

**Javított eljárás 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)-
-metil]-szulfinil-1H-benzimidazol előállítására**

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya eljárás (I) ~~általános~~ képletű 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]szulfinil-1H-benzimidazol (omeprazol) előállítására.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tiobenzimidazolt 3-klór-peroxibenzooesavval reagáltatnak etil-acetátban -10 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten, majd a képződött vegyületet metilamin vizes oldatában feloldva sósav hozzáadásával kicsapva és a fenti vegyületet tiszta formában elválasztva tisztítják.

PK

**Javított eljárás 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)-
-metil]-szulfinil-1H-benzimidazol előállítására**

A jelen találmány (I) képletű 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]szulfinil-1H-benzimidazol (omeprazol) javított előállítására vonatkozik, amely eljárás szerint az 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tiobenzimidazolt 3-klór-peroxibenzooesavval reagáltatjuk etil-acetátban, amelyben a végső termék (omeprazol) rosszul oldható.

Az omeprazol az első gyógyszer a gyomorsavkiválasztást szabályozó készítmények közül, a protonpumpa inhibitorok csoportjából. Ez a vegyület nevezetesen a H/K-ATPáz enzim (protonpumpa) enzim működését gátolja egy sejtben, és így egyúttal a savkiválás utolsó fázisát is gátolja.

Folyamatosan fennáll az igény nagy tisztaságú omeprazol előállítására egyszerű és könnyen megvalósítható módon. Az irodalomban tárgyalják ugyan nyers omeprazol szintézisét, ez az omeprazol azonban melléktermékeket tartalmaz, és ezért nem alkalmas gyógyászati felhasználásra.

Az 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]szulfinil-1H-benzimidazolt (omeprazolt) először az US 4 255 431 számú szabadalmi leírás tárgyalta. A 2-(2-piridil-metilszulfinil)benzimidazol vegyületek készítésében a megfelelő 2-(2-piridil-metil-tio)benzimidazol vegyületek 3-klórperoxibenzooesavval, kloroformos oldatban, keverés és 5 °C alatti hőmérsékleten hűtés közben történő oxidációját említik. Így 3-klórbenzooesav képződik, amelyet leszűrnek, a szűrletet metilén-kloriddal hígítják, nátrium-karbonáttal mossák, nátrium-szulfáttal szárítják, vákuumban bepárolják és a maradékot acetonitril hozzáadásával kristályo-

sítják. Miután az omeprazol nem stabil savas közegben, a reakcióelegy 5 °C-ra való hűtése szükséges a képződött omeprazol bomlásának meggátlásához.

Az US 5 386 032 számú szabadalmi leírás egy javított omeprazol előállítási eljárást tárgyal, amely szerint az 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tiobenzimidazolt 3-klórperoxibenzooesavval metilén-klorid oldatban 8,0-8,6 közötti állandó pH-nál oxidálják, a pH-t vizes kálium-hidrogénkarbonát-oldattal vagy nátrium-hidroxiddal történő titrálással állítják be. Ezután a reakcióelegyet egy vizes nátrium-hidroxid-oldattal extrahálják, a vizes fázist a szerves fázistól elválasztják és az omeprazolt alkil-formiát vizes oldathoz történő adagolásával kristályosítják. A reakciót egy kétfázisú rendszerben kell végrehajtani (vizes fázis és szerves fázis), miután az omeprazol savas közegben instabil és miután a két fázis elválasztása után az omeprazol nátriumsójának és az m-klórbenzoát nátriumsójának vizes oldatából az omeprazol szelektív kristályosítása szükséges. Az említett eljárás hátránya az is, hogy a vizes fázis pH-ját a reakcióelegyben az egész folyamat alatt körültekintően követni kell.

Az US 5 578 732 számú szabadalmi leírás 2-(2-piridil-metilszulfonil)benzimidazol vegyületek előállítását tárgyalja, amely eljárás szerint a 2-(2-piridil-metiltio)benzimidazol vegyületet hidrogén-peroxiddal katalizátorként vanádium vegyületeket alkalmazva oxidálnak. Az oxidációs sebesség a katalizátor jelenlétében a katalizátor mennyiségétől függ. Így a példákban megadott reakcióidő 1 órától 8 óráig terjed. Nagyobb katalizátor

menntiségeknél fennáll a végső termék nehézfémekkel való szennyezésének veszélye.

A találmány tárgya egy javított eljárás omeprazol előállítására, melynek során a cím szerinti vegyületet nagy tisztasággal egy egyszerű és könnyen megvalósítható módon kapjuk.

Minden mostanáig ismert és ismertetett, az 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tiobenzimidazol 3-klórperoxi-benzoésavval történő oxidációján alapuló omeprazol előállítási eljárást oldószerekben végeznek, amelyekben a végső termék (az omeprazol) oldható, és így mind az oldószer eltávolítása, mind egy további kristályosítás szükséges a végső termék előállításához. Az oldószer eltávolítását csökkentett nyomáson történő bepárlással lehet végezni, amin az omeprazol bomlása megy végbe. A jelen találmányban az omeprazol oxidációját egy olyan oldószerben hajtjuk végre, amelyben az csak rosszul oldódik.

Az oxidáció közben képződő 3-klórbenzoésav az oka az omeprazol bomlásának az omeprazol savas közegben mutatott instabilitásának következtében, ezért feltétlenül szükséges, hogy a képződött sav és a végső termék olyan rövid ideig érintkezzen csak egymással, amennyire lehetséges. Az ez idáig ismert eljárásokban ezt a problémát szűréssel vagy az oxidáció alatt képződő 3-klórbenzoésav lúgos vizes fázisba történő egyidejű extrakciójával oldották meg, míg a képződött omeprazol a szerves fázisban maradt. A végső terméknek a kétfázisú rendszerből (lúgos vizes fázis - szerves fázis) történő elválasztása több lépést igényel (a 3-klórbenzoésav szerves fázisból lúgos vizes fázisba történő extrakciója, az omeprazol nátrium-

-hidroxiddal történő vizes fázisba extrahálása pH-szabályozás és hőmérséklet szabályozás közben, a szerves és a vizes fázisok elválasztása, az omeprazol kristályosítása szabályozott pH-nál, a végső termék szűrése), amely egy jóval kifinomultabb technológiai eljárást igényel.

A találmány tárgya ezért egy javított eljárás omeprazol előállítására, mely eljárás alapján a savas közegnek az omeprazol bomlására gyakorolt hatását oly módon csökkentjük, hogy az 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tiobenzimidazol 3-klórperoxi-benzoessavval történő oxidációja során oldószerként etil-acetátot alkalmazunk, melyben a végső termék (omeprazol) rosszul oldódik, így a reakció alatt képződő omeprazol kikristályosodik, a képződő sav pedig az etil-acetát oldatban marad. Ennélfogva a végső termék elválasztásához csak egy lépés szükséges, mégpedig a termék szűrése. Ezért a jelen találmány a technológiai megvalósíthatóság szempontjából lényegesen egyszerűbb, gazdaságosabb és gyorsabb.

A javított omeprazol szintézis első lépése az 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tiobenzimidazol oxidációja 3-klórperoxibenzoessavval etil-acetátban, amelyben az omeprazol rosszul oldható, -10 és 5 °C között, ekvimoláris mennyiségű reaktánsokat alkalmazva. Nyers omeprazolt kapunk, amelyet ezután tisztítani kell az 5-metoxi-2-(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il-metilszulfonil)-1H-benzimidazol-N-oxid melléktermék jelenléte miatt.

A javított omeprazol szintézis második lépése ezért a melléktermék eltávolítása a végső termék oldásával és újbóli kicsapásával. Az oldást vizes metilamin oldatában végezzük, amely

oldathoz acetont adunk és a pH-t egy sav adagolásával 7-8 közé állítjuk. Vízzel történő felhígítás után a kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. A javított omeprazol szintézis második lépését szobahőmérsékleten végezzük.

A találmányt a következő példák mutatják be, anélkül, hogy ezzel a találmány tárgykörét a legkisebb mértékben korlátoznánk.

1. példa

10 g (0,0304 mol) 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tiobenzimidazolt 100 ml etil-acetátban szuszpendálunk és 0 °C-ra hűtünk. 5,25 g (0,0304 mol) 3-klórperoxibenzooesavat adunk hozzá, oly módon, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 5 °C fölé. A teljes mennyiség beadagolása után 5 °C alatti hőmérsékleten további fél órán át hagyjuk kristályosodni. A képződött terméket leszűrjük, etil-acetáttal mossuk és vákuumban szárítjuk. 8,3 g (79,1 %) nyers omeprazolt kapunk.

5 g nyers omeprazolt 20 ml vízben és 4 ml 40 %-os vizes metil-aminban oldunk. A tiszta oldatot 30 ml acetonnal hígítjuk és a pH-t 1 N HCl-lel 7-8-ra állítjuk. A képződött szuszpenzióhoz 70 ml vizet adunk. A kiváló kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és vákuumban szárítjuk. 4,6 g (92 %) tiszta omeprazolt kapunk.

2. példa

10 g (0,0304 mol) 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tiobenzimidazolt 100 ml etil-acetátban szuszpendálunk, és 0 °C alá hűtünk. 5,25 g (0,0304 mol) klórperoxibenzooesavat adunk hozzá, oly módon, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen 5 °C fölé. A teljes mennyiség beadagolása után további fél órán át

keverjük, a hűtést megszüntetjük, 40 ml 4 %-os nátrium-karbonát-oldatot adunk hozzá, és újabb fél órán át keverjük. A terméket leszűrjük és vízzel mossuk. Vákuumban történő szárítás után 8,0 g (72,6 %) nyers omeprazolt kapunk, amelyet az 1. példában ismertetett eljárás szerint tisztítunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) képletű 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]szulfinil-1H-benzimidazol (omeprazol) előállítására, **azzal jellemezve**, hogy 5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridil)-metil]tiobenzimidazolt 3-klórperoxibenzooesavval reagáltatunk etil-acetátban -10 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten, majd a képződött vegyületet metilamin vizes oldatában feloldva sósav hozzáadásával kicsapva és a fenti vegyületet tiszta formában elválasztva tisztítjuk.

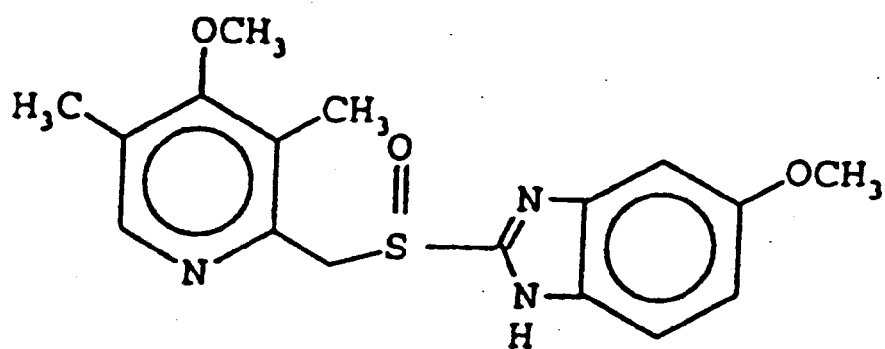
1 oldal rajzzal

2001. 03. 06

PK

A meghatalmazott:

Ravadi Imre
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Ravadi Imre
szabadalmi ügyvivőjelölt



(I)