



發明專利說明書

(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：92/28112

※ 申請日期：92.10.9

※IPC 分類：C07D 401/12, 235/28,
213/68

(2006.01)

壹、發明名稱：(中文/英文)

合成苯並咪唑化合物之方法

METHOD FOR THE SYNTHESIS OF A BENZIMIDAZOLE
COMPOUND

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

珍妮佛 班尼特

JENNIFER BENNETT

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 SE-15185

SE-15185 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典

SWEDEN

參、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

安德斯 古斯塔夫森

ANDERS GUSTAVSSON

住居所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 SE-15185

SE-15185 SODERTALJE, SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典

SWEDEN

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. 瑞典；2002 年 10 月 18 日；0203092-2

2.

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. 瑞典；2002 年 10 月 18 日；0203092-2

2.

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】

本發明係關於一種合成5-甲氧基-2(((4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基)硫)-1H-苯并咪唑(吡甲醋唑)用於製造5-甲氧基-2-[[[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]亞硫醯基]-1H-苯并咪唑及其(S)-對映異構物，分別已知誦用名為奧美拉唑或埃索美拉唑之改良方法。

【先前技術】

一種合成奧美拉唑之有效方法敘述於WO 97/22603號，其係以參考文獻方式併入本文。在所述方法中，在不同反應步驟之間不需要附加純化或單離步驟，因而提供一種更有效方法。此外，為了簡化起見，在整個過程於一通用溶劑系統中實施反應順序。然而，仍需要一種新穎、更方便又更有效方法供製造更高產率及高純度之吡甲醋唑，該方法提供最後產物，奧美拉唑或埃索美拉唑之增加產率。

【發明內容】

本發明之目的為提供一種製造高產率及高純度之吡甲醋唑，對埃索美拉唑之不對稱合成尤其重要。該方法，即，自吡甲基醇(Ia)至吡甲醋唑(I)之反應順序，於一對反應順序通用之溶劑系統內實施而無任何中間體之單離或純化，以得可複製高產率之最後產物，奧美拉唑或埃索美拉唑。該方法消除單離或純化中間體之耗時步驟又節省時間避免溶劑在過程中之改變，因此使該方法更有效且具有高生產能力。

【實施方式】

本發明包括下列反應步驟：

步驟1:吡甲基醇(Ia)+氯-脫羥基化劑→吡甲基氯(Ib)

步驟2:吡甲基氯(Ib)+甲硫醇唑(metmercazole)(Ic)→吡甲醋唑(I)

進行於對反應順序通用之溶劑系統內，包含加入之水不混溶有機溶劑與定量水。此法可用於合成吡甲醋唑，合成奧美拉唑或埃索美拉唑之中間體。

在步驟1中，吡甲基醇之轉化成吡甲基氯，以下稱為氯-脫羥基化作用，吡甲基醇(Ia)係與過量氯-脫羥基化劑反應以得烷基氯，即，吡甲基氯(Ib)。氯-脫羥基化劑可選自硫醯氯、氰尿醯氯、三氯化磷、五氯化磷、其氧氯化磷。反應係在溫度為-5℃至+45℃，較佳為-5℃與+35℃之間，最佳為+10℃與+35℃之間，或+25℃與+35℃之間。在此情況下，當開始無水存在時，反應物之轉化成產物，吡甲基氯(Ib)，不會完成。然而，反應可藉加入定量水而再開始，然後可完成反應。因此，若反應停止時，可加入定量水使之再開始。

根據上述步驟2，步驟1所提供之吡甲基氯(Ib)係在鹼性條件下與甲硫醇唑(Ic)反應，例如，製備甲硫醇唑(Ic)之鹼性水溶液並與吡甲基氯(Ib)混合。反應最好在溫度為+30℃至+60℃下實施一段延長時間。甲硫醇唑(Ic)以大約化學計量裝入吡甲基氯(Ib)內。本發明亦可與相轉移觸媒，例如，季胺如溴化四丁銨結合使用。分離形成之二相，水相可用水

不混溶有機溶劑如甲苯萃取，有機相可用水萃取。

因為吡甲基醇(Ia)對下列反應步驟有不利影響，所以使吡甲基醇(Ia)之含量降至最低很重要。

上述根據步驟1與步驟2之反應順序於一溶劑系統內實施。用於本發明反應順序之溶劑系統包含水不混溶有機溶劑如鹵化脂肪族或芳香族烴類或酯類如甲苯、醋酸乙酯及二氯甲烷以及加入之特定量之水。甲苯最好用作水不混溶有機溶劑。

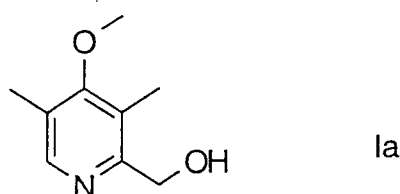
溶劑系統之水含量最好接近或在所用有機溶劑之飽和點上。因此，容許較大量吡甲基醇(Ia)反應並形成吡甲基氯(Ib)。水量可在裝入氯-脫羥基化劑如硫醯氯之前、之間或之後加入。在步驟1期間存在之最適範圍之水為0.3與5.5毫克水/毫升水不混溶有機溶劑之間，較佳為0.3與5.0毫克水/毫升之間，或在0.4與2.4毫克/毫升之間，最佳為1.0與2.4毫克/毫升之間。若水量低於所用有機溶劑之飽和點，即，對甲苯為低於0.3毫克/毫升時，反應會減緩且其會在達到完全轉化以前停止。當具有水含量為低於0.1毫克/毫升之甲苯用作溶劑系統時，平均可得轉化率為25-50%。該反應在步驟1後導致高含量吡甲基醇(Ia)於反應混合物內。在步驟2後具有高含量吡甲基醇於吡甲醋唑(I)之粗產物內很不方便。頃發現若約1%或以上之吡甲基醇(Ia)留在反應混合物內時，此成分對吡甲醋唑之非對稱氧化成埃索美拉唑達成之週轉率及對應選擇率有不利影響。

本發明為WO 97/22603號所述之方法中首先二個步驟之

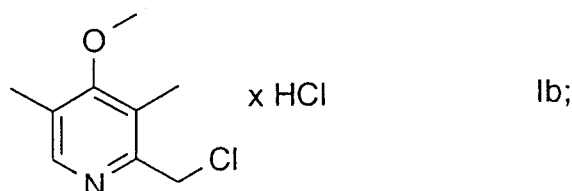
改良。反應順序，藉由吡甲基氯(Ib)自吡甲基醇(Ia)至吡甲醋唑(I)，實施於一通用溶劑系統內，包含水不混溶有機溶劑與定量水，整個反應順序使用。製造5-甲氧基-2(((4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基)硫)-1H-苯并咪唑(吡甲醋唑)之新穎改良方法可由以下步驟1與步驟2詳述，二者均進行於水不混溶有機溶劑與加入之定量水內：

步驟1: 氯-脫羥基化作用：

將式Ia之(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲醇(吡甲基醇)

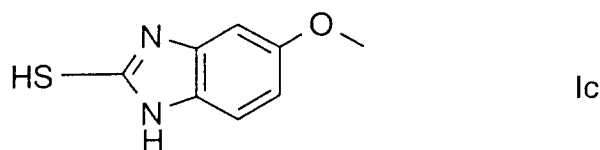


與氯-脫羥基化劑如硫醯氯反應，提供式Ib之(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基氯(吡甲基氯)



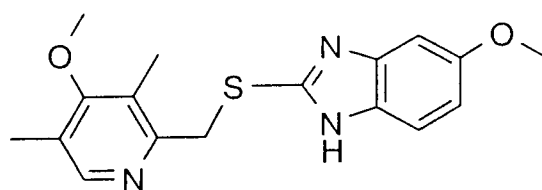
步驟2: 偶合反應：

將上述步驟1製備之式Ib之(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基氯與式Ic之2-硫醇基-5-甲氧基苯并咪唑(甲硫醇唑)



在鹼如氫氧化鈉或氫氧化鉀存在下反應，提供式I之5-甲氧基-2(((4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基)硫)-1H-苯并

咪唑(吡甲醋唑)



然後，將吡甲醋唑進一步加工成最後產物，奧美拉唑或埃索美拉唑。

本發明係藉吡甲基醇(Ia)與吡甲基氯(Ib)之更完全轉化及可複製產率提供製造吡甲醋唑之步驟1相關之改良。在步驟1之氯-脫羥基化反應期間水存在之有利功效，出乎意外由於此類氯-脫羥基化劑被視為與水不相容，即，硫醯氯與水強烈反應而過量硫醯氯通常在藉加入水反應後被水解。

明確而言，本發明之目的為改良製備用於合成奧美拉唑或埃索美拉唑之吡甲醋唑(I)方法之步驟1，氯-脫羥基化步驟，即，可得更有效吡甲基醇(Ia)之轉化率，一種對合成埃索美拉唑與奧美拉唑通用之反應步驟。意外地顯示定量水之存在可減少剩餘吡甲基醇(Ia)之量，即，根據步驟1之吡甲基醇(Ia)之轉化率更完全。反應混合物存在之小量水導致較佳轉化率，及更有效吡甲基醇(Ia)之用途以及具有高產率與高純度之產物。

根據WO 97/22603號所述之方法，步驟2之粗產物，吡甲醋唑(I)，在連續性反應順序中進一步加工成奧美拉唑。無單離或純化作用在反應順序中進行，對加工簡單性與經濟性其較佳。然而，步驟1之吡甲基醇(Ia)之殘餘物發現於步驟2之吡甲醋唑(I)之產物混合物內。

頃發現痕量吡甲基醇(Ia)在吡甲醋唑(I)之氧化成奧美拉唑，尤其在吡甲醋唑(I)之非對稱氧化成埃索美拉唑時具有不利影響。該痕量吡甲基醇(Ia)導致在非對稱氧化內之減少週轉率及鏡像選擇率且提供較低純度及較低產率之產物。因此，所得鏡像異構過量之埃索美拉唑端視高純度之中間化合物吡甲醋唑(I)而定。研究衝擊準位約1%或以上吡甲基醇。

水存在於步驟1之氯-脫羥基化反應為最重要獲得高產率及高純度之吡甲基氯(Ib)進而吡甲醋唑(I)而無任何單離或純化之需要。必要量之水可在開始裝入，或在加入適當氯-脫羥基化劑如硫醯氯期間或之後裝入。小定量水最好在反應開始時裝入。在加工期間加入水亦可用作一方式以再開始不完全反應以改良產率及產物純度。本發明提供更有效氯-脫羥基化劑之用途。

此外，步驟1之水存在提供一種更安全更耐用方法，因為其亦可降低與此類反應相關之不同危險，即，如硫醯氯或反應性反應中間體之累積。因此，可避免最近快速放熱反應發生之危險。然而，亦可有其他選擇性以得步驟1內之吡甲基醇(Ia)之完全及/或高轉化率，以及避免或降低步驟2內之痕量吡甲基醇(Ia)。此等選擇性可為，例如，延長反應時間、上升反應溫度及增加的過量硫醯氯。然而，鑒於有效生產最後產物，奧美拉唑或埃索美拉唑，此等選擇性並非必要。

下列實例進一步例示本發明之改良方法。此等實例不希

望限制以上定義或以下申請專利範圍所述之本發明範圍。

實例

實例 1

吡甲基醇 8.82 克 (52.7 毫莫耳) 溶解於甲醇內，用水 74 毫升 (根據 Karl Fisher 滴定法，水含量 0.4 毫克/毫升) 飽和。在 10°C 下將硫醯氯 8.15 克 (68.5 毫莫耳) 緩慢加入攪拌溶液內歷 60 分鐘 (流速 0.083 毫升/分鐘)。吡甲基醇轉化成吡甲基氯係根據 HPLC 進行 (柱: Nova-Pak C 18, 4 微米, 3.9*150 毫米)。在完全加入硫醯氯後到達 99% 轉化率時，紀錄迅速反應。

實例 2

吡甲基醇 8.81 克 (52.6 毫莫耳) 溶解於甲醇 75 毫升 (根據 Karl Fisher 滴定法，水含量 0.04 毫克/毫升) 與水 180 微升 (10 毫莫耳，當量至約 2.4 毫克/毫升水於甲醇) 之混合物內。在 10°C 下將硫醯氯 8.15 克 (68.5 毫莫耳) 緩慢加入攪拌溶液內歷 60 分鐘 (流速 0.083 毫升/分鐘)。形成白色沉澱物。吡甲基醇轉化成吡甲基氯係如實例 1 根據 HPLC 進行。在完全加入硫醯氯後到達 99% 轉化率時，紀錄迅速反應。將反應溫度調整至 20°C 並加入甲醇 40 毫升以停止反應。可得粗產物吡甲基氯之溶液，具有純度為 99.6% (HPLC) 及具有吡甲基醇殘餘物為 0.3%。

實例 3

吡甲基醇 8.82 克 (52.7 毫莫耳) 溶解於甲醇 75 毫升 (根據 Karl Fisher 滴定法，水含量 0.04 毫克/毫升) 內。在 10°C 下將硫醯氯 8.15 克 (68.5 毫莫耳) 緩慢加入攪拌溶液內歷 60 分鐘 (流

速0.083毫升/分鐘)。立刻形成白色沉澱物。攪拌所得法應混合物而反應如實例1係根據HPLC進行另外3.5小時(轉化率下降並在約30%下停止)。加入水180微升(10毫莫耳)以再開始反應可在加入後30分鐘內獲得高轉化轉化率(>90%)。

實例4

吡甲基醇8.8克(52.6毫莫耳)溶解於甲醇(75毫升,水含量0.12毫克/毫升)內,在室溫下用水(180微升,10毫莫耳)濕潤。在25-30°C下將硫醯氯(8.15克,68.5毫莫耳)緩慢加入攪拌溶液內歷60分鐘(流速0.083毫升/分鐘)。如實例1般根據HPLC分析反應之轉化率。轉化率在99.5%以上。加入水(2.3毫升)以平息任何過量硫醯氯。

加入甲硫醇唑(9.8克,54.2毫莫耳)之鹼性(13.5克,168.3毫莫耳50% w/w氫氧化鈉)水性(80毫升)溶液,接著加入附加氫氧化鈉(8.8克,110.5毫莫耳50% w/w氫氧化鈉)以到達pH>12.5。在加成時將溫度升至45°C。留下反應混合物,在45°C下強力攪拌約2小時。中斷攪拌並將相分離。拋棄水相。用水洗滌包含吡甲醋唑之有機相並對吡甲基醇(低於0.1%莫耳)之殘餘物分析。

實例5

吡甲基醇(8.8克,52.6毫莫耳)溶解於甲苯(75毫升,水含量0.12毫克/毫升)內,在室溫下用水(375微升,20.8毫莫耳)濕潤。在25-35°C下將硫醯氯(9.33克,78.4毫莫耳)緩慢加入攪拌溶液內歷60分鐘(流速0.095毫升/分鐘)。如實例1般根據HPLC分析反應之轉化率。轉化率在99.5%以上。

以如實例4所述般相同方式持續合成。對吡甲基醇(低於0.1%莫耳)之殘餘物分析包含吡甲醋唑之產物相。

伍、中文發明摘要：

一種藉由吡甲基氯及吡甲酯唑自吡甲基醇製造奧美拉唑(omeprazole)或埃索美拉唑(esomeprazole)之方法，其特徵為，實施整個反應順序而無任何中間體之單離或純化。此外，反應係在對整個反應順序通用且對過程中形成並用於過程之反應物惰性且包含水不混溶有機溶劑與定量水之溶劑系統內實施。

陸、英文發明摘要：

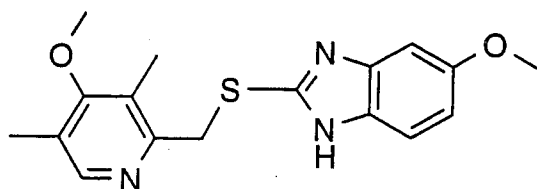
A process for the manufacture of omeprazole or esomeprazole from pyrmethyl alcohol via pyrmethyl chloride and pyrmetazole characterized in that the whole reaction sequence is carried out without any isolation or purification of intermediates. Further, the reaction is carried out in a solvent system common for the whole reaction sequence and inert to the reactants formed during the process and used in the process and comprises a water immiscible organic solvent and a specified amount of water.

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

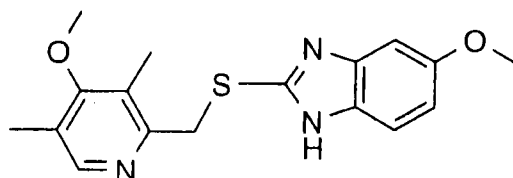
(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



拾、申請專利範圍：

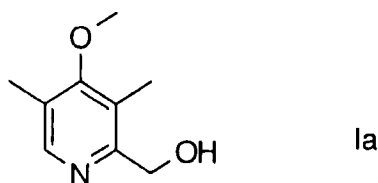
1. 一種自(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)-甲醇製造式I之5-甲氧基-2[[[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]-硫]-1H-苯并咪唑之方法，



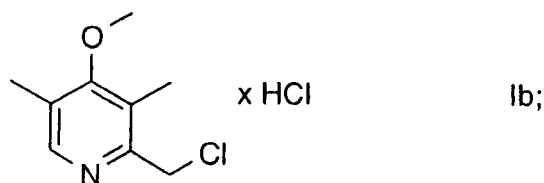
包括在主溶劑系統內以連續順序實施之下列反應步驟而無在加工期間形成之中間體之單離

步驟1:

將式Ia之(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲醇(吡甲基醇)

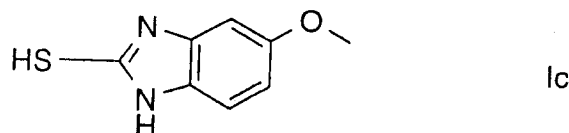


與氯-脫羥基化劑反應，提供式Ib之(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基氯(吡甲基氯)



步驟2:

將上述步驟1製備之式Ib之(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基氯與式Ic之2-硫醇基-5-甲氧基苯并咪唑(甲硫醇唑)



在鹼存在下反應，提供式I之5-甲氧基-2(((4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基)硫)-1H-苯并咪唑(吡甲醋唑)，其特徵為，整個反應順序通用之溶劑系統包含甲苯、醋酸乙酯或二氯甲烷有機溶劑與存在於步驟1期間之定量水，該水之含量為0.3至5.5毫克/毫升有機溶劑甲苯、醋酸乙酯或二氯甲烷之間。

2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該有機溶劑為甲苯。
3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該有機溶劑為醋酸乙酯。
4. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵為該定量水係自根據步驟1之反應之開始即存在。
5. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵為該定量水係在根據步驟1之反應中裝入氯-脫羥基化劑期間加入。
6. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵為該定量水係在根據步驟1之反應中裝入氯-脫羥基化劑後加入。
7. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵為該定量水為介於該有機溶劑之飽和點與5.5毫克/毫升有機溶劑甲苯、醋酸乙酯或二氯甲烷之間。
8. 如申請專利範圍第7項之方法，其特徵為該有機溶劑為甲苯。
9. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵為該定量水為1.0-5.5毫克/毫升有機溶劑甲苯、醋酸乙酯或二氯甲烷。

10. 如申請專利範圍第1項之方法，其特徵為該定量水為1.0-2.4毫克/毫升有機溶劑甲苯、醋酸乙酯或二氯甲烷。
11. 如申請專利範圍第1至10項中任一項之方法，其特徵為該根據步驟1之反應係在溫度為 -5°C 與 $+45^{\circ}\text{C}$ 之間實施。
12. 如申請專利範圍第1至10項中任一項之方法，其特徵為該溫度為 -5°C 與 $+35^{\circ}\text{C}$ 之間。
13. 如申請專利範圍第1至10項中任一項之方法，其特徵為該溫度為 $+10^{\circ}\text{C}$ 與 $+35^{\circ}\text{C}$ 之間。
14. 如申請專利範圍第1至10項中任一項之方法，其特徵為該溫度為 $+25^{\circ}\text{C}$ 與 $+35^{\circ}\text{C}$ 之間。
15. 如申請專利範圍第1至10項中任一項之方法，其特徵為該氯-脫羥基化劑為硫醯氯。
16. 根據申請專利範圍第1項之方法，其特徵為在步驟1反應開始之後添加額外量之水至有機溶劑甲苯、醋酸乙酯或二氯甲烷中。
17. 根據申請專利範圍第1項之方法，其特徵為步驟2之反應是在溫度範圍 $+30^{\circ}\text{C}$ 至 $+60^{\circ}\text{C}$ 之間進行。