

MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	**102006901461713**
Data Deposito	**30/10/2006**
Data Pubblicazione	**30/04/2008**

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI COMPOSTI PIRIDIN-METILSULFINILICI.

7829 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

FM/mc **"PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI COMPOSTI PIRIDIN-METILSULFINILICI"**

a nome: **DIPHARMA S.p.A.**

con sede in: Mereto di Tomba (Udine)

* * *

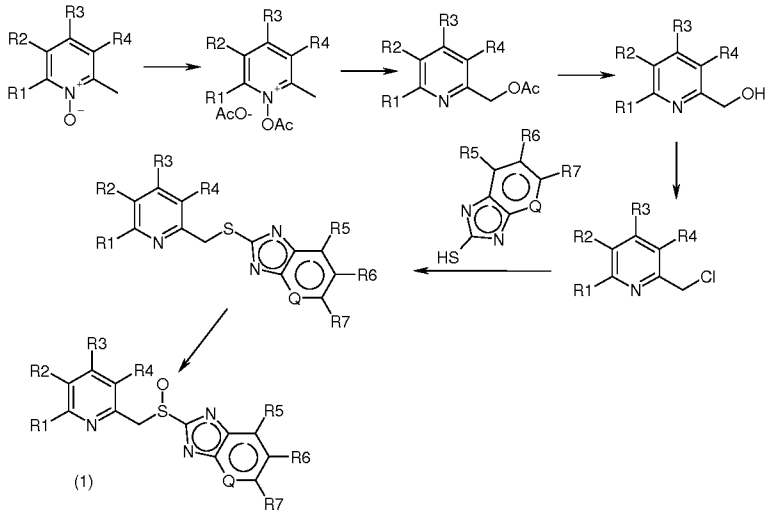
CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un nuovo metodo per l'ottenimento di composti piridin-metilsulfinilici utili in terapia, in particolare nel trattamento di patologie associate ad un aumento della secrezione gastrica.

STATO DELLA TECNICA

Composti piridin-metilsulfinilici, che agiscono come inibitori della pompa protonica, sono utilizzati nel trattamento di patologie associate ad un aumento della secrezione gastrica. Esempi di questi composti, noti come "prazoli", sono omeprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo, lansoprazolo, tenatoprazolo ed idrossimeprazolo.

La sintesi di questi prodotti viene sostanzialmente effettuata seguendo lo schema qui riportato, dove R_1-R_7 e Q sono ad esempio come qui definiti



Appare evidente che la loro sintesi richiede numerosi e laboriosi passaggi.

WO 98/40378 descrive la sintesi di "prazoli" per riduzione dei rispettivi N-ossidi. Gli agenti riducenti esemplificati per condurre questa reazione sono pericolosi da manipolare (ad esempio Ni-Raney), talvolta non compatibili con il substrato da ridurre (ad esempio Ni-Raney/H_2 o Ru/H_2), oppure sono di difficile reperibilità sul mercato (ad esempio la bis-tiomorfolina) e di costo elevato. Inoltre la sintesi dell'intermedio N-ossido colà riportata avviene secondo un procedimento lungo e laborioso. Tutto questo rende il processo non compatibile con le esigenze di una produzione industriale ed evidenzia la necessità di un ulteriore metodo di sintesi.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Si è qui trovato un nuovo metodo per la preparazione di composti piridin-metilsulfinilici aventi la formula (I) qui riportata, che supera i problemi tecnici prima esposti e fornisce tali composti ed i loro sali con un grado di purezza uguale o maggiore del 99,5%.

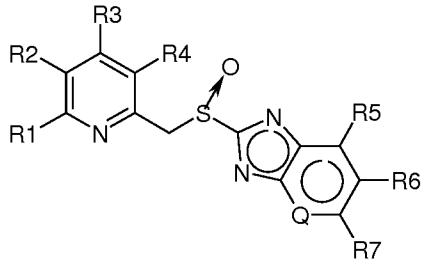
BREVE DESCRIZIONE DELLA FIGURA

La Figura riporta gli spettri di diffrazione di raggi X (XRPD) dell'intermedio di formula (II) 2-[4-(3-metossipropossi)-3-metil-1-ossipiridin-2-il-metilsulfinil]-1*H*-benzimidazolo raccolti con il diffrattometro automatico θ/θ APD-2000 (Ital-Structures) nelle seguenti condizioni operative: radiazione CuKα (λ = 1.5418 Å), scansione con intervallo angolare 3-40°, con passo angolare di 0,03° per un 1 sec.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Oggetto dell'invenzione è un procedimento per la preparazione di un composto di formula (I), o un suo sale, sia come miscela di isomeri che come

singolo isomero,



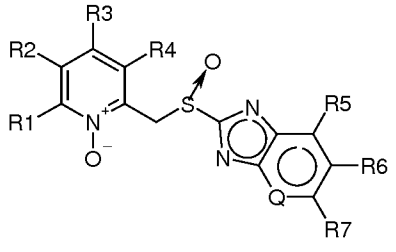
(I)

dove

Q è $=CR_8-$ oppure $=N-$;

ciascuno di R_1, R_2, R_3 ed R_4 è indipendentemente scelto tra idrogeno, alogeno, idrossi, nitro, C_1-C_6 alchile opzionalmente sostituito da idrossi; C_1-C_6 alchiltio; C_1-C_6 alcossi opzionalmente sostituito da alogeno o da C_1-C_6 alcossi; fenil-C_1-C_6 alchile; fenil-C_1-C_6 alcossi; e -N(RaRb) dove ciascuno di Ra ed Rb, indipendentemente, è idrogeno o C_1-C_6 alchile oppure Ra ed Rb, presi insieme all'atomo di azoto a cui sono uniti, formano un anello eterociclico saturo; e

ciascuno di R_5, R_6, R_7 ed R_8 è indipendentemente scelto tra idrogeno, alogeno, idrossi; C_1-C_6 alchile opzionalmente sostituito da idrossi; C_1-C_6 alchiltio; C_1-C_6 alcossi opzionalmente sostituito da alogeno; C_1-C_6 alchil-carbonile, C_1-C_6 alcossi-carbonile, ed ossazol-2-ile; comprendente la reazione di un composto di formula (II), o un suo sale, sia come miscela di isomeri che come singolo isomero,



(II)

dove Q e R_1-R_7 sono come prima definiti; con un agente riducente scelto tra un composto del fosforo trivalente e un solvente ossidabile; in presenza di un

catalizzatore; e, se necessario, in presenza di un agente basico; e/o, se necessario, in un solvente, e, se desiderato, la conversione di un composto di formula (I) in un altro composto di formula (I), e/o, se desiderato, la conversione di un composto di formula (I) in un suo sale o viceversa.

Un isomero di un composto di formula (I) oppure (II) può essere ad esempio un suo isomero geometrico oppure ottico, preferibilmente un enantiomero (R) oppure (S).

Ciascuno di R_1-R_8, indipendentemente, come atomo di alogeno può essere ad esempio fluoro, cloro o bromo.

Un gruppo o un residuo alchilico in uno dei sostituenti R_1-R_8 è preferibilmente un gruppo C_1-C_4 alchile, lineare o ramificato, in particolare metile, etile, propile, isopropile, butile oppure tert.butile, più preferibilmente metile, etile oppure propile.

Un gruppo C_1-C_6 alchile sostituito da idrossi è preferibilmente un gruppo C_1-C_4 achile sostituito da uno o due gruppi idrossi, in particolare -CH_2OH.

Un gruppo C_1-C_6 alcossi sostituito da alogeno è preferibilmente un gruppo C_1-C_4 alcossi sostituito da uno, due oppure tre atomi di alogeno come prima definito, più preferibilmente due oppure tre atomi di fluoro, in particolare -$OCHF_2$ oppure -OCH_2CF_3.

Un gruppo C_1-C_6 alcossi sostituito da C_1-C_6 alcossi è tipicamente un gruppo C_1-C_4 alcossi sostituito da C_1-C_4 alcossi, preferibilmente C_1-C_3 alcossi-OCH_3, in particolare –O-$(CH_2)_3$-OCH_3.

Un gruppo -N(RaRb) è preferibilmente un gruppo ammino, metilammino, etilammino, propilammino, dimetilammino. Quando Ra ed Rb, presi insieme con l'atomo di azoto a cui sono uniti, formano un anello eterociclico saturo, questo

può essere un eterociclo penta- o esatomico opzionalmente contenente un ulteriore atomo di azoto o di ossigeno. Esempi di tale gruppo sono pirrolidino, piperidino, piperazino e morfolino.

Composti preferiti di formula (I) sono quelli in cui:

Q è =CH- oppure =N-;

R_2 è idrogeno, oppure C_1-C_4 alchile opzionalmente sostituito da idrossi;

R_3 è C_1-C_4 alcossi opzionalmente sostituito da C_1-C_4 alcossi oppure da alogeno;

R_4 è C_1-C_4 alchile oppure C_1-C_4 alcossi;

R_6 è idrogeno oppure C_1-C_4 alcossi opzionalmente sostituito da alogeno;

R_7 è idrogeno oppure C_1-C_4 alcossi; e

R_1 e R_5 sono idrogeno.

Esempi di composti preferiti di formula (I) sono:

2-(3,4-dimetossipirid-2-il)metansulfinil-5-difluorometossi-1H-benzimidazolo (pantoprazolo);

2-(4-cloro-3-metossipirid-2-il)metansulfinil-5-difluorometossi-1*H*-benzimidazolo;

5-metossi-2-{[(4-metossi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil}-1H-benzimidazolo (omeprazolo);

5-metossi-2-{[(4-metossi-3metil-5-idrossimetil-2-piridinil)metil]sulfinil}-1H-benzimidazolo (idrossiomeprazolo);

2-{[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetossi)-2-piridinil)metil]sulfinil}-1H-benzimidazolo (lansoprazolo);

2-{[3-metil-4-(3-metossi-propossi)-2-piridinil)metil]sulfinil}-1H-benzimidazolo (rabeprazolo); e

5-metossi-2-{[(4-metossi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil}-1H-imidazo[4,5-b]piridina (tenatoprazolo); ed i loro sali.

Un composto del fosforo trivalente come agente riducente può essere ad esempio un alogenuro di P(III), come PCl_3 o PBr_3, preferibilmente fosforo tricloruro; un estere alchilico o arilico dell'acido fosforoso, ad esempio un tri-(C_1-C_4 alchil) fosfito o trifenillfosfito $P(O\text{-}C_6H_5)_3$, preferibilmente trietil fosfito $P(O\text{-}C_2H_5)_3$; una organo-fosfina, tipicamente una tri-(C_1-C_4 alchil) fosfina avente il gruppo alchile opzionalmente sostituito da idrossi, come ad esempio tri-butil fosfina e tri(3-idrossipropil) fosfina; una tri-(C_5-C_7 cicloalchil) fosfina, ad esempio tri(cicloesil) fosfina; una triaril o tri-eteroaril fosfina, ad esempio trifenil fosfina, tri(o-tolil) fosfina, trifuril fosfina. Preferibilmente trifenil fosfina o trietilfosfito.

Un solvente ossidabile è ad esempio un solvente alcolico, tipicamente un C_1-C_4 alcanolo, lineare o ramificato, avente da 1 a 3 funzioni idrossiliche, come metanolo, etanolo, 2-propanolo, 1- o 2-butanolo oppure glicerina, preferibilmente metanolo, etanolo oppure 2-propanolo, in particolare metanolo.

Quando l'agente riducente è un derivato del fosforo trivalente il catalizzatore può essere ad esempio un sale o un complesso di un metallo di transizione, tipicamente V, Mn, Fe, Mo, Ru, W oppure Re; preferibilmente sodio metavanadato [$NaVO_3$], vanadil acetilacetonato [$VO(acac)_2$], cloruro vanadoso [VCl_2], (tetrafenilporfirinato)Mn(III)Cl, (tetrafenilporfirinato)Fe(III)Cl, (tetrafenilporfirinato)Fe(II), sodio o ammonio molidbato [$(NH)_2MoO_4$]o [Na_2MoO_4], sali e complessi contenenti la specie MoO_2, come il diclorodioxomolibdeno [Cl_2MoO_2] eventualmente come complesso con dimetilformammide (DMF), oppure i bis

dialchilditiocarbammati di dioxomolibdeno, come ad esempio il $(Et_2NCS_2)_2MoO_2$, sali di Rutenio(III), come ad esempio $RuCl_3$, o sue forme idrate o suoi complessi, come ad esempio K[(H-Edta)RuCl], tungsteno (VI) ossicloruro [$WOCl_4$], metil trioxorenio(VII) [CH_3ReO_3]. Più preferibilmente $RuCl_3$ o sue forme idrate, metil trioxorenio(VII) [CH_3ReO_3], e diclorodioxomolibdeno [Cl_2MoO_2] eventualmente come complesso con dimetilformammide.

Quando l'agente riducente è un solvente ossidabile, come prima definito, può essere impiegato uno dei catalizzatori sopra riportati, in particolare quando l'alcanolo è metanolo, etanolo oppure 2-propanolo preferibilmente il catalizzatore è $RuCl_3$ o una sua forma idrata.

Un agente basico è ad esempio una base inorganica o organica, tipicamente un idrossido o un carbonato di un metallo alcalino o alcalino-terroso, preferibilmente litio, sodio, potassio o calcio; in particolare idrossido di sodio, potassio, litio o di calcio; carbonato di sodio o di potassio; oppure una ammina organica terziaria come trietilammina o etildiisopropilammina, o un'ammina ciclica secondaria come la piperidina, la piperazina o la morfolina, o un'ammina ciclica terziaria come la *N*-metil piperidina o la *N*-metil morfolina, oppure una diammina, ad esempio, la tetrametiletilendiammina. Preferibilmente un agente basico è tetrametiletilendiammina o morfolina.

Un solvente può essere acqua o un solvente organico protico o aprotico, oppure una miscela da due a quattro, in particolare di 2 o 3, di tali solventi.

Un solvente organico è tipicamente un etere, ad esempio tetraidrofurano, diossano, dietiletere; un C_1-C_6 alcanolo ad esempio metanolo, etanolo o

isopropanolo; un idrocarburo alifatico, ad esempio esano, eptano o cicloesano; oppure aromatico, ad esempio toluene; oppure un sovente estereo, ad esempio etile acetato o butile acetato; un solvente aprotico dipolare, ad esempio acetonitrile, dimetilformammide, dimetilacetammide o dimetilsolfossido. Quando l'agente riducente è un solvente ossidabile come qui definito, preferibilmente il solvente è l'agente riducente stesso.

La reazione di riduzione di un composto (II) o un suo sale, può essere condotta ad una temperatura compresa approssimativamente tra -10°C e la temperatura di riflusso del solvente o della miscela di reazione.

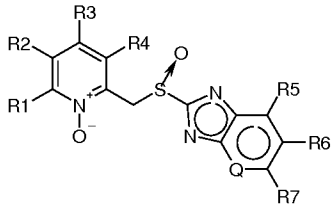
Quando l'agente riducente è un derivato del fosforo trivalente, il rapporto stechiometrico tra un composto (II) o un suo sale e detto agente riducente può essere compreso approssimativamente tra 1,0 e 3,0; preferibilmente tra circa 1,0 e 1,2.

Il catalizzatore può essere in quantità compresa tra lo 0,5 ed il 20%, preferibilmente tra l'1 ed il 10%, rispetto alla quantità di composto (II).

La conversione di un composto di formula (I) in un altro composto di formula ((I), così come la conversione in un suo sale o viceversa, può essere effettua con metodi noti.

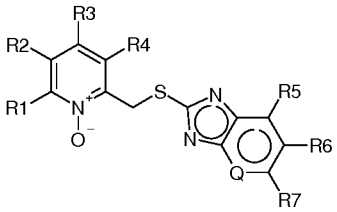
Un composto di formula (I) così ottenuto, ad esempio 2-{[3-metil-4-(3-metossipropossi)-2-piridinil)metil]sulfinil}-1*H*-benzimidazolo, oppure un suo sale, ha un grado di purezza uguale o maggiore del 99,5%, in particolare intorno al 99,9%.

L'invenzione fornisce anche un nuovo procedimento per la preparazione di un composto di formula (**II**), o un suo sale, sia come miscela di isomeri che come singolo isomero,



(II)

dove Q e R1-R7 sono come prima definiti; comprendente la reazione di un composto di formula (**III**), o un suo sale



(III)

dove Q e R_1-R_7 sono come sopra definiti, con un agente ossidante, se necessario, in presenza di un catalizzatore e/o per riscaldamento, e/o, se necessario, in presenza di un agente basico, e/o, se necessario in un solvente. Se desiderato, un composto di formula (II), o un suo sale, può essere convertito in un altro composto di formula (II), o un suo sale, in accordo a metodi noti.

Un sale di un composto di formula (I), (II) oppure (III) è preferibilmente un sale con un acido od una base, preferibilmente farmaceuticamente accettabile, ad esempio il sale sodico.

Un agente ossidante può essere un peracido organico, ad esempio acido meta-cloroperbenzoico, acido peracetico, acido trifluoroperacetico, acido monoperossiftalico o suoi sali, oppure acido ftalimmidoperesanoico; oppure un perossido, come perossido di idrogeno, o suoi composti di addizione come l'urea-perossido di idrogeno, o il sodio percarbonato, tert-butilidroperossido, cicloesil idroperossido, 2-idroperossiesafluoro-2-propanolo; oppure un diossirano come il dimetildiossirano o il metil(trifluorometil)diossirano; oppure un ipoclorito come sodio ipoclorito o tert-butil ipoclorito; oppure

N-clorosuccinimmide o *N*-bromosuccinimmide o cloramina-T, oppure con sodio periodato o potassio perossodisolfato ($K_2S_2O_8$) o potassio idrogeno persolfato ($KHSO_5$). Preferibilmente, l'agente ossidante è sodio ipoclorito.

Un catalizzatore può essere un sale di un metallo di transizione, come il sodio molibdato [Na_2MoO_4], ammonio molibdato [$(NH_4)_2MoO4$], il sodio metavanadato [$NaVO_3$], il vanadil acetil acetonato [$VO(Acac)_2$] o il sodio tungstato [Na_2WO_4].

Un agente basico può essere ad esempio un idrossido o un carbonato di un metallo alcalino o alcalino-terroso, preferibilmente litio, sodio, potassio o calcio; preferibilmente idrossido di sodio, potassio, litio o di calcio; carbonato di sodio o di potassio, in particolare idrossido di sodio.

Un solvente può essere acqua o un solvente organico protico o aprotico, oppure una miscela da due a quattro, in particolare di 2 o 3, di tali solventi. Un solvente organico può essere un C_1-C_6 alcanolo, ad esempio metanolo, etanolo o isopropanolo; un idrocarburo alifatico, ad esempio esano, cicloesano o eptano, oppure aromatico, ad esempio toluene; oppure un sovente estereo, ad esempio etile acetato o butile acetato; un solvente aprotico dipolare, ad esempio acetonitrile, dimetilformammide, dimetilacetammide o dimetilsolfossido; oppure un solvente clorurato come diclorometano, dicloroetano, cloroformio, clorobenzene o diclorobenzene.

La reazione di ossidazione di un composto (III) o un suo sale, può essere condotta ad una temperatura compresa approssimativamente tra -10°C e la temperatura di riflusso del solvente o della miscela di reazione. Preferibilmente, tra una temperatura compresa approssimativamente tra 0°C e 30°C.

Il rapporto stechiometrico tra un composto (III) o un suo sale e un agente ossidante può essere compreso tra circa 0,8 e 1,2, preferibilmente tra circa 0,9 e 0,95.

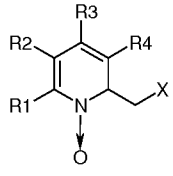
Il catalizzatore può essere in quantità compresa tra lo 0,5 ed il 20%, preferibilmente tra l'1 ed il 10%, rispetto alla quantità di composto (III).

Se desiderato, un composto di formula (II), o un suo sale, così ottenuto, può essere ulteriormente convertito in un composto di formula (I), o un suo sale, per reazione con un agente riducente, ad esempio in accordo alla presente invenzione.

Un composto di formula (II) così ottenuto, ad esempio 2-[4-(3-metossipropossi)-3-metil-1-ossipiridin-2-il-metilsulfinil]-1*H*-benzimidazolo, oppure un suo sale, in particolare in forma cristallina, ha un grado di purezza uguale o maggiore del 99,5%, in particolare intorno al 99,9%.

Il composto 2-[4-(3-metossipropossi)-3-metil-1-ossipiridin-2-il-metilsulfinil]-1*H*-benzimidazolo, in particolare in forma cristallina, ed i suoi sali, è un nuovo composto e costituisce un ulteriore oggetto dell'invenzione. Detto composto ha lo spettro XRPD riportato in Figura dove i picchi di diffrazione più intensi si riscontrano a 5,7; 11,6; 13,3; 18,2; 18,9; 20,6; 23,2; 23,6; 24,1; 24,8; ± 0,2 in 2θ.

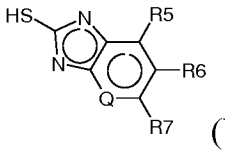
Un composto di formula (III) può essere preparato in accordo a metodi noti, ad esempio per reazione di un composto di formula (**IV**), od un suo sale,



(**IV**)

dove X è un gruppo uscente, ad esempio cloro, e R_1, R_2, R_3 ed R_4 sono come

qui definiti; con un composto di formula (**V**) od un suo sale



(**V**)

dove Q, R_5, R_6 ed R_7 sono come qui definiti; in presenza di una base ed a temperatura ambiente ed opzionale conversione di un composto così ottenuto in un altro composto di formula (III).

I seguenti esempi illustrano l'invenzione:

ESEMPIO 1

2-{[3-Metil-4-(3-metossipropossi)-2-piridinil)metil]sulfinil}-1*H*-benzimidazolo (I) (rabeprazolo sale sodico)

In un pallone a 3 colli dotato di refrigerante a ricadere, termometro e agitazione magnetica, in atmosfera di azoto, si carica 2-[4-(3-metossipropossi)-3-metil-1-ossipiridin-2-il-metilsulfinil]-1*H*-benzimidazolo sale di sodio (Intermedio II) (1,0 g, 2,5 mmol), etanolo assoluto (20 ml), morfolina (100 mg, 1,1 mmol) e $RuCl_3$ idrato (40% w/w Ru, 25 mg, 0,1 mmol). Si scalda la miscela di reazione a 50°C per 8 ore, quindi si raffredda a temperatura ambiente, si filtra su Celite® e per concentrazione si ottiene il prodotto in titolo. Resa 70% circa. ^{1}H NMR (dmso-d_6): 1.98 (2H, m), 2.16 (3H, s), 3.52 (3H, s), 3.49 (2H, t), 4.10 (2H, t), 4.47 & 4.71 (2H, dd), 6.93 (3H, m), 7.49 (2H, m), 8.28 (1H, d).

^{13}C NMR (dmso-d_6): 10.78, 28.67, 57.95, 59.92, 64.98+68.32, 106.00, 117.18, 118.74, 121.76, 145.80, 147.97, 152.13, 161.55, 162.66.

Procedendo in modo analogo, partendo dal rispettivo intermedio di formula (II) o dal suo sale sodico, si ottengono i seguenti composti oppure il

loro sale sodico:

2-(4-cloro-3-metossipirid-2-il)metansulfinil-5-difluorometossi-1*H*-benzimidazolo;

5-metossi-2-{[(4-metossi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil}-1H-benzimidazolo;

5-metossi-2-{[(4-metossi-3-metil-5-idrossimetil-2-piridinil)metil]sulfinil}-1H-benzimidazolo;

2-{[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetossi)-2-piridinil)metil]sulfinil}-1H-benzimidazolo;

5-metossi-2-{[(4-metossi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil}-1H-imidazo[4,5-b]piridina; e

2-(3,4-dimetossipirid-2-il)metansulfinil-5-difluorometossi-1*H*-benzimidazolo.

ESEMPIO 2

2-{[3-Metil-4-(3-metossipropossi)-2-piridinil)metil]sulfinil}-1*H*-benzimidazolo (I) (rabeprazolo sale sodico)

In un pallone a 3 colli dotato di refrigerante a ricadere, termometro e agitazione magnetica, in atmosfera di azoto, si carica 2-[4-(3-metossipropossi)-3-metil-1-ossipiridin-2-il-metilsulfinil]-1*H*-benzimidazolo sale di sodio (Intermedio II) (1,0 g, 2,5 mmol), etanolo assoluto (20 ml), trietilfosfito (460 mg, 2,75 mmol) e Cl_2MoO_2*2 DMF (43 mg, 0,12 mmol). Si scalda a 50°C per 2 ore, si raffredda e si filtra su Celite® e per concentrazione si ottiene il prodotto in titolo. Resa 40% circa.

Procedendo in modo analogo si ottengono i seguenti composti come sale sodico:

2-(4-cloro-3-metossipirid-2-il)metansulfinil-5-difluorometossi-1*H*-benzimidazolo;

5-metossi-2-{[(4-metossi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil}-1H-benzimidazolo;

5-metossi-2-{[(4-metossi-3-metil-5-idrossimetil-2-piridinil)metil]sulfinil}-1H-benzimidazolo;

2-{[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetossi)-2-piridinil)metil]sulfinil}-1H-benzimidazolo;

5-metossi-2-{[(4-metossi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil}-1H-imidazo[4,5-b]piridina; e

2-(3,4-dimetossipirid-2-il)metansulfinil-5-difluorometossi-1*H*-benzimidazolo.

ESEMPIO 3

2-{[3-Metil-4-(3-metossipropossi)-2-piridinil)metil]sulfinil}-1*H*-benzimidazolo (I) (rabeprazolo sale sodico)

In un pallone a 3 colli dotato di refrigerante a ricadere, termometro e agitazione magnetica, in atmosfera di azoto, si carica 2-[4-(3-metossipropossi)-3-metil-1-ossipiridin-2-il-metilsulfinil]-1*H*-benzimidazolo (Intermedio II) (45,0 g, 111 mmol), metanolo (270 ml), metilato di sodio 30% in metanolo (20,1 g), tetrametiletilendiammina (77 g, 666 mmol) e $RuCl_3$ idrato (40% w/w Ru, 1,2 g, 5,5 mmol). Si scalda la miscela di reazione a 50°C per 10 ore, quindi si analizza mediante HPLC (resa titolata in soluzione 95%). Si raffredda a temperatura ambiente, si concentra a metà volume e si diluisce con 500 ml di acqua. Si forma un precipitato che si filtra su Celite®. Si aggiusta il pH a 6-7 prima con acido acetico e poi con solfito di sodio e si

estrae in acetato di etile (300 ml). Si aggiunge una soluzione al 50% di sodio idrossido in acqua (440 mg, 111 mmol) e si lascia sotto agitazione per 24 ore a temperatura ambiente. Si ha cristallizzazione del prodotto in titolo come polimorfo Forma β, descritto in EP 1 674 463, con una purezza superiore al 99,7%. Resa 91%.

ESEMPIO 4

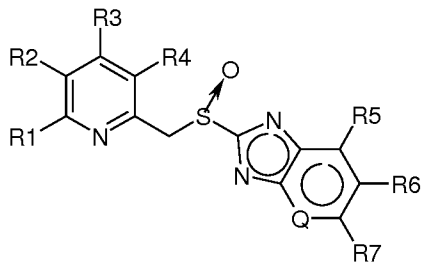
2-[4-(3-Metossipropossi)-3-metil-1-ossipiridin-2-il-metilsulfinil]-1*H*-benzimidazolo (intermedio II).

In un reattore incamiciato da 500 ml dotato di agitazione meccanica, termometro e inertizzato con azoto si carica 2-[4-(3-metossipropossi)-3-metil-1-ossipiridin-2-il-metilsulfanil]-1*H*-benzimidazolo sale di potassio (20,0 g, 50,3 mmol), acetonitrile (200 ml) e acqua (40 ml). Si attende la dissoluzione del substrato, quindi si raffredda a + 20°C e si gocciola ipoclorito di sodio (10,3% w/w, 40,8 g, 56,5 mmol) in 5 ore.

Si aggiunge quindi solfito di sodio (5,0 g), cloruro di sodio fino a separazione delle fasi e si porta a pH = 5 con acido formico. Dopo aver separato la fase acquosa e averla riestratta con acetato di etile (2 x 50 ml) si riuniscono le fasi organiche, si lavano con una soluzione satura di cloruro di sodio e per concentrazione si ha cristallizzazione del prodotto in titolo. Resa 80% circa.

RIVENDICAZIONI

1. Procedimento per la preparazione di un composto di formula (I), o un suo sale, sia come miscela di isomeri che come singolo isomero,



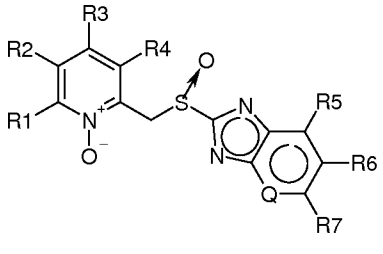
(I)

dove

Q è $=CR_8-$ oppure $=N-$;

ciascuno di R_1, R_2, R_3 ed R_4 è indipendentemente scelto tra idrogeno, alogeno, idrossi, nitro, C_1-C_6 alchile opzionalmente sostituito da idrossi; C_1-C_6 alchiltio; C_1-C_6 alcossi opzionalmente sostituito da alogeno o da C_1-C_6 alcossi; fenil-C_1-C_6 alchile; fenil-C_1-C_6 alcossi; e -N(RaRb) dove ciascuno di Ra ed Rb, indipendentemente, è idrogeno o C_1-C_6 alchile oppure Ra ed Rb, presi insieme all'atomo di azoto a cui sono uniti, formano un anello eterociclico saturo; e

ciascuno di R_5, R_6, R_7 ed R_8 è indipendentemente scelto tra idrogeno, alogeno, idrossi; C_1-C_6 alchile opzionalmente sostituito da idrossi; C_1-C_6 alchiltio; C_1-C_6 alcossi opzionalmente sostituito da alogeno; C_1-C_6 alchil-carbonile, C_1-C_6 alcossi-carbonile, ed ossazol-2-ile; comprendente la reazione di un composto di formula (II), o un suo sale, sia come miscela di isomeri che come singolo isomero,



(II)

dove Q e R_1-R_7 sono come prima definiti; con un agente riducente scelto tra un composto del fosforo trivalente e un solvente ossidabile; in presenza di un catalizzatore; e, se necessario, in presenza di un agente basico; e/o, se necessario, in un solvente, e, se desiderato, la conversione di un composto di formula (I) in un altro composto di formula (I), e/o, se desiderato, la conversione di un composto di formula (I) in un suo sale o viceversa.

2. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove un composto del fosforo trivalente è scelto tra un alogenuro di P(III), un estere alchilico o arilico dell'acido fosforoso ed una organo-fosfina.

3. Procedimento in accordo alla rivendicazione 2, dove l'alogenuro di P(III) è PCl_3 oppure PBr_3.

4. Procedimento in accordo alla rivendicazione 2, dove l'estere alchilico o arilico dell'acido fosforoso è un tri-(C_1-C_4 alchil) fosfito o trifenilfosfito.

5. Procedimento in accordo alla rivendicazione 4, dove il tri-(C_1-C_4 alchil) fosfito è trietil fosfito.

6. Procedimento in accordo alla rivendicazione 2, dove la organo-fosfina è una tri-(C_1-C_4 alchil) fosfina avente il gruppo alchile opzionalmente sostituito da idrossi, una tri-(C_5-C_7 cicloalchil) fosfina oppure una triaril o tri-eteroaril fosfina.

7. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove il solvente ossidabile un solvente alcolico.

8. Procedimento in accordo alla rivendicazione 7, dove il solvente alcolico è un C_1-C_4 alcanolo, lineare o ramificato, avente da 1 a 3 funzioni idrossiliche.

9. Procedimento in accordo alla rivendicazione 8, dove l'alcanolo è metanolo, etanolo, 2-propanolo, 1- o 2-butanolo oppure glicerina.

10. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove il catalizzatore è un sale o un complesso di un metallo di transizione.

11. Procedimento in accordo alla rivendicazione 10, dove il metallo di transizione è V, Mn, Fe, Mo, Ru, W oppure Re.

12. Procedimento in accordo alla rivendicazione 11, dove il catalizzatore è diclorodioxomolibdeno eventualmente come complesso con dimetilformammide; oppure $RuCl_3$ o una sua forma idrata.

13. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove l'agente basico è una base inorganica o organica.

14. Procedimento in accordo alla rivendicazione 13, dove la base inorganica è un idrossido o un carbonato di un metallo alcalino o alcalino-terroso; e la base organica è una ammina organica terziaria, un'ammina ciclica secondaria, un'ammina ciclica terziaria, oppure una diammina.

15. Procedimento in accordo alla rivendicazione 14, dove la base è morfolina oppure tetrametiletilendiammina.

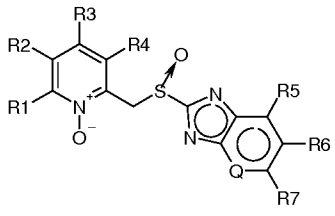
16. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove il solvente è acqua o un solvente organico protico o aprotico, oppure una miscela da due a quattro di tali solventi.

17. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove l'agente riducente è un derivato del fosforo trivalente ed il rapporto stechiometrico tra un composto (II), o un suo sale, e detto agente riducente è compreso approssimativamente tra 1,0 e 3,0.

18. Procedimento in accordo alla rivendicazione 1, dove il catalizzatore è in quantità compresa tra lo 0,5 ed il 20% rispetto alla quantità di composto (II).

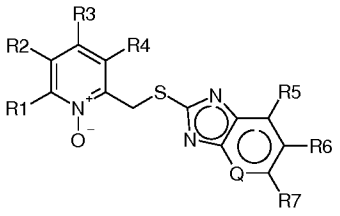
19. Procedimento per la preparazione di un composto di formula (**II**), o un

suo sale,



(II)

dove Q e R1-R7 sono come definiti in rivendicazione 1, comprendente la reazione di un composto di formula (**III**), o un suo sale



(III)

dove Q e R_1-R_7 sono come sopra definiti, con un agente ossidante, se necessario, in presenza di un catalizzatore e/o per riscaldamento, e/o, se necessario, in presenza di un agente basico, e/o, se necessario in un solvente.

20. Procedimento in accordo alla rivendicazione 19, dove l'agente ossidante è scelto tra un peracido organico, acido ftalimmidoperesanoico, un perossido, un diossirano, *N*-clorosuccinimmide, *N*-bromosuccinimmide, cloramina-T, sodio periodato, potassio perossodisolfato e potassio idrogeno persolfato.

21. Procedimento in accordo alla rivendicazione 20, dove il rapporto stechiometrico tra un composto (III) o un suo sale e un agente ossidante è compreso tra circa 0,8 e 1,2.

22. Procedimento in accordo alla rivendicazione 19, dove il catalizzatore è un sale di un metallo ti transizione.

23. Procedimento in accordo alla rivendicazione 22, dove il catalizzatore è in quantità compresa tra lo 0,5 ed il 20%, rispetto alla quantità di composto (III).

24. Procedimento in accordo alla rivendicazione 19, dove l'agente basico è un

idrossido o un carbonato di un metallo alcalino o alcalino-terroso.

25. Procedimento in accordo alla rivendicazione 19, comprendente in aggiunta la reazione di un composto di formula (II) così ottenuto, o un suo sale, con un agente riducente ad ottenere un composto di formula (I), o un suo sale, come definito in rivendicazione 1.

26. Il composto 2-[4-(3-metossipropossi)-3-metil-1-ossipiridin-2-il-metilsulfinil]-1*H*-benzimidazolo, se il caso in forma cristallina, o un suo sale.

27. Il composto di rivendicazione 26, o un suo sale, avente un grado di purezza uguale o maggiore del 99,5%.

Milano, 30 ottobre 2006

Figura

