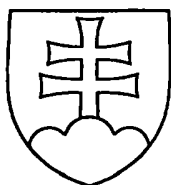


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

560-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C 07C 323/62
C 07D 281/10

- (22) Dátum podania: 12.10.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: MI97A002374
(32) Dátum priority: 22.10.1997
(33) Krajina priority: IT
(40) Dátum zverejnenia: 12.09.2000
(86) Číslo PCT: PCT/EP98/06467, 12.10.1998

(71) Prihlasovateľ: ZAMBON GROUP S. P. A., Vicenza, IT;

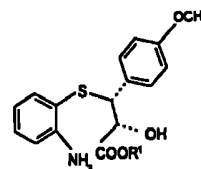
(72) Pôvodca vynálezu: Allegrini Pietro, Lonigo, IT;
Marchioro Gactano, Vicenza, IT;
Barreca Giuseppe, Caldiero, IT;
Villa Marco, Milano, IT;
Russo Laura, Milano, IT;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Spôsob konverzie derivátov *treo*-(2R,3R)-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxifenyl)-propiónovej kyseliny, diltiazem vyrobený z týchto medziproduktov

(57) Anotácia:

Opisuje sa spôsob konverzie derivátov *treo*-(2R,3R)-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxifenyl)-propiónovej kyseliny vzorca (III)-(2R,3R)) na estery *treo*-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxifenyl)-propiónovej kyseliny, ktoré sú medziproduktmi pri výrobe diltiazemu. Vynález sa týka vlastne spôsobu recyklácie odpadového produktu pri syntéze diltiazemu.



(III-(2R,3R))

Spôsob konverzie derivátov *treo*-(2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxifenyl)propiónovej kyseliny, diltiazem vyrobený z týchto medziproduktov

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu recyklizácie odpadového produktu pri syntéze diltiazému. Bližšie sa týka spôsobu prípravy esterov *treo*-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxifenyl)propiónovej kyseliny, ktoré sú medziproduktami použiteľnými na syntézu diltiazému, pričom sa vychádza z (2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxifenyl)propiónovej kyseliny alebo z jej derivátov.

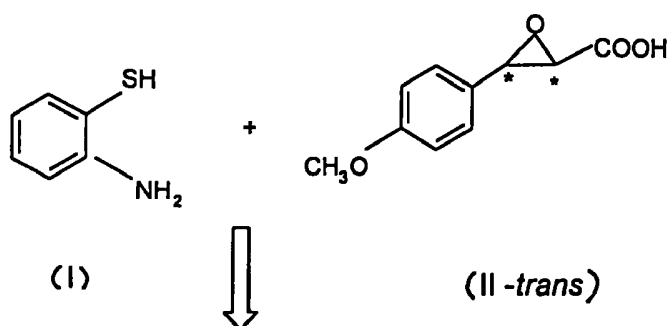
Doterajší stav techniky

Diltiazem, (+)-(2*S*,3*S*)-3-acetoxy-5-[2-(dimetylamino)etyl]-2,3-dihydro-2-(4-metoxifenyl)-1,5-benzotiazepín-4-(5*H*)-ón (Merckov index, XII. ed., No. 3427, strana 54) je známe liečivo s účinnosťou antagonistu vápnika, opísané v patente UK 1 236 467 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.).

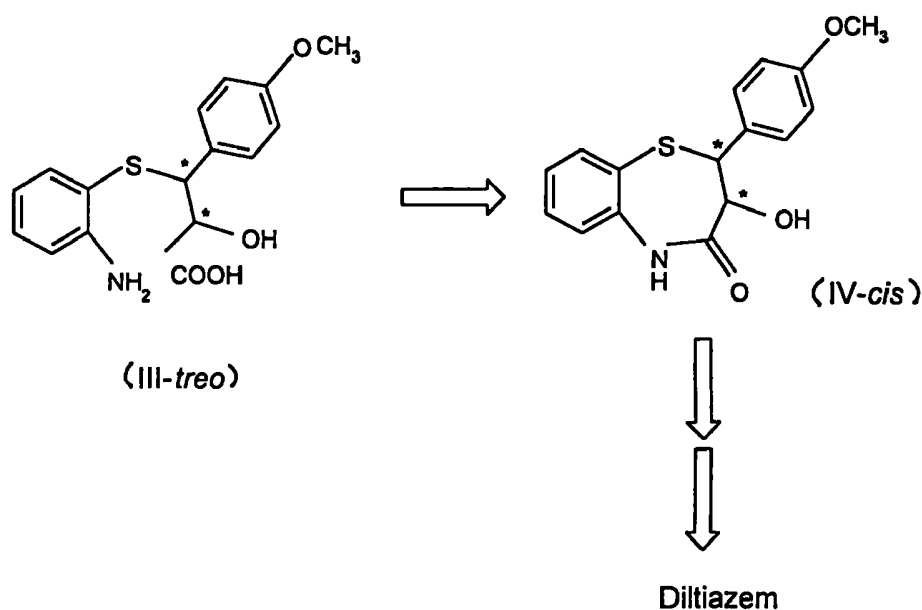
V literatúre je opísaných niekoľko spôsobov prípravy diltiazému, napríklad spôsoby uvedené v hore citovanom patente UK 1 236 467, v prihláške európskeho patentu 0 059 335 a v japonskom patente 71/8 982, všetky prihlasovateľa Tanabu Seiyaku Co., Ltd.

Väčšina týchto spôsobov je založená na reakčnej schéme 1.

Reakčná schéma 1



Reakčná schéma 1 - pokračovanie



v ktorej R znamená vodíkový atóm alebo nižší alkyl a hviezdičky označujú stereogénne uhlíkové atómy.

V týchto spôsoboch prípravy sa ako medziprodukt používa zlúčenina III-*treo* v racemickej forme. Diltiazem má ale stereocentrá s konfiguráciou S a potom, podľa uvedenej schémy, je nevyhnutný krok delenia (2S,3S) od (2R,3R).

Delenie uvedených dvoch enantiomérov sa môže vykonať na medziprodukte vzorca III vo forme esteru (R = alkyl) alebo aj vo forme kyseliny (R = vodíkový atóm).

Oddelenie enantiomérov (2S,3S) a (2R,3R) na úrovni esteru III sa môže napríklad vykonať s použitím opticky aktívnej kyseliny ako rozlišovacieho činidla (patent USA 5 144 025, Zambon Group S.p.A.) alebo spontánnym rozlíšením (patent USA 5 097 059, Zambon Group S.p.A.).

V prípade delenia na úrovni kyseliny vzorca III, v literatúre opísané spôsoby zahŕňajú, *inter alia* rozlíšenie s opticky aktívnymi zásadami, napríklad s α -fenyl-etylaminom (európska prihláška patentu 0 098 892 – Tanabe Seiyaku Co, Ltd.) alebo L-lyzínom (prihláška patentu UK 2 130 578 – Instituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A.), alebo acyláciou v prítomnosti lipázy (európska prihláška patentu 0 617 130 – Orion-Yhtima Oy Fermion). Je zrejmé, že spôsoby rozlišovania a delenia sú výhodné z hľadiska skutočnosti, že poskytujú vyžadovaný (2S,3S) izomér v

maximálnom teoretickom výťažku 50 % vzhľadom na racemát; s rovnakým výťažkom súčasne poskytujú príslušný (2*R*,3*R*) izomér.

Uvedené izoméry s konfiguráciou (2*R*,3*R*), nevhodné na syntézu diltiazemu tvoria potom pri priemyselnej výrobe odpadový produkt.

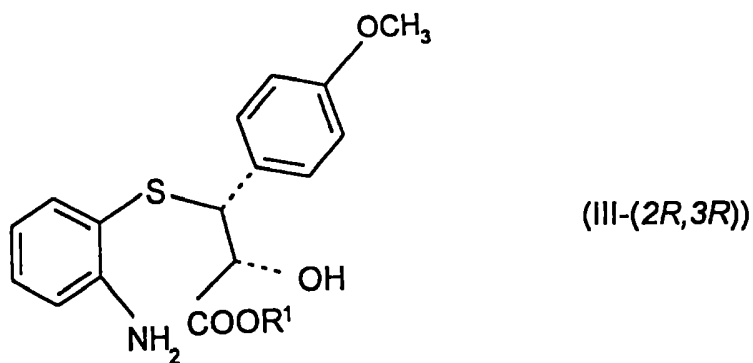
Z uvedeného vyplýva, že by bol užitočný spôsob recyklizácie uvedených zlúčenín na spätné využitie na syntézu diltiazemu.

Pokiaľ je autorom vynálezu známe, v literatúre sa opisuje iba jeden spôsob na recykláciu medziproduktu s konfiguráciou (2*R*,3*R*); je to spôsob zverejnený v patente USA 5 102 999 (Zambon group S.p.A.) na racemizáciu medziproduktu IV-*cis* (2*R*,3*R*).

Našiel sa spôsob konverzie medziproduktov III-(2*R*,3*R*) na zmes enantiomérov III-(2*R*,3*R*) a III-(2*S*,3*S*), ktorý umožňuje opätovné použitie enantiomérov s konfiguráciou (2*R*,3*R*) medziproduktov vzorca III na syntézu diltiazemu.

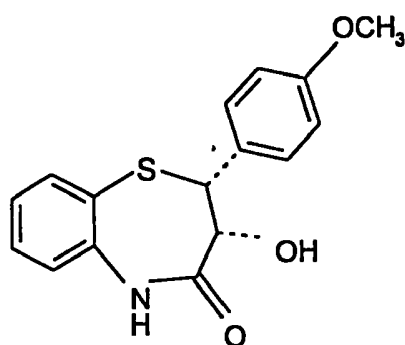
Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je spôsob konverzie derivátov *treo*-(2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxyfenyl)propiónovej kyseliny vzorca III-(2*R*,3*R*)



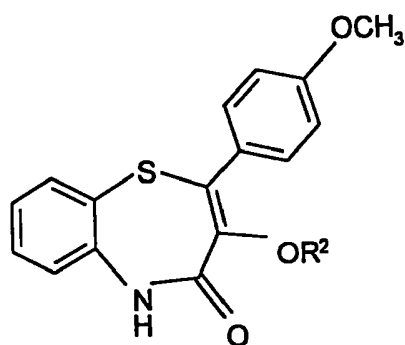
v ktorom R¹ je nerozvetvený alebo rozvetvený C₁ až C₃ alkyl, alebo atóm vodíka, na zmes enantiomérov III-(2*R*,3*R*) a III-(2*S*,3*S*), ktorý zahŕňa nasledovné reakčné kroky:

(a) zatvorenie kruhu zlúčeniny III-(2*R*,3*R*) s cieľom získať zlúčeninu všeobecného vzorca IV-(2*R*,3*R*)



(IV-(2R,3R))

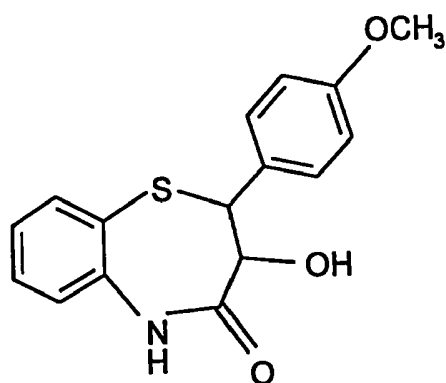
(b) konverziu na zlúčeninu všeobecného vzorca V



(V)

v ktorom R² je vodíkový atóm alebo C₂-C₄acylová skupina;

(c) redukciu na získanie zlúčeniny, ktorá má vzorec IV-*cis*



(IV-*cis*)

(d) reakciu otvorenia kruhu pôsobením silnej kyseliny alebo silnej zásady v prostredí alkoholového alebo vodného rozpúšťadla.

Zmes uvedených dvoch enantiomérov III-(2R,3R) a III-(2S,3S), získaná spôsobom podľa vynálezu sa môže rozdeliť už uvedenými známymi spôsobmi tak, aby sa oddelil (2S,3S) enantiomér, použiteľný na syntézu diltiazemu.

V súvislostiach tohto spisu, pokiaľ sa neuvádza inak, výraz zmes enantiomérov znamená v podstate racemickú zmes (v pomere 2*R*,3*R*:2*S*,3*S* okolo 1:1), alebo zmes, v ktorej prevláda enantiomér 2*S*,3*S*.

Obdobne, ak sa neudáva absolútna konfigurácia zlúčenín vzorca III alebo vzorca IV, znamená to, že uvedené zlúčeniny sú v podstate racemickou zmesou (v pomere 2*R*,3*R*:2*S*,3*S* okolo 1:1), alebo zmes, v ktorej prevláda enantiomér 2*S*,3*S*.

Výraz rozvetvený alebo nerozvetvený C₁-C₃alkyl znamená metyl, etyl, propyl, izopropyl a výraz C₂-C₄acylová skupina znamená acetyl, propionyl, butyryl, izobutyryl.

Medziprodukty, ktoré majú vzorec III-(2*R*,3*R*), použité ako východiskové látky podľa tohto vynálezu sú známe zlúčeniny a získavajú sa ako odpadové produkty v spôsoboch optického delenia pri syntézach diltiazemu.

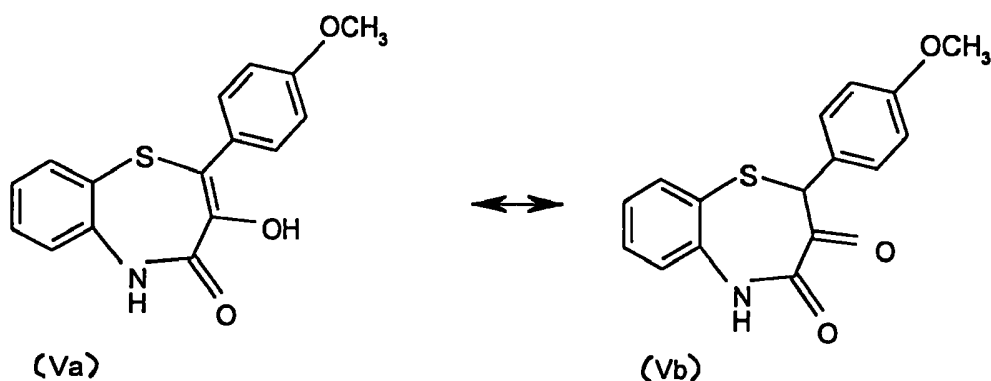
Vo všeobecnosti zlúčeniny, ktoré majú vzorec III sú vo forme kyseliny (R¹ = vodíkový atóm), alebo vo forme metyl (R¹ = CH₃) alebo etyl (R¹ = CH₂-CH₃) esteru. V spôsobe podľa tohto vynálezu je výhodné, ak zlúčeniny, ktoré majú vzorec III sú vo forme metylesterov.

Cyklizácia zlúčeniny III-(2*R*,3*R*) na získanie zlúčeniny vzorca IV-(2*R*,3*R*) sa môže vykonať známymi spôsobmi cyklizácie zodpovedajúcich (2*S*,3*S*) enantiomérov. Napríklad cyklizácia esterov, ktoré majú vzorec III-(2*R*,3*R*) sa môže vykonať pôsobením fosfónovej kyseliny (patent USA 5 223 612 – Zambon Group S.p.A.), alebo pôsobením sulfónových kyselín (prihláška európskeho patentu 0 447 135 – Tanabe Seiyaku Co, Ltd.). Obdobne sa môže vykonať cyklizácia kyseliny, ktorá má vzorec III-(2*R*,3*R*) so sulfónovými kyselinami (prihláška európskeho patentu 0 395 323 – Tanabe Seiyaku Co, Ltd.), alebo so zásadami (prihláška európskeho patentu 0 450 705 – Stamicarbon B.V.).

V spôsobe podľa tohto vynálezu je výhodné, ak sa cyklizačná reakcia vykoná pôsobením *cis*-propenylfosfónovej kyseliny na východiskový metylester vzorca III-(2*R*,3*R*).

Následná konverzná reakcia na derivát V sa môže vykonať spôsobmi, ktoré sú v odbore známe; napríklad sa môžu použiť spôsoby, opísané v J. Org. Chem., 1996, strany 8586 až 8590, alebo v už uvedenom patente USA 5 102 999.

V spôsobe podľa tohto vynálezu je výhodné, ak sa pripraví acetyl derivát zlúčeniny vzorca V ($R^2 = \text{COCH}_3$), acetyl sa potom hydrolyzuje za vzniku zlúčeniny Va, ktorá bude v rovnováhe s jej tautomérom (Vb) ako sa uvádza v ďalšom texte.



Následná redukčná reakcia umožňuje získať zlúčeninu IV-*cis*.

Hydrolyzne a redukčné reakcie sa môžu voliteľne vykonať v jednej operácii, to znamená v jednom reakčnom prostredí bez izolácie zlúčeniny Va (alebo Vb).

Príprava acetylderivátu V sa výhodne vykoná pôsobením anhydridu kyseliny octovej v dimetylsulfoxide v prítomnosti katalytického množstva pyridínu. Voliteľne sa hydrolyza môže uskutočniť účinkom zásad ako je napríklad hydroxid sodný alebo mesilát sodný.

Redukcia zlúčeniny V sa môže vykonať známymi spôsobmi, napríklad účinkom hydridu postupom, uvedeným v už uvedenom patente USA 5 102 999.

Výsledná zlúčenina IV-*cis* sa potom môže premeniť na príslušnú zlúčeninu III-*treo* pôsobením silnej kyseliny, alebo silnej zásady v prostredí alkoholu alebo vody ako rozpúšťadla.

Množstvo kyseliny alebo zásady je najmenej ekvimolové množstvo, výhodne sa pracuje s nadbytkom činidla vzhľadom na zlúčeninu IV-*cis*.

Všeobecne sa reakcia vykoná s použitím nadbytku kyseliny alebo zásady, ktorý je ekvivalentný 10 % až 30 % v molovom vyjadrení vzhľadom na zlúčeninu IV.

V spôsobe podľa tohto vynálezu sa ako silné kyseliny použijú anorganické kyseliny ako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová a fosforečná, alebo

organické kyseliny ako sú sulfónové kyseliny, výhodne kyselina metánsulfónová, *p*-toluénsulfónová a gáforsulfónová.

Ako silná zásada sa výhodne použije hydroxid sodný. Ako silná kyselina sa v spôsobe podľa tohto vynálezu výhodne použije kyselina metánsulfónová.

Reakcia sa vykoná v alkoholovom rozpúšťadle, napríklad v metanole alebo etanole, výhodne v metanole, alebo vo vode, voliteľne s prísadou vhodného ko-rozpúšťadla ako je dimetylsulfoxid. V závislosti od použitého alkoholu ako rozpúšťadla sa získa príslušný ester vzorca III-*treo*, ktorý možno opäť použiť na prípravu diltiazemu podľa postupu syntézy, znázorneného v reakčnej schéme 1. Ak sa použije vodné rozpúšťadlo, získa sa kyselina (R^1 = vodíkový atóm) vzorca III-*treo* a použije sa tiež na prípravu diltiazemu podľa postupu syntézy, znázorneného v reakčnej schéme 1.

Reakcia otvárania kruhu zlúčeniny IV-*cis* je najvýznamnejším znakom spôsobu podľa tohto vynálezu.

Podľa vedomostí autorov tohto vynálezu, táto reakcia nikdy nebola v literatúre opísaná. Naopak, cyklizačná reakcia zlúčeniny III-*treo* s cieľom získať zlúčeninu IV-*cis* použitím kyselín a zásad je v literatúre široko opisovaná.

Ďalej, je zrejmé, že možnosť racemizácie odpadného produktu s konfiguráciou (2*R*,3*R*) pre spôsob prípravy diltiazemu je výhodná z praktického hľadiska ako aj z hľadiska hospodárnosti procesu.

Veľmi výhodné uskutočnenie tohto vynálezu je nasledovné.

Metylester vzorca III-(2*R*,3*R*), získaný oddelením z príslušnej racemickej zmesi sa cyklizuje s *cis*-propenylfosfónovou kyselinou a potom sa oxiduje účinkom anhydridu kyseliny octovej/dimetylsulfoxidu/pyridínu, čím sa získa acetylderivát vzorca V. Po hydrolýze v zásaditom prostredí a po redukcii bórhydridom sodným sa získa racemická zlúčenina IV-*cis* a pôsobí sa na ňu nadbytkom metánsulfónovej kyseliny v metanole až do získania racemického metylesteru III-*treo*.

Rozlíšenie a oddelenie racemického metylesteru III-*treo* umožňuje získať zlúčeninu III-(2*S*,3*S*), ktorá sa použije na syntézu diltiazemu, a enantiomér III-(2*R*,3*R*); posledne uvedený sa môže podrobiť ďalšej recyklácii podľa tohto vynálezu.

Vynález sa ďalej ozrejmuje pomocou príkladov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Zmes metyl-(2R,3R)-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxifyenyl)-propionátu (5 g, 15 milimolov) a *cis*-propenyl-fosfónovej kyseliny (0,183 g, 1,5 milimolu) v xyléne (35 ml) sa zahrieva pri teplote varu pod spätným chladičom za stáleho miešania 5,5 hodiny.

Po oddestilovaní xylénovej/metanolovej zmesi (asi 3 %) sa reakčná zmes ochladila na 15 °C.

Zvyšný precipitát sa filtroval s pomocou vákua, premyl xylénom (2 x 5 ml) a potom sušil v sušiarňi pri 65 °C; získalo sa tak 42 g (2R,3R)-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-metoxifyenyl)-1,5-benzotiazepín-4(5H)-ónu (89 % teoretického výťažku).

Príklad 2

K roztoku (2R,3R)-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-metoxifyenyl)-1,5-benzotiazepín-4(5H)-ónu (500 g, 1,66 molu) v dimetylsulfoxie (1 100 g, 14,1 molov) a anhydride kyseliny octovej (425 g, 4,17 moly) sa pridalo katalytické množstvo pyridínu (19,7 g, 0,25 molu). Zmes sa 24 hodín udržiavala za miešania pri teplote miestnosti, potom sa postupne pridala voda (1 000 ml) a zmes sa 30 minút miešala. Vylúčený kryštalický podiel sa odfiltroval, premyl metanolom a sušil, čím sa získal 3-acetoxy-2-(4-metoxifyenyl)-1,5-benzotiazepín-4(5H)-ón (481,6 g, 84,7 % teoretického výťažku).

Príklad 3

Suspenzia 3-acetoxy-2-(4-metoxifyenyl)-1,5-benzotiazepín-4(5H)-ónu (17,1 g, 0,05 molu) v metanole (51 ml) sa ochladila v ľade a potom sa pridala roztok NaOH (5 g, 0,125 molu) vo vode (63 ml). Roztok sa potom 2 hodiny miešal pri teplote miestnosti. Po neutralizácii s kyselinou chlorovodíkovou (50 ml, $c_{\text{HCl}} = 2 \text{ mol.dm}^{-3}$) a extrakcii s octanom etylnatým sa organická fáza dvakrát premyla vodou, sušila a

skoncentrovala, čím sa získala viskózna olejovitá látka. Olejovitá látka sa spracovala s etyléterom, čím sa získal 2-(4-metoxyfenyl)-1,5-benzotiazepín-3,4(2H,5H)-dión (12,98 g, 86,7 % teoretického výťažku) vo forme tuhej kryštalickej látky.

Príklad 4

Do roztoku 2-(4-metoxyfenyl)-1,5-benzotiazepín-3,4(2H,5H)-diónu (4,25 g, 14,2 milimolov) v metanole (65 ml) sa pridal bórhydrid sodný (0,567 g, 15 milimolov) a reakčná zmes sa miešala pri teplote 15 °C. Po 1 hodine miešania sa reakčná zmes naliala do tlmeného roztoku (100 ml) pri pH 7; potom sa metanol odstránil destiláciou s použitím vákua.

Výsledná zmes sa extrahovala metylénchloridom (2 x 30 ml). Po odparení rozpúšťadla sa pri zníženom tlaku získal *cis*-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-metoxyfenyl)-1,5-benzotiazepín-4(5H)-ón (4,15 g, 97 % teoretického výťažku) vo forme racemickej zmesi.

Príklad 5

V 500 l banke, opatrenej teplomerom a spätným chladičom sa suspendoval *cis*-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-metoxyfenyl)-1,5-benzotiazepín-4(5H)-ón (50 g, 165,9 milimolov) v metanole (200 ml) a k suspenzii sa pridala metánsulfónová kyselina (19,2 g, 200 milimolov). Reakčná zmes sa zahrievala pri teplote varu pod spätným chladičom a postup reakcie sa sledoval pomocou TLC (ako elučné činidlo sa použila zmes octanu etylnatého a hexánu 6 : 4). Po 7 hodinovom zahrievaní bol obsah východiskových látok približne 1 %.

Reakčná zmes sa potom ochladila na teplotu miestnosti, pomocou deliaceho lievika sa po kvapkách pridal 8 % roztok hydrogenuhličitanu sodného (208 g, konečné pH 7,0).

Výsledný precipitát sa odfiltroval a premyl vodou (3 x 50 ml). Získaná tuhá látka sa potom sušila pri 50 °C vo vákuu až do stálej hmotnosti; získal sa tak

metylester *treo*-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxyfenyl)propiónovej kyseliny (54 g, molový výťažok 94,2 %, titer HPLC 96,5 %).

Príklad 6

Do suspenzie 3-acetoxy-2-(4-metoxyfenyl)-1,5-benzotiazepín-4(5H)-ónu (1 g, 2,9 milimolov) v metanole (5 ml) sa pridal 30 % roztok metylátu sodného v metanole (0,1 ml, 0,5 milimolu) a po 15 minútach bórhydrid sodný (54 mg, 1,42 milimolu).

Zmes sa potom miešala 5 hodín pri teplote miestnosti, pridala sa metán-sulfónová kyselina (0,6 ml, 9,3 milimolov) a zmes sa 5 hodín zahrievala pri teplote varu pod spätným chladičom. Po ochladení na teplotu miestnosti sa pridal 8 % roztok hydrogenuhličitanu sodného (9 ml). Po pridaní toluénu sa ostávajúci tuhý podiel odfiltroval, premyl vodou (3 x 1 ml) a sušil pri 50 °C s použitím vákua; získal sa metylester *treo*-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxyfenyl)propiónovej kyseliny (0,92 g, molový výťažok 90 %, titer HPLC 95 %).

Príklad 7

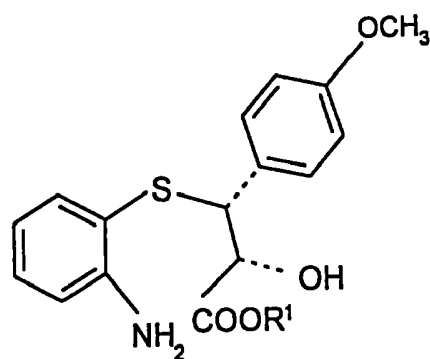
Do suspenzie 3-acetoxy-2-(4-metoxyfenyl)-1,5-benzotiazepín-4(5H)-ónu (5 g, 14,7 milimolov) v metanole (25 ml) sa pridal 30 % roztok metylátu sodného v metanole (0,5 ml, 2,5 milimolu) a po 15 minútach bórhydrid sodný (0,28 g, 7,35 milimolov).

Zmes sa potom miešala 5 hodín pri teplote miestnosti, pridala sa kyselina chlorovodíková ($C_{HCl} = 6 \text{ mol.dm}^{-3}$ v metanole, 2,7 ml, 17,6 milimolov) a zmes sa 5 hodín zahrievala pri teplote varu pod spätným chladičom.

Po ochladení na teplotu miestnosti sa pridal 8 % roztok hydrogenuhličitanu sodného (16 ml). Výsledný precipitát sa odfiltroval, premyl vodou (3 x 5 ml) a sušil pri 50 °C s použitím vákua; získal sa tak metylester *treo*-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxyfenyl)propiónovej kyseliny (5 g, molový výťažok 85 %, titer $^1\text{H-NMR}$ 75 %).

PATENTOVÉ NÁROKY

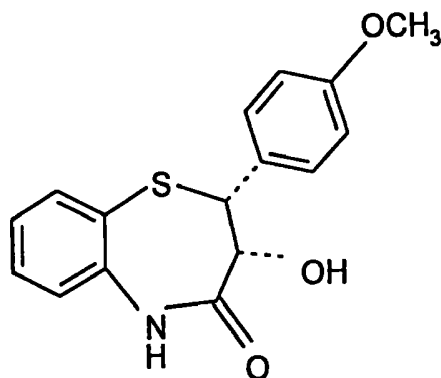
1. Spôsob konverzie derivátov *treo*-(2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxyfenyl)propiónovej kyseliny vzorca III-(2*R*,3*R*)



(III-(2*R*,3*R*))

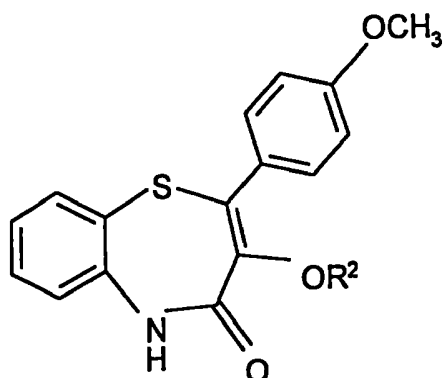
v ktorom R¹ je nerozvetvený alebo rozvetvený C₁-C₃alkyl alebo vodíkový atóm, na zmes enantiomérov III-(2*R*,3*R*) a III-(2*S*,3*S*), v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa nasledujúce kroky:

(a) zatvorenie kruhu zlúčeniny III-(2*R*,3*R*) s cieľom získať zlúčeninu, ktorá má vzorec IV-(2*R*,3*R*)



(IV-(2*R*,3*R*))

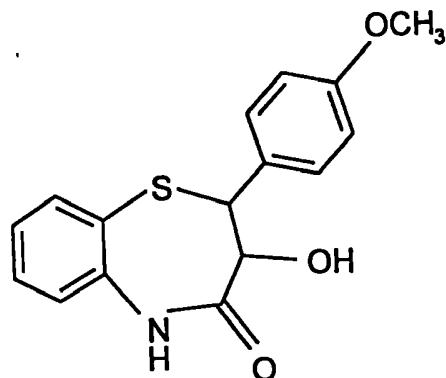
(b) konverziu na zlúčeninu všeobecného vzorca V



(V)

v ktorom R^2 je vodíkový atóm alebo C_2 - C_4 acylová skupina;

(c) redukcii na získanie zlúčeniny všeobecného vzorca IV-*cis*



(IV-*cis*)

(d) reakciu otvorenia kruhu pôsobením silnej kyseliny alebo silnej zásady v prostredí alkoholového alebo vodného rozpúšťadla.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa konvertuje metylester *treo*-(2R,3R)-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxifyenyl)propiónovej kyseliny.

3. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že v zlúčenine všeobecného vzorca V R^1 je acetyl.

4. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že reakcia otvárania kruhu sa vykoná pôsobením silnej kyseliny.

5. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že silná kyselina je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, fosforečná, metánsulfónová, *p*-toluénsulfónová alebo gáforsulfónová.

6. Spôsob podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že silná kyselina je kyselina metánsulfónová.

7. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rozpúšťadlo je alkoholové rozpúšťadlo.

8. Spôsob podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c e s a t ý m, že rozpúšťadlom je metanol.

9. Diltiazem - (+)-(2S,3S)-3-acetoxy-5-[2-(dimetylamino)etyl]-2,3-dihydro-2-(4-metoxifynyl)-1,5-benzotiazepín-4-(5H)-ón získaný použitím medziproduktu všeobecného vzorca III, pripraveného spôsobom podľa nároku 1.