



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 353 614**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 235/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06742610 .6**
96 Fecha de presentación : **19.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1966188**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **Preparación enantioselectiva de derivados de bencimidazol y sus sales.**

30 Prioridad: **22.12.2005 DE 10 2005 061 720**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.03.2011

73 Titular/es: **RATIOPHARM GmbH**
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE

72 Inventor/es: **Jiang, Biao;**
Zhao, Xiao-Long;
Dong, Jia-Jia y
Wang, Wan-Junsioc

74 Agente: **López Bravo, Joaquín Ramón**

ES 2 353 614 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

La invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de bencimidazol con un grupo sulfóxido quirál en forma enantioméricamente pura o en una forma que esté enriquecida en uno de los dos enantiómeros frente al otro enantiómero. La invención se refiere igualmente a un procedimiento para la preparación de sales de los enantiómeros individuales de derivados de bencimidazol con un grupo sulfóxido quirál. La invención se refiere particularmente a un procedimiento para la preparación del enantiómero S del omeprazol (también conocido como esomeprazol) y las sales del mismo, particularmente la sal de cinc del enantiómero S del omeprazol. El término enantiómero S del omeprazol y esomeprazol se usan como sinónimos en esta solicitud.

Los derivados de bencimidazol con un grupo sulfóxido quirál son inhibidores conocidos de la secreción de ácidos gástricos, y se utilizan muchos compuestos de este grupo como medicamentos para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, particularmente de úlcera estomacal. Aquí pueden citarse, por ejemplo, los principios activos conocidos omeprazol, pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol. Los principios activos son quirales a causa del grupo sulfóxido, así que existe interés en preparar los compuestos en forma enantioméricamente pura. Particularmente el enantiómero S del omeprazol, el esomeprazol, se comercializa extensamente hoy en día en forma de su sal de magnesio.

Se describe la separación en los enantiómeros individuales de 2-(2-piridinilmetilsulfinil)-1*H*-bencimidazoles sustituidos, por ejemplo, en los documentos DE 4.035.455, WO 94/27988 y WO 2004/002982. Estos documentos se refieren particularmente también a la separación del omeprazol en sus dos enantiómeros. Los procedimientos descritos en estos documentos parten del racemato de los compuestos y transforman el racemato, mediante reacción con un compuesto ópticamente activo, en un par diastereoisomérico, que puede separarse entonces de manera habitual. Se describe también el aislamiento de un enantiómero a partir de una mezcla de los dos enantiómeros de compuestos de bencimidazol quirales enriquecida en uno de estos enantiómeros en el documento WO 97/02261. Dichos procedimientos para la separación de una mezcla racémica tienen una serie de desventajas, ya que por un lado debe desecharse generalmente el enantiómero no deseado y por otro lado la separación está ligada a etapas complejas y reductoras del rendimiento.

Correspondientemente, hay una serie de propuestas en la materia para preparar enantiómeros individuales de derivados de bencimidazol con un grupo sulfóxido quirál mediante una síntesis quirál.

Aquí puede remitirse, por ejemplo, al documento WO 96/17076, que da a conocer la oxidación microbiana de los correspondientes sulfuros proquirales a los enantiómeros

individuales de los compuestos de sulfóxido deseados, o al documento WO 96/17077, que describe la reducción microbiana de sulfonas racémicas a los estereoisómeros de los sulfóxidos deseados. En estos procedimientos, se trata sin embargo de procedimientos microbianos, y sería deseable obtener un procedimiento químico para la síntesis asimétrica de los correspondientes enantiómeros individuales de derivados de bencimidazol con un grupo sulfóxido quiral.

El documento WO 96/002535 da a conocer uno de dichos procedimientos, en el que se hace reaccionar un sulfuro proquiral con un agente de oxidación en presencia de un catalizador. En el catalizador, se trata de un complejo de titanio con tartrato de dietilo como ligando quiral bidentado. El procedimiento presenta sin embargo la desventaja de que son necesarias condiciones de reacción muy especiales. Así, la reacción debe llevarse a cabo generalmente en presencia de una base y en un orden muy determinado. Por ejemplo, el complejo de titanio debe hacerse reaccionar en presencia del sulfuro proquiral y la reacción debería realizarse a temperatura elevada y/o durante un tiempo de reacción elevado. Además, se utiliza en el procedimiento de este documento un agente de oxidación muy especial, a saber hidroperóxido de cumol.

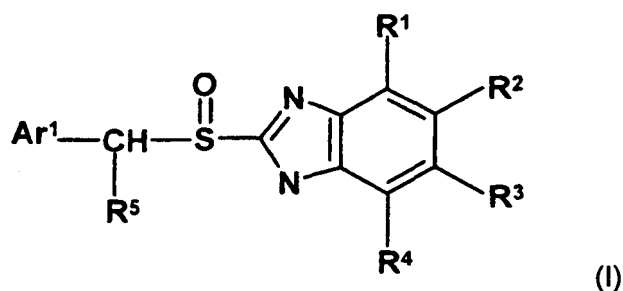
Se describe un nuevo procedimiento para la síntesis asimétrica de derivados de bencimidazol con un grupo sulfóxido quiral en el documento WO 03/089408. Esta reacción se realiza en presencia de una base con un catalizador de titanio o vanadio con un ligando quiral monodentado.

En general, son conocidos en el estado de la técnica una pluralidad de procedimientos para la oxidación asimétrica de sulfuros a sulfóxidos ópticamente activos, y puede remitirse, por ejemplo, al documento Journal of Organic Chemistry 1998, 63, 9392-9395. No puede predecirse sin embargo si uno de los muchos procedimientos descritos en general para la oxidación asimétrica de sulfuros a los sulfóxidos ópticamente activos es también adecuado para la preparación de los bencimidazoles sustituidos con un grupo sulfóxido quiral deseados y conlleva ventajas frente a los procedimientos conocidos. Esto es válido particularmente para la síntesis asimétrica de enantiómeros individuales del omeprazol, particularmente del esomeprazol.

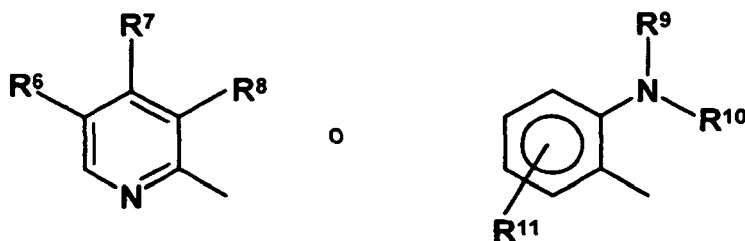
Existe por tanto la necesidad de procedimientos adicionales para la preparación de enantiómeros individuales de derivados de bencimidazol con un grupo sulfóxido quiral que no muestren las desventajas del estado de la técnica.

La invención pone a disposición un procedimiento para la preparación de un enantiómero ópticamente activo o una forma enantioméricamente enriquecida de un compuesto de fórmula (I)

3

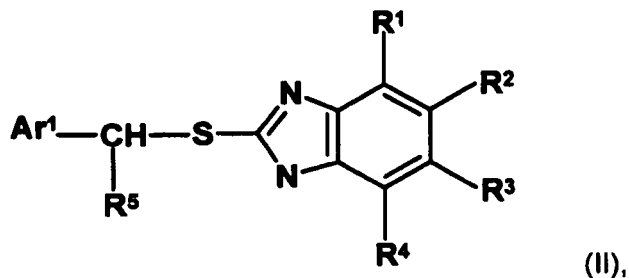


5 en la que los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halógeno, halogenoalcoxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, oxazolilo o halogenoalquilo, o los restos adyacentes R^1 , R^2 , R^3 y R^4 forman dado el caso estructuras de anillo sustituido, R^5 representa un átomo de hidrógeno o está unido con el resto Ar^1 a un sistema de anillo condensado y Ar^1 representa un resto de fórmula



10 en las que los restos R^6 , R^7 y R^8 son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo, alquiltio, alcoxilo, alcoxilo sustituido con halógeno, alcoxialcoxilo, dialquilamino, piperidino, morfolino, halógeno, fenilalquilo o fenilalcoxilo o uno de estos restos está unido con el resto R^5 a un sistema de anillo condensado, los restos R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o alquilo y el resto R^{11} es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo o alcoxilo.

En el procedimiento según la invención, se oxida un sulfuro proquiral de fórmula (II)

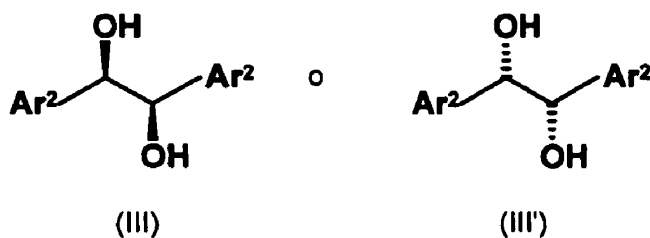


15

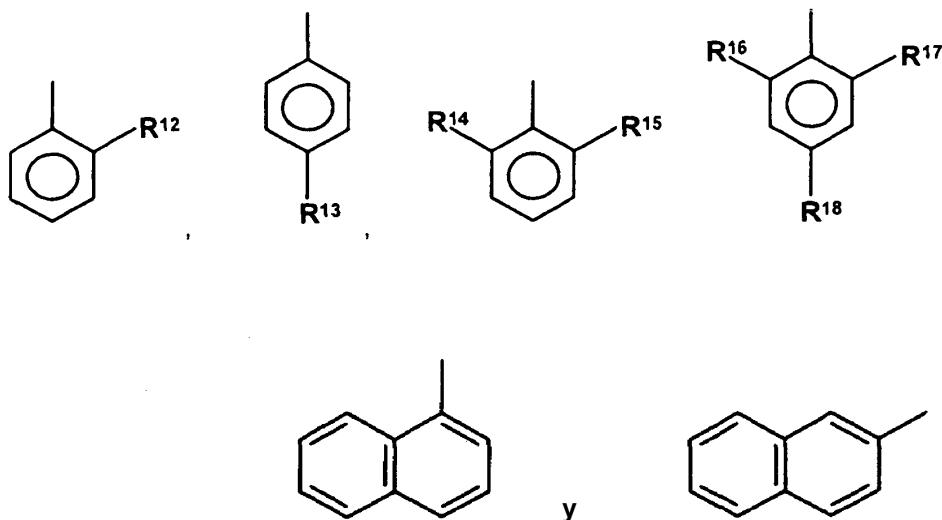
en la que los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y Ar^1 se definen como anteriormente, en un disolvente orgánico con un agente de oxidación en presencia de un catalizador. El procedimiento se caracteriza porque el catalizador es un complejo de titanio (IV) que es obtenible mediante

reacción de un compuesto de titanio (IV) con un (*R,R*)- o (*S,S*)-1,2-bis-ariletano-1,2-diol quiral bidentado a una temperatura en el intervalo de 20°C a 25°C durante un periodo de 10 a 20 minutos, y en el que la oxidación catalítica se lleva a cabo sin añadir una base.

5 En el (*R,R*)- o (*S,S*)-1,2-bis-ariletano-1,2-diol quiral bidentado, se trata preferiblemente de un compuesto de fórmula general (III) o (III')



en las que el resto Ar^2 se selecciona de



10 en los que los restos R^{12} a R^{18} se seleccionan independientemente entre sí de hidrógeno, alquilo, alcoxilo, un resto ácido carboxílico, halógeno, fenilo, trifluorometilo y NO_2 .

En el marco de la presente solicitud, alquilo significa un resto alquilo C_1-C_{20} , preferiblemente C_1-C_{10} , más preferiblemente C_1-C_6 , como un grupo metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo y *terc*-butilo.

15 En el marco de la presente solicitud, alcoxilo significa preferiblemente un resto alcoxilo de 1 a 20, más preferiblemente de 1 a 10 y particularmente de 1 a 6 átomos de carbono, como un grupo metoxilo, etoxilo, isopropoxilo, n-propoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo y *terc*-butoxilo.

En el marco de esta solicitud, halógeno significa un átomo de halógeno, particularmente un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, prefiriéndose especialmente átomos de flúor.

En el marco de esta solicitud, halogenoalcoxilo significa preferiblemente alcoxilo como se define anteriormente, que está sustituido con uno o varios, particularmente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3, particularmente 1, 2 ó 3, átomos de halógeno como se define anteriormente. Los átomos de halógeno pueden ser iguales o distintos y encontrarse en uno o varios átomos de carbono. Preferiblemente, los átomos de halógeno son iguales y están unidos (en caso de que esto sea químicamente posible) al mismo átomo de carbono como, por ejemplo, en un grupo CF_3 .

En el marco de esta solicitud, halogenoalquilo significa preferiblemente alquilo como se define anteriormente que está sustituido con uno o varios, particularmente 1 a 5, más preferiblemente 1 a 3, particularmente 1, 2 ó 3, átomos de halógeno como se define anteriormente. Los átomos de halógeno pueden ser iguales o distintos y se encuentran en uno o varios átomos de carbono. Preferiblemente, los átomos de halógeno son iguales y están unidos (en caso de que esto sea químicamente posible) al mismo átomo de carbono como, por ejemplo, en un grupo CF_3 .

En el marco de esta solicitud, un resto alquilcarbonilo significa preferiblemente alquilo como se define anteriormente que presenta una funcionalidad carbonilo $\text{C}=\text{O}$.

En el marco de esta solicitud, alcoxicarbonilo significa preferiblemente alcoxilo como se define anteriormente que presenta un grupo carbonilo $\text{C}=\text{O}$.

Arilo en el marco de esta solicitud es preferiblemente un grupo fenilo o 1- o 2-naftilo. El arilo puede estar sustituido dado el caso con uno a tres sustituyentes, particularmente con átomos de halógeno, nitro, alquilo y alcoxilo como se define anteriormente.

En el marco de esta solicitud, alquiltio es preferiblemente alquilo como se define anteriormente que presenta un grupo tio.

En el marco de esta solicitud, alcoxialcoxilo es preferiblemente alcoxilo como se define anteriormente que está sustituido con un alcoxilo como se define anteriormente.

En el marco de esta solicitud, dialquilamino es un grupo amino que está sustituido con dos alquilo como se define anteriormente.

En el marco de esta solicitud, fenilalquilo o fenilalcoxilo es alquilo o alcoxilo como se definen anteriormente que están sustituidos con un grupo fenilo.

En el marco de esta solicitud, un resto ácido carboxílico es preferiblemente un resto de un ácido carboxílico de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

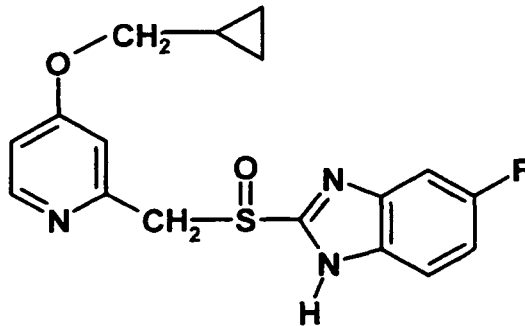
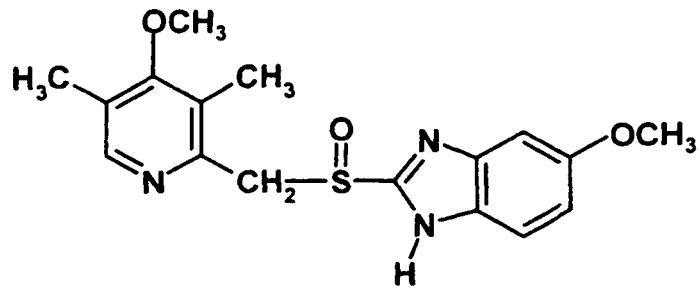
En el marco de esta solicitud, arilalquilo es preferiblemente alquilo, como se define anteriormente, que está sustituido con un arilo como se define anteriormente.

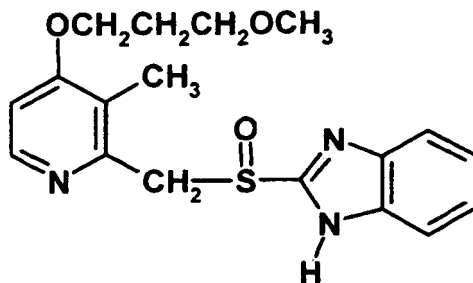
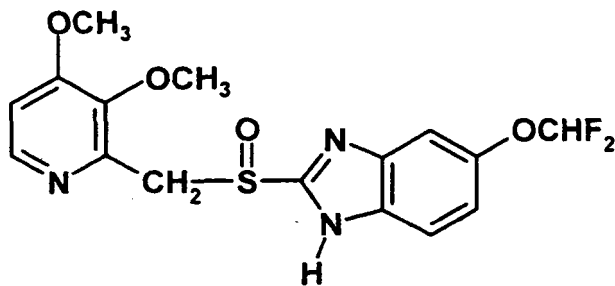
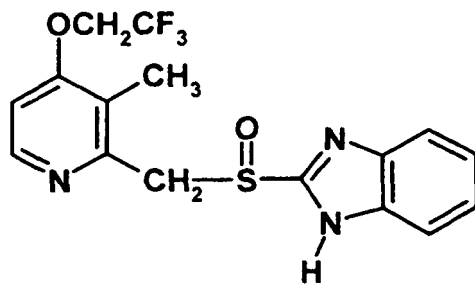
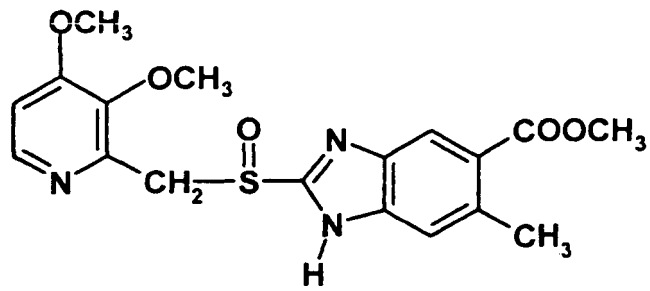
En caso de restos en el marco de la presente solicitud que puedan formar estructuras

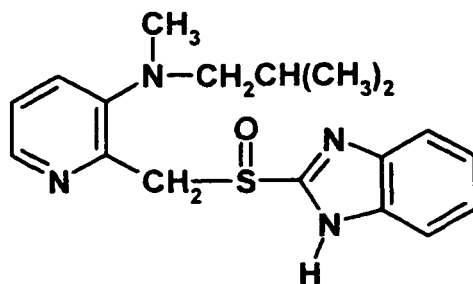
de anillo o sistemas de anillo condensados, estos restos incluyen preferiblemente un anillo de carbono de 5 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 5, 6 o 7 átomos de carbono que puede estar sustituido dado el caso.

5 En caso de que una unidad pueda estar sustituida en el marco de esta solicitud, esta está sustituida preferiblemente con un átomo de halógeno en un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo alcoxilo C₁-C₆ como se define anteriormente, a menos que se indique otra cosa.

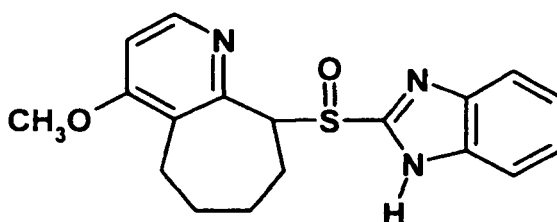
Con especial preferencia según la invención, se trata en el compuesto de fórmula (I) de un compuesto de fórmula







o



Lo más preferiblemente, se trata en el compuesto de fórmula (I) según la invención del omeprazol, pantoprazol, lansoprazol o rabeprazol. El omeprazol es el más preferido. En una forma de realización especialmente preferida, la invención se refiere por tanto a un procedimiento para la preparación de un enantiómero del omeprazol y las sales del mismo o de una mezcla de ambos enantiómeros del omeprazol en la que un enantiómero aparece a una proporción mayor que el otro enantiómero. Particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación del esomeprazol y sus sales, particularmente la sal de cinc del esomeprazol.

A continuación, se ilustra adicionalmente la invención, por ejemplo, esencialmente mediante el omeprazol. Las realizaciones posteriores son válidas sin embargo de igual manera para el resto de compuestos de fórmula (I) anterior.

En los restos Ar^2 , el resto R^{12} es con especial preferencia alquilo como se define anteriormente o halógeno como se define anteriormente, particularmente un átomo de bromo.

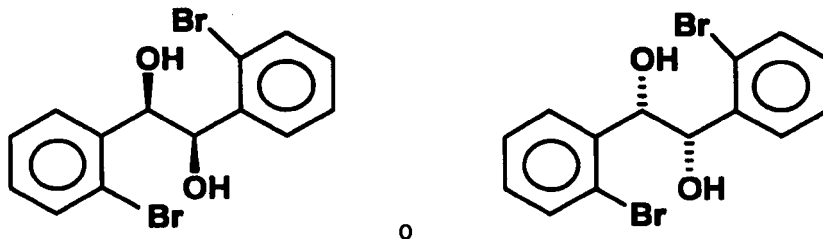
El resto R^{13} es particularmente alquilo como se define anteriormente, halógeno como se define anteriormente, particularmente un átomo de bromo, o alcoxilo como se define anteriormente, con especial preferencia un resto alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un átomo de bromo.

Los restos R^{14} y R^{15} son preferiblemente iguales y se seleccionan de un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo y alcoxilo como se definen anteriormente.

Los restos R^{16} , R^{17} y R^{18} son preferiblemente iguales igualmente y más preferiblemente

un átomo de hidrógeno o alquilo como se define anteriormente.

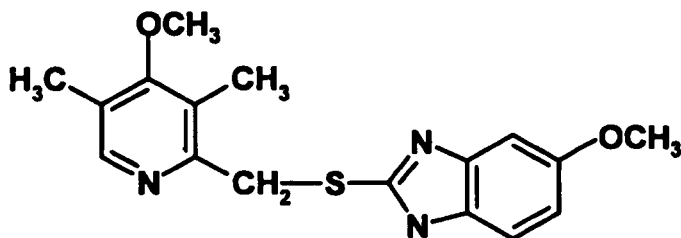
Con especial preferencia, el compuesto es (*R,R*)- o (*S,S*)-1,2-bisariletil-1,2-diol.



El (*R,R*)- o (*S,S*)-1,2-bisariletil-1,2-diol, que se utiliza según la invención como ligando quiral del compuesto de titanio, puede prepararse de manera conocida o es comercialmente obtenible. Particularmente, estos compuestos pueden obtenerse mediante dihidroxilación asimétrica de (*E*)-estilbeno o de los correspondientes derivados de estilbeno, como se describe por ejemplo en Chem. Rev. 1994, 94, 2483 o Chirality 13: 258-265 (2001). Ambos documentos se incorporan en su totalidad como referencia para la preparación de los dioles.

Se forma el catalizador según la invención *in situ* mediante reacción de un compuesto de titanio adecuado, particularmente de un alcóxido de titanio (IV), preferiblemente un isopropóxido de titanio (IV) (Ti(*i*-PrO)₄) con el correspondiente diol quiral de fórmulas (III) o (III'). La reacción del compuesto de titanio (IV) con el diol se realiza en un disolvente orgánico, preferiblemente en presencia de agua, y preferiblemente se usa para la preparación del catalizador el mismo disolvente que se usa también después para la oxidación. A este respecto, se trata particularmente de alquil- y arilhidrocarburos sustituidos con halógeno o no sustituidos como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, hexano y tolueno. El disolvente orgánico más preferido es tolueno. La preparación del catalizador se realiza a una temperatura en el intervalo de 20°C a 25°C. La preparación del catalizador se realiza durante un periodo de 10 a 20 minutos.

Preferiblemente, se prepara en primer lugar según la invención el catalizador *in situ* y a continuación se añade a la mezcla de reacción que contiene el catalizador el sulfuro proquiral de fórmula (II), particularmente el compuesto



y a continuación el agente de oxidación.

Se prefiere igualmente como alternativa preparar el catalizador en presencia del sulfuro proquiral de fórmula (II), es decir, por ejemplo, se dispone en primer lugar el compuesto de titanio, a continuación se añade el sulfuro proquiral de fórmula (II) y a continuación se añade el diol quiral. También aquí se añade preferiblemente el agente de oxidación el último.

Se realiza la siguiente oxidación preferiblemente en la misma mezcla de disolventes en que se preparó también el catalizador, es decir, también en presencia de agua, en un disolvente orgánico que se selecciona preferiblemente de alquil- y arilhidrocarburos sustituidos con halógeno o no sustituidos como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, hexano y tolueno, preferiblemente tolueno.

La reacción catalítica enantioselectiva se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura en el intervalo de -78°C a 25°C , más preferiblemente a aproximadamente -20°C a 0°C , particularmente a aproximadamente -20°C . La duración de la oxidación catalítica enantioselectiva es en general de 2 a 24 horas, preferiblemente de 12 a 18 horas.

Puede usarse cualquier agente de oxidación habitual según la invención, sin embargo, se prefiere especialmente el agente de oxidación peróxido de hidrógeno, un hidroperóxido de alquilo o un hidroperóxido de arilalquilo, prefiriéndose especialmente el hidroperóxido de *tert*-butilo. Preferiblemente, el agente de oxidación no es hidroperóxido de cumol.

La oxidación catalítica enantioselectiva según la invención se lleva a cabo sin añadir una base.

En el procedimiento según la invención, se seleccionan preferiblemente las cantidades de catalizador y sulfuro proquiral de fórmula (II) de modo que la relación molar de ligando quiral bidentado a sulfuro proquiral de fórmula (II) se encuentre en el intervalo de 0,02:1 a 0,4:1, más preferiblemente a aproximadamente 0,1:1. Se prefiere según la invención una relación molar de compuesto de titanio a sulfuro de fórmula (II) en el intervalo de 0,01:1 a 0,2:1, más preferiblemente de aproximadamente 0,05:1.

Preferiblemente según la invención, la preparación del catalizador así como la oxidación catalítica enantioselectiva siguiente se llevan a cabo en presencia de agua, encontrándose preferiblemente la relación molar de agua a sulfuro proquiral de fórmula (II) en el intervalo de 0,01:1 a 2:1, más preferiblemente es de aproximadamente 1:1.

La cantidad de agente de oxidación usada no es crítica, preferiblemente la relación de agente de oxidación a sulfuro proquiral de fórmula (II) está en el intervalo de 0,5:1 a 3:1, preferiblemente a aproximadamente 2:1.

El procesamiento de la mezcla de reacción después de la práctica de la oxidación enantioselectiva del sulfuro proquiral de fórmula (II) a sulfóxido quiral de fórmula (I) no es

tampoco crítico, no obstante se ha encontrado que conforme a un procedimiento de procesamiento especial, el sulfóxido de fórmula (I), particularmente el esomeprazol, se produce en forma básica, que puede transformarse a continuación con especial facilidad en sus sales.

5 Preferiblemente según la invención, se trata con una disolución acuosa básica la mezcla de reacción después de la práctica de la oxidación catalítica enantioselectiva del compuesto de fórmula (II) al compuesto de fórmula (I). En la disolución acuosa básica, se trata preferiblemente de una disolución acuosa de amoníaco. Después de añadir la disolución de amoníaco, se añade un ácido, en el que puede tratarse de la disolución acuosa de un ácido inorgánico o un ácido orgánico, preferiblemente es un ácido orgánico y con especial
10 preferencia es ácido acético. Se ajusta a un valor de pH preferiblemente en el intervalo de 5 a 8, con especial preferencia a un valor de pH en el intervalo de 6 a 7,5. La disolución acuosa así obtenida se extrae con un disolvente orgánico, citándose como especialmente preferidos alquil- o arilhidrocarburos sustituidos con halógeno o no sustituidos y cetonas como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, hexano, tolueno, acetona, butanona y
15 metilisobutilcetona. Pueden usarse también otros agentes de extracción orgánicos habituales. El disolvente preferido para extracción es la metilisobutilcetona.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el compuesto de fórmula (I), particularmente el (S)-omeprazol (esomeprazol), se produce puro mediante enfriamiento del agente de extracción orgánico. Preferiblemente, se enfría la disolución de extracción a una temperatura
20 en el intervalo de -78°C a 25°C, más preferiblemente en el intervalo de -20°C a 0°C, por ejemplo, de aproximadamente -10°C, y el enantiómero deseado del compuesto de fórmula (I) precipita como un sólido en forma de la base libre.

De esta manera, puede obtenerse particularmente el enantiómero S del omeprazol con muy buen rendimiento y pureza óptica de manera sencilla. En el caso de que el producto así
25 obtenido presente todavía restos del enantiómero indeseado del compuesto de fórmula (I), pueden separarse estos del modo habitual para elevar la pureza óptica.

En general, el enantiómero deseado se produce como un sólido en forma de una mezcla de producto amorfo y cristalino, particularmente en la preparación del esomeprazol.

Ya que en el procedimiento según la invención con el procesamiento preferido se
30 produce el isómero deseado del compuesto de fórmula (I) en forma de base libre como un sólido, puede transformarse de forma especialmente ventajosa en una sal. Esto es una ventaja frente a los procedimientos del estado de la técnica, en los que es posible solo costosamente la preparación de una sal determinada del esomeprazol como se describe, por ejemplo, en el documento WO 98/28294, a saber, mediante disolución de una sal alcalina del esomeprazol en
35 agua, extracción del esomeprazol neutro con un disolvente orgánico mediante bajada del valor

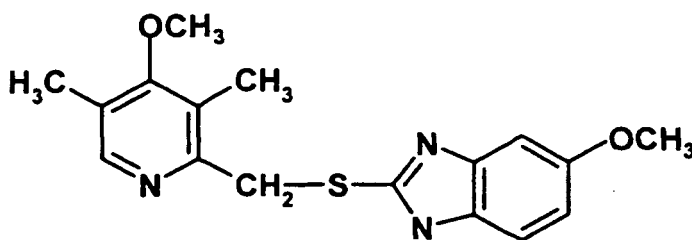
de pH con un ácido hidrosoluble, evaporación hasta una disolución muy concentrada y adición de un no disolvente, con lo que el esomeprazol precipita en forma básica como un sólido. Según el procedimiento según la invención, se obtiene de manera sencilla directamente mediante un procesamiento adecuado de la mezcla de reacción después de la oxidación catalítica enantioselectiva del correspondiente sulfuro al sulfóxido, la base libre como un sólido. La base libre puede transformarse entonces de la manera habitual en una sal deseada, no estando las sales especialmente limitadas. Aquí pueden citarse particularmente las sales de sodio, magnesio, litio, potasio, calcio y amonio cuaternario, pero también la sal de piperidina y particularmente la sal de cinc. La sal de cinc del esomeprazol puede prepararse con especial preferencia según la invención tratando el esomeprazol con una fuente de cinc adecuada. Son fuentes de cinc preferidas acetato de cinc, bromuro de cinc, carbonato hidróxido de cinc, cloruro de cinc, trifluorometanosulfonato de cinc, nitrato de cinc, dietilcinc y sulfato de cinc, prefiriéndose especialmente dietilcinc y cloruro de cinc, particularmente dietilcinc.

En la forma de realización más preferida, se pone a disposición por tanto según la invención un procedimiento para la preparación del esomeprazol o una sal del esomeprazol, particularmente de la sal de cinc del esomeprazol, que comprende las siguientes etapas:

a) se dispone (*R,R*)-1,2-bisariletil-1,2-diol, particularmente (*R,R*)-1,2-bis-(2-bromofenil)etano-1,2-diol, con un alcóxido de titanio (IV), particularmente con tetraisopropóxido de titanio, en un disolvente orgánico;

b) se añade agua a esta mezcla de reacción;

c) se añade el correspondiente sulfuro de fórmula general (II), particularmente el compuesto



a la mezcla de reacción de la etapa b);

d) se añade a esta mezcla el agente de oxidación, particularmente un hidroperóxido de alquilo o arilo, lo más preferiblemente hidroperóxido de dibutilo;

e) se añade una disolución acuosa básica, particularmente una disolución acuosa de amoniaco;

f) se añade a la mezcla un ácido, particularmente un ácido orgánico como ácido acético,

preferiblemente hasta un valor de pH en el intervalo de 5 a 8, con especial preferencia en el intervalo de 6 a 7,5;

g) se extrae la mezcla acuosa con un disolvente orgánico adecuado;

h) se enfría el disolvente orgánico y se separa por filtración el enantiómero precipitado del compuesto de fórmula (I), particularmente esomeprazol, y

i) dado el caso se hace reaccionar hasta una sal, particularmente una sal de cinc.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

Preparación del S-omeprazol

10 Se añadió tetraisopropóxido de titanio (4,5 mg, 0,016 mmol) a una disolución de (*R,R*)-1,2-bis-(2-bromofenil)etano-1,2-diol (12 mg, 0,032 mmol) en tolueno (2 ml) a 25°C. Se agitó la disolución durante 10 minutos, se añadió agua (5,7 mg, 0,32 mmol) y se agitó durante otros 10 minutos. Se añadió entonces a la disolución 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1*H*-bencimidazol (105 mg, 0,32 mol) y se ajustó la temperatura a -20°C. A
15 continuación, se añadió lentamente hidropéroxido de *terc*-butilo (70%, 96 µl, 0,064 mmol). Después de 12 horas a -20°C, se extrajo la disolución tres veces con hidróxido de amonio acuoso (12,5% de NH₃, 3x5 ml). A continuación, se añadió metilisobutilcetona (5 ml) a los extractos acuosos combinados. Después, se ajustó el valor de pH de la fase acuosa con ácido acético, se separó la fase acuosa y se extrajo con una cantidad adicional de metilisobutilcetona
20 (5 ml). Se enfrió la disolución orgánica durante una noche a -10°C y precipitó la forma neutra del S-omeprazol en forma sólida, obteniéndose el compuesto del título (99 mg, 90% de rendimiento). El exceso enantiomérico del S-omeprazol ascendía a 94%. A partir de la purificación con metilisobutilcetona, se proporcionó un S-omeprazol cuyo exceso enantiomérico era >99%.

Ejemplo 2

Preparación del R-omeprazol

Se añadió tetraisopropóxido de titanio (4,5 mg, 0,016 mmol) a una disolución de (*S,S*)-1,2-bis-(2-bromofenil)etano-1,2-diol (12 mg, 0,032 mmol) en tolueno (2 ml) a 25°C. Se agitó la disolución durante 10 minutos, se añadió agua (5,7 mg, 0,32 mmol) y se agitó durante otros 10
30 minutos. Se añadió entonces lentamente a la disolución 5-metoxi-2-[[4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tio]-1*H*-bencimidazol (105 mg, 0,32 mol) y se ajustó la temperatura a -20°C. A continuación, se añadió lentamente hidropéroxido de *terc*-butilo (al 70%, 96 µl, 0,064 mmol). Después de 12 horas a -20°C, se extrajo la disolución tres veces con hidróxido de amonio acuoso (12,5% de NH₃, 3x5 ml). A continuación, se añadió metilisobutilcetona (5 ml) a los
35 extractos acuosos combinados. Después, se ajustó el valor de pH de la fase acuosa con ácido

acético, se separó la fase acuosa y se extrajo con una cantidad adicional de metilisobutilcetona (5 ml). Se enfrió la disolución orgánica durante una noche a -10°C y precipitó la forma neutra del R-omeprazol en forma sólida, obteniéndose el compuesto del título. El exceso enantiomérico del R-omeprazol ascendía a 93%.

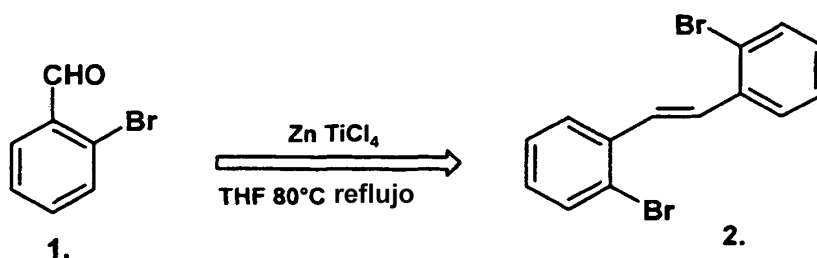
5 Ejemplo 3

Preparación del esomeprazol de cinc

Se disolvió esomeprazol (1 g, 2,9 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano con agitación durante 5 horas y se añadieron lentamente 2,9 ml de dietilcinc (disolución 1 M en hexano). Se agitó la mezcla obtenida durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 10 ml de agua destilada, se separó por filtración el precipitado formado y se lavó con agua destilada. Se obtuvo 1 g (91%) del compuesto del título.

10 Ejemplo 4 (preparación del ligando de catalizador)

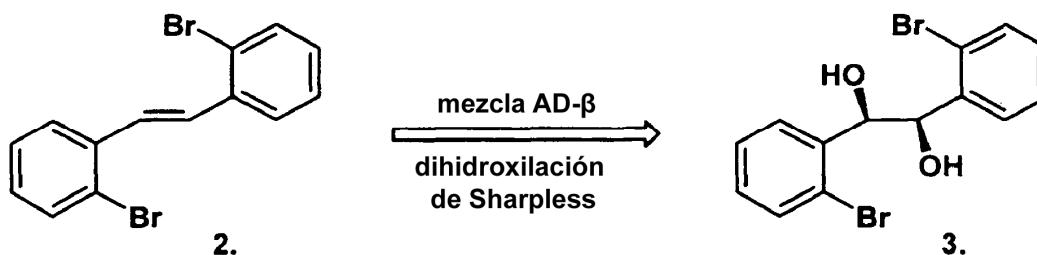
(E)-2,2-Dibromoestilbeno



15 Se agitaron 4,4 ml (7,4 g, 40 mmol) de una suspensión amarilla de cloruro de titanio (IV) en 150 ml de tetrahidrofurano en baño de hielo en atmósfera de nitrógeno con un agitador magnético. Se añadieron cuidadosamente 5 g (77 mmol) de cinc en polvo. Se añadieron entonces 7 g (38 mmol) de aldehído 1 en 50 ml de tetrahidrofurano y se calentó la mezcla durante 8 horas a reflujo. Se vertió la mezcla de reacción enfriada en ácido clorhídrico acuoso diluido 1 M y se extrajo el producto con hexano. Se lavaron los extractos combinados con agua

20 y disolución de sal (común), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporó en rotavapor el filtrado, obteniéndose 6,2 g (97%) de 2. Mediante recristalización en una mezcla de 5% de tolueno y 95% de etanol, se obtuvo 2 como agujas blancas.

(1R,2R)-1,2-Bis-(2-bromofenil)etano-1,2-diol



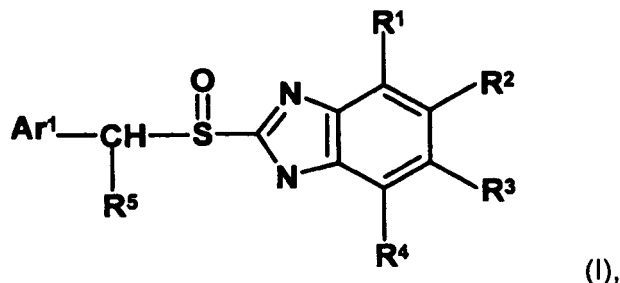
Se añadieron metanosulfonamida (3,39 g, 0,0419 mol) y mezcla AD- β (50,2 g) en un matraz de tres bocas de 1 l en el que se habían dispuesto agua (180 ml) y 2-metil-2-propanol (180 ml). Se agitó la mezcla con un agitador mecánico hasta que se disolvió todo el sólido. Se enfrió entonces el matraz a 0°C y se añadió al mismo dibromoestilbeno **2** (12,0 g, 32,3 mmol).

5 Se agitó la mezcla de reacción durante 72 h y se mantuvo a entre 0 y 3°C. Se añadió entonces a la misma sulfuro de sodio anhidro (54 g, 0,439 mol) y se agitó la mezcla durante una noche. Se agregó diclorometano (350 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 175 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con KOH 2 M (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron las sustancias volátiles a presión reducida. Se purificó el

10 residuo mediante cromatografía ultrarrápida mediante elución con éter-hexano y se recristalizó entonces (hexano-diclorometano, 1,1:1, 92 ml), obteniéndose el diol **3** (12,5 g, 94%) como agujas.

REIVINDICACIONES

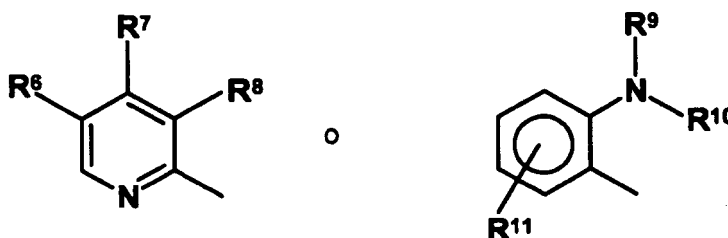
1. Procedimiento para la preparación de un enantiómero ópticamente activo o una forma enantioméricamente enriquecida de un compuesto de fórmula (I)



5

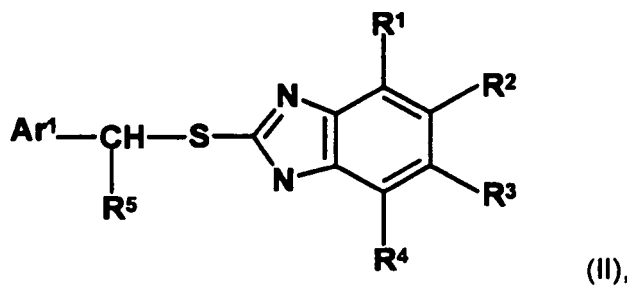
en la que los restos R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo, alcoxilo, halógeno, halogenoalcoxilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, oxazolilo o halogenoalquilo, o los restos adyacentes R^1 , R^2 , R^3 y R^4 forman dado el caso estructuras de anillo sustituidas, R^5 representa un átomo de hidrógeno o está unido con el resto Ar^1 a un sistema de anillo condensado y Ar^1 representa un resto de fórmula

10



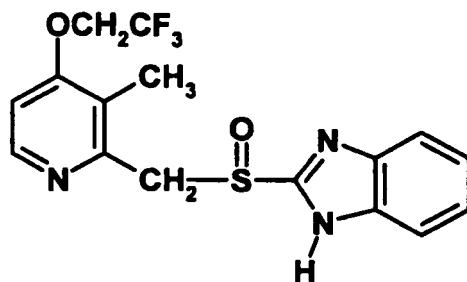
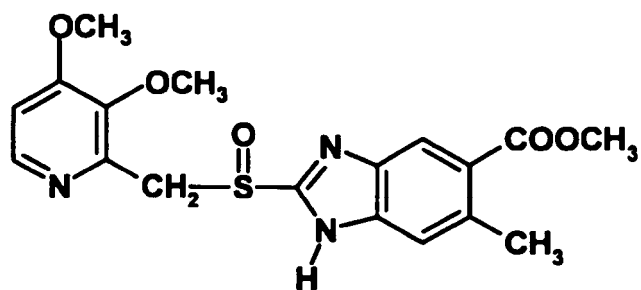
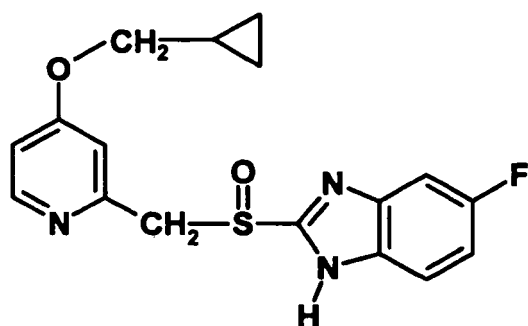
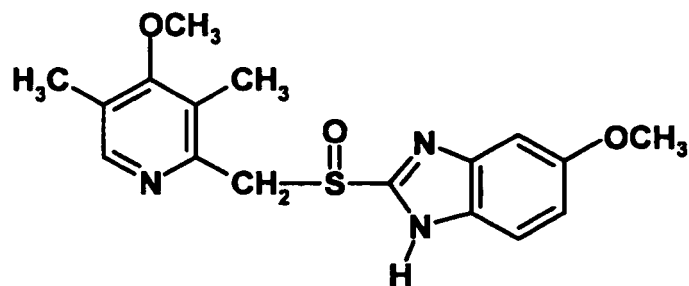
en las que los restos R^6 , R^7 y R^8 son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo, alquiltio, alcoxilo, alcoxilo sustituido con halógeno, alcoxialcoxilo, dialquilamino, piperidino, morfolino, halógeno, fenilalquilo o fenilalcoxilo o uno de estos restos está unido con el resto R^5 a un sistema de anillo condensado, los restos R^9 y R^{10} representan independientemente entre sí hidrógeno, halógeno o alquilo y el resto R^{11} es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo o alcoxilo, en el que se oxida un sulfuro proquiral de fórmula (II)

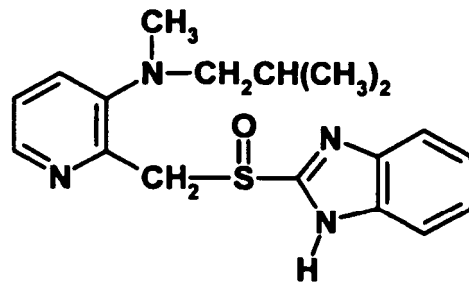
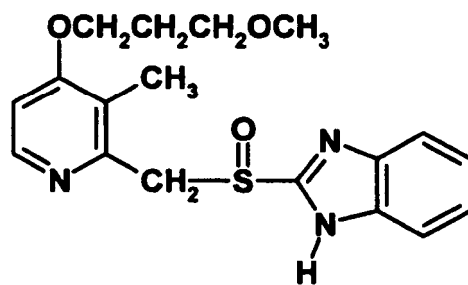
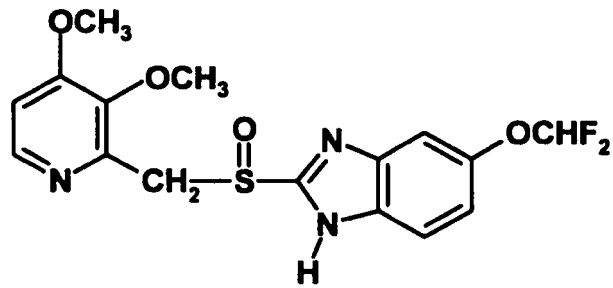
15



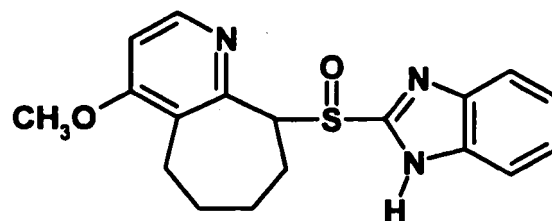
5 en la que los restos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y Ar^1 se definen como anteriormente, en un disolvente orgánico con un agente de oxidación en presencia de un catalizador, caracterizado porque el catalizador es un complejo de titanio (IV) que es obtenible mediante reacción de un compuesto de titanio (IV) con un (*R,R*)- o (*S,S*)-1,2-bis-ariletano-1,2-diol quiral bidentado a una temperatura en el intervalo de 20°C a 25°C durante un periodo de 10 a 20 minutos, y en el que la oxidación catalítica se lleva a cabo sin añadir una base.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el compuesto de fórmula (I) se trata de un compuesto de fórmula





o



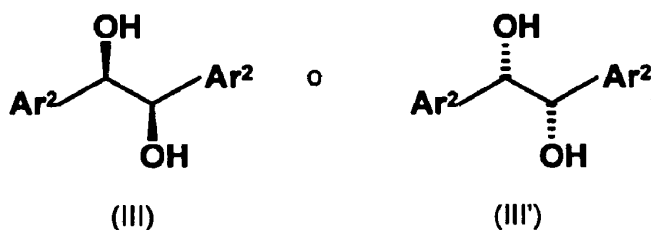
y el compuesto de fórmula (II) representa el correspondiente sulfuro proquiral.

3. Procedimiento según la reivindicación 2 para la preparación del enantiómero S del omeprazol o de una mezcla de los enantiómeros S y R del omeprazol en la que está enriquecido el enantiómero S del omeprazol.

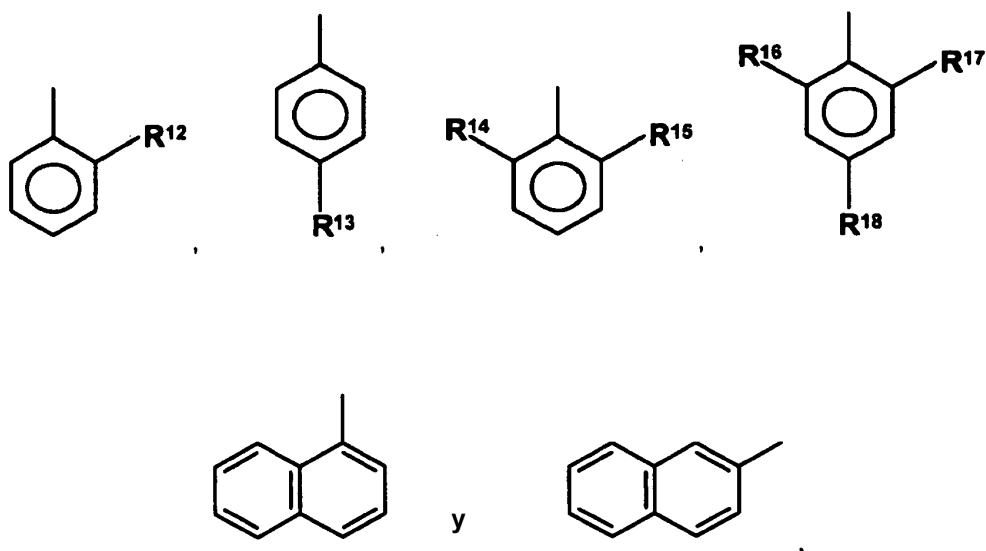
4. Procedimiento según la reivindicación 3, que comprende la etapa adicional de hacer reaccionar el enantiómero S del omeprazol con una fuente de cinc hasta la sal de cinc del enantiómero S del omeprazol.

10

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se trata en el (*R,R*)- o (*S,S*)-1,2-bisariletano-1,2-diol quiral bidentado de un compuesto de fórmulas generales (III) o (III')



15 en las que el resto Ar^2 se selecciona de



en las que los restos R^{12} a R^{18} se seleccionan independientemente entre sí de hidrógeno, alquilo, alcoxilo, resto de ácido carboxílico, halógeno, fenilo, trifluorometilo y NO_2 .

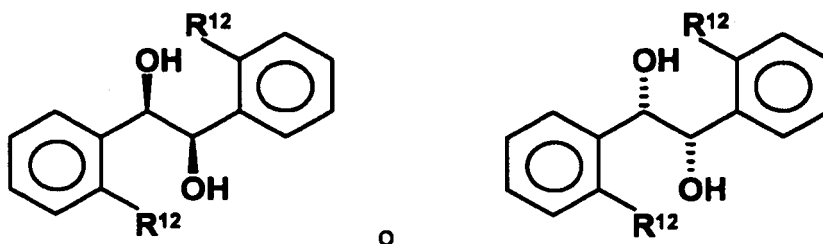
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí de hidrógeno, alquilo, alcoxilo y halógeno y los restos R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente entre sí de hidrógeno y alquilo.

5 7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que los restos R^{14} y R^{15} son iguales y los restos R^{16} , R^{17} y R^{18} son iguales.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el resto R^{12} representa un átomo de bromo.

10

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el (*R,R*)- o (*S,S*)-1,2-bisaril-1,2-diol es un compuesto de fórmula



15 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto de titanio (IV) es un alcóxido de titanio (IV).

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el compuesto de titanio es isopropóxido de titanio (IV).

20

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la relación de ligando quiral bidentado a sulfuro proquiral de fórmula (II) se encuentra en el intervalo de 0,1:1.

25 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la relación molar de alcóxido de titanio (IV) a sulfuro proquiral de fórmula (II) se encuentra en el intervalo de 0,05:1.

14. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción se

lleva a cabo en presencia de agua.

- 5 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente de oxidación es peróxido de hidrógeno, un hidroperóxido de alquilo o un hidroperóxido de arilalquilo.
- 10 16. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el catalizador se prepara mediante reacción del ligando quiral con el alcóxido de titanio (IV) en un disolvente orgánico, antes de añadir el sulfuro proquiral de fórmula (II) a la mezcla de reacción.
- 15 17. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la oxidación se lleva a cabo a aproximadamente -20°C durante un periodo en el intervalo de 12 a 18 horas.
- 15 18. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, que comprende las siguientes etapas:
- a) disposición de una mezcla del (*R,R*)- o (*S,S*)-1,2-bisariletano-1,2-diol quiral bidentado con el alcóxido de titanio (IV) en presencia de un disolvente orgánico,
 - b) adición de agua a la mezcla de la etapa a),
 - c) adición del sulfuro proquiral de fórmula (II) a la mezcla de reacción de la etapa
 - 20 b),
 - d) adición del agente de oxidación a la mezcla de reacción de la etapa c),
 - e) adición de amoníaco acuoso a la mezcla de reacción de la etapa d),
 - f) adición de un ácido a la mezcla acuosa de la etapa e),
 - 25 g) extracción de la mezcla acuosa con un disolvente orgánico,
 - h) enfriamiento de la disolución orgánica y separación por filtración del enantiómero precipitado del compuesto de fórmula (I) y
 - i) transformación dado el caso del isómero deseado del compuesto de fórmula (I) en la sal de cinc.