

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 歐洲專利機構；2002年12月06日；02027274.6

2. 德國；2003年08月29日；10340254.3

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲專利機構；2002年12月06日；02027274.6

2. 德國；2003年08月29日；10340254.3

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種新穎之方法，其係用以製備活性化合物(S)-泛托派唑((S)-pantoprazole)，其可作為醫藥工業中製備藥物之用。

【先前技術】

由於吡啶-2-基甲基亞磺醯基-1H-苯並咪唑及具有密切相關結構之化合物(舉例而言，自歐洲專利EP-A-0005129、EP-A-0166287、EP-A-0174726及EP-A-0268956所知者)對 H^+/K^+ -腺苷三磷酸酶之抑制作用，因而其在治療胃酸分泌增加之相關疾病上相當重要。

該類化合物之市售或正處於臨床開發中的活性化合物實例係5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯並咪唑(INN：奧美派唑(omeprazole))、(S)-5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯並咪唑(INN：伊索派唑(esomeprazole))、5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯並咪唑(INN：泛托派唑(pantoprazole))、2-[(3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯並咪唑(INN：南索派唑(lansoprazole))、2-{[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲基亞磺醯基}-1H-苯並咪唑(INN：雷貝派唑(rabeprazole))及5-甲氧基-2-((4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶甲基)亞磺醯基)-1H-咪唑(4,5-b)吡啶(INN：替那派唑(tenatoprazole))。

上述亞磺醯基衍生物為對掌性化合物，因其作用機制亦被稱為質子幫浦抑制劑或簡稱為PPI。通常用於製備PPI之方法為氧化對應之硫化物。除非採取特殊措施，否則，此氧化反應會產生一外消旋混合物，該混合物包含比例大約相同之兩種對映異構體(立體異構體)，即PPI之(+)-與(-)-形式或(R)-與(S)-形式。

因為對映異構體對熱相當穩定，即其於儲存時(尤其以固體形式儲存時)不會外消旋化，因此，過去人們一直致力於分離PPI對映異構體混合物或製備越發純淨形式之PPI對映異構體。

國際專利申請案第WO91/12221號揭示一種利用纖維素酶分離對映異構體之方法。借助於該方法將所述其中一種活性化合物分離成對映異構體係奧美派唑。

國際專利申請案第WO92/08716號首次揭示一種可將吡啶-2-基甲基亞磺醯基-1H-苯並-咪唑分離成其光學異構體之化學方法。具體而言，以一例示性方式製備之所述化合物係化合物(+)-及(-)-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺醯基]-1H-苯並-咪唑[=(+)-及(-)-泛托派唑]。國際專利申請案第WO92/08716號指出，吡啶-2-基-甲基亞磺醯基-1H-苯並咪唑之光學異構體(即(+)-與(-)-對映異構體或(R)-與(S)-對映異構體)，可作為治療胃腸道疾病藥物中之活性化合物。關於該等活性化合物之施用方法及劑量請具體參照歐洲專利第166 287號。

國際專利申請案第WO94/27988號揭示利用對掌性助劑

將外消旋奧美派唑分離成對映異構體。

國際專利申請案第 WO96/02535 號 (= 美國專利第 USP 5,948,789 號) 揭示一種利用對掌性鈦錯合物以對映體選擇性方式合成 PPI 之方法。具體而言，其闡釋內容為 (+)-與 (-)-[或以不同方式表達，(R)-與(S)]-泛托派唑之合成、用以合成 (+)-泛托派唑之對掌性助劑為 (+)-酒石酸二乙酯，及用於製備 (-)-泛托派唑之對掌性助劑為 (-)-酒石酸二乙酯。

國際專利申請案第 WO96/17076 號及 WO96/17077 號揭示利用某些微生物進行對映體選擇性生物氧化或生物還原反應，以製備純正的對映體或富含對映體的 PPI。

國際專利申請案第 WO97/02261 號揭示藉由選擇性沈澱作用濃縮 PPI 對映異構體之方法。

國際專利申請案第 WO94/24867 號及 WO94/25028 號對化合物 (-)-及 (+)-泛托派唑於治療人類胃部疾病之用途提出了專利申請。每一該等立體異構體皆被認為較各自之其他立體異構體具有醫藥優勢。

利用一種對掌性鈦錯合物大規模製備伊索派唑((S)-奧美派唑)之對映體選擇性亞磺醯化反應闡釋於 Tetrahedron, Asymmetry, (2000), 11, 3819-3825 中。

於一銦觸媒(具有多配位基配位體)之存在下，亞磺醯化芳基烷基硫醚及二烷基硫醚之對映體選擇性硫化氧化作用闡釋於 J. Org. Chem., (1999), 64(4), 1327 中。

【發明內容】

本發明提供一種製備 (-)-或(S)-泛托派唑之方法。該方法

之特徵在於，於一對掌性鋇錯合物或一對掌性鉛錯合物之存在下，進行對應硫化物之氧化作用，所用對掌性助劑為一(+)-L-酒石酸衍生物。

令人吃驚並特別有利的是，當利用對掌性鋇錯合物或對掌性鉛錯合物製備(-)-或(S)-泛托派唑時，較佳係使用(+)-L-酒石酸衍生物而非一(-)-D-酒石酸衍生物作為對掌性助劑，乃因(+)-L-酒石酸衍生物--就很常見之天然(+)-L-酒石酸而言--不太昂貴，且因此尤其極為適於以工業規模製備之。

該氧化反應較佳於有機溶劑中進行，例如，乙酸乙酯、甲苯、二氯甲烷、二氧雜環己烷，或較佳於甲基異丁基酮中進行，其中所述溶劑無需完全無水或其中各無水溶劑在每一狀況下可視情況與規定比例(例如最高為0.5當量)之水混合。若反應中所用鋇或鉛錯合物小於0.5當量，則較佳使用無水溶劑。所用溶劑可為市售級品質。

若溶劑含有至少50%(較佳至少90%，尤其至少95%)的特定溶劑，則可認為該溶劑主要係由該特定溶劑組成。無水溶劑本質不含水，其含水量小於5%，較佳小於1%，尤佳小於0.3%。

適當氧化劑係通常用於合成PPI之所有無水氧化劑，其中尤指氫過氧化物，例如氫過氧化第三丁烷或，具體而言，氫過氧化異丙苯。一般而言，氧化劑之用量為0.90至1.3氧化當量，更佳為0.95-1.05當量。

適當鋇錯合物為(例如)乙醯丙酮鋇(IV)、丁醇鋇(IV)、第

三丁醇鋇(IV)、乙醇鋇(IV)，及尤其為正丙醇鋇(IV)(較佳為溶於正-丙醇之溶液)或異丙醇鋇(IV)(較佳為異丙醇鋇(IV)/異丙醇錯合物形式)。適當鋇錯合物為(例如)乙醯丙酮鋇(IV)、丁醇鋇(IV)、正-丙醇鋇(IV)、異丙醇鋇(IV)(較佳為異丙醇鋇(IV)/異丙醇錯合物形式)、乙醇鋇(IV)，及尤其為第三-丁醇鋇(IV)。較佳係使用鋇錯合物。

鋇錯合物或鋇錯合物之用量通常為0.01至2當量，較佳為0.05至0.9當量。

適當(+)-L-酒石酸衍生物為(例如)酒石酸醯胺，例如(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二烯丙基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二苄基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二異丙基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二甲基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-六氫吡啶醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-嗎啉醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-環庚基醯胺)或(+)-L-酒石酸雙-(N-4-甲基-N-六氫吡啶醯胺)，或酒石酸二烷基酯，例如(+)-L-酒石酸二丁基酯、(+)-L-酒石酸二-第三丁基酯、(+)-L-酒石酸二異丙基酯、(+)-L-酒石酸二甲基酯及(+)-L-酒石酸二乙基酯。(+)-L-酒石酸衍生物之用量通常為0.02至4當量，較佳為0.1至2當量。

特佳之酒石酸衍生物為(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二甲基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-嗎啉醯胺)。

該氧化反應較佳於介於-20與50°C間之溫度(尤其指室溫)下且視情況於鹼存在下進行，具體而言，適當鹼為有機鹼，

較佳為三級胺，例如三乙基胺或N-乙基二異丙基胺。

若該方法係在適當方式下進行，則所獲得之(-)-或(S)-泛托派唑之光學純度可大於95%。藉由其他步驟，例如，於適當溶劑(例如異丙醇)中進行pH受控之再沈澱及/或再結晶作用，可進一步顯著增加光學純度。再沈澱作用係經由作為中間媒介製品之適當鹽完成的，例如藉由鈉鹽(關於其他可能之鹽參見(例如)歐洲專利EP-A-166287)。

下列實例用於更詳細地闡釋本發明而非以任何方式對其予以限制。縮寫h表示小時。

【實施方式】

實例

1. (-)-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺酰基]-1H-苯並咪唑[=(-)-泛托派唑或(S)-泛托派唑]與(+)-L-酒石酸二乙基酯及異丙醇鎂(IV)/異丙醇

A)於室溫下，將20.2克5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯並咪唑與17.9克(+)-酒石酸二乙酯、13.4克異丙醇鎂(IV)/異丙醇及0.1毫升水一起懸浮於100毫升甲基異丁基酮中。於40℃下加熱該混合物1小時，形成一幾近透明之溶液。冷卻至室溫後，添加4.1毫升N-乙基二異丙基胺。然後緩慢計量添加11毫升氫過氧化異丙苯。於室溫下持續攪拌，直至該氧化過程結束為止(藉由TLC監測)。用0.9克溶於54毫升水中之硫代硫酸鈉及30.3克40% (重量比) NaOH驟冷該透明溶液，並再攪拌14小時。添加25克氯化鈉後，分離各相。用50毫升甲基異丁基酮萃取水相。用

25毫升飽和氯化鈉溶液洗滌合併有機相。在該甲基異丁基酮溶液中添加150毫升水，並用10% (重量比) NaOH將pH值調節為13。分離各相，並再次用50毫升水於pH值為13時萃取甲基異丁基酮相。合併水相，並於40℃及低壓下進行初始蒸餾。於40至50℃下，藉由添加10%濃度之乙酸至pH值為9來沈澱(-)-泛托派啞。於pH控制下，再持續攪拌12小時。過濾出灰棕色晶體並用50毫升水洗滌。由此獲得光學純度大於90%之標題化合物。

為提高純度，將(-)-泛托派啞溶解於水/NaOH中，並再一次藉由添加乙酸至pH值為9進行沈澱。經乾燥可獲得熔點為145℃ (分解)且光學純度大於95%之灰棕色粉末。若藉由2-PrOH對該粉末進行再結晶作用，則可獲得熔點為147至149℃ (分解)且旋光性為 $\alpha_D^{20} = -140 (c = 0.5, \text{MeOH})$ 之透明晶體。

B)另一種方式是，可以100毫升甲苯取代甲基異丁基酮來進行實例1A中所述之反應。若該反應於甲苯中進行，則於驟冷後必須過濾出銨鹽，而反應產物(鈉鹽形式之(S)-泛托派啞)被直接萃取於水相中，然後於pH控制下，以(S)-泛托派啞形式自水相中沈澱出來。由此獲得光學純度大於95%之灰棕色晶體。

2. (-)-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺酰基]-1H-苯並咪唑 [= (-)-泛托派啞或(S)-泛托派啞]與(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二甲基磺胺)及異丙醇銨(IV)/異丙醇

於室溫下，將20.2克5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯並咪唑與18.0克(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二甲基醯胺)及13.4克異丙醇鋅(IV)-異丙醇一起懸浮於100毫升甲基異丁基酮中。於40℃下加熱該混合物1小時，形成一幾近透明之溶液。冷卻至室溫後，添加4.1毫升N-乙基二異丙基胺。然後緩慢計量添加11毫升氫過氧化異丙苯。於室溫下攪拌該混合物，直至氧化反應結束為止(5至10小時，藉由TLC監測)。用100毫升甲基異丁基酮稀釋該透明溶液，且用1.8克溶於140毫升水中之硫代硫酸鈉驟冷之，並再攪拌14小時。經相分離後，在水相中添加55毫升飽和碳酸氫鈉溶液及55毫升甲基異丁基酮，並分離各相。再於水相中添加55毫升飽和碳酸氫鈉溶液及55毫升甲基異丁基酮，並分離各相。然後用55毫升飽和碳酸氫鈉溶液將經合併之甲基異丁基酮相洗滌兩次。在該甲基異丁基酮相中添加150毫升水，並用40%重量比之NaOH水溶液將pH值調節為13。經相分離後，另用50毫升水於pH值為13時萃取甲基異丁基酮相。合併各水相，並於40℃及低壓下進行初始蒸餾。於40至45℃下，藉由添加10%濃度之乙酸至pH=9.0來沈澱(-)-泛托派唑。再攪拌該混合物12小時，在此期間監測pH值。過濾出灰棕色晶體並用50毫升水洗滌。獲得產量約為15克(理論值之73%)且光學純度大於95%之標題化合物。

為提高純度，於pH=13時將(-)-泛托派唑溶於水/NaOH水溶液中，並於pH=9.0時用乙酸(10%)進行再沈澱作用。

溶液中，並於pH=9.0時用乙酸(10%)進行再沈澱作用。

4. (-)-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺
 鹽基]-1H-苯並咪唑 [= (-)-泛托派啞或(S)-泛托派啞]與
 (+)-L-酒石酸雙-(N,N-吡咯烷鹽胺)及正丙醇鋅(IV)

於室溫下，將20.2克5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯並咪唑與22.6克(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷鹽胺)及16.5克正-丙醇鋅(IV)(70%，於丙醇中)一起懸浮於100毫升甲基異丁基酮中。於40℃下加熱該混合物1小時，形成一幾近透明之溶液。冷卻至室溫後，添加4.1毫升N-乙基二異丙基胺。然後緩慢計量添加10毫升氫過氧化異丙苯。於室溫下攪拌該混合物，直至氧化反應結束為止(5至24小時，藉由TLC監測)。用100毫升甲基異丁基酮稀釋該透明溶液，且用1.8克溶於140毫升飽和碳酸氫鈉溶液中之硫代硫酸鈉驟冷之，並再攪拌14小時。經相分離後，用55毫升飽和碳酸氫鈉溶液將該混合物洗滌兩次。在甲基異丁基酮相中添加150毫升水，並用40%重量比之NaOH水溶液將pH值調節為13。經相分離後，另用50毫升水於pH=13時萃取甲基異丁基酮相。合併各水相，並於40℃及低壓下進行初始蒸餾。於40至45℃下，藉由添加10%濃度之乙酸至pH=9.0來沈澱(-)-泛托派啞。再攪拌該混合物12小時，在此期間對pH值實施監測。過濾出灰棕色晶體並用50毫升水洗滌。獲得產量約為16克(理論值之75%)且光學純度大於98%之標題化合物。

為提高純度，於pH=13時將(-)-泛托派啞溶於水/NaOH水

(MIBK)中。於40至45℃下加熱該懸浮液，並蒸餾掉60毫升MIBK以共沸去除混合物中之水份。於該溫度下，添加3.2克正-丙醇鋅(IV)(70%，於丙醇中，0.05當量)並將該混合物攪拌1小時。冷卻至30℃後，添加0.9毫升N-乙基二異丙基胺。然後緩慢計量添加27.1克氫過氧化異丙苯(80%，於異丙苯中)。於30℃下持續攪拌，直至該放熱氧化過程結束為止(20小時，藉由TLC或HPLC監測)。用60毫升2-丙醇稀釋該懸浮液並用1.69克溶於100毫升飽和碳酸氫鈉溶液中之硫代硫酸鈉驟冷之，且至少攪拌2小時。經相分離後，用50毫升飽和碳酸氫鈉溶液將該混合物洗滌兩次。在甲基異丁基酮相中添加150毫升水，並用10毫水NaOH水溶液(40%(重量比))將pH值調節為12.5至13。經相分離後，再用100毫升水及2毫升氫氧化鈉水溶液(40%(重量比))於pH=12.5-13時萃取甲基異丁基酮相兩次。用50毫升甲基異丁基酮將經合併之水相再萃取兩次，並於40℃及低壓下進行初始蒸餾。於40至45℃下，藉由添加10%濃度之乙酸至pH=9.0來沈澱(-)-泛托派啞。於pH控制下，再繼續攪拌該混合物12小時。過濾出灰棕色晶體並用50毫升水洗滌兩次。由此獲得產率為理論值之82%、化學純度為95%且光學純度大於95%之標題化合物。

為提高純度，於pH=13時將(-)-泛托派啞溶於水/NaOH水溶液中並於pH=9.0時用乙酸(10%)進行再沈澱作用。由此獲得產率為理論值之75%、化學純度大於97%且光學純度大於98%之標題化合物。

8. (-)-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺
 醯基]-1H-苯並咪唑 [= (-)-泛托派啞或(S)-泛托派啞]與
催化量之(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)及異丙醇鋅
 (IV)/異丙醇

於室溫下，將10.0克5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯並咪唑及1.05克(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)(0.15當量)懸浮於72毫升甲基異丁基酮中。於40至45℃下加熱該懸浮液並蒸餾掉12毫升MIBK以共沸去除混合物中之水份。於該溫度下，添加0.53克異丙醇鋅(IV)-異丙醇(0.05當量)並將該混合物攪拌1小時。冷卻至30℃後，添加0.16毫升N-乙基二異丙基胺。然後緩慢計量添加5.5克氫過氧化異丙苯(80%，於異丙苯中)。於30℃下持續攪拌，直至該放熱氧化過程結束為止(20小時，藉由TLC或HPLC監測)。該反應之HPLC顯示標題化合物之產率為82%且光學純度大於95%。

9. (-)-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺
 醯基]-1H-苯並咪唑 [= (-)-泛托派啞或(S)-泛托派啞]與
催化量之(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)及正丙醇鋅
 (IV)

於室溫下，將50.0克5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯並咪唑及13.9克(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)(0.40當量)懸浮於360毫升甲基異丁基酮(MIBK)中。於40至45℃下加熱該懸浮液並蒸餾掉60毫升MIBK以共沸去除混合物中之水份。於該溫度下，添加6.4

克正丙醇鋅(IV)(70%，於丙醇中，0.10當量)並將該混合物攪拌1小時。冷卻至30℃後，添加1.8毫升N-乙基二異丙基胺。然後緩慢計量添加27.1克氫過氧化異丙苯(80%，於異丙苯中)。於30℃下持續攪拌，直至該放熱氧化過程結束為止(20小時，藉由TLC或HPLC監測；化學純度：泛托派唑亞砒90%)。用120毫升2-丙醇稀釋該懸浮液，並用1.69克溶於100毫升飽和碳酸氫鈉溶液中之硫代硫酸鈉驟冷之，且至少攪拌2小時。經相分離後，用50毫升飽和碳酸氫鈉溶液將該混合物洗滌兩次。在甲基異丁基酮相中添加350毫升水並用10毫水NaOH水溶液(40% (重量比))將pH值調節為12.5至13。經相分離後，再用100毫升水及2毫升氫氧化鈉水溶液(40% (重量比))於pH=12.5至13時萃取甲基異丁基酮相兩次。用50毫升甲基異丁基酮將經合併之水相再萃取兩次，並於40℃及低壓下進行初始蒸餾。於40至45℃下，藉由添加10%濃度之乙酸至pH=9.0來沈澱(-)-泛托派唑。於受控pH值下再繼續攪拌該混合物12小時。過濾出灰棕色晶體並用水洗滌兩次，每次皆以50毫升水洗滌。

由此獲得產率為理論值之85%、化學純度為95%且光學純度大於95%之標題化合物。為提高純度，於pH=13時將(-)-泛托派唑溶於水/NaOH水溶液中並於pH=9.0時用乙酸(10%)進行再沈澱作用。由此獲得產率為理論值之75至80%、化學純度大於98%且光學純度大於99%之標題化合物。

10. (-)-5-二氫甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺

伍、中文發明摘要：

本發明係關於一種新穎之方法，其係使用一對掌性鋯錯合物或一對掌性鈦錯合物製備(S)-泛托派唑((S)-pantoprazole)。

陸、英文發明摘要：

The invention relates to a novel process for preparing (S)-pantoprazole using a chiral zirconium complex or a chiral hafnium complex.

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

I313267

96年11月30日(九)正替換頁

公告本

發明專利說明書

中文說明書替換頁(96年11月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：092134407

※ 申請日期：95.12.5

※IPC 分類：

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

壹、發明名稱：(中文/英文)

製備(S)-泛托派唑(PANTOPRAZOLE)之方法

PROCESS FOR PREPARING (S)-PANTOPRAZOLE

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商尼可姆公司

NYCOMED GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 賀伯 魯波

RUPP, HERBERT

2. 伯恩德 克拉哲

KRATZER, BERND

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國康斯坦茲市拜克-古登-街2號

BYK-GULDEN-STRABE 2, 78467 KONSTANZ GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

參、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1.博恩哈德 科爾

KOHL, BERNHARD

2.博恩德 姆樂

MULLER, BERND

3.羅夫 斯帝芬 溫格雷特

WEINGART, RALF STEFFEN

住居所地址：(中文/英文)

1.德國康斯坦茲市蘇姆博魯爾路9號

ZUM BRUHL 9, 78465 KONSTANZ, GERMANY

2.德國康斯坦茲市蘇巴克爾街84A號

BUCKLESTR. 84A, 78467 KONSTANZ, GERMANY

3.德國康斯坦茲市蘇辛格爾街34號

THINGOLTSTR. 34, 78465 KONSTANZ, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

1-3.均德國 GERMANY

3. (-)-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺
醯基]-1H-苯並咪唑 [= (-)-泛托派唑或(S)-泛托派唑]與
(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)及異丙醇鋅(IV)/異丙
醇

於室溫下，將 20.2 克 5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯並咪唑與 22.6 克 (2R,3R)-(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)及 13.4 克異丙醇鋅(IV)-異丙醇一起懸浮於 100 毫升甲基異丁基酮中。於 40°C 下加熱該混合物 1 小時，形成一幾近透明之溶液。冷卻至室溫後，添加 4.1 毫升 N-乙基二異丙基胺。然後緩慢計量添加 11 毫升氫過氧化異丙苯。於室溫下攪拌該混合物，直至氧化反應結束為止 (5 至 10 小時，藉由 TLC 監測)。用 100 毫升甲基異丁基酮稀釋該透明溶液，且用 1.8 克溶於 140 毫升飽和碳酸氫鈉溶液中之硫代硫酸鈉驟冷之，並再攪拌 14 小時。經相分離後，用 55 毫升飽和碳酸氫鈉溶液將該混合物洗滌兩次。在甲基異丁基酮相中添加 150 毫升水，並用 40% 重量比濃度之 NaOH 水溶液將 pH 值調節為 13。經相分離後，另用 50 毫升水於 pH = 13 時萃取甲基異丁基酮相。合併各水相並於 40°C 及低壓下進行初始蒸餾。於 40 至 45°C 下，藉由添加 10% 濃度之乙酸至 pH = 9.0 來沈澱 (-)-泛托派唑。再攪拌該混合物 12 小時，在此期間監測 pH 值。過濾出灰棕色晶體並用 50 毫升水洗滌。獲得產量約為 17 克 (理論值之 80%) 且光學純度大於 98% 之標題化合物。

為提高純度，於 pH = 13 時將 (-)-泛托派唑溶於水/NaOH 水

溶液中，並於pH=9.0時用乙酸(10%)進行再沈澱作用。

5. (-)-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺
醯基]-1H-苯並咪唑 [= (-)-泛托派啞或(S)-泛托派啞]與
(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)及正丙醇鋅(IV)

類似於實例4，在除了未添加N-乙基二異丙基胺外，其他條件皆相同的情況下，5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯並咪唑反應生成產率為理論值之65%，且光學純度大於98%之標題化合物。

6. (-)-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺
醯基]-1H-苯並咪唑 [= (-)-泛托派啞或(S)-泛托派啞]與
(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)及正丙醇鋅(IV)

類似於實例4，在除了使用0.1當量正-丙醇鋅、0.25當量(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)及0.07當量Hünig鹼外，其他條件皆相同的情況下，5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯並咪唑經48至72小時氧化反應後生成產率為理論值之80%，且光學純度大於98%之標題化合物。

7. (-)-5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亞磺
醯基]-1H-苯並咪唑 [= (-)-泛托派啞或(S)-泛托派啞]與
催化量之(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)及正丙醇鋅
(IV)

於室溫下，將50.0克5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯並咪唑及5.2克(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)(0.15當量)懸浮於360毫升甲基異丁基酮

鹽基]-1H-苯並咪唑[=(-)-泛托派啞或(S)-泛托派啞]與
(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷鹽胺)及第三丁醇鈣(IV)

於室溫下，將3.67克5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯並咪唑、4.10克(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷鹽胺)及2.60毫升第三丁醇鈣(IV)懸浮於18.5毫升甲基異丁基酮中。於40℃下加熱該混合物1小時，在此期間形成一幾近透明之溶液。冷卻至室溫後，添加0.74毫升N-乙基二異丙基胺。然後緩慢計量添加2.2毫升氫過氧化異丙苯。於室溫下持續攪拌，直至該氧化過程結束為止(48小時，藉由TLC監測)。用20毫升甲基異丁基酮稀釋該透明溶液，並用0.3克溶於25毫升飽和碳酸氫鈉溶液中之硫代硫酸鈉驟冷之，且再攪拌14小時。經相分離後，用10毫升飽和碳酸氫鈉溶液將甲基異丁基酮相再洗滌兩次。向甲基異丁基酮相中添加30毫升水並用40%濃度(重量比)之氫氧化鈉水溶液將pH值調節為13。經相分離後，再一次用10毫升水於pH=13時萃取甲基異丁基酮相。合併各水相並於40℃及低壓下實施初始蒸餾。於40至45℃下，藉由添加10%濃度之乙酸至pH值為9.0來沈澱(-)-泛托派啞。於pH值控制下，再繼續攪拌該混合物12小時。過濾出灰棕色晶體，並用10毫升水洗滌。由此獲得產量為2.5克(理論值的65%)且光學純度大於95%之標題化合物。為提高純度，於pH=13時將(-)-泛托派啞溶於水/NaOH水溶液中，並於pH=9.0時用乙酸(10%)進行再沈澱作用。

拾、申請專利範圍：

1. 一種方法，其係藉由5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯並咪唑的氧化作用製備對映體上為純正或對映體上為強化形式之(S)-泛托派唑，其特徵在於該氧化反應係在對掌性鋯錯合物或對掌性鉛錯合物之存在下進行且其特徵在於所用對掌性助劑為(+)-L-酒石酸衍生物。
2. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於所獲得(S)-泛托派唑之光學純度大於90%。
3. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於使用氫過氧化異丙苯進行該氧化作用。
4. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於使用乙醯丙酮鋯(IV)、丁醇鋯(IV)、第三-丁醇鋯(IV)、乙醇鋯(IV)、正-丙醇鋯(IV)、異丙醇鋯(IV)或異丙醇鋯(IV)/異丙醇錯合物，或乙醯丙酮鉛(IV)、丁醇鉛(IV)、第三丁醇鉛(IV)、乙醇鉛(IV)、正丙醇鉛(IV)、異丙醇鉛(IV)或異丙醇鉛(IV)/異丙醇錯合物。
5. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於所用對掌性助劑為(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二烯丙基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二苄基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二異丙基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二甲基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-六氫吡啶醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-嗎啉醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-環庚

基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-4-甲基-N-六氫吡啶醯胺、(+)-L-酒石酸二丁基酯、(+)-L-酒石酸二-第三丁基酯、(+)-L-酒石酸二異丙基酯、(+)-L-酒石酸二甲基酯或(+)-L-酒石酸二乙基酯。

6. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於所用對掌性助劑為(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二甲基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)或(+)-L-酒石酸雙-(N-嗎啉醯胺)。
7. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於該氧化作用係在一有機鹼之存在下進行。
8. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於該氧化作用係在三級胺之存在下進行。
9. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於該氧化作用係在有機溶劑中進行。
10. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於該氧化作用係在含有體積比為0至0.3%水含量之有機溶劑中進行。
11. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於該氧化作用係在市售品質之溶劑中進行。
12. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於該氧化作用係在主要包括甲基異丁基酮之有機溶劑中進行。
13. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於所用鋅成分為乙醯丙酮鋅(IV)、丁醇鋅(IV)、第三丁醇鋅(IV)、乙醇鋅(IV)、正丙醇鋅(IV)、異丙醇鋅(IV)或異丙醇鋅(IV)/異丙醇鋅錯合物，所用對掌性助劑為(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二烯丙基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二苄基醯胺)、(+)-L-

酒石酸雙-(N,N-二異丙基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二甲基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-六氫吡啶醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-嗎啉醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-環庚基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-4-甲基-N-六氫吡啶醯胺)、(+)-L-酒石酸二丁基酯、(+)-L-酒石酸二-第三丁基酯、(+)-L-酒石酸二異丙基酯、(+)-L-酒石酸二甲基酯或(+)-L-酒石酸二乙基酯。

14. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於所用鋅成分為乙醯丙酮鋅(IV)、丁醇鋅(IV)、第三丁醇鋅(IV)、乙醇鋅(IV)、正丙醇鋅(IV)、異丙醇鋅(IV)或異丙醇鋅(IV)/異丙醇錯合物，所用對掌性助劑為(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二烯丙基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二苄基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二異丙基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二甲基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-六氫吡啶醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-嗎啉醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-環庚基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-4-甲基-N-六氫吡啶醯胺)、(+)-L-酒石酸二丁基酯、(+)-L-酒石酸二-第三丁基酯、(+)-L-酒石酸二異丙基酯、(+)-L-酒石酸二甲基酯或(+)-L-酒石酸二乙基酯，且該氧化作用係於一有機鹼之存在下進行。

15. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於所用鋅成分為正丙醇鋅(IV)、異丙醇鋅(IV)或異丙醇鋅(IV)/異丙醇錯合物，所用對掌性助劑為(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二甲基醯胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷醯胺)或(+)-L-酒石酸雙

-(N-嗎啉鹽胺)，且係使用氫過氧化異丙苯進行該氧化作用。

16. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵在於所用鋁成分為正丙醇鋁(IV)、異丙醇鋁(IV)或異丙醇鋁(IV)/異丙醇鋁錯合物，所用對掌性助劑為(+)-L-酒石酸雙-(N,N-二甲基鹽胺)、(+)-L-酒石酸雙-(N-吡咯烷鹽胺)或(+)-L-酒石酸雙-(N-嗎啉鹽胺)，且係於三級胺之存在下使用氫過氧化異丙苯進行該氧化作用。
17. 一種方法，其係藉由5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲硫基]-1H-苯並咪唑的氧化作用製備對映體上純正或對映體上強化形式之(S)-泛托派唑，其特徵在於該氧化反應係在對掌性鋁錯合物之存在下進行且其特徵在於所用對掌性助劑為(+)-L-酒石酸衍生物。
18. 如申請專利範圍第17項之方法，其特徵在於使用乙醯丙酮鋁(IV)、丁醇鋁(IV)、第三丁醇鋁(IV)、乙醇鋁(IV)、正丙醇鋁(IV)、異丙醇鋁(IV)或異丙醇鋁(IV)/異丙醇鋁錯合物。