

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 20019 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **9800196**

(51) MPK⁶: **C07D 401/12**, C07D 213:68,
C07D 235:28, A61P 1/04

(22) Datum prijave: **13.07.1998**

(45) Datum objave: **29.02.2000**

(72) Izumitelj: **Hafner Milač Nataša, 1000 Ljubljana, SI;**
Jereb Darja, 1235 Radomlje, SI

(73) Nosilec: **LEK, tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov, d.d.,**
Verovškova 57, 1526 Ljubljana, SI

(74) Zastopnik: **Patentna pisarna d.o.o., Čopova 14 p.p. 1725, 1001 Ljubljana, SI**

(54) **IZBOLJŠAN POSTOPEK SINTEZE 5-METOKSI -2-/(4-METOKSI-3,5-DIMETIL-2-PIRIDIL)METIL/
SULFINIL-1H-BENZIMIDAZOLA**

(57) Opisan je izboljšan postopek sinteze 5-metoksi-2-/(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridil) metil / sulfinil-1H-benzimidazola (omeprazol) z oksidacijo 5-metoksi-2-/(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridil)metil/tio/ benzimidazola s 3-kloroperoksibenzojsko kislino v etilacetatu, v

katerem je omeprazol slabo topen pri temperaturi med -10 in 5 stopinj Celzija. Druga stopnja je čiščenje surovega produkta z raztapljanjem in ponovnim obarjanjem končnega produkta.

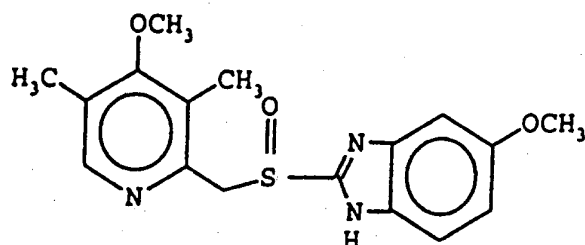
LEK, tovarna farmacevtskih in kemičnih izdelkov, d.d.

Izboljšan postopek sinteze 5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil-1H-benzimidazola

Področje tehnike, v katero spada izum

(CO7D 401 /12)

Izum se nanaša na izboljšan postopek sinteze 5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil-1H-benzimidazola (omeprazol) s formulo:



pri katerem presnovimo 5-metoksi-2-[[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tio]-benzimidazol s 3-kloroperoksibenzojsko kislino v etilacetatu, v katerem je končni produkt - omeprazol slabo topen.

Omeprazol je prvo zdravilo iz skupine preparatov za nadziranje izločanja želodčne kisline, iz skupine inhibitorjev protonske črpalke. Zavira namreč encim H/K-ATPazo (protonska črpalka) v parietalni celici, s tem pa tudi zadnjo fazo izločanja kisline.

Tehnični problem

Obstaja stalna potreba, da bi pripravili omeprazol na enostaven, lahko izvedljiv način z visoko čistoto. V literaturi so opisani postopki sinteze do surovega omeprazola, ki pa vsebuje stranske produkte, zato ni primeren za farmacevtsko uporabo.

Stanje tehnike

5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]sulfinil-1H-benzimidazol (omeprazol) je bil prvič opisan v US 4,255,431. V postopku priprave 2-(2-piridilmetilsulfinil)benzimidazolskih spojin je omenjena oksidacija odgovarjajočih 2-

(2-piridilmetiltio)benzimidazolskih spojin s 3-kloroperbenzojsko kislino v raztopini kloroforma med mešanjem in hlajenjem pri temperaturi pod 5°C. Nastala 3-klorobenzojska kislina se nato odfiltrira, filtrat se razredči z metilenkloridom, spere z Na₂CO₃, posuši z Na₂SO₄, upari v vakuumu in preostanek kristalizira ob dodatku CH₃CN. Ker je omeprazol nestabilen v kislem mediju, je potrebno hlajenje reakcijske mešanice na 5°C, s čimer se prepreči razpad nastalega omeprazola.

V US 5,386,032 je opisan izboljššan postopek sinteze omeprazola z oksidacijo 5-metoksi-2-[[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tio]benzimidazola s 3-kloroperoksibenzojsko kislino v raztopini metilenklorida pri konstantnem pH od 8,0 do 8,6, ki ga zagotovijo ali z vodno raztopino KHCO₃ ali titracijo z NaOH. Sledi ekstrakcija reakcijske mešanice z vodno raztopino NaOH, ločitev vodne od organske faze in kristalizacija omeprazola z dodatkom alkilformata vodni fazi. Reakcija mora zaradi nestabilnosti omeprazola v kislem mediju potekati v dvofaznem sistemu (vodna in organska faza), po ločitvi obeh faz pa je še potrebna selektivna kristalizacija omeprazola iz vodne raztopine natrijeve soli omeprazola in natrijevega m-klorbenzoata. Slabost tega postopka je tudi v tem, da je med celotnim postopkom potrebno skrbno spremljati pH vodne faze nad reakcijsko mešanico.

V US 5,578,732 je opisana sinteza 2-(2-piridilmetilsulfinil)benzimidazolskih spojin z oksidacijo 2-(2-piridilmetiltio)benzimidazolskih spojin z vodikovim peroksidom v prisotnosti vanadijevih spojin kot katalizatorja. Hitrost oksidacije, ki poteka v prisotnosti katalizatorja, je odvisna od količine katalizatorja. Tako je v izvedbenih primerih naveden čas reakcije od ene do osem ur. Pri večji količini katalizatorja obstaja tudi možnost onečiščenja končnega produkta s težkimi kovinami.

Opis rešitve tehničnega problema z izvedbenimi primeri

Predmet izuma je izboljššan postopek sinteze omeprazola, pri katerem se izolira naslovna spojina na enostaven, lahko izvedljiv način z visoko čistoto. Vsi dosedaj poznani in opisani postopki sinteze omeprazola z oksidacijo 5-metoksi-2-[[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tio]benzimidazola s 3-kloroperoksibenzojsko kislino potekajo v topilih, v katerih je končni produkt - omeprazol topen in je zato potrebna

odstranitev topila in nadaljnja kristalizacija do končnega produkta. Odstranitev topila lahko poteka z uparevanjem pri znižanem tlaku, pri katerem prihaja do razpada omeprazola. V predmetnem izumu oksidacija poteka v topilu, v katerem je omeprazol slabo topen.

Pri oksidaciji nastala 3-klorobenzojska kislina zaradi nestabilnosti omeprazola v kislem mediju povzroča razpad omeprazola, zato je nujno potrebno, da sta nastala kislina in končni produkt čim krajši čas v kontaktu. Do sedaj poznani postopki so ta problem reševali s filtracijo ali s sprotnim odstranjevanjem pri oksidaciji nastale 3-klorobenzojske kisline z ekstrakcijo v alkalno vodno fazo, medtem ko ostaja nastali omeprazol v organski fazi. Izolacija končnega produkta iz dvofaznega sistema, alkalno vodna faza - organska faza, zahteva večje število operacij (ekstrakcija 3-klorobenzojske kisline iz organske faze v alkalno vodno fazo, ekstrakcija omeprazola z NaOH v vodno fazo s kontrolo pH in temperature, ločitev organske in vodne faze, kristalizacija omeprazola s kontrolo pH in filtracija končnega produkta), kar pomeni zahtevnejši tehnološki postopek.

Predmet izuma je torej izboljššan postopek sinteze omeprazola, kjer se zmanjša vpliv kislega medija na razpad omeprazola s tem, da se kot topilo pri oksidaciji 5-metoksi-2-[[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tio]benzimidazola s 3-kloroperoksibenzojsko kislino uporabi etilacetat, v katerem je končni produkt - omeprazol slabo topen, kajti med reakcijo nastali omeprazol kristalizira, nastala kislina pa ostaja v etilacetatni raztopini. Zato je za končno izolacijo produkta potrebna samo še ena operacija, to je filtracija produkta. Prav zaradi tega je predmetni izum tehnološko izvedbeno bistveno enostavnejši, racionalnejši in hitrejši.

Prva stopnja v izboljšani sintezi omeprazola je oksidacija 5-metoksi-2-[[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tio]benzimidazola s 3-kloroperoksibenzojsko kislino v etilacetatu, v katerem je omeprazol slabo topen, pri temperaturi med -10°C in 5°C v ekvimolarni količini reaktantov. Nastane surovi omeprazol, ki ga je potrebno zaradi prisotnosti stranskega produkta 5-metoksi-2-(4-metoksi-3,5-dimetilpiridin-2-ilmetilsulfinil)-1H-benzimidazol N-oksida še dodatno očistiti. Druga stopnja v

izboljšani sintezi omeprazola je tako odstranitev stranskega produkta z raztapljanjem in ponovnim obarjanjem končnega produkta. Raztapljanje poteka v vodni raztopini metilamina, ki se ji nato doda aceton in z dodatkom kisline uravna pH na vrednost med 7 do 8. Po redčenju z vodo se izločeni kristali odfiltrirajo, sperejo z vodo in posušijo v vakuumu. Druga stopnja v izboljšani sintezi omeprazola poteka pri sobni temperaturi.

Izum pojasnjujeta, vendar z ničimer ne omejujeta naslednja izvedbena primera:

PRIMER 1:

10 g (0,0304 mol) 5-metoksi-2-[[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tio]benzimidazola suspendiramo v 100 ml etilacetata in ohladimo pod 0°C. Dodamo 5,25 g 3-kloroperbenzojske kisline (0,0304 mol) tako, da temperatura ne preseže 5°C. Po končanem dodajanju pustimo kristalizirati še pol ure pri temperaturi pod 5°C. Nastali produkt odfiltriramo, speremo z etilacetatom in posušimo v vakuumu. Dobimo 8,3 g (79,1%) surovega omeprazola.

5 g surovega omeprazola raztopimo v 20 ml vode in 4 ml 40% vodnega metilamina. Bistro raztopino razredčimo s 30 ml acetona in naravnamo pH z 1 N HCl na 7 do 8. Nastali suspenziji dodamo še 70 ml vode. Izločene kristale odfiltriramo, speremo z vodo in posušimo v vakuumu. Dobimo 4,6 g (92%) čistega omeprazola.

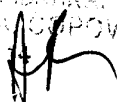
PRIMER 2:

10 g (0,0304 mol) 5-metoksi-2-[[[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]tio]benzimidazola suspendiramo v 100 ml etilacetata in ohladimo pod 0°C. Dodamo 5,25 g 3-kloroperoksibenzojske kisline (0,0304 mol) tako, da temperatura ne preseže 5°C. Po končanem dodajanju mešamo pol ure, umaknemo hlajenje in dodamo 40 ml 4% raztopine natrijevega karbonata ter mešamo še pol ure. Produkt odfiltriramo in speremo z vodo. Po sušenju v vakuumu dobimo 8,0 g (76,2%) surovega omeprazola, ki ga čistimo po postopku, opisanem v primeru 1.

Za

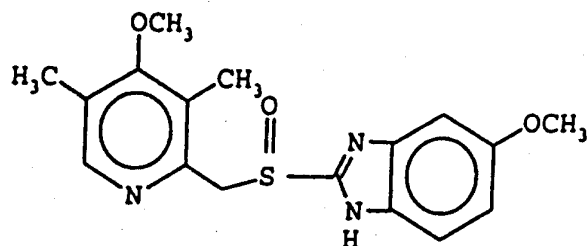
LEK, tovarna farmacevtskih in
kemičnih izdelkov, d.d.:

LEK, tovarna farmacevtskih in
kemičnih izdelkov, d.d.



PATENTNI ZAHTEVEK

1. Postopek za pripravo 5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridil)metil]-sulfinil-1H-benzimidazola (omeprazol) s formulo



označen s tem, da presnovimo 5-metoksi-2-[(4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridil)metil)tio)benzimidazol s 3-kloroperoksibenzojsko kislino v etilacetatu pri temperaturi med -10°C in 5°C , nato pa nastali produkt očistimo z raztapljanjem v vodni raztopini metilamina, z obarjanjem z dodatkom klorovodikove kisline in izolacijo naslovne spojine v čisti obliki.

Za

LEK, tovarna farmacevtskih in
kemičnih izdelkov, d.d.:

PATENTNA PISARNA, D.O.O.
LJUBLJANA, ČOPOVA 14