



(51) МПК  
*C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 235/28* (2006.01)  
*A61K 31/415* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007113738/04, 12.04.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 12.04.2007

(45) Опубликовано: 27.11.2008 Бюл. № 33

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: WO 96/02535 A, 01.02.1996. RU 2286991  
 C2, 10.05.2005. RU 2197486 C2, 27.01.2003. WO  
 00/02876 A, 20.01.2000.

Адрес для переписки:  
 630090, г.Новосибирск-90, пр. Акад.  
 Лаврентьева, 9, НИОХ СО РАН, патентный отдел,  
 Е.И. Витяевой

(72) Автор(ы):

Хоменко Татьяна Михайловна (RU),  
 Волчо Константин Петрович (RU),  
 Салахутдинов Нариман Фаридович (RU),  
 Толстиков Генрих Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Новосибирский институт органической химии им.  
 Н.Н. Ворожцова СО РАН (НИОХ СО РАН) (RU)

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ЭЗОМЕПРАЗОЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения  
 (S)-5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-  
 ил)метилсульфинил)-1Н-бензо[d]имидазола  
 (эзомерпразола) и/или его соли, которые  
 используются в медицине в качестве  
 противоязвенного средства. Способ заключается в  
 энантиоселективном окислении органическими  
 пероксидами 5-метокси-2-((4-метокси-3,5-

диметилпиридин-2-ил)метилтио)-1Н-бензо[d]  
 имидазола в присутствии каталитического  
 комплекса титана (IV) с одновременно двумя  
 различными хиральными лигандами: хиральный  
 диол (предпочтительно D-диэтилтарtrat) и  
 хиральный амин (предпочтительно N,N-диметил-  
 (R)-1-фенилэтиламин). Способ позволяет  
 существенно повысить выход целевого  
 эзомерпразола (I) и/или его соли.

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 339 631** (13) **C1**

(51) Int. Cl.

*C07D 401/12* (2006.01)

*C07D 235/28* (2006.01)

*A61K 31/415* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2007113738/04**, **12.04.2007**

(24) Effective date for property rights: **12.04.2007**

(45) Date of publication: **27.11.2008 Bull. 33**

Mail address:

**630090, g.Novosibirsk-90, pr. Akad.  
Lavrent'eva, 9, NIOKh SO RAN, patentnyj  
otdel, E.I. Vitjaevoj**

(72) Inventor(s):

**Khomenko Tat'jana Mikhajlovna (RU),  
Volcho Konstantin Petrovich (RU),  
Salakhutdinov Nariman Faridovich (RU),  
Tolstikov Genrikh Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Novosibirskij institut organicheskoj khimii  
im. N.N. Vorozhtsova SO RAN (NIOKh SO RAN)  
(RU)**

(54) **METHOD OF OBTAINING ESOMEPRAZOLE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: method lies in enantioselective oxidation with organic peroxides of (S)-5-methoxy-2-((4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methylthio)-1H-benzo[d]imidazole in presence of catalytic complex of titanium (IV) with

simultaneously two chiral ligands: chiral diol (preferably D-diethyltartrate) and chiral amine (preferably N,N-dimethyl-(R)-1-phenylethylamin).

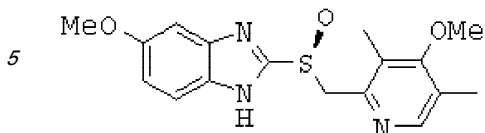
EFFECT: increase of target product or its salt output.

1 cl, 1 dwg, 4 ex

RU 2 339 631 C1

RU 2 339 631 C1

Изобретение относится к области химии лекарственных средств, а именно к получению (S)-5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилсульфинил)-1H-бензо[d]имидазола (эзомерпазол) общей формулы I и/или его соли.



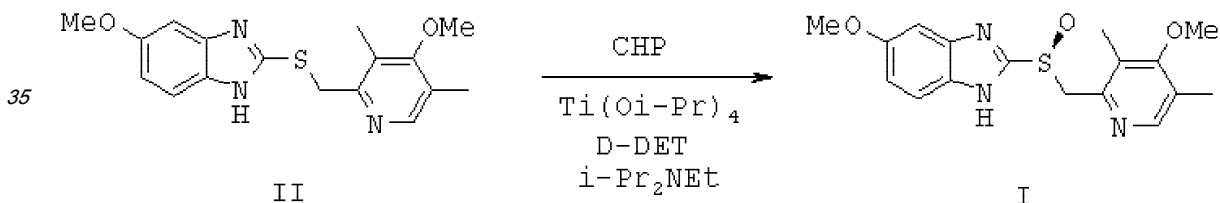
I

10 Эзомерпазол (I), современный высокоэффективный противоязвенный препарат, является (S)-энантиомером омерпазола и значительно превосходит последний по клиническому эффекту [Лапина Т.Л. Клиническая фармакология и терапия, 2002, 11, №2].

Единственным доступным эффективным методом получения эзомерпазола (I) до 1996 г. было разделение рацемической смеси [Erlandsson P., Isaksson R., Lorentzon P., Lindberg P.J. Chromatogr. 1990, 532, 305; Kohl B., Senn-Bilfinger J. DE 4035455 (1990); Lindberg P., von Unge, S. WO 9427988 (1994); Deng J., Chi Y., Fu F., Cui X., Yu K., Zhu J., Jiang Y. Tetrahedron: Asymmetry, 2000, 11, 1729]. В 1996 г. был предложен способ энантиоселективного окисления 5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилтио)-1H-бензо[d]имидазола (II) в эзомерпазол (I) [Larsson E.M., Stenhede U.J., Sorensen H., von Unge P. O. S., Cotton H.K. WO 9602535 (1996)], включавший в себя приготовление каталитического комплекса изопропилата титана (IV), D-диэтилтартрата (D-DET) и воды в присутствии сульфида (II), выдерживание полученного каталитического комплекса при повышенной температуре (до добавления окислителя), проведение реакции в присутствии основания, предпочтительно N,N-

25 диизопропилэтиламина, в качестве окислителя использовался гидропероксид кумола (CHP), а растворителя - толуол, катализатор использовался в количестве 30 мольных % (схема 1). После обработки (экстракция водным раствором аммиака, подкисление водного слоя уксусной кислотой, экстракция метилизобутилкетонем), получения натриевой соли и перекристаллизации из ацетонитрила был получен эзомерпазол (I) с выходом до 55%. Аналогично могут быть получены и другие, родственные эзомерпазолу, оптически активные дигетарилсульфиды. Этот способ выбран нами в качестве прототипа.

Схема 1.



40 Дальнейшие исследования в этой области в основном сосредоточились на изменениях в обработке реакционной смеси с целью повышения качества получаемого продукта и практически не затрагивали стадии энантиоселективного окисления [Hashimoto H., Maruyama H. WO 2001087874 (2001); Hashimoto H., Urai T. WO 2001083473 (2001)]. В патенте [Kawada M., Yamano T., Taya N. WO 2001014366 (2001)] к реакционной смеси были дополнительно добавлены молекулярные сита 3A. Замена хирального диола D-DET на монодентантный лиганд - метиловый эфир (S)-(+)-миндальной кислоты, также позволила получить эзомерпазол (I), но со значительно меньшим выходом [Thennati R., Rehani R.V., Soni R.R., Chhabada V.C., Patel V.M. WO 2003089408 (2003)].

Задачей изобретения является создание способа получения эзомерпазола I и/или его соли, позволяющего получать целевой продукт с высоким выходом и оптической чистотой.

50 Поставленная задача решается способом, заключающимся в асимметрическом окислении 5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилтио)-1H-бензо[d]имидазола (II) органическими пероксидами (предпочтительно гидропероксидом кумола) в органическом растворителе (предпочтительно в толуоле) в присутствии хирального

каталитического комплекса, образующегося из хирального диола (предпочтительно D-диэтилтартрата), хирального амина (предпочтительно N,N-диметил-(R)-1-фенилэтиламина) и соединения титана (IV) (предпочтительно изопропилата титана (IV)). N,N-Диметил-(R)-1-фенилэтиламин может быть получен метилированием (R)-1-фенилэтиламина по любой из существующих методик, например, водной муравьиной кислотой [I. Angres, H.E. Zieger. J. Org. Chem.; 1975; 40(10); 1457-1460].

Заявляемый способ позволяет существенно повысить выход целевого эзомеразола (I) и/или его соли.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. Асимметрический синтез (S)-5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилсульфинил)-1H-бензо[d]имидазола (эзомеразола) (I) и его натриевой соли с использованием комплекса хиральных лигандов D-диэтилтартрата и N,N-диметил-(R)-1-фенилэтиламина.

К суспензии 0.545 г (1.66 ммоль) 5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилтио)-1H-бензо[d]имидазола (II) в 2.5 мл толуола при 55°C добавили 9 мкл (0.50 ммоль) воды, 0.240 г (1.16 ммоль) D-диэтилтартрата и 0.220 г (0.77 ммоль) изопропилата титана (IV), перемешивали 1 ч при 55°C. Реакционную смесь охладили до 30°C и прибавили 0.120 г (0.81 ммоль) N,N-диметил-(R)-1-фенилэтиламина, перемешивали 15 мин, затем добавили 0.270 мкл гидропероксида кумола (86.5%-ный раствор в кумоле, 1.58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4.5 ч при 30°C. Раствор экстрагировали водным аммиачным раствором (12.5% NH<sub>3</sub>, 3×3 мл). К объединенным водным фазам добавили 3 мл хлористого метилена, нейтрализовали уксусной кислотой, органическую фазу отделили, водную экстрагировали хлористым метиленом (2×5 мл). Растворитель отогнали, получили 0.537 г смеси, содержащей, по данным ВЭЖХ, 82.3% сульфоксида, 8.8% сульфида и не более 0.3% сульфона, оптическая чистота сульфоксида составила 83.8%.

Для получения натриевой соли к раствору 0.440 г полученной смеси в 3.5 мл ацетонитрила добавили раствор 0.070 г NaOH в 0.075 мл воды, перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровали, промыли ацетоном, высушили на фильтре. Получили 0.320 г натриевой соли (S)-5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилсульфинил)-1H-бензо[d]имидазола (эзомеразола) (I), общий выход, с учетом доли сырого продукта, взятого для получения соли, составил 64%, оптическая чистота более 99.5%.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H натриевой соли (S)-5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилсульфинил)-1H-бензо[d]имидазола (эзомеразола) (I) совпал со спектром этого соединения, опубликованным ранее в литературе [Hanna Cotton, Thomas Elebring, Magnus Larsson, Lanna Li, Henrik Sorensen and Sverker von Unge, Tetrahedron: Asymmetry 11 (2000) 3819-3825].

Пример 2. Асимметрический синтез (S)-5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилсульфинил)-1H-бензо[d]имидазола (эзомеразола) (I) и его натриевой соли с использованием комплекса хиральных лигандов D-диэтилтартрата и N,N-диметил-(S)-1-фенилэтиламина.

К суспензии 0.545 г (1.66 ммоль) 5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилтио)-1H-бензо[d]имидазола (II) в 2.5 мл толуола при 55°C добавили 9 мкл (0.50 ммоль) воды, 0.240 г (1.16 ммоль) D-диэтилтартрата и 0.220 г (0.77 ммоль) изопропилата титана (IV), перемешивали 1 ч при 55°C. Реакционную смесь охладили до 30°C, прибавили 0.120 г (0.81 ммоль) N,N-диметил-(S)-1-фенилэтиламина, перемешивали 15 мин, затем добавили 0.270 мкл гидропероксида кумола (86.5%-ный раствор в кумоле, 1.58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4.5 ч при 30°C. Раствор экстрагировали водным аммиачным раствором (12.5% NH<sub>3</sub>, 3×3 мл). К объединенным водным фазам добавили 3 мл хлористого метилена, нейтрализовали уксусной кислотой, органическую фазу отделили, водную экстрагировали хлористым метиленом (2×5 мл). Растворитель

отогнали, получили 0.514 г смеси, содержащей, по данным ВЭЖХ, 82.4% сульфоксида и не более 0.3% сульфона, оптическая чистота сульфоксида составила 79%.

Для получения натриевой соли к раствору 0.498 г полученной смеси в 4 мл ацетонитрила добавили раствор 0.070 г NaOH в 0.075 мл воды, перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровали, промыли ацетоном, высушили на фильтре. Получили 0.335 г натриевой соли (S)-5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилсульфинил)-1Н-бензо[d]имидазола (эзомерпазола) (I), общий выход, с учетом доли сырого продукта, взятого для получения соли, составил 57%, оптическая чистота более 99.5%.

Пример 3. Асимметрический синтез (S)-5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилсульфинил)-1Н-бензо[d]имидазола (эзомерпазола) (I) и его натриевой соли с использованием комплекса хиральных лигандов D-диэтилтартрата и N,N-диметил-(R)-1-фенилэтиламина при 35°C.

К суспензии 0.530 г (1.61 ммоль) 5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилтио)-1Н-бензо[d]имидазола (II) в 2.5 мл толуола при 50°C добавили 10 мкл (0.56 ммоль) воды, 0.240 г (1.16 ммоль) D-диэтилтартрата и 0.200 г (0.70 ммоль) изопрропилата титана (IV), перемешивали 1 ч при 50°C. Реакционную смесь охладили до 35°C и прибавили 0.120 г (0.81 ммоль) N,N-диметил-(R)-1-фенилэтиламина, перемешивали 15 мин, затем добавили 0.260 мкл гидропероксида кумола (86.5%-ный раствор в кумоле, 1.52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 4 ч при 35°C. Раствор экстрагировали водным аммиачным раствором (12.5% NH<sub>3</sub>, 3x3 мл). К объединенным водным фазам добавили 3 мл метилизобутилкетона, нейтрализовали уксусной кислотой, органическую фазу отделили, водную экстрагировали метилизобутилкетаном (2x5 мл). Растворитель отогнали, получили 0.490 г смеси, содержащей, по данным ВЭЖХ, 81.3% сульфоксида, 7.5% сульфида и не более 0.3% сульфона, оптическая чистота сульфоксида составила 82.2%.

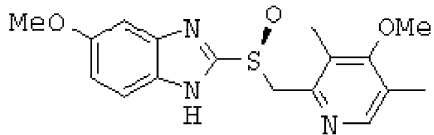
Пример 4. Асимметрический синтез (S)-5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилсульфинил)-1Н-бензо[d]имидазола (эзомерпазола) (I) и его натриевой соли с использованием комплекса хиральных лигандов D-диэтилтартрата и N,N-диметил-(R)-1-фенилэтиламина при 25°C.

К суспензии 0.560 г (1.70 ммоль) 5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилтио)-1Н-бензо[d]имидазола (II) в 3 мл толуола при 53°C добавили 10 мкл (0.56 ммоль) воды, 0.260 г (1.26 ммоль) D-диэтилтартрата и 0.200 г (0.70 ммоль) изопрропилата титана (IV), перемешивали 1 ч при 50°C. Реакционную смесь охладили до 35°C и прибавили 0.130 г (0.87 ммоль) N,N-диметил-(R)-1-фенилэтиламина, перемешивали 25 мин, затем добавили 0.280 мкл гидропероксида кумола (86.5%-ный раствор в кумоле, 1.64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 6 ч при 25°C. Раствор экстрагировали водным аммиачным раствором (12.5% NH<sub>3</sub>, 3x4 мл). К объединенным водным фазам добавили 3 мл хлористого метилена, нейтрализовали уксусной кислотой, органическую фазу отделили, водную экстрагировали хлористым метиленом (2x5 мл). Растворитель отогнали, получили 0.542 г смеси, содержащей, по данным ВЭЖХ, 74.3% сульфоксида, 14.4% сульфида и не более 0.3% сульфона, оптическая чистота сульфоксида составила 81.7%.

Энантиомерный избыток определяли с помощью хиральной ВЭЖХ на колонке Kromasil CHI-DMB (75x2 мм), элюент 10%-ный раствор изопрропилового спирта в гексане, скорость подачи 100 мкл/мин, детектируемая длина волны 210 нм. Время удержания (S)-энантиомера составляет 6.1 мин, (R)-энантиомера - 7.5 мин.

#### Формула изобретения

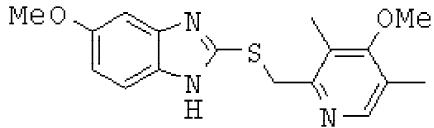
Способ получения эзомерпазола формулы (I) и/или его соли



5

I

путем энантиоселективного окисления органическими пероксидами 5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилтио)-1H-бензо[d]имидазола формулы (I)



10

II

15 в органическом растворителе в присутствии каталитического комплекса титана (IV) с хиральными лигандами, отличающийся тем, что используются одновременно два разных хиральных лиганда - хиральный диол (предпочтительно D-диэтилтарtrat) и хиральный амин (предпочтительно N,N-диметил-(R)-1-фенилэтиламин).

20

25

30

35

40

45

50