

Винахід відноситься до нового способу приготування 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил] сулфініл]-1Н-бензimidазолу, відомого під загальною назвою як омепразол. Крім того, винахід також відноситься до виробництва фармацевтичного препарату на його основі і його використання у медицині.

Сполука 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил] сулфініл]-1Н-бензimidазолу, відомого під загальною назвою як омепразол, є інгібітором протонного насоса, тобто ефективним засобом для зменшення секреції шлункової кислоти, і є корисним в якості антивиразкового засобу. У більш загальному розумінні, омепразол може бути використаний для лікування захворювань, що пов'язані з шлунковою кислотністю, у ссавців і особливо у людини.

Омепразол і терапевтично прийнятні солі його описані у EP 5 129.В цьому патенті також описаний спосіб приготування омепразолу і інших структурно споріднених заміщених бензimidазолів.

У патент US 5 386 032 описується удосконалений спосіб синтезу омепразолу. Цей спосіб включає операцію окиснення і кінцевої обробки омепразолу. При операції окиснення утилізується m-хлорпероксибензонова кислота у розчинній системі, яка містить органічний розчинник і водну фазу з постійною рН. Кінцева обробка включає екстракцію і осадження омепразолу додаванням алкілформіату до водної фази.

Інший альтернативний спосіб виготовлення омепразолу описаний у патенті US 5 391 752. В цьому способі використовують монопероксифталат магнію в якості окисника.

Омепразол є сульфоксидом і хіральною сполукою з атомом сірки в стереогенному центрі. Таким чином омепразол є рацемічною сумішшю його двох одиничних енантіомерів, R і S-енантіомери омепразолу. Енантіоселективний процес синтезу одиничних онантіомерів омепразолу описаний у W096/02535. При асиметричному окисненні використовують хіральний титановий комплекс для зменшення хіральності.

Таким чином є необхідність у новому зручному і більш ефективному способі виробництва рацемічного омепразолу.

Метою винаходу є створення нового способу отримання омепразолу. За винаходом 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил]тіо]-1Н-бензimidазол окиснюють до омепразолу в органічному розчиннику з окисником у присутності титанового комплексу, і факультативно, у присутності основи. Винахід відрізняється тим, що омепразол осаджують з реакційної суміші. Після цього омепразол, по суті вільний від солей титану, можливо легко відфільтрувати з реакційної суміші і таким чином позбавитися зайвих втрат часу на операції, так як кінцева обробка включає екстракцію. Таке осадження омепразолу з реакційної суміші є несподіваним, так як відповідні одиничні енантіомери не осаджують з реакційної суміші, якщо використовують подібні умови реакції.

Таке осадження омепразолу з реакційної суміші є перевагою і винахід є першим описаним способом приготування омепразолу, в якому немає операції екстрагування. Осадження омепразолу дає декілька наступних переваг. Омепразол є чутливим до кислот і переокиснення, а саме окиснення від сульфоксиду до сульфону. Але, так як обидві ці реакції мають місце у розчиненій фазі, то вони обидві стримуються тим фактом, що омепразол осаджується з реакційної суміші. Таке осадження омепразолу також стримує інші потенційні побічні реакції, наприклад, тепловий розпад омепразолу.

Титановий комплекс, прийнятний для каталізу процесу згідно винаходу, отримують з ліганду і титанової(IV) сполуки, переважно з алкоксиду титану (IV), і факультативно, у присутності додаткової води. Особливо переважним алкоксидом титану (IV) є титан (IV) ізопропоксид чи пропоксид. Кількість титанового комплексу, що використовують у винаході, не є критичною. Кількість, що менша за приблизно 0,50 еквівалентів, у пропорції до сульфиду, є переважною і особливо переважною є кількість у 0,05-0,30 еквівалентів. Але, можливо також використовувати менше ніж 0,05 еквівалентів, а більш низька, ніж 0,05 еквівалентів, границя дається тільки для цілей маніпулювання.

Ліганд, що використовують для виробництва титанового комплексу може бути чи ахіральним чи хіральним лігандом, останній є переважним. Корисними лігандами є спирти, такі як діоли, переважно віціналдіоли. Діол може бути розгалуженим чи не розгалуженим алкілдіолом чи ароматичним діолом. Переважними діолами є естери тартарової кислоти, наприклад, етилові естери.

Титановий комплекс також може бути отриманий реакцією тетраклориду титану з прийнятним лігандом у присутності основи.

Крім того, винахід відрізняється тим, що використовують ахіральний ліганд чи суміш стереоізомерів, наприклад, суміш енантіомерів, хірального ліганду. Всі суміші, включаючи рацемічні суміші, входять в границі винаходу.

Для отримання титанового комплексу переважно використовують рацемічні суміші хіральних лігандів.

Окисник, що використовують, не є вирішальним і може бути вибраний під умови реакції і обладнання, що використовують. Прикладами таких окисників є пероксиди, наприклад, m-хлорпероксибензолова кислота, і пероксиди, наприклад, гідропероксид кумолу, гідропероксид терт-бутилу і пероксид водню, але вони не обмежують границі винаходу. Однією з переваг винаходу є те, що може бути використане менше реактивів і менше корозійних окисників для отримання омепразолу у порівнянні з відомими способами. Кількість окисника за винаходом переважно приблизно один еквівалент, наприклад, 0,9-1,05 еквівалентів, по відношенню до сульфиду.

Переважно, як окисник використовують гідропероксид кумолу чи гідропероксид терт-бутилу.

Згідно ще одного аспекту винаходу окиснення проводять у присутності основи, наприклад, 0,05-1,0 еквівалентів, переважно 0,15-0,3 еквівалентів. Факультативно, окиснення може бути проведено у відсутності основи.

Основа може бути неорганічною чи органічною. Органічні основи є переважними і особливо прийнятними основами є аміни, переважно триетиламін чи N,N-діізопропілетиламін. Кількість основи, що

додається до реакційної суміші не є вирішальною.

Окиснення переважно проводять в органічному розчиннику при кімнатній температурі чи вище, наприклад, між 10-60°C. Прийнятними органічними розчинниками є, наприклад, толуол, етилацетат і їм подібні. Толуол є переважним розчинником.

Порядок в якому реагенти, а саме титанова сполука, ліганд, основа, розчинник, вода і 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил]тіо]-1Н-бензimidазол, завантажують у судину, де проводять реакцію, не має значення і повинен бути пристосований до обладнання, що використовується. Але краще, щоб всі реагенти завантажувалися у судину перед додаванням окисника.

Приготування титанового комплексу може відбуватися при кімнатній чи більшій температурі, і/чи на протязі продовженого часу приготування, і у присутності чи відсутності 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил]тіо]-1Н-бензimidазолу.

За одним з аспектів винаходу титановий комплекс приготують у присутності 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил]тіо]-1Н-бензimidазолу.

Перевагою винаходу є те, що омепразол осаджується з реакційної суміші без одночасного осадження титанових солей. Завдяки такому осадженню омепразол може бути легко відокремлений від реакційної суміші фільтрацією чи центрифугуванням і таким чином можна уникнути будь-яких витрат часу на кінцеву процедуру.

Спосіб за винаходом можливо також використовувати для виробництва не тільки омепразолу, але також і інших заміщених сульфінілгетероциклічних відомих сполук, наприклад, сполук під загальними назвами ланзопразол, пантопразол, лемінопразол і рабепразол.

Наступний приклад ілюструє винахід, але не обмежує його границі, визначені формулою винаходу.

Приклад

5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)метил]тіо]-1Н-бензimidазол (15,4г, 46,7ммол) розчинили у толуолі (70мл). Розчин нагріли до 50°C і додали воду (0,030мл). До отриманої суміші додали діетил(D,L)-тарtrat (2,02г, 9,78ммол) у толуолі (8мл) і титан(IV)ізопропоксид (1,33г, 4,68ммол). Суміш охолодили до 30°C і додали діізопропілетиламін (0,962г, 7,44ммол) з наступним додаванням гідропероксид кумолу (8,21г, 53,9ммол). Суміш перемували при 30°C на протязі 5годин і осаджений продукт відфільтрували і промили толуолом (12мл). Вихід склав: 13,1г (81%).