



CH 682075 A5



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

① CH 682075 A5

⑤ Int. Cl.⁵: C 07 B 57/00
C 07 D 303/28
C 07 D 301/32

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

⑲ Numero della domanda: 1168/91

⑦ Titolare/Titolari:
Zambon Group S.p.A., Vicenza (IT)

⑳ Data di deposito: 17.04.1991

③ Priorità: 17.05.1990 IT 20349/90

⑧ Inventore/Inventori:
Giordano, Claudio, Monza (IT)
Casagrande, Roberto, Bresso (IT)

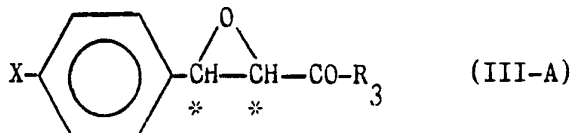
㉔ Brevetto rilasciato il: 15.07.1993

④ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 15.07.1993

⑦ Mandatario:
Dr. Mario Pozzi, Lugano

⑤ Processo per la risoluzione cinetica dei enantiomeri di esteri o ammidi dell'acido 3-(4-sostituito-fenil)-glicidico.

⑦ Viene descritto un processo per la risoluzione cinetica di miscele di enantiomeri cis oppure trans di composti di formula III-A, tramite una base otticamente attiva e un tigenolo.



Nella formula III-A

R₃ rappresenta un alcossile lineare o ramificato C₁-C₁₈, un benzilossi, un gruppo amminico, mono o dialchilamminico in cui l'alchile è C₁-C₆;

X rappresenta un metossile o un gruppo trasformabile in metossile scelto tra ossidrilie e ossidrilie protetto;

gli asterischi indicano gli atomi di carbonio asimmetrici.

I composti di formula III-A sono intermedi utili nella preparazione di composti attivi sul sistema cardiovascolare.

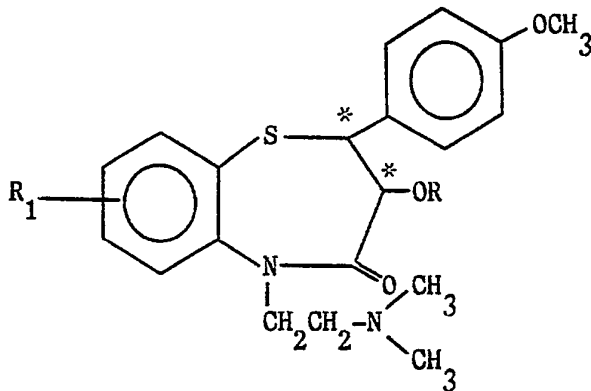


CH 682075 A5

Descrizione

La presente invenzione riguarda un processo per la risoluzione di derivati dell'acido glicidico e, più in particolare, riguarda un processo per la risoluzione di derivati dell'acido 3-(4-sostituito-fenil)-glicidico, quali esteri o ammidi, come descritto in dettaglio nella rivendicazione 1.

I derivati esteri o ammidici dell'acido 3-(4-metossifenil)-glicidico sono intermedi per la sintesi di composti attivi sul sistema cardiovascolare quali 2,3-diidro-2-(4-metossifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)oni otticamente attivi di formula



(I)-cis

in cui

R rappresenta un atomo di idrogeno od un gruppo acetile;

R₁ rappresenta un atomo di idrogeno o di cloro;

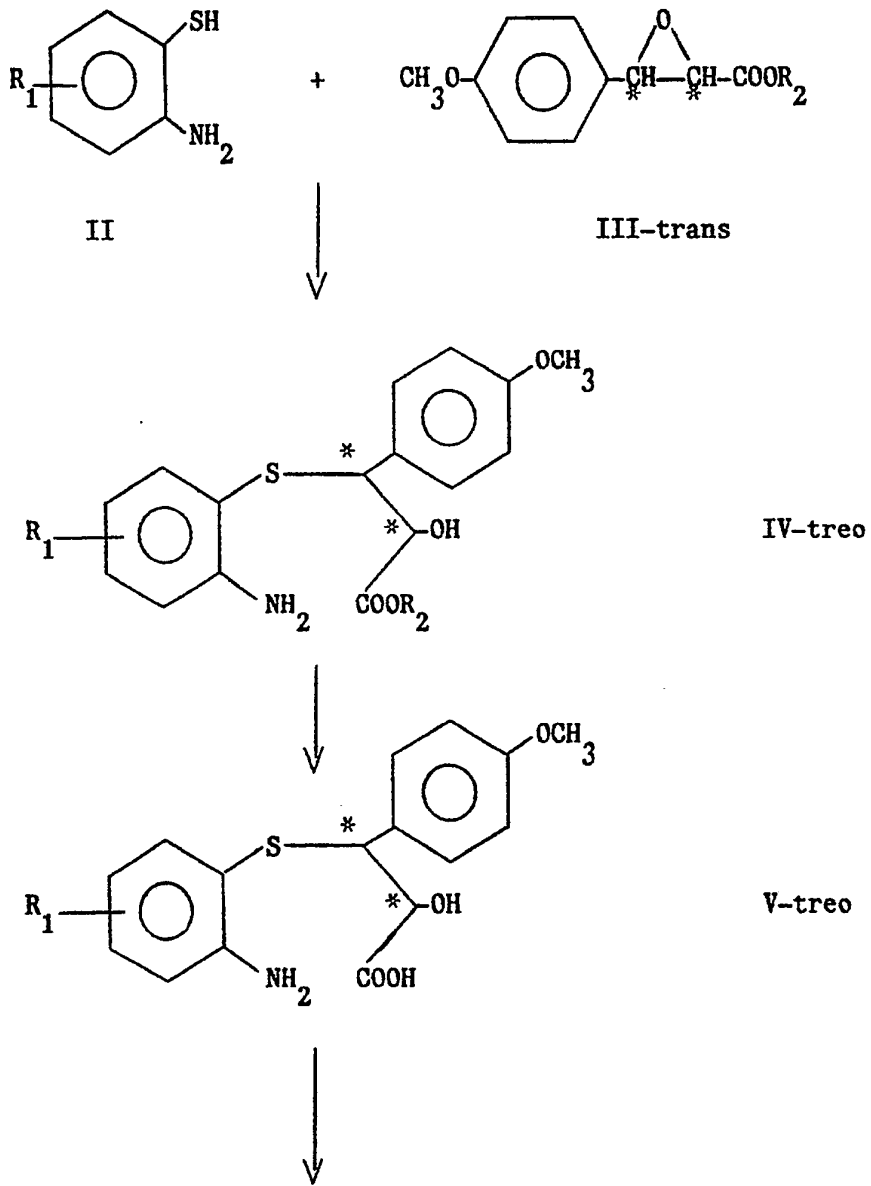
gli asterischi indicano gli atomi di carbonio asimmetrici.

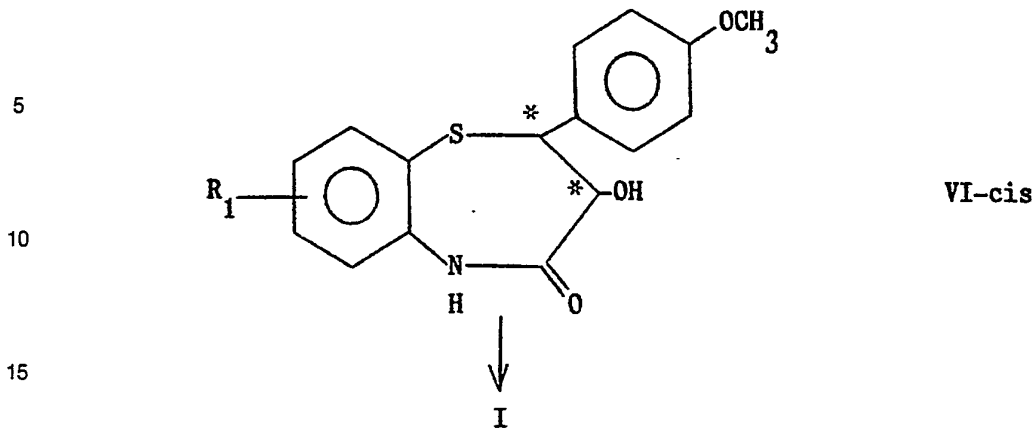
Esempi specifici di composti di formula I sono il Diltiazem, (+)-(2S,3S)-3-acetossi-5-[2-(dimetilammino)etil]-2,3-diidro-2-(4-metossifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-one (Merck Index, X ed., n° 3189, pag. 466) e il TA-3090, (+)-(2S,3S)-3-acetossi-8-cloro-5-[2-(dimetilammino)etil]-2,3-diidro-2-(4-metossifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-one (Annual Drug Data Report 1987, pag. 507).

Sono noti in letteratura diversi metodi di preparazione dei composti di formula I quali ad esempio quelli descritti nel brevetto inglese n° 1 236 467, nei brevetti europei n° 127 882 e n° 158 340 e nella domanda di brevetto inglese n° 2 167 063, tutte a nome Tanabe Seiyaku Co. Ltd. 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_1 rappresenta un atomo di idrogeno o di cloro; R_2 rappresenta un alchile inferiore e gli asterischi indicano gli atomi di carbonio asimmetrici.

È stata anche descritta una via di sintesi del tutto analoga a quella di schema 1 in cui al posto del Composto II viene impiegato 2-nitro-tiofenolo ed il gruppo NO_2 del prodotto di condensazione viene ridotto poi ad NH_2 prima della reazione di ciclizzazione (Brevetto europeo n. 59 335, Tanabe Seiyaku Co. Ltd.).

Ognuno di questi metodi prevede necessariamente un passaggio di risoluzione ottica, generalmente a livello di uno degli intermedi della sintesi, per separare l'enantiomero con la configurazione desiderata.

Sono note infatti la risoluzione dell'intermedio ciclico di formula VI con 1-(2-naftilsolfonil)pirrolidin-2-carbonilcloruro, descritta nella già citata domanda di brevetto inglese n° 2 167 063, e la risoluzione dell'intermedio di formula V con basi otticamente attive quali 4-idrossifenilglicina metil estere e cinconidina, descritte nel citato brevetto europeo n° 127 882, 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).

Risoluzioni più a monte nella sintesi, e cioè a livello dell'intermedio glicidico III, sarebbero sicuramente d'interesse.

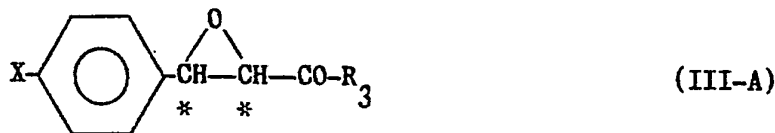
Recentemente è stata descritta una risoluzione di esteri di formula III (R_3 =alchile inferiore) eseguita per via enzimatica (domanda di brevetto europeo N° 343 714 a nome Stamicarbon B.V.).

Raramente risoluzioni enzimatiche sono economicamente convenienti in confronto a risoluzioni chimiche in quanto l'enzima, che può avere un costo elevato, deve essere recuperato e col tempo perde la sua attività specifica.

Risoluzioni chimiche sono state descritte a livello dell'acido libero III (R_2 =H) impiegando una base otticamente attiva che forma sali diastereoisomeri. Tuttavia tale risoluzione, nel caso specifico, risulta particolarmente laboriosa e difficile a causa dell'instabilità dell'acido libero III (R_2 =H).

Abbiamo ora trovato un processo di risoluzione cinetica che permette di ottenere i composti di formula III o loro precursori, con elevata purezza enantiomerica partendo sia da miscele di enantiomeri cis (2S,3S e 2R,3R) che trans (2R,3S e 2S,3R).

Costituisce pertanto oggetto della presente invenzione un processo per la risoluzione cinetica di miscele di enantiomeri cis oppure trans di composti di formula



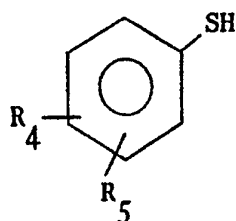
in cui

R_3 rappresenta un alcossile lineare o ramificato C_1 - C_{18} , un benzilossi, un gruppo amminico, mono o dialchilamminico in cui l'alchile è C_1 - C_6 ;

X rappresenta un metossile o un gruppo trasformabile in metossile scelto tra ossidrilie e ossidrilie protette come benzil-derivato o come estere di un acido normalmente impiegato come gruppo protettivo di ossidrilie fenoliche;

gli asterischi indicano gli atomi di carbonio asimmetrici;

comprendente la reazione di una miscela racemica di enantiomeri cis oppure trans dei composti di formula III-A con un tiofenolo di formula



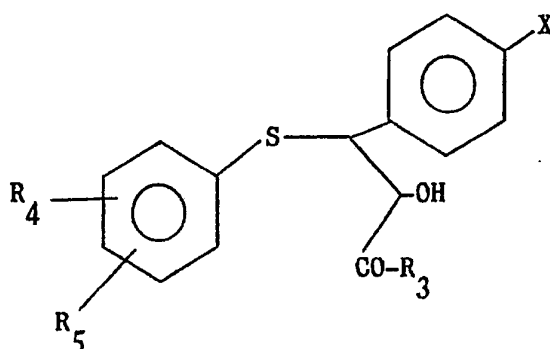
(II-A)

in cui

R₄ ed R₅, uguali o diversi tra loro, rappresentano atomi d'idrogeno o di cloro, gruppi alchile C₁-C₄, ammino, acetilammino e nitro;

in presenza di una quantità catalitica di un'ammina terziaria otticamente attiva, in un solvente inerte e ad una temperatura compresa tra -20°C e +30°C.

Il suddetto processo consiste in una risoluzione cinetica in quanto, nelle condizioni sopra riportate, uno dei due enantiomeri reagisce con il tiofenolo II-A più rapidamente dell'altro, per fornire un composto di formula



(IV-A)

in cui R₃, R₄, R₅ ed X hanno i significati sopra riportati;

che deriva da un'apertura tipo «trans» dell'anello epossidico. Fermando la reazione a circa il 50% di conversione, l'altro enantiomero rimane in soluzione in forma non reagita e con elevata purezza enantiomerica.

La natura dell'ammina terziaria otticamente attiva determina quale dei due enantiomeri reagisce con velocità maggiore.

Malgrado il meccanismo della reazione non sia stato chiarito, le nostre osservazioni sperimentali suggeriscono che la reazione decorra attraverso un attacco di un tiofenato d'ammonio (ottenuto in situ per reazione tra il tiofenolo II-A e l'ammina terziaria otticamente attiva) all'anello epossidico del composto III-A con apertura trans dello stesso.

Poichè la prima reazione dello schema 1 può essere eseguita sia con apertura cis (in ambiente basico) che con apertura trans (termica) dell'eossido, appare chiaro come il presente processo risulti particolarmente vantaggioso in quanto, oltre ai buoni risultati della risoluzione cinetica, permette anche di impiegare per la sintesi dei composti di formula I i composti III-A aventi configurazione cis.

Infatti, come sopra detto, la scelta dell'ammina terziaria otticamente attiva determina quale dei due enantiomeri dei composti III-A reagisce con velocità maggiore.

Partendo da una miscela di enantiomeri III-A trans (2R,3S e 2S,3R) si potrà ad esempio far reagire preferenzialmente l'enantiomero (2S,3R) lasciando inalterato l'enantiomero (2R,3S) che, per condensazione termica con 2-ammino-tiofenolo fornisce direttamente il composto IV di schema 1 con la corretta configurazione.

Analogamente, partendo dal composto III-A cis racemo, la risoluzione cinetica può fornire l'enantiomero III-A (2R,3R) che per successiva reazione con 2-ammino-tiofenolo in ambiente basico fornisce l'intermedio IV di schema 1 di corretta configurazione. Qualora, invece, il processo dell'invenzione venga eseguito in condizioni tali per cui la reazione risulta più veloce sull'enantiomero III-A (2R,3R), l'impiego come composto di formula II-A di 2-ammino-tiofenolo fornisce direttamente il composto IV di schema 1 avente la corretta configurazione.

Ovviamente quanto sopra detto può essere eseguito impiegando, dove opportuno, 2-nitro-tiofenolo ottenendo così l'intermedio di tipo IV in cui al posto del gruppo amminico aromatico vi è il gruppo nitro, secondo la procedura analoga a quella dello schema 1.

Vengono ora discussi i fattori critici ed i parametri del processo oggetto della presente invenzione.

Substrato: (composti di formula III-A)

Come sopra detto il processo si presta ad essere eseguito su miscele raceme di enantiomeri III-A sia cis che trans.

I due substrati miscele cis o trans sono equivalenti e ciò costituisce un vantaggio in quanto permette anche l'utilizzo degli enantiomeri III-A cis nella sintesi dei composti di formula I.

Per quanto riguarda i sostituenti dei composti di formula III-A, l'utilità di avere il carbossile sotto forma di estere con alcoli dagli inferiori fino ai superiori o sotto forma di ammidi consiste nella conseguente possibilità di modulare la lipoficità del composto III-A in funzione degli altri parametri di reazione.

Anche il sostituito X può essere scelto in funzione di diversi fattori quale, ad esempio, la possibilità di modulare la lipoficità del composto III-A. A questo scopo può essere usato un gruppo ossidrilico opportunamente protetto.

Come riferimento per la protezione dei fenoli e la loro deprotezione si veda Theodora W. Greene – Protective Groups in Organic Synthesis – Chapter 3, pagg. 87–108 – John Wiley & Sons.

Ovviamente il sostituito X preferito è il metossile in quanto è il sostituito presente nei composti di formula I.

Reattivo

Esempi specifici di tiofenoli di formula II-A sono il tiofenolo stesso, 4-metil-tiofenolo, 4-isopropil-tiofenolo, 4-terbutil-tiofenolo, 2-ammino-tiofenolo, 2-nitro-tiofenolo, 2-ammino-5-cloro-tiofenolo, 2-nitro-5-cloro-tiofenolo, 2,4-dimetil-tiofenolo, 2,6-dimetil-tiofenolo.

La scelta tra i tiofenoli di formula II-A dipende dal tipo di reazione che si intende eseguire, in particolare dipende dal fatto che si voglia ottenere un enantiomero III-A non reagito di elevata purezza (ad esempio l'enantiomero 2R,3S) oppure un prodotto di reazione direttamente di formula IV (schema 1).

Nel primo caso si farà reagire la miscela racema con un qualsiasi tiofenolo II-A adatto allo scopo, nel secondo caso si eseguirà il processo dell'invenzione con 2-ammino-tiofenolo, 2-nitro-tiofenolo, 2-ammino-5-cloro-tiofenolo o 2-nitro-5-cloro-tiofenolo.

La quantità di tiofenolo II-A da usare è compresa tra 0,4 e 3 moli per mole di substrato.

Poiché non si desidera che la reazione decorra con più del 50% di conversione (per evitare che dopo il primo enantiomero reagisca anche il secondo), il fatto di impiegare un quantitativo di composto II-A anche in eccesso (più del 50% come quantità molare) rispetto al substrato III-A implica di seguire l'andamento della reazione e fermare la stessa una volta ottenuto il grado di conversione desiderato.

In genere si preferisce comunque usare un quantitativo di tiofenolo compreso tra 0,4 e 1 mole per mole di substrato e, ancor più preferibilmente, 0,5-0,7 moli di composto II-A per mole di composto III-A.

Catalizzatore

Esempi di ammine terziarie otticamente attive utili nel processo dell'invenzione sono le basi della china otticamente attive, N,N-dialchil-efedrine, dialchilfenilammine, alfa o beta-idrossi-trialchilammine.

Ad oggi le preferite risultano essere le basi della china quali cinconina, diidrocinconidina, chinina, chinidina e cinconidina.

Tra le basi della china la cinconidina è la preferita.

Sono inoltre impiegabili i sali di ammonio quaternario di dette basi, eventualmente in presenza di un'altra base.

Impiegando cinconidina ad esempio sul substrato III-A trans racemo, reagisce l'enantiomero 2S, 3R mentre l'enantiomero desiderato 2R,3S rimane sostanzialmente inalterato in soluzione, ovviamente fermando la reazione al 50% circa di conversione.

La quantità di catalizzatore da impiegare è compresa tra 3 e 50% in moli rispetto al composto III-A, preferibilmente tra 10 e 50%.

L'ammina terziaria può essere recuperata in maniera praticamente quantitativa alla fine della reazione.

Solvente

È preferibile che il composto II-A sia disciolto nel mezzo di reazione, ma non è necessario che il substrato III-A e l'ammina terziaria siano completamente disciolti.

Solventi adatti, quindi, sono quelli inerti nelle condizioni di reazione e che sono in grado di assicurare solubilizzazione del composto II-A ed almeno una parziale solubilizzazione del substrato III-A e dell'ammina terziaria.

Esempi di solventi preferiti sono: benzene, toluene, o-xilene, m-xilene, p-xilene, clorobenzene, o-diclorobenzene, m-diclorobenzene, p-diclorobenzene o loro miscele.

Temperatura

L'intervallo di reazione preferito è compreso tra -20°C e 30°C .

Al di sotto del limite inferiore (-20°C) la reazione diviene troppo lenta da un punto di vista industriale anche se fornisce i risultati desiderati. A temperature maggiori di 30°C , invece, si perde in parte la selettività richiesta per eseguire la risoluzione cinetica oggetto dell'invenzione. Alle temperature preferite, il grado di conversione desiderato (50%) viene raggiunto in un tempo di alcune ore (4–24 ore circa).

Una forma pratica del processo oggetto dell'invenzione consiste nel far reagire alla temperatura prescelta una miscela del composto III-A, del composto II-A e dell'ammina terziaria otticamente attiva in un solvente inerte, ad esempio un aromatico.

5 Si segue l'andamento della reazione e, una volta raggiunto il grado di conversione desiderato (circa 50% del composto III-A) si ferma la reazione versando la miscela di reazione in acido acquoso. Dalla fase acquosa si recupera l'ammina terziaria otticamente attiva che viene riusata. Dalla fase organica si separa l'enantiomero III-A non reagito dal prodotto di reazione IV-A.

Nel caso in cui il composto IV-A possieda la configurazione desiderata questo viene ulteriormente trasformato come descritto nello schema 1 per ottenere il corrispondente composto di formula I.

10 Qualora invece sia l'enantiomero III-A non reagito ad avere la configurazione corretta, questo viene fatto reagire con 2-ammino-tiofenolo (o 2-nitro-tiofenolo) secondo lo schema 1.

La purezza enantiomerica del prodotto ottenuto o dell'enantiomero non reagito è elevata e le normali operazioni più a valle nel processo di sintesi dei composti di formula I (ad esempio schema 1) permettono di ottenere i prodotti finali desiderati con una purezza ottica in accordo con i requisiti della Farmacopea di grado farmaceutico senza ulteriori separazioni ottiche.

15 Il processo oggetto dell'invenzione presenta quindi diversi vantaggi utili dal punto di vista industriale.

Esso infatti, per quanto di nostra conoscenza, è il primo esempio di risoluzione cinetica non enzimatica per separare gli enantiomeri di formula III-A e ciò permette di realizzare la separazione ottica nello stadio più a monte del processo per la sintesi dei composti di formula I. Inoltre l'esecuzione pratica del processo dell'invenzione è semplice e non richiede condizioni di reazione o apparecchiature particolari, l'ammina terziaria otticamente attiva viene facilmente recuperata e riusata.

20 Con lo scopo di meglio illustrare la presente invenzione senza tuttavia limitarla vengono ora forniti i seguenti esempi.

25 Esempio 1

Ad una soluzione dell'estere metilico dell'acido racemo trans 3-(4-metossifenil)-glicidico (2 g; 10 mmoli) in toluene (20 ml) si aggiunge sotto agitazione a 20°C cinconidina (1,5 g; 5 mmoli) e quindi 2-amminotiofenolo (0,62 g; 5 mmoli). La miscela di reazione viene agitata a 20°C per 20 ore e versata sotto agitazione in acido cloridrico 1N (20 ml). Si separano le fasi e la fase acquosa viene estratta con cloruro di metilene (20 ml).

30 Le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua (20 ml) ed anidificate su solfato di sodio. L'evaporazione del solvente sotto vuoto produce un grezzo contenente, in base ad analisi HPLC ed ¹H-NMR, l'estere metilico (2R,3S) dell'acido trans-3-(4-metossifenil)-glicidico (0,95 g). L'estere viene isolato per cromatografia su colonna di gel di silice impiegando come eluente una miscela di n-esano/etere etilico = 8:2.

35 Si ottiene l'estere metilico dell'acido (2R,3S)-3-(4-metossifenil)-glicidico (0,6 g) avente eccesso enantiomerico del 60%. L'estere metilico così ottenuto viene sciolto in toluene (4,2 ml). Alla soluzione viene aggiunto 2-amminotiofenolo (0,36 g; 2,88 mmoli) e la miscela viene riscaldata a riflusso per 2 ore e quindi raffreddata a temperatura ambiente. L'insolubile viene filtrato e seccato in stufa sotto vuoto. Si ottiene l'estere metilico dell'acido (2S,3S) 2-idrossi-3-(2-amminofenil)-3-(4-metossifenil)-propionico avente $[\alpha]_D^{20} = +72^\circ$ (0,5% CHCl₃) con purezza enantiomerica del 72%. La purezza enantiomerica determinata per HPLC con colonne chirali è 80%.

45 Esempio 2

Ad una soluzione dell'estere metilico dell'acido racemo trans 3-(4-metossifenil)-glicidico (8 g; 38 mmoli) in toluene (80 ml) si aggiunge sotto agitazione e sotto azoto a 0°C cinconidina (3,7 g; 12,6 mmoli) e quindi 2-amminotiofenolo (2,4 g; 19 mmoli). La miscela di reazione viene agitata a 0°C per 24 ore e versata sotto agitazione in acido cloridrico 1N (80 ml). Si separano le fasi e la fase acquosa viene estratta con cloruro di metilene (80 ml).

50 Le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua (80 ml) ed anidificate su solfato di sodio. Si effettua l'analisi HPLC (colonna chirale) della soluzione. La soluzione contiene 4,72 g (22,7 mmoli) di metilestere dell'acido trans-3-(4-metossifenil) glicidico con rapporto (2S,3S):(2S,3R) = 73:27.

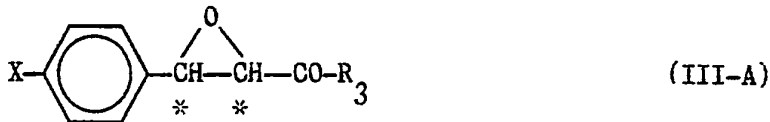
55 Esempio 3

Ad una soluzione dell'estere metilico dell'acido racemo trans 3-(4-metossifenil)-glicidico (4 g; 19,2 mmoli) in toluene (40 ml) si aggiunge sotto agitazione e sotto azoto a 0°C cinconidina (2,82 g; 9,6 mmoli) e quindi 2-amminotiofenolo (1,68 g; 13,44 mmoli). La miscela di reazione viene agitata a 0°C per 24 ore e versata sotto agitazione in acido cloridrico 1N (40 ml). Si separano le fasi e la fase acquosa viene estratta con cloruro di metilene (40 ml).

60 Le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua (40 ml) ed anidificate su solfato di sodio. Si effettua l'analisi HPLC (colonna chirale) della soluzione. La soluzione contiene 1,6 g (7,7 mmoli) di estere metilico dell'acido trans-3-(4-metossifenil)-glicidico con rapporto (2R,3S):(2S,3R) = 85:15.

Rivendicazioni

1. Processo per la risoluzione cinetica di miscele di enantiomeri cis oppure trans di composti di formula



in cui

R₃ rappresenta un alcossile lineare o ramificato C₁-C₁₈, un benzilossi, un gruppo amminico, mono o dialchilamminico in cui l'alchile è C₁-C₆;

X rappresenta un metossile o un gruppo trasformabile in metossile scelto tra ossidrilie e ossidrilie protetto;

gli asterischi indicano gli atomi di carbonio asimmetrici;

comprendente la reazione di una miscela racema di enantiomeri cis oppure trans dei composti di formula III-A con un tiofenolo di formula

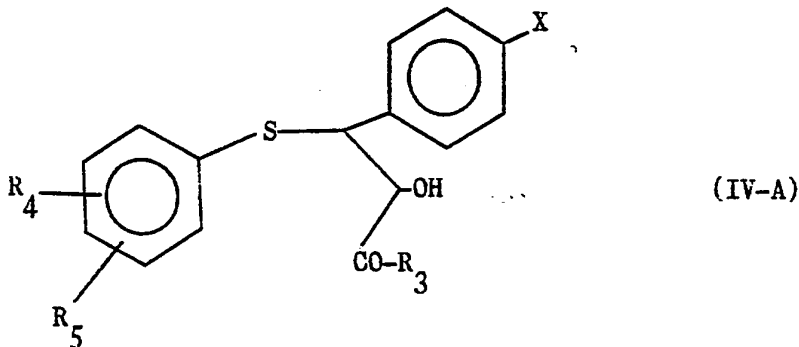


in cui

R₄ ed R₅, uguali o diversi tra loro, rappresentano atomi d'idrogeno o di cloro, gruppi alchile C₁-C₄, ammino, acetilammino e nitro;

in presenza di una quantità catalitica di un'ammina terziaria otticamente attiva, in un solvente inerte e ad una temperatura compresa tra -20°C e +30°C.

2. Processo secondo la rivendicazione 1 in cui dalla reazione si isola un composto di formula



in cui R₃, R₄, R₅ ed X hanno i significati riportati nella rivendicazione 1.

3. Processo secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui, quando il quantitativo di tiofenolo II-A è superiore al 50% in moli rispetto all'estere III-A, la reazione si ferma quando il grado di conversione del composto III-A è di circa il 50%.

4. Processo secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui il tiofenolo di formula II-A è scelto tra il tiofenolo stesso, 4-metil-tiofenolo, 4 isopropil-tiofenolo, 4-terbutil-tiofenolo, 2-ammino-tiofenolo, 2-nitro tiofenolo, 2-ammino-5-cloro-tiofenolo, 2-nitro-5-cloro-tiofenolo, 2,4 dimetil-tiofenolo, 2,6-dimetil-tiofenolo.

5. Processo secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui l'ammina terziaria otticamente attiva è scelta tra N,N-dialchil-efedrine, dialchil-fenilammine, alfa o beta-idrossi-trialchilammine, cinconina, diidrocinconidina, chinina, chinidina e cindonidina, o sali di ammonio quaternario di dette basi.

6. Processo secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui l'ammina terziaria otticamente attiva è cinconidina.

7. Processo secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui la quantità di ammina terziaria otticamente attiva da usare è compresa tra 3 e 50% in moli rispetto al composto III-A.

5 8. Processo secondo una delle rivendicazioni precedenti in cui il solvente è scelto tra benzene, toluene, o-xilene, m-xilene, p-xilene, clorobenzene, o-diclorobenzene, m-diclorobenzene, p-diclorobenzene o loro miscele.

10 9. Processo secondo una delle rivendicazioni precedenti comprendente la reazione alla temperatura prescelta di una miscela di composto III-A, composto II-A ed ammina terziaria otticamente attiva in un solvente inerte, lo spegnimento della reazione quando è stato raggiunto un grado di conversione di circa il 50% del composto III-A, la separazione del composto III-A non reagito dal composto IV-A che si è formato.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65