

**Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein**

Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

⑫ **FASCICOLO DEL BREVETTO** A5

⑳ Numero della domanda: 2086/90

㉓ Data di deposito: 22.06.1990

③① Priorità: 12.07.1989 IT 21166/89

㉔ Brevetto rilasciato il: 15.07.1992

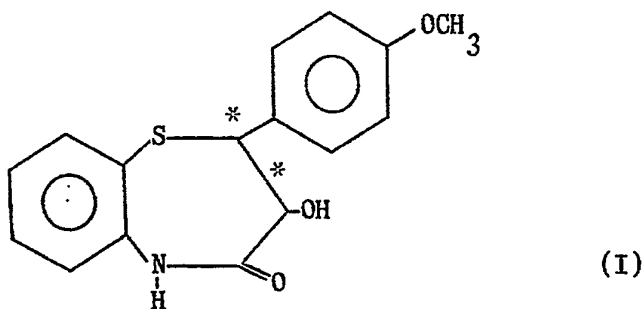
④⑤ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 15.07.1992⑦③ Titolare/Titolari:
Zambon Group S.p.A., Vicenza (IT)⑦② Inventore/Inventori:
Giordano, Claudio, Monza (Milano) (IT)
Tentorio, Dario, Viganò (Como) (IT)
Russo, Laura, Milano (IT)⑦④ Mandatario:
Dr. Mario Pozzi, Lugano⑤④ **Processo di purificazione del
(2S,3S)-2,3-diidro-3-idrossi-2-(4-metossifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-one.**

⑤⑦ Viene descritto un processo di purificazione di intermedi utili nella preparazione del Diltiazem che consiste nella cristallizzazione di una miscela enantiomericamente arricchita nell'enantiomero (2S,3S)-2,3-diidro-3-idrossi-2-(4-metossifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-one.



Descrizione

La presente invenzione riguarda un metodo di purificazione del (2S,3S)-2,3-diidro-3-idrossi-2-(4-metossifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-one che consiste nella cristallizzazione di una miscela enantiomericamente arricchita nell'enantiomero (2S,3S) del 2,3-diidro-3-idrossi-2-(4-metossifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-one di formula



intermedio utile per la sintesi del Diltiazem.

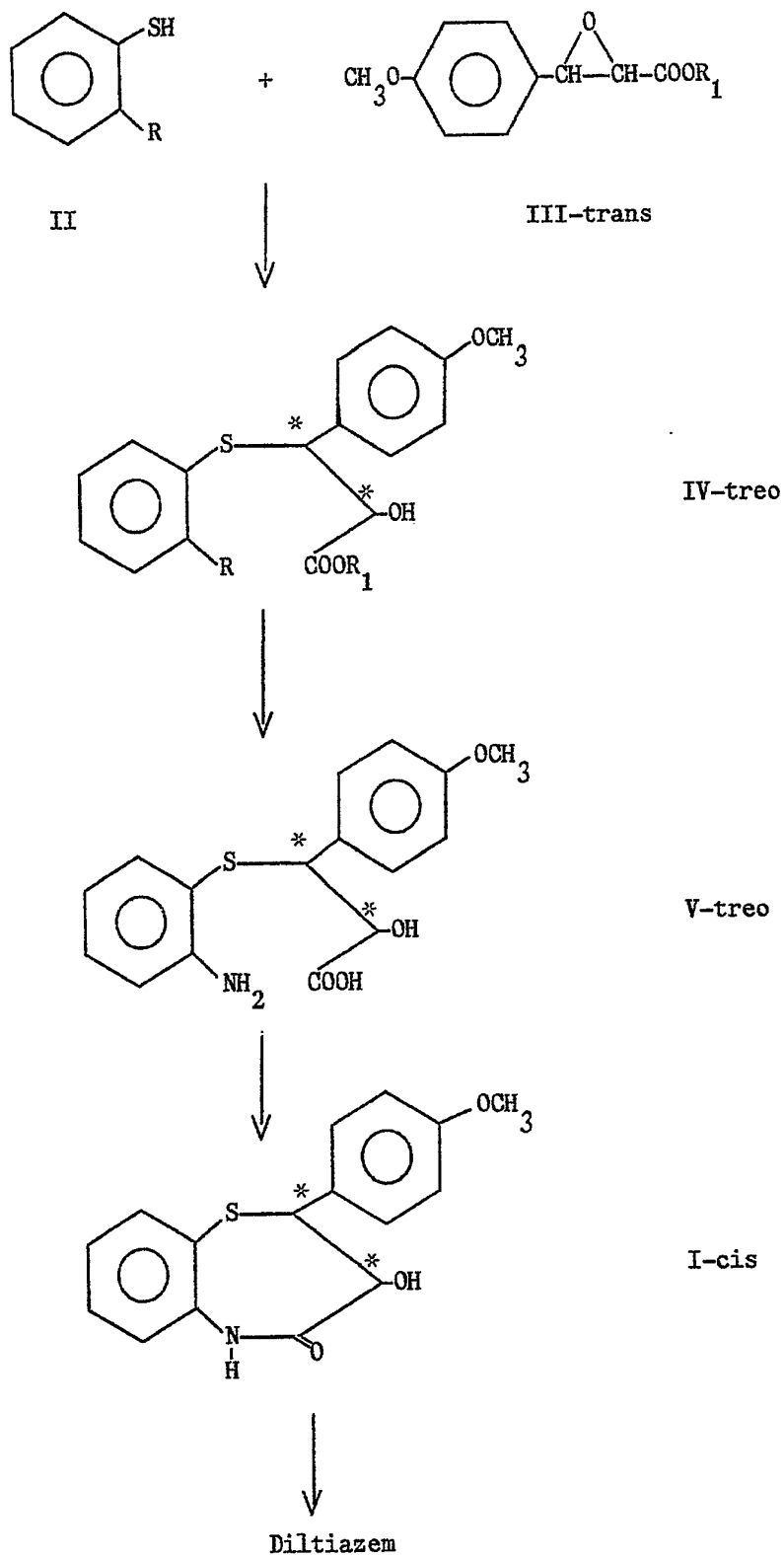
Il Diltiazem, (+)-(2S,3S)-3-acetossi-5-[2-(dimetilammino)etil]-2,3-diidro-2-(4-metossifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-one (Merck Index, X ed., n° 3189, pag. 466) è un noto farmaco ad attività calcio-antagonista descritto nel brevetto inglese n° 1 236 467 (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.).

Sono noti in letteratura diversi metodi di preparazione del Diltiazem quali, ad esempio, quelli descritti nel già citato brevetto inglese n° 1 236 467, nella domanda di brevetto europeo n° 59 335 (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.) e nel brevetto giapponese n° 71/8 982 (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.) (C.A.: 73:36 164u).

La maggior parte di questi metodi prevede sostanzialmente il seguente schema di sintesi.

Schema 1

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



in cui R rappresenta un gruppo ammino o nitro; R₁ rappresenta un alchile inferiore e gli asterischi indicano gli atomi di carbonio asimmetrici. Ognuno di questi metodi prevede necessariamente un passaggio di risoluzione ottica, generalmente a livello di uno degli intermedi della sintesi, per separare l'enantiomero (2S,3S) dal (2R,3R).

5 Sono note infatti la risoluzione dell'intermedio di formula V con basi otticamente attive quali l'alfa-fenilettilammina, descritta nel brevetto europeo n° 98 892 (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.), e la L-lisina, descritta nella domanda di brevetto inglese n° 2 130 578 (Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A.).

10 E' importante sottolineare come ripetendo queste risoluzioni esse non forniscono il prodotto desiderato in forma enantiomericamente pura ma solo una miscela enantiomericamente arricchita di questo prodotto.

Fu necessario pertanto effettuare almeno due risoluzioni per ottenere il composto enantiomericamente puro.

15 Appare chiaro al tecnico del ramo il vantaggio di poter effettuare, dopo la risoluzione della miscela racemica, una purificazione, che porta ad un aumento dell'eccesso enantiomerico (e.e.), per poter ottenere in modo semplice ed economico il Diltiazem enantiomericamente puro e con le caratteristiche chimico-fisiche richieste [The Pharmacopoeia of Japan, versione inglese, XI edizione, (1986)] senza necessità di ulteriore purificazione o risoluzione.

20 Abbiamo ora sorprendentemente trovato che, partendo da una miscela enantiomericamente arricchita in enantiomero (2S,3S) dell'intermedio di formula I, con una sola cristallizzazione si ottiene l'intermedio I enantiomericamente puro con ottime rese.

25 Costituisce pertanto oggetto della presente invenzione un processo di purificazione del (2S,3S)-2,3-diidro-3-idrossi-2-(4-metossifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-one di formula I che consiste nella cristallizzazione di una miscela enantiomericamente arricchita nell'enantiomero (2S,3S) del composto di formula I in un solvente organico scelto tra alcoli inferiori, idrocarburi aromatici e chetoni eventualmente in miscela con solventi aprotici dipolari.

Esempi specifici di solventi organici sono alcoli inferiori quali metanolo, etanolo, isopropanolo e butanolo, idrocarburi aromatici quali xilene, toluene, clorobenzene e o.diclorobenzene o chetoni quali acetone.

Esempi specifici di solventi aprotici dipolari sono dimetilsolfossido, dimetilformammide e sulfolano.

30 La quantità di solvente aprotico dipolare eventualmente presente nella miscela può variare tra il 10% ed il 40% in peso.

La temperatura di filtrazione del cristallizzato può variare generalmente tra 0°C e 65°C dipendentemente dal solvente usato ma è preferibilmente compresa tra 20°C e 25°C.

35 E' importante sottolineare come, col processo di purificazione oggetto della presente invenzione, si ottenga l'enantiomero (2S,3S) di formula I enantiomericamente puro e con ottime rese partendo da miscele con un rapporto enantiomerico (2S,3S):(2R,3R) in genere superiore a 75:25 operando una sola cristallizzazione.

Per quanto a nostra conoscenza non esiste nessun metodo di purificazione dell'intermedio I che non preveda una nuova risoluzione anche partendo da miscele con un rapporto enantiomerico di 90:10.

40 Una forma pratica di attuazione dell'invenzione particolarmente vantaggiosa nella sua applicazione industriale è la seguente.

45 Al termine della ciclizzazione dell'intermedio di formula V-treo otticamente attivo, ottenuto ad esempio per risoluzione secondo uno dei metodi noti già riportati, condotta in idrocarburi aromatici, ad esempio xilene, si aggiunge direttamente a caldo alla soluzione della miscela di ciclizzazione una quantità opportuna di un solvente aprotico dipolare, ad esempio dimetilformammide o dimetilsolfossido, e si lascia raffreddare spontaneamente fino a temperatura ambiente eventualmente innescando la cristallizzazione con l'aggiunta di una piccola quantità di composto di formula I enantiomericamente puro.

Si ottiene così l'enantiomero (2S,3S) di formula I puro con ottime rese da cui poi per alchilazione ed acetilazione secondo metodi noti si prepara il Diltiazem.

50 Il processo oggetto della presente invenzione presenta un'ottima applicabilità industriale consentendo di purificare miscele enantiomericamente arricchite in enantiomero (2S,3S) dell'intermedio di formula I per semplice cristallizzazione con buone rese ed alta produttività.

Inoltre, come già sottolineato, la cristallizzazione può essere effettuata operando direttamente sulla miscela della reazione di ciclizzazione senza isolare l'intermedio I.

55 Col processo di purificazione della presente invenzione è possibile quindi ottenere il Diltiazem con elevata purezza senza necessità di ulteriori purificazioni.

Allo scopo di illustrare la presente invenzione, vengono forniti i seguenti esempi.

Esempio 1

60

In un pallone munito di ricadere, di un termometro e di un agitatore si caricano una miscela di 2,3-diidro-3-idrossi-2-(4-metossifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-one in rapporto (2S,3S):(2R,3R) = 90:10 (1 g; 3,3 mmoli) e metanolo (50 ml).

Si riscalda la miscela fino a dissoluzione completa.

65

Si lascia raffreddare spontaneamente la soluzione così ottenuta fino a 20°C, eventualmente innescan-

do la cristallizzazione per aggiunta di una piccola quantità di (2S,3S)-2,3-diidro-3-idrossi-2-(4-metossifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-one otticamente puro.

Si filtra il precipitato, sempre a 20°C, lavando con metanolo ed il prodotto viene seccato in stufa sotto vuoto a 65°C.

5 Si ottiene (2S,3S)-2,3-diidro-3-idrossi-2-(4-metossifenil)-1,3-benzotiazepin-4(5H)-one (0,66 g) con resa del 73% calcolata sul contenuto di enantiomero (2S,3S) presente nella miscela di partenza.

Dall'analisi al polarimetro ed all'NMR il prodotto ottenuto risulta avere una purezza ottica superiore al 99%.

10 Esempi 2-16

Operando come descritto nell'esempio 1 sono state eseguite le seguenti prove riportate in tabella.

15 Tabella

Esem- pio	Solvente	Volume solvente	Rapporto (2S,3S):(2R,3R) miscela di partenza	temperatura di filtrazione	Resa	Rapporto (2S:3S):(2R,3R) cristallizzato
20	2 metanolo	20 ml	90:10	24°C	89%	95:5
	3 metanolo/DMF	20 ml (3 ml DMF)	90:10	22°C	73%	99:1
	4 metanolo	50 ml	80:20	22°C	66%	99:1
25	5 etanolo	50 ml	90:10	24°C	80%	99:1
	6 isopropanolo	65 ml	90:10	23°C	86%	99:1
	7 metanolo/DMF	10 ml (3,5 ml DMF)	90:10	24°C	69%	99:1
30	8 metanolo/DMF	20 ml (4 ml DMF)	80:20	22°C	62%	100
	9 clorobenzene	25 ml	90:10	23°C	90%	98,5:1,5
	10 metanolo	50 ml	90:10	0°C	83%	95:5
35	11 acetone	25 ml	90:10	24°C	51%	100
	12 acetone	25 ml	90:10	14°C	59%	100
	13 xilene/DMF	76 ml (2 ml DMF)	90:10	25°C	50%	100
40	14 metanolo/DMSO	20 ml (3,7 ml DMSO)	80:20	24°C	52%	100
	15 metanolo/sulfolano	20 ml (4,9 ml sulfolano)	80:20	25°C	41%	100
45	16 o.diclorobenzene	25 ml	90:10	65°C	39%	97:3

Note alla Tabella:

DMF: dimetilformammide

DMSO: dimetilsolfossido

50

Esempio 17

55 In un reattore, con camicia, munito di ricadere, termometro ed agitatore si caricano una miscela di estere metilico dell'acido treo-2-idrossi-3-(2-amminofeniltio)-3-(4-metossifenil)-propionico in rapporto (2S,3S):(2R,3R)=90:10 (3 g; 0,015 moli), acido paratoluensolfonico monoidrato (80 mg) e xilene (33,5 ml). La miscela di reazione viene scaldata a riflusso (circa 138°C) per 5 ore.

Mantenendo ad una temperatura superiore a 135°C si aggiunge dimetilformammide (2,3 ml).

60 Si lascia raffreddare spontaneamente la miscela fino a temperatura ambiente, innescando la cristallizzazione a 110°C con (2S,3S)-2,3-diidro-3-idrossi-2-(4-metossifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-one otticamente puro.

Dopo filtrazione, il solido viene lavato con xilene (3 ml) e seccato in stufa sotto vuoto a 65°C.

65 Si ottiene (2S,3S)-2,3-diidro-3-idrossi-2-(4-metossifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-one enantiomericamente puro (3,59 g) con resa 88,2%, calcolata sul contenuto di enantiomero (2S,3S) presente nella miscela di partenza.

Rivendicazioni

- 5 1) Un processo di purificazione del (2S,3S)-2,3-diidro-3-idrossi-2-(4-metossifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-one che consiste nella cristallizzazione di una miscela enantiomericamente arricchita nell'enantiomero (2S,3S) del 2,3-diidro-3-idrossi-2-(4-metossifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-one in un solvente organico scelto tra alcoli inferiori, idrocarburi aromatici, chetoni e loro miscele con solventi aprotici dipolari.
- 10 2) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui la miscela enantiomericamente arricchita nell'enantiomero (2S,3S) del 2,3-diidro-3-idrossi-2-(4-metossifenil)-1,3-benzotiazepin-4(5H)-one ha almeno un rapporto enantiomerico (2S,3S):(2R,3R)=75:25.
- 3) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui il solvente organico è scelto tra metanolo, etanolo, isopropanolo, butanolo, xilene, toluene, clorobenzene, o.diclorobenzene ed acetone.
- 15 4) Un processo secondo la rivendicazione 1 in cui il solvente aprotico dipolare è scelto tra dimetilsolfossido, dimetilformammide e sulfolano.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65