



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 96 00350
(22) A bejelentés napja: 1996. 02. 16.
(30) Elsőbbségi adatok:
95/0719 1995. 02. 17. FI

(40) A közzététel napja: 1997. 04. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 10. 30.

(11) Lajstromszám:

218 609 B

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 281/10

(72) Feltaláló:

Hytönen, Martti, Espoo (FI)

(73) Szabadalmaz:

Orion Corporation fermion, Espoo (FI)

(74) Képviselő:

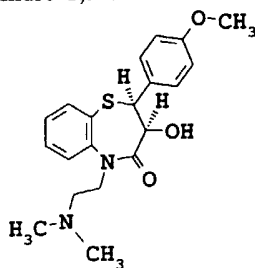
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

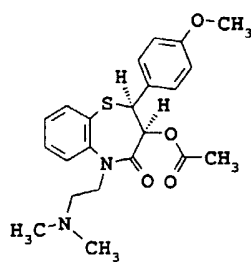
Eljárás diltiazem előállítására

KIVONAT

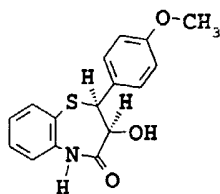
A találmány tárgya eljárás (II) képletű diltiazem előállítására (I) képletű cisz-(+)-3-hidroxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-1,5-benzotiazepin-4(5)-onból oly módon, hogy (III) képletű cisz-(+)-3-hidroxi-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont (IV) képletű (dimetil-amino)-etil-halogeniddel N-alkileznek, és a reakciót toluol és N-metil-pirrolidin-2-on elegyében hajtják végre, bázisként nátrium-karbonátot használnak.



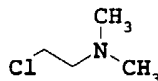
(I)



(II)



(III)



(IV)

A találmány tárgya eljárás diltiazem előállítására, amely a II képlettel jellemezhető.

Az I képletű cisz-(+)-3-hidroxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-benzotiazepin-4(5H)-on hasznos intermediér a II képletű diltiazem előállításánál. A diltiazemet a kardiovaszkuláris gyógyászatban használják, különösen angina pectoris kezelésére.

A diltiazem előállítását megtaláljuk a 3,582,257 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, ahol kiindulási anyagként III képletű cisz-(+)-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont használnak.

Az említett szabadalmi leírásban használt eljárásnál ez a vegyület IV képletű 2-klór-etil-dimetil-aminnal reagálva képezi az I képletű intermediert. Ebben az N-alkilezési reakcióban lehetséges oldószerként dimetil-szulfoxidot, toluolt, xilolt és dioxánt említenek. A 3,582,257 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti reakcióban bázisként fém-nátriumot, nátrium-amidot vagy nátrium-hidridet használnak. A szabadalmi leírás szerint különösen dimetil-szulfoxid és nátrium-hidrid alkalmas a reakcióra. A reakcióval kapcsolatosan nyilvánvaló a robbanásveszély [lásd Chem. Eng. News, 44 (15), 48 (1966)], továbbá nehéz a dimetil-szulfoxid regenerálása, mert vízben teljesen feloldódik, és forráspontja igen magas.

A 81234 számú európai szabadalmi leírás javított N-alkilezési eljárásra vonatkozik, melynek során elkerülhetők a fenti szabadalom szerinti hátrányok. Ebben az eljárásban a III képletű vegyületet IV képletű vegyülettel reagáltatják, és így keletkezik az I képletű vegyület. A reakciót kálium-hidroxid jelenlétében végzik acetonnal vagy kálium-karbonát jelenlétében oldószerben, amely lehet aceton, rövid szénláncú alkil-acetát vagy víz és aceton elegye, vagy rövid szénláncú alkil-acetát és víz elegye. Amikor azonban ipari méretekben alkalmazzák az eljárást, akkor számos hátrányt mutat. A példákban leírt valamennyi eljárásnál a terméket számos kezelési lépés után etanoltól hidroklorid formájában kristályosítják annak érdekében, hogy elég tiszta intermediert kapjanak. Amikor oldószerként acetont használnak, akkor az utókezelés bonyolult, mert az aceton teljesen elegyedek vízzel, és a sók szokásos eltávolítását nem lehet vízzel végezni. Az oldószerrel először például toluollal kell helyettesíteni, amelyet a sók kimosása után etanollal helyettesítenek, abból a célból, hogy a terméket kristályosítani lehessen, és így szennyeződésektől meg lehessen szabadítani. A szabadalmi leírás valamennyi példája szerint az alkilezési reakcióban 8–10-szeres mennyiségű oldószerrel használnak az alkilezendő kiindulási anyag 1 g-jára számított ml-ben. A szabadalmi leírás leíró részében az oldószer mennyiségét a kiindulási anyaghoz viszonyított 5–15-szörösében állapítják meg. Laboratóriumi kísérletek alapján nem lehet megismételni azokat a szabadalmi leírás szerinti példákat, amelyekben az oldószer aceton vagy etil-acetát, és a bázis kálium-karbonát. A szabadalmi leírás példái szerinti reakcióidő 3 órától (2. példa) 30 óráig (7. példa) változik. Ha figyelembe vesszük a reakcióhoz szüksé-

ges időt, a használt oldószer mennyiségét és a körülményes és bonyolult utókezeléseket, akkor azok az eljárások nagy termelési kapacitást, sok munkaórát és energiát igényelnek. Továbbá az etil-acetát lúgos körülmények között hidrolizál, és ezért újrafelhasználása, regenerálása problémás.

A 3,582,257 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a III képletű intermediér alkilezését IV képletű bázis formájának alkalmazásával végzik, úgyszintén az 594101 számú európai szabadalmi leírás szerint, ahol az N-alkilezési reakciót toluolban végzik, és bázisként nátrium-karbonátot használnak. Ezt a reakciót leírják a WO 92/10485 számú szabadalmi bejelentésben is. Itt oldószerként toluolt és egy további oldószerként dimetil-formamidot vagy N-metil-pirrolidin-2-ont és vizet használnak, bázisként kálium-karbonátot alkalmaznak. A reakció azonban fázisátvívó katalizátort is igényel.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a találmány szerinti eljárás során az alkilezési reakciót gyorsan és kiváló termeléssel lehet végrehajtani, ha az oldószer toluol és N-metil-pirrolidin-2-on elegye, és a bázis finom eloszlású nátrium-karbonát. A toluolt csak 4-szeres arányban kell használni a kiindulási anyagra számítva. A reakció során keletkező vizet az elegyből vízelválasztással távolítjuk el. A reakció fél órától 7 óráig tart azon hőmérséklet függvényében, amelyen a reakciót végrehajtjuk. N-metil-pirrolidin-2-ont használunk a 2-klór-etil-dimetil-amin feloldására és a reakció gyors lefolyásának biztosítására, mennyisége 0,5 g/kiindulási anyag grammja. A reakció utáni kezelés határozottan egyszerűbb, mert a sókat a reakcióelegyből egyszerű víz hozzáadásával ki lehet mosni, és a fázisokat el lehet választani. Az eljárás azáltal válik lehetővé, hogy a toluolt, ellentétben az acetonnal, elválék a víztől. Az is előnyös, hogy az I képletű intermediert tiszta formában kapjuk, és nincs szükség kristályosításra. A vizes fázis elválasztása után közvetlenül az I intermediérből lehet továbbfolytatni a reakciót, úgy, hogy a toluolt újrafelhasználás céljából kidesztilláljuk az elegyből, majd a desztillációs maradékot ecetsavanhidriddel reagáltatva kapjuk a diltiazemet oldószer nélkül.

A találmány szerinti eljárás úgy jellemezhető, hogy egy III képletű vegyületet reagáltatunk IV képletű vegyülettel toluol és N-metil-pirrolidin-2-on elegyében finom eloszlású nátrium-karbonát jelenlétében. Így kapjuk a kívánt I képletű intermediert, melyből a II képletű diltiazem úgy állítható elő, hogy az I képletű intermediert az oldószer eltávolítása után közvetlenül ecetsavanhidriddel reagáltatjuk.

Ha az I képletű vegyületet a találmány szerint állítjuk elő, akkor III képletű vegyületet reagáltatunk IV képletű vegyülettel N-metil-pirrolidin-2-on és toluol elegyében, amely a toluolt 50–95%, előnyösen 88% mennyiségben, és az N-metil-pirrolidin-2-ont 5–50%, előnyösen 12% mennyiségben tartalmazza, finom eloszlású nátrium-karbonát jelenlétében, melynek részecskemérete 2–30 µm, előnyösen 8 µm, 80–120 °C, előnyösen 115 °C-on, és a reakcióidő fél órától 7 óráig, előnyösen 1 óra.

Az N-alkilezési reakció oldószerét desztillálással távolítjuk el, a desztillációs maradékot reagáltatjuk ecet-

savanhidriddel oldószer nélkül, így kapjuk a II képletű diltiazemet, amelyből a megfelelő hidrokloridsót ismert módon állíthatjuk elő.

A találmány szerinti eljárás során nincs szükség elválasztási egységre a 2-klór-etil-dimetil-amin-hidroklorid felszabadításához, ellentétben az 594101 számú európai szabadalmi bejelentésben leírt eljárással, amelyben ezt a karcinogén és igen toxikus anyagot szabad bázisként szabadítják fel a hidrokloridsóból külön reaktorban, mielőtt az N-alkilezési reakciót elvégeznék. Utóbbi esetben a vegyületet extrahálják a pH beállítása után vízből toluolba, ahol ez a toxikus és igen vízzoldékony klórozott amin elkerülhetetlenül visszamarad, és jelentős szennyezési problémát jelent. A találmány szerinti eljárásnál csak a szükséges mennyiségű amint használjuk hidroklorid formájában, és közvetlenül adjuk a reakcióedénybe. Az EP 594101 számú szabadalmi bejelentés szerinti eljárásban ezt a karcinogén anyagot majdnem 70%-kal több mennyiségben kell használni 1 kg kiindulási anyagra, mint a találmány szerinti eljárásnál, és ugyanígy a nátrium-karbonátot is körülbelül 60%-kal nagyobb mennyiségben kell használni 1 kg kiindulási anyagra. A találmány szerinti eljárás továbbá 45%-kal kevesebb toluolt igényel, így ez az eljárás gazdasági szempontból, kapacitásszükséglet szempontjából és a környezetvédelem szempontjából jobb mint a fenti eljárás.

A WO 92/10485 számú szabadalmi bejelentés szerinti eljárásban a toluolt 125%-kal nagyobb mennyiségben szükséges használni, mint a találmány szerinti eljárásnál, továbbá 15%-kal nagyobb mennyiségű toxikus 2-klór-etil-dimetil-amin-hidrokloridra van szükség. Ebben az eljárásban költséges fázistranszfer-katalizátort is alkalmaznak.

Az alábbi példák a találmány szerinti eljárást illusztrálják.

1. példa

96 g *cisz*-(+)-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont, 52,8 g 2-klór-etil-dimetil-amin-hidrokloridot, 90 g finom eloszlású nátrium-karbonátot, 384 ml toluolt és 48 ml N-metil-pirrolidin-2-ont tartalmazó elegyet vízelválasztással 115 °C-ra melegítünk, és az elegyet 1 óra hosszat keverjük ezen a hőmérsékleten, majd lehűtjük 40 °C-ra, és hozzáadunk 240 ml vizet. A fázisokat elválasztjuk, a vízes fázist eltávolítjuk. A termék a toluolos fázisban van, amelyet még egyszer vízzel mosunk. Az eljárást úgy folytatjuk, hogy a toluolt újrafelhasználás céljából ledesztilláljuk, és a desztillációs maradékhoz ecetsavan-

hidridet adunk. Az ecetsavanhidrides kezelés után a terméket toluolban extraháljuk, melyből etanol és sósav oldatának hozzáadásával kristályosítjuk. Az alkilezési reakció I képletű termékét nem izoláljuk, de a pontos termelést meghatározzuk. A toluol ledesztillálása után 121,2 g intermedier marad. Ebből egy 2 g-os mintát pontosan lemérünk, és a mintát MPL-kromatográfiásan tisztítjuk. A tiszta termék termelése 1,825 g (93,2%). Az intermedier tisztaságát NMR-szinképelemzéssel ellenőrizzük.

2. példa

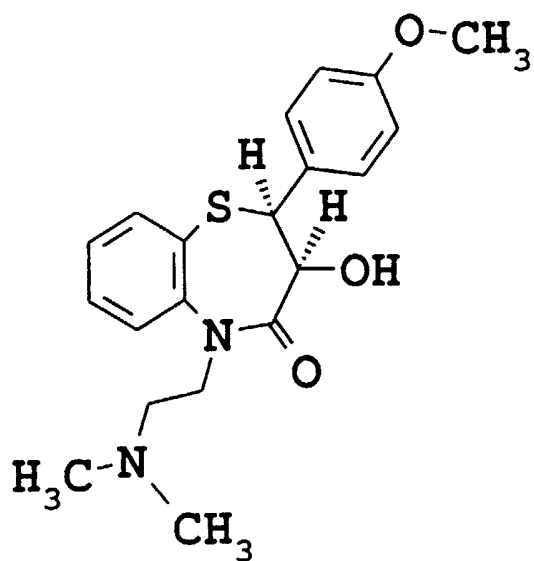
32 g *cisz*-(+)-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont, 17,6 g 2-klór-etil-dimetil-amin-hidrokloridot, 30 g finom eloszlású nátrium-karbonátot, 128 ml toluolt és 16 ml N-metil-pirrolidin-2-ont vákuumban 0,42 bar nyomáson 93 °C-ra melegítünk, az elegy felforr, és a vizet elválasztjuk. A vákuumot lekapcsoljuk, az elegyet 40 °C-ra lehűtjük, és ezen a hőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük. Hozzáadunk 84 ml vizet, a fázisokat elválasztjuk. A vízes fázist eltávolítjuk. A termék a toluolos fázisban van, amelyet még egyszer mosunk vízzel. Az eljárást az 1. példa szerint folytatjuk, a termelést az 1. példa szerint határozzuk meg, a lepárlási maradék 40,73 g, pontosan 2 g-ot használunk MPLC-tisztításhoz. A tiszta intermedier termelése a kromatográfiás tisztítás után 1,827 g (94,1%). Az intermedier tisztaságát NMR-szinképelemzéssel ellenőrizzük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

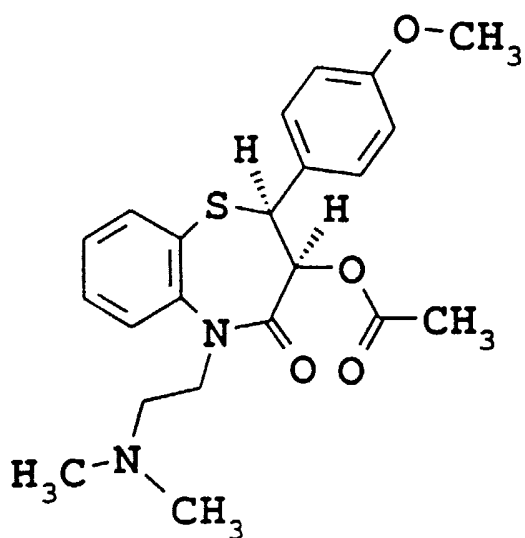
1. Eljárás (II) képletű diltiazem előállítására, *azzal jellemezve*, hogy (III) képletű vegyületet reagáltatunk (IV) képletű vegyülettel 50–95% toluol és 5–50% N-metil-pirrolidin-2-on jelenlétében, finom eloszlású nátrium-karbonátban vízmentes körülmények között, és (I) képletű *cisz*-(+)-3-hidroxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoxi-fenil)-benzotiazepin-4(5H)-ont kapunk, az oldószereket az elegy vízes mosása után ledesztilláljuk, és a vízes fázist elválasztjuk, a desztillációs maradékot ecetsavanhidriddel reagáltatva kapjuk a (II) képletű diltiazemet.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a finom eloszlású nátrium-karbonát részecskemérete 2–30 µm.

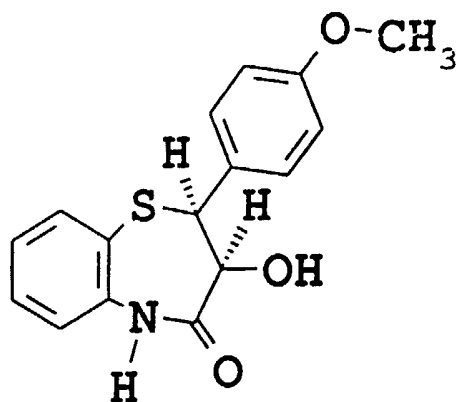
3. Az 1. és 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakció hőmérséklete 80–120 °C.



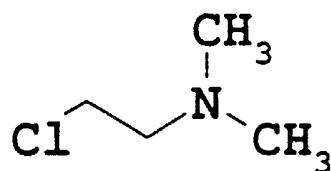
(I)



(II)



(III)



(IV)