



NUMERO DE PUBLICATION : 1003314A3

NUMERO DE DEPOT : 9000745

Classif. Internat.: C07C

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Date de délivrance : 25 Février 1992

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 26 Juillet 1990 à 15h00
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : ZAMBON GROUP S.p.A.
via della Chimica 9, 36100 VICENZA(ITALIE)

représenté(e)s par : VOSSWINKEL Philippe, BUREAU GEVERS S.A., Rue de
Livourne 7 - B 1050 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : PROCEDE DE DEDOUBLEMENT D' INTERMEDIAIRES INTERESSANTS DANS LA PREPARATION DE DILTIAZEM.

INVENTEUR(S) : Giordano Claudio, via Ambrosini 1, 20052 Monza (MI) (IT); Tentorio Dario, via XXIV Maggio 26, 22060 Vigano' (CO) (IT); Casagrande Roberto, via Panzeri 3, 20091 Bresso (MI) (IT); Bertin Placido, via Leonardo da Vinci 8, 35041 Battaglia Terme (PD) (IT); Merli Valeriano, via Malcantone 18/A, 45030 Occhiobello (RO) (IT); Sagramora Giorgio, via Libero Benedetti 7, 35100 Padova (IT)

Priorité(s) 27.07.89 IT ITA 2133889

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 25 Février 1992
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L
Directeur

**"Procédé de dédoublement d'intermédiaires intéressants dans la
préparation de Diltiazem"**

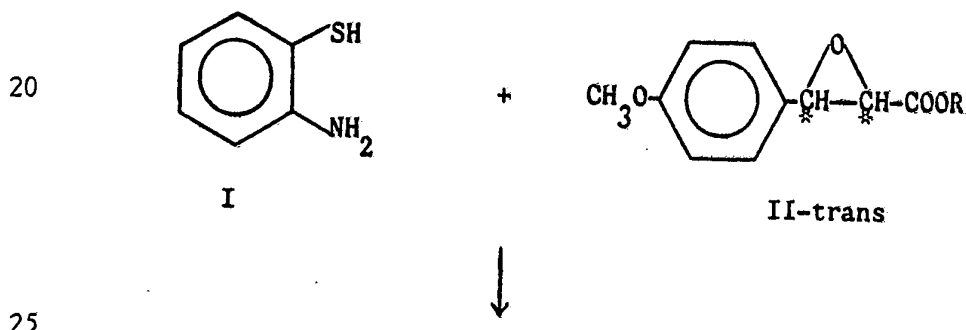
La présente invention est relative à un procédé de dédoublement optique d'intermédiaires dans la préparation du Diltiazem et elle se rapporte plus particulièrement à un procédé de dédoublement optique d'esters d'acide thréo-2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propi onique.

Le Diltiazem, à savoir la (+)-(2S,3S)-3-acétoxy-5-[2-(diméthylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-2-(4-méthoxyphényl)-1,5-benzothiazépin-4(5H)-one (Merck Index, X^e Ed., n° 3189, page 466) est un médicament connu ayant une activité antagoniste du calcium, qui est décrit dans le brevet britannique n° 1.236.467 (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.).

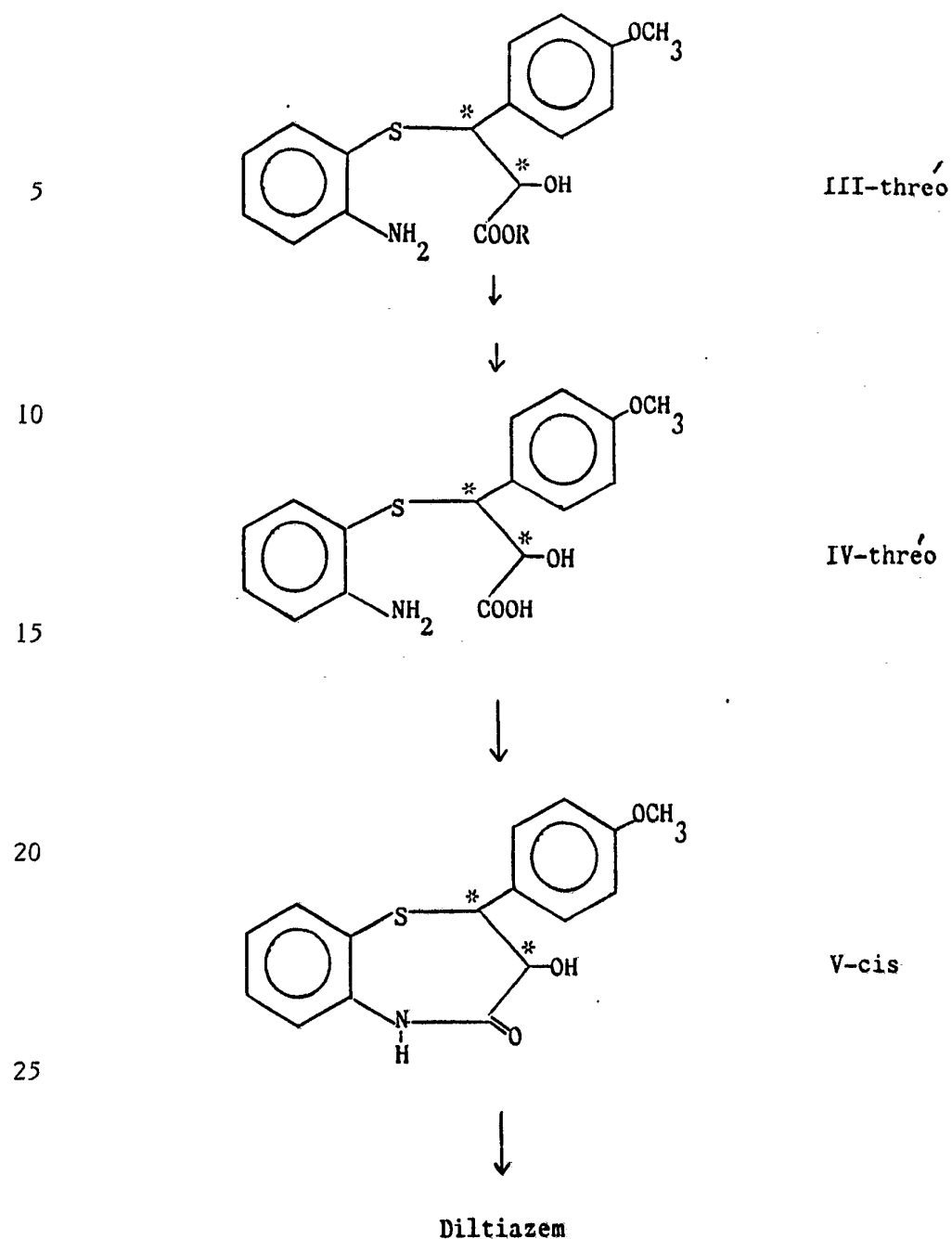
On connaît plusieurs procédés de préparation du Diltiazem dans la littérature comme, par exemple, les procédés décrits dans le brevet britannique précité n° 1.236.467 et dans le brevet japonais n° 71/8982 (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.) (Chem. Abstrs. 75:36164u).

La plupart de ces procédés suivent essentiellement le schéma suivant de synthèse :

Schéma 1



- 2 -



30 où R est un radical alkyle inférieur et les astérisques indiquent les atomes de carbone asymétriques.

Chacun de ces procédés nécessite une phase de dédoublement optique, généralement au niveau d'un intermédiaire de la synthèse, afin de séparer l'énantiomère de (2S,3S) de l'énantiomère
 35 (2R,3R). En fait, on connaît le dédoublement de la formule IV avec

une base optiquement active, telle que de l'alpha-phényléthylamine, comme décrit dans le brevet européen n° 98.892 (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.), et la L-lysine, comme décrit dans le brevet britannique n° 2.130.578 (Istituto Luso Farmaco).

5 Néanmoins, les procédés mentionnés ci-dessus nécessitent des agents coûteux de dédoublement et leur recyclage facultatif exige des phases longues et incommodes.

A la connaissance de la demanderesse, des procédés de dédoublement spontané au niveau des intermédiaires pour la prépara-
10 tion de Diltiazem n'ont jamais été décrits dans la littérature.

La demanderesse a constaté maintenant que, de façon surprenante, l'intermédiaire de formule III peut être dédoublé de façon convenable en les deux énantiomères (2S,3S) et (2R,3R) par un dédoublement spontané du mélange racémique. Ceci permet
15 d'éviter l'utilisation d'agents de dédoublement et les purifications ultérieures qui réduisent les rendements globaux du procédé, tout en augmentant les dépenses.

Le but de la présente invention est donc de prévoir un procédé de dédoublement spontané des esters d'alkyle inférieur
20 de l'acide thréo-2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique, de préférence l'ester méthylique, de formule III, par cristallisation d'un mélange des deux énantiomères (2R,3R) et (2S,3S) dans lequel l'un prévaut sur l'autre, à partir de solutions sursaturées de l'intermédiaire de formule III dans un solvant inerte polaire, ou dans
25 un mélange de solvants, dans lequel au moins l'un d'eux est polaire, et dans lequel le mélange racémique est soluble.

Des exemples particuliers de solvants polaires appropriés sont les alcools, tels que le méthanol et l'isopropanol, les acides organiques faibles, tels que l'acide acétique, et les solvants aprotiques
30 dipolaires, comme le diméthylformamide. De petites quantités d'eau peuvent également être présentes.

On utilise de préférence des mélanges d'isopropanol/acide acétique ou de toluène/diméthylformamide.

Les solvants acides ayant une valeur pK_a inférieure
35 à 4 ou les solvants qui nuisent aux fonctions de la molécule de l'intermédiaire III ne constituent pas des solvants appropriés pour le procédé

de la présente invention. Dans le procédé de dédoublement spontané, faisant l'objet de la présente invention, on utilise, comme produit de départ, un mélange des énantiomères (2R,3R) et (2S,3S) du composé III, dans lequel l'un des deux énantiomères prévaut légèrement sur l'autre.

Le mélange peut être préparé artificiellement en ajoutant l'un des énantiomères au mélange racémique (généralement l'énantiomère que l'on ne désire pas) ou bien il peut résulter de phases de synthèse précédentes.

La solubilisation complète du composé de formule III peut être obtenue, d'une façon générale, à des températures comprises entre 40 et 50°C avec une concentration assez élevée, même de 25-30% en poids/volume. La solution est maintenue sous une agitation modérée, elle est ensuite refroidie jusqu'à une température inférieure à 35°C, la cristallisation préférée de l'énantiomère principal de l'ester de formule III estensemencée par addition d'une petite quantité du même énantiomère.

L'application industrielle du procédé faisant l'objet de la présente invention est également possible parce que la stabilité de la solution permet de filtrer le précipité à la température ambiante.

Après filtration du produit cristallisé, on ajoute aux liqueurs-mères une quantité du mélange racémique du composé de la formule III qui est égale à la quantité de l'énantiomère précipité, et on chauffe jusqu'à dissolution totale.

Si nécessaire, les conditions de départ sont rétablies en ajoutant un mélange racémique et un énantiomère non désiré, et, si nécessaire, le volume de la solution est rétabli également.

Les phases précédentes sont répétées en obtenant un nouveau précipité (l'autre énantiomère).

Les conditions de départ sont rétablies par filtration du précipité et par une nouvelle addition du mélange racémique, toujours dans la même quantité de l'énantiomère précipité. Le cycle peut être répété de la sorte pendant un nombre indéfini de fois.

Pour un traitement général des dédoublements spontanés, on signale le texte suivant auquel on peut se référer pour les questions

qui ne sont pas spécifiées en détail : J. Jacques, A. Collet, S.H. Wilton, "Enantiomers, Racemates and Resolution", J. Wiley I Son, New York, 1981.

5 Le procédé décrit ci-dessus, répété suivant un cycle continu, permet la séparation des esters énantiomères de l'acide 2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique avec des rendements pratiquement quantitatifs et une haute pureté optique, convenant pour l'obtention de Diltiazem présentant la pureté désirée.

10 Si nécessaire, l'énantiomère précipité peut encore être purifié par cristallisation. Les liqueurs-mères contenant essentiellement un mélange racémique sont réutilisées dans le procédé de dédoublement spontané.

15 Le composé de la formule III sous la forme optiquement pure est ensuite cyclisé directement ou après hydrolyse pour donner l'intermédiaire cyclique de formule V à partir duquel on obtient le Diltiazem par alkylation et acétylation.

20 Le procédé de dédoublement spontané faisant l'objet de la présente invention permet d'obtenir l'énantiomère (2S,3S) du composé de la formule III, avec une pureté optique élevée et une haute productivité. De plus, le procédé faisant l'objet de la présente invention s'avère particulièrement avantageux en raison de sa possibilité d'application industrielle simple et de son caractère économique.

25 Un avantage supplémentaire est constitué par le fait que le dédoublement (spontané et, par conséquent, sans utilisation de bases optiquement actives) est mis en oeuvre sur un intermédiaire antérieur de la synthèse, et, par conséquent, d'une valeur ajoutée moindre.

Pour mieux illustrer la présente invention, on présente les Exemples suivants.

30 Exemple 1

De l'ester méthylique d'acide thréo-2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique (10 g, 0,03 mole, (2R,3R)/(2S,3S)=5,5/4,5), de l'acide acétique glacial (35 ml) et de l'isopropanol (100 ml) sont placés dans un ballon équipé d'un agitateur, d'un thermomètre et
35 d'un réfrigérant. Le mélange est chauffé jusqu'à 40-45°C jusqu'à

dissolution totale et il est ensuite refroidi à 34°C pendant 15 minutes.

On ajoute à cette température de l'ester méthylique d'acide (2R,3R)-2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique (50 mg; 0,15 mmole).

5 Après refroidissement à 24°C en une heure, cette température a été maintenue pendant une heure supplémentaire sous une lente agitation. Le précipité a été filtré et lavé avec de l'isopropanol (20 ml) pour donner l'ester méthylique d'acide 2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique (1,82 g), ayant une valeur
10 $[\alpha]_D^{20} = -95,8^\circ$ (c=0,5% CHCl₃; (2R,3R):(2S,3S)=97:3).

Les liqueurs-mères ont été évaporées jusqu'à siccité et le reste solide (environ 300 g) a été ajouté aux liqueurs-mères.

L'ester méthylique d'acide thréo-2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique racémique (2,00 g; 0,006 mole)
15 a été ajouté aux liqueurs-mères et le procédé a été répété par ensemencement avec de l'ester méthylique d'acide (2S,3S)-2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique (50 mg; 0,15 mmole).

A partir du second cycle, on a obtenu de l'ester méthylique d'acide 2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique (1,85 g), ayant une valeur $[\alpha]_D^{20} = +66,0^\circ$ (c=0,5% CHCl₃; (2S,3S):(2R,3R)=83:17).
20

A partir du troisième cycle, l'ester méthylique d'acide thréo-2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique racémique (1,1 g; 0,0033 mole) et l'ester méthylique d'acide (2R,3R)-2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique (0,47 g; 0,0014 mole) ont été ajoutés, par ensemencement avec l'énantiomère optiquement pur (2R,3R) (50 mg; 0,15 mmole).
25

On a ainsi obtenu l'ester méthylique d'acide 2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique (1,77 g) d'une valeur $[\alpha]_D^{20} = -85,8^\circ$ (c=0,5% CHCl₃; (2R,3R):(2S,3S)=93:7).
30

Le quatrième cycle a été réalisé par addition, exactement comme dans le second cycle, de l'ester méthylique racémique (2,00 g; 0,006 mole) et par ensemencement avec l'énantiomère (2S,3S) optiquement pur (100 mg; 0,30 mmole).

35 On a obtenu de l'ester méthylique d'acide 2-hydroxy-3-

(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique (2,32 g) d'une valeur $[\alpha]_D^{20} = +36,5^\circ$ (c=0,5 % CHCl_3 ; (2S,3S):(2R,3R)=68:32).

5 Les liqueurs-mères ont été versées sous agitation dans une solution à 8 % de NaHCO_3 (250 ml) et extraites deux fois avec du CH_2Cl_2 (100 ml + 50 ml). Les phases organiques récoltées ont été lavées avec de l'eau (100 ml + 50 ml).

Après séchage sur Na_2SO_4 , la phase organique a été filtrée et évaporée jusqu'à siccité pour donner l'ester méthylique d'acide thréo-2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique (8,26 g) d'un titre de 97,2 % en chromatographie en phase liquide à haute pression. Le produit chargé a été récupéré pour un total de 99,8 % (15,79 g; titre de 100% en chromatographie en phase liquide à haute pression).

Exemple 2

15 On a chargé dans un réacteur de 60 l, de l'ester méthylique d'acide thréo-2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique (12,3375 kg; 37,00 moles, (2S,3S):(2R,3R)=52,4:47,6), de toluène (35,24 l) et du diméthylformamide (5,09 l).

20 Le mélange a été chauffé à 43-45°C jusqu'à dissolution totale et ensuite refroidi à 20°C.

On a ajouté à cette température, pour l'ensemencement, de l'ester méthylique d'acide (2S,3S)-2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique (5,8 g; 0,0174 mole).

25 Le refroidissement a été poursuivi jusqu'à la température de 15°C en 30-35 minutes et le précipité ainsi obtenu a été filtré (voir le tableau), lavé avec un mélange de toluène/diméthylformamide, 87/13 (0,89 l), que l'on a récolté et ajouté aux liqueurs-mères, et ensuite avec du toluène (0,78 l).

30 On a ajouté une quantité égale à la quantité du précipité filtré, de l'ester méthylique d'acide thréo-2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique, et le volume (50 l) a été rétabli avec un mélange de toluène/diméthylformamide.

35 Le mélange a été chauffé à 43-45°C jusqu'à dissolution totale, puis il a été refroidi jusqu'à 20°C et ensemencé avec de l'ester méthylique d'acide (2R,3R)-2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique (5,8 g; 0,0174 mole) et le procédé du premier

cycle a été répété. Le cycle a été répété onze fois au total et les résultats obtenus sont présentés par le Tableau suivant.

5	Cycle	Quantité précipitée d'énantiomère (2S,3S)	Quantité précipitée d'énantiomère (2R,3R)	$[\alpha]_D^{23}$ (a)	Pureté optique
	No.				
	1	1,22 kg		+274,0°	92,7%
	2		1,268 kg	-289,9°	97,7%
	3	1,288 kg		+287,2°	97,1%
	4		1,283 kg	-278,6°	94,2%
10	5	1,294 kg		+288,6°	97,6%
	6		1,331 kg	-288,0°	97,4%
	7	1,429 kg		+284,1°	96,0%
	8		1,406 kg	-287,6°	97,3%
	9	1,355 kg		+287,2°	97,1%
15	10		1,355 kg	-289,2°	97,8%
	11	1,245 kg		+285,8°	96,7%

(a) : La valeur a. été déterminée en dissolvant 0,175 g du produit dans 50 ml de méthanol.

20 Pouvoir rotatif spécifique maximum des échantillons des deux énantiomères purs cristallisés plusieurs fois : +295,5 et -295,5 dans les mêmes conditions.

REVENDICATIONS

5 1. Procédé de dédoublement spontané des esters inférieurs d'acide thréo-2-hydroxy-3-(2-aminophénylthio)-3-(4-méthoxyphényl)propionique par cristallisation d'un mélange des deux énantiomères (2R,3R) et (2S,3S) dans lequel l'un prévaut sur l'autre, au départ de solutions sursaturées dans un solvant inerte polaire ou dans un mélange de solvants, dans lequel au moins l'un d'entre eux est polaire et dans lequel la racémate est soluble.

10 2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le mélange énantiomère est dissous à 40-50°C dans le solvant choisi et est ensuite refroidi à une température inférieure à 35°C, la cristallisation de l'énantiomère prévalent est ensemencée par addition d'une petite quantité de celui-ci, le précipité est séparé par filtration et les conditions sursaturées sont rétablies par addition
15 du racémate, puis le cycle est répété.

3. Procédé suivant la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les alcools, les acides organiques faibles et des solvants aprotiques dipolaires éventuellement en mélange avec un solvant apolaire.

20 4. Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'ester d'alkyle inférieur est l'ester méthylique.

25



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 9000745
BO 2427

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 320 532 (SANYO KAGAKU KANKYUSHO CO.) * Revendications * ----	1-4	C 07 C 319/28 C 07 C 323/36
A	FR-A-2 534 579 (ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.p.A.) * Revendications * ----	1-4	
A	EP-A-0 098 892 (TANABE SEIYAKU CO.) * Page 16; revendication 11 * -----	1-4	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 C 319/00 C 07 C 323/00
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		02-08-1991	SANCHEZ Y GARCIA J.M.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 9000745
BO 2427

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 21/08/91

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0320532	21-06-89	JP-A- 63022556	30-01-88
FR-A- 2534579	20-04-84	DE-A, C 3337176 GB-A, B 2130578 US-A- 4533748	19-04-84 06-06-84 06-08-85
EP-A- 0098892	25-01-84	US-A- 4416819 AT-A- 380015 CA-A- 1177074 FR-A, B 2530243 SE-B- 449611 SE-A- 8204181	22-11-83 25-03-86 30-10-84 20-01-84 11-05-87 06-02-84