

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2408/90

(51) Int.Cl.⁶ : **C07D 281/10**

(22) Anmeldetag: 27.11.1990

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 3.1996

(45) Ausgabetag: 25.10.1996

(30) Priorität:

6.12.1989 IT 22637 A/89 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

US 3562257A US 4416819A US 4420628A US 4533748A

(73) Patentinhaber:

ZAMBON GROUP S.P.A.
I-36100 VICENZA (IT).

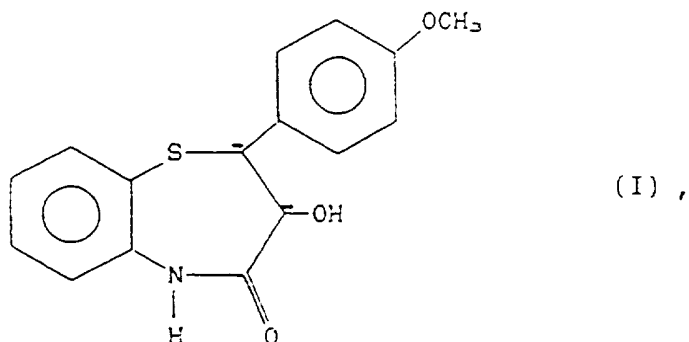
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES ZWISCHENPRODUKTES VON DILTIAZEM

(57) Es wird ein Verfahren für die Herstellung von Zwischenprodukten, die zur Herstellung von Diltiazem verwendbar sind, beschrieben, das durch die Racemisierung von (-)-cis-2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on gekennzeichnet ist.

AT 401 650 B

AT 401 650 B

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten, die zur Herstellung von Benzothiazepinen verwendbar sind, und insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von ($\pm$)-cis-2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on der Formel



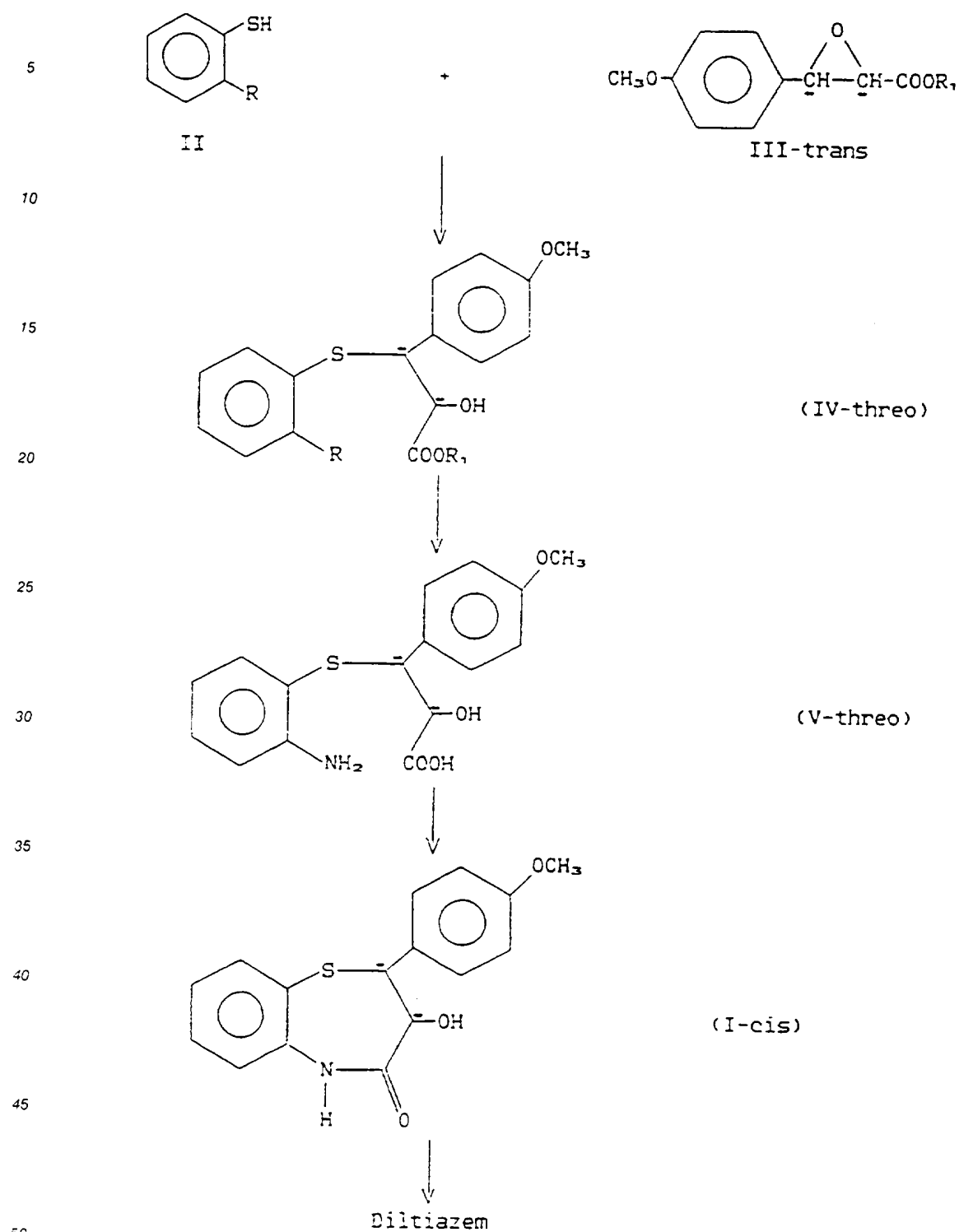
einem zur Synthese von Diltiazem verwendbaren Zwischenprodukt.

Diltiazem, (+)-(2S,3S)-3-Acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (Merck Index, XI. Aufl., Nr. 3188, Seite 505) ist ein bekanntes Arzneimittel mit Calciumantagonist-wirksamkeit, wie in der GB-PS 1 236 467 (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.) beschrieben.

In der Literatur sind verschiedene Verfahren zur Herstellung von Diltiazem bekannt, wie z.B. die in der oben zitierten GB-PS 1 236 467, in der EP-Anmeldung 59 335 (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.) und in JP-PS 71/8982 (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.) beschriebenen.

Die meisten dieser Verfahren sehen im wesentlichen das folgende Reaktionsschema vor:

Schema 1



worin R eine Amino- oder Nitrogruppe ist. R: nied. Alkyl bedeutet und die Sternchen die asymmetrischen Kohlenstoffatome bezeichnen.

Jedes dieser Verfahren sieht notwendigerweise eine Stufe der optischen Auftrennung gewöhnlich auf der Stufe eines Zwischenproduktes der Synthese vor, um das (2S,3S)- vom (2R,3R)-Enantiomer zu trennen.

So ist die Auftrennung des Zwischenproduktes der Formel V durch optisch aktive Basen, wie alpha-Phenethylamin [beschrieben in EP-PS 98 892 (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.)] und L-Lysin [beschrieben in GB-Patentanmeldung 2 130 578 (Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A.)], bekannt.

Ferner ist die Auftrennung des Zwischenproduktes I-cis durch geeignete Chromatographie-Säulen (JP-Patentanmeldung 59/110 686 Higashigawa - Chem.Abstacts 101:211188j) oder durch chirale makrocyclische Polyether (JP-Patentanmeldung 59/144776, Higashigawa - Chem.Abstacts 102:62286f) bekannt.

Die Auftrennung auf der Stufe des Zwischenproduktes V-threo liefert das Isomer V-(2S,3S) das zur
5 Synthese von Diltiazem geeignet ist, und das Isomer V-(2R,3R).

In analoger Weise liefert die Auftrennung auf der Stufe von Verbindung I-cis das Isomer I-(2S,3S), das zur Synthese von Diltiazem geeignet ist, und das Isomer I-(2R,3R).

Das Isomer I-(2R,3R) kann nach bekannten Verfahren auch aus Verbindung V-(2R,3R) hergestellt werden.

10 Daher sind die Isomeren mit (2R,3R)-Konfiguration, die zur Synthese von Diltiazem nicht geeignet sind, bei der industriellen Synthese Abfallprodukte.

Somit wäre es zweckmäßig, wenn ein Verfahren zur Racemisierung dieser Verbindungen zur Verfügung stände, um diese für die Synthese von Diltiazem zu gewinnen.

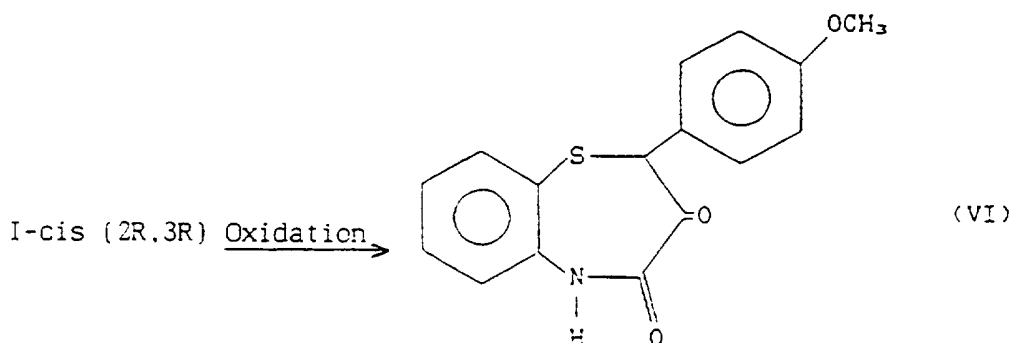
Ziel der vorliegenden Erfindung ist nun ein Verfahren zur Umwandlung des Isomers I-cis mit (2R,3R)-
15 Konfiguration in eine racemische Mischung I-cis, d.h. in eine Mischung der (2R,3R)- und (2S,3S)-Enantiomeren.

Durch Auftrennung werden aus dieser Mischung das Enantiomer I-(2S,3S), das zur Synthese von Diltiazem verwendet wird, und das Enantiomer I-(2R,3R), das zurückgeführt wird, abgetrennt.

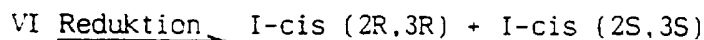
Es ist aber auch möglich, aus der racemischen Mischung I-cis durch übliche Methoden (±)-3-Acetoxy-
20 5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on zu erhalten, aus welchem das (+)-Isomer, d.h. Diltiazem, durch bekannte Verfahren abgetrennt wird (z.B. gemäß JP-Patentanmeldung 58.032872, Nohira - Chem.Abstacts 99:70782z).

Das erfindungsgemäße Verfahren umfaßt die beiden folgenden Stufen:

1.



2.



45 Die Reaktion 1 erfolgt unter Verwendung einer Carbonylverbindung in Gegenwart einer starken Base in einem inerten Lösungsmittel und liefert die Verbindung VI, in welcher das an die 4-Methoxyphenylgruppe gebundene Kohlenstoffatom racemisch ist. Verwendbare Carbonylverbindungen sind z.B. Aceton, 2-Butanon, Cyclohexanon, Benzophenon, Fluorenon und Benzaldehyd.

Geeignete starke Basen sind Metallalkoxide, insbesondere Kalium- oder Aluminium-t-butoxid, Kaliumamylate. Diese Alkoxide können auch direkt während der Reaktion hergestellt werden.

Inerte, bei Reaktion 1 verwendbare Lösungsmittel sind aprotische Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, Dimethylformamid.

Die Reaktionstemperatur ist innerhalb normaler Grenzen nicht kritisch und liegt vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 100°C.

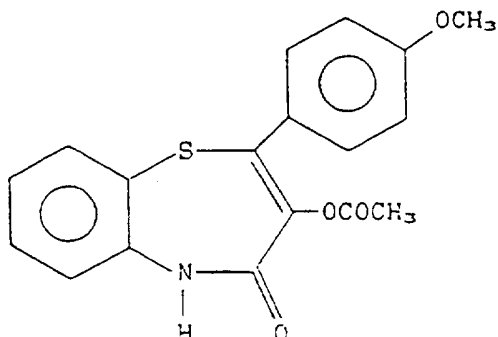
55 Verwendet wird ein Überschuß der Carbonylverbindung, bezogen auf die Verbindung I-(2R,3R), und zwar vorzugsweise von 3 bis 6 Mol pro Mol I-(2R,3R). Auch die Base wird im Überschuß verwendet, z.B. 2 bis 4 Mol pro Mol Verbindung I-(2R,3R).

Die Verbindung VI ist bekannt. Ihre Herstellung durch Ringerweiterung, ausgehend von Derivaten von 2H-1,4-Benzothiazin-3(4H)-on [JP-Patentanmeldung 58/213764, Hamari Yakuhin Kogy KK - Chem. Abstracts 100:174862f] oder durch Hydrolyse der Verbindung von Formel VII ist beschrieben worden [JP-Patentanmeldung 60/025982, Tanabe Seiyaku - Chem. Abstracts 103:87918x]

5

10

15



(VII)

Bei Reaktion 2 wird die Verbindung VI unter Verwendung eines Hydrids in einem inerten Lösungsmittel oder mittels Natrium in Alkohol reduziert. Die Reaktion liefert die racemische Mischung von Verbindungen I-cis in hohen Ausbeuten und mit hoher Reinheit.

Geeignete Hydride sind Boran, Aluminiumhydride und NaBH_4 , wobei letzteres aufgrund seiner leichteren industriellen Verwendbarkeit bevorzugt wird. Das Hydrid wird vorzugsweise in äquimolarer Menge oder in einem leichten Überschuß verwendet. Das geeignete inerte Lösungsmittel hängt vom speziellen verwendeten Hydrid ab. Im Fall von NaBH_4 kann die Reaktion in einem etherischen Lösungsmittel (Tetrahydrofuran, Dioxan), in einem Alkohol (Methanol, Ethanol), wahlweise in Mischung mit Wasser, durchgeführt werden.

Die Reduktion erfolgt vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen -10 und 70°C .

Soweit bekannt, ist die Reaktion 2, die eine per se konventionelle Reaktion ist, noch nie mit dem Zwischenprodukt VI durchgeführt worden. Eine ähnliche Reaktion ist in JP-Patentanmeldung 59:020273 - Tanabe Seiyaku (Chem. Abstracts 101: 38486e), jedoch an einem Analogon von Verbindung VI, d.h. dem N-(2-dimethylaminoethyl)-substituierten Analogon, beschrieben worden.

Natürlich kann die Ausgangsverbindung des erfindungsgemäßen Verfahrens, d.h. Verbindung I-(2R,3R), nach einem Verfahren zur Auftrennung der Zwischenprodukte I-cis sowie in anderer Weise erhalten werden, z.B., wie oben erwähnt, durch Cyclisation des Zwischenproduktes V-(2R,3R), d.h. von (2R,3R)-3-(2-Aminophenylthio)-3-(4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-propionsäure.

Bei einer bevorzugten praktischen Ausführungsform umfaßt das erfindungsgemäße Verfahren die Herstellung von Verbindung VI durch Oxidation der Verbindung I-(2R,3R) mit einer Carbonylverbindung und Kalium-t-butoxid in einem aprotischen inerten Lösungsmittel und die Reduktion der Verbindung VI mit NaBH_4 in einem inerten Lösungsmittel.

Bei einer bevorzugteren Ausführungsform wird als Carbonylverbindung Benzophenon oder Fluorenon gewählt, das Lösungsmittel für die Oxidation wird aus Tetrahydrofuran, Dioxan und Toluol ausgewählt, und das Lösungsmittel für die Reduktion wird aus Tetrahydrofuran, Methanol und Ethanol ausgewählt.

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne diese zu beschränken.

Beispiel 1

In einen mit magnetischem Rührer, Thermometer und Rückflußkühler versehenen 50-ml-Reaktor wurden unter einer Stickstoffatmosphäre und durch Erhitzen in einem Ölbad Tetrahydrofuran (30 ml), (2R,3R)-(-)-cis-2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (1,5 g; 5 mMol), Benzophenon (4,7 g; 26 mMol) und Kalium-t-butoxid (1,95 g; 16 mMol) unter Rühren gegeben.

Die Reaktionsmischung wurde auf Rückflußtemperatur (70°C) erhitzt, und die Suspension wurde 20 h gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung in eine Lösung von monobasischem und dibasischem Kaliumphosphat (50 ml) bei pH 7 gegossen.

Ethylacetat (30 ml) wurde zugesetzt, und die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde weiter mit Ethylacetat (30 ml) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 ml) gewaschen, getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgedampft.

Der erhaltene rohe Feststoff wurde mit Tetrahydrofuran (20 ml) gesammelt, und Natriumborhydrid (1,2 g; 31,5 mMol) wurde bei 15 °C unter Rühren der Lösung zugefügt. Nach 1 h wurde die Reaktionsmischung bei pH 7 in eine Pufferlösung (20 ml) gegossen. Die Phasen wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde mit Methylchlorid (20 ml) extrahiert.

- 5 Man erhielt eine Lösung die, laut HPLC-Analyse, eine 1:1-Mischung von (2S,3S)- und (2R,3R)-cis-2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (1,1 g) in einer molaren Ausbeute von 70 %, bezogen auf die Ausgangsverbindung, enthielt.

- Das Lösungsmittel wurde aus der obigen Lösung durch Abdampfen unter vermindertem Druck entfernt, was ein Rohmaterial ergab, aus welchem die gewünschte racemische Mischung (Fp. 168-170 °C) durch
10 Kristallisation mit Methanol isoliert wurde.

Beispiel 2

- Die Verbindung (2R,3R)-(-)-cis-2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on
15 (5 g) wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise oxidiert. Das Rohprodukt der Reaktion wurde an Siliciumdioxidgel mit einer 9:1-Mischung von Methylchlorid und Ethylacetat chromatographiert und ergab die racemische Verbindung VI (4,25 g; 85 % Ausbeute). In Lösung wurde die Verbindung als Mischung der Tautomeren erhalten.

- NMR in CDCl₃ (300 MHz) delta: 5,45 ppm CHCO; I.R.: C=O Streckung 1730 cm⁻¹.

- 20 Natriumborhydrid (0,567 g; 15 mMol) wurde bei 15 °C unter Rühren innerhalb von 1 min zu einer Lösung von Verbindung VI (14,2 mMol) in Methanol (65 ml) zugefügt, und die Reaktionsmischung wurde 1 h bei 15 °C gerührt.

- Dann wurde die Mischung bei pH 7 in eine Pufferlösung von dibasischem und monobasischem Phosphat (100 ml) gegossen: Methanol wurde durch Destillation unter Vakuum entfernt, und dann wurde die
25 Mischung mit Methylchlorid (2 x 30 ml) extrahiert.

Nach dem Trocknen des organischen Extraktes wurde das Lösungsmittel unter Vakuum abgedampft, was eine 1:1-Mischung von (2S,3S)- und (2R,3R)-cis-2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on ergab (4,15 g; 97 % Ausbeute; Fp. 168-170 °C).

30 Beispiel 3

Die Verbindung (2R,3R)-(-)-cis-2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise zu der Verbindung VI oxidiert, wobei jedoch Benzophenon durch eine äquimolare Menge Fluorenon ersetzt wurde.

35

Beispiel 4

- Die Verbindung (2R,3R)-(-)-cis-2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on wurde nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise zu der Verbindung VI oxidiert, wobei jedoch
40 Toluol (15 ml) anstelle von Tetrahydrofuran als Lösungsmittel verwendet wurde.

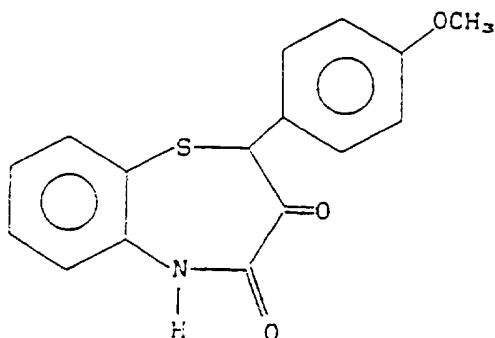
Beispiel 5

- Das vorliegende Beispiel beschreibt das Verfahren unter Herstellung von Kalium-t-butoxid in situ.
45 Kaliumhydrid (30 mMol) wurde bei 15 °C zu einer Lösung von t-Butylalkohol (26 mMol) in DMF (30 ml) zugefügt, und die Mischung wurde 2 h gerührt. Zu der Lösung von Kalium-t-butoxid wurden (2R,3R)-(-)-cis-2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (5 mMol) und Benzophenon (26 mMol) zugegeben. Dann wurde die Mischung unter Rühren auf 100 °C erhitzt und 2 h unter Stickstoff bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen und Reduktion mit NaBH₄, wie in Beispiel 1 beschrieben, erhielt
50 man eine 1:1-Mischung von (2S,3S)- und (2R,3R)-cis-2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on.

Patentansprüche

- 55 1. Verfahren zur Umwandlung von 2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on mit (2R,3R)-Konfiguration in eine Mischung aus cis-(2R,3R)- und cis-(2S,3S)-2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on, **dadurch gekennzeichnet**, daß das cis-(2R,3R)-Enantiomer mit einer Carbonylverbindung und einer starken Base in einem aprotischen inerten Lösungs-

mittel unter Bildung der Verbindung der Formel



(VI)

oxidiert und diese mit einem Hydrid in einem inerten Lösungsmittel oder mit Natrium in Alkohol reduziert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß in der Oxidationsstufe als Carbonylverbindung Aceton, 2-Butanon, Cyclohexanon, Benzophenon, Fluorenon oder Benzaldehyd verwendet wird.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß in der Oxidationsstufe als starke Base ein Metallalkoxid, vorzugsweise Kalium-tert.butoxid, Aluminium-tert.butoxid oder ein Kaliumamylat, verwendet wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß in der Oxidationsstufe als aprotisches inertes Lösungsmittel Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol oder Dimethylformamid verwendet wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß in der Reduktionsstufe als Hydrid Boran, ein Aluminiumhydrid oder NaBH_4 verwendet wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß in der Reduktionsstufe mit einem Hydrid als inertes Lösungsmittel Tetrahydrofuran, Methanol, Ethanol oder eine Mischung hiervon mit Wasser verwendet wird.

7. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß (2R,3R)-cis-2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on durch Reaktion mit Kalium-tert.butoxid und Benzophenon in einem aprotischen inerten Lösungsmittel zu der Verbindung VI oxidiert wird und die so erhaltene Verbindung VI mit NaBH_4 in einem inerten Lösungsmittel reduziert wird.