi .

Preferidos dentro do escopo da invenção estão compostos de fórmula 1 onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R3 é substituído por um átomo de deutério e R3 é um grupo 1-2C alcóxi ou um grupo 2-5C-alcoxialcóxi.

São preferidos compostos de fórmula 1 onde R2 é um grupo 1-4C alquila e R3 é um grupo 2-8C-alcoxialcóxi, onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R2, R3 ou R2 e R3 é substituído por um átomo de deutério.

São preferidos compostos de fórmula 1 onde R1 é um grupo 1-4C alcóxi, R2 e R4 são um grupo 1-4C alquila e R3 é um grupo 1-4C-alcóxi, onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R1, R3, R4 ou qualquer combinação de R1, R3 e R4 é substituído por um átomo de deutério.

Também são preferidos compostos de fórmula 1 onde R1 é hidrogênio, metóxi ou difluormetóxi, R2 é metila ou metóxi, R3 é metóxi, 2,2,2-trifluoretóxi ou metoxipropóxi, R4 é hidrogênio ou metila e onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R3 é substituído por um átomo de deutério.

São preferidos outros compostos de fórmula 1 onde R2 é metila, R3 é metoxipropóxi e Z é C-H, onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R2, R3 ou R2 e R3 é substituído por um átomo de deutério.

São preferidos outros compostos de fórmula 1 onde R1 é metóxi, R2 e R4 são metila e R3 é metóxi, onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R1, R3, R4 ou qualquer combinação de R1, R3 e R4 é substituído por um átomo de deutério. Combinações possíveis são R1 e R3, R1 e R4, R3 e R4, R1 e R3 e R4.

Também são preferidos compostos de fórmula 1 onde R1 é metóxi, R2 é metila, R3 é metóxi, R4 é metila ou onde R1 é hidrogênio, R2 é metila, R3 é 2,2,2-trifluoretóxi ou metoxipropóxi, R4 é hidrogênio ou onde R

é difluormetóxi, R2 é metóxi, R3 é metóxi, R4 é hidrogênio e onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R3 é substituído por um átomo de deutério.

5 Também são preferidos outros compostos de fórmula 1 onde R1 é metóxi, R2 é metila, R3 é metóxi, R4 é metila ou onde R1 é hidrogênio, R2 é metila, R3 é 2,2,2-trifluoretóxi ou metoxipropóxi, R4 é hidrogênio ou onde R1 é difluormetóxi, R2 é metóxi, R3 é metóxi, R4 é hidrogênio e onde pelo menos dois dos átomos de hidrogênio de R3 são substituídos por um átomo de deutério.

10 Mais preferidos são compostos de fórmula 1 onde R2 é um grupo 1-4C alquila e R3 é um grupo 2-8C-alcoialcóxi, onde todos os átomos de hidrogênio de R2, R3 ou R2 e R3 são substituídos por átomos de deutério.

Mais preferidos são compostos de fórmula 1 onde R1 é um grupo 1-4C alcóxi, R2 e R4 são um grupo 1-4C alquila e R3 é um grupo 1-4C-
15 alcóxi, onde todos os átomos de hidrogênio de R1, R3, R4 ou qualquer combinação de R1, R3 e R4 são substituídos por átomos de deutério. Combinações possíveis são R1 e R3, R1 e R4, R3 e R4, R1 e R3 e R4.

Mais preferidos são compostos de fórmula 1 onde todos os átomos de hidrogênio de R3 são substituídos por átomos de deutério e onde R3
20 é metóxi, 2,2,2-trifluoretóxi ou metoxipropóxi.

Mais preferidos são outros compostos de fórmula 1 onde R2 é metila, R3 é metoxipropóxi e Z é C-H, onde todos os átomos de hidrogênio de R2, R3 ou R2 e R3 são substituídos por átomos de deutério.

Mais preferidos são outros compostos de fórmula 1 onde R1 é
25 metóxi, R2 e R4 são metila e R3 é metóxi, onde todos os átomos de hidrogênio de R1, R3, R4 ou qualquer combinação de R1, R3 e R4 são substituídos por átomos de deutério. Combinações possíveis são R1 e R3, R1 e R4, R3 e R4, R1 e R3 e R4.

Mais preferidos são também compostos de fórmula 1 onde R1 é
30 hidrogênio, metóxi ou difluormetóxi, R2 é metila ou metóxi, R3 é metóxi, 2,2,2-trifluoretóxi ou metoxipropóxi, R4 é hidrogênio ou metila e onde todos os átomos de hidrogênio de R3 são substituídos por átomos de deutério.

Mais preferidos são também compostos de fórmula 1 onde R1 é metóxi, R2 é metila, R3 é metóxi, R4 é metila ou onde R1 é hidrogênio, R2 é metila, R3 é 2,2,2-trifluoretóxi ou metoxipropóxi, R4 é hidrogênio ou onde R1 é difluormetóxi, R2 é metóxi, R3 é metóxi, R4 é hidrogênio e onde todos os átomos de hidrogênio de R3 são substituídos por átomos de deutério.

Mais preferidos são os compostos 5-metóxi-2-[(4-trideuteriometóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 5-metóxi-2-[(4-dideuteriometóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 5-trideuteriometóxi-2-[(4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 5-trideuteriometóxi-2-[(4-trideuteriometóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 5-trideuteriometóxi-2-[(4-dideuteriometóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 5-metóxi-2-[(3-metil-4-trideuteriometóxi-5-trideuteriometil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 5-trideuteriometóxi-2-[(3-metil-4-trideuteriometóxi-5-trideuteriometil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 2-[3-metil-4-(1,1-dideutério-2,2,2-trifluoretóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-dideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 5-difluormetóxi-2-[(3-trideuteriometóxi-4-metóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 5-difluormetóxi-2-[(3-dideuteriometóxi-4-metóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 5-difluormetóxi-2-[(3,4-bis(trideuteriometóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 5-difluormetóxi-2-[(3,4-bis(dideuteriometóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 2-[[4-(3-trideuteriometoxihexadeuteriopropóxi)-3-metilpiridin-2-il]metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 2-[[4-(3-trideuteriometoxihexadeuteriopropóxi)-3-trideuteriometilpiridin-2-il]metilsulfinil]-1H-benzimidazol, 5-metóxi-2-[(4-trideuteriometóxi-3,5-dimetil-2-piridilmetil)sulfinil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina, 5-trideuteriometóxi-2-[(4-trideuteriometóxi-3,5-dimetil-2-piridilmetil)sulfinil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina, 5-metóxi-2-[(3-metil-4-trideuteriometóxi-5-trideuteriometil-2-piridilmetil)sulfinil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina ou 5-trideuteriometóxi-2-[(3-metil-4-trideuteriometóxi-5-trideuteriometil-2-piridilmetil)sulfinil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina.

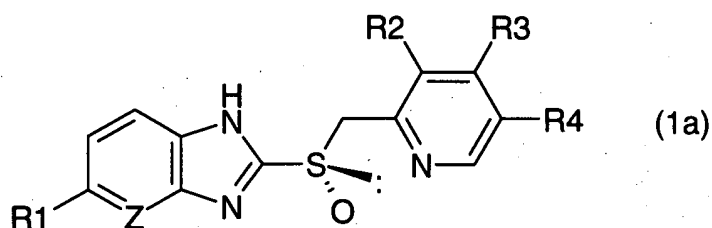
De acordo com a invenção, o termo "átomo de hidrogênio substi-

tuído por um átomo de deutério" deve ser considerado como definindo um grau de deuteração de pelo menos 80% do material bruto, onde todos esses átomos de hidrogênio correspondentemente mencionados são substituídos por átomos de deutério. Por exemplo, se o substituinte R2 ou R3 refere-se a um grupo metóxi com os três "átomos de hidrogênio substituídos por um átomo de deutério" entende-se de acordo com a definição acima que pelo menos 80% de todos os grupos metóxi R2 ou R3 no material bruto são -OCD₃. O que falta para completar 100% inclui -OCHD₂, -OCH₂D ou -OCH₃.

É preferível um grau de deuteração de pelo menos 90% para o átomo de hidrogênio específico no material bruto, o que quer dizer que pelo menos 90% dos átomos de hidrogênio substituídos devem ser átomos de deutério. Mais preferível e um grau de deuteração de pelo menos 92% para o átomo de hidrogênio específico no material bruto. Ainda mais preferível e um grau de deuteração de pelo menos 94% para o átomo de hidrogênio específico no material bruto e mais preferível ainda é um grau de deuteração de pelo menos 96% para o átomo de hidrogênio específico no material bruto.

Os compostos de acordo com a invenção são compostos quirais. A invenção refere-se portanto aos racematos assim como aos enantiômeros e misturas dos mesmos em qualquer proporção desejada. Tendo em vista o fato de que, do ponto de vista médico, pode ser vantajoso que certos compostos quirais sejam administrados na forma de um ou de outro enantiômero, uma matéria preferida da invenção é constituída pelos enantiômeros dos compostos de fórmula 1, os enantiômeros sendo de preferência substancialmente livres do respectivo outro enantiômero com configuração oposta.

Por conseguinte, de um lado são particularmente preferidos os compostos com a configuração (S) da fórmula geral 1a

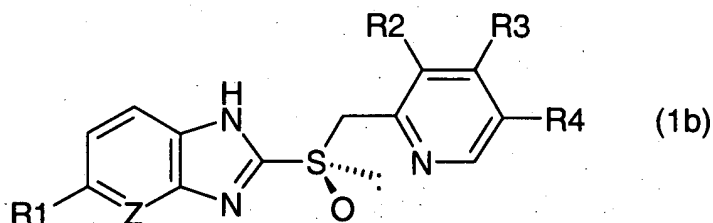


onde R1, R2, R3, R4 e Z têm os significados dados acima.

Compostos particularmente preferidos com configuração (S)

dentro do escopo da invenção são os compostos (S)-5-metóxi-2-[(4-tri-
 deuteriometóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, (S)-5-tri-
 deuteriometóxi-2-[(4-trideuteriometóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-
 benzimidazol, (S)-5-metóxi-2-[(4-dideuteriometóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil-
 5 sulfilil]-1H-benzimidazol, (S)-5-trideuteriometóxi-2-[(4-dideuteriometóxi-3,5-
 dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, (S)-5-trideuteriometóxi-2-[(4-
 metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol, (S)-5-metóxi-2-
 [(3-metil-4-trideuteriometóxi-5-trideuteriometil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-ben-
 zimidazol, (S)-5-trideuteriometóxi-2-[(3-metil-4-trideuteriometóxi-5-trideuterio-
 10 metil-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol ou (S)-5-difluormetóxi-2-[(3-me-
 tóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridilmetil)sulfinil]-1H-benzimidazol, (S)-5-difluor-
 metóxi-2-[(3-metóxi-4-dideuteriometóxi-2-piridilmetil)sulfinil]-1H-benzimidazol
 e os solvatos, de preferência hidratos destes compostos, os sais destes
 compostos e os solvatos, de preferência hidratos dos sais destes compos-
 15 tos.

Por outro lado são particularmente preferidos os compostos com
 a configuração (R) da fórmula geral 1b



onde R1, R2, R3, R4 e Z têm os significados dados acima.

Um composto particularmente preferido com a configuração (R)
 20 dentro do escopo da invenção é o composto (R)-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-
 4-trideuteriometóxi-2-piridilmetil)sulfinil]-1H-benzimidazol, (R)-5-difluormetó-
 xi-2-[(3-metóxi-4-dideuterometóxi-2-piridilmetil)sulfinil]-1H-benzimidazol e os
 solvatos, de preferência hidratos destes compostos, os sais destes compos-
 tos e os solvatos, de preferência hidratos dos sais destes compostos.

25 A separação dos compostos de fórmula 1 nos enantiômeros po-
 de ser efetuada de acordo com vários processos, por exemplo como aquele
 descrito no pedido de patente internacional WO92/08716 ou por cromatogra-
 fia de coluna. Alternativamente, os compostos de fórmulas 1a e 1b podem

ser obtidos por oxidação quiral dos sulfetos da maneira descrita nos pedidos de patente internacional WO96/02535 ou WO 2004/052881.

Os sais dos compostos de fórmulas 1, 1a e 1b são preparados por processos conhecidos per se por reação dos compostos de fórmulas 1, 1a, e 1b, que podem ser considerados como ácidos fracos, com bases adequados, por exemplo com hidróxidos ou alcóxidos de metal alcalino, tais como hidróxido de sódio ou metóxido de sódio, ou com alcóxidos de metal alcalino-terroso, tais como metóxido de magnésio. Como um exemplo, os sais de magnésio dos compostos de fórmulas 1, 1a e 1b, que - além dos sais de sódio - são os sais preferidos, são preparados de maneira conhecida per se por reação de compostos de fórmulas 1, 1a e 1b com uma base de magnésio, por exemplo um alcóxido de magnésio, ou a partir de um sal facilmente solúvel de um composto de fórmulas 1, 1a e 1b (por exemplo de um sal de sódio) usando um sal de magnésio em água ou em misturas de água com solventes orgânicos polares (por exemplo álcoois, de preferência metanol, etanol ou isopropanol, ou cetonas, de preferência acetona).

De acordo com a invenção, o termo "compostos com configuração (S)" inclui "compostos com configuração (S) sendo substancialmente livres de compostos com configuração (R)".

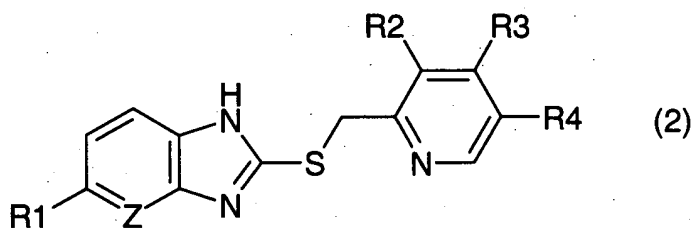
"Substancialmente livre" no contexto da invenção significa que os compostos com configuração (S) e/ou seus sais, solvatos ou solvatos de sais contêm menos de 10% em peso de compostos com configuração (R) e/ou seus sais, solvatos ou solvatos de sais. De preferência, "substancialmente livre" significa que os compostos com configuração (S) e/ou seus sais, solvatos ou solvatos de sais contêm menos de 5% em peso de compostos com configuração (R) e/ou seus sais, solvatos ou solvatos de sais. Mais preferivelmente, "substancialmente livre" significa que os compostos com configuração (S) e/ou seus sais, solvatos ou solvatos de sais contêm menos de 2% em peso de compostos com configuração (R) e/ou seus sais, solvatos ou solvatos de sais. Na modalidade mais preferida, "substancialmente livre" significa que os compostos com configuração (S) e/ou seus sais, solvatos ou solvatos de sais contêm menos de 1% em peso de com-

postos com configuração (R) e/ou seus sais, solvatos ou solvatos de sais.

De acordo com a invenção, o termo "compostos com configuração (R)" inclui "compostos com configuração (R) sendo substancialmente livres de compostos com configuração (S).

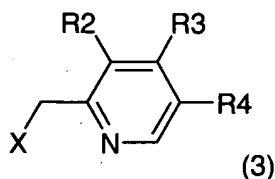
- 5 "Substancialmente livre" no contexto da invenção significa que os compostos com configuração (R) e/ou seus sais, solvatos ou solvatos de sais contêm menos de 10% em peso de compostos com configuração (S) e/ou seus sais, solvatos ou solvatos de sais. De preferência, "substancialmente livre" significa que os compostos com configuração (R) e/ou seus
- 10 sais, solvatos ou solvatos de sais contêm menos de 5% em peso de compostos com configuração (S) e/ou seus sais, solvatos ou solvatos de sais. Mais preferivelmente, "substancialmente livre" significa que os compostos com configuração (R) e/ou seus sais, solvatos ou solvatos de sais contêm
- 15 menos de 2% em peso de compostos com configuração (S) e/ou seus sais, solvatos ou solvatos de sais. Na modalidade mais preferida, "substancialmente livre" significa que os compostos com configuração (R) e/ou seus sais, solvatos ou solvatos de sais contêm menos de 1% em peso de compostos com configuração (S) e/ou seus sais, solvatos ou solvatos de sais.

20 Uma matéria adicional da invenção é constituída pelos compostos de fórmula 2



- onde R1, R2, R3, R4 e Z têm os significados dados acima e onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R1, R2, R3, R4 ou qualquer combinação de R1, R2, R3 e R4 é substituído por um átomo de deutério, e seus sais, tais como o cloridrato, o sulfato, o fosfato ou outros sais com ácidos, e seus
- 25 solvatos. Estes compostos podem ser usados para a produção de compostos de fórmula geral 1, 1a ou 1b. Os compostos de fórmula 2 são adequados especialmente como material de partida para uma reação de oxidação resultando em compostos de acordo com as fórmulas 1, 1a ou 1b.

Um outro aspecto da invenção são compostos de fórmula 3



onde X é um halogênio ou um derivado ativado de um álcool e R2, R3 e R4 têm os significados dados acima e onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R2, R3 e/ou R4 é substituído por um átomo de deutério.

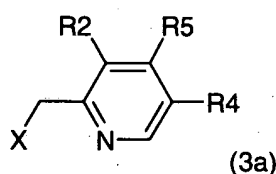
5 São preferidos compostos de fórmula 3 onde R2 é metila ou metóxi, R3 é metóxi, 2,2,2-trifluoretóxi ou metoxipropóxi, R4 é hidrogênio ou metila e onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R3 é substituído por átomos de deutério.

10 Mais preferidos são compostos de fórmula 3 onde R2 é metila, R3 é metóxi, R4 é metila ou R2 é metóxi, R3 é metóxi, R4 é hidrogênio ou R2 é metila, R3 é 2,2,2-trifluoretóxi ou metoxipropóxi, R4 é hidrogênio e onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R3 é substituído por átomos de deutério.

15 Também mais preferidos são compostos de fórmula 3 onde R2 é metila, R3 é metóxi, R4 é metila ou R2 é metóxi, R3 é metóxi, R4 é hidrogênio ou R2 é metila, R3 é 2,2,2-trifluoretóxi ou metoxipropóxi, R4 é hidrogênio e onde pelo menos dois ou todos os átomos de hidrogênio de R3 são substituídos por átomos de deutério.

20 Para a finalidade da invenção, halogênio é iodo, bromo, cloro e flúor. De preferência X é cloro. Um derivado ativado de um álcool é um grupo alquilsulfonato, por exemplo mesilato ou um grupo arilsulfonato, por exemplo tosilato ou besilato, ou um grupo perfluoralcanossulfonato, por exemplo trifluormetanossulfonato.

25 Relacionado a um composto de fórmula 3 e portanto um aspecto da invenção é um composto de fórmula 3a



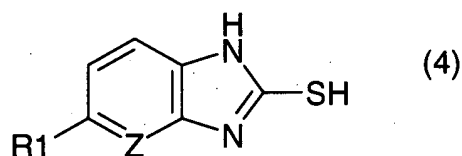
onde X, R2 e R4 têm os significados dados acima, R5 sendo cloro ou nitro e

onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R2 e/ou R4 é substituído por um átomo de deutério.

São preferidos compostos de fórmula 3a onde R2 é metila ou metóxi, R4 é hidrogênio ou metila e onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R2 e/ou R4 é substituído por átomos de deutério.

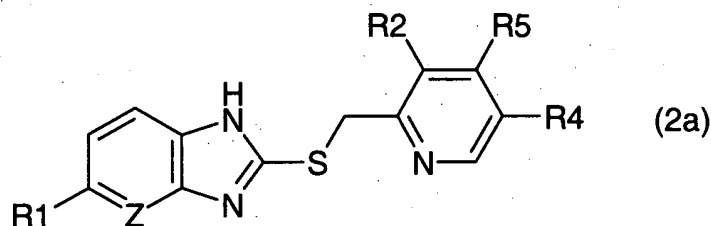
Mais preferidos são compostos de fórmula 3a onde R2 e R4 são metila e onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R2 e/ou R4 é substituído por átomos de deutério.

Os compostos de fórmula 3 podem ser usados para a produção de compostos de fórmula 1, 1a ou 1b. De preferência o átomo de nitrogênio do composto de fórmula 3 é primeiro quaternizado e em seguida reagido com compostos de fórmula 4



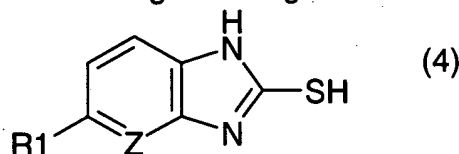
onde R1 e Z têm o significado dado acima, fornecendo assim os compostos de fórmula 2 descritos acima.

Os compostos de fórmula 3a podem ser usados para a produção de compostos de fórmula 2a.



onde R1, R2, R5, R4 e Z têm os significados dados acima e onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R1, R2, R4 ou qualquer combinação de R1, R2 e R4 é substituído por um átomo de deutério.

De preferência o átomo de nitrogênio do composto de fórmula 3a é primeiro quaternizado e em seguida reagido com compostos de fórmula 4

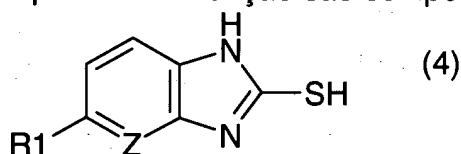


onde R1 e Z têm o significado dado acima, fornecendo assim os compostos

de fórmula 2a descritos acima.

Os compostos de fórmula 2a podem ser usados para a produção de compostos de fórmula 2 substituindo-se o resíduo R5 por um resíduo R3, ambos tendo os significados descritos acima. Com a condição de que nenhum dos hidrogênios de R1, R2 ou R4 seja substituído por um átomo de deutério, pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R3 é substituído por um átomo de deutério.

Um outro aspecto da invenção são compostos de fórmula 4



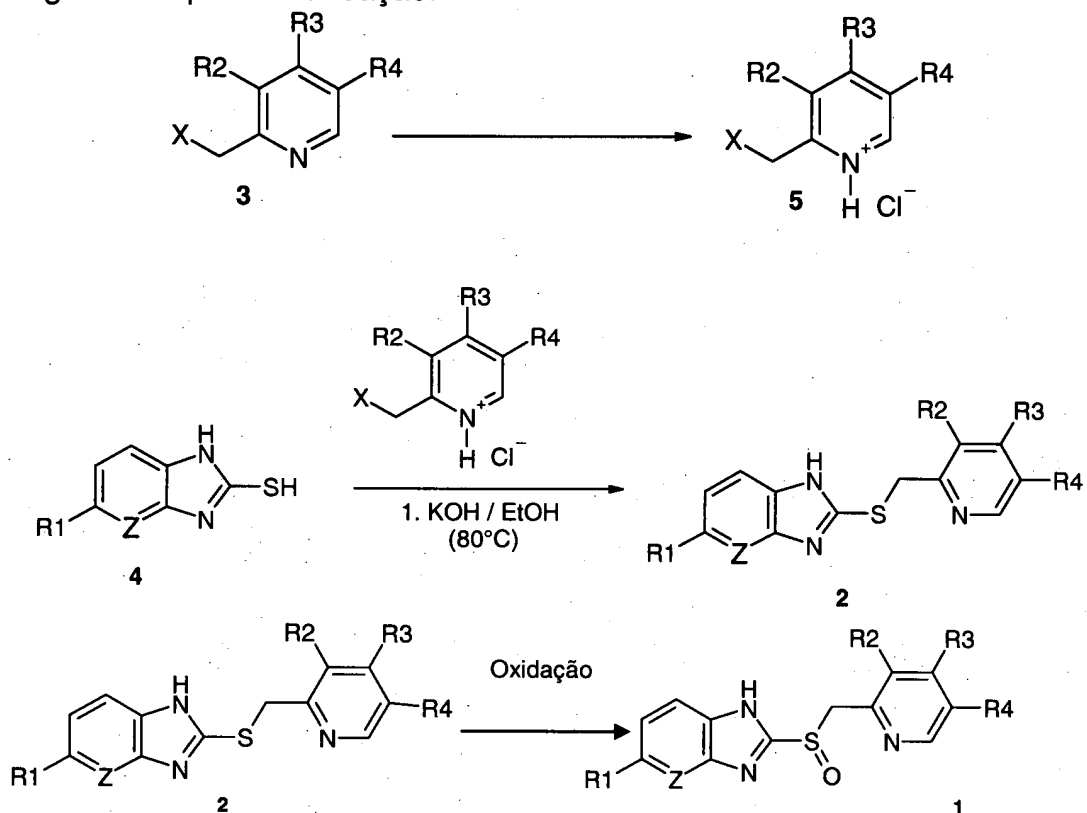
onde R1 é 1-4C alcóxi, Z é C-H ou N e onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R1 é substituído por um átomo de deutério. De preferência R1 é metóxi. Estes compostos podem ser usados para a produção de compostos de fórmula 1 ou 2.

Mais preferidos são compostos onde R1 é metóxi e onde todos os átomos de hidrogênio de R1 são substituídos por átomos de deutério.

Os homólogos de deutério dos inibidores da bomba de prótons e por exemplo de R/S pantoprazol e S-pantoprazol são preparados por oxidação dos tiocompostos correspondentes de acordo com métodos conhecidos na literatura, por exemplo Kohl et al. J. Med. Chem. 1992, 35, 1049 ff. ou WO 2004/052881 ou por troca de halogênio por trideuteriometóxi a partir dos sulfóxidos correspondentes com um substituinte halogênio (por exemplo cloro, bromo ou nitro) na posição do grupo trideuteriometóxi final, em particular na posição 4 do grupo piridina. De maneira semelhante à descrita anteriormente, uma troca do halogênio por dideuteriometóxi ou monodeuteriometóxi vai levar aos compostos deuterados correspondentes.

Por analogia os tiocompostos são preparados por troca de halogênio por mono-, di- ou trideuteriometóxi na posição do substituinte mono-, di- ou trideuteriometóxi final ou por acoplamento de 5-difluormetóxi-2-mercaptobenzimidazol com o cloreto de 2-clorometil-3-metóxi-4-trideuteriometóxi-piridínio substituído de forma correspondente.

O composto de fórmula 1 pode ser preparado de acordo com o seguinte esquema de reação:



Sais dos sulfóxidos com bases inorgânicos são preparados de acordo com métodos conhecidos na literatura por reação dos sulfóxidos com os hidróxidos ou alcóxidos correspondentes em solventes orgânicos ou misturas de solventes orgânicos com água.

Alternativamente os sais são preparados por reação de sulfóxidos com hidróxidos alcalinos para dar o sal alcalino correspondente (Na, K, Li) e ainda reação com por exemplo sais de magnésio, cálcio, alumínio, zinco.

Os exemplos a seguir servem para ilustrar a invenção de forma mais detalhada sem limitá-la aos exemplos descritos. Os outros compostos mencionados acima podem ser obtidos usando os métodos descritos.

Exemplos

Como agente de trideuteriometoxilação foi usado o metanol-d₄ com >99,8% de átomos de D. A pureza isomérica dos substituintes trideuteriometóxi em todos os produtos resultantes foi >98,0% segundo determinado por RMN e MS.

Como outros agentes de deuteração foram usados metanol-d2 com >98,0% de átomos de D, e metanol-d1 com >98,0% de átomos de D. A pureza isomérica dos substituintes dideuteriometóxi e monodeuteriometóxi nos produtos resultantes foi >96,0% segundo determinado por RMN e MS.

5 Exemplo 1

5-Difluormetóxi (R/S) 2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil) metilsulfinil]-1H-benzimidazol

Uma solução de hipoclorito de sódio (solução a 10%) (3,3 mmols) é adicionada por uma a duas horas a uma suspensão de 5-difluormetóxi-2-
10 [(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil) metiltio]-1H-benzimidazol (1,0 g, 2,7 mmols) em água (20 ml), 2-propanol (10 ml) e hidróxido de sódio (0,5 ml de solução a 40%, 7,1 mmols) a 30 - 35 °C com agitação. Depois de 30 - 60 minutos à temperatura estabelecida tiosulfato de sódio (0,3 g dissolvido em 5 ml de água) é adicionado e a agitação continua por mais 15 - 30 minutos.

15 A mistura reacional é concentrada a vácuo (30 - 40°C) até cerca de um terço do volume original e água (cerca de 70 ml) é adicionada.

Depois de extração da fase aquosa com diclorometano (2 x 10 ml cada) mais uma vez diclorometano (50 ml) é adicionado e o pH é ajustado em 7 - 8 pela adição de fosfato diácido de potássio com agitação. Separação
20 de fases, uma outra extração da fase aquosa com diclorometano (20 ml), lavagem das fases orgânicas combinadas com água (20 ml), secagem com sulfato de magnésio e filtração do agente secante dão uma solução do composto do título bruto.

Adição de éter de petróleo (50/70; 150 ml) e concentração em
25 um evaporador giratório a vácuo a 30 - 40 °C até cerca de 30 ml de volume seguida de filtração do sólido precipitado, enxágüe com éter de petróleo 50/70 (20 ml) e secagem a vácuo (35 °C, 5 hora) dão o composto do título 5-difluormetóxi (R/S) 2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil) metilsulfinil]-1H-benzimidazol como um sólido esbranquiçado de p. f. 135 - 136 °C (de-
30 comp.); rendimento 1,0 g (95% do teórico).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO d-6): δ=3,78 (s, 3 H, OMe), 4,68 (d, 1H, J(CHa,CHb) = 13 Hz, S-CH₂-Py), 4,73 (d, 1H, J(CHb,CHa) = 13 Hz, S-

CH₂-Py), 7,10 (d, 1H, J(H5',H6') = 5 Hz, H5') 7,18 (bd, 1H, H6), 7,24 (t, 1H, J(H,F) = 74 Hz, OCHF₂), 7,4 (bs, 1H, H4), 7,70 (bs, 1H, H7), 8,15 (d, 1H, J(H6',H5') = 5 Hz, H6'), 13,7 (s, 1H, NH).

Exemplo 2

5 S(-)-5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol

À temperatura ambiente, 2,0 g de 5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol são suspensos em 20 ml de metila isobutila cetona junto com bis-(N-pirrolidinamida) de ácido (+)-L-tartárico (2,3 g) e n-propóxido de zircônio (IV) (1,0 g, 70% em propanol). A mistura é aquecida a 40°C por uma hora, resultando na formação de uma solução que é praticamente límpida. Depois de esfriar para a temperatura ambiente, N-etildiisopropilamina (0,07 ml) e hidroperóxido de cumeno (1,05 ml) são adicionados. A mistura é agitada à temperatura ambiente até 15 terminar a oxidação (10 - 24 horas, monitorada por TLC). A solução límpida é diluída com 10 ml de metila isobutila cetona e resfriada bruscamente com 0,08 g de tiosulfato de sódio em 14 ml de solução saturada de bicarbonato de sódio e agitada por mais 2 horas. Depois de separação das fases a mistura é lavada duas vezes com 5 ml de solução saturada de bicarbonato de 20 sódio. 15 ml de água são adicionados à fase metila isobutila cetona, e o pH é ajustado em pH = 13 usando uma solução a 40% em peso de hidróxido de sódio. Depois de separação das fases, a fase metila isobutila cetona é extraída com mais 5 ml de água a um pH 13. As fases aquosas são combinadas e, a 40°C, submetidas à destilação incipiente à pressão reduzida. Hyflo Super Cell como adjuvante de filtração (0,05 g) é adicionado e depois de agitar 25 por uma hora a 20 - 25°C é removido por filtração. A 40 - 45 °C, o composto do título bruto é precipitado pela adição de ácido acético a 10% ao filtrado até um pH = 9,0. A mistura é agitada por mais 12 horas durante o que o pH é monitorado. Os cristais bege são removidos por filtração e lavados com 30 ml de água. O composto do título é obtido com um rendimento de cerca de 1,6 g (75% da teoria) e uma pureza ótica de > 98%.

Para aumentar a pureza, (-) trideuteriopantoprazol é dissolvido

em água/solução aquosa de hidróxido de sódio a um pH = 13 e novamente precipitado com ácido acético (10%) a um pH = 9,0.

Recristalização a partir de diclorometano/éter terc-butílmético dá o composto do título S(-)-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol como um sólido esbranquiçado de p. f. 146-148 °C (decomp.); rendimento 1,6 g.

Exemplo 3

Síntese do material de partida cloreto de 2-clorometil-3-metóxi-4-trideuteriometóxi piridínio

10 Preparação do N-óxido de 3-metóxi-2-metil-4-trideuteriometoxipiridina

N-óxido 4-cloro-3metóxi-2-metilpiridina (10 g) e trideuteriometanolato de sódio (6,2 g) em deuterometanol D4 (20 ml) foram aquecidos ao refluxo. Depois de 15 horas o solvente foi evaporado a vácuo, o resíduo foi extraído com tolueno quente (50 ml) e os insolúveis foram removidos por filtração. Adição de éter diisopropílico ao filtrado fez precipitar um sólido, que depois de secagem a vácuo deu 8,1 g de N-óxido de 3-metóxi-2-metil-4-trideuteriometoxipiridina como um pó marrom claro. Ele foi subsequente-mente usando na etapa seguinte.

20 Preparação de 2-hidroximetil-3-metóxi-4-trideuteriometoxipiridina

O produto (8,1 g) da etapa anterior foi dissolvido em anidrido acético (50 ml) e foi aquecido a 90°C por 2 horas. Depois de evaporação a vácuo, o resíduo oleoso escuro foi agitado com NaOH 2 N (20 ml) por 2 horas a 80°C. Depois de esfriar o produto foi extraído em diclorometano, seco (K₂CO₃), e concentrado a vácuo para diminuir o volume. Adição de éter de petróleo (50/70) deu, depois de filtração e secagem a vácuo 2-hidróxi-3-metóxi-4-trideuteriometoxipiridina como um sólido marrom claro (5,5 g) que foi usado na etapa seguinte.

30 Preparação de cloreto de 2-clorometil-3-metóxi-4-trideuteriometóxi piridínio

O produto da etapa anterior (5,5 g) foi dissolvido em diclorometano seco (40 ml) e cloreto de tionila (3 ml) foi adicionado em gotas a 5 -

10°C com agitação. A mistura foi deixada esquentar até 20°C e depois de 3 horas foi evaporada a vácuo até a secura.

Adição de tolueno (20 ml) deu 6,6 g do composto do título 2-clorometil-3- cloreto de metóxi-4-trideuteriometoxipiridínio como um sólido marrom claro.

O material sintetizado desta maneira continha algumas impurezas difíceis de remover, que mostraram tendência a ser transportadas pelas etapas seguintes levando a compostos de fórmula geral (2) e, por fim, de fórmula geral (1). Para a preparação de compostos de fórmula geral (1) com pureza excepcionalmente alta, normalmente é preferível no entanto recorrer ao método deuterioalcoxilação apresentado nos exemplos 9 e 35.

Exemplo 4

Cloreto de 4-Cloro-2-clorometil-3-metoxipiridínio

A 85-95°C, uma solução de 4-cloro-3-metóxi-2-metilpiridina-*N*-óxido (19,2 kg, 111 mols) em tolueno (148 l), foi adicionada durante 5 - 7 horas a anidrido acético (71 l). A vácuo a cerca de 60°C, a mistura reacional foi concentrada até que cerca de 170 l fossem removidos por destilação. Tolueno (160 ml) foi adicionado e, mais uma vez, os solventes foram removidos por destilação (160 l). Esta última operação foi repetida mais uma vez. Em seguida, tolueno (14 l) e NaOH aquoso a 40% (14,6 l) foram adicionados a 35 - 45°C e a mistura reacional foi mantida a esta temperatura por 2 - 3 horas. Se neste ponto o pH estivesse abaixo de 13, mais NaOH era adicionado e o aquecimento continuava por mais 2 horas. A mistura reacional bifásica resultante foi diluída com tolueno (26 l) e bicarbonato de sódio aquoso saturado (26 l), as fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída mais três vezes com tolueno (26 l e 2 x 13 l). Finalmente, a fase orgânica combinada foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (13 l) e concentrado a vácuo a 50 - 65°C até que cerca de 115 l houvessem sido removidos por destilação. Depois de diluição com tolueno (100 l), mais 100 l de solventes foram removidos por destilação.

A solução resultante de 4-cloro-2-hidroximetil-3-metoxipiridina (~30% de concentração) foi diluída com CH₂Cl₂ (48 l). DMF (65,5 g, 0,896

mol) foi adicionado de uma só vez e, em seguida, cloreto de tionila (11,1 kg, 93,2 mols) durante 3 - 5 horas a 15 - 30°C. Depois de agitar por mais 1,5 hora, cerca de 45 l de solventes foram removidos por destilação. Tolueno (20 l) foi adicionado e, mais uma vez, 20 l de solventes foram removidos por destilação. Em seguida, etanol (1,5 l) foi adicionado à suspensão espessa resultante. Os sólidos foram removidos por filtração a 10 - 15°C, lavados com tolueno (17 l) e secados a vácuo a 30°C para dar cloreto de 4-cloro-2-clorometil-3-metoxipiridínio como um sólido esbranquiçado (p. f. 132 °C); rendimento 15,0 kg (59%).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 4,19 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 7,92 (d, 6,0 Hz, 1H), 8,59 (d, 6,0 Hz, 1H), 11,64 (br s, 1H); LC-MS: MH⁺ = 192/194/196.

Exemplo 5

Cloreto de 4-Cloro-2-clorometil-3-trideuteriometoxipiridínio

O material de partida, 4-cloro-2-metil-3-trideuteriometoxipiridina-*N*-óxido foi preparado de acordo com o método D para o análogo não deuterado em *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1049-1057:

partindo de 3-hidróxi-2-metil-4-pirona, conversão com trideutério-iodometano na presença de carbonato de potássio em DMF deu 2-metil-3-trideuteriometóxi-4-pirona (rendimento: 83-96%), que com aquecimento com amônia a 150 °C em etanol deu, depois de cristalização a partir de acetona/isopropanol 4:1; 4-hidróxi-2-metil-trideuteriometoxipiridina (rendimento: 52-60%). Tratamento deste material com oxiclreto de fósforo levou à formação de 4-cloro-2-metil-trideuteriometoxipiridina (rendimento: 64-81%). Subsequente oxidação com peróxido de hidrogênio em ácido acético deu 4-cloro-2-metil-3-trideuteriometoxipiridina-*N*-óxido como um sólido levemente amarelo (rendimento: 87-89%).

As transformações finais *por meio de* 4-cloro-2-hidroximetil-3-trideuteriometoxipiridina foram realizadas da maneira descrita no Exemplo 4 para dar cloreto de 4-cloro-2-clorometil-3-trideuteriometoxipiridínio como um sólido cristalino incolcor (p. f. 129-130 °C); rendimento 19,6 g (42%).

Exemplo 6

Cloreto de 2-Clorometil-3,4-bis(trideuteriometóxi)piridínio

De acordo com o procedimento descrito no Exemplo 3, 4-cloro-2-metil-3-trideuteriometoxipiridina-*N*-óxido (25,3 g, 144 mmols; para preparação vide Exemplo 5) foi convertido em 2-metil-3,4-bis(trideuteriometóxi)piridina-*N*-óxido (rendimento: 23,5 g, 96%), que, por sua vez, deu 2-hidroximetil-3,4-bis(trideuteriometóxi)piridina (rendimento: 13,0 g, 56%) e, por fim, cloreto de 2-clorometil-3,4-bis(trideuteriometóxi)piridínio (rendimento: 15,4 g, 89%) como um sólido cristalino esbranquiçado.

Exemplo 7

10 5-Difluormetóxi-2-[(4-cloro-3-metóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol

A 55-65°C, uma solução de cloreto de 4-cloro-2-clorometil-3-metoxipiridínio (10,0 kg, 43,8 mols) em água (20 l) foi adicionada durante 2 - 3 horas a uma mistura de 5-trideuteriometóxi-1*H*-benzimidazol-2-tiol (8,84 kg, 40,9 mols), tolueno (43 l), água (21 l) e NaOH aquoso a 40% (10,3 kg, 103 mol). Agitação a 60 °C continuou por 2 - 3 horas antes de a mistura reacional ser resfriada para 10 - 15°C. O precipitado foi removido por centrifugação, lavado com tolueno (16 l) e ressuspenso em água (122 l). Centrifugação seguida de um enxágüe aquoso (32 l) e secagem a 35°C a vácuo deu monohidrato de 5-difluormetóxi-2-[(4-cloro-3-metóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (KF = 4,6%) como um sólido esbranquiçado (p. f. 95-99 °C); rendimento 14,2 kg (92%).

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,55 (br s, NH + H₂O), 3,92 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 6,97 (dd, 8,6 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,16 (t, 74,8 Hz, 1H), 7,28 (d, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (d, 8,7 Hz, 1H), 7,55 (d, 5,3 Hz, 1H), 8,25 (d, 5,2 Hz, 1H); LC-MS: MH⁺ = 372/374.

Exemplo 8

5-Difluormetóxi-2-[(4-cloro-3-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol

30 Partindo de cloreto de 4-cloro-2-clorometil-3-trideuteriometoxipiridínio (5,00 g, 21,6 mmols) e seguindo o procedimento descrito no Exemplo 7, monohidrato de 5-difluormetóxi-2-[(4-cloro-3-trideuteriometóxi-2-piri-

dinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (KF = 4,7%) foi obtido como um sólido esbranquiçado (p. f. 94-99 °C); rendimento 7,24 g (85%).

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 4,79 (s, 2H), 6,98 (dd, 8,7 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,16 (t, 74,8 Hz, 1H), 7,28 (d, 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, 8,6 Hz, 1H),
5 7,55 (d, 5,2 Hz, 1H), 8,25 (d, 5,2 Hz, 1H), 12,75 (br s, 1H); LC-MS: MH⁺ = 375/377.

Exemplo 9

5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil) metiltio]-1*H*-benzimidazol

10 A 15-30 °C, metanol-d₄ (2,26 kg, 62,7 mol) foi adicionado durante 30 - 60 minutos a uma mistura de terc-butóxido de sódio (6,00 kg, 62,4 mols) em DMAc (27 l). Depois de aquecimento até 57 - 65°C, uma solução de monohidrato de 5-difluormetóxi-2-[(4-cloro-3-metóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (6,08 kg, 15,6 mols) em DMAc (10 l) foi adicionada durante
15 30 - 60 minutos. A agitação a 57-65 °C continuou por cerca de 10 horas. A mistura reacional foi resfriada para 20 - 30°C e foi diluída com água (21 l) antes de o pH ser ajustado em 7 - 8 com HCl aquoso a 20% (~7,5 l). Precipitação do produto foi obtida pela adição de água (75 h) durante cerca de 4 horas. A suspensão resultante foi aquecida até 35 - 45°C por 1,5 hora antes
20 de ser resfriada para 10 - 15°C. 5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol foi obtido como um sólido marromzando molhado de água por centrifugação incluindo um enxágüe aquoso (58 l), ressuspensão em água (78 l) e, novamente, centrifugação incluindo um outro enxágüe aquoso (58 l); rendimento 10,4 kg, KF = 49,7% (91%).

25 Secagem de uma amostra do molhado de água (16,2 g, KF = 49,7%) a 25°C a vácuo deu um sólido amorfo, que com cristalização a partir de tolueno (30 ml) deu 5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol livre de água como um sólido esbranquiçado (5,80 g, 71% de recuperação, p. f. = 115-116 °C).

30 ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 3,82 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,97 (dd, 8,6 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,08 (d, 5,6 Hz, 1H), 7,16 (t, 74,8 Hz, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,47 (br d, ~8,3 Hz, 1H), 8,16 (d, 5,6 Hz, 1H), 12,75 (br s, 1 H); LC-

MS: MH^+ = 371.

Exemplo 10

5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-dideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol

5 Partindo de monohidrato de 5-difluormetóxi-2-[(4-cloro-3-metóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (28,6 g, 73,4 mmols) e metanol- d_2 (10,0 g, 294 mmols), foi seguido o procedimento descrito no Exemplo 9 para dar 5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-dideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol como um sólido marronzado molhado de água; rendimento 46,4 g, KF = 51,6% (82%).

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,81 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 6,97 (dd, 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, 5,5 Hz, 1H), 7,16 (t, 74,7 Hz, 1H), 7,21-7,53 (br m, 2H), 8,16 (d, 5,5 Hz, 1H), 12,78 (br s, 1 H); LC-MS: MH^+ = 370.

15 Exemplo 11

5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-monodeuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol

20 Partindo de monohidrato de 5-difluormetóxi-2-[(4-cloro-3-metóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (29,5 g, 75,6 mmols) e metanol- d_1 (10,0 g, 303 mmols), foi seguido o procedimento descrito no Exemplo 9 para dar 5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-monodeuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol como um sólido marronzado molhado de água; rendimento 50,3 g, KF = 50,8% (89%).

25 1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): δ 3,82 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,98 (dd, 8,6 Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,08 (d, 5,6 Hz, 1H), 7,15 (t, 74,8 Hz, 1H), 7,22-7,53 (br m, 2H), 8,16 (d, 5,6 Hz, 1H), 12,79 (br s, 1 H); LC-MS: MH^+ = 369.

Exemplo 12

30 5-Difluormetóxi-2-[(4-metóxi-3-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol

Partindo de monohidrato de 5-difluormetóxi-2-[(4-cloro-3-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (6,97 g, 17,7 mmols) e meta-

nol (2,28 g, 71,2 mmols), foi seguido o procedimento descrito no Exemplo 9 para dar 5-difluormetóxi-2-[(4-metóxi-3-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol como um sólido marronzado molhado de água; rendimento 7,01 g, KF = 19,1% (87%).

- 5 ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): δ 3,89 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,97 (dd, 8,6 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, 5,5 Hz, 1H), 7,16 (t, 74,7 Hz, 1H), 7,18-7,47 (br m, 2H), 8,16 (d, 5,6 Hz, 1H), 12,76 (br s, 1 H); LC-MS: MH^+ = 371.

Exemplo 13

- 10 5-Difluormetóxi-2-[(3,4-bis(trideuteriometóxi)-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol

A 50-55°C, cloreto de 2-clorometil-3,4-bis(trideuteriometóxi) piridínio (15,4 g, 66,8 mmols) foi adicionado aos poucos durante 30 minutos a uma mistura de 5-difluormetóxi-1*H*-benzimidazol-2-tiol (14,5 g, 66,8 mmols), etanol (133 ml), e NaOH aquoso 2 M (73,5 ml, 147 mmols). A agitação a 50-15 55 °C continuou por 1 - 2 horas antes de o etanol ser removido por destilação a vácuo a 40°C. A emulsão aquosa remanescente foi diluída com água (50 ml) e extraída três vezes com diclorometano (porções de 165 ml). A fase orgânica combinada foi lavada com NaOH aquoso 0,1 M (165 ml), secada em Na_2SO_4 , e evaporada até a secura para dar 5-difluormetóxi-2-[(3,4-20 bis(trideuteriometóxi)-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol como um óleo marrom ; rendimento 23,8 g (95%).

Exemplo 14

rac-5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol - procedimento em grande escala

- 25 A 25-35°C, hipoclorito de sódio aquoso (10,5 kg a 10% de concentração, 14,2 mol) foi adicionado durante 3 - 4 horas a uma solução de 5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (10,4 kg, KF = 49,7%, 14,2 mol) e NaOH aquoso a 40% (2,84 kg) em uma mistura de água (49 l) e isopropanol (49 l). A agitação a 25 - 35°C con-30 tinuiu por 0,5 - 1 hora antes de a reação ser resfriada bruscamente pela adição de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ aquoso a 1% (4,3 l). Em seguida, cerca de 65 l de solventes foram removidos por destilação a 30 - 45°C a vácuo. Depois de diluição

com água (55 l), mais uma porção de solventes (8 - 10 l) foi removida por destilação. Enquanto mantendo a mistura reacional a 40 - 45°C, ácido acético aquoso a 10% (~13 l) foi adicionado durante 1,5 hora até ser atingido um pH de 8,5 - 9,5. Uma vez estabelecida a cristalização, o pH foi lentamente ajustado em 6,8 - 7,2 pela adição de mais ácido acético aquoso a 10% (~0,6 l). Depois de esfriar para 20-25 °C, o produto bruto foi removido por filtração e lavado com água (7,5 l) e redissolvido em uma mistura de água (80 l), NaOH aquoso a 40% (1,6 l) e Na₂S₂O₃ (60 g). A solução aquosa levemente turva resultante foi lavada duas vezes com MIBK (12 l cada) e clarificada por tratamento com Hyflo (0,40 kg), antes de o pH ser ajustado em 9,0-9,5 pela adição de ácido acético aquoso a 10% (~8 l) a 40-45 °C. Quando o produto começou a cristalizar, mais ácido acético a 10% foi adicionado para manter continuamente um pH de 9,0 - 9,5. Finalmente, centrifugação a 20-25 °C incluindo um enxágüe aquoso (7,5 l) e secagem a vácuo a cerca de 50°C deu *rac*-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol como um sólido esbranquiçado (p. f. = 134-135 °C, decomp.); rendimento 3,59 kg (65%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆ δ 3,78 (s, 3H), 4,67 (d, 13,1 Hz, 1H), 4,73 (d, 13,1 Hz, 1H), 7,10 (d, 5,5 Hz, 1H), 7,18 (br d, 8,7 Hz, 1H), 7,24 (t, 74,4 Hz, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,70 (br s, 1H), 8,15 (d, 5,5 Hz, 1H), 13,73 (br s, 1H); LC-MS: MH⁺ = 387.

Exemplo 15

rac-5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-dideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol

Partindo de 5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-dideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol molhado (32,7 g, KF = 51,6%, 42,8 mmols) e seguindo o procedimento descrito no Exemplo 14, *rac*-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-dideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol foi obtido como um sólido esbranquiçado (p. f. = 133-135 °C, decomp.); rendimento 10,8 g (65%).

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 3,32 (br s, NH + H₂O), 3,77 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 4,65 (d, 13,1 Hz, 1H), 4,73 (d, 13,1 Hz, 1H), 7,10 (d, 5,5

Hz, 1H), 7,15 (dd, 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (t, 74,4 Hz, 1H), 7,44 (d, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, 5,5 Hz, 1H); LC-MS: $MH^+ = 386$.

Exemplo 16

5 *rac*-5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-monodeuteriometóxi-2-piridinil) metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol

Partindo de 5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-monodeuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol molhado (34,8 g, KF = 50,8%, 46,5 mmols) e seguindo o procedimento descrito no Exemplo 14, *rac*-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-monodeuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol foi obtido como um sólido esbranquiçado (p. f. = 134-135 °C, decomp.); rendimento 14,0 g (78%).

10 1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): δ 3,78 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,66 (d, 13,2 Hz, 1H), 4,73 (d, 13,1 Hz, 1H), 7,10 (d, 5,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (t, 74,4 Hz, 1H), 7,45 (d, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (d, 8,8 Hz, 1H), 15 8,15 (d, 5,5 Hz, 1H), 13,77 (br s, 1H); LC-MS: $MH^+ = 385$.

Exemplo 17

rac-5-Difluormetóxi-2-[(4-metóxi-3-trideuteriometóxi-2-piridinil) metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol

20 Partindo de 5-difluormetóxi-2-[(4-metóxi-3-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol molhado (3,00 g, KF = 19,1%, 6,55 mmols) e seguindo o procedimento descrito no Exemplo 38, *rac*-5-difluormetóxi-2-[(4-metóxi-3-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol foi obtido, depois de cristalização a partir de TBME (10 ml), como um sólido esbranquiçado (p. f. = 133-134 °C, decomp.); rendimento 1,83 g (72%).

25 1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): δ 3,90 (s, 3H), 4,66 (d, 13,1 Hz, 1H), 4,73 (d, 13,1 Hz, 1H), 7,10 (d, 5,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, 8,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (t, 74,4 Hz, 1H), 7,45 (d, 2,1 Hz, 1H), 7,69 (d, 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, 5,5 Hz, 1H), 13,77 (br s, 1H); LC-MS: $MH^+ = 387$.

Exemplo 18

30 *rac*-5-Difluormetóxi-2-[(3,4-bis(trideuteriometóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol

Partindo de 5-difluormetóxi-2-[(3,4-bis(trideuteriometóxi)-2-

piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (23,8 g, 63,7 mmols) e seguindo o procedimento descrito no Exemplo 38, *rac*-5-difluormetóxi-2-[(3,4-bis(trideuteriometóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol foi obtido, depois de cristalização a partir de éter diisopropílico (700 ml), como um sólido esbranquiçado; rendimento 20,9 g (84%).

Exemplo 19

Monohidrato de sal de sódio de *rac*-5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol

A 15-30 °C, NaOH aquoso a 40% (0,85 kg, 8,50 mol) foi adicionado durante 10-30 minutos a uma solução de *rac*-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol (3,29 kg, 8,51 mols) em acetona (18 l). A suspensão resultante foi aquecida a 50-55°C até ser obtida uma solução límpida. Cristalização do produto foi obtida por resfriamento lento para 10 - 15°C por cerca de 12 horas. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com acetona (1,7 l) antes de serem recristalizados a partir de acetona/água 32:1 (19 l). Finalmente, secagem a 50°C a vácuo deu monohidrato de sal de sódio de *rac*-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol como um sólido esbranquiçado (p. f. = 151-152 °C (decomp.), KF = 4,3%); rendimento 2,93 kg (81%).

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 3,78 (s, 3H), 4,34 (d, 12,9 Hz, 1H), 4,68 (d, 12,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, 8,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,02 (t, 75,8 Hz, 1H), 7,07 (d, 5,6 Hz, 1H), 7,24 (d, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, 8,6 Hz, 1H), 8,22 (d, 5,5 Hz, 1H); LC-MS: MNa⁺ = 409, MH⁺ = 387.

Exemplo 20

Monohidrato de sal de sódio de *rac*-5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-dideuteriometóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol

Partindo de *rac*-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-dideuteriometóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol (8,10 g, 21,0 mmols), o procedimento descrito no Exemplo 19 deu monohidrato de sal de sódio de *rac*-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-dideuteriometóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol como um sólido esbranquiçado (p. f. = 150-152 °C (decomp.), KF =

4,8%); rendimento 6,05 g (68%).

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 3,77 (s, 3H), 3,85 (s, 1H), 4,36 (d, 12,9 Hz, 1H), 4,66 (d, 12,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, 8,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,02 (t, 75,8 Hz, 1H), 7,07 (d, 5,6 Hz, 1H), 7,25 (d, 2,3 Hz, 1H), 7,45 (d, 8,6 Hz, 1H),
5 8,22 (d, 5,5 Hz, 1H); LC-MS: MNa⁺ = 408, MH⁺ = 386.

Exemplo 21

Monohidrato de sal de sódio de *rac*-5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-monodeuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol

Partindo de *rac*-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-monodeuteriometóxi-2-piridinil) metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol (10,2 g, 26,5 mmols), o procedimento descrito no Exemplo 19 deu monohidrato de sal de sódio de *rac*-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-monodeuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol como um sólido esbranquiçado (p. f. = 151-152 °C (decomp.), KF = 4,1%); rendimento 8,95 g (79%).

15 ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 3,78 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,34 (d, 12,9 Hz, 1H), 4,68 (d, 12,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, 8,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,03 (t, 75,8 Hz, 1H), 7,08 (d, 5,5 Hz, 1H), 7,24 (d, 2,2 Hz, 1H), 7,44 (d, 8,6 Hz, 1H), 8,22 (d, 5,5 Hz, 1H); LC-MS: MNa⁺ = 407, MH⁺ = 385.

Exemplo 22

20 Monohidrato de sal de sódio de *rac*-5-Difluormetóxi-2-[(3,4-bis(trideuteriometóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol

A 15-25 °C, NaOH aquoso 6 M (8,92 ml, 53,5 mmols) foi adicionado durante cerca de 15 minutos a uma solução de *rac*-5-difluormetóxi-2-[(3,4-bis(trideuteriometóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol (21,0 g, 53,9
25 mmols) em uma mistura 6:1 de etanol/diclorometano (725 ml). Depois de agitar por mais 10 minutos à temperatura ambiente, mais um pouco dos solventes foi removido por destilação. O concentrado resultante (115 g) foi diluído com éter diisopropílico (1,7 l). Um pouco do resíduo ceroso escuro não dissolveu, e a solução amarela límpida sobrenadante foi removida por decantação. A esta solução, foi adicionada mais uma porção de éter diisopropílico (3,4 l) para efetuar precipitação do produto. A suspensão foi resfriada
30 para 0°C, e os sólidos foram removidos por filtração, lavados com éter diiso-

propílico (100 ml) e secados a 40°C a vácuo para dar monohidrato de sal de sódio de *rac*-5-Difluormetóxi-2-[(3,4-bis(trideuteriometóxi)-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol como um sólido esbranquiçado (KF = 4,0%); rendimento 18,9 g (82%).

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4,32 (d, 12,9 Hz, 1H), 4,70 (d, 12,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, 8,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (t, 75,8 Hz, 1H), 7,08 (d, 5,5 Hz, 1H), 7,23 (d, 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, 8,6 Hz, 1H), 8,22 (d, 5,5 Hz, 1H); LC-MS: $\text{MNa}^+ = 412$, $\text{MH}^+ = 390$.

Exemplo 23

10 Sesquihidrato de sal de sódio de *rac*-5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol

A 48-55 °C, monohidrato de sal de sódio de *rac*-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol (2,93 kg, 6,87 mol) foi dissolvido em uma mistura de isopropanol (12 l) e água
15 (0,50 l). Depois de tratamento com Hyflo Super Cell (56 g) e resfriamento para 18 - 25°C, cristalização foi efetuada por semeadura com uma amostra autêntica de produto seguida de agitação por 40 horas a 18 - 25°C e mais 5 horas a 10 - 15°C. Centrifugação e secagem a 45°C a vácuo deu sesquihidrato de sal de sódio de *rac*-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-
20 2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol como um sólido branco (p. f. = 140-142 °C (decomp.), KF = 6,6%); rendimento 2,28 kg (78%).

Exemplo 24

Dihidrato de sal de magnésio de Bis-*rac*-5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol]

25 A 40°C, uma solução de sal de sódio de *rac*-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol (500 mg, KF = 4,3%, 1,17 mmol) em água (10,0 ml) foi submetido a uma filtração limpa. Depois de esfriar para a temperatura ambiente, uma solução anidra de cloreto de magnésio (61,4 mg, 0,644 mmol) em 1,0 ml de água foi adicionada.
30 A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente por mais 18 horas antes de ser resfriada para 0 °C e filtrada. A torta de filtrado foi res-suspensa em água (7,5 ml), filtrada, enxaguada com água (5,0 ml) e secada

a 40°C a vácuo para dar dihidrato de sal de magnésio de bis-[*rac*-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol] como um sólido branco (p. f. 180-182 °C (decomp.); KF = 4,7%; HPLC: 99,5% a/a); rendimento 369 mg (76%).

5 Exemplo 25

(S)-5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol - procedimento em grande escala para material de partida não secado

À temperatura ambiente, 382 g de 5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol molhado (KF = 47,6%, 0,540 mol) foram suspensos em 2,44 l de metila isobutila cetona junto com bis-(N-pirrolidinamida) de ácido (+)-L-tartárico (55,0 g). A mistura foi aquecida até 40°C e cerca de 1,25 l de solvente foi evaporado a vácuo para remover a água. Em seguida, n-propóxido de zircônio (IV) (24,0 ml, 70% em n-propanol) foi adicionado e a agitação a 40°C continuou por mais uma hora. Depois de esfriar para 30°C, N-etildiisopropilamina (6,5 ml) e hidroperóxido de cumeno (103 ml, ~80% de concentração) foram adicionados. Depois de agitar por cerca de 18 horas a 30°C, TLC não mais indicou conversão do material de partida. A mistura reacional límpida foi diluída com 500 ml de metila isobutila cetona e resfriada bruscamente com 7,0 g de tiosulfato de sódio em 800 ml de solução saturada de bicarbonato de sódio. Depois de separação das fases, a camada orgânica foi lavada duas vezes com 400 ml de solução saturada de bicarbonato de sódio. À fase orgânica, foi adicionado 1,5 l de água, e o pH foi ajustado em pH = 13 usando hidróxido de sódio aquoso a 40%. A camada orgânica foi extraída com mais 400 ml de água a um pH 13. Depois de tratamento com Hyflo Super Cell (5,0 g), o pH da fase aquosa combinada foi ajustado em cerca de 9 pela adição de ácido acético aquoso a 10% a 40 - 45 °C. Uma vez estabelecida a precipitação do produto, a mistura foi agitada por mais 12 horas com eventual reajuste do pH. O produto bruto (160 g, 75% de rendimento) com uma pureza ótica de > 98% foi obtido por filtração incluindo um enxágüe aquoso (200 ml).

Para aumentar ainda mais a pureza, o produto bruto foi dissolvi-

do em diclorometano (2,0 l) e lavado com água (400 ml). Cristalização foi obtida por evaporação do solvente ("solvent chase") com TBME (volume final de cerca de 1,1 l). Os cristais foram removidos por filtração a cerca de 0°C, lavados com TBME (400 ml), e secados a 30 °C a vácuo para dar (S)-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol como um sólido esbranquiçado (p. f. 146-148 °C (decomp.); KF = 0,8%); rendimento 135 g (64%).

HPLC quiral: > 98,0% ee; rotação ótica: $[\alpha]_D = -98^\circ$ (MeOH, c = 0,50).

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 3,41 (br s, NH + H₂O), 3,77 (s, 3H), 4,65 (d, 13,0 Hz, 1H), 4,73 (d, 13,1 Hz, 1H), 7,09 (d, 5,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, 8,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (t, 74,4 Hz, 1H), 7,44 (d, 2,1 Hz, 1H), 7,68 (d, 8,9 Hz, 1H), 8,14 (d, 5,5 Hz, 1H); LC-MS: MH⁺ = 387.

Exemplo 26

(R)-5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol

Partindo de 5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1H-benzimidazol (70,7 g, KF = 47,6%, 100 mmols) e usando bis-(N-pirrolidinamida) de ácido (-)-D-tartárico (10,3 g, 40,0 mmols) como ligando quiral, o procedimento descrito no Exemplo 25 deu, depois de recristalização a partir de TBME, (R)-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol como um sólido esbranquiçado (p. f. 140-142 °C (decomp.); KF = 0,8%); rendimento 22,2 g (57%).

HPLC quiral: > 98,0% ee; rotação ótica: $[\alpha]_D = +97^\circ$ (MeOH, c = 0,50).

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 3,77 (s, 3H), 4,65 (d, 13,2 Hz, 1H), 4,73 (d, 13,1 Hz, 1H), 7,09 (d, 5,5 Hz, 1H), 7,16 (br d, ~10,3 Hz, 1H), 7,23 (t, 74,4 Hz, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,68 (br s, 1H), 8,14 (d, 5,5 Hz, 1H), 13,73 (br s, 1H); LC-MS: MH⁺ = 387.

Exemplo 27

Sal de sódio de (S)-5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol

À temperatura ambiente, a uma suspensão de (*S*)-5-difluor-
 metóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimida-
 zol (100 g, 0,259 mol) em uma mistura de metila isobutila cetona (750 ml),
 isopropanol (75 ml), e água (5,0 ml) foi adicionado NaOH aquoso a 40%
 5 (18,1 ml, 259 mmols). Depois de aquecimento até 50°C foi obtida uma solu-
 ção límpida, que foi submetida a tratamento com Hyflo Super Cel (10,0 g).
 Cristalização do produto foi estabelecida com resfriamento para a temperatu-
 ra ambiente e foi levada até seu término por resfriamento para 0°C. Por fim,
 os cristais foram removidos por filtração, lavados com metila isobutila cetona
 10 (3 porções, 40 ml cada) e secados a 35 °C a vácuo para dar sal de sódio de
 (*S*)-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-
 1H-benzimidazol como um sólido higroscópico branco (p. f. 105-106°C (de-
 comp.); KF = 10,3%); rendimento 105 g (89%).

HPLC quiral: > 99,0% ee; rotação ótica: $[\alpha]_D = -94^\circ$ (MeOH, c =
 15 0,50).

Exemplo 28

Sal de sódio de (*R*)-5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuterio-
 metóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol

Partindo de (*R*)-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-
 20 2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol (15,5 g, 40,1 mmols) e seguindo o
 procedimento descrito no exemplo 27, sal de sódio de (*R*)-5-difluormetóxi-2-
 [(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol foi ob-
 tido como um sólido higroscópico branco (p. f. 98-103 °C (decomp.); KF =
 11,3%); rendimento 17,4 g (94%).

25 HPLC quiral: > 98,0% ee; rotação ótica: $[\alpha]_D = +91^\circ$ (MeOH, c = 0,50).

Exemplo 29

Trihidrato de sal de magnésio de bis-[(*S*)-5-difluormetóxi-2-[(3-
 metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol]

Partindo de sal de sódio de (*S*)-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-
 30 trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol (500 mg, KF =
 10,3%, 1,10 mmol) e seguindo o procedimento descrito no exemplo 24, trihi-
 drato de sal de magnésio de bis-[(*S*)-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideu-

teriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol] foi obtido como um sólido branco (p. f. 169-175 °C (decomp.); KF = 6,4%); rendimento 350 mg (75%).

HPLC quiral: > 99,0% ee; rotação ótica: $[\alpha]_D = -122^\circ$ (MeOH, c = 0,50).

Exemplo 30

Trihidrato de sal de magnésio de Bis-[(*R*)-5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol]

Partindo de sal de sódio de (*R*)-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol (2,30 g, KF = 11,3%, 5,00 mmols) e seguindo o procedimento descrito no Exemplo 24, trihidrato de sal de magnésio de bis-[(*R*)-5-difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol] foi obtido como um sólido branco (p. f. 141-145 °C (decomp.); KF = 6,9%); rendimento 1,23 g (58%).

HPLC quiral: > 99,0% ee; rotação ótica: $[\alpha]_D = +120^\circ$ (MeOH, c = 0,50).

Exemplo 31

Síntese do material de partida 5-trideuteriometóxi-1H-benzimidazol-2-tiol

Preparação de 4-trideuteriometóxi-nitrobenzeno

A uma solução de hidróxido de sódio (15,6 g, 390 mmols) em uma mistura de metanol-d₄ (47,4 ml, 1,17 mol) e THF (50 ml) foi adicionada uma solução de 1-fluor-4-nitrobenzeno (50,0 g, 354 mmols) em THF (200 ml) durante 2 horas a 15 - 25°C. A suspensão resultante foi agitada por mais 3 horas à temperatura ambiente antes da adição de HCl aquoso a 10% HCl (100 ml) e tolueno (150 ml). A fase orgânica foi separada e evaporada até a secura para dar 4-trideuteriometóxi-nitrobenzeno como um óleo marrom, que cristalizou com o repouso (p. f. 48-51 °C); rendimento 56,6 g (quantitativo).

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 7,15 (m, 2H), 8,22 (m, 2H); GC-MS: M⁺ = 156.

Preparação de 4-trideuteriometóxi-acetanilida

Uma autoclave foi carregada com 10% Pd/C (3,6 g, molhado

com água), 4-trideuteriometóxi-nitrobenzeno (72,5 g, 464 mmols) e isopropanol (508 ml). Depois de cuidadosa purga com nitrogênio (4 vezes), a mistura resultante foi agitada a uma pressão de hidrogênio 0,3 a 0,4 mPa (3 - 4 bar) a 50 - 60°C até cessar a absorção de hidrogênio (cerca de 2,5 horas).

- 5 A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente e anidrido acético (62,5 ml, 580 mmols) foi adicionado. A agitação continuou por mais 4 horas antes de o catalisador ser removido por filtração e lavado com 2-propanol quente (270 ml, cerca de 60 °C). Os filtrados combinados foram concentrados a vácuo até cerca de 150 ml, metilciclohexano (350 ml) foi adicionado, e a suspensão resultante foi resfriada para 10°C. Filtração e secagem a 45°C a vácuo deu 4-trideuteriometóxi-acetanilida como um sólido acinzentado (p. f. 125-127 °C); rendimento 67,0 g (86%).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ 2,00 (s, 3H), 6,85 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 9,74 (br s, 1H); LC-MS: $\text{MH}^+ = 169$.

- 15 Preparação de 2-nitro-4-trideuteriometóxi-anilina

- A 10-15°C, ácido nítrico aquoso a 50% (63,0 ml, 654 mmols) foi adicionado durante 1,5 hora a uma solução de 4-trideuteriometóxi-acetanilida (50,0 g, 297 mmols) em ácido acético (175 ml). A agitação continuou por 18 horas à temperatura ambiente. Em seguida, NaOH aquoso a 20% (671 ml) foi adicionado durante cerca de 1 hora a 15-20 °C. A suspensão castanha resultante foi aquecida a 50 °C por 20 horas antes de o pH ser ajustado em cerca de 8 pela adição de HCl aquoso a 20% (49 ml). O produto bruto foi obtido por resfriamento para 10 °C e filtração. Depois de um enxágüe aquoso, a torta de filtrado foi suspensa a 60°C em isopropanol (200 ml) e água (300 ml) foi adicionada durante 1 hora. Enquanto mantendo a temperatura entre 50 e 60°C, 190 ml de solventes foram removidos por destilação. A suspensão resultante foi resfriada para 10 °C, filtrada e lavada com água (60 ml) para dar depois de secagem a 30°C a vácuo 2-nitro-4-trideuteriometóxi-anilina como um sólido vermelho (p. f. 120-122 °C); rendimento 46,7 g (92%).

- 30 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ 7,00 (d, 9,3 Hz, 1H), 7,16 (dd, 9,3 Hz, 2,9 Hz, 1H), 7,24 (br s, 2H), 7,37 (d, 2,9 Hz, 1H); GC-MS: $\text{M}^+ = 171$.

Preparação de 5-trideuteriometóxi-1*H*-benzimidazol-2-tiol

Uma autoclave foi carregada com 10% Pd/C (2,23 g, molhado com água), 2-nitro-4-trideuteriometóxi-acetanilida (45,6 g, 267 mmols) e isopropanol (460 ml). Depois de cuidadosa purga com nitrogênio (4 vezes), a
 5 mistura resultante foi agitada a uma pressão de hidrogênio 0,3 a 0,4 mPa (3 - 4 bar) a 40 - 50°C até cessar a absorção de hidrogênio (cerca de 6 horas). Em seguida, sal de potássio de ácido O-etilxântico (51,2 g, 319 mmols) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida ao refluxo por 23 horas. Água (340 ml) foi adicionada e o pH foi ajustado em 12,5 com NaOH aquoso
 10 a 20% (10 ml) antes de praticamente a quantidade de isopropanol (460 ml) ser removida por destilação. A suspensão escura resultante foi tratada com carvão vegetal (10 g), clarificada por filtração e lavada com tolueno (350 ml). O produto foi precipitado pela adição de HCl aquoso a 20% (53 ml) e isolado por filtração a 0°C. Enxágüe com água (100 ml) e secagem a 35 °c a vácuo
 15 finalmente deu 5-trideuteriometóxi-1*H*-benzimidazol-2-tiol como um sólido esbranquiçado (p. f. 247-250 °C); rendimento 45,5 g (93%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6,67 (d, 2,3 Hz, 1H), 6,72 (dd, 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, 8,6 Hz, 1H), 12,36 (br s, 1H), 12,40 (br s, 1H); LC-MS: MH⁺ = 184.

20 Exemplo 32

Síntese do material de partida cloreto de 4-cloro-2-clorometil-3,5-dimetilpiridínio

Preparação de 4-cloro-2-hidroximetil-3,5-dimetilpiridina

A 90-95°C, uma solução de 4-cloro-2,3,5-trimetilpiridina-*N*-óxido
 25 (60,0 g, 350 mmols) em tolueno (920 ml), que foi mantida a cerca de 60°C, foi adicionada durante 7 horas a anidrido acético (232 ml). A vácuo a cerca de 60°C, a mistura reacional foi concentrada até 820 ml serem removidos por destilação. Tolueno (840 ml) foi adicionado e, mais uma vez, os solventes foram removidos por destilação (940 ml). Em seguida, tolueno (180 ml) e
 30 NaOH aquoso a 40% (80 ml) foram adicionados antes de a mistura reacional ser aquecida a 50°C por cerca de 15 horas. Depois da adição de bicarbonato de sódio aquoso saturado (120 ml), as fases foram separadas e a camada

aquosa foi extraída mais uma vez com tolueno (80 ml). Por fim, a fase orgânica combinada foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado (120 ml) e evaporada até a secura para dar 4-cloro-2-hidroximetil-3,5-dimetilpiridina como um óleo marronzado que solidificou com o repouso; rendimento 5 61,8 g (quantitativo).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ 2,30 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,58 (br s, 2H), 5,11 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H); LC-MS: $\text{MH}^+ = 172/174$.

Preparação de cloreto de 4-cloro-2-clorometil-3,5-dimetilpiridínio

A uma solução de 4-cloro-2-hidroximetil-3,5-dimetilpiridina (60,7 10 g, 354 mmols) e DMF (0,25 ml, 3,54 mmols) em tolueno (200 ml) foi adicionado cloreto de tionila (26,9 ml, 371 mmols) durante 2 horas a 15 - 30 °C. Depois de agitar por mais 2 horas à temperatura ambiente, etanol (6 ml) foi adicionado à suspensão grossa. Os sólidos foram removidos por filtração a cerca de 10°C, lavados com tolueno (80 ml) e secados a 40 °C a vácuo para 15 dar cloreto de 4-cloro-2-clorometil-3,5-dimetilpiridínio como um sólido esbranquiçado (p. f. 195-196 °C); rendimento 66,5 g (84%).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ 2,36 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,79 (br s, 1H); LC-MS: $\text{MH}^+ = 190/192/194$.

Exemplo 33

20 5-Trideuteriometóxi-2-[(4-cloro-3,5-dimetil-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol

A 55-65 °C, uma solução de cloreto de 4-cloro-2-clorometil-3,5-dimetilpiridínio (12,6 g, 55,6 mmols) em água (21 ml) foi adicionada durante 2 horas a uma mistura de 5-trideuteriometóxi-1*H*-benzimidazol-2-tiol (9,50 g, 25 51,8 mmols), tolueno (47 ml), água (23 ml) e NaOH aquoso a 40% (14 ml). A agitação a 60°C continuou por 16 horas antes de a mistura reacional ser resfriada para cerca de 10°C. O precipitado foi removido por filtração, lavado com tolueno (17 ml) e ressuspenso em água (132 ml). Filtração seguida de um enxágüe aquoso (70 ml) e secagem a 35 °C a vácuo deu monohidrato de 30 5-trideuteriometóxi-2-[(4-cloro-3,5-dimetil-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (KF = 5,0%) como um sólido esbranquiçado (p. f. 99-102 °C); rendimento 15,1 g (82%).

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,76 (dd, 8,7 Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,97 (br s, 1H), 7,35 (d, 8,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 12,47 (br s, 1H); LC-MS: MH⁺ = 337/339.

Exemplo 34

5 5-Metóxi-2-[(4-cloro-3,5-dimetil-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol

Partindo de 5-metóxi-1*H*-benzimidazol-2-tiol (24,0 g, 111 mmols) e seguindo o procedimento descrito no exemplo 33, monohidrato de 5-metóxi-2-[(4-cloro-3,5-dimetil-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (KF = 5,2%)
10 foi obtido como um sólido esbranquiçado (p. f. 100-102 °C); rendimento 34,8 g (89%).

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 2,30 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 6,76 (dd, 8,7 Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (br s, 1H), 7,35 (d, 8,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1 H), 12,41 (br s, 1H); LC-MS: MH⁺ = 334/336.

15 Exemplo 35

5-Trideuteriometóxi-2-[(4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol

A 60-65°C, a uma solução de monohidrato de 5-trideuteriometóxi-2-[(4-cloro-3,5-dimetil-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (5,20 g,
20 14,7 mmols) em NMP (30 ml) foi adicionado durante 1,5 hora metóxido de sódio sólido (5,80 g, 104 mmols) em cerca de 10 porções iguais. A agitação a 60°C continuou por 16 horas, e em seguida a mistura reacional foi aquecida a 70°C por 24 horas e, por fim, a 80°C por 4 horas. Depois de diluição com água (200 ml) e adição de HCl aquoso a 10% (10 ml), a solução marrom escuro resultante foi extraída duas vezes com tolueno (100 + 40 ml). A
25 fase orgânica combinada foi lavada sucessivamente com NaOH aquoso a 5% (2 x 200 ml) e água (100 ml) antes de ser evaporada até a secura. O resíduo foi recuperado em tolueno quente (50 ml), submetido a uma filtração límpida e, mais uma vez, evaporado até a secura. Finalmente, cristalização a
30 partir de TBME/tolueno 10:1 (33 ml) deu 5-trideuteriometóxi-2-[(4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol como um sólido branco (p. f. 120-121 °C); rendimento 2,27 g (46%).

^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): δ 2,20 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 6,75 (dd, 8,7 Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,97 (br s, 1H), 7,35 (d, 8,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 12,44 (br s, 1H); LC-MS: $\text{MH}^+ = 333$.

Exemplo 36

5 5-Trideuteriometóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol

Uma solução de trideuteriometóxido de sódio foi preparada pela adição de metanol- d_4 (1,70 ml, 41,5 mmols) a cerca de 50°C durante 30 minutos a uma suspensão de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 1,70 g, 41,5 mmols) em NMP (12 ml). Depois de aquecimento até 60°C, uma solução de monohidrato de 5-trideuteriometóxi-2-[(4-cloro-3,5-dimetil-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (2,10 g, 5,92 mmols) em NMP (4 ml) foi adicionada. A agitação continuou, primeiro a 70°C por 24 horas, e em seguida a 85°C por 5 horas. Subseqüente ao procedimento de tratamento descrito no exemplo 35, 5-trideuteriometóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol foi obtido como um sólido branco (p. f. 120-121°C); rendimento 0,55 g (28%).

15 ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): δ 2,20 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 6,75 (dd, 8,7 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,89-7,38 (br m, 2H), 8,17 (s, 1H), 20 12,42 (br s, 1H); LC-MS: $\text{MH}^+ = 336$.

Exemplo 37

5-Metóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol

Partindo de monohidrato de 5-metóxi-2-[(4-cloro-3,5-dimetil-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (24,0 g, 68,2 mmols) e seguindo o procedimento descrito no exemplo 36, 5-metóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol foi obtido como um sólido branco (p. f. 119-121 °C); rendimento 8,72 g (38%).

30 ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): δ 2,20 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 6,75 (dd, 8,7 Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (br s, 1H), 7,35 (br d, 8,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 12,43 (br s, 1H); LC-MS: $\text{MH}^+ = 333$.

Exemplo 38

rac-5-Trideuteriometóxi-2-[(4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol 5-Trideuteriometóxi-2-[(4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (1,50 g, 4,51 mmols) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (15 ml) e resfriado para uma temperatura de -55 a -40°C. A esta temperatura, uma solução de ácido 3-cloroperoxibenzóico (molhado, 77% de concentração, 1,12 g, 5,00 mmols) em CH₂Cl₂ (8 ml) foi lentamente adicionada durante 1,5 hora. Depois de mais uma hora a uma temperatura de -55 a -40°C, trietilamina (0,87 ml, 6,28 mmols) e uma mistura 1:1 de Na₂CO₃ aquoso a 6% e Na₂S₂O₃ aquoso a 2% foram sucessivamente adicionadas enquanto a mistura era deixada esquentar até cerca de 0°C. A agitação continuou por 1 hora à temperatura ambiente. As fases foram separadas, e a camada orgânica foi lavada duas vezes com uma mistura 1: de Na₂CO₃ aquoso a 6% e Na₂S₂O₃ aquoso a 2% e uma vez com água (10 ml cada) antes de ser evaporada até a secura. O resíduo resultante foi cristalizado a partir de acetato de etila (6,0 ml) para dar *rac*-5-trideuteriometóxi-2-[(4-metóxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol como um sólido branco (p. f. 150-152°C, decomp.); rendimento 1,27 g (81%).

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 2,17 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,67 (d, 13,6 Hz, 1H), 4,77 (d, 13,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, 8,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,09 (br s, 1H), 7,54 (br d, 8,9 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 13,39 (br s, 1H); LC-MS: MH⁺ = 349.

Exemplo 39

rac-5-Trideuteriometóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol

Partindo de 5-trideuteriometóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (1,20 g, 3,57 mmols) e seguindo o procedimento descrito no exemplo 38, *rac*-5-trideuteriometóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol foi obtido como um sólido branco (p. f. 147-148 °C, decomp.); rendimento 0,90 g (72%).

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 2,16 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 4,67 (d, 13,5 Hz, 1H), 4,77 (d, 13,5 Hz, 1H), 6,90-7,55 (br m, 3H), 8,18 (s, 1H), 13,39 (br s, 1H); LC-MS: MH⁺ = 352.

Exemplo 40

rac-5-Metóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol

5 Partindo de 5-metóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil) metiltio]-1*H*-benzimidazol (1,00 g, 3,01 mmols) e seguindo o procedimento descrito no exemplo 38, *rac*-5-metóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol foi obtido como um sólido branco (p. f. 143-144 °C, decomp.); rendimento 0,86 g (82%).

10 ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*6): δ 2,17 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,67 (d, 13,6 Hz, 1H), 4,77 (d, 13,5 Hz, 1H), 6,90-7,55 (br m, 3H), 8,18 (s, 1H), 13,40 (br s, 1H); LC-MS: MH⁺ = 349.

Exemplo 41

Sal de sódio de (*S*)-5-trideuteriometóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol

15 À temperatura ambiente, 5-trideuteriometóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol (3,02 g, 9,00 mmols) e bis-(*N*-pirrolidinamida) de ácido (+)-*L*-tartárico (0,92 g, 3,60 mmols) foram suspensos em 35 ml de metila isobutila cetona. A mistura foi aquecida até 40 °C e cerca de 8 ml de solvente foram evaporados a vácuo para remover a

20 água. Em seguida, *n*-propóxido de zircônio (IV) (0,40 ml, 70% em *n*-propanol, 0,90 mmol) foi adicionado e a agitação a 40 °C continuou por mais uma hora. Depois de esfriar para 30 °C, *N*-etil-diisopropilamina (0,11 ml, 0,63 mmol) e hidroperóxido de cumeno (1,52 ml, ~80% de concentração, 8,55 mmols) foram adicionados. Depois de agitar por cerca de 20 horas a 30°C, a

25 mistura reacional límpida foi diluída com metila isobutila cetona (8,5 ml) e resfriada bruscamente com tiosulfato de sódio (0,11 g) em solução saturada de bicarbonato de sódio (15 ml). Depois de separação das fases, a camada orgânica foi lavada duas vezes com solução saturada de bicarbonato de sódio (7,5 ml cada). À fase orgânica foi adicionada água (25 ml), e o pH foi a-

30 justado em pH = 1,25 - 13 usando NaOH aquoso a 40% (0,71 ml). A camada orgânica foi extraída mais duas vezes com água (7,5 ml) a um pH 12,5 - 13 (pela adição de uma quantidade pré-requisito de NaOH aquoso a 40%). A

fase orgânica combinada foi lavada com diclorometano (15 ml). Em seguida, o pH foi ajustado em cerca de 10 com fosfato diácido de potássio e a solução aquosa foi extraída com diclorometano (uma vez 40 ml e duas vezes 10 ml). Evaporação da fase orgânica até a secura deu (S)-5-trideuteriometóxi-2-
5 [(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol como um óleo marronzado, que foi ainda purificada pela formação do sal de sódio correspondente.

Para tanto, o produto bruto foi recuperado em metila isobutila cetona (15 ml) e isopropanol (1,5 ml). Em seguida, NaOH aquoso a 40%
10 (0,63 ml) foi adicionado e a suspensão resultante foi resfriada para 0°C. Os sólidos foram removidos por filtração, lavados com metila isobutila cetona (duas vezes 2,0 ml) e secados a 45 °C a vácuo para dar sal de sódio de (S)-5-trideuteriometóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol como um sólido esbranquiçado (p. f. 224-225 °C (decomp.),
15 KF = 1,5%); rendimento 2,05 g (61%).

HPLC quiral: > 97,0% ee; rotação ótica: $[\alpha]_D = -44^\circ$ (MeOH, $c = 0,53$), $[\alpha]_D = +39^\circ$ (H₂O, $c = 0,39$).

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆): δ 2,18 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 4,39 (d, 12,9 Hz, 1H), 4,63 (d, 12,9 Hz, 1H), 6,54 (dd, 8,7 Hz, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d,
20 2,5 Hz, 1H), 7,32 (br d, 8,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H).

Exemplo 42

Sal de magnésio de Bis-[(S)-5-trideuteriometóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol]

Partindo de sal de sódio de (S)-5-trideuteriometóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol (200 mg,
25 KF = 1,5%, 0,528 mmol) e seguindo o procedimento descrito no exemplo 24, sal de magnésio de bis-[(S)-5-trideuteriometóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol] foi obtido como um sólido branco (p. f. 161-162 °C (decomp.); KF = 1,5%); rendimento 132 mg (68%).

30 HPLC quiral: > 97,0% ee; rotação ótica: $[\alpha]_D = -120^\circ$ (MeOH, $c = 0,50$).

Por combinação apropriada dos procedimentos descritos acima, outros compostos de fórmula geral (1) também são acessíveis:

Por exemplo, cloreto de 4-cloro-2-clorometil-3-metilpiridínio pode ser reagido com 1*H*-benzimidazol-2-tiol de acordo com o procedimento descrito no exemplo 7 para dar 2-[(4-cloro-3-metil-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol. Conversão deste produto com, por exemplo, 1,1-dideutério-3-metóxi-1-propanol ou 1,1-dideutério-2,2,2-trifluoretanol seguindo o protocolo descrito no exemplo 9 dá então origem à formação de 2-[(4-(1,1-dideutério-3-metoxiprop-1-óxi)-3-metil-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol e 2-[(4-(1,1-dideutério-2,2,2-trifluoretóxi)-3-metil-2-piridinil)metiltio]-1*H*-benzimidazol, respectivamente. Finalmente, oxidação destes compostos de acordo com o procedimento usado no 38 dá *rac*-2-[(4-(1,1-dideutério-3-metoxiprop-1-óxi)-3-metil-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol e *rac*-2-[(4-(1,1-dideutério-2,2,2-trifluoretóxi)-3-metil-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-benzimidazol, respectivamente, ambos representativos dos compostos de fórmula (1).

Como outro exemplo, cloreto de 4-cloro-2-clorometil-3,5-dimetilpiridínio pode ser reagido com 5-metóxi-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina-2-tiol de acordo com o procedimento descrito no exemplo 33 para dar 5-metóxi-2-[(4-cloro-3,5-dimetil-2-piridinil)metiltio]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina. Conversão deste produto com metanol-*d*₄ seguindo o protocolo descrito no exemplo 36 dá então origem à formação de 5-metóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metiltio]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina, que, por sua vez, pode ser oxidado de acordo com o procedimento usado no exemplo 38 para dar *rac*-5-metóxi-2-[(3,5-dimetil-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina, isto é, um outro composto de fórmula (1).

Utilidade comercial

Os compostos da fórmula geral 1 e seus sais e solvatos, de preferência hidratos, e os solvatos, de preferência hidratos dos sais (doravante "compostos da invenção") possuem propriedades farmacológicas úteis, tornando-os comercialmente utilizáveis. Em particular, eles possuem um acentuado efeito inibitório sobre a secreção de ácido gástrico e excelente ação protetora gastrointestinal em animais de sangue quente, em particular no homem. Assim sendo, os compostos de acordo com a invenção distinguem-se por uma ação altamente seletiva, uma duração de ação vantajosa, um

biodisponibilidade particularmente alta, um perfil de metabolização que é uniforme entre indivíduos diferentes, a falta de efeitos colaterais significativos e um amplo espectro terapêutico.

5 Neste contexto, entende-se por "proteção gastrointestinal" a prevenção e o tratamento de distúrbios gastrointestinais, em particular distúrbios e lesões gastrointestinais inflamatórios (tais como, por exemplo, úlcera ventricular, úlcera duodenal, gastrite, intestino irritado devido a produção de aumento de ácido ou como resultado de composições farmacêuticas, GERD, doença de Crohn, IBD) que podem ser causados, por exemplo, por microor-
10 ganismos (por exemplo *Helicobacter pylori*), toxinas bacterianas, composições farmacêuticas (por exemplo certos antiflogísticos e fármacos anti-reumáticas), substâncias químicas (por exemplo etanol), ácido gástrico ou estresse.

15 Com suas excelentes propriedades, os compostos de acordo com a invenção, em vários modelos para a determinação de propriedades antiulcerogênicas e anti-secretórias, surpreendentemente mostraram-se nitidamente superiores aos compostos da técnica anterior, em particular em relação as suas propriedades farmacocinéticas. Estas propriedades farmacocinéticas melhoradas permitem por exemplo uma redução na quantidade
20 de um composto de acordo com a invenção, que é necessária para tratamento ou profilaxia. Ou usando a mesma quantidade do composto de acordo com a invenção que aquela usada para os compostos da técnica anterior é possível obter uma duração de ação mais prolongada. Associadas a essas propriedades encontram-se vantagens referentes à segurança do paciente
25 ou a aspectos econômicos, por exemplo custos dos fármacos etc. Devido a essas propriedades, os compostos de acordo com a invenção são bastante adequados para uso em medicina humana e veterinária, onde eles são usados, em particular, para o tratamento e/ou a profilaxia de distúrbios gastrointestinais.

30 Por conseguinte, a invenção fornece ainda o uso dos compostos de acordo com a invenção para o tratamento e/ou a profilaxia das doenças mencionadas acima.

A invenção também abrange o uso dos compostos de acordo com a invenção para preparar composições farmacêuticas usadas para o tratamento e/ou a profilaxia das doenças mencionadas acima.

5 A invenção também fornece composições farmacêuticas compreendendo os compostos de acordo com a invenção. Em particular, a invenção fornece composições farmacêuticas para uso oral na forma sólida, contendo os compostos de fórmulas 1, 1a ou 1b na forma de seus sais, em particular na forma de um sal de sódio ou magnésio, e/ou na forma de um hidrato de tal sal.

10 As composições farmacêuticas são preparadas por processos conhecidos per se que são familiares para o versado na técnica. Como composições farmacêuticas, os compostos de acordo com a invenção são empregados como tais ou, de preferência, em combinação com auxiliares ou veículos farmacêuticos na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, 15 cápsulas, supositórios, emplastros (por exemplo como TTS), emulsões, suspensões ou soluções, onde o teor de composto ativo varia vantajosamente entre cerca de 0,1 e cerca de 95% e onde é possível produzir formas de dosagem farmacêutica (por exemplo formas de liberação retardada ("slow-release forms") ou formas entéricas) que, pela escolha apropriada dos auxiliares e veículos, são ajustadas ao composto ativo e/ou ao início de ação 20 desejado e/ou à duração de ação.

Os auxiliares ou veículos adequados para as formulações farmacêuticas desejadas são conhecidos pelo versado na técnica. Além de solventes, formadores de gel, bases para supositório, auxiliares de formação de 25 comprimidos e outros veículos para compostos ativos, é possível usar, por exemplo, antioxidantes, dispersantes, emulsificantes, antiespumantes, agentes mascaradores de sabor, conservantes, solubilizantes, corantes ou, em particular, promotores de permeação e formadores de complexo (por exemplo ciclodextrinas).

30 Os compostos de acordo com a invenção podem ser administrados por via oral, parenteral ou percutânea.

Na medicina humana, geralmente mostra-se vantajoso adminis-

tratar os compostos de acordo com a invenção, quando dados por via oral, em uma dose diária de cerca de 0,01 a cerca de 1, de preferência cerca de 0,02 a cerca de 0,5 e em particular cerca de 0,04 a cerca de 0,3, mg/kg de peso corporal [calculada com base nos compostos de acordo com a invenção na
5 forma livre, isto é, não na forma de sal (= "composto livre"), se apropriado na forma de uma pluralidade de, de preferência 1 a 4, doses individuais, para obter o resultado desejado. Para tratamento parenteral, é possível usar dosagens semelhantes ou (em particular quando os compostos ativos são administrados por via intravenosa) em dosagens mais baixas. A dosagem ótica
10 e o tipo de administração dos compostos ativos requeridos em cada caso podem ser facilmente determinados pelo versado na técnica.

Um outro aspecto da invenção é portanto uma composição farmacêutica, compreendendo um ou mais compostos de acordo com a invenção junto com um ou mais auxiliares usuais, onde a dose individual compreende de cerca de 2 a cerca de 60 mg do composto livre.
15

Um outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica, compreendendo um ou mais compostos de acordo com a invenção junto com um ou mais auxiliares usuais, onde a dose individual compreende de cerca de 4 a cerca de 40 mg do composto livre.

Um outro aspecto da invenção é o uso dos compostos de acordo com a invenção para tratar distúrbios gastrointestinais.
20

Um outro aspecto da invenção é o uso dos compostos de acordo com a invenção para tratar distúrbios gastrointestinais em pacientes que têm o metabolismo lento.

Um outro aspecto da invenção é o uso dos compostos de acordo com a invenção para tratar distúrbios gastrointestinais em pacientes que correm o risco de interações farmacológicas.
25

Um outro aspecto da invenção é o uso dos compostos de acordo com a invenção para tratar distúrbios gastrointestinais em pacientes que precisam da inibição da secreção de ácidos por um período de tempo prolongado.
30

Um outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica

para tratar distúrbios gastrointestinais para uso em pacientes que têm o metabolismo lento, compreendendo um ou mais compostos de acordo com a invenção junto com um ou mais auxiliares usuais, onde a dose individual compreende de cerca de 2 a cerca de 60 mg de composto livre.

5 Um outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica para tratar distúrbios gastrointestinais para uso em pacientes que têm o metabolismo lento, compreendendo um ou mais compostos de acordo com a invenção junto com um ou mais auxiliares usuais, onde a dose individual compreende de cerca de 4 a cerca de 40 mg de composto livre.

10 Um outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica para tratar distúrbios gastrointestinais para uso em pacientes que correm o risco de interações farmacológicas, compreendendo um ou mais compostos de acordo com a invenção junto com um ou mais auxiliares usuais, onde a dose individual compreende de cerca de 2 a cerca de 60 mg de composto livre.

15 Um outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica para tratar distúrbios gastrointestinais para uso em pacientes que correm o risco de interações farmacológicas, compreendendo um ou mais compostos de acordo com a invenção junto com um ou mais auxiliares usuais, onde a dose individual compreende de cerca de 4 a cerca de 40 mg de composto livre.

20 Um outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica para tratar distúrbios gastrointestinais para uso em pacientes que precisam da inibição da secreção de ácidos por um período de tempo prolongado, compreendendo um ou mais compostos de acordo com a invenção junto com um ou mais auxiliares usuais, onde a dose individual compreende de cerca de 2 a cerca de 60 mg de composto livre.

25 Um outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica para tratar distúrbios gastrointestinais para uso em pacientes que precisam da inibição da secreção de ácidos por um período de tempo prolongado, compreendendo um ou mais compostos de acordo com a invenção junto com um ou mais auxiliares usuais, onde a dose individual compreende de

30

cerca de 4 a cerca de 40 mg de composto livre.

Um outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica para tratar distúrbios gastrointestinais para uso em pacientes que têm o metabolismo lento, compreendendo em uma forma de aplicação sólida oral um
5 ou mais sais de acordo com a invenção ou um hidrato dos mesmos junto com um ou mais auxiliares usuais, onde a dose individual compreende de cerca de 2 a cerca de 60 mg de composto livre.

Um outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica para tratar distúrbios gastrointestinais para uso em pacientes que têm o me-
10 tabolismo lento, compreendendo em uma forma de aplicação sólida oral um ou mais sais de acordo com a invenção ou um hidrato dos mesmos junto com um ou mais auxiliares usuais, onde a dose individual compreende de cerca de 4 a cerca de 40 mg de composto livre.

Um outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica para tratar distúrbios gastrointestinais para uso em pacientes que correm o
15 risco de interações farmacológicas, compreendendo em uma forma de aplicação sólida oral um ou mais sais de acordo com a invenção ou um hidrato dos mesmos junto com um ou mais auxiliares usuais, onde a dose individual compreende de cerca de 2 a cerca de 60 mg de composto livre.

Um outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica para tratar distúrbios gastrointestinais para uso em pacientes que correm o
20 risco de interações farmacológicas, compreendendo em uma forma de aplicação sólida oral um ou mais sais de acordo com a invenção ou um hidrato dos mesmos junto com um ou mais auxiliares usuais, onde a dose individual
25 compreende de cerca de 4 a cerca de 40 mg de composto livre.

Um outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica para tratar distúrbios gastrointestinais para uso em pacientes que precisam da inibição da secreção de ácidos por um período de tempo prolongado,
30 compreendendo em uma forma de aplicação sólida oral um ou mais sais de acordo com a invenção ou um hidrato dos mesmos junto com um ou mais auxiliares usuais, onde a dose individual compreende de cerca de 2 a cerca de 60 mg de composto livre.

Um outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica para tratar distúrbios gastrointestinais para uso em pacientes que precisam da inibição da secreção de ácidos por um período de tempo prolongado, compreendendo em uma forma de aplicação sólida oral um ou mais sais de
5 acordo com a invenção ou um hidrato dos mesmos junto com um ou mais auxiliares usuais, onde a dose individual compreende de cerca de 4 a cerca de 40 mg de composto livre.

Se os compostos de acordo com a invenção forem usados para tratar as doenças mencionadas acima, as preparações farmacêuticas tam-
10 bém podem compreender um ou mais ingredientes farmacologicamente ativos de outros grupos de composições farmacêuticas. exemplos que podem ser mencionados incluem tranquilizantes (por exemplo do grupo das benzo-diazepinas, por exemplo, diazepam), fármacos espasmolíticos (por exemplo, bietamiverina ou camilofina), fármacos anticolinérgicos (por exemplo, oxifen-
15 ciclimina ou fencarbamida), anestésicos locais (por exemplo, tetracaína ou procaína), e opcionalmente também enzimas, vitaminas ou aminoácidos.

Neste contexto, damos ênfase particular à combinação dos compostos de acordo com a invenção com outros fármacos que tamponam ou neutralizam o ácido gástrico ou que inibem a secreção de ácido, tais co-
20 mo, por exemplo, antiácidos (tais como, por exemplo, magaldrato) ou bloqueadores de H_2 (por exemplo, cimetidina, ranitidina), e com antagonistas de gastrina com o objetivo de aumentar a ação principal no sentido aditivo ou superaditivo e/ou de eliminar ou reduzir os efeitos colaterais ou de obter um início de ação mais rápido. Também podemos mencionar a combinação fixa
25 ou livre com NSAIDs (tais como, por exemplo, etofenamato, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno ou piroxicam) para prevenir a lesão gastrointestinal causada pelos NSAIDs, ou com compostos que modificam a motilidade gastrointestinal, ou com compostos que reduzem a incidência de relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior (TLOSR), ou com substâncias anti-
30 bacterianas (tais como, por exemplo, cefalosporinas, tetraciclina, penicilinas, macrolídeos, nitroimidazóis ou ainda sal de bismuto) para controlar o *Helicobacter pylori*. Participantes da combinação antibacteriana que podem

ser mencionados incluem, por exemplo, mezlocilina, ampicilina, amoxicilina, cefalotina, cefoxitina, cefotaxim, imipenem, gentamicina, amicacina, eritromicina, ciprofloxacina, metronidazol, claritromicina, azitromicina e combinações dos mesmos (por exemplo, claritromicina + metronidazol ou amoxicilina + claritromicina).

Na prática da presente invenção, os compostos de acordo com esta invenção podem ser administrados em terapia combinada separadamente, seqüencialmente, simultaneamente ou cronologicamente (tal como por exemplo como formas de dosagens unitárias combinadas, como formas de dosagens unitárias separadas, como formas de dosagens unitárias distintas adjacentes, como combinações fixas ou não fixas, como kit de partes ou como misturas) com um ou mais agentes terapêuticos tradicionais como aqueles mencionados acima.

O termo "combinação" de acordo com esta invenção pode estar presente como uma combinação fixa, uma combinação não fixa ou um kit de partes.

Uma "combinação fixa" é definida como uma combinação onde um primeiro ingrediente ativo e um segundo ingrediente ativo estão presentes juntos em uma dosagem unitária ou em uma única entidade. Um exemplo de uma "combinação fixa" é uma composição farmacêutica onde o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo estão presentes em uma mistura de administração simultânea, tal como em uma formulação. Um outro exemplo de uma "combinação fixa" é uma composição farmacêutica onde o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo estão presentes em uma unidade sem estar em mistura.

Um "kit de partes" é definido como uma combinação onde o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo estão presentes em mais de uma unidade. Um exemplo de um "kit de partes" é uma combinação onde o referido primeiro ingrediente ativo e o referido segundo ingrediente ativo estão presentes separadamente. Os componentes do kit de partes podem ser administrados separadamente, seqüencialmente, simultaneamente ou cronologicamente.

Farmacologia

Metabolismo nos microsomas hepáticos

Materiais e métodos

- 5 Pantoprazol ou os exemplos 1 ou 2 (10 μ M cada) foram incubados com microsomas hepáticos (fonte: todos do GenTest exceto o Mini Porco da TEBU), incubação em 1 mg/ml de proteína, 100 mM de Tris-HCl, pH 7,4, 1 mM de NADPH₂). A reação foi interrompida 90 minutos depois por nitrogênio líquido, o composto elementar foi detectado por HPLC (10 mM KH₂PO₄, pH 7,4, gradiente de acetonitrila 20-44%).

10 Tabela 1

Metabolismo de H-pantoprazol *versus* deutero-compostos (exemplo 1, 2) com microsomas depois de um tempo de incubação de 90 minutos (dependente da espécie).

Espécie	Percentagem de composto metabolizado				
	H-Pantoprazol	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 1 / Pantoprazol	Exemplo 2 / Pantoprazol
Rato	61	35	17	0,57	0,28
Cachorro	20	12	10	0,60	0,50
Humano	28	14	15	0,50	0,54
Camundongo	62	36	17	0,58	0,27
Porquinho-da-índia	78	59	54	0,75	0,69
Macaco	73	47	35	0,64	0,48
Mini Porco	26	19	19	0,73	0,73

Depuração metabólica

- 15 Para avaliar as propriedades dos compostos de acordo com a invenção foram determinadas as depurações intrínsecas nas isoenzimas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, e CYP3A5 da família citocromo humano recombinante P450 (CYP)

Materiais e métodos

- 20 Os compostos descritos nos exemplos 17, 19, 20, 21, 27, 28, 38, 39, 40 e 41 o omeprazol racêmico não deuterado, seu enantiômero (S) e pantoprazol não deuterado e seus enantiômeros foram incubados em um tampão contendo 1 nmol/ml de P450 recombinante (Cypex, Dundee, UK),

4 mg/ml de proteína microssômica, 100 mmols/l de Tris-HCl (pH 7,4) e 1 mmol/l de NADPH por 0, 3, 6, 12, e 15 ou 30 minutos a 37° C. As incubações foram realizadas em triplicata. Para as incubações com CYP2C19 a concentração de P450 foi diminuída para 0,5 nmol/ml e o intervalo de incubação foi alterado para 0, 1, 2, 3, 4, e 5 minutos. A depuração intrínseca foi determinada com base na taxa de desaparecimento do composto elementar. Omeprazol e os análogos deuterado foram determinados por HPLC-UV. O limite inferior de resolução do ensaio com base na variabilidade experimental foi de 17,6 µl/min/nmol P450.

10 Resultados

Foi verificado que CYP2C19 e CYP3A4 contribuem para o metabolismo oxidativo do omeprazol, pantoprazol e seus análogos deuterados. Todas as outras isoenzimas (CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A5) da família citocromo P450 não contribuíram para o metabolismo de nenhum dos compostos investigados acima do limite inferior de resolução do ensaio.

Cinética de formação do omeprazol 5-hidróxi-omeprazol e 5-(difluorometóxi)-2-[[3-metóxi-4-sulfato-2-piridil]-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol

Seguindo a avaliação da depuração metabólica dos compostos de acordo com a invenção por meio das enzimas P450, foi determinada a cinética de formação do principal metabólito identificado nos humanos, isto é, 5-hidróxi-omeprazol (5-metóxi-2-[[4-metóxi-3-metil-5-hidroximetil-2-piridinil]-metil] sulfinil]-1H-benzimidazol) para omeprazol e 5-(difluorometóxi)-2-[[3-metóxi-4-sulfato-2-piridil]-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol para pantoprazol. A geração de 5-hidróxi-omeprazol e 5-(difluorometóxi)-2-[[3-metóxi-4-sulfato-2-piridil]-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol é predominantemente realizada por CYP2C19. Escolhe-se hepatócitos humanos coagulados criopreservados como o sistema *in vitro* mais avançado comparado a microssomas hepáticos humanos, porque todas as principais enzimas metabolizadoras de fármacos (fase I, fase II, hidrolases) são funcionais neste sistema *in vitro*.

30 Materiais e métodos

Os compostos descritos nos exemplos 17, 19, 20, 21, 27, 28, 38,

39, 40 e 41 e omeprazol racêmico não deuterado, seu enantiômero (S) e pantoprazol não deuterado e seus enantiômeros foram incubados em Krebs Henseleit Puffer (KHB), contendo 84 µg/ml de amicacina, 1 mmol/l de cloreto de cálcio, 20 mmols/l de Hepes, 4,2 µmol/l de ácido hepatônico, 28,5 mmols/l de bicarbonato de sódio, e hepatócitos humanos criopreservados (uma combinação de 10 doadores, InVitro Technologies, Baltimore, MD USA) a uma concentração de 10^6 células/ml. As taxas de formação de 5-hidróxi-omeprazol e 5-(difluormetóxi)-2-[[[(3-metóxi-4-sulfato-2-piridil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol (M2) nessas condições foram lineares até 60 minutos. A taxa de formação do 5-hidróxi-omeprazol foi determinada a dez concentrações diferentes do composto (0, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 25,0, 50,0, 100, 200 and 2500 µMols/l) incubadas em duplicata por 60 minutos a 37°C. A taxa de formação do 5-(difluormetóxi)-2-[[[(3-metóxi-4-sulfato-2-piridil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol (M2) foi determinada a nove concentrações diferentes do composto (0, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 25,0, 50,0 and 100 µMol/l) incubadas em duplicata por 60 minutos a 37° C. O 5-hidróxi-omeprazol foi quantificado usando LC-MS/MS. 5-hidróxi-omeprazol adquirido na Ramidius AB, Lund, Suécia e 5-(difluormetóxi)-2-[[[(3-metóxi-4-sulfato-2-piridil)-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol (M2) isolado de urina humana foram usados como referência externa. A concentração para atingir a taxa de formação semi-máxima (valor de K_M) e a taxa de formação máxima (V_{max}) foi obtida por análise de regressão não linear usando a equação de Michaelis-Menten. A depuração intrínseca (Cl_{int}) foi obtida dividindo-se V_{max} por K_M .

Resultados

Os exemplos 39 e 40, ambos deuterados na posição 4-metóxi-piridinila apresentaram taxas de formação que eram cerca de 1,5 vez em comparação com o omeprazol não deuterado. Não houve diferenças entre os valores de K_M dos análogos de omeprazol [1H], [2H_3], e [2H_6] racêmicos que excedessem a variabilidade experimental (figura 1). Redução na taxa de formação do 5-hidróxi-omeprazol foi observada para o exemplo 40, mas surpreendentemente não foi verificada para o exemplo 38 (figura 1). Ademais, não houve diferença na taxa de formação entre o [2H_3]omeprazol deuterado

na posição 4-metóxi-piridinila (exemplo 40) e o [$^2\text{H}_6$]omeprazol adicionalmente deuterado na posição 5-metóxi-benzimidazol (exemplo 41, figura 3). A formação de 5-hidróxi-omeprazol a partir de [^1H]omeprazol racêmico e seu enantiômero (S) apresentou diferenças estereoespecíficas, uma vez que a diferença entre os valores de K_M e V_{\max} do omeprazol racêmico e do omeprazol (S) excederam a variabilidade experimental. A substituição de seis átomos de [^1H] por átomos de [^2H] nas posições 4-metóxi-piridinila e 5-metóxi-benzimidazol do (S)-omeprazol (exemplo 41) não alterou a depuração intrínseca (Cl_{int}) do 5-hidróxi-omeprazol (figura 3).

10 A formação de 5-(difluormetóxi)-2-[[3-metóxi-4-sulfato-2-piridil]-metil]sulfinil]-1H-benzimidazol (M2) a partir de pantoprazol, seus enantiômeros e a partir dos compostos descritos nos exemplos 17, 19, 20, 21, 27 e 28 pareceu ser inibida por concentrações de substrato acima 100 μM . Portanto, os dados para as incubações com concentrações de substrato de 100 e 250 μM foram excluídos do cálculo de K_m e V_{\max} . A formação de M2 a partir de [^1H]pantoprazol racêmico e enantiômeros apresentou diferenças estereoespecíficas (figura 2A). Análogos racêmicos, (R), e (S) (exemplos 19, 27 e 28) deuterados na posição 4-metóxi-piridila apresentaram taxas de formação que foram pelo menos 2,5 vezes reduzidas comparadas aos seus equivalentes não deuterados (figura 2B). As depurações intrínsecas de análogos racêmicos, (R), e (S) deuterados na posição 4-metóxi-piridila (exemplos 19, 27 e 28) foram pelo menos 4,7 vezes reduzidas comparadas aos seus equivalentes não deuterados (Tabela 2). As diferenças estereoespecíficas nas taxas de formação de M2 observadas para os análogos de [^1H] pantoprazol foram menos acentuadas para os análogos deuterados na posição 4-metóxi-piridila (figura 2B). Surpreendentemente, a redução na taxa de formação de M2 comparada com os compostos não deuterados parece ser dependente da posição do grupos trideuteriometóxi na porção piridila da molécula (figura 4). O aumento do número de átomos de [^1H] substituídos por átomos de [^2H] na posição 4-metóxi-piridila da molécula ([^1H], [$^2\text{H}_1$] exemplo 21, [$^2\text{H}_2$] exemplo 20, e [$^2\text{H}_3$] exemplo 19) diminuiu as taxas de formação de M2.

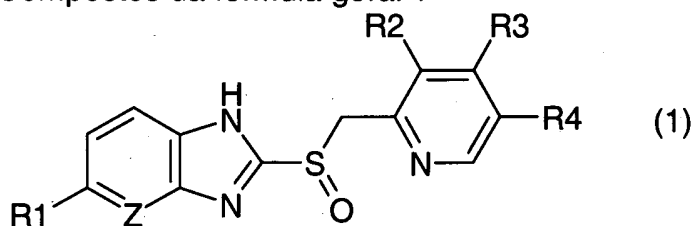
Tabela 2:

Depuração intrínseca (Cl_{int}) em hepatócitos humanos coagulados obtidos mediante incubação com pantoprazol e compostos de acordo com a invenção.

Composto	Cl_{int} [$\mu\text{l}/\text{min}/10^6$ células]	% ΣC_{int} <i>rac.</i> omeprazol
omeprazol <i>racêmico</i>	2,0	100
Exemplo 40	1,4	69
Exemplo 38	2,1	107
Exemplo 39	1,4	69
(S)-omeprazol sódico	0,7	37
Exemplo 41	0,8	40
		% ΣC_{int} <i>rac.</i> pantoprazol
pantoprazol Na <i>rac.</i> 1,5 H ₂ O	27,9	100
Exemplo 19	5,1	18
Exemplo 17	22,0	79
Exemplo 20	13,5	48
Exemplo 21	17,7	63
		% ΣC_{int} (R)-pantoprazol
(R)-pantoprazol Na 1,5 H ₂ O	25,7	100
Exemplo 28	5,5	21
		% ΣC_{int} (S)-pantoprazol
(S)-pantoprazol Na 1,5 H ₂ O	16,1	100
Exemplo 27	3,4	21

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula geral 1

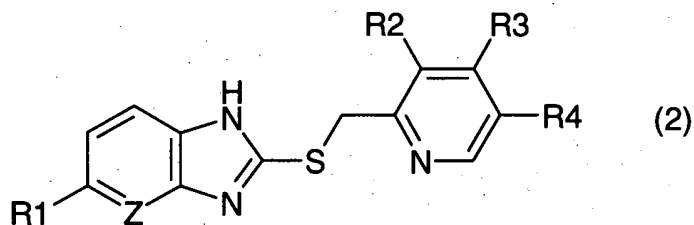


onde

- 5
- R1 é hidrogênio ou 1-4C-alcóxi
 - R2 é 1-4C-alquila ou 1-4C-alcóxi
 - R3 é 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi ou 2-8C-alcoxialcóxi
 - R4 é hidrogênio ou 1-4C-alquila
 - Z é C-H ou N

10 e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos e solvatos dos sais dos mesmos, onde pelo menos um átomo de hidrogênio de R1, R2, R3, R4 ou qualquer combinação de R1, R2, R3 e R4 é substituído por um átomo de deutério.

2. Compostos de fórmula 2



em que

- 15
- R1 é hidrogênio ou 1-4C-alcóxi
 - R2 é 1-4C-alquila ou 1-4C-alcóxi
 - R3 é 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi ou 2-8C-alcoxialcóxi
 - R4 é hidrogênio ou 1-4C-alquila
 - Z é C-H ou N

20 do mesmo, onde pelo menos um átomo de hidrogênio de R1, R2, R3, R4 ou qualquer combinação de R1, R2, R3 e R4 é substituído por um átomo de deutério.

3. Compostos de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que pelo

menos um dos átomos de hidrogênio de R3 é substituído por um átomo de deutério e R3 é um grupo 1-2C alcóxi ou um grupo 2-5C-alcoxialcóxi.

4. Compostos de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R1 é hidrogênio, metóxi ou difluormetóxi, R2 é metila ou metóxi, R3 é metóxi, 2,2,2-trifluoretóxi ou metoxipropóxi, R4 é hidrogênio ou metila e onde pelo menos um dos átomos de hidrogênio de R3 é substituído por átomos de deutério.

5. Compostos de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R3 é metóxi, 2,2,2-trifluoretóxi ou metoxipropóxi e onde todos os átomos de hidrogênio de R3 são substituídos por átomos de deutério.

6. Compostos de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R1 é hidrogênio, metóxi ou difluormetóxi, R2 é metila ou metóxi, R3 é metóxi, 2,2,2-trifluoretóxi ou metoxipropóxi, R4 é hidrogênio ou metila e onde todos os átomos de hidrogênio de R3 são substituídos por átomos de deutério.

7. (R/S)-5-Metóxi-2-[(4-trideuteriometóxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metilsulfinil]-1H-benzimidazol e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos e solvatos dos sais dos mesmos.

8. (R/S)-2-[3-Metil-4-(1,1-dideutério-2,2,2-trifluoretóxi)-2-piridinil] metilsulfinil]-1H-benzimidazol e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos e solvatos dos sais dos mesmos.

9. (R/S)- 5-Difluormetóxi-2-[(3-metóxi-4-trideuteriometóxi-2-piridinil)metilsulfinil]-1H-benzimidazol e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos e solvatos dos sais dos mesmos.

10. (R/S)-2-[[4-(3-Trideuteriometoxihexadeuteriopropóxi)-3-metil-piridin-2-il]metilsulfinil]-1H-benzimidazol.

11. (R/S)-5-Metóxi-2-[(4-trideuteriometóxi-3,5-dimetil-2-piridilmetil)sulfinil]-1H-imidazo[4,5-b]piridina.

12. S(-)-5-Metóxi-2-[(4-trideuteriometóxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metilsulfinil]-1H-benzimidazol e sais farmacologicamente aceitáveis, solvatos e solvatos dos sais dos mesmos.

13. Composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos como definido em qualquer uma das reivindicações 1 ou 3 a 12 junto

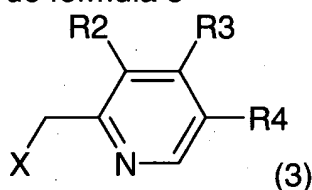
com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

14. Composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos como definido em qualquer uma das reivindicações 1 ou 3 a 12 junto com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis em que a dose individual compreende de cerca de 2 a 60 mg do composto da fórmula geral 1.

15. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 ou 3 a 12 para o tratamento e/ou a profilaxia de distúrbios gastrointestinais.

16. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 2 a 6 para a produção de um composto de fórmula 1 como definido em qualquer uma das reivindicações 1 ou 3 a 6.

17. Compostos de fórmula 3



onde

X é um halogênio ou um derivado ativado de um álcool

R2 é 1-4C-alquila ou 1-4C-alcóxi

R3 é 1-4C-alquila, 1-4C-alcóxi ou 2-8C-alcoxialcóxi

R4 é hidrogênio ou 1-4C-alquila

do mesmo, onde pelo menos um átomo de hidrogênio de R2, R3, R4 ou qualquer combinação de R2, R3 e R4 é substituído por um átomo de deutério.

18. Compostos de acordo com a reivindicação 17, em que X é um halogênio selecionado de iodo, bromo, flúor ou cloro.

19. Composto de acordo com a reivindicação 17, em que X é um derivado ativado de um álcool selecionado de um grupo alquilsulfonato, um grupo arilsulfonato ou um grupo perfluoralcanossulfonato.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 19, em que R2 é metila ou metóxi, R3 é metóxi, 2,2,2-trifluoretóxi ou metoxipropóxi, R4 é hidrogênio ou metila e em que pelo menos um dos áto-

mos de hidrogênio de R3 é substituído por átomos de deutério.

21. Composto de acordo com a reivindicação 20, em que todos os átomos de hidrogênio de R3 são substituídos por átomos de deutério.

22. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 17 a 21 para a produção de um composto de fórmula 1 ou 2 de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

23. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 ou 3 a 12 para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou a profilaxia de distúrbios gastrointestinais.

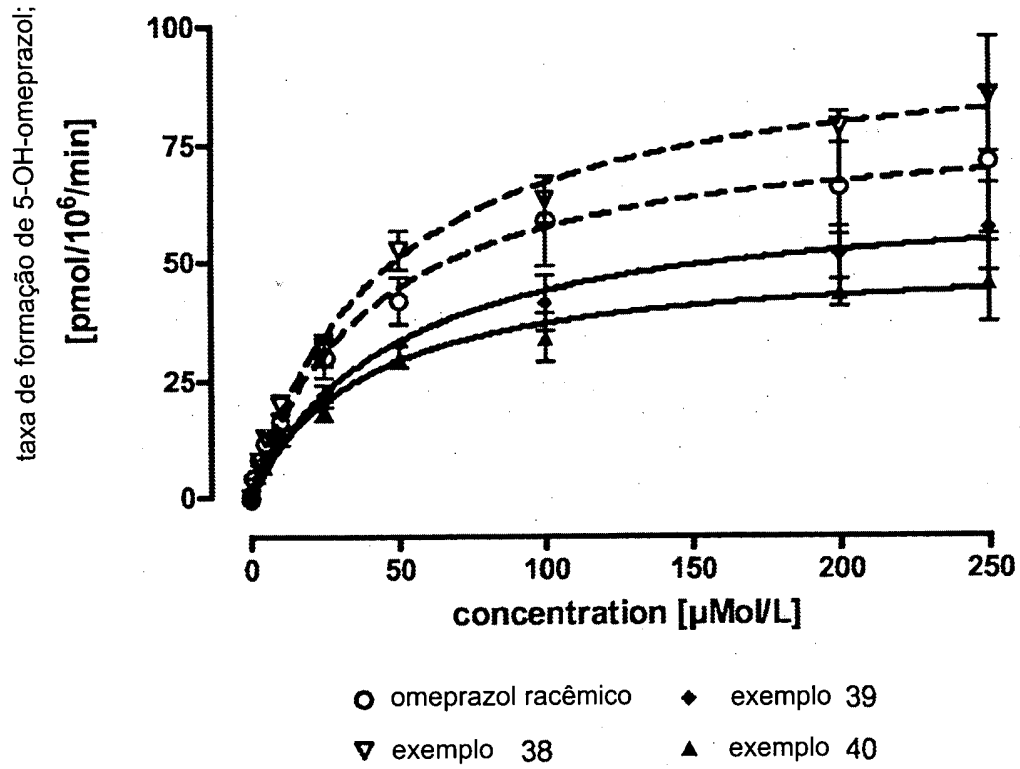


Fig.1 = Cinética da formação de 5-hidroxi-omeprazol a partir de [1H]omeprazol e exemplos 38, 39, e 40.

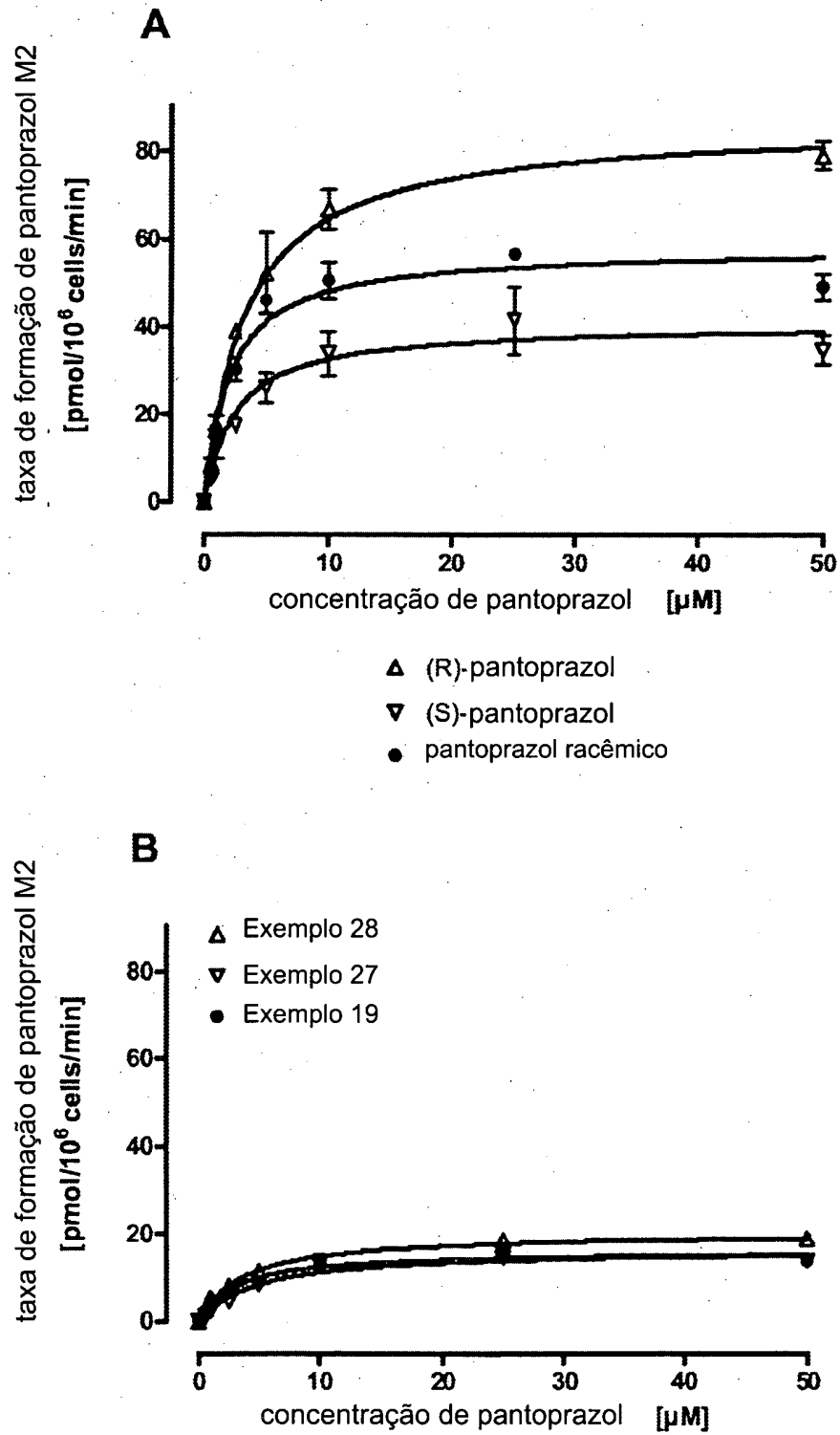


Fig.2 = Cinética da formação de M2 a partir de (A) [1H]pantoprazol racêmico e enantiômeros e (B) [2H3]pantoprazol (exemplo 19) e enantiômeros correspondentes (exemplo 27 e 28) em hepatócitos humanos criopreservados coagulados

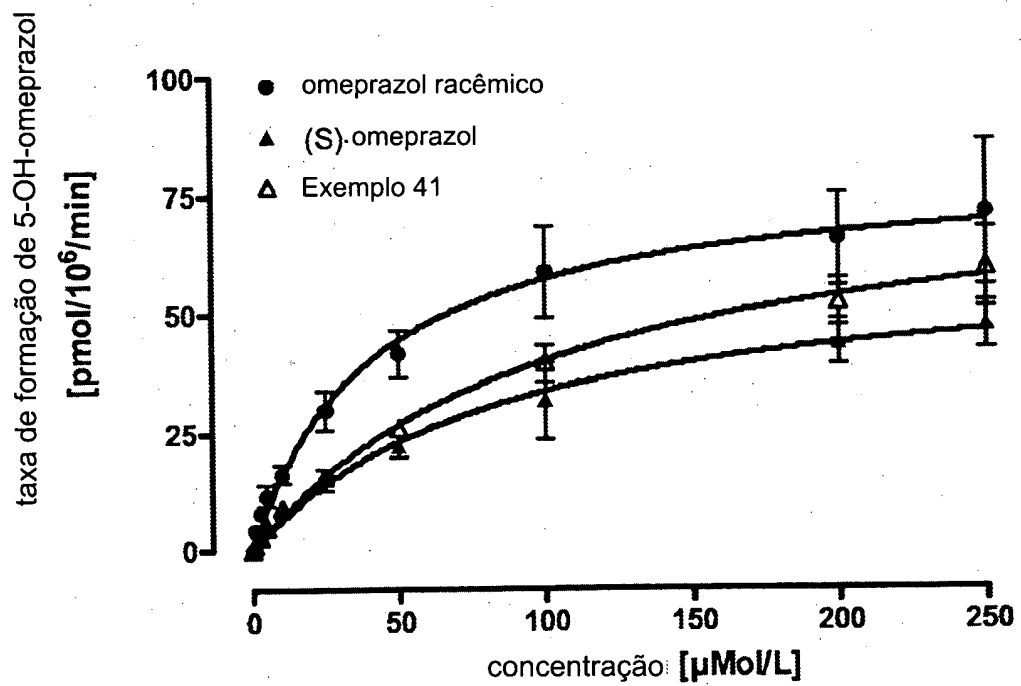


Fig.3 = Cinética das taxas de formação de 5-hidroxi-omeprazol a partir de [1H]omeprazol racêmico, (S)-[1H]omeprazol e exemplo 41 em hepatócitos humanos criopreservados coagulados

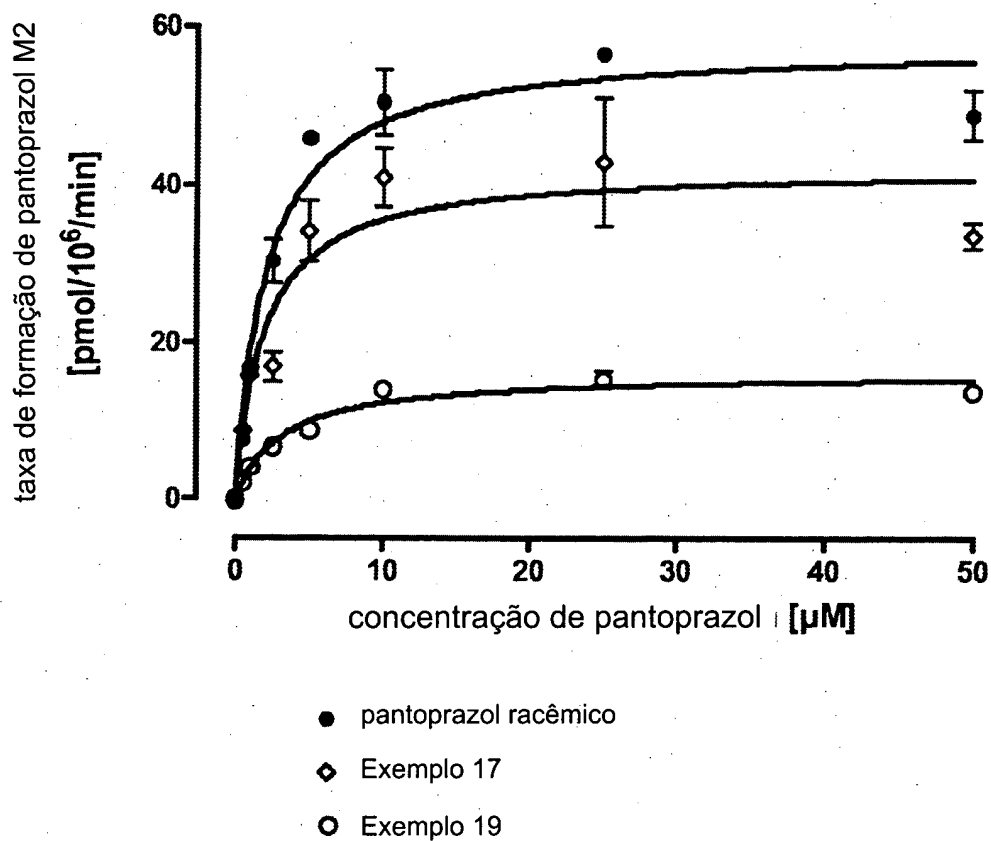


Fig.4 = Cinética das taxas de formação de M2 a partir de [1H]pantoprazol racêmico e [2H3] análogos deuterados na posição 4-metoxi-piridil (exemplo 19) ou 3-metoxi-piridil (exemplo 17) em hepatócitos humanos criopreservados coagulados.

PT0614039-4

RESUMO

Patente de Invenção: "INIBIDORES ISOTOPICAMENTE SUBSTITUÍDOS DA BOMBA DE PRÓTONS".

A presente invenção refere-se a benzimidazóis de fórmula (1) e
5 a composições farmacêuticas compreendendo estes compostos, e ainda a intermediários de fórmula (2 e 3).