

REC'D 17 MAY 2001
WIPO PCT

OFICINA ESPAÑOLA

de

PATENTES y MARCAS


CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200000989, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 14 de Abril de 2000.

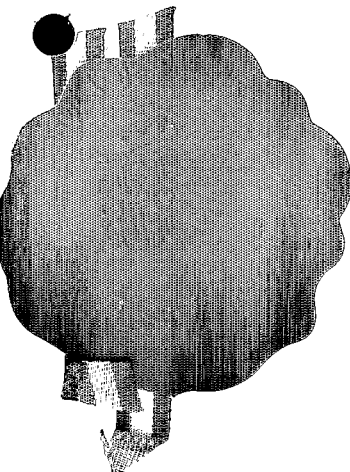
Madrid, 3 de mayo de 2001

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.



M. MADRUGA



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)





OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y
MARCAS

INSTANCIA DE SOLICITUD DE:

PATENTE DE INVENCION MODELO DE UTILIDAD

NUMERO DE SOLICITUD
P200000989

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN O.E.P.M.
00 ABR 14 12:41

FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO OEPM

(1) <input type="checkbox"/> SOLICITUD DE ADICION <input type="checkbox"/> SOLICITUD DIVISIONAL <input type="checkbox"/> CAMBIO DE MODALIDAD <input type="checkbox"/> TRANSFORMACION SOLICITUD EUROPEA	(2) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN MODALIDAD NUMERO SOLICITUD FECHA SOLICITUD
	MODALIDAD NUMERO SOLICITUD FECHA SOLICITUD

(3) LUGAR DE PRESENTACION CODIGO
MADRID 28

(4) SOLICITANTES(S)	APELLIDOS O DENOMINACION JURIDICA	NOMBRE	DNI
	ESTEVE QUIMICA, S.A.		A-08-335671

(5) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO **Avda. Mare de Deu de Montserrat, 12**
 LOCALIDAD **BARCELONA**
 PROVINCIA **BARCELONA**
 PAIS RESIDENCIA **ESPAÑA**
 NACIONALIDAD **ESPAÑOLA**

TELEFONO
 CODIGO POSTAL **08024**
 CODIGO PAIS **ES**
 CODIGO NACION **ES**

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARIA GENERAL
REPROGRAFIA
Panamá, 1 - Madrid 28071

(6) INVENTORES	<input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR	(8) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO
	<input checked="" type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO EL INVENTOR O UNICO INVENTOR	<input checked="" type="checkbox"/> INVENC. LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION
APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
COPPI	LAURA	ITALIANA
BERENGUER MAIMÓ	RAMÓN	ESPAÑOLA
		COD. NACION
		IT
		ES

(9) TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE [[(PIRIDIL SUSTITUIDO)METIL]TIO]BENCIMIDAZOL

(10) INVENCION REFERENTE A PROCEDIMIENTO MICROBIOLOGICO SEGUN ART. 25.2 L.P. SI NO

(11) EXPOSICIONES OFICIALES

LUGAR FECHA

(12) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

PAIS DE ORIGEN	COD. PAIS	NUMERO	FECHA

(13) EL SOLICITANTE SE ACOGE A LA EXENCION DE PAGO DE TASAS PREVISTA EN EL ART. 162 L.P. SI NO

(14) REPRESENTANTE	APELLIDOS	NOMBRE	CODIGO
	CARPINTERO LOPEZ	FRANCISCO	4030
DOMICILIO	LOCALIDAD	PROVINCIA	COD. POSTAL
c/ Alcalá, 21	MADRID	MADRID	28014

(15) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

<input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCION. Nº DE PAGINAS..... 14	<input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACION
<input checked="" type="checkbox"/> REIVINDICACIONES. Nº DE PAGINAS. 6	<input type="checkbox"/> PRUEBAS
<input type="checkbox"/> DIBUJOS. Nº DE PAGINAS.....	<input checked="" type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS
<input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN	<input type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIONES COMPLEMENTARIAS
<input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD	<input type="checkbox"/> OTROS
<input type="checkbox"/> TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD	

FIRMA DEL FUNCIONARIO

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE
Francisco Carpintero

(16) NOTIFICACION DE PAGO DE LA TASA DE CONCESION

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 10-10-86.

1. O.E.P.M. Expediente



PATENTE
RESUMEN Y GRAFICO

NUMERO DE SOLICITUD

P200000989

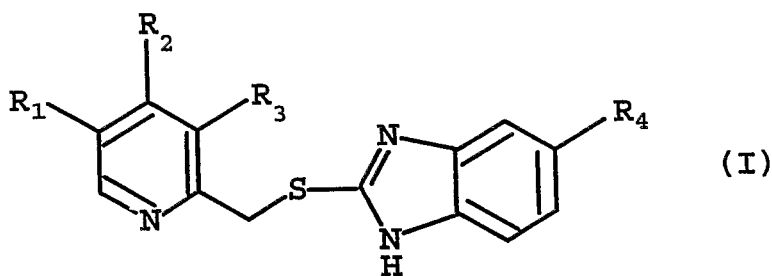
FECHA DE PRESENTACION

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE [[(PIRIDIL SUSTITUIDO)METIL]TIO]BENCIMIDAZOL

El procedimiento para la obtención de derivados de [[(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol (I), donde cada uno de R1, R3 y R4, independientemente entre sí, es hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo alquiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, y R2 es un grupo nitro, un grupo alquiloxi o un grupo alquiloxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono, comprende (a) hacer reaccionar un N-óxido de una metilpiridina con un anhídrido de ácido carboxílico activado o de ácido sulfónico, y (b) hacer reaccionar el intermedio formado en la etapa (a) con un mercaptobencimidazol correspondiente. Los compuestos (I) son útiles para la síntesis de derivados de [[(piridil sustituido)metil]sulfinil]bencimidazol, por ejemplo, omeprazol o lansopazol.

GRAFICO



ESPAÑOLA DE PATENTES

OFICINA



Y MARCAS

DATOS DE PRIORIDAD

31) NUMERO

32) FECHA

33) PAIS

A1	12) PATENTE DE INVENCION
	21) NUMERO DE SOLICITUD P200000989
	22) FECHA DE PRESENTACION 14 ABR. 2000

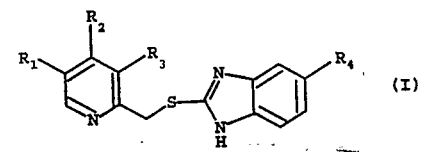
71) SOLICITANTE (S) ESTEVE QUIMICA, S.A.	NACIONALIDAD ESPAÑOLA
DOMICILIO Avda. Mare de Deu de Montserrat, 12 BARCELONA 08024 BARCELONA	

72) INVENTOR (ES) COPPI BERENGUER MAIMÓ	LAURA RAMÓN
---	----------------

73) TITULAR (ES)

41) N.º DE PUBLICACION	45) FECHA DE PUBLICACION	62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)
51) Int. Cl.			

54) TITULO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE [[(PIRIDIL SUSTITUIDO) METIL] TIO] BENCIMIDAZOL



57) RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA, SIN VALOR JURIDICO)
<p align="center">PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE [[(PIRIDIL SUSTITUIDO) METIL] TIO] BENCIMIDAZOL</p> <p>El procedimiento para la obtención de derivados de [[(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol (I), donde cada uno de R1, R3 y R4, independientemente entre sí, es hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo alquiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, y R2 es un grupo nitro, un grupo alquiloxi o un grupo alquiloxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono, comprende (a) hacer reaccionar un N-óxido de una metilpiridina con un anhídrido de ácido carboxílico activado o de ácido sulfónico, y (b) hacer reaccionar el intermedio formado en la etapa (a) con un mercaptobencimidazol correspondiente. Los compuestos (I) son útiles para la síntesis de derivados de [[(piridil sustituido)metil]sulfinil]bencimidazol, por ejemplo, omeprazol o lansopazol.</p>

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE [[(PIRIDIL SUSTITUIDO)METIL]TIO]BENCIMIDAZOL

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se relaciona con la preparación de derivados de [[(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol útiles como intermedios para la síntesis de derivados de [[(piridil sustituido)metil]sulfinil]bencimidazol.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

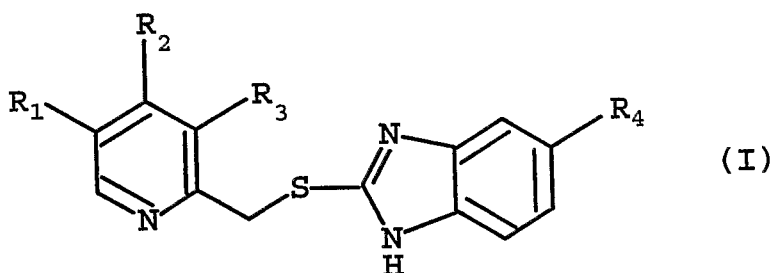
Algunos derivados de [[(piridil sustituido)metil]sulfinil]bencimidazol, entre los que se encuentra el omeprazol [2-[[[(3,5-dimetil-4-metoxipiridin-2-il)metil]sulfinil]-5-metoxibencimidazol] y el lansoprazol [2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-

15 etoxi)piridin-2-il]metil]sulfinil]bencimidazol], son agentes antiulcerosos adecuados para el tratamiento de úlceras gástrica y duodenal, el síndrome de Zollinger-Ellison y la esofagitis por reflujo.

Uno de los intermedios clave en la síntesis de dichos

20 compuestos es el derivado de [[(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol, de

fórmula
(I)



donde

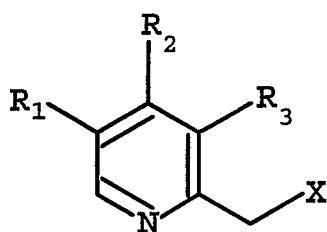
cada uno de R₁, R₃ y R₄, independientemente entre sí, es hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

5 R₂ es un grupo nitro, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Aunque se han descrito

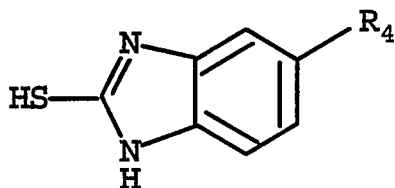
10 numerosos procedimientos para la obtención de

fórmula (I), uno de los más empleados es el que se basa en el acoplamiento de un derivado de la 2-



(II)

15



(III)

20

con el mercaptobencimidazol (III) correspondiente:

25

En la literatura se describen compuestos de fórmula (II) en los que X es halógeno como los intermedios elegidos habitualmente para llevar a cabo esta reacción.

La síntesis de los compuestos de fórmula (II) puede

realizarse
procedimientos,

- por medio
halogenación

5 metilpiridina

2 0 3 6 9 4 8]

reactivo de

tricloroisocianúrico, N-clorosuccinimida, etc.;

10 - a partir de la hidroximetilpiridina adecuada, por
sustitución del hidroxilo por un halógeno [ES 2036948, EP
174726, ES 2036502] utilizando como reactivo, por ejemplo,
cloruro de tionilo;

- a partir del N-óxido de la 2-metilpiridina
correspondiente, compuesto de fórmula (IV)

15

20

25 utilizando como reactivo un cloruro de alquil o arilsulfonilo,
o un cloruro de ácido carboxílico [ES 2060541]; o

- a partir del N-óxido de la 2-metilpiridina
correspondiente, compuesto de fórmula (IV), en dos etapas,
utilizando ácido tricloroisocianúrico y posterior adición de
30 cloruro de azufre [ES 2036948].

Todos estos procedimientos presentan inconvenientes

mediante diversos
por ejemplo:

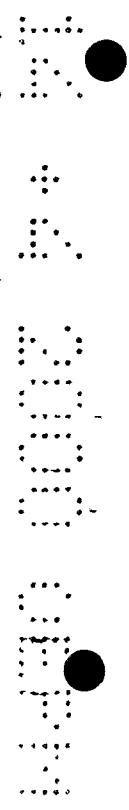
de una reacción de
radicalaria de la

(IV)

correspondiente [ES

utilizando como

cloración ácido



importantes:

- en general, requieren un elevado número de etapas y, en algún caso, utilizan reactivos fuertemente irritantes, como cloruros de ácido que producen ácido clorhídrico durante el proceso;

- la utilización de derivados 2-halometilpiridinas (compuesto de fórmula (II) donde X es halógeno) que provocan, habitualmente, altos niveles de irritación, como, por ejemplo, los derivados 4-nitro y 4-(2,2,2-trifluoroetoxi) de la 2-clorometil-3-metilpiridina y el 2-clorometil-3,5-dimetil-4-metoxipiridina; y

- en el caso de partir del compuesto de fórmula (IV) donde R2 es un grupo nitro, en la preparación de los compuestos de fórmulas (I) y (II) se forman subproductos en los cuales R2 es un halógeno, principalmente cloro (pues es el derivado más usado), que son muy poco reactivos frente a la sustitución nucleófila en esa posición. En el caso del omeprazol, suponen una impureza difícil de eliminar.

20 COMPENDIO DE LA INVENCION

La invención se enfrenta con el problema de desarrollar un procedimiento alternativo para la síntesis de derivados de [[(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol, de fórmula general (I), útiles como intermedios para la síntesis de derivados de [[(piridil sustituido)metil]sulfinil]bencimidazol.

La solución proporcionada por esta invención consiste en un procedimiento en dos etapas, que se realizan consecutivamente y en el mismo medio de reacción, que comprende la reacción del N-óxido de la metilpiridina correspondiente con un anhídrido de ácido carboxílico activado o de ácido sulfónico, y reacción del intermedio formado con el mercaptobencimidazol correspondiente.

El procedimiento proporcionado por esta invención presenta la ventaja competitiva de que disminuye de manera importante las etapas de síntesis, lo que supone un aumento importante del interés industrial, ya que rebaja el coste económico, en relación con la mayoría de los procedimientos descritos, y disminuye el nivel de residuos que se generan.

Por otra parte, los intermedios formados tras la reacción del N-óxido de la metilpiridina correspondiente con el anhídrido de ácido carboxílico activado o de ácido sulfónico provocan niveles muy inferiores, o casi inexistentes, de irritación en relación con los compuestos de fórmula (II) en los que X es halógeno. Además, el procedimiento proporcionado por esta invención evita la manipulación de dichos intermedios puesto que se hacen reaccionar en el propio medio de reacción.

Otra ventaja competitiva es que se evita la formación del derivado 4-cloro de la 2-clorometilpiridina correspondiente que constituye una impureza importante, por ejemplo, en la síntesis del omeprazol.

Un objeto de esta invención lo constituye un procedimiento para la obtención de derivados de [[(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol, de fórmula general (I).

Un objeto adicional de esta invención lo constituye un procedimiento para la obtención de derivados de [[(piridil sustituido)metil]sulfinil]bencimidazol, a partir de los compuestos de fórmula general (I) obtenidos mediante el procedimiento proporcionado por esta invención.

Un objeto adicional de esta invención lo constituyen unos intermedios formados por reacción del N-óxido de la metilpiridina correspondiente con el anhídrido de ácido carboxílico activado o de ácido sulfónico, útiles como intermedios para la síntesis de derivados de [[(piridil

sustituido)metil]tio]bencimidazol de fórmula general (I).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención proporciona un procedimiento, en adelante
 5 procedimiento de la invención, para la obtención de derivados
 de [(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol, de fórmula
 general (I)

10

15

donde

cada

R3 y R4,

20

temente

e s

un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquiloxi...
 de 1 a 6 átomos de carbono, y

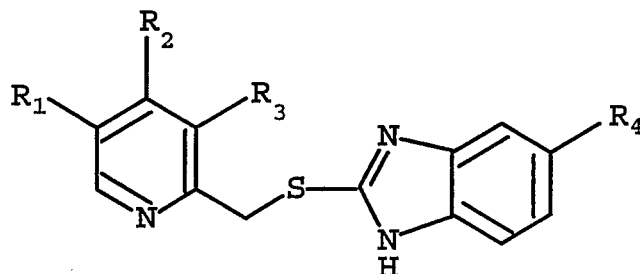
25

R2 es un grupo nitro, un grupo alquiloxi de 1 a 6 átomos
 de carbono o un grupo alquiloxi fluorado de 1 a 6 átomos de
 carbono,

que comprende:

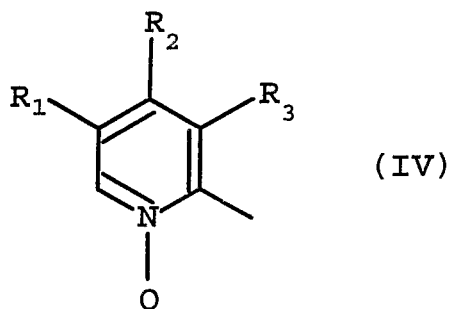
30

a) hacer reaccionar un N-óxido de metilpiridina de fórmula
 general (IV)



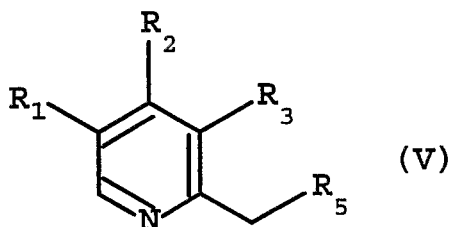
(I)

uno de R1,
 independien
 entre sí,
 hidrógeno,



10 donde R1, R2 y R3 tienen los significados previamente mencionados;

con (i) un anhídrido de ácido carboxílico activado de fórmula general $(R_6CO)_2O$, donde R6 es un grupo alquilo halogenado, o
 15 (ii) con un anhídrido de ácido sulfónico de fórmula general $(R_7SO_2)_2O$, donde R7 es un grupo alquilo, un grupo alquilo halogenado o un grupo arilo, en un disolvente orgánico, para dar un intermedio de fórmula general (V)

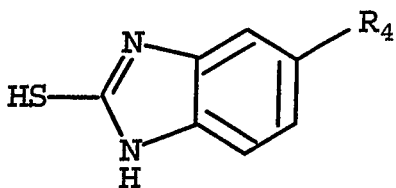


25 donde

R1, R2 y R3 tienen los significados previamente mencionados, y

30 R5 es $OCOR_6$ u OSO_2R_7 , donde R6 y R7 tienen los significados previamente mencionados; y

b)
intermedio
con un
mercaptoben
5 general



(III)

hacer reaccionar dicho
de fórmula general (V)
derivado de 2-
imidazol de fórmula
(III)

10

15

donde R₄ es el definido previamente,

en presencia de una base, en un disolvente orgánico, para dar
el compuesto de fórmula general (I).

20

La etapa a) del procedimiento de la invención se lleva a
cabo en un disolvente orgánico, tal como un disolvente clorado
o un éter, preferentemente diclorometano, 1,2-dicloroetano,
cloroformo ó 1,1,1-tricloroetano, a una temperatura comprendida
25 entre 20°C y 90°C, preferentemente entre 60°C y 84°C. En una
realización particular, el anhídrido de ácido carboxílico
activado es el anhídrido trifluoroacético, mientras que en otra
realización particular, el anhídrido de ácido sulfónico es el
anhídrido metansulfónico.

30

El intermedio de fórmula general (V), si se desea, puede
aislarse como una sal del ácido correspondiente al anhídrido

usado en la reacción, o bien, y preferentemente, se puede hacer reaccionar en el propio medio de reacción con el derivado de 2-mercaptobencimidazol (III).

La etapa b) del procedimiento de la invención se realiza en un disolvente orgánico, tal como un disolvente clorado o un éter, preferentemente el mismo que se ha usado en la primera etapa, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo ó 1,1,1-tricloroetano, a una temperatura comprendida entre 10°C y 40°C, en presencia de una base, preferentemente trietilamina. El compuesto de fórmula general (I) obtenido, si se desea, puede aislarse como un sólido precipitándolo en agua/alcohol, preferentemente un alcohol de cadena corta, o agua/acetona.

El compuesto de fórmula general (I) es útil como intermedio para la síntesis de derivados de [[(piridil sustituido)metil]sulfinil]bencimidazol, entre los que se encuentran unos compuestos con actividad terapéutica tales como el omeprazol y el lansoprazol. Para ello, el grupo tio presente en el compuesto de fórmula general (I) se oxida a un grupo sulfinilo por métodos convencionales, por ejemplo, con un agente oxidante, tal como el peróxido de hidrógeno o el percarbonato de sodio en presencia de catalizador de molibdeno, en un disolvente apropiado. En el caso de partir de un compuesto de fórmula (I) en el que R2 es un grupo nitro, se realiza la sustitución de dicho grupo nitro por el alcoxi correspondiente previamente a la realización de la oxidación.

Los compuestos de fórmula (V) constituyen un objeto adicional de esta invención. Estos compuestos pueden obtenerse por reacción del N-óxido de metilpiridina de fórmula (IV) con el anhídrido de ácido carboxílico activado o de ácido sulfónico correspondiente. Los compuestos de fórmula (V) son útiles como intermedios para la síntesis de derivados de [[(piridil

sustituido)metil]tio] bencimidazol de fórmula general (I). En una realización particular, el intermedio de fórmula (V) se selecciona del grupo de compuestos de fórmula (V) en los que R1 es hidrógeno o metilo, R2 es nitro, 2,2,2-trifluoroetoxi o metoxi, R3 es metilo y R5 es trifluoroacetilo, mesilo o tosilo.

En una realización particular, el compuesto de fórmula (V) es un compuesto de fórmula (V) en el que R1 es hidrógeno, R2 es nitro o 2,2,2-trifluoroetoxi, R3 es metilo y R5 es mesilo o trifluoroacetilo. En otra realización particular, el compuesto de fórmula (V) es un compuesto de fórmula (V) en el que R1 es metilo, R2 es nitro, R3 es metilo y R5 es mesilo.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados como limitativos del alcance de la misma.

EJEMPLO 1

2-[[[3-metil-4-nitropiridin-2-il)metil]tio] bencimidazol

Se disuelven 10 g de N-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina en 50 ml de diclorometano y se añaden, gota a gota, 18,7 g de anhídrido trifluoroacético. Acabada la adición, se calienta a reflujo durante 4 horas. Finalizada la reacción, se destila el exceso de anhídrido y se añade el diclorometano necesario para conseguir la misma relación de disolvente que en la primera etapa. Se enfría a temperatura ambiente y se añaden 12,9 g de trietilamina y 8,9 g de 2-mercaptobencimidazol. Se mantiene a temperatura ambiente hasta finalizar la reacción. Se evapora el disolvente y se añaden 50 ml de etanol y 40 ml de agua. Se deja en agitación unos 30 minutos y se filtra. Se obtienen 7,8g (43%) del producto deseado.

EJEMPLO 2

2-[[[3-metil-4-nitropiridin-2-il)metil]tio]bencimidazol

Se disuelven 10 g de N-óxido de 2,3-dimetil-4-nitropiridina en 100 ml de 1,2-dicloroetano y se añaden 15,5 g de anhídrido metansulfónico. Se calienta a 60-70°C durante 2 horas. Posteriormente, se añaden 4,5 g de trietilamina y se mantiene a la misma temperatura hasta finalizar la reacción. Se enfría a 25-30°C y se añaden 13,5 g de trietilamina y 8,9 g de 2-mercaptobencimidazol. Se mantiene a temperatura ambiente durante 2-3 horas. Acabada la segunda etapa, se destila el disolvente a presión reducida y se añaden 50 ml de etanol y 38 ml de agua. Se corrige el pH a 10,5-11 con hidróxido sódico y se mantiene, a temperatura ambiente, durante 1 hora. Se filtra y se seca, obteniendo 12,9 g (72%) del producto deseado.

EJEMPLO 3

2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]metil]tio]bencimidazol

Se disuelven 2,5 g de N-óxido de 2,3-dimetil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina en 25 ml de 1,2-dicloroetano y se añaden 4,1 g de anhídrido metansulfónico. Se calienta a reflujo durante 3 horas. Se enfría a temperatura ambiente y se añaden 3,73 g de trietilamina y 1,7 g de 2-mercaptobencimidazol. Se mantiene a la misma temperatura hasta finalizar la reacción. Se elimina el disolvente destilando a presión reducida y se cristaliza el residuo con etanol/agua (1:1). Se obtienen 1,5 g (38%) del producto deseado.

EJEMPLO 4

2-[[[3-metil-4(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]metil]tio]bencimidazol

Se añaden 228 g de 2,2,2-trifluoroetanol sobre una mezcla de 260 g de carbonato potásico y 342 ml de acetonitrilo. Seguidamente se cargan 114 g de [2-[[[3-metil-4-nitropiridin-2-

il)metil]tio]bencimidazol] y se calienta a reflujo durante 12-15 horas. Finalizada la reacción se filtra la suspensión y se evapora el disolvente a presión reducida. Se adicionan 137 ml de acetona y 547 ml de agua calentando a reflujo durante 1 hora. Se enfría y se filtra. Se obtienen 116 g (86%) del compuesto deseado.

EJEMPLO 5

2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]metil]sulfinil]bencimidazol

Se disuelven 10 g de 2-[[[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]metil]tio]bencimidazol en 50 ml de metanol y se añaden 0,3 g de molibdato amónico. Se enfría la disolución a 10°C, se adicionan poco a poco 3,35 g de percarbonato sódico y se mantiene en agitación a la misma temperatura durante 15 horas. Finalizada la reacción, se añaden 250 ml de agua y se ajusta el pH de la mezcla a 10 con ácido acético al 10%. Se mantiene en agitación durante 1 hora y se filtra el sólido obtenido, que se lava con agua y se seca en estufa de vacío a 60°C. Se obtienen 9,4 g de lansoprazol (90%).

EJEMPLO 6

2-[[[(3,5-dimetil-4-nitropiridin-2-il)metil]tio]-5-metoxibencimidazol

Se disuelven 10 g de N-óxido de 2,3,5-trimetil-4-nitropiridina en 100 ml de 1,2-dicloroetano y se añaden 19,1 g de anhídrido metansulfónico. Se calienta a reflujo durante 6 horas. Posteriormente, se enfría a 15-20°C y se añaden 22,3 g de trietilamina y 8,9 g de 2-mercapto-5-metoxibencimidazol. Se mantiene a temperatura ambiente durante 2-3 horas. Acabada la segunda etapa, se destila el disolvente a presión reducida y se añaden 25 ml de metanol, se calienta a reflujo y se añaden 25

ml de agua. Se enfría a temperatura ambiente y se mantiene durante 2 horas. Se filtra y se seca, obteniendo 14,7 g (78%) del producto deseado.

5

EJEMPLO 7

2-[[[(3,5-dimetil-4-metoxipiridin-2-il)metil]tio]-5-metoxibencimidazol

Se prepara una disolución de 24 g de metóxido sódico en 60 ml de metanol y se adiciona sobre la mezcla de 1,25 g de cloruro de trietilbencilamonio y 25 g de 2-[[[(3,5-dimetil-4-nitro-
10 piridin-2-il)metil]tio]-5-metoxibencimidazol en 40 ml de metanol. Seguidamente, se calienta a reflujo durante 6-10 horas. Finalizada la reacción, se adiciona agua y se extrae el producto en diclorometano. Se evapora el disolvente y se obtienen 10,6
15 g (89%) del compuesto deseado.

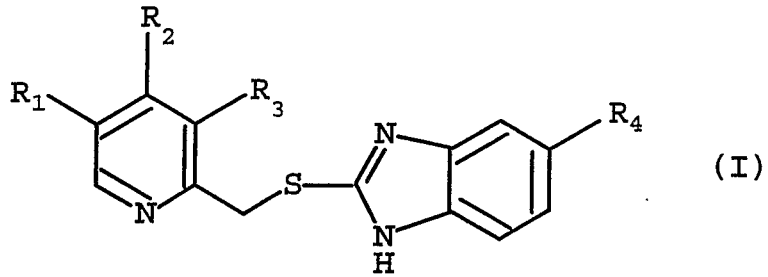
EJEMPLO 8

2-[[[(3,5-dimetil-4-metoxipiridin-2-il)metil]sulfinil]-5-metoxibencimidazol

20 Se disuelven 30 g de 2-[[[(3,5-dimetil-4-metoxipiridin-2-il)metil]tio]-5-metoxibencimidazol en 150 ml de metanol y se añaden 0,9 g de molibdato amónico. Se enfría a 10°C y se adicionan lentamente 11,7 g de percarbonato sódico. Se mantiene a aquella temperatura durante 15 horas, tras las cuales se
25 añaden lentamente 450 ml de agua y se ajusta a pH 8,6 con ácido acético del 10%. El sólido formado se filtra y se lava con agua y acetona. Después de secar en estufa de vacío a 30/35°C se obtienen 25,4 g de omeprazol (rendimiento: 81%).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de derivados de
 [[(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol, de fórmula general
 5 (I)

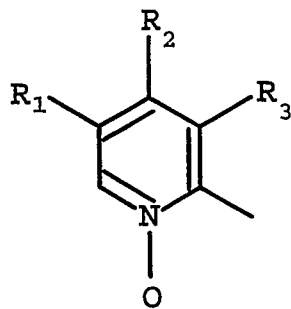


donde

15 cada uno de R1, R3 y R4, independientemente entre sí, es hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y

R2 es un grupo nitro, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo fluorado de 1 a 6 átomos de carbono,
 20 que comprende:

a) hacer
 de metilpiridina
 25 (IV)

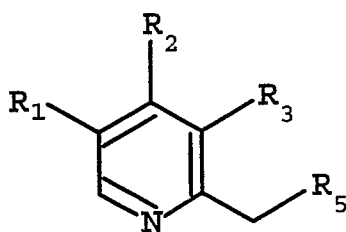


reaccionar un N-óxido
 de fórmula general

donde R1, R2 y R3 tienen los significados previamente mencionados;

5

con (i) un carboxílico general $(R_6CO)_2O$, alquilo con un anhídrido de fórmula general



(V)

anhídrido de ácido activado de fórmula donde R6 es un grupo halogenado, o (ii) de ácido sulfónico $(R_7SO_2)_2O$, donde R7

10

es un grupo alquilo, un grupo alquilo halogenado o un grupo arilo, en un disolvente orgánico, para dar un intermedio de fórmula general (V)

15

20

donde

R1, R2 y R3 tienen los significados previamente mencionados, y

25

R5 es $OCOR_6$ u OSO_2R_7 , donde R6 y R7 tienen los significados previamente mencionados; y

b) hacer reaccionar dicho intermedio de fórmula general (V) con un derivado de 2-mercaptobencimidazol de fórmula general

30

(III)

5

donde R₄ es el definido previamente,

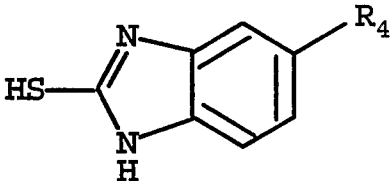
en presencia de una base, en un disolvente orgánico, para dar
10 el compuesto de fórmula general (I).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho
disolvente orgánico utilizado en la etapa a) se selecciona entre
un disolvente clorado y un éter.

15

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicho
disolvente orgánico es diclorometano, 1,2-dicloroetano,
cloroformo ó 1,1,1-tricloroetano.

20

4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la
temperatura en la que se lleva a
cabo la etapa a) está comprendida
entre 20°C y  (III) 90°C.

25

5

Procedimiento
según la reivindicación 4, en el que la temperatura en la que
se lleva a cabo la etapa a) está comprendida entre 60°C y 84°C.

30

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho
anhídrido de ácido carboxílico activado es el anhídrido
trifluoroacético.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho anhídrido de ácido sulfónico es el anhídrido metansulfónico.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho disolvente orgánico utilizado en la etapa b) se selecciona entre un disolvente clorado y un éter.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicho disolvente orgánico es diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo ó 1,1,1-tricloroetano.

10. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho intermedio de fórmula general (V) se hace reaccionar en el mismo medio de reacción que el utilizado para la realización de la etapa a) con el derivado de 2-mercaptobencimidazol de fórmula general (III).

11. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura en la que se lleva a cabo la etapa b) está comprendida entre 10°C y 40°C.

12. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha base es trietilamina.

13. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de fórmula general (I) se aísla como un sólido por precipitación en agua/alcohol o agua/acetona.

14. Un procedimiento para la obtención de derivados de [[(piridil sustituido)metil]sulfinil]bencimidazol con actividad terapéutica, que comprende la oxidación del grupo tio presente

en un derivado de [(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol, de fórmula general (I), obtenido por el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

5 15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que dicho derivado de [(piridil sustituido)metil]tio]bencimidazol es un compuesto de fórmula general (I) en el que R₂ es un grupo nitro, y dicho procedimiento comprende efectuar la sustitución de dicho grupo nitro por el grupo alcoxi correspondiente, para
10 obtener un compuesto de fórmula general (I) en el que R₂ es un grupo alquiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, antes de efectuar la oxidación del grupo tio presente en dicho compuesto de fórmula general (I).

15 16. Un compuesto de fórmula general (V)

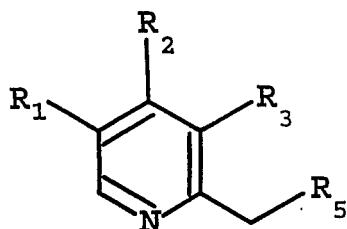
20

donde

25 cada uno de R₁ y R₃, independientemente entre sí, es hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquiloxi de 1 a 6 átomos de carbono,

R₂ es un grupo nitro, un grupo alquiloxi de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquiloxi fluorado de 1 a 6 átomos de carbono, y

30 R₅ es OCOR₆
un grupo alquilo
grupo alquilo, un



(V) u OSO₂R₇, donde R₆ es halogenado y R₇ es un grupo alquilo

halogenado o un grupo arilo.

17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que R1 es
35 hidrógeno o metilo, R2 es nitro, 2,2,2-trifluoroetoxi o metoxi,
R3 es metilo y R5 es trifluoroacetilo, mesilo o tosilo.

18. Compuesto según la reivindicación 16, en el que R1 es
hidrógeno, R2 es nitro ó 2,2,2-trifluoroetoxi, R3 es metilo y
40 R5 es mesilo o trifluoroacetilo.

19. Compuesto según la reivindicación 16, en el que R1 es
metilo, R2 es nitro, R3 es metilo y R5 es mesilo.

