

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20.11.2009**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **01.06.2011**
(Věstník č. 22/2011)

(21) Číslo dokumentu:

2009-777

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
C07B 45/04 (2006.01)
B01J 31/22 (2006.01)
C07C 69/94 (2006.01)
C07C 235/60 (2006.01)
C07C 235/64 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)
C07D 295/192 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Zentiva, k.s., Praha 10, CZ

(72) Původce:

Král Vladimír Prof. RNDr. Ph.D. DSc., Praha 2, CZ

Štěpánková Hana Ing., Český Brod, CZ

Zezula Josef Ing. Ph.D., Dobrušov, CZ

Hájíček Josef Doc. Ing. Ph.D., Praha 2, CZ

(74) Zástupce:

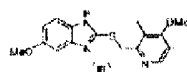
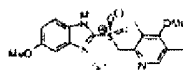
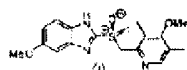
Rott, Růžička & Guttman Patentové, známkové a
advokátní kanceláře, Ing. Jana Fuchsová, Vinohradská
37, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby (S)-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu a jeho soli

(57) Anotace:

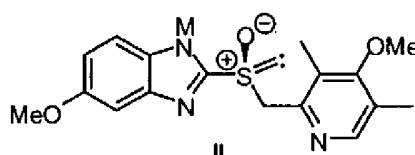
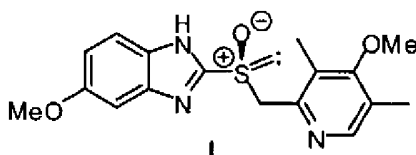
Řešení se týká nového způsobu výroby (S)-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazolu vzorce I, kde zkratka Me znamená methyl, a jeho soli obecného vzorce II, kde symbol M má specifický význam, přičemž se sulfid vzorce III oxiduje hydroperoxydy na katalyzátoru tvořeném chirálním kovovým komplexem obsahujícím ligandy tvořené chirálními funkčními deriváty kyseliny 2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové.



Způsob výroby (*S*)-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazolu a jeho solí

Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu výroby (*S*)-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazolu vzorce I a jeho solí obecného vzorce II.



Dosavadní stav techniky

Racemický 5-Methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazol, známý pod názvem omeprazol, je popsán v EP 0 005 129 jako inhibitor sekrece žaludečních kyselin používaný k léčbě vředových onemocnění. Jeho (*S*)-enantiomer, (*S*)-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazol vzorce I, známý pod INN názvem esomeprazol nebo (*S*)-omeprazol, je účinnější a tudíž bezpečnější, neboť umožňuje nižší dávkování. Hledání nových, efektivních cest k jeho výrobě je tudíž významnou výzvou farmaceutické chemie.

Znamé postupy je možno dělit na asymetrické postupy tvorby chirálního sulfoxidu, a dělení racemického sulfoxidu optickým štěpením či chromatografií.

Na Kaganově metodě asymetrické syntézy sulfoxidů (viz např. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5135; *Synlett* **1990**, 643) je založen postup výroby opticky aktivních sulfoxidů podle EP 0 773 940 (AstraZeneca). V něm je v případě omeprazolu prochirální 2-[[[(3,5-dimethyl-4-methoxypyridin-2-yl)methyl]thio]-5-methoxy-1*H*-benzimidazol oxidován peroxidy v přítomnosti chirálního komplexu utvořeného z alkoxyditiu titaničitého a diethyl esteru kyseliny (-) nebo (+)-vinné v přítomnosti báze, jako je diisopropylethylamin, jejíž přítomnost výrazně zvyšuje optickou čistotu získaného omeprazolu (např. 87 % proti 23 % bez báze). Optimalizace postupu je popsána např. v *Tetrahedron Asym.* **2000**, *11*, 3819 a *Chem. Commun.* **2007**, 2187. Postup má nevýhodu v tom, že ve výrobě esomeprazolu je nutno použít drahého (-)-*D*-tartrátu.

Patent WO 2008/018091 (Jubilant Organosyn Ltd.) popisuje výrobu esomeprazolu variantou postupu z 2-[[[(3,5-dimethyl-4-methoxypyridin-2-yl)methyl]thio]-5-methoxy-1*H*-

benzimidazolu, která zahrnuje generaci komplexu v přítomnosti $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ a (*S,S*)-diethyltartrátu a následnou oxidaci kumenhydroperoxidem bez přítomnosti báze, přičemž je dosahována vysoká optická čistota až 99,9 %. Nevýhoda je stejná jako ve výše popsaném postupu.

Na téže asymetrické oxidaci sulfidů je založen postup z patentu WO 2005/080374 (ekviv. EP 1 718 636, AstraZeneca), v němž je oxidován sulfid nesoucí na pyridinovém jádře odstupující skupinu, která je potom vyměněna za methoxyl, např. 2-[[[4-chlor-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]thio]-5-methoxy-1H-benzimidazol poskytl oxidací kumenhydroperoxidem v přítomnosti $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, (*S,S*)-diethyltartrátu a diisopropylethylaminu 2-[[[4-chlor-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-5-methoxy-1H-benzimidazol.

Podle patentu CN 1995037 je prochirální sulfid oxidován na esomeprazol v přítomnosti vanadium alkoxidů a chirálních derivátů kyseliny vinné, jako jsou estery a amidy. Postup je klejmován rovněž pro (*S*)-lansoprazol, (*S*)-pantoprazol, (*S*)-rabeprazol a (*S*)-tenatoprazol a jejich soli.

Patent CN 101012141 chrání metodu přípravy chirálních sulfoxidů, která spočívá v oxidaci odpovídajících sulfidů peroxidy v přítomnosti titaničitých nebo zirkoničitých tetraalkoxidů a chirálních β -aminoalkoholů, jako jsou (*S*)-fenylglycinol, (*S*)-valinol, (*S*)-prolinol aj. Postup je nárokován pro syntézu (*S*)-omeprazolu, (*S*)-lansoprazolu, (*S*)-pantoprazolu, (*S*)-rabeprazolu a (*S*)-tenatoprazolu.

V patentu CN 1810803 (Shanghai Institute of Organic Chemistry) je popsán postup výroby esomeprazolu enantioselektivní oxidací 5-methoxy-2-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-ylmethylthio)-1H-benzimidazolu peroxidem v přítomnosti chirálního ligandu (*R,R*)/(*S,S*)-1,2-diaryl-ethylenglykolu, tetraalkoxidu titaničitého v molárním poměru 1:(0,5-3):(0,02-0,4):(0,01-0,2). Postup nevyžaduje přítomnost báze během oxidace, a použití poměrně drahého kumenhydroperoxidu; ee 92-99 %.

Obdobný postup je popsán v patentu WO 2007/079784 (ekviv. EP 1 966 188; Ratiopharm). Oxidaci předchází tvorba komplexu z (*R,R*)- nebo (*S,S*)-1,2-bisarylethan-1,2-diolů a tetraalkoxidu titaničitého. Oxidace se provádí peroxidy; z 5-methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]thio]-1H-benzimidazolu se vyrobí *S*-oxidací terc-butylhydroperoxidem v přítomnosti komplexu generovaného z $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ a (*R,R*)-1,2-bis(2-bromfenyl)-1,2-ethandiolu (*S*)-omeprazol v až 94% výtěžku a s >99% ee.

Patent WO 2004/087702 (ekviv. EP 1 608 649, Sidem Pharma) popisuje postup výroby esomeprazolu (a tenatoprazolu) oxidací sulfidů peroxidy (peroxid vodíku, kumen- nebo terc-butyl-hydroperoxid) v přítomnosti sálem komplexů, které se tvoří ze solí vanadu nebo wolframu a chirálních ligandů, vznikajících kondenzací aminoalkoholů, aminoetherů, aminokyselin nebo

jejich esterů, se substituovanými salicylaldehydy. Nevýhodou je nemožnost opakovaného použití chirálního katalyzátoru a rovněž fakt, že mnohé chirální ligandy jsou dražší, a samy o sobě obtížně regenerovatelné, např. aminoether (DHQD)₂-PYR, který je nutno nejprve vyrábět z cinchonových alkaloidů. *S*-(-)-Omeprazol se takto získá v 72% výtěžku s iniciálním 90% ee.

Patent WO 2006/094904 (ekviv. EP 1858881, Esteve Quimica) popisuje optické štěpení omeprazolu pomocí tvorby inkluzních komplexů s (*S*)-(-)- nebo (*R*)-(+)-[1,1'-binaftalen]-2,2'-diolem v přítomnosti aminu, z nichž se potom esomeprazol uvolní pomocí hydroxidu alkalického kovu. Takto se získá 1:1 inkluzní komplex (*S*)-omeprazolu a (*S*)-binaftolu v přítomnosti triethylaminu v 38% (76% teoretického množství)výtěžku.

Obdobný proces je posán v patentu WO 2007/013743 (EP 1 919 897, Hanmi). Esomeprazol a jeho soli s optickou čistotou ≥ 98 % může být vyroben pomocí tvorby krystalického inkluzního komplexu s (*S*)-(-)-binolem v přítomnosti báze a jeho rekrystalizací; z komplexu s ee 99,4 % se vyrobí esomeprazol s tímtež ee 99,4 %. (*S*)-(-)-Binol se může regenerovat.

Tento postup dělení enantiomerů racemického omeprazolu je popsán rovněž v patentové přihlášce WO 2008/004245 (Lupin Ltd.). Využívá tvorby krystalických inkluzních komplexů s molárním přebytkem (*S*)- nebo (*R*)-binolu. Inkluzní komplex s optickou čistotou $\geq 99,5$ % je potom přímo konvertován v soli esomeprazolu (nebo (*R*)-omeprazolu) působením hydroxidů, případně následnou transmetalací. Společnou nevýhodou těchto štěpících postupů je nutnost disponovat minimálně molárními množství opticky čistého binolu a rovněž tak neekonomické využití výchozího racemátu.

Na tvorbě inkluzních komplexů je založen i proces z patentu WO 2007/074099 (Union Quimico Farmaceutica). (*S*)-Omeprazol, popřípadě jeho soli, se vyrábí z racemátu omeprazolu přes pevný komplex s (*S*)-1,1,2-trifenyl-1,2-ethandiolem. Nevýhody jsou stejné jako v postupech štěpení shora uvedených.

Patent WO 2008/092939 (ekviv. EP 2 114 919, Krka) je založen na optickém štěpení omeprazolu pomocí tvorby pevných solí s opticky aktivními aminy. Nevýhoda procesu spočívá v tom, že mnohé z nárokových aminů jsou drahé přírodní alkaloidy, a rovněž v tom, že více než 50 % původního racemátu tvoří odpad.

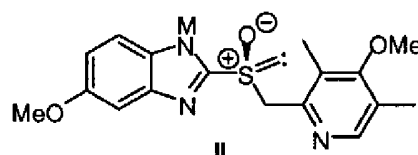
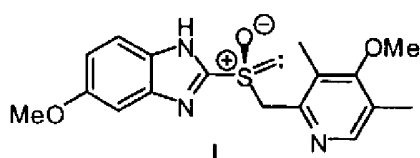
V patentu US 20040077869 (Dr. Reddy's Laboratories) je nárokován koncepčně odlišný postup štěpení racemického omeprazolu. Sodná sůl omeprazolu je převedena do roztoku pomocí (*S,S*)-diethyl-tartrátu (1 molekviv.), Ti(Oi-Pr)₄ (0,5 ekviv) a přebytku Et₃N. Přidáním přebytku (+)-mandlové kyseliny dojde k vyloučení pevného komplexu esomeprazolu s mandelátem sodným, z něž se uvolní esomeprazol s vysokou optickou čistotou působením slabé báze. Postup

je rovněž popsán v *Org. Proc. Res. Dev.* **2006**, *10*, 33. Nevýhodou je fakt, že více než 50 % původního racemátu tvoří odpad.

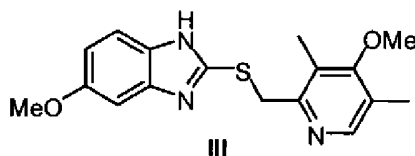
V patentu WO 2003/051867 (ekviv. EP 1 458 709, AstraZeneca) je popsáno dělení enantiomerů omeprazolu chromatograficky na Kromasil-CHI-DMB (simulated moving-bed technika). Nevýhoda postupu spočívá ve vysokých nárocích na výrobní zařízení.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je nový efektivní postup výroby esomeprazolu vzorce I a jeho solí obecného vzorce II,

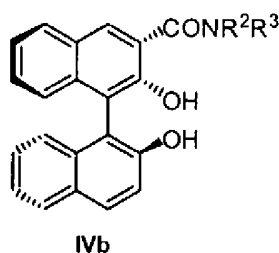
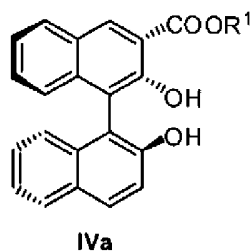


v němž M značí atom kovu z 1. nebo 2. skupiny periodické tabulky, nebo organickou bázi, guanidin, amino a diamino guanidin, meglumin, aminosacharidy, aminoalkoholy, který spočívá v oxidaci sulfidu vzorce III

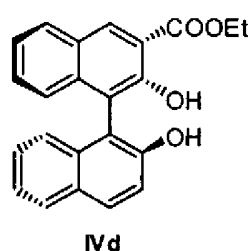
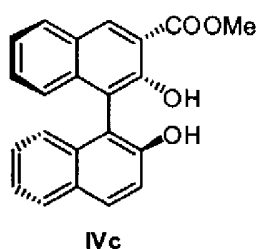


hydroperoxydy na katalyzátoru tvořeném chirálními kovovými komplexy nového typu, které obsahují funkční deriváty chirální kyseliny 2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové.

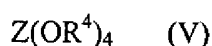
Ve výhodném způsobu provedení jsou chirální kovové komplexy generovány in situ reakcí chirálních derivátů kyseliny (*S*)-2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové jako jsou estery obecného vzorce IVa a amidy obecného vzorce IVb,



výhodně (*S*)-methyl-2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylátu vzorce IVc, nebo (*S*)-ethyl-2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylu vzorce IVd,



s kovovými tetraalkoxidy obecného vzorce V,



jako je *n*-butoxid titaničitý nebo isopropoxid titaničitý.

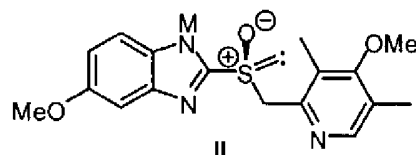
Detailní popis vynálezu

Enantioselektivní transformace představuje moderní přístup k syntéze chirálních API. Zatímco většina chirálních API má jedno či více chirálních center na atomu C, existují farmaceuticky významné API, kde chiralita je lokalizována na S-atomu, především rodina prazolů. Enantioselektivní oxidace prochirálních sulfidů tak představuje významný proces jejich syntézy jak z mechanistického hlediska, tak z hlediska průmyslových aplikací (Collins, S. G.; Maguire, A. R., v *Science of Synthesis*, díl 31, 2007, str. 929; Volcho, K. P., Salakhutdinov, N. F., Tolstikov, A. G.: *Russian J. Org. Chem.* 2003, 39, 1537).

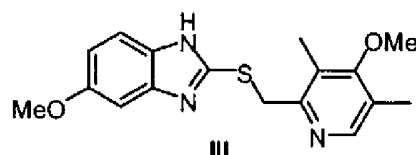
2,2'-Substituované 1,1'-binaftylové deriváty, zvláště C₂-symetrický BINAP a BINOL, našly široké využití ve stereoselektivní syntéze pro jejich specifické stereochemické vlastnosti (axiální chiralita), konfigurační stabilitu a poměrně lehkou dostupnost.

Při vývoji procesu byla modifikována struktura BINOLu tak, aby byla zvýšena enantioselektivita oxidace prochirálních sulfidů na opticky aktivní sulfoxidy.

Bylo zjištěno že opticky čisté nebo opticky obohacené soli esomeprazolu obecného vzorce II,



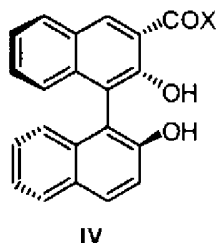
v němž M značí atom kovu z 1. a 2. skupiny periodické tabulky, jako je alkalický kov, např. sodík nebo draslík, nebo kov alkalických zemin, jako např. hořčík nebo vápník, nebo organická báze, např. guanidin, amino- a diamino-guanidin, meglumin, aminosacharidy nebo aminoalkoholy, je možno efektivně vyrábět tak, že se sulfid vzorce III,



oxiduje na chirálním kovovém komplexu nového typu hydroperoxydy v inertním organickém rozpouštědle.

a potom se provede neutralizace pomocí bází odvozených od kovů 1. a 2. skupiny periodické tabulky.

Způsob výroby se vyznačuje tím, že se chirální kovový komplex nového typu generuje in situ reakcí chirálních derivátů kyseliny 2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové s absolutní konfigurací (*S*) obecného vzorce IV,



v němž X značí skupinu alkoxylovou OR^1 nebo skupinu amidovou NR^2R^3 , kde R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jako např. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, terc-butyl nebo hexyl,

R^2 i R^3 značí stejnou nebo různou skupinu zahrnující skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jako např. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, terc-butyl nebo hexyl, nebo vodík,

nebo arylalkylovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku, jako např. benzyl, 4-methylbenzyl, α -methylbenzyl, nebo 2-fenylethyl,

nebo arylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou heterosubstituenty, jako např. fenyl, 4-chlorfenyl, 2-methoxyfenyl nebo 1-naftyl nebo 2-naftyl,

nebo R^2 a R^3 dohromady značí cyklus s 5 až 6 atomy, který může, ale nemusí obsahovat další heteroatom, a který může, ale nemusí nést chirální substituent, jako jsou např. 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morfolinyl, nebo 1-(2-methoxymethyl)pyrrolidinyl,

s kovovými tetraalkoxidy obecného vzorce V,

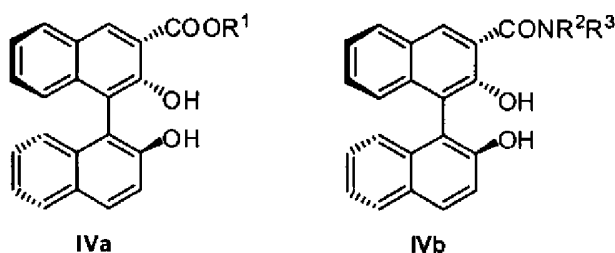


V

v němž Z značí čtyřvazný kov, jako je titan nebo zirkonium, a

R^4 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Jeden z aspektů vynálezu je založen na netriviálním zjištění, že chirální kovové komplexy nového typu, které účinně a s vysokou enantioselektivitou katalysují oxidaci sulfidů na sulfoxidy, je možno generovat in situ reakcí tetraalkoxidů obecného vzorce V s chirálními deriváty kyseliny (*S*)-2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové obecného vzorce IV. Přitom se jako těchto derivátů může použít jak esterů obecného vzorce IVa, tak i amidů obecného vzorce IVb,



v nichž R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jako např. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, terc-butyl nebo hexyl,

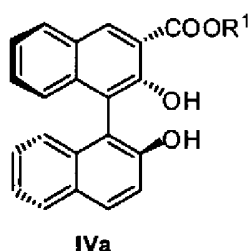
R^2 i R^3 značí stejnou nebo různou skupinu zahrnující skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jako např. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, terc-butyl nebo hexyl, nebo vodík,

nebo arylalkylovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku, jako např. benzyl, 4-methylbenzyl, α -methylbenzyl, nebo 2-fenylethyl,

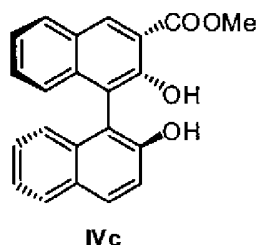
nebo arylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou heterosubstituenty, jako např. fenyl, 4-chlorfenyl, 2-methoxyfenyl nebo 1-naftyl nebo 2-naftyl, nebo R^2 a R^3 dohromady značí cyklus s 5 až 6 atomy, který může, ale nemusí obsahovat další heteroatom, a který může ale nemusí nést chirální substituent, jako jsou např. 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morfolinyl, nebo 1-(2-methoxymethyl)pyrrolidinyl.

enantioselektivity Závažnost objevu nových chirálních ligandů obecného vzorce IV, zvláště význam nevazebných interakcí karbonylové skupiny v tranzitním komplexu, umocňuje skutečnost, že nepřítomnost skupiny karboxylové, tj. použití (*S*)-binolu vede nejen k značnému snížení oxidačního procesu, ale i k opačné absolutní konfiguraci vznikajícího sulfoxidu! Stejně tak se enantioselektivita oxidačního procesu snižuje, jestliže chirální ligand obsahuje další karboxyl v druhé orto-poloze, tj. jedná se o estery kyseliny (*S*)-bis-1,1'-[2-hydroxynaftalen-3-karboxylové].

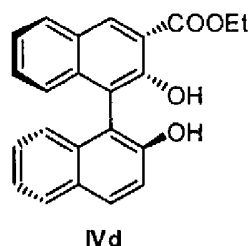
Z praktického hlediska je výhodné použití esterů binaftolových kyselin obecného vzorce IVa,



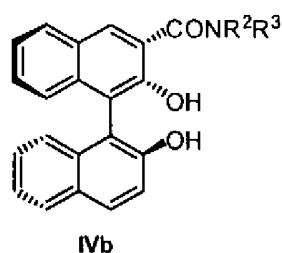
v němž R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jako např. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, terc-butyl nebo hexyl, přičemž velmi výhodné je použití (*S*)-methyl-2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylátu vzorce IVc,



nebo (*S*)-ethyl-2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylátu vzorce IVd.



Podle jiné výhodné formy realizace procesu podle vynálezu se při tvorbě chirálního kovového komplexu nového typu používá amidů obecného vzorce IVb,

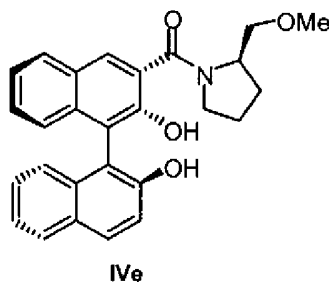


v němž R^2 i R^3 značí stejnou nebo různou skupinu zahrnující skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jako např. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, terc-butyl nebo hexyl, nebo vodík,

nebo arylalkylovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku, jako např. benzyl, 4-methylbenzyl, α -methylbenzyl, nebo 2-fenylethyl,

nebo arylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou heterosubstituenty, jako např. fenyl, 4-chlorfenyl, 2-methoxyfenyl nebo 1-naftyl nebo 2-naftyl,

nebo R^2 a R^3 dohromady značí cyklus s 5 až 6 atomy, který může ale nemusí obsahovat další heteroatom, a který může ale nemusí nést chirální substituent, jako jsou např. 1-pyrrolidiny, 1-piperidiny, 4-morfoliny, nebo 1-(2-methoxymethyl)pyrrolidiny, přičemž velmi výhodné, i z hlediska ekonomického, je použití takových amidů obecného vzorce IVb, které v amidické části mají další chirální centrum a jsou meziproducty asymetrické syntézy těchto chirálních ligandů, jako je například chirální amid vzorce IVe s absolutní konfigurací (*S,R*).

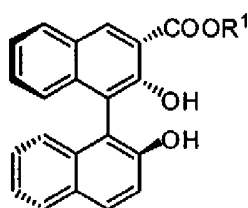


Při tvorbě chirálního kovového komplexu nového typu in situ reakcí tetraalkoxidu obecného vzorce (V) tedy $Z(OR^4)_4$, v němž Z i R^4 znamenají totéž co nahoře, s chirálními deriváty kyseliny 2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové s absolutní konfigurací (*S*) obecného

vzorce IV, v němž X, OR¹ i NR²R³ mají shora uvedený význam, se sloučenina obecného vzorce IV používá v molárním poměru ke sloučenině obecného vzorce V 1 : 1 až 5 : 1, s výhodou však v přebytku 1 : 1 až 3 : 1.

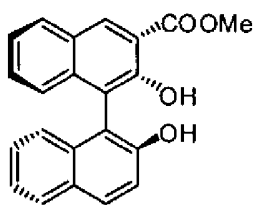
Jako kovového tetraalkoxidu obecného vzorce V, Z(OR⁴)₄, se použije např. isopropoxidu titaničitého, *n*-butoxidu titaničitého nebo *n*-butoxidu zirkoničitého ke sloučenině vzorce III v množství 0,1 až 1,0 ekvivalentu, s výhodou *n*-butoxidu titaničitého nebo isopropoxidu titaničitého v množství 0,1 až 0,8 ekvivalentu, s výhodou 0,15 až 0,5 ekvivalentu. Přitom se chirální kovový komplex nového typu generuje v přítomnosti nebo nepřítomnosti sulfidu vzorce III v inertním organickém rozpouštědle, jako je např. toluen, chloroform nebo dichlormethan. Komplexy se tvoří v širokém rozmezí teplot 20 až 100 °C, výhodně v rozmezí teplot 35 až 80 °C.

Podle výhodné formy provedení se chirální kovový komplex nového typu tvoří reakcí 0,2-0,3 molekvivalentu *n*-butoxidu titaničitého nebo isopropoxidu titaničitého a 1 až 3 násobku esterů kyseliny (*S*)-2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové obecného vzorce IVa,



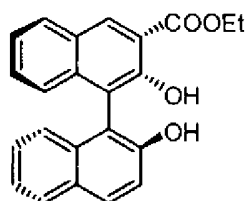
IVa

v němž R¹ značí alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jako např. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, terc-butyl nebo hexyl, přičemž zvláště výhodné je použití (*S*)-methyl-2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylátu vzorce IVc,



IVc

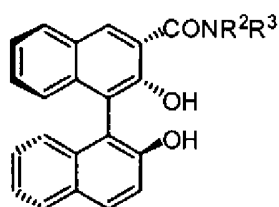
nebo (*S*)-ethyl-2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylátu vzorce IVd.



IVd

v rozmezí teplot 35 až 80 °C v methylenchloridu nebo toluenu nebo jejich směsích.

Podle jiné výhodné formy provedení se chirální kovový komplex nového typu tvoří reakcí 0,2-0,3 molárního ekvivalentu *n*-butoxidu titaničitého nebo isopropoxidu titaničitého a 1 až 3,0 molárního ekvivalentu amidů kyseliny (*S*)-2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové obecného vzorce IVb,



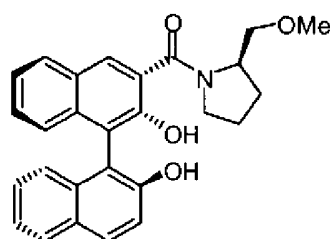
IVb

v němž R² i R³ značí stejnou nebo různou skupinu zahrnující skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jako např. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, terc-butyl nebo hexyl, nebo vodík,

nebo arylalkylovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku, jako např. benzyl, 4-methylbenzyl, α-methylbenzyl, nebo 2-fenylethyl,

nebo arylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou heterosubstituenty, jako např. fenyl, 4-chlorfenyl, 2-methoxyfenyl nebo 1-naftyl nebo 2-naftyl,

nebo R² a R³ dohromady značí cyklus s 5 až 6 atomy, který může ale nemusí obsahovat další heteroatom, a který může ale nemusí nést chirální substituent, jako jsou např. 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morfolinyl, nebo 1-(2-methoxymethyl)pyrrolidinyl, přičemž enormně výhodné, i z hlediska ekonomického, je použití takových amidů obecného vzorce IVb, které v amidické části mají další chirální centrum a jsou meziprodukty asymetrické syntézy těchto chirálních ligandů, jako je například chirální amid vzorce IVe s absolutní konfigurací (*S,R*).



IVe

v rozmezí teplot 35 až 80 °C v methylenchloridu nebo toluenu a v jejich směsích.

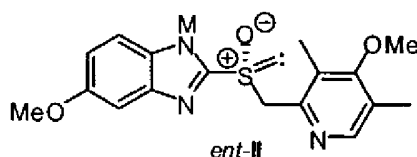
Oxidace se provádí pomocí hydroperoxidů, prakticky kumenhydroperoxidu nebo terc-butylhydroperoxidu, v rozmezí teplot -30 až +40 °C, výhodně v rozmezí teplot -20 – +30 °C.

V experimentech se ukazuje, že pozitivní vliv na enantioselektivitu procesu má přídavek organické báze, jako je např. diisopropylethylamin nebo triethylamin,

Během zpracování pokusů se izoluje sloučenina vzorce I, nebo se izoluje ve formě solí s kovy 1. a 2. skupiny obecného vzorce II, např. jako soli s alkalickými kovy nebo soli s kovy alkalických zemin, jako jsou např. sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté; přitom se směs neutralizuje pomocí bází odvozených od kovů 1. a 2. skupiny periodické tabulky, např. hydroxidy nebo alkoxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako jsou např. hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid hořečnatý, hydroxid vápenatý, methoxid sodný nebo draselný, ethoxid draselný nebo methoxid hořečnatý.

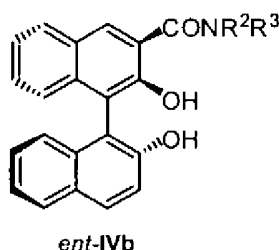
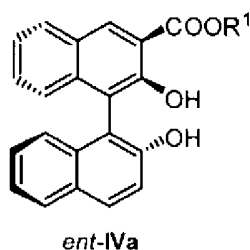
Velmi významná z ekonomického hlediska je možnost regenerace chirálního ligandu obecného vzorce IV z reakčních směsí po skončení oxidační reakce, která se realizuje o sobě známými postupy organické syntézy.

Způsob výroby je možno v případě potřeby aplikovat stejně efektivně na výrobu opticky čistých nebo opticky obohacených solí (*R*)-omeprazolu obecného vzorce *ent*-II,



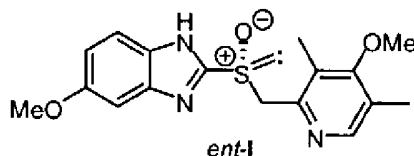
v němž M má shora uvedený význam,

postupem vyznačujícím se tím, že se použije enantiomer chirálního derivátu kyseliny 2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové s absolutní konfigurací (*R*) obecného vzorce *ent*-IVa nebo *ent*-IVb,

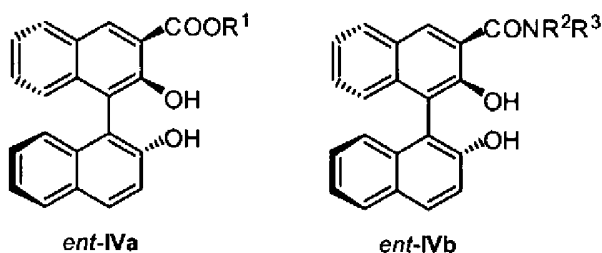


v nichž R^1 , R^2 i R^3 mají shora uvedený význam.

Obdobně je možno vyrábět opticky čistý nebo opticky obohacený (*R*)-omeprazol vzorce *ent-I*,



postupem shora uvedeným, vyznačujícím se tím, že se použije enantiomer chirálního derivátu kyseliny 2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové s absolutní konfigurací (*R*) obecného vzorce *ent-IVa* nebo *ent-IVb*,



v nichž R^1 , R^2 i R^3 mají shora uvedený význam.

Následující příklady provedení ilustrují, avšak nikterak neomezují, obecnost způsobu výroby podle vynálezu.

Konkrétní příklady provedení

Příklad 1

1,64 g (5 mmol) sloučeniny vzorce III, 18 ml toluenu sušeného a 1,14 g (3,34 mmol) methylesteru kyseliny (-)-(*S*)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3-karboxylové (obecný vzorec IV: X = OMe, IVc), bylo umístěno v 3-hrdlé 100-militrové baňce, která byla opatřena magnetickým míchadlem a teploměrem. Směs v baňce byla vyhřáta na olejové lázni na rozmezí teplotu 50 až 55 °C. Pak bylo k této směsi najednou přidáno 0,49 ml $Ti(Oi-Pr)_4$ (obecný vzorec V: Z = Ti, $R^4 = i-Pr$; 1,65 mmol). Výsledná směs byla míchána při teplotě v rozmezí 50 až 55 °C po dobu 1 hodiny. Pak byla reakční směs temperována na 25 až 30 °C a k reakční směsi bylo přidáno 0,84 ml diisopropylethylaminu (1,65 mmol) a pak 0,84 ml 88% kumenhydroperoxidu. Reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin při teplotě 25 až 28 °C. Pak bylo za teploty místnosti k reakční směsi přidáno 15 ml 12,5% roztoku hydroxidu amonného. Výsledná suspenze byla přefiltrována přes filtrační papír. Filtrační koláč byl promyt 10 ml 12,5 % roztoku hydroxidu amonného. Toluenový podíl byl oddělen a uschován pro regeneraci chirálního ligandu.

Vodný podíl byl umístěn do Erlenmayerovy baňky, bylo k němu přidáno 15 ml dichlormethanu a za míchání a chlazení byl opatrně okyselen kyselinou octovou ($\text{pH} = 9,0$). Dichlormethanový podíl byl oddělen v dělicí nálevce, promyt 5 ml vody, vysušen bezvodým síranem sodným a odpařen na odparce. Bylo získáno 1,2 g surového esomeprazolu, který byl rozpuštěn ve směsi 5 ml isopropylmethyleketonu a 5 ml acetonitrilu a po přidání 300 mg 50% vodného roztoku NaOH byla směs ponechána stát za teploty místnosti. Vyloučený pevný podíl byl odsát a matečný louh byl zahuštěn na rotační vakuové odparce na objem 5 ml a ponechán krystalovat při teplotě $+5^{\circ}\text{C}$ 18 hodin. Vyloučený produkt byl odsát a bylo získáno 0,68 g sodné soli omeprazolu. Výtěžek: 0,68 g, tj. 37 % sodné soli (*S*)-omeprazolu obecného vzorce II ($\text{M} = \text{Na}$).

HPLC na chirální fázi (CHIRALPAK AD-H[®], mobilní fáze 50 % hexan : 50 % ethanol, detekce 302 nm): enantiomerní čistota 95,4 %.

Příklad 2

1,64 g (5 mmol) sloučeniny vzorce III, 18 ml toluenu sušeného a 1,14 g (3,34 mmol) methylesteru kyseliny (-)-(*S*)-2,2'-dihydroxy-1,1' binaftalen-3-karboxylové (obecný vzorec IV: $\text{X} = \text{OMe}$, IVc), bylo umístěno v 3-hrdlé 100-militrové baňce, která byla opatřena magnetickým míchadlem a teploměrem. Směs v baňce byla vyhřáta na olejové lázni na rozmezí teplotu 50 až 55°C . Pak bylo k této směsi najednou přidáno 0,49 ml $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (obecný vzorec V: $\text{Z} = \text{Ti}$, $\text{R}^4 = i\text{-Pr}$; 1,65 mmol). Výsledná směs byla míchána při teplotě v rozmezí 50 až 55°C po dobu 1 hodiny. Pak byla reakční směs temperována na 25 až 30°C a k reakční směsi bylo přidáno 0,84 ml 80% kumenhydroperoxidu. Reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin při teplotě 25 až 28°C . Pak bylo za teploty místnosti k reakční směsi přidáno 15 ml 12,5% roztoku hydroxidu amonného a 15 ml toluenu. Výsledná suspenze byla přefiltrována přes filtrační papír. Filtrační koláč byl promyt 10 ml 12,5 % roztoku hydroxidu amonného a 10 ml toluenu. Vodný podíl byl umístěn do Erlenmayerovy baňky, bylo k němu přidáno 15 ml dichlormethanu a za míchání a chlazení ve směsi voda a led byl opatrně okyselen kyselinou octovou ($\text{pH} = 9,0$). Dichlormethanový podíl byl oddělen v dělicí nálevce, promyt 5 ml vody, vysušen bezvodým síranem sodným a odpařen na odparce. Bylo získáno 1,1 g surového esomeprazolu, který byl rozpuštěn 12 ml methylethylketonu a za teploty místnosti k němu byl přidán roztok 0,25 g KOH v 2,0 ml methanolu. Směs krystalovala za teploty místnosti 4 hodiny. Vyloučený produkt byl odsát. Bylo získáno 0,75 g, tj. 39 % draselné soli (*S*)-omeprazolu obecného vzorce II ($\text{M} = \text{K}$). HPLC na chirální fázi (CHIRALPAK AD-H[®], mobilní fáze 50 % hexan : 50 % ethanol, detekce 302 nm): enantiomerní čistota 97%.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO): 8,22 (s, 1H), 7,31 (d, 8,9 Hz, 1H), 6,96 (d, 2,3 Hz, 1H), 6,55 (dd, 2,3 Hz, 8,6 Hz, 1H), 4,78 (d, 13,1 Hz, 1H), 4,38 (d, 13,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

Příklad 3

0,495 g (1,5 mmol) sloučeniny vzorce III, 5 ml toluenu sušeného a 334 mg (1,0 mmol) methylesteru kyseliny (+)-(*R*)-2,2'-dihydroxy-1,1' binaftalen-3-karboxylové (obecný vzorec IV: X = OMe, IVc), bylo umístěno v 3-hrdlé 50-militrové baňce, která byla opatřena magnetickým míchadlem a teploměrem. Směs v baňce byla vyhřáta na olejové lázni na rozmezí teplotu 50 až 55 °C. Pak bylo k této směsi najednou přidáno 0,15 ml $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (obecný vzorec V: Z = Ti, $\text{R}^4 = i\text{-Pr}$). Výsledná směs byla míchána při teplotě v rozmezí 50 až 55 °C po dobu 1 hodiny. Pak byla reakční směs temperována na 25 až 30 °C a k reakční směsi bylo přidáno 85 μl diisopropylethylaminu. Směs byla míchána 5 minut a k roztoku bylo přidáno 0,25 ml 88% kumenhydroperoxidu. Výsledná reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 4 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním 5 ml 5% vodného roztoku $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a naředěna 5 ml toluenu. Vzniklá směs byla přefiltrována přes papírový filtrační papír. Dvoufázový filtrát byl rozdělen v dělicí nálevce a toluenový podíl byl extrahován ještě 5 ml vody. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým byl toluenový roztok odpařen na rotační valuové odparce do sucha. Vzniklý odparek (0,55 g) byl chromatografován na 16,0 g silikagelu. Jako eluent byl používán chloroform : methanol : 25% NH_4OH v poměru (10 : 1 : 0,1). Frakce obsahující sloučeninu vzorce Ia byly spojeny, odpařeny na rotační vakuové odparce a analyzovány na HPLC na chirální fázi (CHIRALPAK AD-H[®], mobilní fáze 50 % hexan : 50 % ethanol, detekce 302 nm): (*R*)-omeprazol má enantiomerní přebytek 91,0 %.

Příklad 4

0,495 g (1,5 mmol) sloučeniny vzorce III, 5 ml toluenu sušeného a 334 mg (1,0 mmol) methylesteru kyseliny (-)-(*S*)-2,2'-dihydroxy-1,1' binaftalen-3-karboxylové (obecný vzorec IV: X = OMe, IVc), bylo umístěno v 3-hrdlé 50-militrové baňce, která byla opatřena magnetickým míchadlem a teploměrem. Směs v baňce byla vyhřáta na olejové lázni na rozmezí teplotu 50 až 55 °C. Pak bylo k této směsi najednou přidáno 0,15 ml $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (obecný vzorec V: Z = Ti, $\text{R}^4 = i\text{-Pr}$). Výsledná směs byla míchána při teplotě v rozmezí 50 až 55 °C po dobu 1 hodiny. Pak byla reakční směs temperována na 25 až 30 °C a k reakční směsi bylo přidáno 85 μl diisopropylethylaminu. Směs byla míchána 5 minut a k roztoku bylo přidáno 0,25 ml 88% kumenhydroperoxidu. Výsledná reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 4 hodiny.

Reakce byla ukončena přidáním 5 ml 5% vodného roztoku $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a naředěna 5 ml toluenu. Vzniklá směs byla přefiltrována přes papírový filtrační papír. Dvoufázový filtrát byl rozdělen v dělicí nálevce a toluenový podíl byl extrahován ještě 5 ml vody. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým byl toluenový roztok odpařen na rotační valuové odparce do sucha. Vzniklý odparek (0,63 g) byl chromatografován na 18,0 g silikagelu. Jako eluent byl používán chloroform : methanol : 25% NH_4OH v poměru (10 : 1 : 0,1). Frakce obsahující produkt vzorce I byly spojeny, odpařeny na rotační vakuové odparce a analyzovány na HPLC na chirální fázi (CHIRALPAK AD-H[®], mobilní fáze 50 % hexan : 50 % ethanol, detekce 302 nm): Esomeprazol vzorce I má enantiomerní čistotu 80,8 %.

Příklad 5

Příprava methylesteru kyseliny *S*-(-)-2,2'-dihydroxy-1,1' binaftalen-3-karboxylové (obecný vzorec IV: X = OMe, IVc)

2,5 g kyseliny (*S*)-2,2'-dihydroxy-1,1' binaftalen-3-karboxylové bylo za míchání a při teplotě místnosti rozpuštěno v 150 ml diethyletheru a 30 ml tetrahydrofuranu. Vzniklý roztok byl vychlazen v ledové lázni na teplotu + 10 °C a k tomuto roztoku byl přikapán roztok diazomethanu v etheru (12 mmol). Reakční směs byla pak míchána 15 minut a reakce byla ukončena přidáním 2 ml kyseliny octové a 25 ml 10% vodného Na_2CO_3 . Vodná vrstva byla oddělena v dělicí nálevce a organický podíl byl vysušen bezvodým síranem sodným a odpařen na rotační vakuové odparce. Produkt byl získán jako žlutá pěna (2,45 g; 93,6 %).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): 10,83 (s, 1H), 8,73(s, 1H), 7,96 – 7,85 (m, 3H), 7,40 – 7,05 (m, 7H), 4,08 (s, 3H)

Příklad 6

Regenerace methylesteru kyseliny *S*-(-)-2,2'-dihydroxy-1,1' binaftalen-3-karboxylové (obecný vzorec IV: X = OMe, IVc)

Toluenový roztok z příkladu 1 byl vysušen bezvodým síranem sodným, sušidlo bylo odfiltrováno přes filtrační papír a filtrát byl odpařen na rotační vakuové odparce. Odparek byl přefiltrován přes silikagel (eluent petrolether : ethylester kyseliny octové ; 3 : 2). Získaný surový produkt byl krystalován z vroucího ethylalkoholu. Bylo získáno 0,73 g regenerovaného methylesteru obecného vzorce IV; X = OMe, IVc)

¹H NMR je shodné s příkladem 5.

HPLC na chirální fázi (CHIRALPAK AD-H[®], mobilní fáze 50 % hexan : 50 % ethanol, detekce 302 nm): (*S*)- enantiomer 96%

Příklad 7

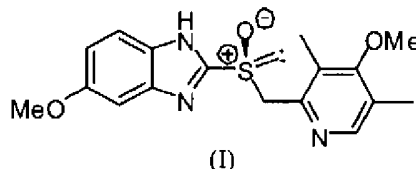
0,495 g (1,5 mmol) sloučeniny vzorce III, 5 ml toluenu sušeného a 286 mg (1 mmol) (+)-(R)-1,1'-bi(2-naftolu) bylo umístěno v 3-hrdlé 50-militrové baňce, která byla opatřena magnetickým míchadlem a teploměrem. Směs v baňce byla vyhřáta na olejové lázni na rozmezí teploty 50 až 55 °C. Pak bylo k této směsi najednou přidáno 0,15 ml $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (obecný vzorec V: $Z = \text{Ti}$, $R^4 = i\text{-Pr}$). Výsledná směs byla míchána při teplotě v rozmezí 50 až 55 °C po dobu 1 hodiny. Pak byla reakční směs temperována na 25 až 30 °C a k reakční směsi bylo přidáno 85 μl diisopropylethylaminu. Směs byla míchána 5 minut a k roztoku bylo přidáno 0,25 ml 88% kumenhydroperoxidu. Výsledná reakční směs byla míchána při teplotě místnosti 4 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním 5 ml 5% vodného roztoku $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a naředěna 5 ml toluenu. Vzniklá směs byla přefiltrována přes papírový filtrační papír. Dvoufázový filtrát byl rozdělen v dělicí nálevce a toluenový podíl byl extrahován ještě 5 ml vody. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým byl toluenový roztok odpařen na rotační valuové odparce do sucha. Vzniklý odparek (0,41 g) byl chromatografován na 12,0 g silikagelu. Jako eluent byl používán chloroform : methanol : 25% NH_4OH v poměru (10 : 1 : 0,1). Frakce produktu vzorce I byly spojeny, odpařeny na rotační vakuové odparce a analyzovány na HPLC na chirální fázi (CHIRALPAK AD-H[®]); mobilní fáze 50 % hexan : 50 % ethanol, detekce 302 nm. Byl získán esomeprazol s enantiomerním přebytkem 21,2 %.

Příklad 8

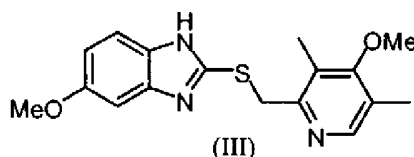
Do suspenze omeprazolsulfidu vzorce III (0,153g, 0,464 mmol) v toluenu (3 mL) byl přidán (+)-dimethyl 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftalen-3,3'-dikarboxylát (0,112 g, 0,278 mmol, 0,6 ekv.), voda (1 μl) a isopropoxid titaničitý $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (obecný vzorec V: $Z = \text{Ti}$, $R^4 = i\text{-Pr}$; 46 μl , 0,043 g, 0,153 mmol, 0,33 ekv.). Míchaná reakční suspenze byla zahřáta v olejové lázni na 50 °C po dobu 1 h, po ochlazení na laboratorní teplotu byl přidán diisopropylethylamin (26 μl , 0,153 mmol, 0,33 ekv.) a po dalších 10 min 88% kumenyl hydroperoxid (73 μl , 0,440 mmol, 0,95 ekv.). Po 1 h byl vzorek analyzován na HPLC na chirální fázi metodou uvedenou v příkladech 1-3. Byl získán esomeprazol s enantiomerním přebytkem 19 %.

Patentové nároky

1. Způsob výroby esomeprazolu vzorce I,

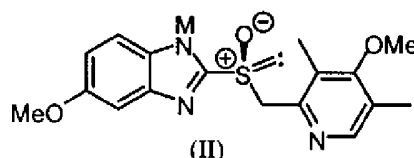


vyznačující se tím, že se sulfid vzorce III,



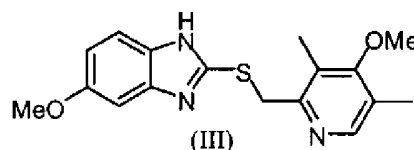
oxiduje hydroperoxidy na katalyzátoru tvořeném chirálním kovovým komplexem obsahující ligandy tvořené chirálními funkčními deriváty kyseliny 2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové.

2. Způsob výroby solí esomeprazolu obecného vzorce II,



v němž M značí atom kovu z 1. a 2. skupiny periodické tabulky nebo organickou bázi, s výhodou guanidin

vyznačující se tím, že se sulfid vzorce III,



oxiduje hydroperoxidy na katalyzátoru tvořeném chirálním kovovým komplexem obsahující ligandy tvořené chirálními funkčními deriváty kyseliny 2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové a následně se provede neutralizace takto vzniklého produktu reakcí s bází obsahující kov z 1. nebo 2. skupiny periodické tabulky.

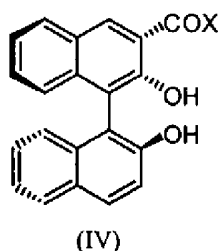
3. Způsob výroby podle nároku 2, **vyznačující se tím, že** jako kov z 1. nebo 2. skupiny periodické tabulky se použije alkalický kov, např. sodík nebo draslík, nebo kov alkalických

zemín, např. hořčík nebo vápník, nebo se generuje sůl s organickou bází zvolená z řady: guanidin, aminosacharidy, aminopolyoly.

4. Způsob výroby podle nároků 1 až 3 **vyznačující se tím, že** kovový katalyzátor obsahuje ligandy tvořené funkčními deriváty kyseliny (*S*)-2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové.

5. Způsob výroby podle nároků 1 až 3 **vyznačující se tím, že** kovový katalyzátor obsahuje ligandy tvořené estery nebo amidy chirální kyseliny 2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové.

6. Způsob výroby podle nároků 1 až 3 **vyznačující se tím, že** se chirální kovový komplex generuje in situ reakcí chirálních binaftolů s absolutní konfigurací (*S*) obecného vzorce IV,



v němž X značí alkoxylovou skupinu OR^1 nebo amidovou skupinu NR^2R^3 , kde

R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jako např. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, terc-butyl nebo hexyl,

R^2 i R^3 značí stejnou nebo různou skupinu zahrnující skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jako např. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, terc-butyl nebo hexyl, nebo vodík,

nebo arylalkylovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku, jako např. benzyl, 4-methylbenzyl, α -methylbenzyl, nebo 2-fenylethyl,

nebo arylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou heterosubstituenty, jako např. fenyl, 4-chlorfenyl, 2-methoxyfenyl nebo 1-naftyl nebo 2-naftyl,

nebo R^2 a R^3 dohromady značí cyklus s 5 až 6 atomy, který může, ale nemusí obsahovat další heteroatom, a který může, ale nemusí nést chirální substituent, jako jsou např. 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morfolinyl, nebo 1-(2-methoxymethyl)pyrrolidinyl,

s kovovými tetraalkoxidy obecného vzorce (V),



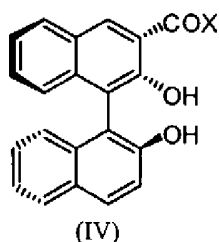
v němž Z značí čtyřvazný kov, jako je titan nebo zirkonium, a R^4 značí alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

7. Způsob výroby podle nároku 6, **vyznačující se tím, že** se k tvorbě chirálního kovového komplexu používá chirálního binaftolu obecného vzorce IV, v němž X, OR^1 i NR^2R^3 mají shora uvedený význam, a kovového tetraalkoxidu obecného vzorce V, v němž Z i R^4 znamenají totéž co v nároku 6, v molárním poměru 1 : 1 až 5 : 1, s výhodou 1 : 1 až 3 : 1.

8. Způsob výroby podle nároků 6 až 7, **vyznačující se tím, že** se jako kovového tetraalkoxidu obecného vzorce V, použije isopropoxid titaničitý, *n*-butoxid titaničitý nebo *n*-butoxid zirkoničitý v množství 0,1 až 1,0 molárního ekvivalentu, vztaženo na sloučeninu III, výhodně 0,1 až 0,8 ekvivalentu.

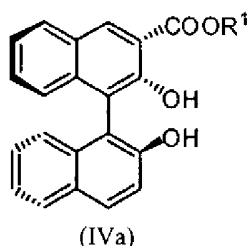
9. Způsob výroby podle nároků 6 až 8, **vyznačující se tím, že** se jako kovového tetraalkoxidu obecného vzorce V, použije *n*-butoxid titaničitý nebo isopropoxid titaničitý v množství 0,1 až 0,8 molárního ekvivalentu vztaženo na sloučeninu III, s výhodou 0,15 až 0,5 ekvivalentu.

10. Způsob výroby podle nároků 6 až 9, **vyznačující se tím, že** se chirální binaftol s absolutní konfigurací (*S*) obecného vzorce IV,



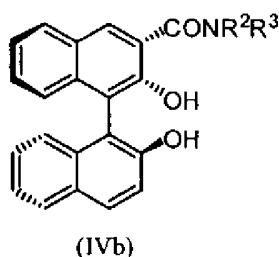
v němž X, OR^1 i NR^2R^3 mají shora uvedený význam, používá v množství 0,1 až 0,9 molárního ekvivalentu, vztaženo na sloučeninu III, s výhodou 0,15 až 0,7 ekvivalentu.

11. Způsob výroby podle nároků 6 až 10 **vyznačující se tím, že** se jako chirálního binaftolu s absolutní konfigurací (*S*) použije sloučeniny obecného vzorce Iva, přičemž X je OR^1 ,



v němž R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, výhodně alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methyl, ethyl, isopropyl, nebo terc-butyl.

12. Způsob výroby podle nároků 6 až 10, **vyznačující se tím**, že se jako chirálního binaftolu s absolutní konfigurací (*S*) použije sloučeniny obecného vzorce IVb, přičemž X je NR^2R^3 ,



v němž R^2 i R^3 značí stejnou nebo různou skupinu zahrnující skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jako např. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, terc-butyl nebo hexyl, nebo vodík,

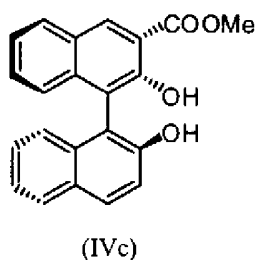
nebo arylalkylovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku, jako např. benzyl, 4-methylbenzyl, α -methylbenzyl, nebo 2-fenylethyl,

nebo arylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou heterosubstituenty, jako např. fenyl, 4-chlorfenyl, 2-methoxyfenyl nebo 1-naftyl nebo 2-naftyl,

nebo R^2 a R^3 dohromady značí cyklus s 5 až 6 atomy, který může, ale nemusí obsahovat další heteroatom, a který může, ale nemusí nést chirální substituent, jako jsou např. 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl, 4-morfolinyl, nebo 1-(2-methoxymethyl)pyrrolidinyl.

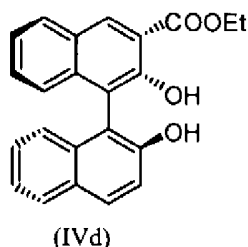
13. Způsob výroby podle kteréhokoliv z předchozích nároků **vyznačující se tím**, že se jako organického hydroperoxidu použije např. kumenhydroperoxidu nebo terc-butylhydroperoxidu v množství 0,9 až 1,8 molárního ekvivalentu, vztaženo na sloučeninu III, výhodně 0,95 až 1,2 ekvivalentu.

14. Způsob výroby podle kteréhokoliv z předchozích nároků **vyznačující se tím**, že reakce probíhá za přítomnosti báze.
15. Způsob výroby podle nároku 14 **vyznačující se tím**, že se jako báze použije terciárního aminu, např. diisopropylethylaminu nebo triethylaminu v množství 0,1 až 1,0 molárního ekvivalentu, vztaženo na sloučeninu III.
16. Způsob výroby podle kteréhokoliv z předchozích nároků **vyznačující se tím**, že reakce probíhá v inertním rozpouštědle.
17. Způsob výroby podle nároku 16, **vyznačující se tím**, že se jako inertní organické rozpouštědlo použije toluen, dichlormethan nebo jejich směsi.
18. Způsob výroby podle bodu 1 až 17, **vyznačující se tím**, že se chirální kovový komplex tvoří v rozmezí teplot 20 až 100 °C, výhodně v rozmezí teplot 35 až 80 °C.
19. Způsob výroby podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se oxidace hydroperoxidem provádí v rozmezí teplot -30 až +40 °C, výhodně v rozmezí teplot -20 až +30 °C.
20. Způsob výroby podle kteréhokoliv z předchozích nároků, **vyznačující se tím**, že se jako chirálního binaftolu s absolutní konfigurací (*S*) použije sloučeniny vzorce IVc,



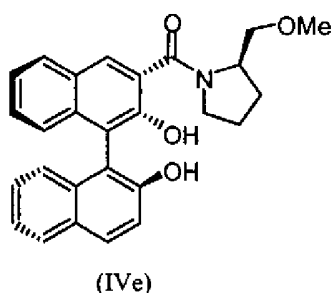
v množství 0,1 až 0,9 molárního ekvivalentu, vztaženo na sloučeninu III, s výhodou 0,15 až 0,7 ekvivalentu.

21. Způsob výroby podle nároku 4 až 11 nebo 13 až 19, **vyznačující se tím, že se jako** chirálního binaftolu s absolutní konfigurací (*S*) použije sloučeniny vzorce IVd,



v množství 0,1 až 0,9 molárního ekvivalentu, vztaženo na sloučeninu III, s výhodou 0,15 až 0,7 ekvivalentu.

22. Způsob výroby podle nároku 12, **vyznačující se tím, že se jako** chirálního binaftolu s absolutní konfigurací (*S*) použije sloučeniny vzorce IVe,

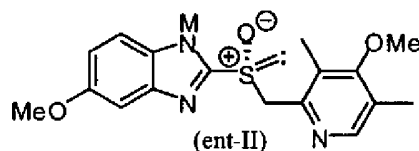


v množství 0,1 až 0,9 molárního ekvivalentu, vztaženo na sloučeninu III, s výhodou 0,15 až 0,7 ekvivalentu.

23. Způsob výroby podle nároku 4 až 11 nebo 13 až 20, **vyznačující se tím, že se k** tvorbě chirálního kovového komplexu použije chirální binaftol s absolutní konfigurací (*S*) vzorce IVc a tetraisopropoxid titaničitý nebo *n*-butoxid titaničitý v molárním poměru 1 : 1 až 5 : 1, s výhodou 1 : 1 až 3 : 1.

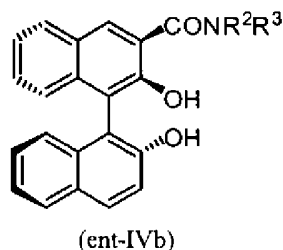
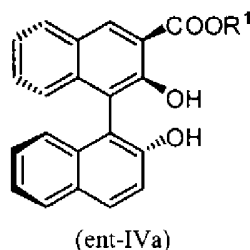
24. Způsob výroby podle nároku 4 až 11 nebo 13 až 19 nebo 21, **vyznačující se tím, že se** k tvorbě chirálního kovového komplexu použije chirální binaftol s absolutní konfigurací (*S*) vzorce IVd a tetraisopropoxid titaničitý v molárním poměru 1 : 1 až 5 : 1, s výhodou 1 : 1 až 3 : 1.

25. Způsob výroby podle nároku 4 až 11 nebo 13 až 19 nebo 22, **vyznačující se tím, že se** k tvorbě chirálního kovového komplexu použije chirální binaftol s absolutní konfigurací (*S*) vzorce IVe a tetraisopropoxid titaničitý nebo *n*-butoxid titaničitý v molárním poměru 1 : 1 až 5 : 1, s výhodou 1 : 1 až 3 : 1.
26. Způsob výroby podle nároku 2, **vyznačující se tím, že se** provádí neutralizace pomocí báze zvolené z hydroxidů nebo alkoxidů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin.
27. Způsob výroby podle nároku 26, **vyznačující se tím, že se** provádí neutralizace pomocí báze zvolené z řady: hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid hořečnatý, hydroxid vápenatý, methoxid sodný nebo draselný, ethoxid draselný nebo methoxid hořečnatý.
28. Způsob výroby podle kteréhokoliv z předchozích nároků **vyznačující se tím, že se** provádí regenerace chirálního binaftolu.
29. Způsob výroby opticky čistých nebo opticky obohacených solí (*R*)-omeprazolu obecného vzorce *ent*-II,



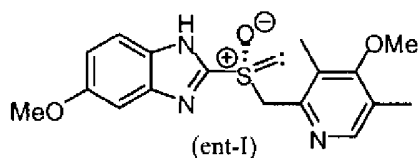
v němž M má shora uvedený význam,

vyznačující se tím, že se použije při generaci chirálního kovového komplexu enantiomer chirálního derivátu kyseliny 2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové s absolutní konfigurací (*R*) obecného vzorce *ent*-IVa nebo *ent*-IVb,

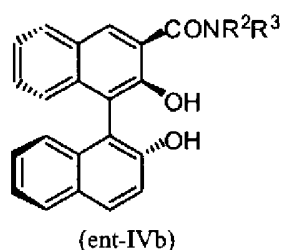
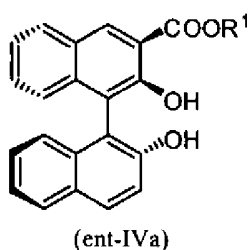


v nichž R¹, R² i R³ mají shora uvedený význam.

30. Způsob výroby opticky čistého nebo opticky obohaceného (*R*)-omeprazolu vzorce *ent*-I,



vyznačující se tím, že se použije při generaci chirálního kovového komplexu enantiomer chirálního derivátu kyseliny 2,2'-dihydroxy-[1,1'-binaftalen]-3-karboxylové s absolutní konfigurací (*R*) obecného vzorce *ent*-IVa nebo *ent*-IVb,



v nichž R^1 , R^2 i R^3 mají shora uvedený význam.