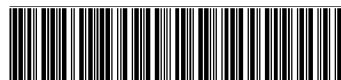




(19) **REPUBLIKA HRVATSKA**
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P960079 A2

HR P960079 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP⁶: **C 07 D 281/10**

(21) Broj prijave: **P960079A**

(22) Datum podnošenja prijave patenta: **16.02.1996.**

(43) Datum objave prijave patenta: **31.10.1997.**

(31) Broj prve prijave: 950719

(32) Datum podnošenja prve prijave: 17.02.1995.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: FI

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta:

(71) Podnositelj prijave:

Orion-Yhtymä Oy Fermion, Koivu-Mankkaan tie 6a, 02200 Espoo, FI

(72) Izumitelj:

Hytonen Martti, Heisipuunkuja 2 A I, 02700 Espoo, FI

(74) Zastupnik:

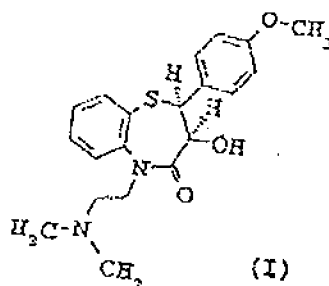
Odvjetničko društvo Vukmir i suradnici, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **POSTUPAK ZA DOBIJANJE DILTIAZEMA**

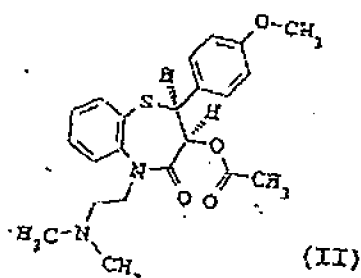
(57) Sažetak: Opisan je novi poboljšani postupak za dobivanje diltiazema iz cis-(+)-3-hidroksi-5-/2-(dimetilamino)-etil/-2,3-dihidro-2-(4-metoksi-fenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, koji započinje N-alkiliranjem cis-(+)-3-hidroksi-(4-metoksifenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona s (dimetilamino)etil halogenidom, a reakcija se izvodi u smjesi toluola i N-metil-pirolidin-2-ona, koristeći natrij-karbonat kao bazu.

HR P960079 A2

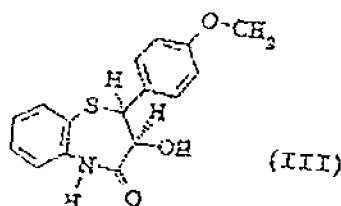
Ovaj izum odnosi se na postupak dobivanja cis-(+)-hidroksi-5-2-(dimetilamino) etil/-2, 3--dihidro-2-(4- metoksifenil)-benzotiazepin-4 (5H)-ona, koji ima strukturu (I):



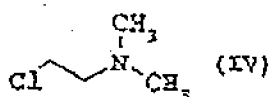
- 5 Cis-(+)-hidroksi-5-2-(dimetilamino) etil/-2, 3-dihidro-2-(4-metoksifenil)-benzotiazepin (5H)-on je koristan intermedijer u dobivanju diltiazema (II). Diltiazem se sada obično rabi u kardiovaskularnoj terapiji, pogotovu u tretiranju angine pectoris.



- 10 Dobivanje diltiazema je opisano u U. S. Patentu 3, 582, 257, gdje je početni materijal koji je upotrijebljen cis-(+)-3-hidroksi-2-(4-metoksifenil)-2, 3-dihidro-1, 5-benzotiazepin-4 (5H)-on (III)



U opisanom postupku u navedenom patentu, spoj reagira s 2-kloretildimetilaminom (IV), tvoreći intermedijer (I).



- 15 Dimetil sulfoksid, toluol, ksilol i dioksan su opisani kao moguća otapala u ovoj reakciji N-alkiliranja.

Baza koja je upotrijebljena u reakciji, koja je opisana u U. S. Patentu 3, 582, 257 je metalni natrij amid ili natrij hidrid. Prema patentu, pogotovu dimetil sulfoksid skupa s natrij hidridom je posebno dobro izučen za ovu reakciju. U svezi s ovom reakcijom, postoji očit rizik od eksplozije (Chem. Eng. News, 44 (15). 48 (1966) i, osim toga, dimetil se teško regenerira, jer se potpuno otapa u vodi a njegova točka vrelišta je visoka. E.P. Patent 81234 opisuje poboljšani postupak N-alkiliranja, kod kojeg su izbjegnute nepovoljnosti postupka prema gore navedenom patentu. U ovom postupku, spoj (III) reagira sa spojem (IV), pri čemu se stvara spoj (I). Reakcija se vrši uz prisutnost kalij hidroksida u acetonu ili uz prisutnost kalij karbonata u otapalu koji je izabran između acetona, alkil acetata, smjese vode i acetona, ili smjese nižeg alkil acetata i vode. Međutim, kada se primjenjuje na industrijskoj ljestvici, ovaj postupak ima ozbiljne nepovoljnosti. U svim postupcima opisanim u primjerima, proizvod katalizira poslije više stupnjeva tretiranja, kao njegov hidroklorid iz etanola, kako bi se dobio dovoljno čist intermedijer.

Kada je upotrijebljen aceton kao otapalo, naknadno tretiranje je komplicirano, budući da se aceton potpuno miješa s vodom i uobičajeno otklanjanje soli ne može se izvršiti koristeći vodu. Otapalo se mora prvo zamijeniti sa, na primjer, toluenom, koji naknadno, poslije ispiranja soli zamjenjuje s etanolom, kako bi se proizvod mogao kristalizirati i na taj način osloboditi od nečistoća. U svim primjerima za opisanim u patentu, otapalo se koristi u reakciji alkiliranja u 8-mo do 10-tostrukoj količini u mililitrima na jedan gram početnog materijala koji se treba alkilirati. U odjeljku za opis patenta, količina otapala je ograničena na 5-50 ili 5-tostruku proporciju spram početnog materijala.

Na osnovu naših laboratorijskih pokusa, ovi primjeri u mjeri spram patentu u kojima je otapalo aceton ili etil acetat, a baza je kalij karbonat nisu reproduktivni. Vrijeme retencije u primjerima u odnosu na patent varira od tri sata u Primjeru 2 do 30 sati u Primjeru 7. Ako se uzmu u obzir vrijeme potrebno za reakciju, količina otapala upotrijebljenog u reakciji, i nezgodno i komplicirano post-tretiranje, ovi postupci zahtijevaju velike produkcijske kapacitete, radne sate, i energiju.

Osim toga, etil acetat se hidrolizira u alkalnim uvjetima, i stoga je njegova regeneracija za opetovanu uporabu problematična.

U U.S. Patentu 3,582,257, alkiliranje intermedijera (III) se dešava uporabom oblika baze spoja (IV), kao i u Patentnoj prijavi EP 594101, gdje se reakcija N-alkiliranja vrši u toluenu s natrij karbonatom koji služi kao baza.

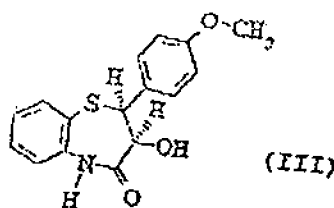
Ova reakcija je isto opisana u Patentnoj prijavi WO 92/10485, u kojoj je otapalo toluen s pomoćnim otapalom dimetil formamidom ili N-metilpirolidin-2-enom i vodom, a baza je kalij karbonat. Međutim, za reakciju je potrebna uporaba katalizatora transfera faza.

Mi smo, neočekivano primjetili, da u postupku spram ovog izuma reakcija N-alkiliranja protječe brzo i s izvrsnim prinosom kada je otapalo smjesa toluena i N-metilpirolidin-2-ena, a baza je fino usitnjeni natrij karbonat.

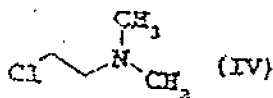
Toluen je potreban u količini samo četverostrukoj u omjeru spram početnog materijala.

Voda koja se stvara za vrijeme reakcije, otklanja se iz smjese separatorom za vodu.

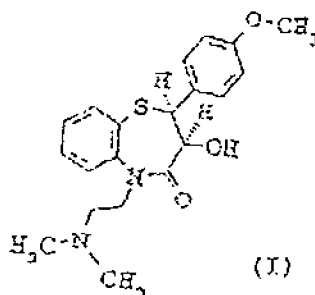
Vrijeme reakcije je 1/2-7 sati, ovisno o temperaturi na kojoj se izvodi reakcija. N-metilpirolidin-2-en potreban je za razlaganje 2-kloretildimetilamina i za osiguravanje brzog tijeka reakcije, u količini od 0.5 grama na jedan gram početnog materijala. Tretiranje poslije reakcije je mnogo lakše, jer se soli mogu isprati iz reakcijske smjese, jednostavnim dodavanjem vode u reakcijsku smjesu i odvajanjem slojeva. Ovaj postupak je moguć, pošto se toluen izdvaja od vode, spram acetona. Također je pogodno to što je intermedijer (I) koji je dobiven kao proizvod veoma čist, i nikakva izdvojena kristalizacija nije potrebna; moguće je da se, poslije odvajanja vodenog sloja nastavi direktno iz intermedijera (I) destiliranjem toluola za opetovanu uporabu, i potom dopuštanjem da ostatak od destilacije reagira sa anhidridom octene kiseline, prigodom koje se tvori diltiazem, bez otapala. Postupak prema ovom izumu karakterizira se time što se dozvoli da spoj prema formuli III



reagira sa spojem prema formuli (IV)



u smjesi toluola i N-metilpirolidin-2-ona u prisutnosti fino usitnjenog natrij karbonata, pri čemu se dobija željeni intermedijerni proizvod (I)



Kada se spoj (I) dobija postupkom prema ovom izumu, dozvoli se da spoj (III) reagira sa spojem (IV) u smjesi N-metilpirolidin-2-ona i toluola, koja sadrži toluol u količini od 50-95%, prije svega 88 %, i N-metilpirolidin-2-on u

količini od 5-50 % prije svega 12 %, u prisutnosti fino isitnjenog natrij karbonata, koji ima veličinu čestica od -30 µm, prvenstveno 8 µm, na temperaturi od 80-120°C, prvenstveno 115°C. a reakcijsko vrijeme je 1/2-7 sati, najpogodnije 1 sat.

Otapalo reakcije N-alkiliranja se može otkloniti destiliranjem, a ostatak od destilacije može reagirati s anhidridom octene kiseline, bez otapala, pri čemu se dobiva diltiazem (II) kojeg se može dobiti poznatim postupcima odgovarajuća kloridna sol.

Postupak prema izumu zahtjeva odvojenu operaciju za oslobađanje 2-klorodi metilamin, naspram Patentnoj prijavi EP 594101, i kojoj se ova karcinogena i visoko otrovna tvar oslobađa kao slobodna baza iz njene hidrokloridne soli u odvojenom reaktoru prije stvarnog izvođenja reakcije N-alkiliranja. U ovom zadnjem slučaju, navedeni spoj se ekstrahira, poslije ugađanja pH, u toluol iz vode, u kojoj će jedan dio ovog otrovnog i u vodi jako topivog kloriranog amina nepobitno ostati i izazvati ozbiljne probleme tretiranja otpadnih materijala. U postupku prema našem izumu, samo potrebna količina amino se nakuplja kao njegov hidroklorid izravno u reaktor. U postupku prema Patentnoj prijavi EP 594101, ova karcinogena tvar je potrebna u količini od skoro 70% više na jedan kilogram početnog materijala, nego u postupku prema ovom izumu, i isto tako natrij karbonat je također potreban u količini od približno 60% više na jedan kilogram početnog materijala. Osim toga, postupak prema ovom izumu zahtjeva 45% manje toluola. Stoga, postupak prema ovom izumu, s točke gledišta gospodarstva, zahtjeva za kapacitetom i zaštite okoline, superiorniji od postupka pomenutog u prethodnom.

U postupku prema Patentnoj prijavi WO 92/10485, toluol je potreban u količini od 125% većoj nego u postupku prema ovom izumu, i osim toga, otrovni 2-kloretildimetilamin hidroklorid je potreban u količini od 15 % većoj. Ovaj postupak potražuje uporabu katalizatora transfera faze.

Sljedeći primjeri će ilustrirati izum:

Primjer 1

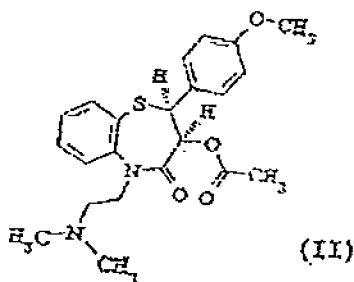
Smjesa koja sadrži 96 g cis-(+)-(4-metoksifenil)-3-hidroksi-2, 3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4 (5H)-ona, 52.8 g 2-kloretildimetilamino hidroklorida, 90 g fino usitnjenog natrij karbonata, 384 ml toluola, i 48 ml N-metilpirolidin-2-ona, zagrijava se, uz odvajanje vode, do + 115°C, i smjesa se miješa na toj temperaturi 1 sat, nakon čega se smjesa ohladi do 40°C, i potom se dodaje 240 ml vode u smjesu i odvajaju se slojevi. Vodeni sloj se odbacuje. Proizvod je u sloju toluola, koji se pere još jedanput s vodom. Postupak se nastavlja destiliranjem toluola, radi ponovne uporabe, i dodavanjem anhidrida octene kiseline u ostatak od destilacije. Poslije tretiranja s anhidridom octene kiseline, proizvod se ekstrahira toluolom, iz kojega kristalira dodavanjem otopine etanola i HCl. Proizvod (I) iz reakcije alkilacije nije izoliran, ali je određen točan prinos. Poslije destiliranja toluola, ostaje 121.2 g intermedijera. Iz ovoga je točno odmjeran uzorak od 2 grama, i ovaj uzorak je pročišćen MPLC kromatografijom. Prinos čistog proizvoda je bio 1.825 g (93..2%). Čistoća intermedijera je ispitana uz pomoć NMR spektra

Primjer 2

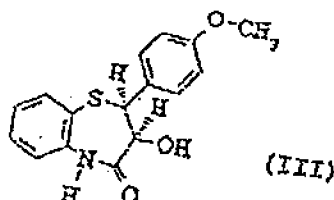
Smjesa koja sadrži 32 g cis-(+)-(4-metoksifenil)-3-hidroksi-2, 3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4 (5H)-ona, 17.6 g 2-kloretildimetilamino hidroklorida, 30 g fino usitnjenog natrij karbonata, 128 ml toluola, i 16 ml N-metilpirolidin-2-ona, zagrijava se pod vakuumom od - 042 bara do 93°C, poslije čega smjesa ključa sa separatorom vode. Potom se isključi vakuum, smjesa se ohladi do + 40°C i miješa se na toj temperaturi u vremenu od tri sata, dodaje se 84 ml vode, i razdvoje se slojevi. Vodeni sloj se odbacuje. Proizvod je u sloju toluola koji se pere još jedanput s vodom. Postupak se nastavlja kao u Primjeru 1. Prinos reakcije se određuje na isti način kao u Primjeru 1, mjerenjem iz ostatka uparavanja, koji je 40.73 g, točno 2 g za MPLC pročišćavanje. Prinos čistog intermedijera poslije kromatografskog pročišćavanja bio je 1.827 g (94.1%). Čistoća intermedijera je provjerena uz pomoć NMR spektra.

PATENTNI ZAHTJEVI

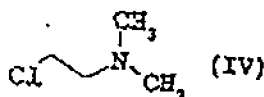
1. Postupak za dobivanje diltiazema prema formuli (II),



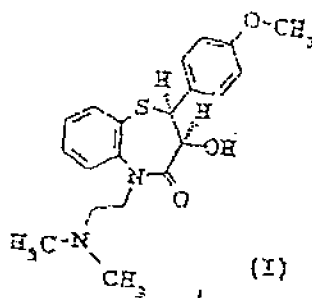
naznačen time, što se dozvoli da spoj prema formuli (III)



reagira sa spojem prema formuli (IV)



u smjesi toluola i N-metilpirolidin-2-ona u prisutnosti fino usitnjenog natrij karbonata u anhidriranim uvjetima do cis-(+)-hidroksi-5/2-(dimetilamino)-etil/-2, 3-dihidro-2(4-metoksifenil)-benzotiazepin-4 (5H)-ona prema formuli (I),



otapala se otklanjaju destiliranjem poslije pranja reakcijske smjese vodom i odvajanja vodenog sloja, i dozvoli se da ostatak od destiliranja reagira s anhidridom octene kiseline, pri čemu se dobiva diltiazem (II).

2. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što smjesa toluola i N-metilpirolidin-2-ona sadrži 50-95 % toluola i 5-50 % N-metilpirolidin-2-ona.
3. Postupak prema zahtjevima 1-2, **naznačen time**, što fino usitnjeni natrij karbonat ima veličinu čestica od 2-30 μm .
4. Postupak prema zahtjevima 1-3, **naznačen time**, što je temperatura 80-120°C.

SAŽETAK

Opisan je novi poboljšani postupak za dobivanje diltiazema iz cis-(+)-3-hidroksi-5/2- (dimetilamino)- etil/-2,3- dihidro-2-(4-metoksi-fenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona, koji započinje N-alkiliranjem cis-(+)-3- hidroksi-(4-metoksifenil)-2,3-dihidro-1,5- benzotiazepin-4(5H)-ona s (dimetilamino)etil halogenidom, a reakcija se izvodi u smjesi toluola i N-metilpirolidin-2-ona, koristeći natrij-karbonat kao bazu.