

**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT**  
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH**

**696 665 A5**

(51) Int. Cl.: **C07C 303/44** (2006.01)  
**C07C 311/37** (2006.01)

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Gesuchsnummer: 01848/02

(22) Anmeldedatum: 31.10.2002

(30) Priorität: 31.10.2001 US 60/330,817  
31.07.2002 US 10/208,009

(24) Patent erteilt: 14.09.2007

(45) Patentschrift veröffentlicht: 14.09.2007

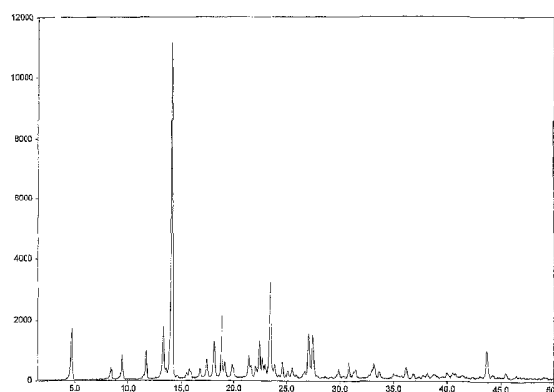
(73) Inhaber:  
Synthon B.V., Microweg 22  
6545 CM Nijmegen (NL)

(72) Erfinder:  
Hans Jan Hoon, 6537 TG Nijmegen (NL)  
Theodorus Henricus Antonius Peters,  
6814 JB Arnhem (NL)  
Jaroslav Pis, 100 00 Praha 10 (CZ)

(74) Vertreter:  
Luchs & Partner Patentanwälte, Schulhausstrasse 12  
8002 Zürich (CH)

(54) **Racemisches Tamsulosin in Form einer freien Base und Verfahren zu deren Herstellung.**

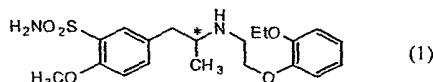
(57) Racemisches Tamsulosin in Form einer freien Base wird in fester Form erhalten. Die feste Form kann durch Ausfällen von racemischem Tamsulosin in Form freier Base aus einem Lösungsmittel erhalten werden, das entweder Wasser oder einen niedrigeren Alkohol enthält. Die kristalline freie Base ist polymorph, und es konnten zwei spezifische Formen festgestellt werden.



**Beschreibung****Hintergrund der Erfindung**

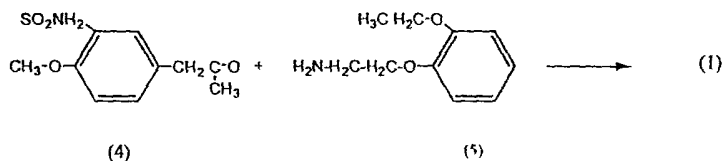
[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Auflösung von (R,S)-5-[2-[[2-(2-Ethoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-Methoxybenzen-Sulfonamid, auch Tamsulosin genannt, in festem Zustand und Verfahren zur Herstellung desselben.

[0002] Die Verbindung 5-[2-[[2-(2-Ethoxyphenoxy)ethyl]amino]propyl]-2-Methoxybenzen-Sulfonamid der Formel (1)



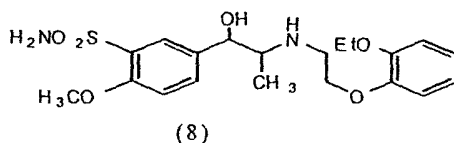
ist eine kommerziell vertriebene pharmazeutisch aktive Substanz, die zur Behandlung von Herzinsuffizienz und gutartiger Prostatahyperplasie nützlich ist. Sie wurde in EP 34 432 und US 4 731 478 beschrieben. Das Molekül, das nachstehend mit «Tamsulosin» bezeichnet wird, hat ein asymmetrisches Kohlenstoffatom (mit \* in der vorstehenden Formel (1) bezeichnet), so dass das Vorhandensein von zwei Enantiomeren möglich ist, die konventionell als (R)- oder (S)-Enantiomere bezeichnet werden. Die freie Base und die Säurezusatzsalze derselben können entweder eins oder beide Enantiomere enthalten. Die einzelnen Enantiomere besitzen eine spezifische optische Aktivität in polarisiertem Licht und sie unterscheiden sich auch in ihren pharmakologischen Wirkungen. Das kommerziell vertriebene Produkt ist das Hydrochloridsalz des (R)-Enantiomers von Tamsulosin, wobei es sich um linksdrehendes oder (R)(-)-Tamsulosinhydrochlorid handelt.

EP 34 432/US 4 731 478 beschreiben zwei allgemeine Verfahren, durch die Tamsulosin entstehen kann. Ein allgemeines Verfahren (nachstehend Verfahren «A» genannt) besteht aus einer reduktiven Amination einer Benzylmethylketon-Verbindung mit einem substituierten Phenoxyethylamin. Zur Herstellung von Tamsulosin würden die entsprechenden Arten durch Formel (4) bzw. (5) dargestellt.



[0003] Keine dieser Verbindungen noch die Einzelheiten der eigentlichen Produktionsverfahren, die unter Verwendung dieses Verfahrens zu Tamsulosin führen, werden jedoch beschrieben. Stattdessen wurde Verfahren A nur als Beispiel für Alkylsulfonamid-Derivate als Beispiele angegeben. Die Verbindungen (4) und (5) werden ebenfalls nicht als chemische Einheiten zubereitet. Ferner werden die als Beispiele angeführten Produkte von Verfahren A, siehe Beispiel 4 und 5, als das Hydrochloridsalz und nicht als freie Base kristallisiert. Wenn das Verfahren A für die Synthese von Tamsulosin eingesetzt wird, würde es das Ergebnis gestatten, dass ein Racemat-Tamsulosin produziert würde, wie auch immer isoliert in der Form eines Hydrochloridsalzes und nicht als freie Base.

[0004] Das zweite Verfahren (nachstehend Verfahren «B» genannt) lehrt allgemein die Umwandlung einer hydroxylierten analogen Verbindung in das gewünschte Sulfonamid über ein Chloranalogon. Zur Herstellung von Tamsulosin würde das Hydroxy-Analogon eine Verbindung nach Formel (8) sein.



[0005] Es wurde darin beschrieben, dass die analogen Hydroxy-Ausgangsverbindungen nach den Verfahren von GB 2 006 772 zubereitet werden können, das DE 2 843 016 und US 4 217 305 entspricht. Keines dieser Dokumente beschreibt jedoch spezifisch die Bildung dieser Hydroxytamsulosin-Zwischenverbindung. Es scheint ferner, dass sowohl in US 4 731 478 und auch in GB 2 006 772 nur racemisches Tamsulosin oder racemisches Hydroxytamsulosin durch die beschriebenen Verfahren zubereitet werden. Keines der Beispiele in US 4 731 478 zeigt die Details der Formation des Tamsulosin via diesen Prozess. Darüber hinaus sind die diesbezüglichen Zusammensetzungen hergestellt durch den Prozess B in den Beispielen 1–3 aus der US 4731478 isoliert als HCl-Salze via Kristallisation und nicht als freie Base.

[0006] Während US 4 731 478 im Beispiel 20 racemisches Tamsulosin offenbart, zeigt es nicht, wie die Zusammensetzung hergestellt wurde. Anscheinend wurde die Zusammensetzung als HCl-Salz isoliert und nicht als freie Base.

Ein drittes Verfahren (nachstehend Verfahren «C» genannt), das daraus besteht, dass optisch reines 5-((2)-amino-2-methyl)ethyl)-2-methoxybenzen-sulfonamid mit 2-(o-ethoxyphenoxy) ethylbromid zur Reaktion gebracht wird, um entsprechendes (R)- und (S)-Tamsulosin zu bilden, wurde nur in den Beispielen von US 4 731 478 und nicht im Text beschrieben.

Siehe Beispiele 33(a) und 33(b). In diesem Verfahren wurde eine einzige enantiomere Tamsulosin freie Base von CHCl<sub>3</sub>-Methanol (9:5) als Rohkristalle isoliert und dann in HCl-Salz umgewandelt. Das bekannte Verfahren zur Herstellung von optisch reinem Amin, d.h. die in JP 58-18 353, EP 257 787, JP 02-6 792 48 beschriebenen Verfahren, sind langwierig und kompliziert. Wenn die optische Reinheit im Amin ferner ungewollt unzureichend ist, wird das sich ergebende Tamsulosin ebenfalls optisch unrein. Es gibt kein bekanntes Verfahren zum Reinigen von optisch unreinem Tamsulosin.

[0007] Daher lehren die vorstehend beschriebenen Verfahren weder die Bildung von racemischem Tamsulosin in Form freier Base im Festzustand noch stellen sie eine Anregung zur Bildung eines solchen Stoffes dar.

### Zusammenfassung der Erfindung

[0008] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Tamsulosin im Festzustand. Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf racemisches Tamsulosin in Form einer freien Base im Festzustand. Die freie Base ist typisch eine Ausfällung und hat vorzugsweise kristalline Form. Das kristalline Tamsulosin in Form der freien Base der vorliegenden Erfindung ist polymorph und zwei spezifische polymorphe Formen, nachstehend Form 1 und Form 2 genannt, stellen bevorzugte Aspekte der vorliegenden Erfindung dar.

[0009] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von racemischem Tamsulosin in Form der freien Base im Festzustand aus einer Lösung, das racemische Tamsulosin in Form der freien Base in einem Lösungsmittel enthält, wobei das Lösungsmittel mindestens entweder aus Wasser oder einem niedrigeren Alkohol besteht. Bevorzugte Lösungsmittel sind Wasser, Methanol, Wasser-Methanol-Mischungen und Ethylacetat-Methanol-Mischungen. Die Tamsulosinlösung kann durch Auflösen eines Tamsulosinrückstandes im Lösungsmittel gebildet werden oder durch Behandeln eines Tamsulosin-Säurezusatzsalzes mit einer Base.

[0010] Die Isolierung von Tamsulosin in Form der freien Base im Festzustand ist jedoch nicht auf das Racemat beschränkt und ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Isolation von Tamsulosin freier Base, das aus der Behandlung eines Säurezusatzsalzes von Tamsulosin in einem Lösungsmittel mit einer Base besteht und dem Ausfällen von Tamsulosin in Form der freien Base aus dem Lösungsmittel, wobei das Lösungsmittel Wasser, einen niedrigeren Alkohol oder beide enthält, Das Tamsulosin in Form der freien Base kann racemisch sein oder nicht. Das Säurezusatzsalz ist normalerweise das Hydrochloridsalz aber nicht auf dieses beschränkt und schliesst z.B. das Kampfer-10-Sulfonsäuresalz desselben ein.

Ein zusätzlicher Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf ein Sulfonsäuresalz von 2-(o-ethoxyphenoxy)ethylamin, insbesondere die Methansulfat- oder Tosylatsalze desselben sowie (3-aminosulfonyl-4-methoxy)phenylacetone. Diese Verbindungen sind neue Zwischenverbindungen, die zur Herstellung von Tamsulosin in Form der freien Base nützlich sind.

### Kurze Beschreibung der Zeichnungen

#### [0011]

- Fig. 1 ist eine Röntgen-Beugungsaufnahme von racemischer Tamsulosin freier Base Form 1.
- Fig. 2 ist eine Röntgen-Beugungsaufnahme von racemischer Tamsulosin freier Base Form 2.
- Fig. 3 ist ein IR-Spektrum von racemischer Tamsulosin freier Base Form 1 in KBr.
- Fig. 4 ist ein IR-Spektrum von racemischer Tamsulosin freier Base Form 2 in KBr.
- Fig. 5 ist ein DSC-Scan von racemischer Tamsulosin freier Base Form 1.
- Fig. 6 ist ein DSC-Scan von racemischer Tamsulosin freier Base Form 2.

### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0012] Racemisches Tamsulosin in Form einer freien Base im Festzustand wurde nicht in einem der vorstehend beschriebenen, bekannten Verfahren zubereitet. Die vorliegende Erfindung beruht teilweise auf der Feststellung, dass racemische freie Base im Festzustand gebildet und isoliert werden kann. Die feste Form ist vorzugsweise eine Ausfällung aus einer Lösung. Noch besser ist die feste Form eine kristalline Form. Die kristalline Form schliesst alle polymorphen Modifizierungen ein, ausser wenn anderweitig angegeben und schliesst Hydrate und Solvate derselben ein. Insbesondere wurden jetzt zwei polymorphe Formen von racemischem Tamsulosin in Form freier Base im Festzustand, die mit Form 1 und Form 2 bezeichnet werden, als Teil der vorliegenden Erfindung entdeckt und diese werden nachstehend beschrieben. Racemisches Tamsulosin in Form der freien Base kann im Festzustand in hoher Reinheit isoliert werden, einschliesslich mindestens 80% Reinheit, vorzugsweise 90% Reinheit und noch besser mindestens 95% Reinheit. Relativ reine Ausfällungen sind weisse oder fast weisse mikrokristalline Stoffe, die kaum in Wasser, jedoch in Alkoholen wie Methanol und Ethanol und in chlorierten Kohlenhydraten löslich sind.

[0013] Racemisches Tamsulosin in Form der freien Base kann in verschiedenen polymorphen Modifizierungen vorkommen. Eine dieser Modifizierungen wird hierin mit Form 1 bezeichnet. Diese Form der freien Base führt zu einer Röntgen-

Beugungsaufnahme, die im Wesentlichen Fig. 1 entspricht, einem IR-Spektrum, das im Wesentlichen Fig. 3 entspricht und einer DSC-Kurve, die im Wesentlichen Fig. 5 entspricht. Form 1 hat im Allgemeinen einen Schmelzpunkt von ca. 127–129° C. Form 1 polymorph kann unter anderem durch Kristallisation von Tamsulosin in Form der freien Base aus einer Methanol-Ethylacetat-Mischung erhalten werden, ist jedoch nicht darauf beschränkt.

**[0014]** Eine weitere derartige Modifizierung wird hierin mit Form 2 bezeichnet. Diese Form des Röntgen-Beugungsbildes, die im Wesentlichen Fig. 2 entspricht, hat ein IR-Spektrum, das im Wesentlichen Fig. 4 entspricht und eine DSC-Kurve, die im Wesentlichen Fig. 6 entspricht. Ein Vergleich der Röntgen-Beugungsbilder in Fig. 1 und 2 zeigt, dass sich Tamsulosin in Form der freien Base der Form 1 von Tamsulosin in Form der freien Base der Form 2 unterscheidet. Dieser Unterschied wird auch von den Unterschieden in den IR-Spektren bestätigt. Allgemein hat Form 2 einen Schmelzpunkt von ca. 124–126° C und Fig. 6 zeigt einen einzigen endothermen Schmelzwert für Form 2 von etwa 125° C. Die Polymorphie von Form 2 ist unter anderem durch Ausfällung der Tamsulosinbase nach Neutralisieren von Tamsulosinhydrochlorid durch Natriumhydroxid in einer Methanol-Wasser-Mischung erhältlich aber nicht darauf beschränkt.

**[0015]** Das Tamsulosin in der Form der freien Base im Festzustand, insbesondere racemische freie Base, kann erstaunlicherweise durch Ausfällen der freien Base aus einer Lösung erhalten werden, in der das Lösungsmittel für die Lösung mindestens entweder aus Wasser oder einem niedrigeren Alkohol besteht. Ein «niedrigerer Alkohol» bezieht sich auf einen Alkohol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und ist vorzugsweise Methanol oder Ethanol einschliesslich, jedoch nicht auf diese beschränkt, ein Ester wie Ethylacetat, ein aliphates Keton wie Aceton oder Methylisobutylketon bzw. ein Ether, insbesondere ein wassermischbarer Ether wie Dioxan oder Tetrahydrofuran. Bevorzugte Lösungsmittel sind Wasser, eine Mischung aus Wasser und Methanol und eine Mischung aus Ethylacetat und Methanol.

**[0016]** Die Ausfällung kann mit einem beliebigen konventionellen Verfahren durchgeführt werden, einschliesslich dem Reduzieren der Lösungstemperatur, Entfernen eines Teils des Lösungsmittels usw. In einigen Ausführungsbeispielen kann Wasser als Gegenlösungsmittel in einer Weise eingesetzt werden, dass bei Zusatz von Wasser wahlweise in Verbindung mit einer Reduktion in der Lösungstemperatur die Ausfällung stattfindet. In einem Lösungsmittelsystem aus Wasser und Methanol wird Tamsulosin in der Form der freien Base im Festzustand bei Raumtemperatur oder weniger aus der Lösung ausgefällt.

**[0017]** Die Ausfällung des Tamsulosin in der Form der freien Base kann durch Filtrieren und nach Wahl Trocknen zurückgewonnen werden. Falls dies gewünscht wird, kann ferner festes Tamsulosin in Form der freien Base aus einem geeigneten Lösungsmittel kristallisiert werden.

**[0018]** Die Lösung von Tamsulosin kann auf verschiedene Weise zubereitet oder erhalten werden. Zum Beispiel kann ein Rückstand aus der Synthese von racemischem Tamsulosin in einem Lösungsmittel aufgelöst werden. Ein «Rückstand» bezieht sich auf den Tamsulosinstoff, der durch Verdampfen des gesamten oder des grössten Teils des Lösungsmittels erhalten wird, z.B. des Lösungsmittels, das zur Synthese des Tamsulosinmoleküls verwendet wird. Ein racemischer Tamsulosin freier Basenrückstand z.B. kann in Wasser aufgelöst werden, typisch bei Temperaturen über Raumtemperatur, d.h. bei über 50° C, um die Lösung zu bilden, aus der racemische Tamsulosin freie Base ausgefällt werden kann. In ähnlicher Weise kann ein Rückstand von racemischem Tamsulosin in Form der freien Base in einer Mischung aus Ethylacetat und Methanol aufgelöst werden, um die Lösung zu bilden, aus dem racemisches Tamsulosin in der Form der freien Base ausgefällt werden kann. Alternativ kann die Lösung von Tamsulosin in Form der Base als Ergebnis ihrer Synthese gebildet werden, d.h. das Lösungsmittel, in dem die Tamsulosin freie Base erhalten wird, eignet sich wie es ist oder nach Zusatz von Wasser bzw. eines niedrigeren Alkohols für den Einsatz in dem Ausfällungsverfahren nach der Erfindung.

**[0019]** Alternativ kann die Lösung aus racemischem Tamsulosin von einer Lösung eines Säurezusatzsalzes von racemischem Tamsulosin gebildet werden. Das Verfahren enthält die Behandlung seines Säurezusatzsalzes von racemischem Tamsulosin mit einer Base in einem Lösungsmittel, das entweder Wasser oder einen niedrigeren Alkohol enthält, um die Lösung aus racemischem Tamsulosin zu bilden. Die Base kann eine organische oder anorganische Base sein wie ein Alkalimetall-Hydroxid, insbesondere Natriumhydroxid, Ammoniak oder ein organisches Amin. Die Menge der Base ist vorzugsweise äquimolar. Die bevorzugte Reaktionstemperatur reicht von Raumtemperatur bis Rückflusstemperatur. Das Lösungsmittel, in dem die Behandlung durchgeführt wird, kann in situ gebildet werden, d.h. Wasser kann gleichzeitig mit der Base in eine Lösung aus Tamsulosin in Form der freien Base in einem organischen Lösungsmittel gegeben werden.

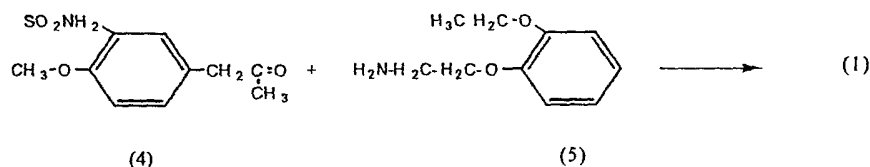
**[0020]** Ein spezifisches Ausführungsbeispiel dieses Verfahrens umfasst die Behandlung eines Säurezusatzsalzes von Tamsulosin in einem Lösungsmittel mit Base und Ausfällen der Tamsulosin freien Base aus dem Lösungsmittel, wobei das Lösungsmittel Wasser, einen niedrigeren Alkohol oder beide enthält. Dieses Verfahren ist sowohl für racemisches Tamsulosin wie racemisches Tamsulosin-HCl wie auch nichtracemisches bzw. enantiomer angereicherte Kampfer-10-Sulfonat-salze von Tamsulosin nützlich. In jedem Fall wird eine frei Base in Festform erhalten. Die Base und die Behandlungsbedingungen sind die gleichen wie vorstehend beschrieben.

**[0021]** Die Lösung, die das Tamsulosinsalz enthält, kann durch Synthese von Tamsulosin oder durch Lösen der verfügbaren festen Form des Salzes gebildet werden, z.B. eines handelsüblichen Tamsulosinsalzes in einem Lösungsmittel.

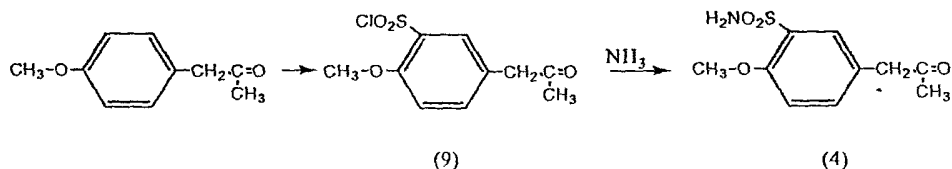
**[0022]** Die Ausfällung von Tamsulosin in der Form der freien Base wird allgemein mit hoher Reinheit gebildet, typisch mit mindestens 80%, typischer jedoch mit mindestens 90% und vorzugsweise mit mindestens 95% Reinheit. Die Reinheit beruht auf der isolierten und getrockneten Feststoffausfällung, wie dies in der Branche üblich ist. Falls gewünscht, kann

Tamsulosin freie Base in fester Form rekristallisiert werden, um ihre Reinheit zu erhöhen. Nach einem Beispiel kann das Tamsulosin in Form der freien Base aus einem Lösungsmittel rekristallisiert werden, das einen niedrigeren Alkohol wie Methanol, z.B. aus einer Mischung von Methanol und Ethylacetat, enthält oder aus einer Mischung von Methanol und Wasser.

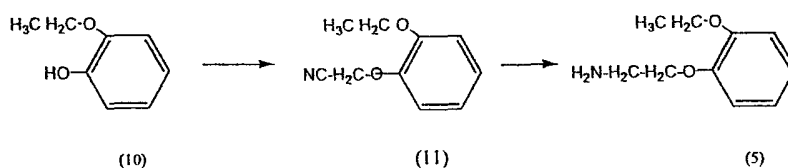
**[0023]** Racemisches Tamsulosin oder das Salz desselben kann durch ein geeignetes Syntheseverfahren zubereitet werden. Im Einzelnen werden nachstehend drei bevorzugte Verfahren genauer beschrieben. In einem ersten Verfahren («Verfahren A») kann racemisches Tamsulosin in Form der freien Base durch reduktive Amination des Ketons von Formel (4) durch das Amin von Formel (5) zubereitet werden.



**[0024]** Das (3-aminosulfonyl-4-methoxy)phenylacetone (4) ist eine neue Verbindung und kann analog zu einem in US 5 447 958 beschriebenen Verfahren für verwandte Verbindungen zubereitet werden. Die Ausgangsverbindung ist 4-Methoxyphenylacetone, das mit Chlorsulfonsäure bei 0–5° C chlorsulfonyliert wird. Nach Behandlung der Reaktionsmischung mit Wasser wird das sich ergebende 3-Chlorsulfonyl-4-methoxyphenylacetone (9) im festen Zustand gebildet und durch Filtrieren isoliert. Die Verbindung (9) wird dann in Diethylacetatlösung mit wässrigem Ammoniak bei 5° C behandelt. Die gebildeten Kristalle des Rohproduktes (4) werden durch Filtrieren zurückgewonnen. Das Rohprodukt (4) kann durch Kristallisation, z.B. mit Ethanol, gereinigt werden.



**[0025]** Das 2-(o-ethoxyphenoxy)ethylamin (5) kann nach einem in BE 668 124 beschriebenen Verfahren zubereitet werden. In diesem Verfahren reagiert 2-Ethoxyphenol (10) 16–24 Stunden lang mit Chloracetonitril durch Rückflussbehandlung von Aceton in Anwesenheit von Kaliumkarbonat. Nach Filtrieren und Verdampfung des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand in einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethanol oder Ether gelöst, mit Wasser behandelt sowie mit einer Base wie Ammoniak oder Natriumhydroxid und o-Ethoxyphenoxyacetonitril im Rohzustand (11) wird durch Verdampfen des Lösungsmittels oder Kristallisation aus dem Lösungsmittel erhalten. Das Rohprodukt (11) kann aus einem geeigneten Lösungsmittel wie einer Ethanol-Wasser-Mischung rekrystallisiert werden. Die Verbindung (11) wird katalytisch unter erhöhtem Druck in einem geeigneten Lösungsmittel hydriert, wie Toluol oder einer Toluol-Triethylamin-Lösung, unter Verwendung von Raney-Kobalt oder einem beliebigen anderen Katalysator. Freie Base von 2-(o-Ethoxyphenoxy)ethylamin (5) wird als Rohprodukt nach Filtrieren und Verdampfung des Lösungsmittels als ein Öl erhalten.



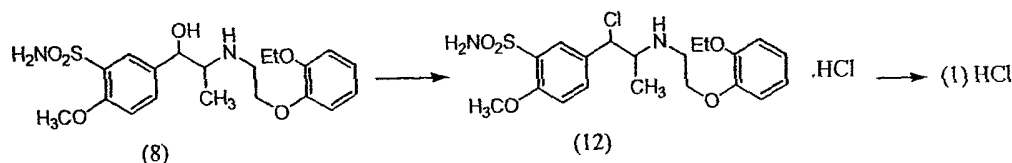
**[0026]** Es wurde nun festgestellt, dass die so erhaltene freie Base von (5) von einem Nebenprodukt kontaminiert ist und für den nächsten Schritt gereinigt werden sollte. Normale alkalische Extraktion führte jedoch erstaunlicherweise zu einem zu hohen Verlust. Das Amin (5) hat eine unerwartet hohe Wasserlöslichkeit für eine Aminverbindung. Es wurde festgestellt, dass eine effektive Lösung zur Reinigung desamins die Bildung eines Sulfonsäure-Salzes desamins ist, insbesondere Methansulfonat oder Tosylat. Das Salz, insbesondere das Methansulfonatsalz von (5), kann im festen, vorzugsweise kristallinen Zustand durch konventionelle Verfahren isoliert werden und als ein vorteilhaftes Substrat im nächsten Reaktionsschritt Verwendung finden. Die Umwandlung der freien Base von (5) in ein Säurezusatzsalz und die Isolierung des genannten Salzes im festen Zustand verbessern die Reinheit der Verbindung (5), insbesondere entfernt sie die Nebenprodukte, die sich aus der Hydratation ergaben wie 2-ethoxyphenol. Das 2-(o-Ethoxyphenoxy)ethylimin-Methansulfonat bildet daher einen spezifischen Aspekt der vorliegenden Erfindung.

**[0027]** Das racemische Tamsulosin wird nach dem Verfahren von US 4 558 156 durch reduktive Aminolyse des Ketons (4) mit der freien Base von Amin (5) erhalten. Wenn ein Salz des Amins (5) für die Reaktion benutzt wird, wird dieses Salz zuerst durch Behandlung mit einer geeigneten Base, z.B. Natriummethoxid in Methanol, in eine freie Base umgewandelt. Zuerst wird eine Iminoverbindung gebildet, indem beide Bestandteile in Methanol in Berührung gebracht werden. Ein Hydrierungskatalysator wie Platinoxid oder Palladium/Kohlenstoff wird der Reaktionsmischung zugegeben und die Mischung

wird durch gasförmigen Wasserstoff hydriert, am besten unter erhöhtem Druck. Nach Filtrieren des Katalysators wird die Reaktionsmischung mit einer Säure versäuert, vorzugsweise alkoholischem oder wässrigem HCl, wobei sich ein Säurezusatzsalz des racemischen Tamsulosins bildet, vorzugsweise Tamsulosinhydrochlorid. Das racemische Tamsulosinsalz wird in fester, vorzugsweise kristalliner Form durch Verdampfung des Lösungsmittels oder durch Rekristallisierung aus dem Lösungsmittel isoliert.

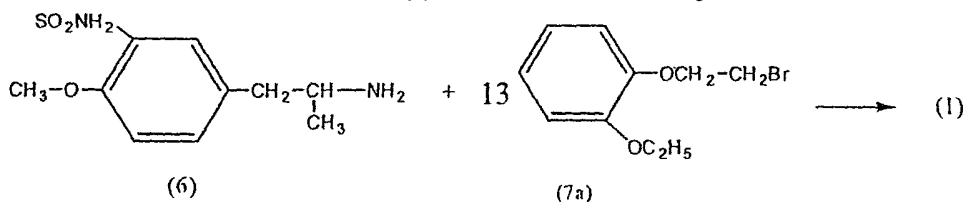
**[0028]** Racemisches Tamsulosin in Form des freien Salzes ist sodann mit der Base behandelt und Tamsulosin in Form der freien Base ist ausgeschieden wie oben beschrieben.

**[0029]** In einem zweiten Verfahren («Verfahren B») kann racemisches Tamsulosinhydrochlorid in Form eines Hydrochloridsalzes aus dem Hydroxytamsulosin von Formel (8) nach dem Verfahren von EP 34 432 zubereitet werden. Als Ausgangsstoff kann Hydroxytamsulosin (8) aus der Aminverbindung (5) nach US 4 217 305 zubereitet werden. Das Verfahren enthält in einem ersten Schritt die Umwandlung des Hydrochloridsalzes von Hydroxytamsulosin (8) in ein Chlor-Tamsulosinhydrochlorid (12) durch Reaktion von (8) mit Thionylchlorid in Acetonitril und die Isolierung des Produkts aus der Reaktionsmischung nach spontaner Kristallisierung durch die Reaktionsmischung. Die Verbindung (12) wird dann dehalogeniert, z.B. durch katalytische Hydrierung unter Verwendung von Palladium oder Kohlenstoff als Katalysator bei normalen Temperaturen und Drücken. Nach Konzentration der Reaktionsmischung wird kristallines Tamsulosinhydrochlorid erhalten, und dies kann anhand einer Mischung von Methanol und Ethanol rekristallisiert werden.



**[0030]** Um Tamsulosin in Form der freien Base im festen Zustand zu erhalten, soll der in der vorliegenden Erfindung vorgesehene Prozess gemäss der obigen Erläuterung angewendet werden.

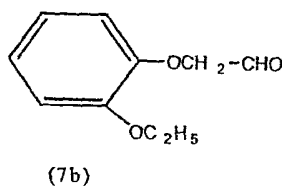
**[0031]** In einem dritten Verfahren («Verfahren C») kann racemisches Tamsulosin in Form der freien Base direkt durch Kondensation des racemischenamins der Formel (6) mit einer Bromverbindung



der Formel (7a) in Rückflussmethanol zubereitet werden. Die Bedingungen für das Herstellverfahren wurden in US 5 447 958 beschrieben. Das dabei benutzte Ausgangsamin (6) war jedoch optisch aktiv. Tamsulosin freie Base (optisch aktiv) wurde nach Trennung der Reaktionsmischung durch Säulenchromatografie im festen Zustand erhalten und in Hydrochlorid umgewandelt. Durch Säulenchromatografie wird dieses Verfahren jedoch für den Einsatz in der Produktion von racemischer Tamsulosin freier Base unter Anwendung industrieller Massstäbe ungeeignet.

**[0032]** Es wurde jedoch festgestellt, dass das Verfahren modifiziert werden kann, indem ein dipolares aprotisches Lösungsmittel wie Dimethylformamid zur Kondensation von (6) mit (7) eingesetzt wird, wobei die Reaktionstemperatur zwischen 70 und 100° C liegt. Nach Entzug des Lösungsmittels durch Destillation unter gemindertem Druck wird dem Feststoffrückstand heisses Wasser zugesetzt und die Tamsulosin freie Base kann durch Minderung der Temperatur kristallisieren. Das erhaltene feste Produkt kann weiter durch Extraktion der Nebenprodukte mit heissem Wasser gereinigt werden. Alternativ kann Tamsulosin in Form der freien Base in Tamsulosinhydrochlorid durch an sich bekannte Verfahren umgewandelt und mit dem Hydrochlorid mit einem der vorgenannten Verfahren zurückgewonnen werden. Die Ausgangsreaktionspartner können mit bekannten Verfahren zubereitet werden.

**[0033]** Alternativ kann das Tamsulosin in Form der freien Base mit dem racemischen Amin (6) durch reduktive Amination des Aldehyds (7b) zubereitet werden. Die Herstellbedingungen einschliesslich der Synthese des Ausgangsaldehyds sind in AT 397 960 beschrieben.



**[0034]** Racemische Tamsulosin freie Base im Festzustand ist nützlich als ein neues Verfahren zur optischen Auflösung von Tamsulosin in Enantiomere, insbesondere reines (R)-Tamsulosin, beruhend auf fraktioneller Kristallisation eines dia-

stereomeren Salzpaares. Die Herstellung von racemischem Tamsulosin und die Auflösung des Racemats zu einem reinen oder im Wesentlichen reinen Enantiomer kann Vorteile im Vergleich zum Einsatz optisch reiner Synthesysteme bieten um (R)-Tamsulosin herzustellen.

**[0035]** Im Allgemeinen erstreckt sich das neue Verfahren auf die Umwandlung von racemischer Tamsulosinbase im Festzustand in ein diastereomeres Salzpaar durch Kontakt des Substrats in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer geeigneten optisch aktiven (z.B. duralen) Sulfonsäure. Die chiralen Sulfonsäuren, die für die vorliegende Erfindung nützlich sind, sind vorzugsweise einwertige organische Sulfonsäuren mit einem pKa-Wert von unter etwa 3,5. Bevorzugte chirale Säuren sind Kampfersulfonsäuren einschliesslich niedrigerer Alkyl- bzw. Halogenderivate derselben. Spezifisch bevorzugte Säuren sind (-)-Kampfer-10-Sulfonsäure und (+)-Kampfer-10-Sulfonsäure. Diese Säuren sind im Handel erhältlich und können mit allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden.

**[0036]** Die Menge der eingesetzten chiralen Säure zum Bilden des diastereomeren Paares liegt typisch im Bereich von 0,5–2 Mol pro 1 Mol Tamsulosin und ist vorzugsweise im Wesentlichen äquimolar.

**[0037]** Das Lösungsmittel wird so gewählt, dass die Salzreaktion erleichtert wird und vorzugsweise so, dass die spätere Trennung der sich ergebenden Diastereomere durch fraktionelle Kristallisation möglich ist. In dem Verfahren kann eine Mischung aus Tamsulosin freier Base mit einem Lösungsmittel mit einer festen chiralen Säure in Berührung gebracht werden, oder eine Mischung aus duraler Säure kann mit fester Tamsulosinbase in Kontakt gebracht werden, oder beide Partner können mit einem Lösungsmittel kombiniert werden, bevor sie miteinander in Kontakt gebracht werden. Der Kontakt kann durch Einsatz eines einzigen Lösungsmittels oder einer Mischung von Lösungsmitteln erfolgen. Normalerweise werden das Substrat und die Säure in dem Lösungsmittel aufgelöst, selbst wenn sie zu Beginn des Kontakts Feststoffe waren, um die leistungsfähige Salzreaktion zu ermöglichen. Geeignete Lösungsmittel sind u.a. niedrigere Alkohole, insbesondere Methanol und Ethanol, Aceton, Dioxan, Ethylacetat, Mischungen derselben sowie Mischungen von einem oder mehr Lösungsmitteln mit Wasser. Bevorzugte Lösungsmittel sind Methanol und Methanol-Wasser-Mischungen.

**[0038]** Die Kontakttemperatur reicht von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittelsystems, wobei die Letztere bevorzugt wird. In diesem Schritt ist es nicht erforderlich, dass die vollständige Lösung erfolgt, jedoch wird dies bevorzugt. Die Salzreaktion bildet ein Paar Diastereomere: ein Diastereomer ergibt sich aus der Reaktion von (R)-Tamsulosin mit der chiralen Sulfonsäure und ein anderes aus der Reaktion von (S)-Tamsulosin mit der chiralen Sulfonsäure. Eines der Diastereomere wird vorzugsweise aus einem Lösungsmittel ausgefällt. Die Ausfällung geschieht «vorzugsweise» so, dass es die angewandten Bedingungen gestatten, dass das eine der auszufällenden Diastereomere in einer grösseren Menge als das andere vorhanden ist. Die Ausfällung der genannten festen Phase kann spontan erfolgen oder kann durch Veränderung der Bedingungen für die Lösung induziert werden, z.B. durch Kühlen der Mischung nach Kontakt, Zusatz von Gegenlösungsmittel, Entfernen eines Teils des Lösungsmittels oder durch eine Kombination dieser Techniken. Wie hierin benutzt, schliesst «induziert» auch teilweise induziert ein, wie wenn ein Teil der Ausfällung spontan erfolgt und die weitere Ausfällung durch ein Induzierverfahren erzielt wird sowie die Ausfällung durch nur ein Induzierverfahren. Die Ausfällung, spontan oder induziert, kann auch durch die Anwesenheit von oder die Beimpfung mit einem Impfkristall des gewünschten Salzes erleichtert werden.

**[0039]** Das erhaltene feste Salz ist im Wesentlichen mit einem Enantiomer von Tamsulosin angereichert, vorteilhaft mit (R)-Tamsulosin. Wie hierin benutzt, bedeutet «Anreicherung», dass das Produkt mehr als ein (R)- oder (S)-Tamsulosin oder Tamsulosin-Diastereomer enthält als das Ausgangssubstrat oder die -zusammensetzung. Wenn zum Beispiel das Ausgangstamsulosin eine Mischung von 50:50 (R)- und (S)-Enantiomere enthielt, wäre die Ausfällung eines Salzes mit einem (S):(R)-Tamsulosinverhältnis von 30:70 eine diastereomer angereicherte Ausfällung, weil das Diastereomer, das das (R)-Tamsulosin enthält (oder ein Derivat von diesem ist), im Verhältnis zur relativen Menge der Ausgangslösung erhöht wurde. In ähnlicher Weise wird die Stammlauge ähnlich vom anderen Diastereomersalz angereichert, das aus dem zweiten Enantiomer, also (S)-Tamsulosin, gebildet wird, bei dem es sich daher um einen diastereomer angereicherten gelösten Stoff handelt.

**[0040]** In einer bevorzugten Variante ist das diastereomere Salz des gewünschten (R)-Isomers von Tamsulosin mit einer chiralen Säure weniger löslich als das des Diastereomers des (S)-Isomers und daher bildet die (R)-Form vorzugsweise Ausfällungen aus der Lösung. Die Ausfällungen können von der Reaktionsmischung durch normale Verfahren wie Filtrieren und Zentrifugieren getrennt werden.

**[0041]** In einer weiteren Variante ist das Salz des gewünschten (R)-Tamsulosin-Isomers mit einer chiralen Säure löslicher als das des (S)-Isomers und bleibt nach Abscheidung des Feststoffes in der Lösung. Die Stammlauge enthält dann das gewünschte Enantiomer von Tamsulosin und kann auf verschiedene Weise gebildet werden. Das Lösungsmittel kann z.B. verdampft werden oder ein Gegenlösungsmittel kann zugegeben werden, um das gewünschte Salz in fester Form zu erhalten. Es ist vorteilhaft, wenn das Salz nicht im festen Zustand isoliert und die erhaltene Lösung als solche im nächsten Schritt der Freisetzung von (R)-Tamsulosin aus dem Salz gewonnen wird. Die optischen Ausbeuten dieser Variante sind ähnlich wie die vorstehend beschriebenen.

**[0042]** In einem Beispiel für das vorteilhafte Ausführungsbeispiel des optischen Auflösungsverfahrens der Erfindung reagiert im Wesentlichen racemisches Tamsulosin mit (-)-Kampfer-10-Sulfonsäure in einem Methanol, wobei (R)-Tamsulosin-(-)-Kampfer-10-Sulfonat aus der Lösung als Feststoff ausgeschieden wird, während das Salz des (S)-Enantiomers in der Lösung verbleibt. Das (R)-Salz kann aus der Reaktionsmischung nach Ausfällen durch normale Verfahren wie Filtrie-

ren oder Zentrifugieren abgeschieden werden. Das im Wesentlichen mit dem gewünschten Enantiomer von Tamsulosin angereicherte Salz, entweder als Ausfällung oder gelöster Stoff, wird im nächsten Schritt gebildet, um das auf diese Weise angereicherte Tamsulosin von der Salzform freizusetzen. Der Freisetzungsschritt besteht im Wesentlichen aus der Behandlung des Salzes (im festen, suspendierten oder gelösten Zustand) mit einer organischen oder anorganischen Base. Diese Base sollte stärker als die Basizität von Tamsulosin sein.

**[0043]** Die organische und anorganische Base setzt Tamsulosin und die verwendete optisch aktive Säure aus deren gemeinsamer Salzform frei und bildet ein neues Salz mit einer solchen Säure, während Tamsulosin, das im Wesentlichen durch das gewünschte Enantiomer angereichert wird, als freie Säure erhalten wird.

**[0044]** Der Freisetzungsschritt wird vorteilhaft in einem Lösungsmittel ausgeführt, das mindestens das verwendete Salz und die Base teilweise löst. Allgemein gesehen findet die Freisetzung des gewünschten Enantiomers von Tamsulosin aus dem angereicherten Salz statt, indem das Salz mit dem Äquivalent einer geeigneten Base wie Metallhydroxiden in einem richtigen Lösungsmittel, vorteilhaft in Wasser, in Berührung gebracht wird. Die so gebildete freie Base des angereicherten Tamsulosins wird durch normale Verfahren isoliert. Wenn Wasser als Lösungsmittel zum Neutralisieren verwendet wurde, wird die Tamsulosinbase als Feststoff ausgefällt und durch Filtrieren oder Zentrifugieren isoliert.

**[0045]** In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel enthält das erhaltene Produkt im Wesentlichen das (R)-Isomer von Tamsulosin. Die gebildete freie Base von Tamsulosin, insbesondere das angereicherte (R)-Enantiomer, kann weiter mit einem geeigneten Säurezusatzsalz umgewandelt werden, insbesondere mit einer pharmazeutisch akzeptablen Säure, was an sich auf allgemein bekannten Verfahren beruht. Beispiele für derartige Salze sind Hydrochlorid, Hydrobromid, Acetat, Fumarat, Maleat, Citrat oder Methansulfonat.

**[0046]** Wenn die optische Reinheit des erhaltenen Tamsulosinprodukts nicht ausreicht, kann die Auflösung durch Wiederholung des Verfahrens verbessert werden. Entsprechend kann es sich auch bei einem zweiten diastereomeren Tamsulosinsalz-Paar um das gleiche oder ein anderes als das erste Paar handeln. In einem Ausführungsbeispiel ist das zweite Paar anders als das erste, indem eine optisch aktive Sulfonsäure benutzt wird, die sich in der Drehrichtung von der ersten Säure unterscheidet. In gewissen Ausführungsbeispielen ist es vorteilhaft, dass bei der ersten Ausfällung vorzugsweise das Diastereomer mit dem (S)-Tamsulosin ausgefällt wird und bei der zweiten Ausfällung aus einem zweiten Lösungsmittel vorzugsweise das R-Tamsulosin, das das Diastereomer enthält. In diesem Ausführungsbeispiel wird der angereicherte gelöste Stoff von der ersten Ausfällung entweder mit oder ohne Freisetzung der Tamsulosin freien Base benutzt, um die Lösung für die zweite Ausfällung herzustellen.

**[0047]** Optisch reines oder im Wesentlichen reines (R)-Tamsulosin, Säurezusatzsalze desselben und insbesondere (R)-Tamsulosinhydrochlorid, das durch das Verfahren der Erfindung zubereitet wird, sind zur Zubereitung von Medikamenten zur Behandlung verschiedener Krankheiten oder Krankheitszustände einschliesslich Herzinsuffizienz und gutartiger Prostatahyperplasie sowie andere nützlich. Es kann allein oder in Verbindung mit anderen aktiven Bestandteilen verwendet werden. Derartige Medikamente können für die perorale, transdermale oder parenterale Anwendung formuliert werden, z.B. in Form von Tabletten und Kapseln. Die Formulierungen enthalten therapeutisch wirksame Mengen des Wirkstoffes sowie pharmazeutisch akzeptable Träger- oder Verdünnungsstoffe und können mit konventionellen Verfahren zubereitet werden.

**[0048]** Die vorliegende Erfindung wird nun genauer anhand der folgenden Beispiele beschrieben und erklärt. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass die vorliegende Erfindung nicht auf diese Beispiele beschränkt ist und dass verschiedene Änderungen und Modifizierungen vorgenommen werden können, ohne vom Umfang der vorliegenden Erfindung abzuweichen.

## Beispiel 1

### Synthese von racemischem Tamsulosin in Form der freien Base

#### a) Synthese von Methoxy-5-(2-oxopropyl)benzensulfonamid (4)

**[0049]** Chlorsulfonsäure (426 g, 3,656 Mol) wird auf  $-10$ – $(-15)^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. 4-Methoxyphenylacetone (100 g, 0,609 Mol) wird mit einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, dass die Temperatur in der Reaktionsmischung  $5^{\circ}\text{C}$  nicht übersteigt. Nach Zugabe des gesamten Methoxyphenylacetons wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 2 Stunden lang gerührt. Die Reaktionsmischung wird dann auf eine gerührte Mischung aus Eis (1500 g) und Wasser (1600 ml) gegossen. Die sich bildenden Kristalle werden gefiltert und mit kaltem Wasser (200 ml) gewaschen.

**[0050]** Die Kristalle werden in Ethylacetat (300 ml) gelöst. Wässriges Ammoniak (600 ml) wird auf  $-5^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, und die vorgenannte Ethylacetatlösung wird allmählich mit einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, dass die Temperatur  $5^{\circ}\text{C}$  nicht übersteigt. Dann wird die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die gebildeten Kristalle werden gefiltert und mit Wasser (200 mg) und Ethanol (100 ml) gewaschen. Die Kristalle des Rohprodukts werden aus dem Ethanol rekristallisiert, so dass sich 65 g der Titelverbindung ergeben.

**b) Synthese von (2-Ethoxyphenoxy)-Methylcyanid (11)**

[0051] Kaliumkarbonat (550 g, 3,98 Mol) wird Aceton (1800 ml) zugesetzt und die sich ergebende Suspension wird 30 Minuten lang gerührt. 2-Ethoxyphenol (460 g, 3,329 Mol) wird allmählich unter Rühren zugegeben. Die Mischung wird auf Rückflusstemperatur erhitzt. Chloracetonitril (275 g, 3,642 Mol) wird zugesetzt und die Mischung bei Rückflusstemperatur 24 Stunden lang gerührt. Die reaktive Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Feststoff wird abgefiltert, mit Aceton (750 ml) gewaschen und die kombinierten Filtrate werden verdampft, so dass sich Öl ergibt. Das Öl wird in Ethanol (180 ml) gelöst. Die Lösung wird auf Rückflusstemperatur erhitzt und eine Mischung aus Wasser (530 ml) und wässrigem Ammoniak (45 ml) zugegeben. Die Mischung wird unter Rühren auf 5–10° C abgekühlt. Das kristalline Rohprodukt wird gefiltert und mit einer Mischung aus Ethanol (250 ml) und Wasser (400 ml) gewaschen. Das Rohprodukt wird aus der Ethanol-Wasser-Mischung rekristallisiert, so dass ein reines Produkt (500 g) entsteht.

**c) Synthese von 2-(2-Ethoxyphenoxy)-1-Ethanamin-Methansulfonat (5)**

[0052] (2-Ethoxyphenoxy)methyl-Cyanid (400 g, 2,257 Mol) wird in Toluol (750 ml) aufgelöst und die Lösung in einen Autoklaven gegeben. 125 g Raney-Kobalt wird dem Autoklaven zugesetzt und die Mischung wird bei 30–40° C und unter einem Wasserstoffdruck von 1,7 bis 1,2 Mpa eine Stunde lang hydriert. Der Katalysator wird durch Filtrieren entfernt und das Filtrat wird verdampft, so dass sich Öl ergibt.

[0053] Das Öl wird in Ethylacetat (550 ml) gelöst und Methansulfonsäure (150 g) wird unter Rühren zugegeben. Die Temperatur wird zwischen 20 und 25° C gehalten. Die gebildeten Kristalle werden gefiltert, mit Ethylacetat (250 ml) gewaschen und bei 40° C getrocknet, so dass 430 g des Titelprodukts entstehen.

**d) Synthese von racemischem Tamsulosinhydrochlorid**

[0054] 2-(2-Ethoxyphenoxy)-1-ethamin-Methansulfonat (300 g, 1,08 Mol) werden in Methanol (1.000 ml) bei 40–50° C gelöst. Eine Natriummethoxidlösung (30%ige Lösung, 195 g) wird unter Rühren zugegeben. Die Mischung wird auf 20–15° C abgekühlt. Das gebildete Natriummethansulfonat wird abgefiltert und auf dem Filter mit Methanol (2 × 100 ml) gewaschen. Das kombinierte Filtrat wird in den Autoklaven gegeben. 2-Methoxy-5-(2-oxopropyl)benzensulfonamid (263,3 g, 1,08 Mol) wird zugesetzt und die Suspension wird 20 Minuten lang gerührt. Katalysator Pt/C (5% Pt, 60 g) wird zugegeben und die Mischung wird bei 50–60° C und 1,5 Stunden lang bei einem Wasserstoffdruck von 1,7 bis 1,2 Mpa hydriert. Der Katalysator wird durch Filtrieren entfernt und Salzsäure (37%, 90 g) wird dem Filtrat unter Rühren zugesetzt. Die gebildeten Kristalle des Tamsulosinhydrochlorids werden gefiltert, mit Methanol (500 ml) gewaschen und bei 50° C getrocknet, so dass sich 360 g der Titelverbindung ergeben.

**e) Synthese von racemischem Tamsulosin in Form der freien Base**

[0055] Die in Schritt d) erhaltenen Kristalle werden in Methanol (1.100 ml) suspendiert. Die Mischung wird auf Rückflusstemperatur erhitzt und eine Natriumhydroxydlösung (2M, 440 ml) wird allmählich zugegeben, gefolgt von Wasser (350 ml). Die Mischung wird auf 10–15° C abgekühlt. Die gebildeten Kristalle werden gefiltert und auf dem Filter mit einer Mischung aus Methanol (150 ml) und Wasser (150 ml) gewaschen. Die Kristalle werden bei 50° C getrocknet, so dass sich 340 g des Produkts ergeben.

**Beispiel 2 A****Synthese von racemischem Tamsulosin in Form der freien Base**

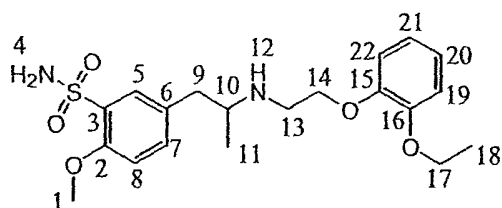
[0056] 5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzensulfonamid (200 g) wird in Dimethylformamid (950 g) gelöst und 1-(2-Bromethoxy)-2-Ethoxybenzen (100,3 g) werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 Stunden lang auf 80–85° C erhitzt. Dann wird das Dimethylformamid im Vakuum ausdestilliert. Dem festen Rückstand wird Wasser (1000 ml) zugesetzt und die Mischung wird unter 2-stündigem Rühren auf 80–90° C erhitzt. Die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Die gebildeten Kristalle werden abgefiltert und in Wasser (900 ml) suspendiert. Die Suspension wird unter 2-stündigem Rühren auf 80–90° C erhitzt. Die Kristalle werden gefiltert, mit Wasser (200 ml) gewaschen und getrocknet, so dass sich Tamsulosinbase (150 g, 89,8%) ergibt.

**Beispiel 2B****Reinigung von racemischem Tamsulosin in Form der freien Base**

[0057] 53,3 g Tamsulosin freie Base werden unter Rückflusstemperatur in einer Mischung aus 370 ml Ethylacetat/Methanol (56:44 Gewichtsprozent) aufgelöst. Die erhaltene Lösung wird abgekühlt, wobei sich eine Ausfällung bildet. Die Mischung wird auf 15–20° C angekühlt und 30 Minuten lang bei dieser Temperatur gerührt. Der Feststoff wird durch Filtrieren isoliert, mit der Lösungsmittelmischung gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 45,3 g. Die Festkörpereigenschaften des Produkts entsprechen Form 1.

**Beispiel 2C****Reinigung von racemischem Tamsulosin in Form der freien Base**

**[0058]** Tamsulosin freie Base (159 g) (Reinheit 94%) wird in einer Mischung aus Methanol (280 ml)/Wasser (280 ml) suspendiert. Die Mischung wird auf Rückflusstemperatur erhitzt, bis alle Stoffe gelöst sind. Salzsäure (37%, 44 g) wird zugegeben und die Mischung wird allmählich auf 0° C abgekühlt. Die gebildeten Kristalle werden abgefiltert und mit kaltem Methanol (70 ml) gewaschen. Die nassen Kristalle werden in Methanol (450 ml) suspendiert und die Mischung wird auf Rückflusstemperatur erhitzt. Dann wird wässriges Natriumhydroxid (2M, 150 ml) zugegeben. Die Mischung wird abgekühlt und Wasser (140 ml) wird zugegeben. Die gebildeten Kristalle werden abgefiltert, mit einer Methanol-Wasser-Mischung (1:1, 100 ml) gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute beträgt 117 g kristallines Produkt (70%, Reinheit 99,7%). Die Festkörpereigenschaften des Produkts entsprechen Form 2.

**Identifikation des Tamsulosins in Form der freien Base****[0059]****<sup>1</sup>H-NMR Spektrum:**

**[0060]** Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum wurde bei 303.2 K bei einem Bruker Avance-400 in deuteriertem Dimethylsulfoxid bei 400 MHz gemessen.

| δ    | Übertragung                                                          |
|------|----------------------------------------------------------------------|
| 0.95 | (d, 3H, J <sub>10,11</sub> =6.3Hz, H-11);                            |
| 1.30 | (t, 3H, J <sub>17,18</sub> =7.0Hz, H-18);                            |
| 2.48 | (dd, 1H, J <sub>9,10</sub> =7.3Hz, J <sub>9,9</sub> =13.4Hz, 1×H-9); |
| 2.77 | (dd, 1H, J <sub>9,10</sub> =5.3Hz, J <sub>9,9</sub> =13.4Hz, 1×H-9); |
| 2.90 | (m, ~3H, H-10 + H-13);                                               |
| 3.89 | (s, 3H, H-1);                                                        |
| 4.01 | (m, 4H, H-14 + H-17);                                                |
| 6.89 | (m, 2H, H-20 + H-21);                                                |
| 6.96 | (m, ~2H, H-19 + H-22);                                               |
| 7.01 | (bs, 1-2H, H-4);                                                     |
| 7.11 | (d, 1H, J <sub>7,8</sub> =8.6Hz, H-8);                               |
| 7.40 | (dd, 1H, J <sub>5,7</sub> =2.3Hz, J <sub>7,8</sub> =8.6Hz, H-7);     |
| 7.58 | (d, 1H, J <sub>5,6</sub> =2.3Hz, H-5).                               |

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrum:**

**[0061]** Das <sup>13</sup>C-NMR Spektrum wurde bei 303.2 K bei einem Bruker Avance-400 in deuteriertem Dimethylsulfoxid bei 100.6 MHz gemessen.

| δ     | Übertragung |
|-------|-------------|
| 14.66 | (C-18);     |

| $\delta$       | Übertragung   |
|----------------|---------------|
| 19.66          | (C-11);       |
| 41.25          | (C-9);        |
| 45.56          | (C-13);       |
| 53.87          | (C-10);       |
| 55.92          | (C-1);        |
| 63.87          | (C-17);       |
| 69.01          | (C-14);       |
| 112.32         | (C-8);        |
| 114.09, 114.68 | (C-19, C-22); |
| 120.88, 121.19 | (C-20, C-21); |
| 127.96         | (C-5);        |
| 130.82, 131.09 | (C-3, C-6);   |
| 134.11         | (C-7);        |
| 148.38, 148.56 | (C-15, C-16); |
| 154.18         | (C-2).        |

**Beispiel 3****Auflösung von Tamsulosin freie Base mit (–)-Kampfer-10-Sulfonsäure**

**[0062]** 100 g racemische Tamsulosin freie Base und 59 mg (–)-Kampfer-10-Sulfonsäure werden in 12 ml Ethanol unter Erwärmen aufgelöst. Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht gelagert. Der gebildete Feststoff wird abgefiltert, mit 1 ml Ethanol und 2 ml Ether gewaschen und getrocknet.

**[0063]** Optische Reinheit (HPLC): 61,3% R-Tamsulosin-(–) Kampfer-10-Sulfonat. Nach Rekristallisierung mit Ethanol erhöhte sich die optische Reinheit auf 68,7%.

**Beispiel 4****Auflösung von Tamsulosin in Form der freien Base mit (+)Kampfer-10-Sulfonsäure**

**[0064]** 2,0 mg racemisches Tamsulosin in Form der freien Base und 1,71 g (+)Kampfer-10-Sulfonsäure werden in 45 ml Methanol bei Rückflusstemperatur gelöst. Die Lösung wird allmählich bis auf 4° C gekühlt. Die gebildeten Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt. Optische Reinheit (HPLC): 75% (S)-Tamsulosin-(+)Kampfer-10-Sulfonat.

**[0065]** 640 mg des Produkts werden aus 5 ml Methanol rekristallisiert. Nach Stehen über Nacht werden die gebildeten Kristalle durch Filtrieren gesammelt und getrocknet. Optische Reinheit (HPLC): 94% (S)-Tamsulosin-(+)Kampfer-10-Sulfonat.

**[0066]** 300 mg des Produkts werden mit 3 ml Methanol rekristallisiert. Nach Stehen über Nacht bei 30° C werden die gebildeten Kristalle durch Filtrieren gesammelt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Optische Reinheit (HPLC): 96,5% (S)-Tamsulosin-(+)Kampfer-10-Sulfonat.

**Beispiel 5****Auflösung von racemischem Tamsulosin in Form der Base durch ein Verfahren, das auf einer Kombination von (+)- und (–) Kampfer-10-Sulfonsäuren beruht**

**[0067]** a) 1200 mg racemische Tamsulosin freie Base werden in 4700 ml Methanol suspendiert und die Mischung wird auf Rückflusstemperatur erhitzt. Eine Lösung aus 682,4 g (+)-Kampfer-10 Sulfonsäure in 4700 ml Wasser wird der Mischung zugegeben. Die sich ergebende Mischung wird auf Rückflusstemperatur erhitzt und unter Rühren abgekühlt. Bei etwa 45° C beginnt sich ein Feststoff auszufällen. Die Mischung wird auf 20–25° C abgekühlt und bei dieser Temperatur 5

Stunden lang gerührt. Der kristalline Feststoff wird herausgefiltert, mit 200 ml kaltem Methanol (von 0° C) gewaschen und getrocknet.

**[0068]** Das feste Produkt wird in 3050 ml 50%igem wässrigem Methanol suspendiert, auf Rückflusstemperatur erhitzt und unter Rühren abgekühlt. Nachdem sich der Feststoff ausgefällt hat (bei ca. 55° C), wird die Mischung auf 20–25° C abgekühlt und 5 Stunden lang gerührt. Das kristalline Produkt wird herausgefiltert, mit 150 ml kaltem Ethanol (von 0° C) gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 693,4 g (S)-Tamsulosin-(+)-Kampfer-10-Sulfonat.

**[0069]** b) Die Stammlauge von beiden Kristallisationen wird gesammelt und unter Rühren werden 1020 ml 2N wässrige NaOH-Lösung zugesetzt, bis die Mischung leicht alkalisch ist (pH-Wert 9–10). Die sich ergebende Suspension der Tamsulosinbase wird 2 Stunden lang auf 0–5° C abgekühlt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 697,5 g Tamsulosin freie Base, die 76% (R)-Enantiomer enthält.

**[0070]** c) Das erhaltene Tamsulosin in Form der freien Base wird in 1920 ml Methanol suspendiert und auf Rückflusstemperatur erhitzt. Eine Lösung aus 396,6 g (–)-Kampfer-10-Sulfonsäure in 1920 ml Wasser wird der kochenden Suspension zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird auf Rückflusstemperatur erhitzt und unter Rühren abgekühlt. Nachdem sich der Feststoff auszufällen beginnt (ca. 35° C), wird die Suspension auf 20–25° C abgekühlt und 5 Stunden lang gerührt. Die kristalline Ausfällung wird herausgefiltert, mit kaltem Methanol gewaschen und getrocknet.

**[0071]** Ausbeute: 806,8 g Tamsulosin-(–)-Kampfer-10-Sulfonat, das 89,7% (R)-Enantiomer enthält.

**[0072]** d) Rekristallisieren des rohen (R)-Tamsulosin-(–)-Kampfer-10-Sulfonats

Allgemeines Verfahren

Rohes (R)-Tamsulosin-(–)-Kampfer-10-Sulfonat wird unter Rühren in 3,5 (Volumen)Teilen von 50%igem wässrigem Methanol bei Rückflusstemperatur gelöst. Die Lösung wird abgekühlt, bis sich der Feststoff abzuscheiden beginnt und dann auf 20–25° C abgekühlt. Die Mischung wird 5 Stunden lang gerührt und der Feststoff wird durch Filtrieren abgeschieden. Der Feststoff wird mit 1,5 (Volumen)Teilen kaltem (0° C) Methanol gewaschen und getrocknet. Die Kristallisierung wird mehrere Male mit den folgenden Ergebnissen wiederholt:

| Kristallisation Nr. | Anteil der Kristallisation | Inhalt von R-Isomer |
|---------------------|----------------------------|---------------------|
| 0                   |                            | 89,7%               |
| 1                   | 63,6%                      | 95,7%               |
| 2                   | 56,9%                      | 98,4%               |
| 3                   | 51,7%                      | 99,5%               |
| 4                   | 47,4%                      | 99,8%               |

**[0073]** Das Produkt der letzten Kristallisation hat einen Schmelzbereich von 208–211° C und eine optische Rotation von –17,2° (c=0.5 in Methanol). IR Spektrum in KBr zeigt Spitzen von 1740, 1505, 1161 oder 1044 cm<sup>-1</sup>. Seine Identität wurde mittels NMR Spektrum geprüft.

## Beispiel 6

### Umwandlung von (R)-Tamsulosin-(–)-Kampfer-10-Sulfonat in (R)-Tamsulosin freie Base

**[0074]** 518,3 g (R)-Tamsulosin-(–)-Kampfer-10-Sulfonat (optische Reinheit 99,8%) wird unter Rückflusstemperatur in 3100 ml wässrigem 50%igem Methanol aufgelöst und 445 ml 2N wässriges NaOH werden der heissen Lösung zugesetzt. Die sich ergebende Suspension wird 2 Stunden lang auf 0–5° C abgekühlt. Der Feststoff wird herausgefiltert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 315 g (R)-Tamsulosin freie Base, die 99,9% R-Isomer enthält.

**[0075]** Das Produkt wird unter Rückflusstemperatur in 3500 ml 50%igem wässrigem Methanol aufgelöst und unter Rühren auf 20–25° C abgekühlt. Die Suspension wird 8 Stunden lang gerührt. Der Feststoff wird abgefiltert, mit 500 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 309,11 g (R)-(–)-Tamsulosin freie Base, die über 99,9% R-Isomer enthält.

## Beispiel 7

### Umwandlung von (R)-Tamsulosin in Form der freien Base in (R)-Tamsulosinhydrochlorid

**[0076]** 309,11 g (R)-Tamsulosin freie Base wird in 1080 ml 50%igem Methanol suspendiert, auf Rückflusstemperatur erhitzt und unter Rühren mit 125 ml konzentrierter Salzsäure behandelt. Die sich ergebende Lösung wird abgekühlt, wodurch sie kristallisiert. Die sich ergebende Suspension wird 12,5 Stunden lang auf 0–5° C abgekühlt. Das feste Produkt wird

abgefiltert, mit 500 ml kaltem (0° C) Methanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 320 g (R)-Tamsulosinhydrochlorid, das über 99,9% R-Isomer enthält.

[0077] Nachdem die Erfindung beschrieben wurde, liegt es auf der Hand, dass der Fachmann diese vielfältig ändern kann, ohne vom Geist der Erfindung abzuweichen, und alle derartigen Modifikationen sind im Umfang der vorliegenden Erfindung enthalten, wie in den nachstehenden Ansprüchen aufgeführt.

#### Patentansprüche

1. Racemisches Tamsulosin in Form einer freien Base im Festzustand.
2. Racemisches Tamsulosin nach Anspruch 1, bei dem der genannte Festzustand eine Ausfällung ist.
3. Racemisches Tamsulosin nach Anspruch 1, bei dem der genannte Festzustand eine kristalline Form ist.
4. Racemisches Tamsulosin nach Anspruch 1, bei dem das genannte racemische Tamsulosin ein weisser oder fast weisser kristalliner Stoff ist.
5. Racemisches Tamsulosin nach Anspruch 1, bei dem das genannte racemische Tamsulosin isoliertes racemisches Tamsulosin ist.
6. Racemisches Tamsulosin nach Anspruch 5, bei dem das genannte racemische Tamsulosin mindestens 80% rein, vorzugsweise mindestens 90% rein und noch besser mindestens 95% rein ist.
7. Racemisches Tamsulosin nach Anspruch 1, das sich in polymorpher Form 1 befindet.
8. Racemisches Tamsulosin nach Anspruch 1, das sich in polymorpher Form 2 befindet.
9. Verfahren zur Herstellung von racemischem Tamsulosin in Form einer Base im Festzustand, bestehend aus dem Ausfällen des racemischen Tamsulosin in Form der freien Base aus einer Lösung, die racemisches Tamsulosin in Form der freien Base in einem Lösungsmittel enthält, wobei das genannte Lösungsmittel mindestens aus einem Teil Wasser und/oder wenig Alkohol besteht.
10. Verfahren nach Anspruch 9, bei dem das genannte Lösungsmittel Wasser ist.
11. Verfahren nach Anspruch 9, bei dem das genannte Lösungsmittel eine Mischung aus wenig Alkohol und Wasser ist.
12. Verfahren nach Anspruch 11, bei dem das genannte Lösungsmittel eine Methanol-Wasser-Mischung ist.
13. Verfahren nach Anspruch 9, bei dem das genannte Lösungsmittel wenig Alkohol enthält.
14. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem das genannte Lösungsmittel Methanol ist.
15. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem das genannte Lösungsmittel eine Ethylacetat-Methanol-Mischung ist.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 15, bei dem die genannte Ausfällung durch Zusatz von Wasser zu der Lösung erfolgt, Reduzieren der Lösungstemperatur oder beides.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 16, das ferner die Isolierung des genannten Tamsulosin in Form der freien Base einschliesst.
18. Verfahren nach Anspruch 17, bei dem das genannte ausgefällte racemische Tamsulosin in der Form der freien Base mit einer Reinheit von mindestens 95% isoliert wird.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 18, wobei das Verfahren weiter umfasst, dass man ein Säureadditionssalz von racemischem Tamsulosin mit einer Base in einem Lösungsmittel behandelt, das Wasser oder einen niedrigeren Alkohol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthält, um die genannte Lösung von racemischem Tamsulosin zu bilden.
20. Verfahren nach Anspruch 19, bei dem das erste genannte Lösungsmittel Methanol oder eine Wasser-Methanol-Mischung ist.
21. Verfahren nach Anspruch 19 oder 20, bei dem als erstes Lösungsmittel gleichzeitig mit der genannten Behandlung mit Base Wasser zugegeben wird.
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 21, bei dem die Säure zusätzlich Salz von Tamsulosin Tamsulosinhydrochlorid ist.
23. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 22, bei dem das genannte ausgefällte racemische Tamsulosin in Form der freien Base mit einer Reinheit von mindestens 95% isoliert wird.
24. Verfahren zur Isolierung von Tamsulosin in Form einer freien Base, bestehend aus der Behandlung einer Säure zusätzlich Salz von Tamsulosin in einem Lösungsmittel mit einer Base und Ausfällen des Tamsulosin in Form der freien Base aus dem genannten Lösungsmittel, wobei das genannte Lösungsmittel aus Wasser, einem niedrigeren Alkohol oder beiden besteht.
25. Verfahren nach Anspruch 24, bei dem das genannte Lösungsmittel eine Wasser-Methanol-Mischung ist.

26. Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, bei dem das genannte Säurezusatzsalz von Tamsulosin ein Tamsulosin-Kampfer-10-Sulfonatsalz ist.
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 24 bis 26, bei dem das genannte Säurezusatzsalz von Tamsulosin Tamsulosinhydrochlorid ist.
28. Verfahren nach einem der Ansprüche 24 bis 27, bei dem das genannte Tamsulosin in Form der freien Base annähernd racemisch ist.
29. Sulfones Säurezusatzsalz von 2-(o-ethoxyphenoxy) ethylamin für eine Verwendung als eine Zwischenverbindung nach dem Verfahren nach Anspruch 24.
30. Sulfones Säurezusatzsalz nach Anspruch 29, bei dem es sich um 2-(ethoxyphenoxy)ethylamin-Metansulfonat oder 2-(o-ethoxyphenoxy)ethylamin-Tosylat handelt.
31. Die Verbindung (3-aminosulfonyl-4-methoxy) phenylaceton für eine Verwendung als eine Zwischenverbindung nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 28.

FIG. 1

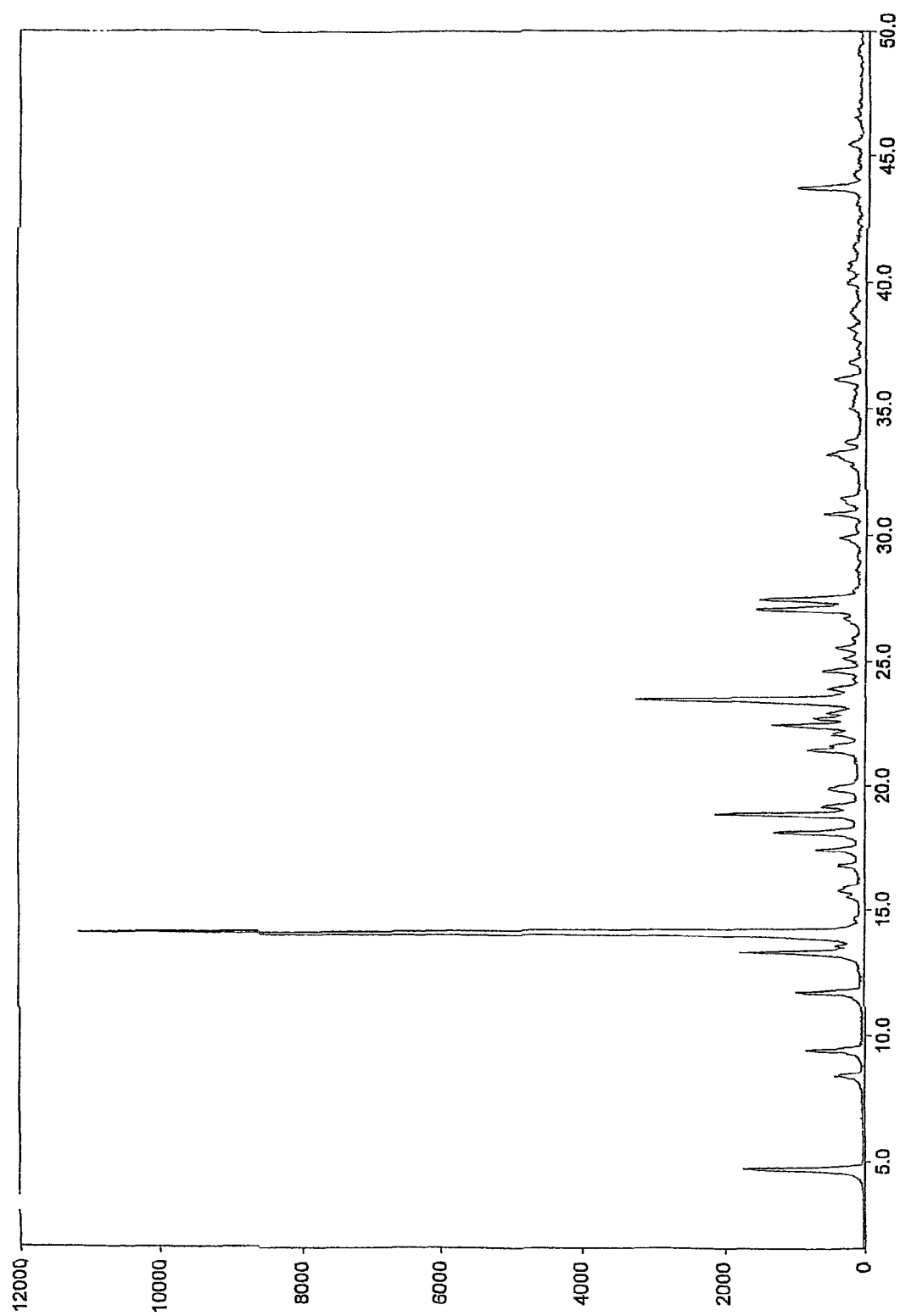


FIG. 2

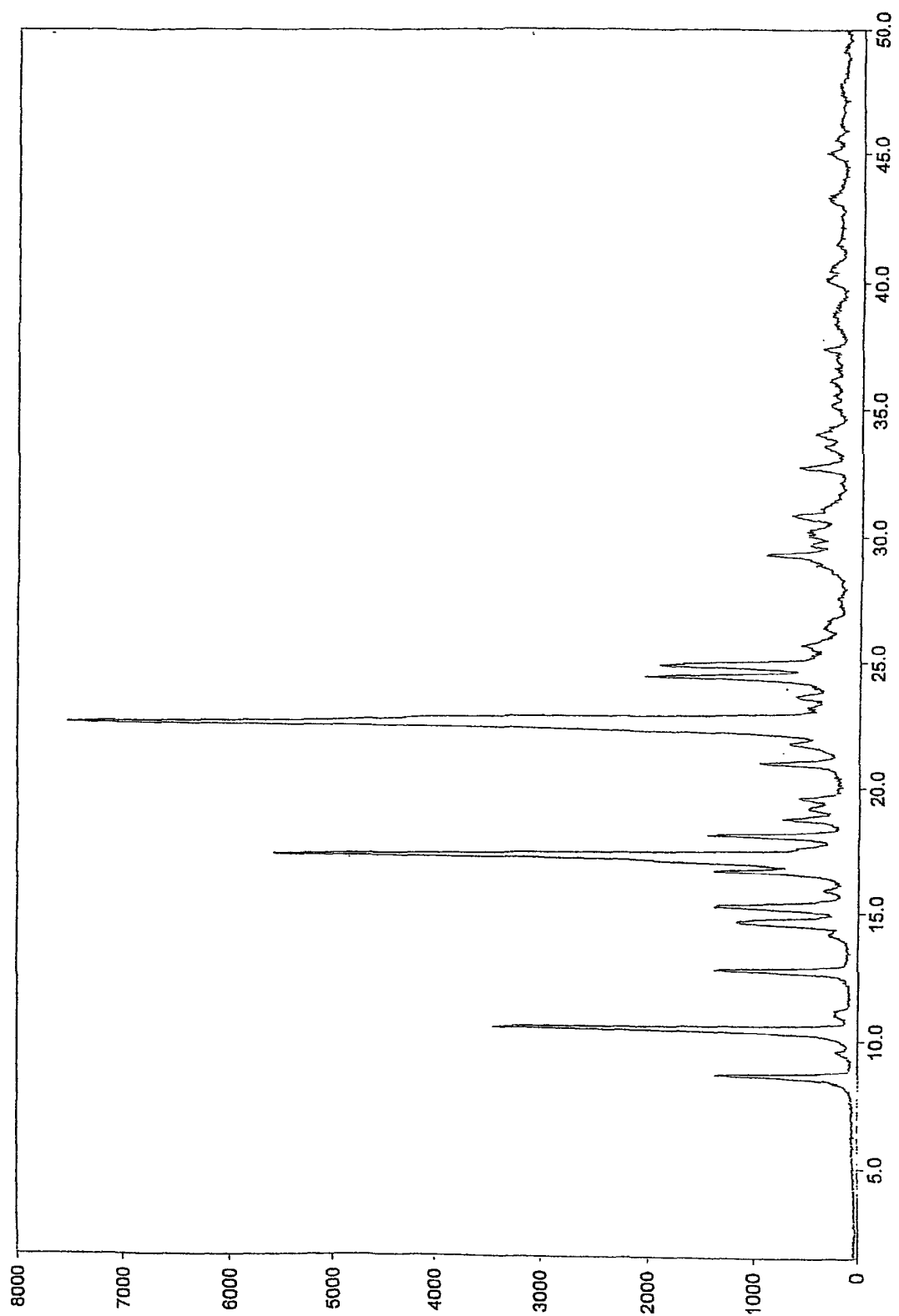


FIG. 3

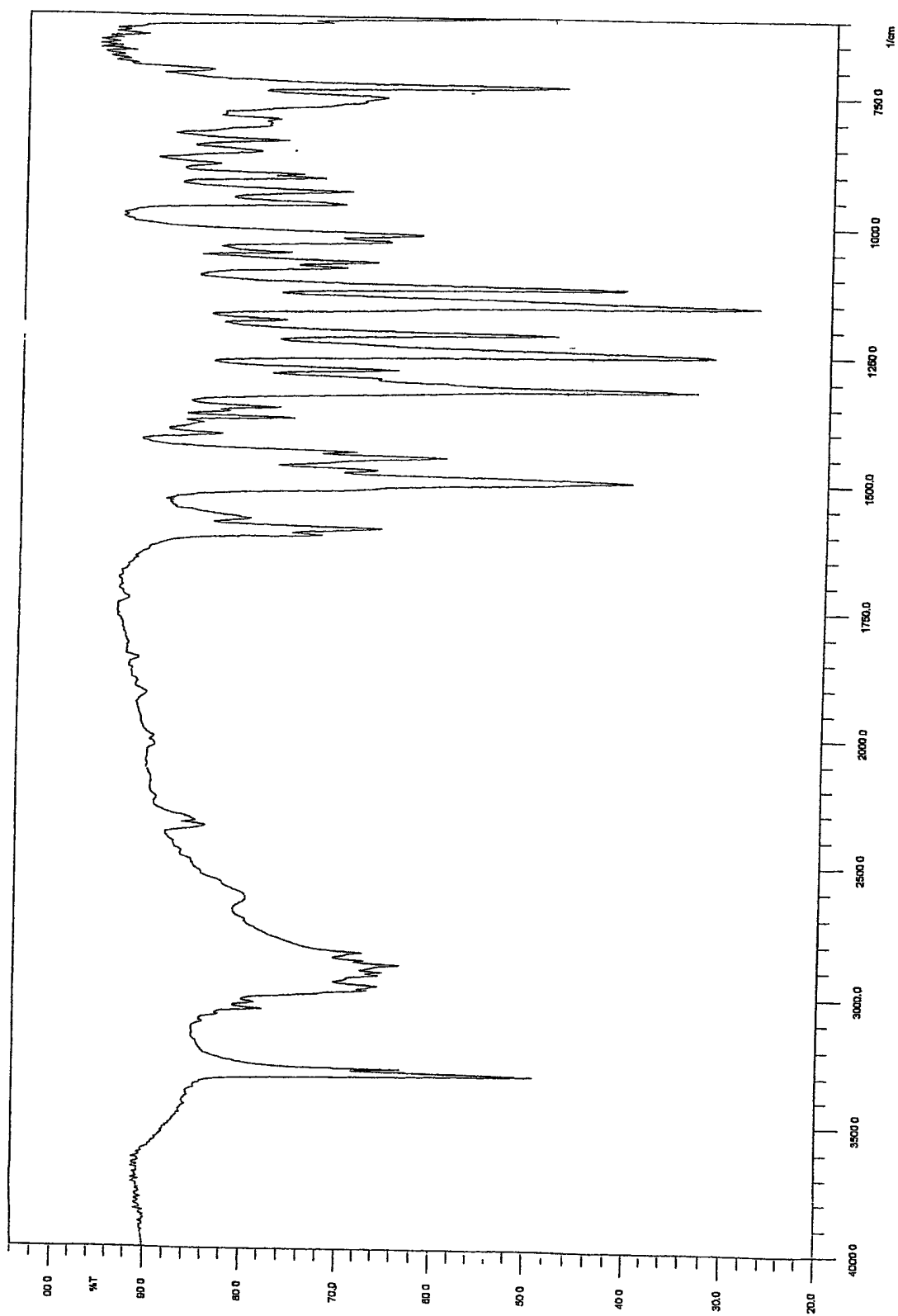


FIG. 4

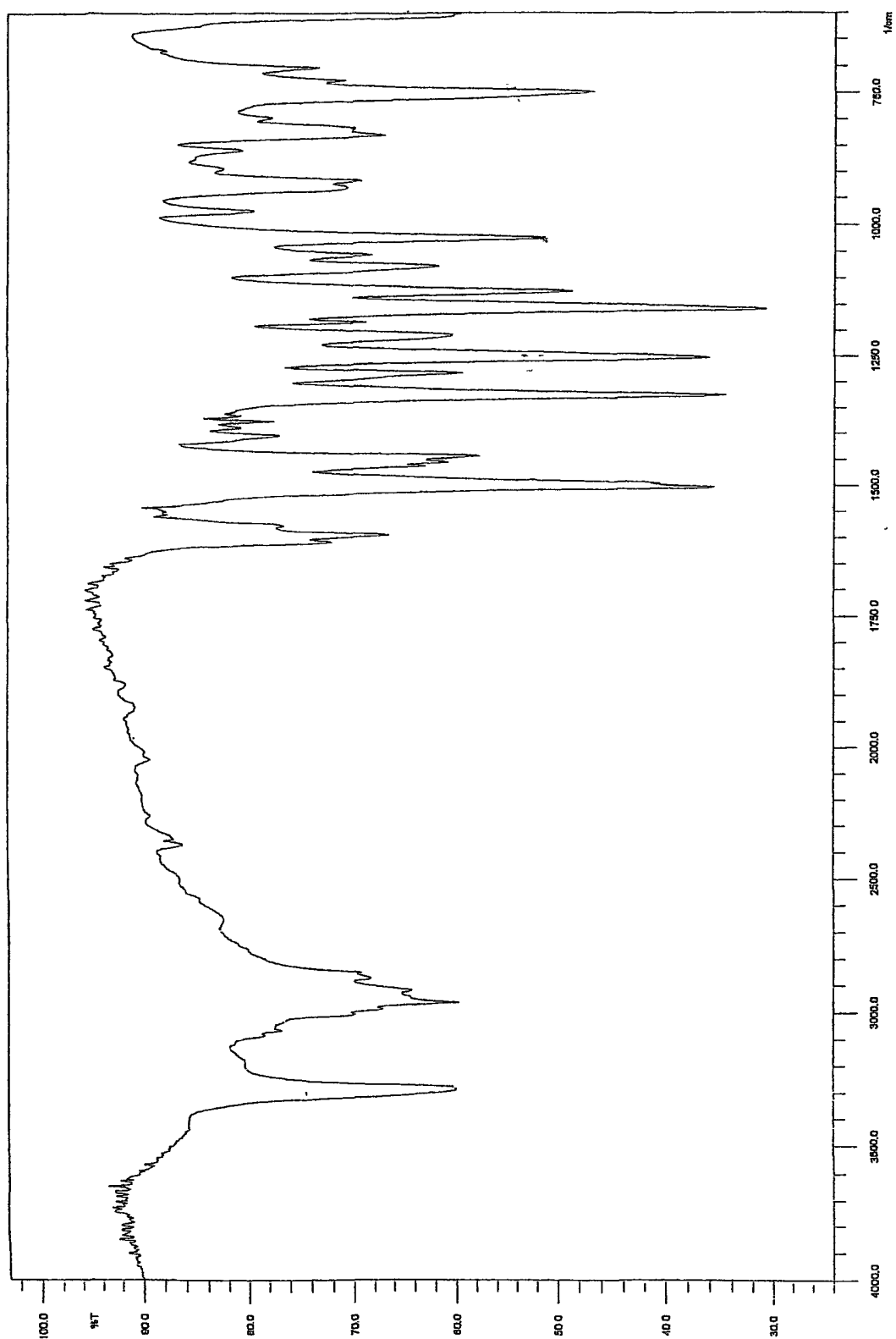


FIG. 5

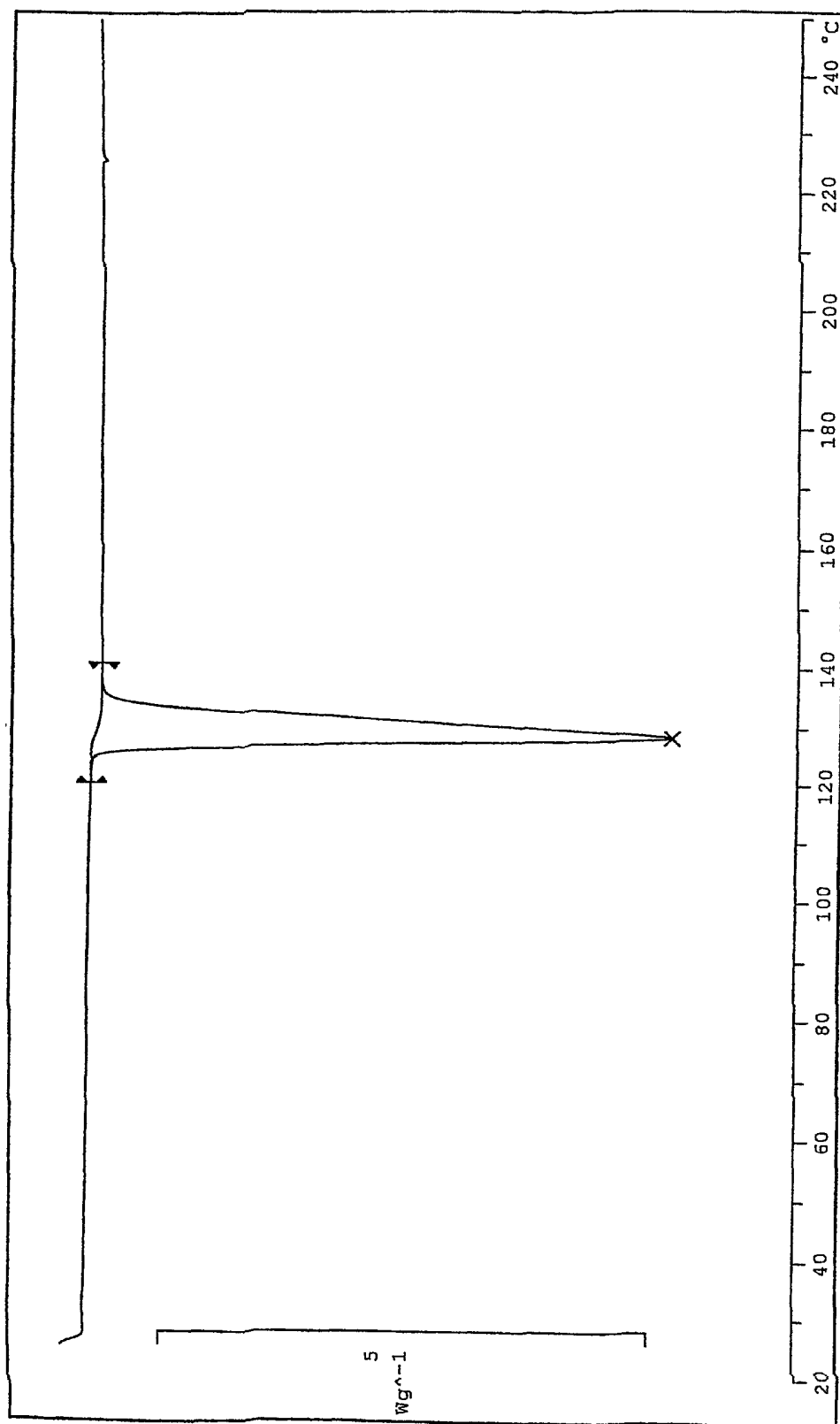


FIG. 6

