

(19)



(10) **LT 3584 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3584**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 401/12**

(21) Paraiškos numeris: **IP1711**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 12 27**

(60) SU duomenys: **PCT/SE 91/00402, 1991 06 05**

(31,32,33) Prioritetas: **9002043, 1990 06 07, SE**

(72) Išradėjas:
Arne Elof Braendstroem, SE

(73) Patent savininkas:
Astra AB, S-151 85 Soedertaelje, SE

(74) Patentinis patikėtinis:
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Patobulintas omeprazolo sintezės būdas

(57) Referatas:

Šis išradimas susijęs su patobulintu omeprazolo gavimo būdu, įskaitant šias reakcijos stadijas: 5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metiltio]-1H-benzimidazolas reaguoja su m-chlorpeoksibenzoine rūgštimi metilenchlorido tirpale, esant praktiškai pastoviai pH apie 8.0-8.6, reakcijos mišinys ekstrahuojamas vandeniniu NaOH tirpalu, vandeninė fazė atskiriama nuo organinės fazės ir į vandeninę fazę pridedama alkilformato, dėl to kristalizuojasi omeprazolas.

Šis išradimas susijęs su patobulintu 5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil]sulfinil-1H-benzimidazolo, pateikto tolesniame aprašyme ir išradimo apibrėžtyje supaprastintu pavadinimu omeprazolas, sintezės būdu.

Patente US-A-4 255 431 aprašytas omeprazolo gavimo būdas, apimantis 5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metiltio]-1H-benzimidazolo metilchlorido tirpale reakcijos su m-chloroperoksibenzoine rūgštimi sra-
dijas, gaunant omeprazolą ir m-chlorbenzoinę rūgštį.

Omeprazolas labai jautrus rūgščių poveikiui, todėl reaguojantis mišinys laikomas žemoje temperatūroje, siekiant išvengti per didelio skilimo reaguojančiame mišinyje.

Produktas išskiriamas, nufiltruojant m-chlorbenzoinę rūgštį, susidariusią reakcijos metu. Filtratas praskiedžiamas metilenchloridu, ekstrahuojamas natrio karbonato tirpalu, džiovinamas ir išgarinamas. Tokiu būdu gautas omeprazolas yra užterštas išeities medžiagomis ir šalutiniais produktais.

Šiame išradime pateikiamas patobulintas omeprazolo gavimo būdas, neturintis anksčiau žinomiems būdams būdingų trūkumų.

Tikslas pasiektas šiuo išradimu, besiskiriančiu tuo, kad 5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metil-tio]-1H-benzimidazolo (žemiau vadinamo I junginys) saveikos su m-chlorperoksibenzoine rūgštimi stadijos metilenchlorido tirpale vyksta esant praktiškai pastoviai pH apie 8,0-8,6; reakcijos mišinys ekstrahuojamas vandeniniu NaOH tirpalu; vandeninė fazė atskiriama nuo organinės fazės; prie vandeninės fazės

pridedama alkilformato, dėl to kristalizuojasi omeprazolas.

5 Paprastai m-chlorperoksibenzoinės rūgšties imama 0,7-1,4 molinių ekvivalentų I junginiui, pageidautina 0,0-1,2 molinių ekvivalentų.

10 Pagal vieną išradimo variantą, alkilformatas yra metilformatas arba etilformatas, priimtinausias yra metilformatas.

Alkilformato paprastai imama 1,2-2,0 I junginio molinių ekvivalentų, geriau 1,5-1,8 molinių ekvivalentų.

15 Reikšmingas išradimo būdo bruožas yra tas, kad nesureagavęs sulfidas nepereina į vandeninę fazę, ekstrahuojant vandeniniu NaOH tirpalu.

20 Kitas reikšmingas išradimo būdo bruožas yra tas, kad m-chlorbenzoinė rūgštis nesikristalizuoja, pridėjus į vandeninę fazę metilformato, todėl nėra būtinumo nufiltruoti m-chlorbenzoinę rūgštį ankstesnėje stadijoje.

25 Reaguojančio mišinio pH galima palaikyti intervale 8,0-8,6, atliekant pH statinį titravimą su NaOH tirpalu, arba naudojant buferį. Tinkamiausi buferiai yra natrio bikarbonatas ir kalio bikarbonatas.

30 Reikšmingas išradimo būdo privalumas yra tas, kad reakcija vyksta metilenchlorido organinėje fazėje, o reakcijos metu susidariusi m-chlorbenzoinė rūgštis yra vandeninėje fazėje, turinčioje buferį (tuomet, kai buferis naudojamas). Todėl susidarantis omeprazolas nekontaktuoja su rūgštimi ir reakcija gali būti atliekama temperatūroje, aukštesnėje kaip 0°C.

35

Pagal vieną išradimo variantą vandeninės NaOH fazės pH išlaikoma aukštesnė, maždaug 12.

5 Pagal kitą išradimo variantą omeprazolo kristalizacija vykdoma esant pH aukštesnei už 9.

Išradimą iliustruoja žemiau pateiktas neapribojantis pavyzdys.

10 Pavyzdys

5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metiltio]-1H-benzimidazolas (16,2 g; 0,0492 mol) reaguoja su m-chlorperoksibenzoine rūgštimi (13,6 g; 0,0537 mol)
15 metilenchloride, veikiančiame kaip tirpiklis, esant pH 8,6, kuri palaikoma reakcijoje dalyvaujančio kalio bikarbonato (5,6 g; 0,056 mol), veikiančio kaip buferis. Temperatūra, pridedant reagentus, palaikoma apie 0°C.

20 Pridedamas ištirpintas NaOH iki pH12 ir atskiriama metilenchlorido fazė. Į vandeninę fazę sudedamas metilformatas (4,7 g) ir palaikoma pH apie 9, dėl to kristalizuojasi omeprazolas. Kristalai nufiltruojami ir plaujami vandeniu ir metanoliu, esant temperatūrai apie 0°C.
25 Nuplauti kristalai džiovinami vakuume. Išeiga 15,6 g (92%).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Patobulintas omeprazolo gavimo būdas, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad stadijomis reaguoja 5-metoksi-
5 2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)-metiltio]-1H-ben-
zimidazolas (I junginys) su m-chlorperoksibenzoine rūgš-
timi metileno chlorido tirpale, procesas vyksta esant
praktiškai pastoviai pH apie 8,0-8,6; reakcijos mišinį
ekstrahuoja vandeniniu NaOH tirpalu; vandeninę fazę
10 atskiria nuo organinės fazės; į vandeninę fazę prideda
alkilformato, dėl to kristalizuojasi omeprazolas.
2. Būdas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad m-chlorperoksibenzoinės rūgšties ima 0,7-1,4,
15 geriau 0,9-1,2, (I) junginio molinių ekvivalentų.
3. Būdas pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad alkilformatas yra metilformatas.
- 20 4. Būdas pagal 1 - 3 punktus, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad reakcijos mišinio pH palaiko intervale
8,0-8,6, atliekant statinį pH titravimą su NaOH.
5. Būdas pagal 1 - 4 punktus, b e s i s k i r i a n -
25 t i s tuo, kad reakcijos mišinio pH palaiko intervale
8,0-8,6, naudojant buferį.
6. Būdas pagal 5 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad buferiu naudoja natrio bikarbonatą arba kalio
30 bikarbonatą.
7. Būdas pagal 1 - 6 punktus, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad vandeninės NaOH fazės pH išlaikoma
maždaug virš 12.

8. Būdas pagal 1 - 7 punktus, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad alkilformato prideda 1,2-2,0, geriau
1,5-1,8, (I) junginio molinių ekvivalentų.
- 5 9. Būdas pagal 1 - 8 punktus, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad omeprazolo kristalizaciją atlieka,
esant pH virš 9.