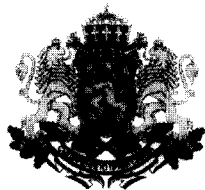


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 97146A
(51) C07D401/12

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 97146 (22) Заявено на 04.12.1992 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <p>(31) 9002043 (32) 07.06.1990 (33) SE</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 101 24.12.1993 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:</p> <p>(62) Разделена заявка от рег. №</p>	<p>(71) Заявител(и): АКТИЕБОЛАГЕТ ASTRA , , , SOEDERTAELJE , SOEDERTAELJE (SE) ; (72) Изобретател(и): BRAENDSTROEM , ARNE E . . , GOETEBORG (SE) ; (74) Представител по индустриална собственост: Валентина Великова Нешева , 1408 София , ул. "Димитър Манов" 20</p> <p>(86) № на PCT заявка: PCT/ SE91/0 / 0402 , 05.06.1991 (87) № и дата на PCT публикация: 91/188 / 95 , 12.12.1991</p>
--	--

(54) УСЪВЪРШЕНСТВУВАН МЕТОД ЗА СИНТЕЗ

(57) 1. Усъвършенстван метод за синтезиране на омепразол, характеризиращ се с това, че 5-метокси-2-[/4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил-/метилтио]-1Н-бензимидазол /състав I/, реагира с m-хлоропероксибензоен а киселина в разтвор от метиленхлорид, като рН се поддържа постоянно 8,0-8,6, реакционната смес се екстрахира с воден разтвор на натриева основа, водната фаза се разделя от органичната фаза и се добавя алкилформиат към водната фаза, при което омепразолът кристализира.

9 претенции , 0

BG 97146A

УСЪВЪРШЕНСТВУВАН МЕТОД ЗА СИНТЕЗ. на производ
на омепразол

Настоящото изобретение се отнася до усъвършенствуван метод за синтезирането на 5-метокси-2-~~(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил/-метил)~~сулфил-1Н-бензимидазол, споменаван под неговото родово наименование омепразол, от край до край, в следващото описание и претенции.

Патент на САЩ А-4,255,431 разкрива един метод за синтезирането на омепразол, обхващащ етапите на протичане на реакция на 5-метокси-2-~~(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил/-метилтио)~~-1Н-бензимидазол, в разтвор от метиленов хлорид със м-хлоропероксибензоена киселина резултираща в образуването на омепразол и м-хлоробензоена киселина. Омепразолът е високо чувствителен към киселини, и реакционната смес трябва да бъде поддържана при ниска температура, за да се избегне остатъчно, извън нормата разпадане в реакционната смес.

Продуктът е създаден чрез филтриращо отделяне на м-хлоробензоената киселина образувана по време на реакцията. Филтратът е разреден с метилен хлорид, извлечен с Na_2CO_3 разтвор, изсушен и изпарен. Резултиращият продукт омепразол е замърсен с изходни материали и странични продукти.

Предмет на настоящето изобретение е създаването на усъвършенствуван метод за синтезирането на омепразол, който метод елемира затрудненията при досега известните методи.

Този предмет, распазата цел е получена съобразно настоящето изобретение, — което се характеризира с етапите на протичане на реакция на 5-метокси-2-~~(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил/-метилтио)~~-1-бензимидазол (по-долу обозначен

Състав I/ със м-хлоропероксибензойна киселина в разтвор от метилен-хлорид, при по същество константно рН от около 8,0 до 8,6; извличане на реакционната смес с водна NaOH; разделяне на водната фаза от органичната фаза; и добавяне на алкилен естер/сол/ на мравчена киселина към водната фаза, резултиращ в кристализация на омепразол.

М-хлоропероксибензойна_та киселина е подходяща за използване в едно количество, възлизащо на 0,7 - 1,4 молярни еквивалента от Състав I, и за предпочитане в количество от порядъка на 0,9 - 1,2 молярни еквивалента.

Съобразно едно изпълнение на изобретението, алкилният естер на мравчената киселина е метилов естер/метилформиат/ или етилов естер, като метиловият естер е за предпочитане.

Алкилният естер на мравчената киселина е подходящ за използване в едно количество, възлизащо на 1,2 - 2,0 молярни еквивалента от Състав I, и за предпочитане, в количество от порядъка на 1,5 - 1,8 молярни еквивалента.

Един съществен отличителен белег на метода съгласно изобретението е, че нереагиращия сулфид не е преминал във водната фаза при екстрактирането с водна NaOH. Друг съществен отличителен белег е, че м-хлоробензойната киселина не кристализира под въздействието на добавката на метилов естер на мравчената киселина към водната фаза, и поради това се елиминира необходимостта от филтриране и отделяне на м-хлоробензойната киселина в един предварителен етап.

Стойността на рН на реакционната смес може да бъде поддържана в границите й от 8,0 - 8,6 с помощта на статично титроване с NaOH или с използването на една буферна смес.

Предпочитани буферни смеси са натриев бикарбонат и калиев бикарбонат.

Едно голямо предимство на метода съгласно изобретението е, че реакцията се осъществява в органичната метилен-хлоридна фаза докато м-хлоробензоената киселина, образувана по време на реакцията, влиза във водната фаза съдържаща буферната смес, в случаите когато е използвана буферна смес. По тази причина, образуваният омепразол не стои в контакт с киселината и реакцията може да бъде осъществена при температура над 0° .

Съобразно едно изпълнение на изобретението, рН на водната фаза на NaOH е държана над около 12.

Съобразно едно друго изпълнение на изобретението, кристализацията на омепразола е осъществявана при рН над 9.

По-нататък, изобретението ще бъде илюстрирано по-долу с един не-ограничителен пример.

ПРИМЕР:

5-метокси-2-/(4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)-метилтио/-1H-бензимидазол /16,2г; 0,0492 мола/ влиза в реакция с м-хлорпероксибензоена киселина / 13,6г; 0,0537 мола/ в CH_2Cl_2 действащ като разтворител при едно рН от порядъка на 8,6, което е поддържано от присъствието на KHCO_3 / 5,6г; 0,056 мола/ действащ като буферна смес. Температурата е поддържана от порядъка на 0° , по време на добавката/присадката/

Разредена NaOH се добавя към рН над 12 и фазата CH_2Cl_2 се отделя.

Метилният естер на мравчената киселина / 4,7г / матоварва водната фаза / е за сметка на водната фаза/ и рН е

държана над 9, при което омепразола кристализира. Кристалите биват филтрирани и изведени, и промити с вода и метанол при температура от около 0°. Измитите кристали биват подложени на изсушаване под вакуум. Производителност: 15,6г /92% /.

ПРЕТЕНЦИИ:

1. Усъвършенствуван метод за синтезирането на омепразол, характеризиращ се с етапна протичане на реакция на 5-метокси-2-((4-метокси-3,5-диметил-2-пиридинил)-метилтио)-1H-бензимидазол / Състав I /, със м-хлоропероксибензоена киселина, във един разтвор от метилеиов хлорид, при по същество постоянен рН в порядъка от около 8,0 до 8,6; екстрахиране на реакционната смес с водната NaOH; сапариране на водната фаза от органичната фаза; и добавяне на алкилен естер на мравчена киселина към водната фаза, резултиращо в кристализацията на омепразола.

2. Метод съобразно претенция 1, характеризиращ се с това, че м-хлоропероксибензоената киселина е употребявана в едно количество от порядъка на 0,7 - 1,4, за предпочитане, 0,9 - 1,2 молни еквиваленти на Състав I.

3. Метод съгласно претенции 1 или 2, характеризиращ се с това, че алкилният естер на мравчената киселина е метилол естер.

4. Метод съгласно претенции от 1 до 3, характеризиращ се с това, че рН на реакционната смес е поддържан в неговите граници от 8,0 - 8,6 с помощта на статичното титроване на рН със NaOH.

5. Метод съгласно претенции от 1 до 4, характеризиращ се с това, че рН на реакционната смес е поддържан в неговите граници от 8,0 - 8,6 с помощта на статичното титроване на рН със NaOH.

вите граници от порядъка на 8,0 - 8,6, с употребата на буферна смес.

6. Метод съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че буферната смес е натриев бикарбонат или калиев бикарбонат.

7. Метод съгласно претенции от 1 до 6, характеризиращ се с това, че киселинността рН на водната NaOH фаза е поддържана над около 12.

8. Метод съгласно претенции от 1 до 7, характеризиращ се с това, че алкиловият естер на мравчената киселина е добавян в едно количество от около 1,2 - 2,0, за предпочитане, 1,5 - 1,8, молярни еквиваленти на Състав I.

9. Метод съгласно претенции от 1 до 8, характеризиращ се с това, че кристализацията на омегразела е извършвана при рН над 9.