

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 922

(13) Druh dokumentu:

B6

(51) Int. Cl. :⁷

C 07 C 303/40

C 07 C 311/37

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2003-111**

(22) Přihlášeno: **14.01.2003**

(40) Zveřejněno: **18.08.2004**
(Věstník č. 08/2004)

(47) Uděleno: **23.06.04**

(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **18.08.2004**
(Věstník č. 8/2004)

(73) Majitel patentu:

FARMAK, A. S., Olomouc, CZ

(72) Původce:

Kvapil Lubomír RNDr., Slatinice, CZ

Urbášek Miroslav Ing., Mrsklesy, CZ

Hradil Pavel Doc. Ing. CSc., Bohuňovice, CZ

Jendrichovský Ján Ing. CSc., Olomouc, CZ

Šlázar Petr Ing., Olomouc, CZ

Šimůnková Petra Mgr., Olomouc, CZ

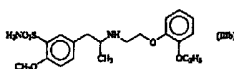
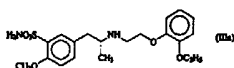
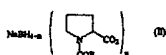
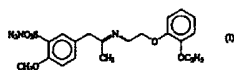
Grepl Martin Ing., Olomouc, CZ

(54) Název vynálezu:

Způsob enantioselektivní redukce 5-[3-aza-5-(2-ethoxyfenoxy)-2-methylpent-2-enyl]-2-methoxybenzensulfonamidu pomocí chirálních acyloxyborohydridů

(57) Anotace:

Způsob enantioselektivní redukce 5-[3-aza-5-(2-ethoxyfenoxy)-2-methylpent-2-enyl]-2-methoxybenzensulfonamidu vzorce I působením chirálních acyloxyborohydridů vzorce II za vzniku směsi enantiomerů (R)-5-[2-[(2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino]propyl]-2-methoxybenzensulfonamid vzorce IIIa známého jako tamsulosin a (S)-5-[2-[(2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino]propyl]-2-methoxybenzensulfonamid vzorce IIIb, přičemž (R)-enantiomer vzorce IIIa tedy tamsulosin převládá nad (S)-enantiomerem vzorce IIIb.

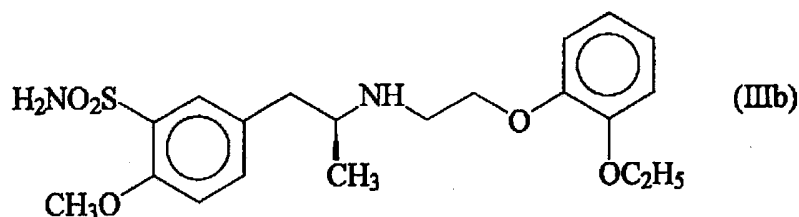
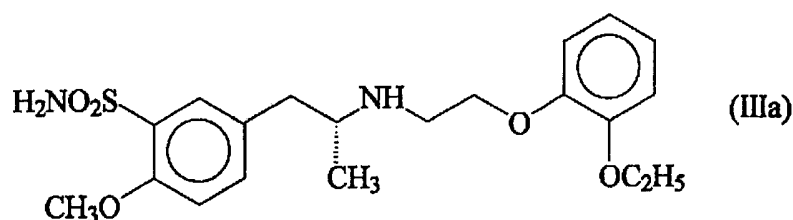


CZ 293922 B6

Způsob enantioselektivní redukce 5-[3-aza-5-(2-ethoxyfenoxy)-2-methylpent-2-enyl]-2-methoxybenzensulfonamidu pomocí chirálních acyloxyborohydridů

5 Oblast techniky

Vynález se týká nového způsobu přípravy směsi enantiomerů (*R*)-5-{2-[(2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino]propyl}-2-methoxybenzensulfonamidu [(*R*)-enantiomer] vzorce IIIa a (*S*)-5-{2-[(2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino]propyl}-2-methoxybenzensulfonamidu [(*S*)-enantiomer] vzorce IIIb, z nichž zejména (*R*)-enantiomer vzorce IIIa, známý jako tamsulosin, se používá ve formě hydrochloridu k léčbě řady chorob jako např. benigní prostatické hypertrofie.

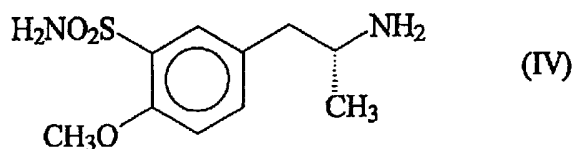


Dosavadní stav techniky

15 Dosud je popsáno několik rozdílných způsobů přípravy tamsulosinu, vzorce IIIa.

Nejstarší příprava uvedená v US patentu 4 703 063 popisuje pouze syntézu racemického tamsulosinu, který však obsahuje vedle 50 % požadovaného (*R*)-enantiomeru vzorce IIIa navíc ještě 50 % nepotřebného (*S*)-enantiomeru vzorce IIIb.

20 Další postupy přípravy tamsulosinu vzorce IIIa vycházejí z opticky aktivního aminu vzorce (IV), který je složitou několikastupňovou syntézou převeden na tamsulosin vzorce IIIa, viz např. patenty EP 257 787 a P 380 144.

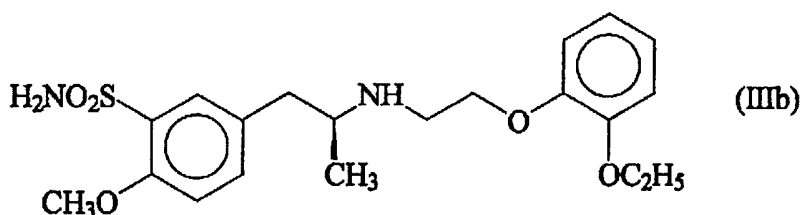
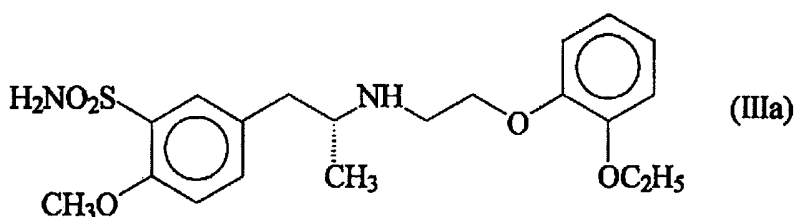


25 Analogickým postupem byly připraveny radioizotopy tamsulosinu (W.J. Wheeler, K. Schmieg, D.C. Hunden – J. Labelled Comp. and Radiopharm. XXVII (2), 171–180).

30 Nevýhodou těchto postupů je komplikovaná několikastupňová syntéza opticky aktivního aminu vzorce (IV) a z toho plynoucí nutnost citlivé volby reakčních podmínek v průběhu několika dalších stupňů, aby nedošlo k racemizaci opticky čistých meziproduktů.

Podstata vynálezu

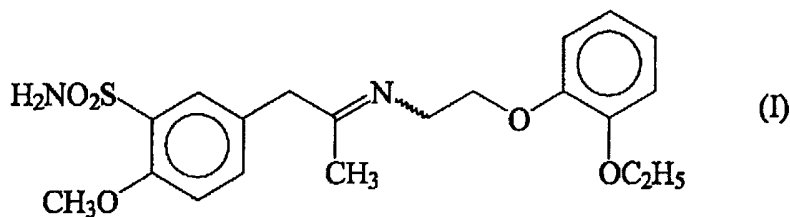
- 5 Uvedené nevýhody, zejména nevýhody složité několikastupňové syntézy a s tím související nižší kvalitu i výtěžnost odstraňuje postup podle vynálezu, kterým lze připravit jednoduše a snadno směs enantiomerů (*R*)-5-{2-[(2-(2-ethoxyphenoxy)ethyl)amino]propyl}-2-methoxybenzen-
- 10 2-sulfonamidu [(*R*)-enantiomer] vzorce IIIa (*S*)-5-{2-[(2-(2-ethoxyphenoxy)ethyl)amino]propyl}-2-methoxybenzen-sulfonamidu [(*S*)-enantiomer] vzorce IIIb, přičemž požadovaný (*R*)-enantiomer vzorce IIIa výrazně převládá nad (*S*)-enantiomerem vzorce IIIb.



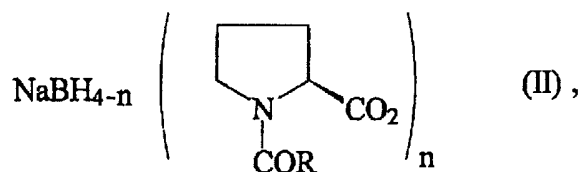
Požadovaný (*R*)-enantiomer vzorce IIIa, známý jako tamsulosin, se z této směsi oddělí podle postupu uvedeném v patentu CZ 290 708.

- 15 Podstata vynálezu, je že

A) se provede enantioselektivní redukce 5-[3-aza-5-(2-ethoxyphenoxy)-2-methylpent-2-enyl]-2-methoxybenzen-sulfonamidu vzorce I,



- 20 působením chirálních acyloxyborohydridů vzorce II,



kde n představuje libovolné číslo menší rovno 3;

kde R představuje substituovaný nebo nesubstituovaný C₂ až C₇ alkyl s rozvětveným nebo nerozvětveným řetězcem jako je ethyl, propyl, butyl, izobutyl, pentyl, izopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl a oktyl;

5

substituovaný nebo nesubstituovaný C₃ až C₇ cykloalkyl jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a menthyl;

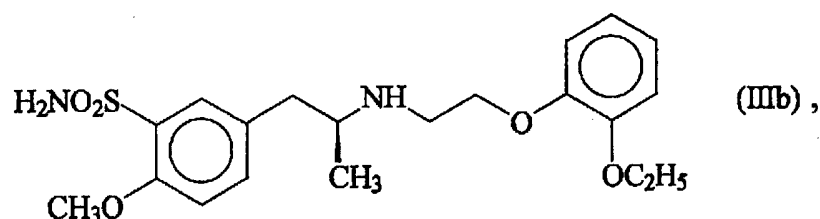
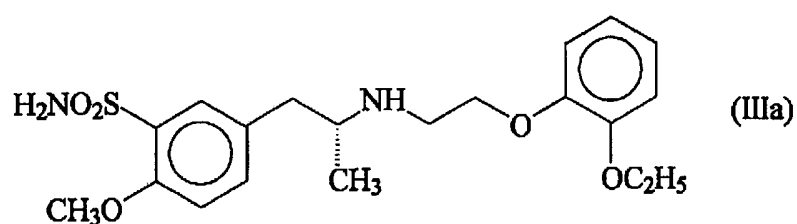
fenyl;

10

substituovaný nebo nesubstituovaný aralkyl jako je benzyl;

B) redukcí vznikne směs enantiomerů: (*R*)-5-{2-[(2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino]propyl}-2-methoxybenzensulfonamid vzorce IIIa a (*S*)-5-{2-[(2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino]propyl}-2-methoxybenzensulfonamid vzorce IIIb,

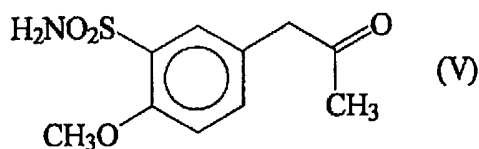
15



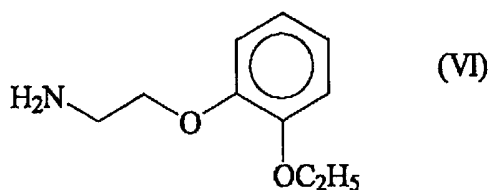
přičemž (*R*)-enantiomer vzorce IIIa převládá nad (*S*)-enantiomerem vzorce IIIb.

Další podstatou vynálezu je, že výchozí 5-[3-aza-5-(2-ethoxyfenoxy)-2-methylpent-2-enyl]-2-methoxybenzensulfonamid vzorce I, se použije na redukcí buď v izolovaném stavu nebo se připraví *in situ* kondenzací 5-(2-oxopropyl)-2-methoxybenzensulfonamidu vzorce (V)

20



s 2-(2-ethoxyfenoxy)ethylaminem vzorce VI



Další podstatou je, že k redukci jsou postačující velmi mírné teploty a to od 20 po 60 °C.

Další podstatou je, že k redukci jsou postačující krátké reakční doby a to od 4 do 12 hodin.

5 Jak nízké teploty tak i krátké reakční doby používané při redukci zabraňují případné racemizaci.

Redukce se provede snadno bez zvláštních nároků na rozpouštědla. Může se použít široké spektrum rozpouštědel jako jsou alkoholy, např. ethanol, izopropylalkohol nebo n-butanol, ethery, např. tetrahydrofuran, 1,4-dioxan a 1,2-dimethoxyethan, chlorované rozpouštědla, např. chlorbenzen nebo estery, např. octan ethylnatý.

Chirální acyloxyborohydridy se snadno připravují z hydridoboritanu sodného a odpovídající N-substituovaného L-(S)-prolinu (S. Atarashi, H. Tsurumi, T. Fujiwara, I. Hayakawa – J. Heterocycl. Chem. 28 (1991), 329–331).

15 Touto enantioselektivní redukcí se získá ve vysokém výtěžku (až 72 % th.) směs enantiomerů vzorců IIIa a IIIb, která obsahuje až dvě třetiny požadovaného (R)-enantiomeru vzorce IIIa.

20 Příklady provedení vynálezu

Podstata provedení vynálezu je blíže objasněna v následujících příkladech. Tyto příklady mají ilustrativní charakter a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

25 Příklad 1

Roztok 3,66 g 5-[3-aza-5-(2-ethoxyfenoxi)-2-methylpent-2-enyl]-2-methoxybenzensulfonamidu v 60 ml n-butanolu se smíchá s roztokem tis [(S)-N-benzyloxykarbonyloprolyloxy]-borohydridu sodného (připraveného z 0,7g hydridoboritanu sodného a 13,83 g (S)-N-benzyloxykarbonylprolinu v tetrahydrofuranu).

Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě 30 °C po dobu 2 hodin a pak se míchá při teplotě 20 °C dalších 6 hodin.

35 Zahuštěním, extrakcí odparku vodou a octanem ethylnatým a zpracováním organické fáze se získá 2,65 g (tj. 72,1 % th.) produktu obsahujícího 67,9 % tamsulosinu a 32,1 % (S)-enantiomeru tamsulosinu (stanoveno kapilární elektroforézou).

40 Z vodné fáze lze regenerovat větší část (S)-N-benzyloxykarbonylprolinu a použít jej do další násady.

45 Příklad 2

Roztok 5-[3-aza-5-(2-ethoxyfenoxi)-2-methylpent-2-enyl]-2-methoxybenzensulfonamidu připravený *in situ* kondenzací 2,5 g 5-(2-oxopropyl)-2-methoxybenzensulfonamidu a 3 g 2-(2-ethoxyfenoxi)ethylaminu v 100 ml chlorbenzenu se smíchá se směsí připravenou z 0,4 g hydridoboritanu sodného a 4,56 g (S)-N-izobutyloxykarbonylprolinu v 1,2-dimethoxyethanu.

50 Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě 35 °C po dobu 1 hodiny a pak se míchá při teplotě 20 °C další 4 hodiny.

Zpracováním jako v příkladu 1 se získá 2,55 g (tj. 60,7 % th.) produktu obsahujícího 61,0 % tamsulosinu a 39,0 % (S)-enantiomeru tamsulosinu (stanoveno kapilární elektroforézou).

55

Příklad 3

Roztok 5-[3-aza-5-(2-ethoxyfenoxy)-2-methylpent-2-enyl]-2-methoxybenzensulfonamidu
 5 připravený *in situ* kondenzací 2,5 g 5-(2-oxopropyl)-2-methoxybenzensulfonamidu a 3 g
 2-(2-ethoxyfenoxy)ethylaminu v 70 ml n-butanolu se smíchá s roztokem připraveným z 0,4 g
 hydridoboritanu sodného a 5,8 g (*S*)-*N*-ethyloxykarbonylprolinu ve 30 ml octanu ethylnatého.
 Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě 45 °C po dobu 1 hodiny a pak se míchá při teplotě
 30 °C další 3 hodiny.

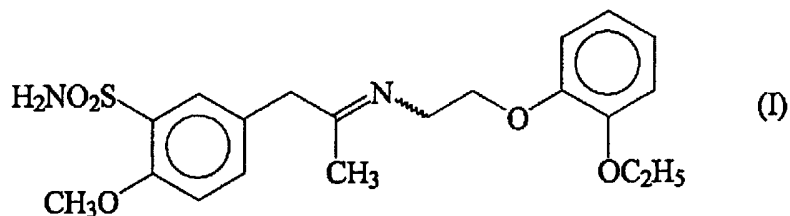
Zpracováním jako v příkladu 1 se získá 2,61 g (tj. 62,2% th.) produktu obsahujícího 62,3 %
 tamsulosinu a 37,7 % (*S*)-enantiomeru tamsulosinu (stanoveno kapilární elektroforézou).

Průmyslová využitelnost

Způsob přípravy směsi enantiomerů (*R*)-5-{2-[(2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino]propyl}-2-
 methoxybenzensulfonamidu [(*R*)-enantiomer] vzorce IIIa a (*S*)-5-{2-[(2-(2-ethoxyfenoxy)-
 20 ethyl)amino]propyl}-2-methoxybenzensulfonamidu [(*S*)-enantiomer] vzorce IIIb podle vynálezu
 je možno uplatnit ve výhodných technicko-ekonomických podmínkách, při současném dodržení
 dostatečně vysoké výtěžnosti a to za mírných reakčních podmínek.

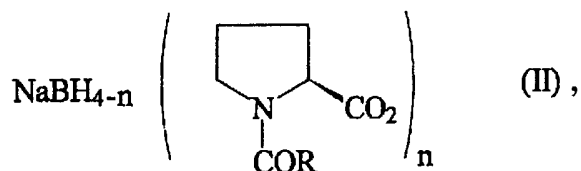
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob enantioselektivní redukce 5-[3-aza-5-(2-ethoxyfenoxy)-2-methylpent-2-enyl]-2-
 30 methoxybenzensulfonamidu vzorce I



vyznačující se tím, že

(A) se redukce provede působením chirálních acyloxyborohydridů vzorce II



kde n představuje libovolné číslo menší nebo rovno 3,

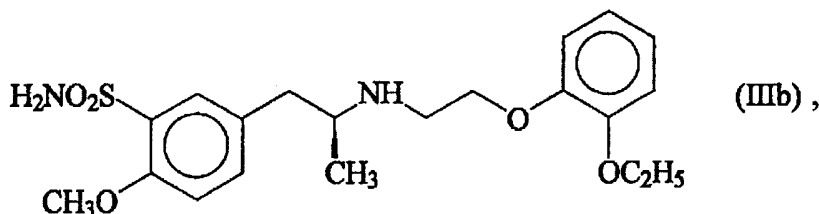
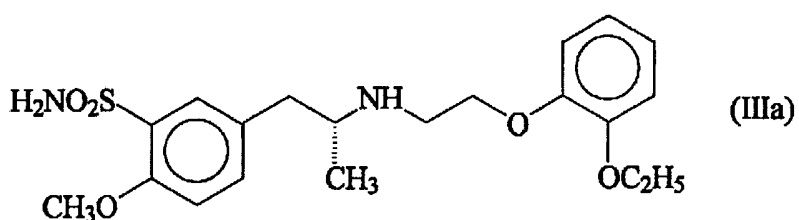
kde R představuje substituovaný nebo nesubstituovaný C_2 až C_7 alkyl s rozvětveným nebo nerozvětveným řetězcem jako je ethyl, propyl, butyl, izobutyl, pentyl, izopentyl, neopentyl, hexyl, heptyl a oktyl;

- 5 substituovaný nebo nesubstituovaný C_3 až C_7 cykloalkyl jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a menthyl;

fenyl;

- 10 substituovaný nebo nesubstituovaný aralkyl jako je benzyl;

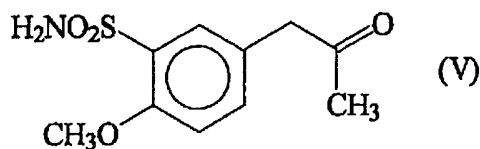
(B) redukcí vznikne směs enantiomerů: (*R*)-5-{2-[(2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino]propyl}-2-methoxybenzensulfonamid vzorce IIIa a (*S*)-5-{2-[(2-(2-ethoxyfenoxy)ethyl)amino]propyl}-2-methoxybenzensulfonamid vzorce IIIb,



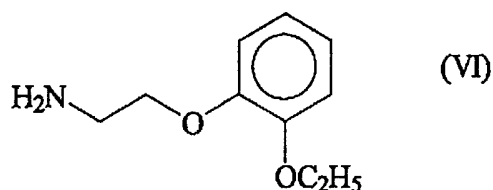
15

přičemž (*R*)-enantiomer vzorce IIIa převládá nad (*S*)-enantiomerem vzorce IIIb.

2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že 5-[3-aza-5-(2-ethoxyfenoxy)-2-methylpent-2-enyl]-2-methoxybenzensulfonamid vzorce I se použije na redukci buď v izolovaném stavu nebo se připraví *in situ* kondenzací 5-(2-oxypentyl)-2-methoxybenzensulfonamidu vzorce V
- 20



s 2-(2-ethoxyfenoxy)ethylaminem vzorce VI



3. Způsob podle nároků 1 až 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se redukce provádí při teplotách od 20 do 60 °C.

5 4. Způsob podle nároků 1 až 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se redukce provádí po dobu 4 až 12 hodin.

10

Konec dokumentu
