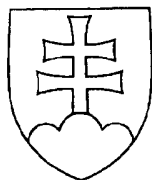


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 417

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C07C 323/62
C07D 281/10

- (21) Číslo prihlášky: **560-2000**
(22) Dátum podania prihlášky: **12. 10. 1998**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **4. 3. 2005**
Vestník ÚPV SR č.: **3/2005**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **MI97A002374**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **22. 10. 1997**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **IT**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **12. 9. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **09/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **28. 2. 2005**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP98/06467**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/20603**

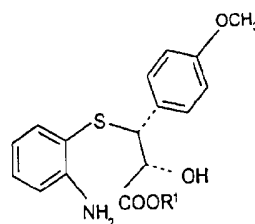
(73) Majiteľ: **ZAMBON GROUP S. P. A., Vicenza, IT;**

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

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

(54) Názov: **Spôsob konverzie derivátov *treo*-(2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxyfenyl)propiónovej kyseliny**

(57) Anotácia:
Spôsob konverzie derivátov *treo*-(2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxyfenyl)propiónovej kyseliny vzorca (III-(2*R*,3*R*)) na estery *treo*-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxyfenyl)propiónovej kyseliny, ktoré sú medziproduktmi pri výrobe diltiazemu. Vynález sa týka vlastne spôsobu recyklizácie odpadového produktu pri syntéze diltiazemu.



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

Oblasť techniky

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

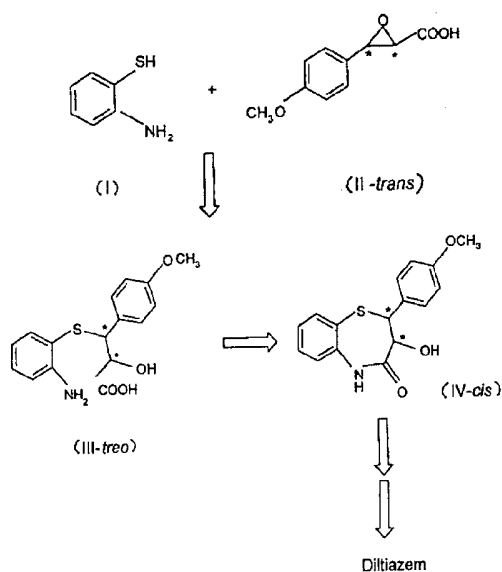
Doterajší stav techniky

Diltiazem, (+)-(2*S*,3*S*)-3-acetoxy-5-[2-(dimetylamo-etyl)-2,3-dihydro-2-(4-metoxifynyl)-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 diltiazemu, napríklad spôsoby uvedené v 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 I.

Reakčná schéma I



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 oddelenia (2*S*,3*S*) od (2*R*,3*R*).

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 (2*S*,3*S*) a (2*R*,3*R*) 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 dclenia 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 dclenia sú výhodné z hľadiska skutočnosti, že poskytujú vyžadovaný (2*S*,3*S*) 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.

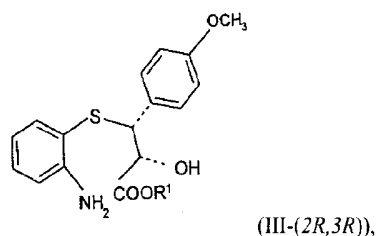
Z uvedeného vyplýva, že by bol užitočný spôsob recyklizácie uvedených zlúčenín na spätné využitie na syntézu diltiazemu.

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-metoxifynyl)propiónovej kyseliny vzorca (III-(2*R*,3*R*))

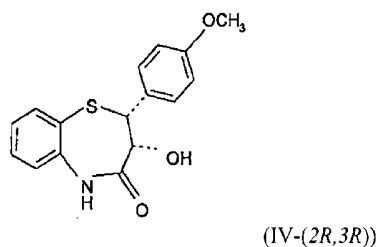


v ktorom R¹ je nerozvetvený alebo rozvetvený C₁ až C₃ alkyl, alebo atóm vodíka,

na zmes enantiomérov (III-(2*R*,3*R*)) a (III-(2*S*,3*S*)),

ktorý zahŕňa nasledovné reakčné kroky:

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



konverziu na zlúčeninu všeobecného vzorca (V)

cia zlúčeniny (III-*treo*) s cieľom získať zlúčeninu (IV-*cis*) použitím kyselín a zásad je v literatúre široko opisovaná.

Ďalej, je zrejme, 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 hydrolyze v zásaditom prostredí a po redukcii bórhidridom 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-(2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxifynyl)propionátu (5 g, 15 milimolov) a *cis*-propenylfosfónovej 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 pomocou vakuu, premyl xylénom (2 x 5 ml) a potom sušil v sušiarňi pri 65 °C; získalo sa tak 42 g (2*R*,3*R*)-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-metoxifynyl)-1,5-benzotiazepín-4(5*H*)-ónu (89 % teoretického výťažku).

Príklad 2

K roztoku (2*R*,3*R*)-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-metoxifynyl)-1,5-benzotiazepín-4(5*H*)-ónu (500 g, 1,66 molu) v dimetylsulfoxide (1100 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 (1000 ml) a zmes sa 30 minút miešala. Vylúčený kryštalický podiel sa odfiltroval, premyl metanolom a sušil, čím sa získal 3-acetoxy-2-(4-metoxifynyl)-1,5-benzotiazepín-4(5*H*)-ón (481,6 g, 84,7 % teoretického výťažku).

Príklad 3

Suspenzia 3-acetoxy-2-(4-metoxifynyl)-1,5-benzotiazepín-4(5*H*)-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 viskózná olejovitá látka. Olejovitá látka sa spracovala s etyléterom, čím sa získal 2-(4-metoxifynyl)-1,5-benzotiazepín-3,4(2*H*,5*H*)-dión (12,98 g, 86,7 % teoretického výťažku) vo forme tuhej kryštalickej látky.

Príklad 4

Do roztoku 2-(4-metoxifynyl)-1,5-benzotiazepín-3,4-(2*H*,5*H*)-diónu (4,25 g, 14,2 milimolov) v metanole (65 ml) sa pridala bórhidrid 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 vakuu.

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

Príklad 5

V 500 l banke, vybavenej teplomerom a spätným chladičom sa suspendoval *cis*-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-metoxifynyl)-1,5-benzotiazepín-4(5*H*)-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 zahrieva 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 pridala 8 % roztok hydrogenuhličitanu sodného (208 g, konečné pH 7,0).

Výsledný precipitát sa odfiltroval a premyl vodou (3 x x 50 ml). Získaná tuhá látka sa potom sušila pri 50 °C vo vakuu až do stálej hmotnosti; získal sa tak metylester *treo*-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxifynyl)propionovej kyseliny (54 g, molový výťažok 94,2 %, titer HPLC 96,5 %).

Príklad 6

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

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

Príklad 7

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

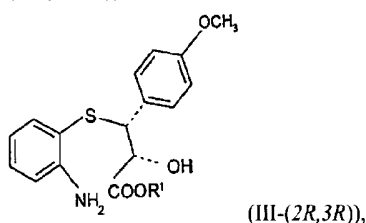
Zmes sa potom miešala 5 hodín pri teplote miestnosti, pridala sa kyselina chlorovodíková ($c_{\text{HCl}} = 6 \text{ mol.dm}^{-3}$) v metanole, 2,7 ml, 17,6 milimolov) a zmes sa 5 hodín zahrieva pri teplote varu pod spätným chladičom.

Po ochladení na teplotu miestnosti sa pridala 8 % roztok hydrogenuhličitanu sodného (16 ml). Výsledný precipitát sa odfiltroval, premyl vodou (3 x 5 ml) a sušil pri 50 °C s použitím vakuu; získal sa tak metylester *treo*-2-hydroxy-3-

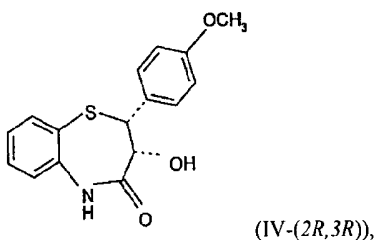
-(2-amino-fenyltio)-3-(4-metoxyfenyl)propiónovej kyseliny (5 g, molový výťažok 85 %, titer $^1\text{H-NMR}$ 75 %).

PATENTOVÉ NÁROKY

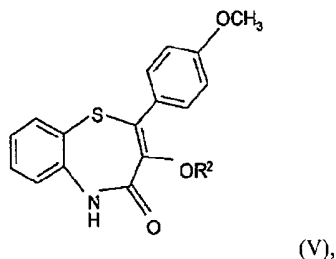
1. Spôsob konverzie derivátov *treo*-(2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxyfenyl)propiónovej kyseliny vzorca (III-(2*R*,3*R*))



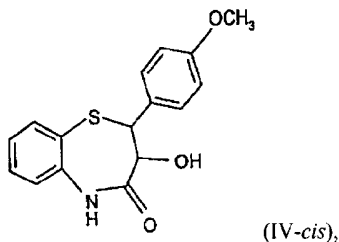
v ktorom R^1 je nerozvetvený alebo rozvetvený C_1 - C_3 alkyl alebo vodíkový atóm, na zmes enantiomérov (III-(2*R*,3*R*)) a (III-(2*S*,3*S*)), v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že zahŕňa nasledujúce kroky: zatvorenie kruhu zlúčeniny (III-(2*R*,3*R*)) s cieľom získať zlúčeninu, ktorá má vzorec (IV-(2*R*,3*R*))



konverziu na zlúčeninu všeobecného vzorca (V)



v ktorom R^2 je vodíkový atóm alebo C_2 - C_4 acylová skupina; redukciiu na získanie zlúčeniny všeobecného vzorca (IV-*cis*)



reakciu otvorenia kruhu pôsobením silnej kyseliny alebo silnej zásady v alkoholovom alebo vodnom rozpúšťadle.

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*-(2*R*,3*R*)-2-hydroxy-3-(2-aminofenyltio)-3-(4-metoxyfenyl)propiónovej kyseliny vzorca (III-(2*R*,3*R*)), kde R^1 znamená CH_3 .

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^2 predstavuje 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, ktorá je vybraná zo skupiny obsahujúcej anorganické kyseliny, ako kyselinu chlorovodíkovú, kyselinu bromovodíkovú, kyselinu sírovú a kyselinu fosforečnú alebo organické kyseliny ako sulfónové 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 sa použije metanolové alebo etanolové rozpúšťadlo.

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

Koniec dokumentu