

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

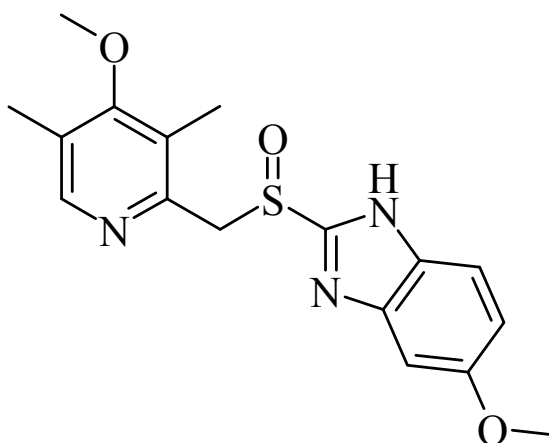
**A Comparative Analysis of Known Methods of Omeprazole Synthesis - a Pharmaceutical Substance Used in Gastroesophageal Reflux Disease Prepare Production**

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-пиридин-2-илметилсульфанил)-1Н-1,3-бензимидазола **1** до сульфоксида **2** с последующим переводом в натриевое производное **2'** (Схема 1).

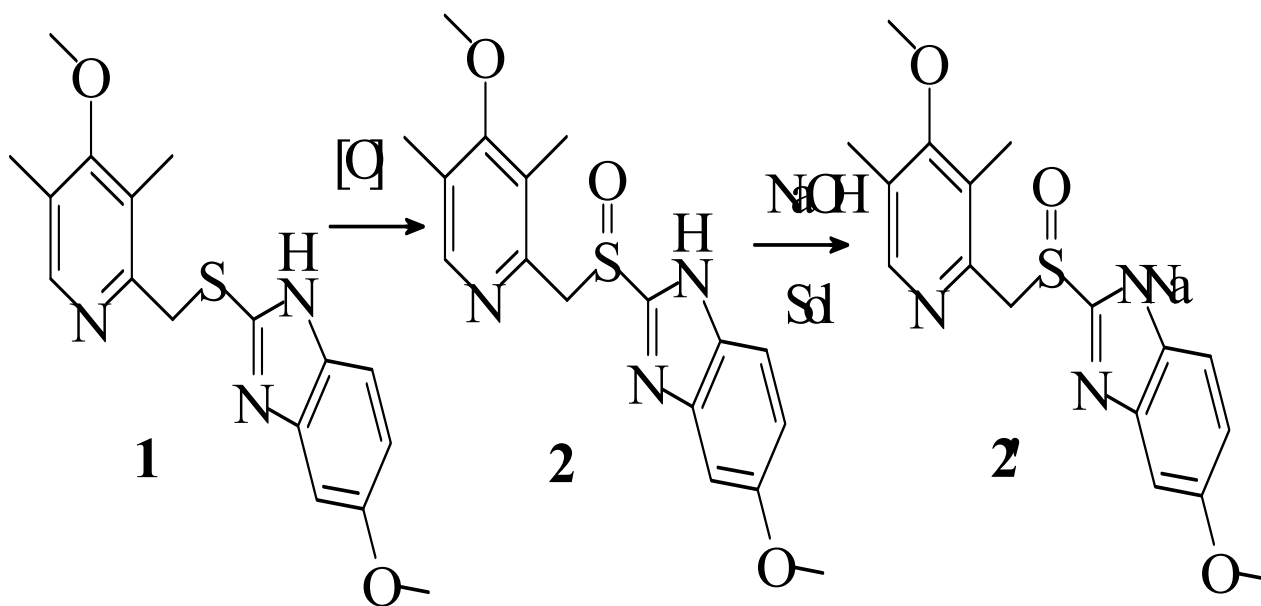


Схема 1

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].

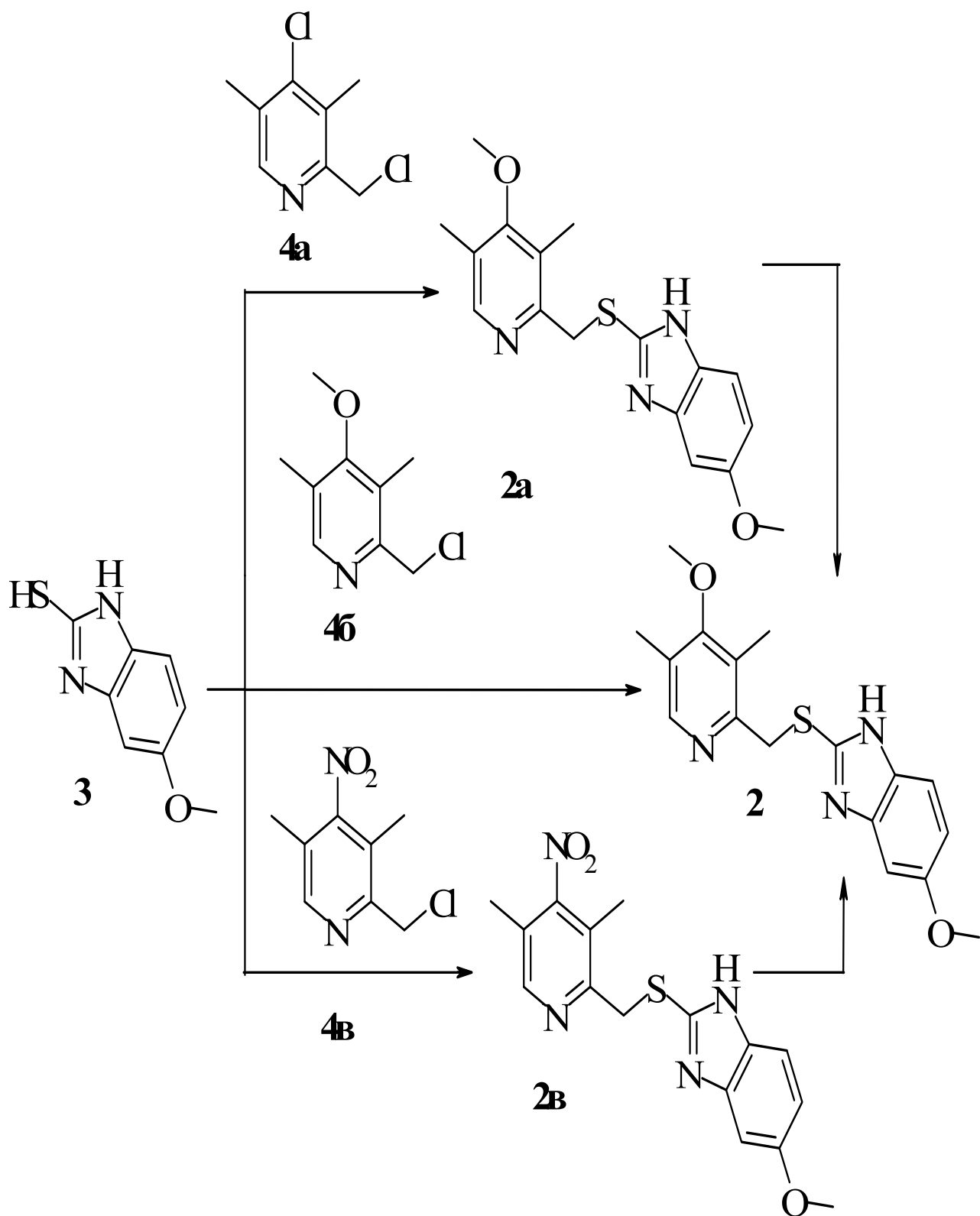


Схема 2

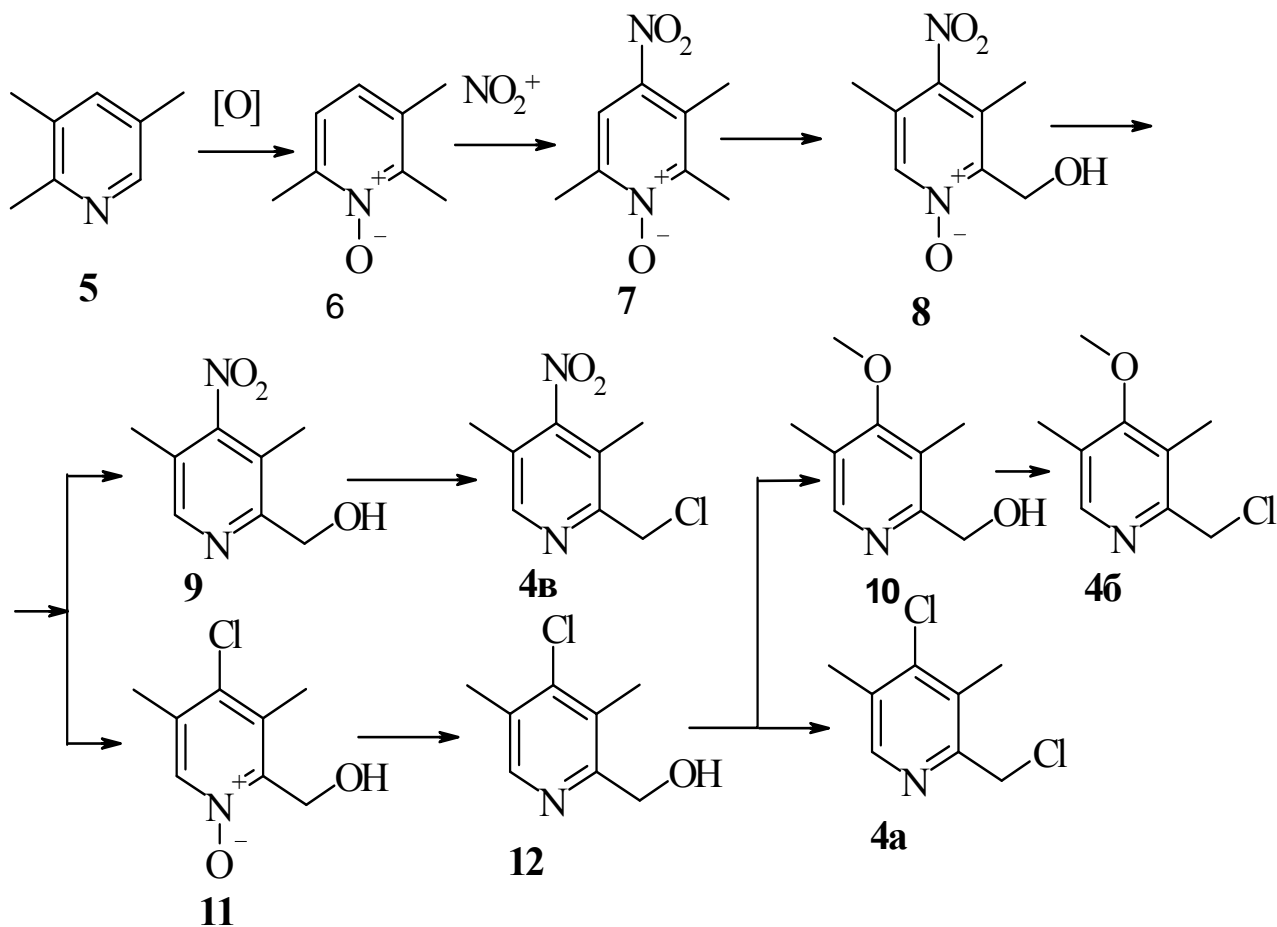


Схема 3

### 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.