



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 56179

(13) C2

(51) 7 C07D401/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ОМЕПРАЗОЛУ

1

(21) 99031237  
(22) 08 09 1997  
(24) 15 05 2003  
(86) PCT/SK97/00008, 08 09 1997  
(31) PV 1155-96  
(32) 09 09 1996  
(33) SK  
(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р.  
(72) Шаховські Вендель, SK, Оремус Владімір, SK, Хелієва Катерина, SK, Златойдські Павол, SK, Гатнар Одрей, SK, Вагра Іван, SK, Штальмах Вольдемар, SK, Ежек Ладіслав, SK  
(73) СЛОВАКОФАРМА, А С, SK  
(56) EP 0 533 264, A1, 1993  
EP 0 298 440, A1, 1989  
WO 91 18895, 1991  
EP 0 302 720, A1, 1989  
(57) 1 Спосіб одержання омепразолу, який відрізняється тим, що реакцію 5-метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)-метилтіо]-1Н-бензімідазолу з пероксицтовою кислотою здійснюють у двофазному середовищі води з хлорованим органічним розчинником, з лужним рН з

2

подальшим відділенням водної та органічної фаз після реакції та виділенням омепразолу із органічної фази

2 Спосіб згідно з п. 1, який відрізняється тим, що для 5-метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)-метилтіо]-1Н-бензімідазолу використовують 0,8-2,0 молярних еквівалентів пероксицтової кислоти, причому перевагу надають 0,9 - 1,1 молярному еквіваленту

3 Спосіб згідно з будь-яким з пп. 1 та 2, який відрізняється тим, що рН реакційної суміші підтримують на рівні 7,1 - 9,5, причому перевагу надають рН 8,0 - 8,5

4 Спосіб згідно з будь-яким з пп. 1-3, який відрізняється тим, що температуру реакційної суміші підтримують на рівні 0°C - 25°C, причому перевагу надають температурі в діапазоні 1°C - 5°C

5 Спосіб згідно з будь-яким з пп. 1-4, який відрізняється тим, що як хлорований органічний розчинник використовують дихлорометан, хлороформ або дихлороетан, причому перевагу надають дихлорометану

Даний винахід стосується способу одержання фармацевтичної речовини 5-метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)-сульфініл]-метил[сульфініл]-1Н-бензімідазолу, яка відома під загальною назвою омепразол

Згідно із шведським патентом SE 4231 омепразол одержують шляхом окислення 5-метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)-метилтіо]-1Н-бензімідазолу (який далі в описі позначається як сполука I) за допомогою m-хлоропероксибензойної кислоти

В заявці PCT, опублікованій під номером WO 91/18895, описаний удосконалений спосіб одержання омепразолу шляхом окислення сполуки I за допомогою тієї ж m-хлоропероксибензойної кислоти але у лужному середовищі

В інших патентах також описане одержання омепразолу шляхом окислення сполуки I за допомогою різних окисників

В Європейському патенті EP 484 265 описане одержання омепразолу шляхом окислення сполуки I за допомогою пероксиду водню у присутності солей молібдену, які використовуються як каталізатори

В Європейському патенті EP 302 720 описане одержання омепразолу шляхом окислення сполуки I за допомогою пероксиду водню та ванадієвих каталізаторів. У патенті Великої Британії GB 2 239 453 описане одержання омепразолу шляхом фотохімічного окислення сполуки I

Іншим способом одержання омепразолу, який описаний в Європейському патенті EP 533 264, є окислення сполуки I за допомогою пероксифталату магнію та окислення за допомогою йодозобензолу та йодозотолуолу, описане в патенті Іспанії ES 539 793. В патенті Іспанії ES 543 816 описане одержання омепразолу шляхом окислення сполуки I за допомогою порошкової m-

(13) C2

(11) 56179

(19) UA

хлоропероксибензойної кислоти

Недоліки зазначених способів полягають у тому, що одержаний омепазол забруднений вихідною речовиною і містить багато побічних продуктів, які з'явилися під час реакцій, включаючи, зокрема, 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридиніл)-метил]сульфоніл]-1Н-бензімідазол як продукт, одержаний після окислення омепазолу

Для здійснення зазначених вище способів використовують відносно дорогі окисні реагенти

Можливе використання пероксицтової кислоти для одержання сполук такого типу наводиться лише взагалі разом з багатьма іншими окисними речовинами (дивися, наприклад, Houben-Weyl Vol E11/Part 1, p 702 - 752, EP 533 264, EP 298 440, )

Найчастіше описуваним окисним реагентом для одержання омепазолу із сполуки I є m-хлоропероксибензойна кислота

Ціллю даного винаходу є використання пероксицтової кислоти у якості окисної речовини під час одержання омепазолу із сполуки I. Несподівано ми виявили, що використання пероксицтової кислоти як окисної речовини замість m-хлоропероксибензойної кислоти для одержання омепазолу дозволяє одержати напівфабрикат непередбаченої високої чистоти. Практично, продукт не забруднений сульфоновим включенням, 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридиніл)-метил]сульфоніл]-1Н-бензімідазолом, яке важко усунути, як у випадку з одержанням омепазолу за допомогою m-хлоропероксибензойної кислоти

Ціллю даного винаходу є створення способу одержання омепазолу, для здійснення якого використовують дуже дешеву окисну речовину. Крім того, пропонується такий спосіб одержання омепазолу, під час здійснення якого не утворюються ні токсичні компоненти, ні компоненти, що потребують дорогого усунення, як у випадку з іншими окисними реагентами, описаними у зв'язку з одержанням омепазолу (наприклад m-хлоропероксибензойної кислоти, молібденового та ванадієвого каталізаторів, пероксифталату магнію, йодозобензолу та йодозотолуолу)

Коли реакція закінчена, омепазол просто виділяють із органічної фази, а оцтова кислота, яка утворилася із окисної речовини, залишається у водній фазі і усувається у дуже простий та дешевий спосіб

Зазначені недоліки відомих способів усуваються за допомогою способу одержання омепазолу згідно з винаходом, який включає реакцію 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридиніл)-метилтіо]-1Н-бензімідазолу (сполука I) з пероксицтовою кислотою у двофазному середовищі води та хлорованого органічного розчинника, з лужним рН, з подальшим відділенням водної та органічної фаз після реакції та виділенням омепазолу із органічної фази

Для сполуки I пероксицтову кислоту використовують у кількості 0,8 - 2,0 молярних еквівалента, здебільшого у кількості 0,9 - 1,1 молярного еквівалента

рН реакційної суміші під час реакції підтримують на рівні 7,1 - 9,5. Однак найкраще реакція проходить при рН 8,0 - 8,5

Температуру реакційної суміші під час реакції підтримують на рівні 0°C - 25°C, найкращим діапазоном температур є 1°C - 5°C

У якості хлорованого органічного розчинника може використовуватися дихлорометан, хлороформ або дихлоретан, причому перевага надається дихлорометану

Після закінчення реакції органічна та водяна фази відділяються і із органічної фази виділяють омепазол

Перевага способу згідно з винаходом полягає у тому, що для окислення використовують дуже дешеву пероксицтову кислоту. Інша перевага способу згідно з винаходом полягає у тому, що омепазол виділяють із органічної фази після закінчення реакції, а оцтова кислота, яка утворилася під час реакції із пероксицтовою кислотою, залишається у водній фазі. Ця відпрацьована водна фаза не містить ніяких токсичних компонентів і може бути усунена у легкий та дешевий спосіб

Основна перевага способу згідно з винаходом полягає у тому, що одержаний омепазол має високу чистоту, не містить вихідної речовини, а також сульфонового включення, 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридиніл)-метил]сульфоніл]-1Н-бензімідазол, яке важко усунути

Далі винахід додатково ілюструється практичними варіантами застосування, які не обмежують його

Приклади здійснення винаходу

Приклад № 1

3,29г (0,01 моль) 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридиніл)-метилтіо]-1Н-бензімідазолу розчиняють в 50мл дихлорометану та регулюють рН до 8,0 - 8,5 шляхом додавання водного розчину карбонату натрію. Потім при температурі реакційної суміші 0°C - 5°C по краплям додають 3,46г (0,01 моль) пероксицтової кислоти, а рН 8,0 - 8,5 підтримують шляхом додавання водного розчину карбонату натрію. Реакційну суміш перемішують протягом 120 хвилин. Після цього відділяють та промивають водою та соляним розчином шар дихлорометану, висушують за допомогою сульфату натрію і піддають загущенню у вакуумному випарнику поки шар не стане сухим

Вихід омепазолу становить 3,27г (94,8%)

Приклад № 2

3,29г (0,01 моль) 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридиніл)-метилтіо]-1Н-бензімідазолу розчиняють в 50мл хлороформу та регулюють рН до 7,1 - 7,6 шляхом додавання водного розчину карбонату натрію. Потім при температурі реакційної суміші 20°C - 25°C по краплям додають 2,76г (0,008 моль) пероксицтової кислоти, а рН 7,1 - 7,6 підтримують шляхом додавання водного розчину карбонату натрію. Реакційну суміш перемішують протягом 120 хвилин. Після цього відділяють та промивають водою і соляним розчином шар хлороформу, висушують за допомогою сульфату натрію та піддають загущенню у вакуумному випарнику до тих пір, поки шар не стане сухим

Вихід омепазолу становить 2,58г (74,8%)

Приклад № 3

3,29г (0,01 моль) 5-метокси-2-[[[4-метокси-3,5-диметил-2-пиридиніл)-метилтіо]-1Н-бензімідазолу

розчиняють в 50мл дихлороетану та регулюють рН до 9,0 - 9,5 шляхом додавання водного розчину карбонату натрію. Потім при температурі реакційної сполуки 5°C - 10°C по краплям додають 6,92г (0,02 моль) пероксиоцтової кислоти, а рН 9,0 - 9,5 підтримують шляхом додавання водного розчину карбонату натрію. Реакційну суміш перемішують протягом 120 хвилин. Після цього відділяють та промивають водою і соляним розчином шар дихлороетану, висушують за допомогою сульфату натрію та піддають загущенню у вакуумному випарнику до тих пір, поки шар не стане сухим.

Вихід омепразолу становить 2,76г (80,1%)

Приклад № 4

3,29г (0,01 моль) 5-метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметил-2-піридиніл)-метилтію]-1Н-бензімідазолу

розчиняють в 50мл дихлорометану та регулюють рН до 8,0 - 8,5 шляхом додавання водного розчину карбонату натрію. Потім при температурі реакційної суміші 10°C - 15°C по краплям додають 3,81г (0,011 моль) пероксиоцтової кислоти, а рН 8,0 - 8,5 підтримують шляхом додавання водного розчину карбонату натрію. Реакційну суміш перемішують протягом 120 хвилин. Після цього відділяють та промивають водою і соляним розчином шар дихлорометану, висушують за допомогою сульфату натрію та піддають загущенню у вакуумному випарнику до тих пір, поки він не стане сухим.

Вихід омепразолу становить 3,15г (90,2%)

Омепразол використовується у фармацевтичній промисловості як фармацевтична речовина для лікування людини.