ČESKÁ A SLOVENSKÁ FEDERATIVNÍ REPUBLIKA
(19)

FEDERÁLNÍ ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU (12)

(21) 01726-91.A

(13) A3

(22) 06.06.91

(32) 07.06.90

(31) 90/9002043

(33) SE

5(51) C 07 D 401/12
//'C 07 D 401/12,
235:28,
213:68)

(40) 15.01.92

(71) Aktiebolaget Astra, Södertälje, SE

(72) Brändström Arne Elof, Göteborg, SE

## (54) Zdokonalený způsob syntézy omeprazolu

(57) Zdokonalený způsob syntézy omeprazolu, který spočívá v reakci 5-methoxy-2-|(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pirydil)methylthio|-1H-benzimidazolu s kyselinou m-chlorperoxybenzoovou v methylenchloridovém roztoku za v podstatě konstantní hodnoty pH zhruba od 8,0 do 8,6, extrakci reakční směsi vodným roztokem hydroxidu sodného, oddělení vodné fáze od fáze organické a přidání alkylformiátu k vodné fázi.

1726-91A



ČJ. 027466
DOSLO 06. VI 91
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
PŘÍL.

Zdokonalený způsob syntézy omeprazolu

## Oblast techniky

Tento vynález se týká zdokonaleného způsobu syntézy 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]-sulfinyl-1H-benzimidazolu, který je v popisu a patentových nárocích uváděn pod obecným označením omeprazol.

## Dosavadní stav techniky

US patent č. 4 255 431A popisuje způsob syntézy omeprazolu, který zahrnuje stupeň reakce 5-methoxy-2-[(4--methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazolu s kyselinou m-chlorperoxybenzoovou v methylenchloridovém roztoku za vzniku omeprazolu a kyseliny m-chlorbenzoové. Omeprazol je vysoce citlivý ke kyselinám a reakční směs se musí udržovat při nízké teplotě, aby se zabránilo nadměrnému rozkladu v reakční směsi.

Reakční produkt se zpracuje odfiltrováním kyseliny m-chlorbenzoové, která vznikla během reakce. Filtrát se zředí methylenchloridem, extrahuje roztokem uhličitanu sodného, vysuší a odpaří. Výsledný produkt, omeprazol, je znečistěn výchozími látkami a vedlejšími produkty.

## Podstata vynálezu

Předmět tohoto vynálezu se týká zlepšeného způsobu syntézy omeprazolu, který vylučuje nevýhody metod známých z dřívější doby.

Cíle se dosahuje podle tohoto vynálezu reakčními stupni, které se vyznačují tím, že se nechá reagovat 5-metho-

xy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylthio]-1H--benzimidazol (dále označovaný jako sloučenina I) s kyselinou m-chlorperoxybenzoovou v methylenchloridovém roztoku při v podstatě konstantní hodnotě pH přibližně od 8,0 do 8,6, reakční směs se extrahuje vodným roztokem hydroxidu sodného, vodná fáze se oddělí od organické fáze a přidá se k vodné fázi alkylformiát, co má za výsledek krystalizaci omeprazolu.

Kyselina m-chlorperoxybenzoová se účelně používá v množství odpovídajícím 0,7 až 1,4 molárním ekvivalentům sloučeniny I, s výhodou v množství odpovídajícím 0,9 až 1,2 molárním ekvivalentům.

Podle jednoho provedení vynálezu je alkylformiátem methylformiát nebo ethylformiát, přičemž methylformiát je výhodný.

Alkylformiát se účelně používá v množství odpovídajícím 1,2 až 2,0 molárním ekvivalentům sloučeniny I, s výhodou v množství odpovídajícím 1,5 až 1,8 molárním ekvivalentům.

Důležitým znakem způsobu podle tohoto vynálezu je, že nezreagovaný sulfid se nepřenáší do vodné fáze po extrakci vodným roztokem hydroxidu sodného. Dalším důležitým znakem je, že kyselina m-chlorbenzoová nekrystaluje po přidání methylformiátu k vodnému roztoku, co eliminuje potřebu odfiltrovat kyselinu m-chlorbenzoovou v předcházejícím stupni.

Hodnota pH reakční směsi se může udržovat v rozmezí od 8,0 do 8,6 pomocí statické titrace hydroxidem sodným nebo za použití pufru. Výhodnými pufry jsou hydrogenuhliči-

tan sodný a hydrogenuhličitan draselný.

Velkou předností způsobu podle tohoto vynálezu je, že reakce probíhá v organické fázi methylenchloridu, zatímco kyselina m-chlorbenzoová, vznikající během reakce, přechází do vodné fáze obsahující pufr, v případě, že se pufr použil. Proto takto vznikající omeprazol nepřichází do styku s kyselinou a reakce se může provádět za teploty ležící nad 0 °C.

Podle jednoho provedení tohoto vynálezu se pH vodné fáze hydroxidu sodného udržuje nad hodnotou přibližně 12.

Podle jiného provedení tohoto vynálezu se krystalizace omeprazolu provádí při hodnotě pH nad 9.

Vynález bude dále ilustrován příkladem, který neomezuje vynález.

Příklad provedení vynálezu

16,2 g (0,0492 mol) 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazolu se nechá reagovat s 13,6 g (0,0537 mol) kyseliny m-chlorperoxybenzoové v methylenchloridu působícím jako rozpouštědlo při hodnotě pH 8,6, přičemž tato hodnota pH se udržuje pomocí 5,6 g (0,056 mol) hydrogenuhličitanu draselného, který působí jako pufr. Během přidávání se udržuje teplota asi 0 °C.

Po ukončení reakce se přidá zředěný roztok hydroxidu sodného do hodnoty pH 12 a methylenchloridová fáze se oddělí.

Do vodné fáze se vnese 4,7 g methylformiátu a

udržuje se hodnota pH vyšší než 9. Nato dojde ke krystalizaci omeprazolu. Krystaly se odfiltrují a promyjí vodou a methanolem za teploty zhruba 0 °C. Promyté krystaly se vysuší za sníženého tlaku. Výtěžek činí 15,6 g, co odpovídá 92 % teorie.

1726-91A



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
PŘÍL.
06. VI 91
027169

# PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob zdokonalené syntézy omeprazolu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje stupně reakce 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methylthio]-1H-benzimidazolu (sloučeniny I) s kyselinou m-chlorperoxybenzoovou v methylenchloridovém roztoku za v podstatě konstantní hodnoty pH zhruba od 8,0 do 8,6, extrakce reakční směsi vodným roztokem hydroxidu sodného, oddělení vodné fáze od fáze organické a přidání alkylformiátu k vodné fázi, co má za výsledek krystalizaci omeprazolu.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že kyselina m-chlorperoxybenzoová se používá v množství odpovídajícím 0,7 až 1,4, s výhodou 0,9 až 1,2 molárním ekvivalentům sloučeniny I.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že alkylformiátem je methylformiát.

4. Způsob podle nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hodnota pH reakční směsi se udržuje v rozmezí od 8,0 do 8,6 pomocí statické titrace hydroxidem sodným.

5. Způsob podle nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hodnota pH reakční směsi se udržuje v rozmezí od 8,0 do 8,6 za použití pufru.

6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že pufrem je hydrogenuhličitan sodný nebo hydrogenuhličitan draselný.

7. Způsob podle nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hodnota pH fáze vodného hydroxidu sodného se udržuje nad přibližně 12.

8. Způsob podle některého z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že alkylformiát se přidává v množství odpovídajícím 1,2 až 2,0, s výhodou 1,5 až 1,8 molárním ekvivalentům sloučeniny vzorce I.

9. Způsob podle nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že krystalizace omeprazolu se provádí při hodnotě pH nad 9.