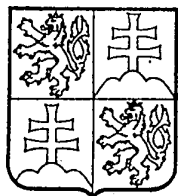


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

274 213

(21) PV 6021-88.C
(22) Přihlášeno 08 09 88

(40) Zveřejněno 12 09 90
(45) Vydáno 08 07 92

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 281/10

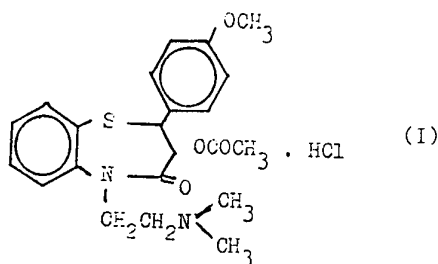
(75) Autor vynálezu

BĚLUŠA JINDŘICH ing., DOLNÍ LOUČKY, HRUŠKOVÁ VĚRA RNDr.,
HAAS ZDENĚK ing., KAMINSKÁ ZDENA, PÍCHA FRANTIŠEK RNDr.,
TREFULKA MOJMÍR ing., DUŠEK JIŘÍ RNDr., BRNO,
WOJNAR VLADIMÍR ing., ČESKÁ U BRNA, STUDENČÍK ZDENĚK RNDr.,
KYSILKA VLADIMÍR RNDr. CSc., JELÍNEK JIŘÍ ing., BRNO

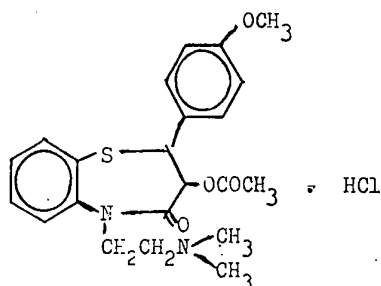
(54)

Způsob výroby (2S,3S)-3-acetoxy-5-(2-dimethyl-
aminoethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-2,3-dihydro-
-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochloridu

(57) Řešení se týká způsobu výroby (2S,3S)-3-acetoxy-5-(2-dimethylaminoethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochloridu vzorce I, který má antihypertenzní účinek a působí jako antagonist kalcia. Používá se k léčbě zejména anginy pectoris. Dosud velmi složitý postup výroby je zjednodušen tím, že používá jako výchozího materiálu lysinové soli kyseliny (2S,3S)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionové, získané optickou resolucí příslušné racemické kyseliny ve formě odstředěného a nesusušeného koláče. Veškerý L-lysin se vrací do technologického procesu.



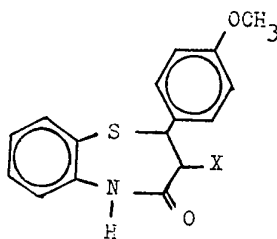
Vynález se týká způsobu výroby (2S,3S)-3-acetoxy-5-(2-dimethylaminoethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochloridu vzorce I



(I).

Sloučenina vzorce I má antihypertenzní účinek a působí jako antagonistu kalcia. Používá se k léčení zejména anginy pectoris.

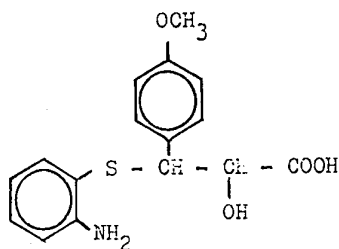
Sloučenina vzorce I se podle známých postupů připravuje reakcí (2S,3S)-3-X-2-(4-methoxyfenyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-onu vzorce III



(III),

kde X znamená OH nebo OCOCH_3 skupinu, s dimethylaminoethylchloridem za přítomnosti báze.

Sloučenina vzorce III se připravuje intramolekulární cyklizací kyseliny (2S,3S)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionové vzorce IV



(IV)

varem v xylenu nebo účinkem acetanhydridu v pyridinu. Cyklizací ve vroucím xylenu v důsledku relativně vysoké teploty dochází ke vzniku barevných nečistot, které je nutno od produktu oddělit čištěním. To vše na úkor výtěžku, který nepřesahuje 65 % teorie. Cyklizace v pyridinu účinkem acetanhydridu vyžaduje bezvodé prostředí a látku IV dokonale zbavenou protických bazických rozpouštědel, jako je např. voda, alkoholy. Reprodukci popsaného způsobu syntézy se i v tomto případě výtěžek produktu III pohybuje do 65 % teorie. Odpadající pyridin a kyselinu octovou je nutno regenerovat. Relativně nízké výtěžky cyklizace svědčí o nevhodnosti obou cyklizačních postupů, zejména proto, že se plýtvá opticky čistým materiálem.

Sloučenina vzorce IV se získá optickou resolucí racemické kyseliny (+)-threo-2-hydroxy-3-(2-aminofenylthio)-3-(4-methoxyfenyl)propionové. Optická resoluce se provádí pomocí vhodné opticky aktivní báze, jako je např. R(+)-1-fenylethylamin, L-efedrin nebo L-lysin, která reakcí s racemickou kyselinou poskytuje soli s (+) i s (-) antipodem, které

se od sebe dělí na základě rozdílné rozpustnosti v použitém rozpouštědle. Sloučenina vzorce IV se získá z příslušné soli uvolněním účinkem kyseliny chlorovodíkové. Hydrochlorid opticky aktivní báze odchází do odpadní vody. Vymývání hydrochloridu opticky aktivní báze z filtračního koláče sloučeniny vzorce IV je zdlouhavé a potřebuje neúměrně velké množství deionizované vody. Izolace opticky aktivní báze z odpadní vody je pracná a technologicky náročná, vyžadující další pomocné operace.

Výše uvedené nevýhody odstraňuje způsob výroby (2S,3S)-3-acetoxy-5-(2-dimethylaminoethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochloridu podle vynálezu. Jeho podstata spočívá v tom, že sůl kyseliny (2S,3S)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionové s L-lysinem reaguje ve směsi vody a organického rozpouštědla, např. toluenu nebo xylenu, účelně toluenu, za přítomnosti minerální kyseliny, účelně kyseliny chlorovodíkové po dobu 5 až 20 hodin, v průběhu reakce se z reakční směsi azeotropně oddestilovává voda, po skončení reakce se z reakční směsi odstraní organické rozpouštědlo, přidá se alifatický chlorovaný uhlovodík, například chloroform a/nebo dichlormethan a/nebo 1,2-dichlorethan a nerozpuštěný L-lysin-hydrochlorid se separuje, k roztoku se přidá voda, hydroxid vápenatý, dimethylaminoethylchlorid-hydrochlorid a kvarterní amoniová sůl, nejlépe benzyldiethylamoniumchlorid a reakční směs se udržuje při teplotě 20 °C až při teplotě varu chlorovaného alifatického uhlovodíku, účelně při teplotě 45 až 50 °C, po dobu 10 až 40 hodin, účelně 20 až 25 hodin, pevný anorganický podíl se oddělí, rozdělí se fáze a organická fáze se zbaví chlorovaného alifatického uhlovodíku, účelně destilací, a ke zbytku se přidá organické rozpouštědlo, jako např. toluen nebo xylen, účelně toluen a roztok se extrahuje zředěnou minerální kyselinou, účelně kyselinou chlorovodíkovou tak, aby vodná fáze měla hodnotu pH menší než 4, účelně 1 až 2, vyloučený nezreagovaný (2S,3S)-3-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on se separuje, k vodnému extraktu se přidá toluen nebo xylen, nejlépe toluen a vodným roztokem alkalického hydroxidu, nejlépe hydroxidu sodného nebo draselného se upraví pH vodné fáze na hodnotu 7 až 12, účelně 8 až 9, toluenový roztok se azeotropní destilací zbaví vody, přidá se acetanhydrid v množství 0,1 až 0,4 ml, účelně 0,2 až 0,3 ml na 1 g lysinové soli kyseliny (2S,3S)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionové a reakční směs se udržuje při teplotě varu 2 až 5 hodin, účelně 3 až 4 hodiny, po odstranění reakcí vzniklé kyseliny octové účelně azeotropní destilací, se chlorovodíkem vyloučí z roztoku (2S,3S)-3-acetoxy-5-(2-dimethylaminoethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochlorid, který se čistí krystalizací z bezvodého ethanolu nebo propanolu nebo izopropanolu, účelně ethanolu tak, že na 1 g surového produktu se použije 3 až 10 ml alkoholu, účelně 4 až 5 ml bezvodého ethanolu.

Množství vody a toluenu nebo xylenu pro reakci lysinové soli kyseliny (2S,3S)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionové je 0,5 až 3 ml, účelně 1 až 2 ml vody, na 1 g lysinové soli a 1 až 6 ml, účelně 3 ml toluenu nebo xylenu na 1 g lysinové soli.

Množství kyseliny chlorovodíkové pro reakci lysinové soli kyseliny (2S,3S)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionové ve směsi voda a organické rozpouštědlo, např. toluen nebo xylen, je určeno hodnotou pH vodné fáze, která je 2,5 až 5, účelně 3,4 až 3,5.

Množství vody a chlorovaného alifatického uhlovodíku je 0,5 až 3 ml, účelně 1 až 2 ml vody na 1 g lysinové soli kyseliny (2S,3S)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionové a 5 až 10 ml, účelně 7 až 8 ml chlorovaného alifatického uhlovodíku na 1 g lysinové soli.

Množství dimethylaminoethylchlorid-hydrochloridu je 0,4 až 0,7 g účelně 0,5 až 0,55 g na 1 g lysinové soli kyseliny (2S,3S)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionové. Množství hydroxidu vápenatého je 0,1 až 0,4 g, účelně 0,2 až 0,3 g na 1 g lysinové soli kyseliny (2S,3S)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionové.

Množství kvarterní amoniové soli, účelně benzyltriethylamoniumchloridu, je 1 až 8 %, účelně 2 až 4 % na hmotnost lysinové soli kyseliny (2S,3S)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionové.

Výhodou způsobu výroby (2S,3S)-3-acetoxy-5-(2-dimethylaminoethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochloridu podle vynálezu je, že odstraňuje operace (odstřeďování, promývání, sušení) spojené s izolací meziproductů, umožňuje použít jako výchozí materiál lysinovou sůl kyseliny (2S,3S)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionové, získanou optickou resolucí příslušné racemické kyseliny ve formě odstředěného a nesusušeného koláče.

Další velkou předností způsobu je, že jednoduchým postupem bez nároků na zpracování odpadů se získá veškerý L-lysin, původně obsažený v lysinové soli kyseliny (2S,3S)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionové, ve formě krystalického hydrochloridu a že se vrací do technologického procesu.

Příklad 1

Do kotle se předloží 220 l vody, přidá se 62,5 kg lysinové soli kyseliny (2S,3S)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionové. Směs se vyhřeje na 60 °C, přidá se 200 l toluenu a 12,5 l kyseliny chlorovodíkové. Azeotropní destilací se odstraní voda a pokračuje se v zahřívání ještě 7 hodin. Směs se ochladí na 65 až 60 °C, přidá se 90 l ethanolu, vyhřeje se k varu a ochladí na 30 až 25 °C. Od krystalické hmoty se oddělí kapalina, přidá se 690 l chloroformu a refluxuje se 1 hodinu. Pomocí tlakové nuče se odfiltruje L-lysin-hydrochlorid. Z filtrátu se oddestiluje 110 l chloroformu. K destilačnímu zbytku se přidá 110 l vody, 41,1 kg dimethylaminoethylchlorid-hydrochloridu, 21,4 kg hydroxidu vápenatého a 2,3 kg benzyltriethylaminiumchloridu. Reakční směs se intenzívně míchá při teplotě 45 až 50 °C po dobu 24 hodin. Z reakční směsi se odfiltruje nerozpuštěný podíl, z filtrátu se oddělí vodná fáze a z chloroformové fáze se oddestiluje chloroform. K destilačnímu zbytku se přidá 33 l toluenu a směs 9,4 l koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 133 l vody. Vyloučená látka se oddělí filtrací. Toluenná vrstva se vede k regeneraci toluenu. K vodné fázi se přidá 143 l toluenu a roztok 4,6 kg hydroxidu sodného v 19 l vody. Vodná fáze se oddělí a toluenná fáze se extrahuje vodou do neutralní reakce a do negativní reakce na chloridy. Toluenný extrakt se odvodní azeotropní destilací, přidá se 17 l acethydridu a zahřívá se k varu 4,5 hodiny. Potom se oddestiluje 115 l destilátu. K destilačnímu zbytku se přidá 65 l toluenu, ochladí se na 25 °C, vyčistí aktivním uhlím a k tomuto roztoku se zavede 2,8 kg plynného chlorovodíku. Vyloučený krystalický (2S,3S)-3-acetoxy-5-(2-dimethylaminoethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochlorid se odfiltruje. Filtrační koláč se vyvaří v 60 l toluenu a znovu se odfiltruje. Surový produkt se krystalizuje z 220 l bezvodého ethanolu tak, že ethanolický roztok se při teplotě 70 °C podrobí filtraci přes ultrafiltr.

Výtěžek je 30 až 31 kg.

Obsah účinné látky je vyšší než 98 % (podle kapalinové chromatografie s vysokým rozlišením).

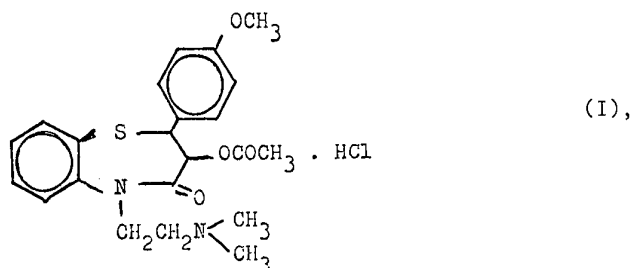
Měrná otáčivost $[\alpha]_D^{20} = +115^0$ ($c = 1$, H_2O).

Příklad 2

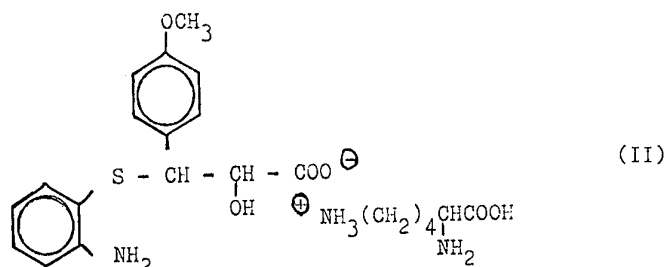
Do kotle se předloží 300 l vody a nesusušený filtrační koláč lysinové soli kyseliny (2S,3S)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionové z optické resoluce racemické kyseliny, který obsahuje průměrně 62,4 kg účinné látky a 120 kg methanolu. Oddestiluje se 200 kg destilátu, který obsahuje 120 kg methanolu a 80 l vody. K destilačnímu zbytku se přidá 200 l toluenu a 12,5 l koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Dále se postupuje podle příkladu 1. Výtěžek produktu je 30 až 31 kg.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby (2S,3S)-3-acetoxy-5-(2-dimethylaminoethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochloridu vzorce I



vyznačený tím, že sůl kyseliny (2S,3S)-3-(2-aminofenylthio)-2-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionové s L-lysinem vzorce II



reaguje ve směsi vody a organického rozpouštědla, např. toluenu nebo xylenu, účelně toluenu, za přítomnosti minerální kyseliny, účelně kyseliny chlorovodíkové po dobu 5 až 20 hodin, v průběhu reakce se z reakční směsi azeotropně oddestilovává voda, po skončení reakce se z reakční směsi odstraní organické rozpouštědlo, přidá se alifatický chlorovaný uhlovodík, např. chloroform a/nebo dichlormethan a/nebo 1,2-dichlorethan a nerozpuštěný L-lysin-hydrochlorid se separuje, k roztoku se přidá voda, hydroxid vápenatý, dimethylaminoethylchlorid-hydrochlorid a kvarterní amoniová sůl, účelně benzyl-diethylamoniumchlorid a reakční směs se udržuje při teplotě 20 °C až při teplotě varu chlorovaného alifatického uhlovodíku, účelně při teplotě 45 až 50 °C po dobu 10 až 40 hodin, účelně 20 až 25 hodin, pevný anorganický podíl se oddělí, rozdělí se fáze a organická fáze se zbaví chlorovaného alifatického uhlovodíku, účelně destilací a ke zbytku se přidá organické rozpouštědlo, např. toluen nebo xylen, účelně toluen a roztok se extrahuje zředěnou minerální kyselinou, účelně kyselinou chlorovodíkovou tak, aby vodná fáze měla hodnotu pH menší než 4, účelně 1 až 2, vyloučený nezreagovaný (2S,3S)-3-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on se separuje, k vodnému extraktu se přidá toluen nebo xylen, účelně toluen a vodným roztokem alkalického hydroxidu, účelně hydroxidem sodným nebo draselným se upraví pH vodné fáze na hodnotu 7 až 12, účelně 8 až 9, roztok se azeotropní destilací zbaví vody, přidá se acetanhydrid v množství 0,1 až 0,4 ml, účelně 0,2 až 0,3 ml na 1 g lysinové soli vzorce II, reakční směs se udržuje při teplotě varu 2 až 5 hodin, účelně 3 až 4 hodiny, po odstranění reakcí vzniklé kyseliny octové, účelně azeotropní destilací, se chlorovodíkem vyloučí z roztoku sloučenina vzorce I, která se čistí krystalizací z bezvodého ethanolu nebo propanolu nebo izopropanolu, účelně ethanolu tak, že na 1 g surové sloučeniny vzorce I se použije 3 až 10 ml alkoholu, účelně 4 až 5 ml bezvodého ethanolu.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že množství vody a toluenu nebo xylenu pro reakci lysinové soli vzorce II je 0,5 až 3 ml, účelně 1 až 2 ml vody na 1 g lysinové soli vzorce II a 1 až 6 ml, účelně 3 ml, toluenu nebo xylenu na 1 g lysinové soli vzorce II.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že množství kyseliny chlorovodíkové pro reakci lysinové soli vzorce II ve směsi voda a organické rozpouštědlo, např. toluen nebo xylen, je určeno hodnotou pH vodné fáze, která je 2,5 až 5, účelně 3,4 až 3,5.
4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že množství vody a chlorovaného alifatického uhlovodíku je 0,5 až 3 ml, účelně 1 až 2 ml vody na 1 g lysinové soli vzorce II a 5 až 10 ml, účelně 7 až 8 ml chlorovaného alifatického uhlovodíku na 1 g lysinové soli vzorce II.
5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačený tím, že množství dimethylaminoethylchlorid-hydrochloridu je 0,4 až 0,7 g, účelně 0,5 až 0,55 g na 1 g lysinové soli vzorce II.
6. Způsob podle bodů 1 až 5, vyznačený tím, že množství hydroxidu vápenatého je 0,1 až 0,4 g, účelně 0,2 až 0,3 g na 1 g lysinové soli vzorce II.
7. Způsob podle bodů 1 až 6, vyznačený tím, že množství kvarterní amoniové soli, účelně benzyltriethylamoniumchloridu je 1 až 8 %, účelně 2 až 4 % na hmotnost lysinové soli vzorce II.