

Е. Е. Шалыгина, А. В. Смирнов, М. В. Дорогов

Сравнительный анализ известных методов синтеза омепразола – фармацевтической субстанции, используемой в производстве антисекреторных противоязвенных препаратов

Работа выполнена в рамках договора № 13.G25.31.0079 с Минобрнауки России по развитию кооперации российских высших учебных заведений и организаций, реализующих комплексные проекты по созданию высокотехнологичного производства в соответствии с Постановлением Правительства России № 218 от 9 апреля 2010 года.

С целью внедрения производства дженериков на территории России проведен сравнительный анализ известных методов синтеза омепразола – активной фармацевтической субстанции, используемой как лекарственное средство, угнетающее секрецию желудочной кислоты и применяемое в лечении язв желудка и синдрома Золлингера – Эллисона.

Ключевые слова: омепразол, субстанция, дженерик, метод синтеза, окисление, алкилирование, 5-метокси-2-меркаптобензимидазол, сульфиды, сульфоксиды, перекись водорода, *m*-хлорпербензойная кислота, надуксусная кислота.

E. E. Shalygina, A. V. Smirnov, M. V. Dorogov

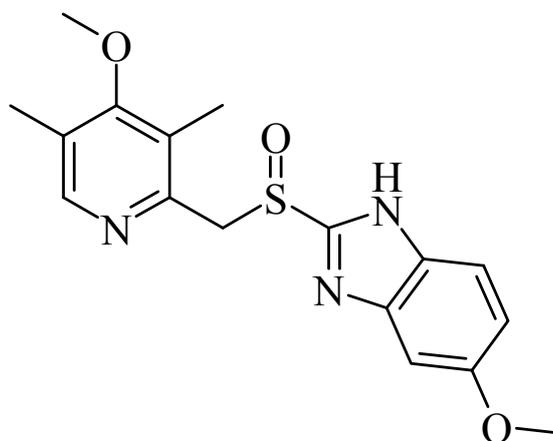
A Comparative Analysis of Known Methods of Omeprazole Synthesis - a Pharmaceutical Substance Used in Gastroesophageal Reflux Disease Prepare Production

With the purpose to introduce the generic drug manufacture in the Russian Federation the comparative analysis of known methods of the omeprazole synthesis is done.

Keywords: omeprazole, a substance, a generic drug, a method of synthesis, oxidation, alkylation, 5-methoxy-2-mercaptobenzimidazole, sulfides, sulfoxides, hydrogen peroxide, *m*-chloroperbenzoic acid, peroxyacetic acid.

В настоящее время в России утверждена Стратегия развития фармацевтической промышленности на период до 2020 года, целью которой является стимулирование организации производства активных фармацевтических субстанций (далее – АФС) для лекарственных средств на территории Российской Федерации.

В связи с этим актуальной задачей является разработка технологий производства импортозамещающих АФС. Одной из таких АФС, принятой нами к разработке, является Омепразол – препарат, понижающий секрецию желез желудка [1].



АФС (RS)-6-Метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метил-сульфинил]-1H-бензо-[D]-имидазол – ОМЕПРАЗОЛ

© Шалыгина Е. Е., Смирнов А. В., Дорогов М. В., 2012

Омепразол – антисекреторное противоязвенное средство. Комбинированный препарат, регулирующий моторную функцию ЖКТ и ингибирующий секрецию соляной кислоты. Омепразол оказывает бактерицидный эффект на *Helicobacter pylori*. Эрадикация *H. pylori* при одновременном применении омепразола и антибиотиков позволяет быстро купировать симптомы заболевания, достичь высокой степени заживления поврежденной слизистой и стойкой длительной ремис-

сии и уменьшить вероятность развития кровотечения из ЖКТ, что, в свою очередь, ускоряет заживление язв.

Омепразол **2** и его лекарственную форму, представляющую собой натриевую соль **2'**, получают окислением 5-метокси-2-(4-метокси-3,5-диметил-пиримидин-2-илметилсульфанил)-1Н-1,3-бензимидазола **1** до сульфоксида **2** с последующим переводом в натриевое производное **2'** (Схема 1).

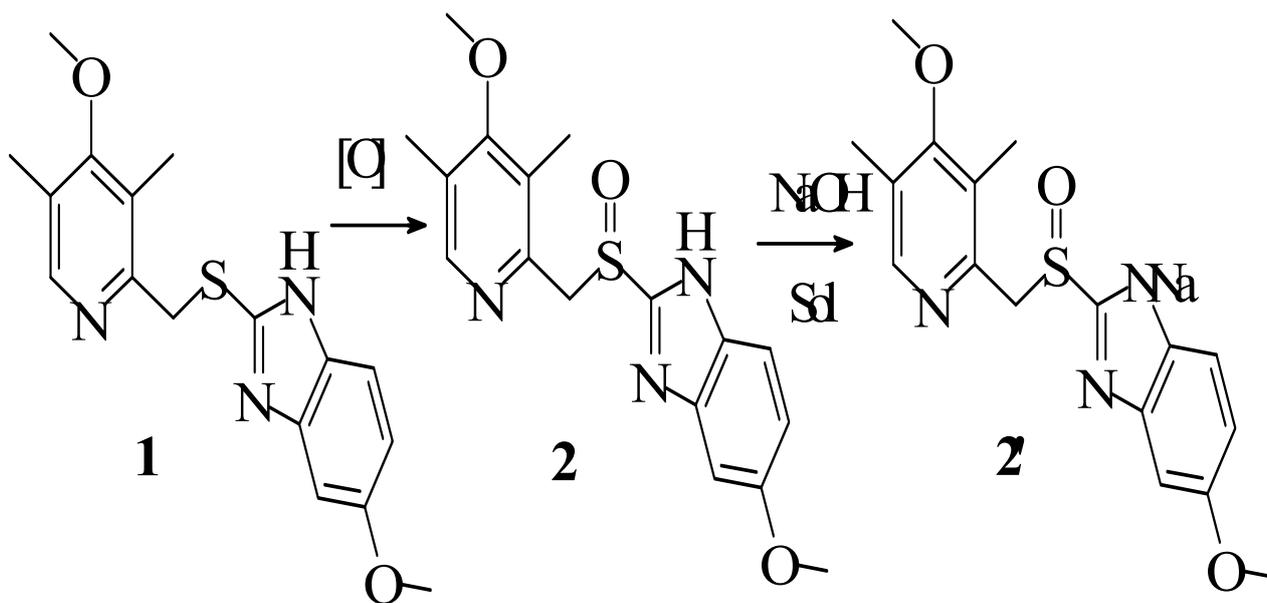


Схема 1

Анализ литературы показал, что для окисления в Омепразол **2** могут быть использованы самые разнообразные окислители: *m*-хлорпербензойная (*m*-PCBA) или надуксусная кислоты, перекись водорода, *трет*-бутилгидропероксид, оксон, гипохлориты. Рассмотрим подробнее каждый из них.

Окисление *m*-PCBA широко применимо в лабораторной практике, однако ввиду относительной дороговизны и значительных количеств образующейся *m*-хлорбензойной кислоты этот метод не удобен для промышленных синтезов. В полумикроколичествах окисление осуществляют в этилацетате [2], дихлорметане [3] при температурах 0–5 °С, при этом Омепразол **2** получается с выходом 75–80 %. Проведение окисления надуксусной кислотой описано в [4] в этилацетате при -25 °С в течение 30 мин. с получением субстанции **2** с выходом 80 %.

Наиболее подходящим и недорогим окислителем является перекись водорода. Согласно литера-

турным данным, при окислении сульфида **1** перекисью водорода в качестве катализатора могут быть использованы различные производные молибдена, ванадия, вольфрама. Ацетилацетонат молибдена [5] используют при температурах 0–5 °С с 30–35 %-ной перекисью водорода, в качестве растворителя применяют метанол, время реакции 3 ч. Такой способ дает целевой сульфоксид **2** с выходами около 90 %. Использование ванадиевых катализаторов приводит к получению целевого продукта с выходом лишь 32 % в случае ацетилацетоната оксиданадия [6].

В [7] в качестве катализатора применяют дигидрат вольфрамата натрия $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, который растворяют непосредственно в 10 %-ной перекиси водорода перед добавлением к раствору субстрата в смеси метанол – 10 %-ный раствор гидроксида натрия. Реакцию ведут в течение 40 мин. при комнатной температуре. Выход целевого продукта 88 %. При замене гидроксида натрия на эквивалентное

количество карбоната натрия выход удается поднять до 91 %.

В патенте [6] окисление в Омепразол *трет*-бутилгидропероксидом катализируют ацетилацетонатом оксиванадия, реакцию ведут в смеси 2-пропанол-вода. Заявленный 94 %-ный выход при использовании системы вода-толуол падает до 75 %. Также в качестве катализатора применяется оксид ванадия (IV) или ванадат натрия, однако выход составляет менее 50 %. Возможно проведение окисления *трет*-бутилгидропероксидом на ацетилацетонате оксиванадия в этаноле при комнатной температуре в течение 3 ч с выходом 80 % [8].

Окисление оксоном (моноперсульфатом натрия) в среде этанола в присутствии гидрокарбоната натрия и тетрабутиламмонийбромида в течение 2 ч при температуре 0–5 °С идет с выходом 50 % [6].

Окисление гипохлоритом натрия описано в патенте [9] в межфазных условиях (вода-дихлорметан) при температуре –5–0 °С, выход реакции 87 %.

Наиболее предпочтительным является проведение окисления перекисью водорода или *трет*-бутилгидропероксидом, дающее наибольшие выходы и менее затратное.

В лекарственной форме Омепразол используется в виде натриевой соли **2'**, что обусловлено нестабильностью Омепразола **2** в несольевой форме. запатентовано множество способов синтеза натриевого производного **2'**.

В патенте [10] используется смесь 12 %-ного раствора гидроксида натрия в метаноле и 2-пропанол. При соотношении растворитель:**2** = 11:1 образование соли происходит за 2 ч при комнатной температуре. После фильтрации и промывки получают продукт **2'** с выходом 92 %.

В подобной методике [11] вместо метанола используют концентрированную водную натриевую щелочь в 2-пропанол, время реакции при кипячении смеси 30 мин., выход 84 %.

По другой методике натриевую соль готовят в ТГФ [12] при соотношении Омепразол:ТГФ = 1:4, к смеси добавляют эквивалентное количество гидроксида натрия в виде 35 %-ного раствора в воде. Продукт высаживают добавлением 10-кратного по отношению к Омепразолу **2** количества этилацетата (заявленный выход – 97 %). В этом же патенте приводится процедура с использованием дихлорметана для синтеза соли и кристаллизацией продукта при разбавлении реакци-

онной массы метилэтилкетон. Выход в реакции 95 %. При использовании ацетонитрила – выход 96 %, при соотношении растворитель:Омепразол при кристаллизации – 1:7. Также для получения соли может быть использован этанол [13].

Исходный сульфид **1** может быть синтезирован из 5-метокси-2-меркаптобензимидазола несколькими путями, как показано на Схеме 2.

Ключевым моментом в данных схемах является алкилирование по атому серы меркаптобензимидазола **3** различными 4-замещенными 2-(хлорметил)-3,5-диметилпиридинами **4а-в**. Согласно литературным данным алкилирование протекает легко и с хорошими выходами: 90–97 % для 4-хлор-**4а** [14], 82–91 % для нитро-**4в** [4], 80–92 % для метоксизамещенного аналога **4б** [15].

В качестве растворителя используется вода, водно-этанольные и водно-метанольные смеси, системы толуол-вода, дихлорметан-вода. В качестве акцептора хлороводорода применяют гидроксид натрия. Реакцию ведут при температурах от комнатной до 45–50 °С, в некоторых случаях используют кипячение.

Замещение хлора в продукте **2а** [16] и нитрогруппы в **4в** [4] проводят с помощью метоксида натрия в метаноле, в некоторых случаях в присутствии хлористого магния, поташа, бензилтриэтиламмонийбромида.

Следует отметить, что 4-метокси-2-(хлорметил)-3,5-диметилпиридин **4б** является коммерчески доступным и относительно недорогим реагентом и промышленную схему синтеза целесообразно вести, начиная с него.

Интермедиаты **4а-в** могут быть синтезированы из 2,3,5-триметил-пиридина **5** в соответствии со Схемой 3.

Окисление до *N*-оксида **6** может быть проведено с помощью *m*-хлорпербензойной кислоты [17] в дихлорметане или перекисью водорода в уксусной кислоте [18], а также при катализе производными рения [19] с выходами 85–90 %. *N*-Оксид **6** нитруется далее смесью азотной и серной кислот в нитропроизводное **7** [17] с 95–97 %-ным выходом. Нитрогруппа может быть заменена на хлор с последующей перегруппировкой в 2-оксиметилпроизводное **11** или сразу перегруппирована в **9** [10]. Хлор в 4-хлор-2-(оксиметил)-3,5-диметилпиридине **12** может быть замещен на метоксигруппу [20]. Соединения **4а-в** получают обработкой соответствующих полупродуктов тионилхлоридом [15].

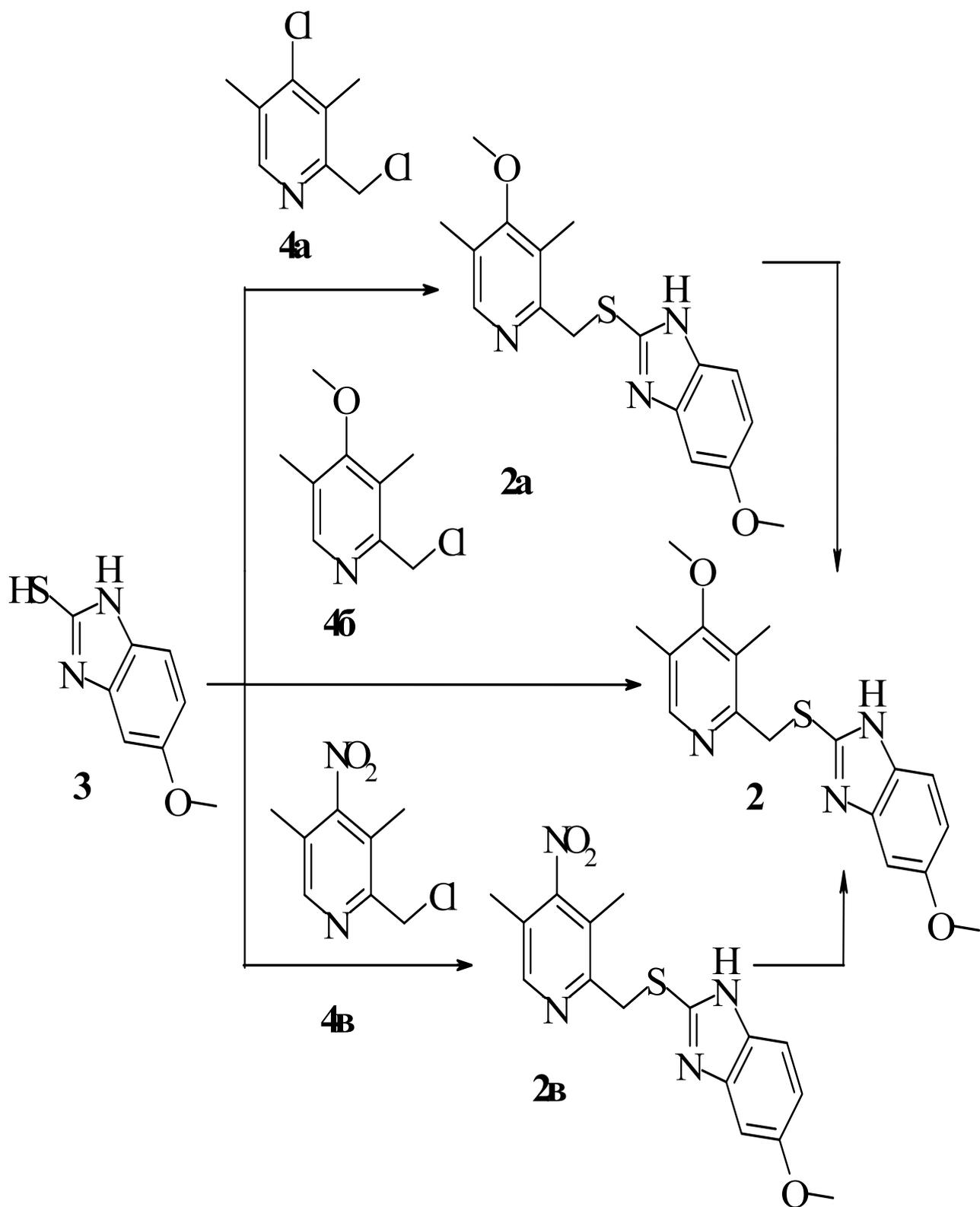


Схема 2

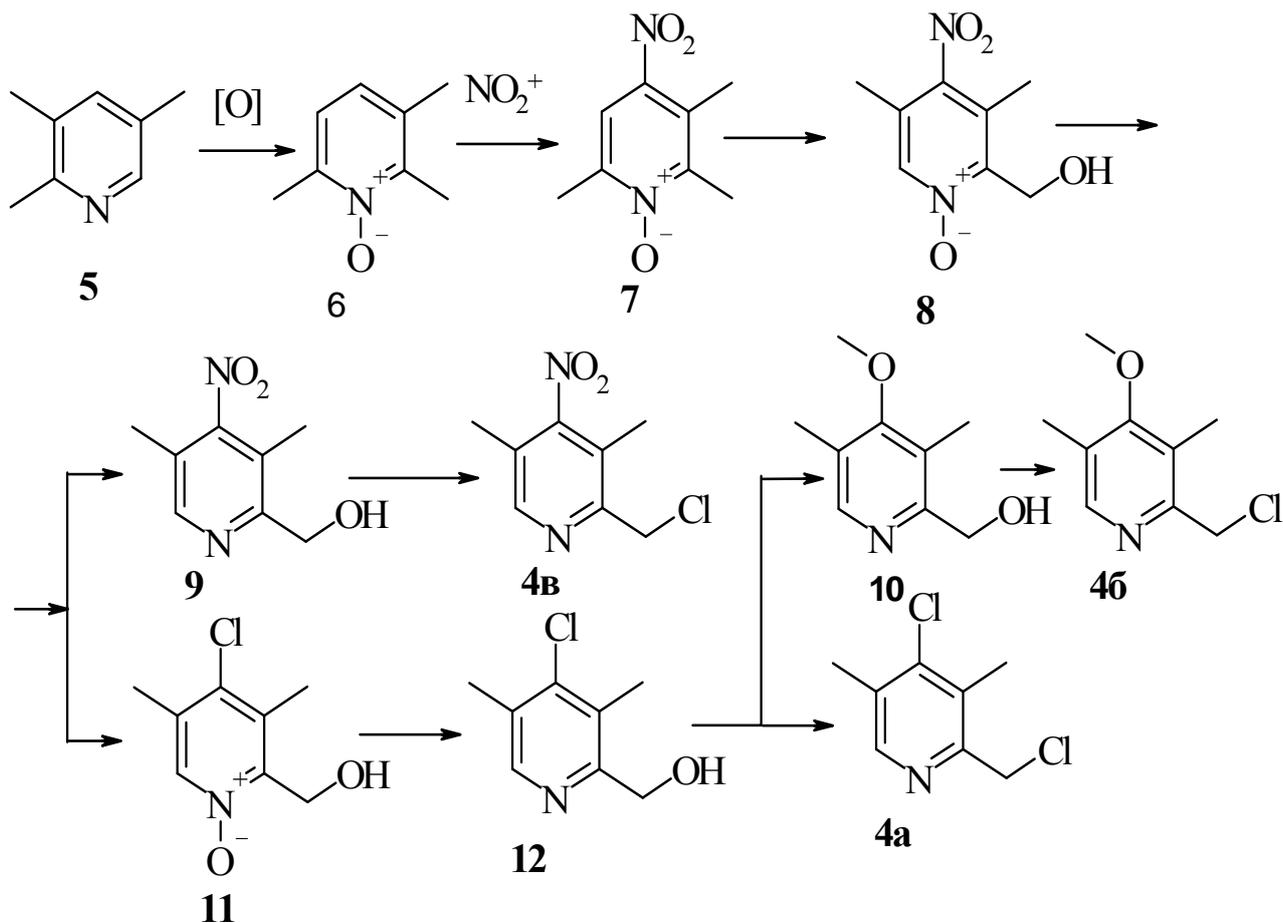


Схема 3

Библиографический список

1. <http://www.reles.ru/cat/drugs/Omeprazole/>
2. Патент № US6268502. Process of synthesis of 5-methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl-1h-benzimidazole / Hafner M.N., Jereb D.; LEK TOVARNA FARMACEVTSKIH – Publication date: 31.07.2001 – 3 p.
3. Патент № US2007287839. Novel process for the preparation of esomeprazole and salts thereof / Wang F., Montemayor L. K., Che D. *et al*; Apotex Pharmachem Inc. – Publication date: 13.12.2007. – 10 p.
4. Patent EP1085019. Omeprazole synthesis / Hamied Y. K. D., Kankan R. N., Rao D. R.; Cipla Limited – Publication date: 21.03.2001. – 13 p.
5. Патент № US2006128964. Method For Preparing 2- (2-Pyridylmethylsulphanyl) Benzimidazoles / Chen C.-H.; Syn-Tech Chem and Pharm Co., Ltd. – Publication date: 15.06.2006. – 5 p.
6. Патент № WO02062786. Processes For The Production Of Substituted 2-(2-Pyridylmethyl) Sulfinyl-1h-Benzimidazoles / Avrutov I., Mendelovici M.; TEVA PHARMACEUTICAL USA. INC. – Publication date: 15.08.2002. – 21 p.
7. Патент № US2009005570. Method for preparing 2-(2-pyridinylmethylsulfinyl) benzimidazoles / Fan C.-T.; Syn-Tech Chem. and Pharm. Co., Ltd. – Publication date: 01.01.2009. – 6 p.
8. Патент № US2004138466. Processes for the production of substituted 2-(2-pyridylmethyl) sulfinyl-1H-benzimidazoles / Avrutov I.; Mendelovici M., Finkelstein N. – Publication date: 14.07.2004. – 8 p.
9. Патент № WO2004063188. Paharmaceutical Process And Compounds Prepared Thereby / Kankan R. N., Rao D. R., Srinivas P. L.; CIPLA LIMITED; WAIN. – Publication date: 29.07.2004. – 28 p.
10. Патент № WO2009145368. Improved Preparing Method Of (S)-Omeprazole From Omeprazole Racemate Using Optical Resolution Agent / Kim J.-S., Lee J. Y., Kim S. H. *et al*; SK CHEMICALS CO., LTD. – Publication date: 03.12.2009. – 48 p.
11. Патент № EP1186602. Omeprazole sodium salt and its use as anti-ulcer agent / Gustavsson A., Ymen I., Kjellbom K.; AstraZeneca A. B. – Publication date: 13.03.2002. – 14 p.
12. Патент № US2004224987. Crystalline form C of omeprazole sodium and the related process of its prepara-

tion, a crystalline form D of omeprazole sodium and the related process of its preparation, and a process for preparation of crystalline form a of omeprazole sodium / DR. REDDY'S LABORATORIES ; DR. REDDY'S LABORATORIES, INC. – Publication date: 11.11.2004. – 14 p.

13. Патент № WO200774099. A Process For The Preparation Of The (S)-Enantiomer Of Omeprazole / Domingo C.A., Comely A.; Verdaguer E.X.; UNION QUIMICO FARMACEUTICA, S.A. – Publication date: 05.07.2007. – 26 p.

14. Патент № EP484265. A process for the preparation of omeprazol / Palomo C.A., CENTRO GENESIS PARA LA INVESTIGACION, S.L.; ESTEVE QUIMICA, S.A. – Publication date: 06.05.1992. – 58 p.

15. Патент № WO200435565. Method For The Synthesis Of A Benzimidazole Compound / Gustavsson A., Astrazeneca A. B. – Publication date: 29.04.2004. – 15 p.

16. Патент № US6197962. Method for producing 2-sulfonylpyridine derivatives and method for producing 2-[[{(2-pyridyl)methyl]thio}-1H-benzimidazole derivatives / Koyakumar K.-I., Sugioka T., Kuwayama T.; Kuraray Co., Ltd. – Publication date: 06.03.2001. – 14 p.

17. Патент № US200710542. Benzimidazole compound / Miyazawa S., Shinoda M., Kawahara T. *et al*; Eisai Co., Ltd. – Publication date: 11.01.2007. – 116 p.

18. Reddy G. M., Raju V. V. N. K. V., Prasada B. *et al* // Synth. Commun. – 2008. – 38. – P.1725-1736.

19. Патент № WO200397606. New Method For The Preparation Of The Anti-Ulcer Compounds Omeprazole, Lansoprazole And Pantoprazole / Correia P.B., Romao C.C., Correia L.B. *et al*; HERBEX, PRODUTOS QUIMICOS, SA; – Publication date: 27.11.2003. – 21 p.

20. Патент № US6437139. Synthesis of pharmaceutically useful pyridine derivatives / Zoghbi M., Chen L.; PDi-Research Laboratories, Inc. – Publication date: 20-08-2002. – 15 P.