



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92050** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 235/28 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

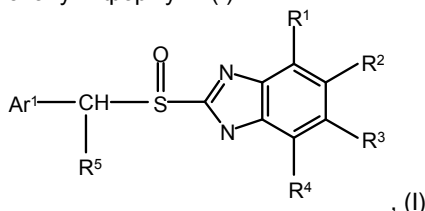
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЕНАНТІОСЕЛЕКТИВНЕ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ БЕНЗІМІДАЗОЛУ ТА ЇХ СОЛЕЙ

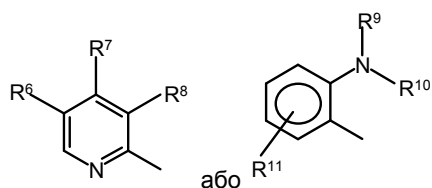
1

(21) a200808326
(22) 19.04.2006
(24) 27.09.2010
(86) РСТ/EP2006/003587, 19.04.2006
(31) 10 2005 061 720.4
(32) 22.12.2005
(33) DE
(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.
(72) ЦЗЯН БЯО, СН, ЧЖАО СЯО-ЛУН, СН, ДУН
ЦЗЯ-ЦЗЯ, СН, ВАН ВАНЬ-ЦЗЮНЬ, СН
(73) РАТІОФАРМ ГМБХ, DE
(56) EP 1277752 (A1) 22.01.2003
US 5948789 (A) 07.09.1999
WO 2004099182 (A1) 18.11.2004
(57)
1. Спосіб одержання оптично активного енантіо-
мера або збагаченої цим енантіомером форми
сполуки формули (I)

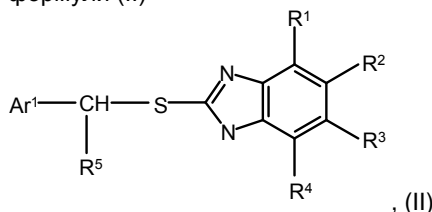


у якій залишки R^1 , R^2 , R^3 і R^4 незалежно один від одного являють собою водень, алкіл, алкоксигрупу, галоген, галогеналкоксигрупу, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, оксазоліл або трифторалкіл, або сусідні залишки R^1 , R^2 , R^3 і R^4 можуть утворювати необов'язково заміщені циклічні структури, R^5 являє собою атом водню або з'єднаний із залишком Ar^1 з утворенням конденсованої циклічної системи, а Ar^1 являє собою залишок формули

2



у якій залишки R^6 , R^7 і R^8 незалежно один від одного являють собою водень, алкіл, алкілтіогрупу, алкоксигрупу, галогензаміщену алкоксигрупу, алкоксіалкоксигрупу, діалкіламіногрупу, піперидиногрупу, морфоліногрупу, галоген, фенілалкіл або фенілалкоксигрупу, або один із цих залишків з'єднаний із залишком R^5 з утворенням конденсованої циклічної системи, залишки R^9 і R^{10} незалежно один від одного являють собою водень, галоген або алкіл, а залишок R^{11} являє собою водень, галоген, трифторметил, алкіл або алкоксигрупу, який полягає в тому, що прохіральний сульфід формули (II)



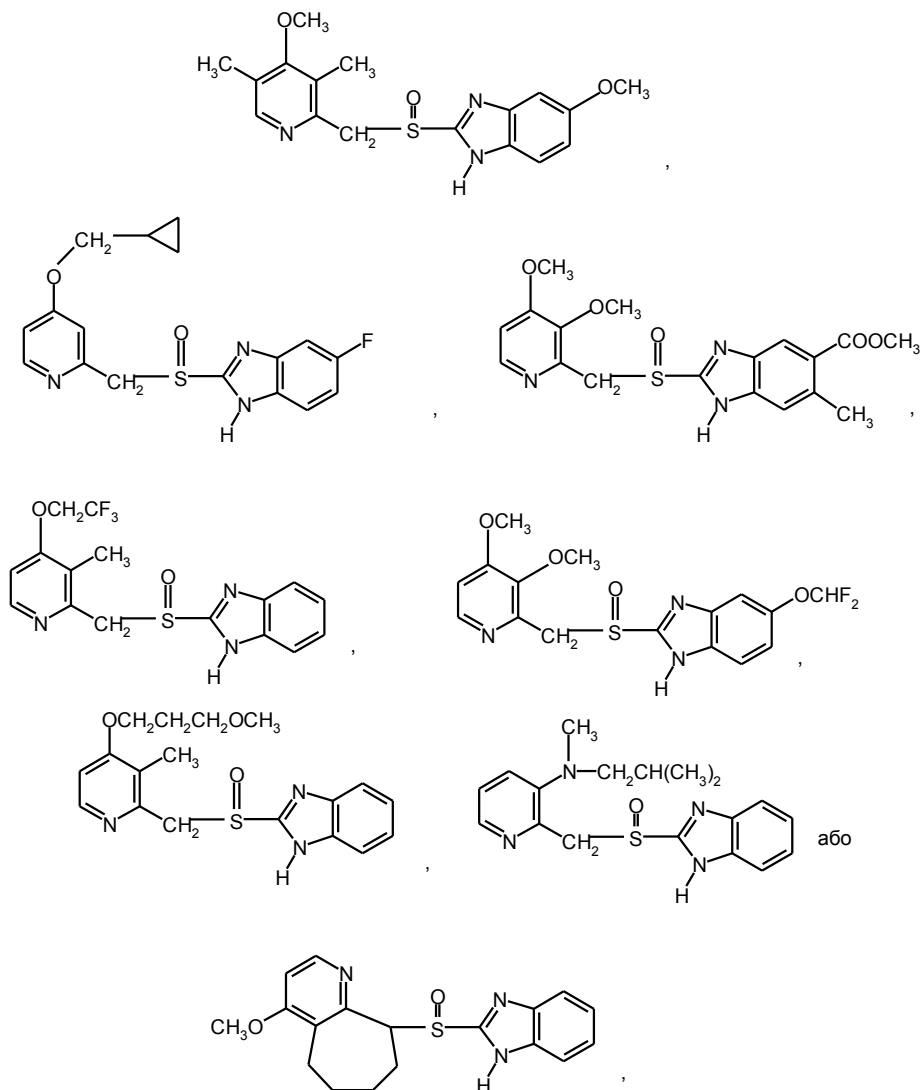
у якій залишки R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та Ar^1 мають зазначені вище значення, окиснюють в органічному розчиннику відповідним окисником у присутності каталізатора, який **відрізняється** тим, що каталізатором є комплекс титану(IV), одержуваний взаємодією сполуки титану(IV) з хіральним бідентатним (R,R)- або (S,S)-1,2-біс-арилетан-1,2-діолом.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що сполука формули (I) являє собою будь-яку зі сполук з формулами

(13) **C2**

(11) **92050**

(19) **UA**



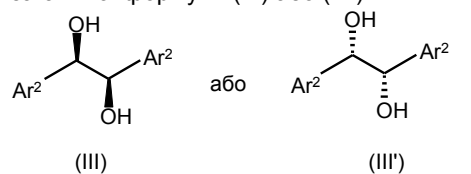
а сполука формули (II) являє собою відповідний прохіральний сульфід.

3. Спосіб за п. 2 одержання S-енантіомера омепразолу або суміші S- і R-енантіомерів омепразолу, збагаченої S-енантіомером омепразолу.

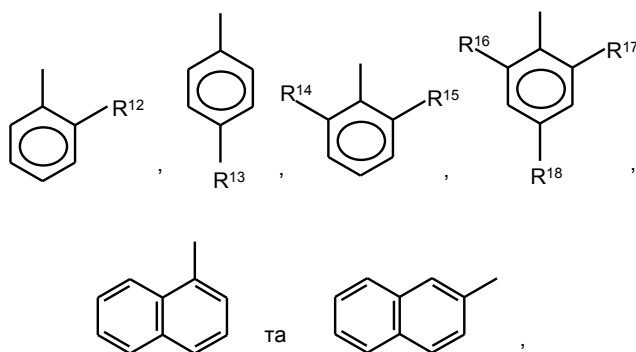
4. Спосіб за п. 3, який передбачає виконання додаткової стадії, на якій S-енантіомер омепразолу взаємодією із джерелом цинку переводять у цинкову сіль цього S-енантіомера омепразолу.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, при здійсненні якого як хіральний бідентатний (R,R)- або (S,S)-

1,2-біс-арилетан-1,2-діол використовують сполуку загальної формули (III) або (III')



у якій залишок Ar² вибраний із групи, яка включає



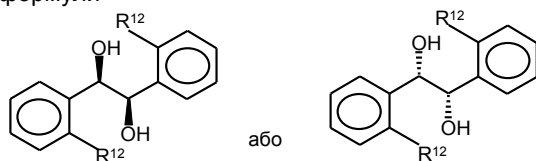
де залишки R^{12} - R^{18} незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкоксигрупу, карбоксилатний залишок, галоген, феніл, трифторметил та NO_2 .

6. Спосіб за п. 5, де залишки R^{14} і R^{15} незалежно один від одного вибирають із групи, яка включає водень, алкіл, алкоксигрупу й галоген, а залишки R^{16} , R^{17} і R^{18} незалежно один від одного вибирають із групи, яка включає водень і алкіл.

7. Спосіб за п. 6, де залишки R^{14} і R^{15} є ідентичними, а залишки R^{16} , R^{17} і R^{18} також мають ідентичні значення.

8. Спосіб за п. 7, де залишок R^{12} являє собою атом бром.

9. Спосіб за п. 8, при здійсненні якого як (R,R)- або (S,S)-1,2-біс-арил-1,2-діол використовують сполуку формули



10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, при здійсненні якого як сполуку титану(IV) використовують алкоксид титану(IV).

11. Спосіб за п. 10, при здійсненні якого як титанову сполуку використовують ізопропоксид титану(IV).

12. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, при здійсненні якого хіральний бідентатний ліганд і прохіральний сульфід формули (II) використовують у співвідношенні між ними, що дорівнює 0,1:1.

13. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, при здійсненні якого алкоксид титану(IV) і прохіральний сульфід формули (II) використовують у молярному співвідношенні між ними, що дорівнює 0,05:1.

14. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, при здійсненні якого реакцію проводять у присутності води.

15. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, при здійсненні якого як окисник використовують пероксид водню, гідропероксид алкілу або гідропероксид арилалкілу.

16. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, при здійсненні якого спочатку приготують каталізатор взаємодією хірального ліганду з алкоксидом титану(IV) в органічному розчиннику, а потім до реакційної суміші додають прохіральний сульфід формули (II).

17. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, при здійсненні якого окиснення проводять при температурі близько $-20^\circ C$ протягом 12-18 год.

18. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який полягає в тому, що

а) у реактор завантажують суміш хірального бідентатного (R,R)- або (S,S)-1,2-біс-арилетан-1,2-діолу й алкоксиду титану(IV) у присутності органічного розчинника,

б) до реакційної суміші, одержаної на стадії а), додають воду,

в) до реакційної суміші, яка утворилася на стадії б), додають прохіральний сульфід формули (II),

г) до реакційної суміші, одержаної на стадії в), додають окисник,

д) до реакційної суміші, одержаної на стадії г), додають водний розчин аміаку,

е) до водної суміші, одержаної на стадії д), додають кислоту,

є) водну суміш екстрагують органічним розчинником,

ж) органічний розчин охолоджують і відфільтровують енантіомер сполуки формули (I), який випав в осад, та

з) при необхідності необхідний ізомер сполуки формули (I) переводять у цинкову сіль.

Даний винахід стосується нового способу одержання похідних бензімідазолу з хіральною сульфоксидною групою у формі чистих енантіомерів або у формі, збагаченої одним з обох енантіомерів у порівнянні з іншим з них. Винахід стосується також способу одержання солей індивідуальних енантіомерів похідних бензімідазолу з хіральною сульфоксидною групою. Винахід стосується насамперед способу одержання S-енантіомеру омепразолу (відомого також за назвою езомепразол) і його солей, насамперед цинкової солі S-енантіомеру омепразолу. Поняття "S-енантіомер омепразолу" і "езомепразол" використовується в даному описі як синоніми.

Похідні бензімідазолу з хіральною сульфоксидною групою належать до відомих інгібіторів секреції кислоти шлункового соку, і багато сполук із цієї групи застосовуються як лікарські засоби для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, насамперед виразки шлунка. Як приклад таких відомих діючих речовин можна назвати омепразол, пантопразол, лансопразол і рабепразол. Ці діючі речовини завдяки наявності у них сульфок-

сидної групи є хіральними, і тому інтерес являє одержання подібних сполук у формі чистих енантіомерів. У даний час на ринку широко пропонується насамперед S-енантіомер омепразолу, тобто езомепразол, у вигляді його магнієвої солі.

Розділення заміщених 2-(2-піридинілметилсульфініл)-1H-бензімідазолів на окремі енантіомери описано, наприклад, в DE 4035455, WO 94/27988 і WO 2004/002982. Дані публікації стосуються, зокрема, також розділення омепразолу на обидва його енантіомери. При розділенні енантіомерів описаними в цих публікаціях способами виходять із рацемата зазначених сполук, який взаємодією з відповідною оптично активною сполукою переводять у пару діастереомерів, які потім можна розділяти відомим шляхом. Виділення одного енантіомеру зі збагаченої ним суміші двох енантіомерів хіральних бензімідазольних сполук описано також в WO 97/02261. Подібним способом розділення рацемічної суміші властивий цілий ряд недоліків, які полягають у тому, що, по-перше, непотрібний енантіомер доводиться звичайно направляти у відходи, а по-друге, розділен-

ня рацемічної суміші пов'язане із проведенням складних та таких, що знижують вихід цільового продукту, операцій.

Відповідно до цього в даній галузі є цілий ряд пропозицій, спрямованих на одержання індивідуальних енантіомерів похідних бензімідазолу з хіральною сульфоксидною групою шляхом хірального синтезу.

Відносно цього можна посплатися, наприклад, на публікацію WO 96/17076, у якій описане окиснення відповідних прохіральних сульфідів під дією мікроорганізмів до індивідуальних енантіомерів необхідних сульфідних сполук, або на публікацію WO 96/17077, у якій описане відновлення рацемічних сульфонів під дією мікроорганізмів до необхідних стереоізомерів сульфоксидів. В обох зазначених публікаціях мова йде, однак, про способи, які передбачають використання мікроорганізмів, тоді як відповідні індивідуальні енантіомери похідних бензімідазолу з хіральною сульфоксидною групою представляється більш доцільним одержувати хімічним способом асиметричного синтезу.

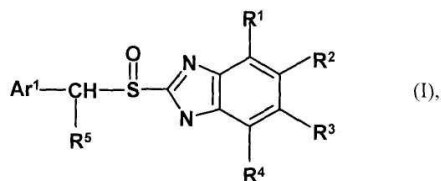
Подібний спосіб описаний у публікації WO 96/002535 і полягає в тому, що прохіральний сульфід піддають взаємодії з окисником у присутності каталізатора. Такий каталізатор являє собою титановий комплекс із діетилтартратом як бідентатний ліганд. Цьому способу, однак, властивий істотний недолік, який полягає в необхідності проведення реакції в дуже специфічних умовах. Так, зокрема, реакцію звичайно необхідно проводити в присутності основи й у строго визначеній послідовності. Для перетворення титанового комплексу, наприклад, обов'язкова присутність прохірального сульфиду, а реакція повинна протікати при підвищеній температурі і/або при підвищеній тривалості. Крім того, при здійсненні описаного в зазначеній публікації способу використовують дуже специфічний окисник, а саме: гідропероксид кумолу.

Більш новий спосіб асиметричного синтезу похідних бензімідазолу з хіральною сульфоксидною групою описаний у публікації WO 03/089408. Відповідно до цієї публікації реакцію проводять у присутності основи й титанового або ванадієвого каталізатора з хіральним монодентатним лігандом.

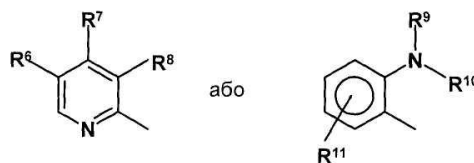
В принципі з рівня техніки відома множина способів асиметричного окиснення сульфідів до оптично активних сульфоксидів, і відносно цього можна посплатися, наприклад, на публікацію в Journal of Organic Chemistry 63, 1998, ee. 9392-9395. Однак заздалегідь не можна передбачити, чи придатний будь-який із багатьох описаних загальною способом асиметричного окиснення сульфідів до оптично активних сульфоксидів і для одержання необхідних заміщених бензімідазолів з хіральною сульфоксидною групою і чи буде він мати переваги перед відомими способами. Сказане стосується насамперед асиметричного синтезу індивідуальних енантіомерів омепазолу, насамперед езомепазолу.

Виходячи з вищевикладеного, у даній галузі зберігається потреба в розробці інших способів одержання індивідуальних енантіомерів похідних бензімідазолу з хіральною сульфоксидною групою без недоліків, властивим відомим з рівня техніки способам.

У даному винаході пропонується спосіб одержання оптично активного енантіомеру або збагаченої цим енантіомером форми сполуки формули (I)

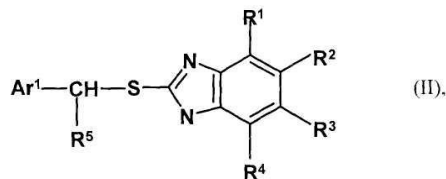


у якій залишки R^1 , R^2 , R^3 і R^4 незалежно один від одного являють собою водень, алкіл, алкоксигрупу, галоген, галогеналкоксигрупу, алкілкарбоніл, алкоксикарбоніл, оксазоліл або галогеналкіл або сусідні залишки R^1 , R^2 , R^3 і R^4 можуть утворювати необов'язково заміщені циклічні структури, R^5 являє собою атом водню або з'єднаний із залишком Ar^1 з утворенням конденсованої циклічної системи, а Ar^1 являє собою залишок формули



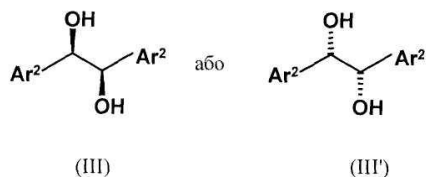
у якій залишки R^6 , R^7 і R^8 незалежно один від одного являють собою водень, алкіл, алкілтіогрупу, алкоксигрупу, галогензаміщену алкоксигрупу, алкоксіалкоксигрупу, діалкіламіногрупу, піперидиногрупу, морфоліногрупу, галоген, фенілалкіл або фенілалкоксигрупу або один із цих залишків з'єднаний із залишком R^5 з утворенням конденсованої циклічної системи, залишки R^9 і R^{10} незалежно один від одного являють собою водень, галоген або алкіл, а залишок R^{11} являє собою водень, галоген, трифторметил, алкіл або алкоксигрупу.

При здійсненні пропонованого у винаході способу прохіральний сульфід формули (II)

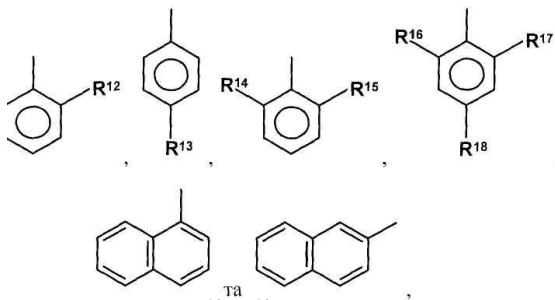


у якій залишки R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і Ar^1 мають зазначені вище значення, окислюють в органічному розчиннику відповідним окисником у присутності каталізатора. Такий спосіб відрізняється тим, що каталізатором є комплекс титану(IV), одержуваний взаємодією сполуки титану(IV) з хіральним бідентатним (R,R)- або (S,S)-1,2-біс-арилетан-1,2-діолом.

Хіральний бідентатний (R,R)- або (S,S)-1,2-біс-арилетан-1,2-діол переважно являє собою сполуку загальної формули (III) або (III')



у якій залишок Ar^2 вибраний із групи, яка включає



де залишки R^{12} – R^{18} незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає водень, алкіл, алкоксигрупу, карбоксилатний залишок, галоген, феніл, трифторметил і NO_2 .

Відповідно до даного винаходу під алкілом переважно мається на увазі C_1 – C_{20} алкільний залишок, більш краще C_1 – C_{10} алкільний залишок, особливо краще C_1 – C_6 алкільний залишок, такий як метильна, етильна, ізопропільна, н-пропільна, н-бутильна, ізобутильна та трет-бутильна група.

Відповідно до даного винаходу під алкоксигрупою переважно мається на увазі алкоксильний залишок з 1-20, більш краще з 1-10, насамперед з 1-6, атомами вуглецю, такий як метокси-, етокси-, ізопропокси-, н-пропокси-, н-бутокси-, ізобутокси- та трет-бутоксигрупа.

Відповідно до даного винаходу під галогеном мається на увазі атом галогену, насамперед атом фтору, хлору, бромю або йоду, особливо кращі з яких атоми фтору.

Відповідно до даного винаходу під галогеналкоксигрупою переважно мається на увазі алкоксигрупа, яка має зазначені вище значення та заміщена одним або декількома, насамперед 1-5, більш краще 1-3, особливо краще 1, 2 або 3, зазначеними вище атомами галогену. Атоми галогену можуть бути ідентичними або різними й розташовуватися біля одного або біля декількох атомів вуглецю. Кращі ідентичні атоми галогену, які (якщо це можливо з хімічної точки зору) зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю, як це має місце, наприклад, у випадку CF_3 -групи.

Відповідно до даного винаходу під галогеналкілом переважно мається на увазі алкіл, який має зазначені вище значення, заміщений одним або декількома, насамперед 1-5, більш краще 1-3, особливо краще 1, 2 або 3, зазначеними вище

атомами галогену. Атоми галогену можуть бути ідентичними або різними й розташовуватися біля одного або біля декількох атомів вуглецю. Кращі ідентичні атоми галогену, які (якщо це можливо з хімічної точки зору) зв'язані з одним і тим самим атомом вуглецю, як це має місце, наприклад, у випадку CF_3 -групи.

Відповідно до даного винаходу під алкілкарбонільним залишком переважно мається на увазі алкіл, який має зазначені вище значення та містить функціональну карбонільну групу $\text{C}=\text{O}$.

Відповідно до даного винаходу під алкоксикарбонільном мається на увазі алкоксигрупа, яка має зазначені вище значення та містить карбонільну групу $\text{C}=\text{O}$.

Відповідно до даного винаходу під арилом переважно мається на увазі фенільна або 1- або 2-нафтильна група. Арил необов'язково може бути заміщений одним-трьома замісниками, насамперед зазначеними вище атомами галогену, нітрогрупою, алкілом і зазначеною вище алкоксигрупою.

Відповідно до даного винаходу під алкілтіогрупою переважно мається на увазі алкіл, який має зазначені вище значення та містить тіогрупу.

Відповідно до даного винаходу під алкоксіалкоксигрупою переважно мається на увазі алкоксигрупа, яка має зазначені вище значення та заміщена зазначеною вище алкоксигрупою.

Відповідно до даного винаходу під діалкіламіногрупою мається на увазі аміногрупа, заміщена двома зазначеними вище алкільними групами.

Відповідно до даного винаходу під феніалкілом, відповідно феніалкоксигрупою маються на увазі алкіл, відповідно алкоксигрупа, які мають зазначені вище значення та заміщені фенільною групою.

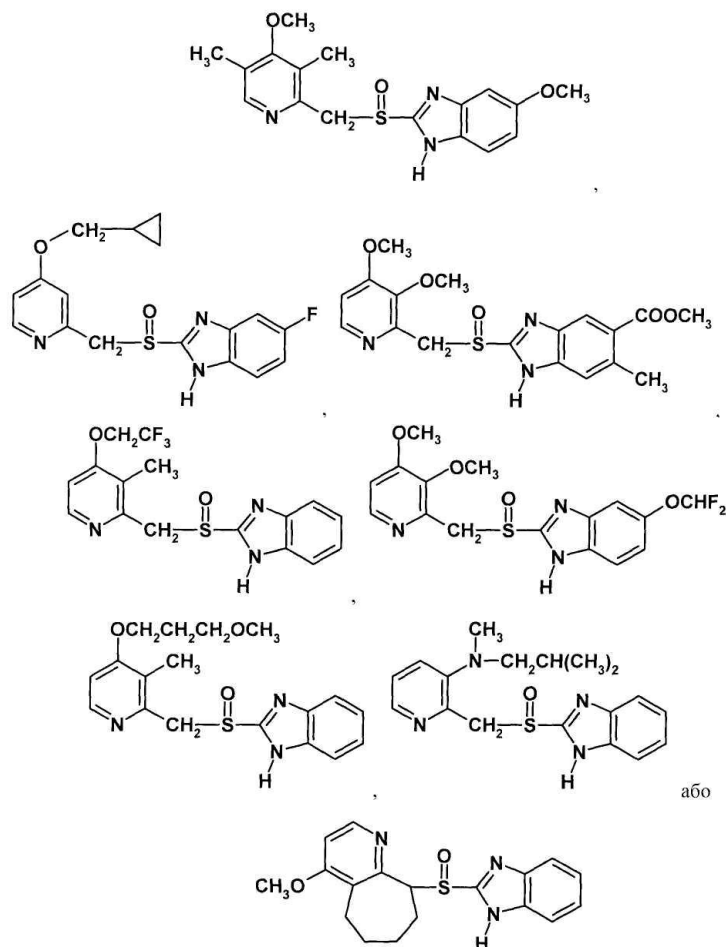
Відповідно до даного винаходу під карбоксилатним залишком переважно мається на увазі залишок карбонової кислоти з 1-10, більш краще з 1-6, особливо краще з 1-4, атомами вуглецю.

Відповідно до даного винаходу під арилалкілом переважно мається на увазі алкіл, який має зазначені вище значення та заміщений зазначеним вище арилом.

Оскільки відповідно до даного винаходу залишки можуть утворювати циклічні структури або конденсовані циклічні системи, такі залишки переважно замикають вуглецевий цикл із 5-10, більш краще з 5, 6 або 7, атомами вуглецю, який необов'язково може бути заміщений.

Оскільки відповідно до винаходу відповідна структурна одиниця може бути заміщена, як її замісник кращий, якщо не зазначено інше, зазначений вище атом галогену C_1 – C_6 алкільної групи або C_1 – C_6 алкоксигрупи.

Особливо кращою сполукою формули (I) є відповідно до винаходу сполука формули



Особливо кращою сполукою формули (I) є відповідно до винаходу омепразол, пантопразол, лансопразол або рабепразол. Найбільш кращий з них омепразол. Відповідно до цього відповідно до одного з особливо кращих варіантів здійснення винаходу, він стосується способу одержання енантіомеру омепразолу і його солей або суміші обох енантіомерів омепразолу, у якій один енантіомер є присутнім у більшій кількості, ніж інший з них. Винахід стосується насамперед способу одержання езомепразолу і його солей, насамперед цинкової солі езомепразолу.

Надалі винахід більш докладно розглянуто в основному на прикладі омепразолу. Однак такі пояснення рівною мірою справедливі й відносно інших сполук формули (I).

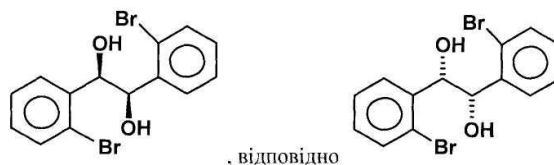
У залишках Ar^2 залишок R^{12} особливо краще являє собою алкіл, який має зазначені вище значення або галоген, який має зазначені вище значення, насамперед атом бром.

Залишок R^{13} являє собою насамперед алкіл, який має зазначені вище значення, галоген, який має зазначені вище значення, насамперед атом бром, або алкоксигрупу, яка має зазначені вище значення, особливо краще алкільний залишок з 1-4 атомами вуглецю або атом бром.

Залишки R^{14} і R^{15} переважно ідентичні й вибрані із групи, яка включає атом водню та галоген, алкіл і алкоксигрупу, які мають зазначені вище значення.

Залишки R^{16} , R^{17} і R^{18} також переважно ідентичні й більш краще являють собою атом водню або алкіл, який має зазначені вище значення.

Особливо кращий (R,R)- або (S,S)-1,2-біс-арилетил-1,2-діол, тобто сполука формули

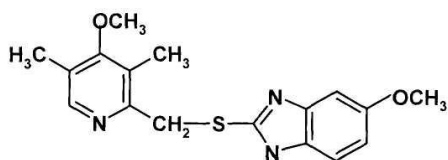


(R,R)- або (S,S)-1,2-біс-арилетил-1,2-діол, використовуваний відповідно до винаходу як хіральний ліганд титанової сполуки, можна одержувати відомим шляхом, відповідно ця сполука є у продажу. Зазначені сполуки можна одержувати насамперед асиметричним дигідроксилюванням (Е)-стильбену або відповідних похідних стильбену методом, описаним, наприклад, в Chem. Rev. 94, 1994, с. 2483, або в Chirality 13, 2001, ee. 258-265. Обидві ці публікації в частині, яка стосується одержання діолів, включені в даний опис як посилання.

Відповідно до винаходу каталізатор приготують *in situ* взаємодією відповідної титанової сполуки, насамперед алкоксиду титану(IV), переважно ізопропоксиду титану(IV) $(Ti(i-PrO)_4)$, з відповідним хіральним діолом формули (III), відповід-

но (III'). Взаємодію сполуки титану(IV) з діолом проводять в органічному розчиннику, переважно в присутності води, а більш краще використовувати для приготування каталізатора той же розчинник, що пізніше використовують для окиснення. При цьому мова йде насамперед про галогензаміщені або незаміщені алкіл- і арилвуглеводні, такі як метиленхлорид, хлороформ, чотирихлористий вуглець, гексан і толуол. Найбільш кращий як органічний розчинник толуол. Каталізатор бажано приготувати при температурі в інтервалі від 20 до 50°C, насамперед від 20 до 25°C. Тривалість процесу одержання каталізатора становить від 1 до 60 хв, переважно від 10 до 20 хв.

Відповідно до винаходу переважно спочатку приготувати *in situ* каталізатор, а потім додавати до реакційної суміші, яка містить каталізатор, прохіральний сульфід формули (II), насамперед сполуку формули



і на завершення додавати окисник.

В іншому кращому варіанті каталізатор приготують у присутності прохірального сульфід формули (II), тобто, наприклад, спочатку в реактор завантажують титанову сполуку, потім додають прохіральний сульфід формули (II) і на завершення додають хіральний діол. У цьому варіанті окисник також переважно додавати в останню чергу.

Наступне окиснення краще проводити в тій же суміші розчинників, яку використовували для приготування каталізатора, тобто також у присутності води в органічному розчиннику, переважно вибраному із групи галогензаміщених або незаміщених алкіл- і арилвуглеводнів, таких як метиленхлорид, хлороформ, чотирихлористий вуглець, гексан і толуол, кращий з яких толуол.

Енантіоселективну каталітичну реакцію краще проводити при температурі в інтервалі від -78 до 25°C, більш краще в інтервалі від біля -20 до 0°C, насамперед при температурі біля -20°C. Тривалість енантіоселективного каталітичного окиснення становить, як правило, від 2 до 24 год, переважно від 12 до 18 год.

Відповідно до винаходу можна застосовувати будь-який придатний для цієї мети окисник, однак особливо краще використовувати як окисник пероксид водню, гідропероксид алкілу або арилалкілу, найбільш краще гідропероксид трет-бутилу. Краще ж у кожному разі не використовувати як окисник гідропероксид кумолу.

Пропоноване у винаході енантіоселективне каталітичне окиснення доцільно проводити без додавання будь-якої основи.

При здійсненні пропонованого у винаході способу кількості каталізатора й прохірального сульфід формули (II) краще вибирати з таким розрахунком, щоб молярне співвідношення між хіральним бідентатним лігандом і прохіральним сульфідом формули (II) становило від 0,02:1 до

0,4:1, більш краще біля 0,1:1. Молярне ж співвідношення між титановою сполукою й сульфідом формули (II) відповідно до винаходу переважно повинно становити від 0,01:1 до 0,2:1, більш краще біля 0,05:1.

Відповідно до винаходу переважно приготувати каталізатор, так само як і проводити наступне енантіоселективне каталітичне окиснення в присутності води при молярному співвідношенні між водою та прохіральним сульфідом формули (II) переважно від 0,01:1 до 2:1, більш краще біля 1:1.

Кількість використовуваного окисника не відіграє істотної ролі, однак переважно використовувати окисник у кількості, при якому співвідношення між ним і прохіральним сульфідом формули (II) становить від 0,5:1 до 3:1, більш краще біля 2:1.

Після завершення процесу енантіоселективного окиснення прохірального сульфід формули (II) до хірального сульфоксиду формули (I) реакційну суміш в принципі можна піддавати будь-якій прийнятній переробці, однак при створенні винаходу було встановлено, що при переробці реакційної суміші особливим способом сульфоксид формули (I), насамперед езомепразол, утворюється у вигляді основи, яку потім можна особливо простим шляхом переводити в його солі.

Після завершення процесу енантіоселективного каталітичного окиснення сполуки формули (II) до сполуки формули (I) реакційну суміш краще відповідно до винаходу обробляти водним основним розчином. Як такий водний основний розчин краще використовувати водний розчин аміаку. Після додавання розчину аміаку додають кислоту, як таку можна використовувати неорганічну кислоту у вигляді водного розчину або органічну кислоту, краще органічну кислоту, особливо краще оцтову кислоту. Величину pH водного розчину краще при цьому встановлювати на значення в межах від 5 до 8, особливо краще від 6 до 7,5. Одержаний таким шляхом водний розчин екстрагують органічним розчинником, як такий краще використовувати галогензаміщені або незаміщені алкіл- або арилвуглеводні й кетони, такі як метиленхлорид, хлороформ, чотирихлористий вуглець, гексан, толуол, ацетон, бутанон і метилізобутилкетон. Можливе використання й інших звичайних органічних екстрагентів. Кращим розчинником для екстрагування є метилізобутилкетон.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що сполука формули (I), насамперед (6)-омепразол (езомепразол), при охолодженні органічного екстрагента випадає в осад у чистому вигляді. Переважно при цьому охолоджувати екстрагуючий розчин до температури в інтервалі від -78 до 25 °C, більш краще в інтервалі від -20 до 0°C, наприклад, до температури біля -10°C, у результаті чого необхідний енантіомер сполуки формули (I) випадає при цьому у вигляді твердої речовини у формі вільної основи.

Таким у принципі простим шляхом вдається одержувати насамперед S-енантіомер омепразолу з дуже гарним виходом і високою оптичною чистотою. При наявності в одержаному зазначеним шляхом продукті залишків небажаного енантіомеру сполуки формули (I), їх для підвищення ступеня

оптичної чистоти продукту можна відокремлювати звичайним способом.

Звичайно необхідний енантіомер, насамперед при одержанні езомерпазолу, утворюється у вигляді твердої речовини, яка являє собою суміш аморфного й кристалічного продуктів.

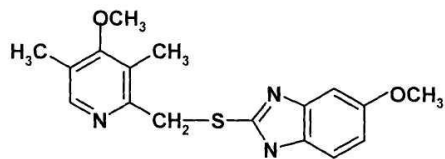
Оскільки пропонується у винаході спосіб з передбаченою при його здійсненні кращою процедурою переробки реакційної суміші дозволяє одержувати необхідний ізомер сполуки формули (I) у формі вільної основи у вигляді твердої речовини, може виявитися найбільш кращим таку основу переводити в її сіль. У цьому полягає особлива перевага пропонованого у винаході способу перед відомими з рівня техніки способами, якими одержання визначеної солі езомерпазолу, описане, наприклад, в WO 98/28294, можливо лише за умови високих витрат і, зокрема, полягає в розчиненні утвореної з лужним металом солі езомерпазолу у воді, екстракції нейтрального езомерпазолу органічним розчинником шляхом зниження значення рН додаванням водорозчинної кислоти, випарюванням розчинника до одержання висококонцентрованого розчину та додаванні речовини, яка не є розчинником, з одержанням у результаті езомерпазолу у формі основи у вигляді твердої речовини. Пропонується у винаході спосіб дозволяє простим шляхом безпосередньо одержувати в результаті відповідної переробки реакційної суміші після завершенні енантіоселективного каталітичного окиснення відповідного сульфідів до сульфоксиду вільну основу у вигляді твердої речовини. Потім таку вільну основу можна звичайним шляхом переводити в одну з необхідних солей, на конкретний тип яких у принципі не накладається ніяких особливих обмежень. При цьому можна насамперед назвати натрієву, магнієву, літєву, калієву, кальцієву й четвертинну амонієву солі, а також піперидинову сіль і насамперед цинкову сіль. Цинкову сіль езомерпазолу відповідно до винаходу особливо краще одержувати шляхом обробки езомерпазолу відповідним джерелом цинку. До таких кращих джерел цинку належать ацетат цинку, бромід цинку, гідроксид карбонату цинку, хлорид цинку, трифторметансульфонат цинку, нітрат цинку, діетилцинк і сульфат цинку, з яких найбільш кращі діетилцинк і хлорид цинку, насамперед діетилцинк.

Відповідно до цього в найбільш кращому варіанті здійснення винаходу в ньому пропонується спосіб одержання езомерпазолу або солі езомерпазолу, насамперед цинкової солі езомерпазолу, який полягає в тому, що

а) у реактор завантажують (R,R)-1,2-біс-арилетил-1,2-діол, насамперед (R,R)-1,2-біс-(2-бромфеніл)етан-1,2-діол, разом з алкоксидом титану(IV), насамперед з тетраізопропоксидом титану, в органічному розчиннику,

б) до цієї реакційної суміші додають воду,

в) до одержаної на стадії б) реакційної суміші додають відповідний сульфід загальної формули (II), насамперед сполуку формули



г) до цієї суміші додають окисник, насамперед гідропероксид алкілу або арилалкілу, найбільш краще гідропероксид дибутилу,

д) додають водний основний розчин, насамперед водний розчин аміаку,

е) до цієї суміші додають кислоту, насамперед органічну кислоту, таку як оцтова кислота, переважно до досягнення значення рН у межах від 5 до 8, особливо краще від 6 до 7,5,

є) водну суміш екстрагують відповідним органічним розчинником,

ж) органічний розчин охолоджують і відфільтровують енантіомер сполуки формули (I), який випав в осад, насамперед езомерпазол, і

з) при необхідності зазначений енантіомер переводять у сіль, насамперед цинкову сіль.

Нижче винахід більш докладно пояснюється на прикладах.

Приклад 1

Одержання S-омепразолу

До розчину (R,R)-1,2-біс-(2-бромфеніл)етан-1,2-діолу (12 мг, 0,032 ммоль) у толуолі (2 мл) при 25°C додавали тетраізопропоксид титану (4,5 мг, 0,016 ммоль). Розчин перемішували протягом 10 хв, додавали воду (5,7 мг, 0,32 ммоль) і перемішування продовжували ще протягом 10 хв. Потім до розчину додавали 5-метокси-2-[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил]тіо]-1H-бензімідазол (105 мг, 0,32 ммоль) і температуру встановлювали на рівні -20°C. Далі повільно додавали гідропероксид трет-бутилу (70%-вий, 96 мкл, 0,064 ммоль). Після витримання протягом 12 год при -20°C розчин тричі екстрагували водним гідроксидом амонію (12,5%-вий NH₃, 3×5 мл). Потім до об'єднаних водних екстрактів додавали метилізобутилкетон (5 мл). Після цього рН водної фази встановлювали на необхідне значення додаванням оцтової кислоти, водну фазу відокремлювали й екстрагували її додатковою кількістю метилізобутилкетону (5 мл). Органічний розчин залишали стояти на ніч в охолодженню до -10°C стани, осаджуючи таким шляхом зазначену в заголовку нейтральну форму S-омепразолу у твердому вигляді (99 мг, вихід 90%). Енантіомерний надлишок S-омепразолу складав 94%. Після очищення метилізобутилкетонем одержали S-омепразол з енантіомерним надлишком більше 99%.

Приклад 2

Одержання R-омепразолу

До розчину (S,S)-1,2-біс-(2-бромфеніл)етан-1,2-діолу (12 мг, 0,032 ммоль) у толуолі (2 мл) при 25°C додавали тетраізопропоксид титану (4,5 мг, 0,016 ммоль). Розчин перемішували протягом 10 хв, додавали воду (5,7 мг, 0,32 ммоль) і перемішування продовжували ще протягом 10 хв. Потім до розчину додавали 5-метокси-2-[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил]тіо]-1H-бензімідазол (105 мг, 0,32 ммоль) і температуру встановлювали на рівні -20°C. Далі повільно додавали гідроперок-

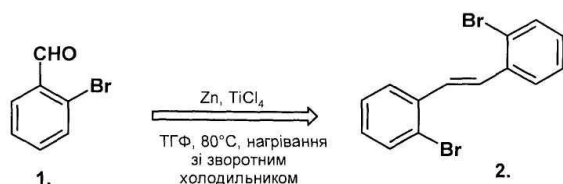
сид трет-бутилу (70%-вий, 96 мкл, 0,064 ммоль). Після витримування протягом 12 год при -20°C розчин тричі екстрагували водним гідроксидом амонію (12,5%-вий NH_3 , 3×5 мл). Потім до об'єднаних водних екстрактів додавали метилізобутилкетон (5 мл). Після цього рН водної фази встановлювали на необхідне значення додаванням оцтової кислоти, водну фазу відокремлювали й екстрагували її додатковою кількістю метилізобутилкетону (5 мл). Органічний розчин залишали стояти на ніч в охолодженому до -10°C стані, осаджуючи таким шляхом зазначену в заголовку нейтральну форму R-омепазолу у твердому вигляді. Енантімерний надлишок R-омепазолу складав 93%.

Приклад 3

Одержання цинкової солі езомепразолу

В 10 мл тетрагідрофурану при 5-годинному перемішуванні розчиняли езомепразол (1г, 2,9 ммоль) і повільно додавали 2,9 мл діетилцинку (1-молярний розчин в гексані). Одержану суміш залишали перемішуватися на ніч при температурі навколишнього середовища. Потім додавали 10 мл дистильованої води, осад, що випав відфільтровували й промивали дистильованою водою. Таким шляхом одержували 1 г (91%) зазначеної в заголовку сполуки.

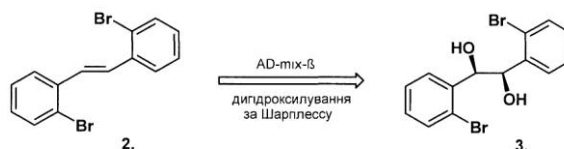
Приклад 4 (Одержання лігандів каталізатора)
(E)-2,2-дибромстильбен



4,4 мл (7,4 г, 40 ммоль) жовтої суспензії хлориду титану (IV) в 150мл тетрагідрофурану перемішували магнітною мішалкою на льодяній бані в атмосфері азоту. Потім обережно додавали 5 г (77 ммоль) пилоподібного цинку. Після цього додавали 7 г (38 ммоль) альдегіду 1 в 50 мл тетрагідрофурану й суміш протягом 8 год нагрівали зі зворот-

ним холодильником. Охолоджену реакційну суміш зливали в 1-молярну розведену водну соляну кислоту й продукт екстрагували гексаном. Об'єднані екстракти промивали водою й розчином (кухонної) солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували й фільтрат упарювали на ротаційному випарнику з одержанням у результаті 6,2 г (97%) сполуки 2. Після перекристалізації із суміші, що містила 5% толуолу й 95% етанолу, одержали сполуку 2 у вигляді голчастих кристалів білого кольору.

(1R,2R)-1,2-біс(2-бромфеніл)етан-1,2-діол



В 1-літрову тригорлу колбу спочатку поміщали воду (180 мл) і 2-метилпропан-2-ол (180 мл), а потім додавали метансульфонамід (3,39 г, 0,0419 ммоль) і суміш каталізаторів асиметричного дигідроксилювання AD-mix- β (50,2 г). Суміш, що утворилася, перемішували механічною мішалкою до повного розчинення всіх твердих речовин. Потім колбу охолоджували до 0°C і додавали до її вмісту дибромстильбен 2 (12,0 г, 32,3 ммоль). Далі реакційну суміш протягом 72 год інтенсивно перемішували з витримуванням при температурі в інтервалі від 0 до 3°C . Потім додавали сульфід натрію (54 г, 0,439 ммоль) і суміш залишали перемішуватися на ніч. Після цього додавали дихлорметан (350 мл) і фази розділяли. Водний шар екстрагували дихлорметаном (3×175 мл), об'єднані органічні шари промивали 2-молярним розчином КОН (30 мл), сушили (MgSO_4) і леткі речовини випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали експрес-хроматографією шляхом елювання сумішшю діетиловий ефір/гексан і потім перекристалізовували (із суміші гексан/дихлорметан у співвідношенні 1,1:1, 92 мл) з одержанням у результаті діолу 3 (12,5 г, 94 %) у вигляді голчастих кристалів.