

19



Octroiraad
Nederland

11 194274

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 9001515

51 Int.Cl.⁷
C07D281/10

22 Ingediend: 03.07.1990

30 Voorrang:
12.07.1989 IT 0002116689

43 Ter inzage gelegd:
01.02.1991 I.E. 1991/03

44 Openbaargemaakt:
02.07.2001 I.E. 2001/07

47 Dagtekening:
05.11.2001

45 Uitgegeven:
02.01.2002 I.E. 2002/01

73 Octrooihouder(s):
Zambon Group S.p.A. te Vicenza, Italië (IT).

74 Gemachtigde:
Mr. Ir. A.W. Prins c.s. te 2508 DH Den Haag.

54 Werkwijze voor de zuivering van 2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on.

Werkwijze voor de zuivering van 23-dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het verkrijgen van zuiver (2S, 3S)-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on uit een mengsel daarvan met het 2R, 3R enantiomeer.

Dit enantiomeer is bruikbaar voor de synthese van Diltiazem. Diltiazem, (+)-(2S, 3S)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyfenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (Merck Index, X Ed., no. 3189 (1983), blz. 466) is een bekend geneesmiddel met calcium antagonistische werking, beschreven in het Britse octrooischrift 1.236.467.

Verscheidende werkwijzen voor de bereiding van Diltiazem zijn bekend uit bijvoorbeeld het Britse octrooischrift 1.236.467, de Europese octrooiaanvraag 59335 en de Japanse octrooipublicatie 71/8982 (C.A.: 75:36164 (1971)).

Elk van deze werkwijzen omvat noodzakelijkerwijs een optische resolutiestap, over het algemeen op het niveau van een van de in tussenproducten van de synthese, om het (2S, 3S) enantiomeer van het (2R, 3R) te scheiden.

In feite is de resolutie van het tussenproduct 3-(2-aminofenylthio)-3-(4-methoxyfenyl)-2-hydroxy-propionzuur met optisch actieve basen, zoals alpha-fenylethylamine, beschreven in het Europese octrooi 98892 en L-Lysine, beschreven in de Britse octrooiaanvraag 2130578 bekend.

Het is belangrijk te onderstrepen dat deze resoluties, wanneer deze uitgevoerd werden, niet voorzagen in het gewenste product in enantiomeer zuivere vorm, maar slechts als een mengsel dat enantiomerisch verrijkt was ten aanzien van dit product.

Het was noodzakelijk ten minste twee resoluties uit te voeren om het enantiomeer zuivere product te verkrijgen.

We hebben nu verrassenderwijs gevonden dat, startend vanaf een mengsel dat enantiomeer verrijkt is met (2S, 3S) enantiomeer van het 2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (verbinding I) door een enkele kristallisatie de enantiomerisch zuivere verbinding I in zeer goede opbrengst verkregen wordt.

De onderhavige uitvinding kenmerkt zich derhalve, doordat het (2S, 3S) enantiomeer door kristallisatie wordt gewonnen uit een oplossing van het racemaat van de enantiomeren dat verrijkt is aan het (2S, 3S) enantiomeer, maar waarin de enantiomeren molverhouding (2S, 3S) : (2R, 3R) maximaal 90:10 bedraagt, welk mengsel zich bevindt in een organisch oplosmiddel gekozen uit de alcoholen met 1-4 koolstofatomen, aromatische koolwaterstoffen en ketonen, eventueel gemengd met dipolaire aprotische oplosmiddelen.

Specifieke voorbeelden van organische oplosmiddelen zijn methanol, ethanol, isopropanol en butanol, xyleen, toluen, chloorbenzeen en orthodichloorbenzeen of aceton.

Specifieke voorbeelden van dipolaire aprotische oplosmiddelen zijn dimethylsulfoxide, dimethylformamide en sulfolaan.

De hoeveelheid aprotisch dipolair oplosmiddel dat desgewenst aanwezig is in het mengsel kan variëren tussen 10 en 40 gew.-%.

De filtratietemperatuur van het gekristalliseerde product kan over het algemeen variëren tussen 0 en 65°C afhankelijk van het oplosmiddel dat gebruikt wordt, maar wordt bij voorkeur genomen tussen 20 en 25°C.

Het is belangrijk te onderstrepen dat, door de zuiveringswerkwijze dat doel is van de onderhavige uitvinding, het enantiomerisch zuivere (2S, 3S) enantiomeer van verbinding I in zeer goede opbrengst te verkrijgen, startend vanuit mengsels met een enantiomere mol.verhouding (2S, 3S) : (2R, 3R) maximaal 90:10, dat over het algemeen hoger is dan 75:25 door slechts een kristallisatie uit te voeren.

Een praktische uitvoeringsvorm van de uitvinding, welke in het bijzonder bruikbaar is in zijn industriële toepassing, is de volgende.

Het tussenproduct threo 3-(2-aminofenylthio)-3-(4-methoxyfenyl)-2-hydroxy-propionzuur, verkregen door bijvoorbeeld resolutie volgens een van de boven gerapporteerde werkwijzen, wordt gecycliseerd in een aromatische koolwaterstof zoals xyleen. Aan het hete cyclisatiemengsel wordt een geschikte hoeveelheid van een dipolair aprotisch oplosmiddel, bijvoorbeeld dimethylformamide of dimethylsulfoxide toegevoegd. Het mengsel wordt met rust gelaten om af te koelen tot kamertemperatuur, waarbij de kristallisatie desgewenst geholpen wordt door het toevoegen van een kleine hoeveelheid van een enantiomeer zuivere verbinding van verbinding I als ent.

De zuivere (2S, 3S) enantiomeer van verbinding I wordt aldus verkregen in zeer goede opbrengst en hoge productiviteit, en vervolgens wordt hieruit Diltiazem bereikt door alkylering en acetylering volgens

bekende werkwijzen. Bovendien kan de kristallisatie uitgevoerd worden vanuit het cyclisatie reactiemengsel zonder het tussenproductverbinding I af te scheiden.

Met behulp van de zuiveringswerkwijze volgens de onderhavige uitvinding is het daarop mogelijk Diltiazem met hoge zuiverheid te verkrijgen zonder de noodzaak van verdere zuivering.

5

Voorbeeld 1

In een kolf uitgerust met een refluxkoeler, een thermometer en een roerder, wordt een mengsel van 2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on in de verhouding (2S, 3S):(2R, 3R) = 90:10 (1 g; 3,3 mmol) en methanol (50 ml) toegevoegd.

10 Het mengsel werd verhit tot volledige oplossing.

De verkregen oplossing werd met rust gelaten om spontaan tot 20° af te koelen, waarbij de kristallisatie optioneel geholpen werd door het toevoegen van een kleine portie van optisch zuiver (2S, 3S)-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on als ont.

15 Het neerslag werd gefiltreerd, steeds bij 20°C, gewassen met methanol en het product werd gedroogd in een oven onder vacuüm bij 65°C.

(2S, 3S)-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (0,66 g) werd verkregen in een opbrengst van 73%, berekend op de hoeveelheid (2S, 3S) enantiomeer aanwezig in het startmengsel.

20 Uit polarimetrische en NMR analyse resulteerde dat het verkregen product een optische zuiverheid hoger dan 99% bezat.

Voorbeeld 2-16

Door te werken als beschreven in voorbeeld 1 werden de tests uitgevoerd die gerapporteerd staan in de Tabel.

25

TABEL

Voorbeeld	Oplosmiddel	Oplosmiddel Volume	(2S,3S):(2R,3R) verhouding in het uitgangsmengsel	Filtratie temperatuur	opbrengst	(2S,3S):(2R,3R) verhouding in de gekristalliseerde vorm	
30	2	methanol	20 ml	90:10	24°C	89%	95:5
	3	methanol/DMF	20 ml (3 ml DMF)	90:10	22°C	73%	99:1
35	4	methanol	50 ml	80:20	22°C	66%	99:1
	5	ethanol	50 ml	90:10	24°C	80%	99:1
	6	isopropanol	65 ml	90:10	23°C	86%	99:1
	7	methanol/DMF	10 ml (3,5 ml DMF)	90:10	24°C	69%	99:1
	8	methanol/DMF	20 ml (4 ml DMF)	80:20	22°C	62%	100
40	9	chloorbenzeen	25 ml	90:10	23°C	90%	98,5:1,5
	10	methanol	50 ml	90:10	0°C	83%	95:5
	11	aceton	25 ml	90:10	24°C	51%	100
	12	aceton	25 ml	90:10	14°C	59%	100
	13	xyleen/DMF	7.6 ml (2 ml DMF)	90:10	25°C	50%	100
45	14	methanol/DMSO	20 ml (3,7 ml DMF)	80:20	24°C	52%	100
	15	methanol/sulfolaan	20 ml (4,9 ml sulfolaan)	80:20	25°C	41%	100
	16	o.dichloorbenzeen	25 ml	90:10	65°C	39%	97:3

50

DMF : dimethylformamide

DMSO: dimethylsulfoxide

Voorbeeld 17

55 In een reactor uitgerust met een binnenmantel, refluxkoeler, thermometer en roerder, werd een mengsel van methylester van threo-2-hydroxy-3-(2-aminofenylthio)-3-(4-methoxyfenyl)-propionzuur in de verhouding (2S, 3S):(2R, 3R) = 90:10 (5 g; 0,015 mol), paratoluensulfonzuur monohydraat (80 mg) en xyleen (33,5 ml)

toegevoegd.

Het reactiemengsel werd onder reflux verhit (tot ongeveer 138°C) gedurende 5 uur.

Terwijl de temperatuur hoger werd gehouden dan 135°C werd dimethylformamide (2,3 ml) toegevoegd.

5 Het mengsel werd met rust gelaten om spontaan af te koelen tot kamertemperatuur, waarbij de kristallisatie geholpen werd door enten bij 100°C met optisch zuiver (2S, 3S)-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on.

Na filtratie werd de vaste stof gewassen met xyleen (3 ml) en gedroogd in een oven onder vacuüm bij 65°C.

10 Het enantiomeer zuivere (2S, 3S)-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (3,59 g) werd verkregen in een opbrengst van 88,2% berekend op de hoeveelheid (2S, 3S) enantiomeer aanwezig in het startmengsel.

Conclusies

15

1. Werkwijze voor het verkrijgen van zuiver (2S, 3S) 2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyfenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on uit een mengsel daarvan met het (2R, 3R)-enantiomeer, met het kenmerk, dat het (2S, 3S) enantiomeer door kristallisatie wordt gewonnen uit een oplossing van het racemaat van de enantiomeren dat verrijkt is aan het (2S, 3S) enantiomeer, maar waarin de enantiomerenmol.verhouding 20 (2S, 3S) : (2R, 3R) maximaal 90:10 bedraagt, welk mengsel zich bevindt in een organisch oplosmiddel, gekozen uit alcoholen met 1-4 koolstofatomen, aromatische koolwaterstoffen en ketonen, eventueel gemengd met dipolair aprotische oplosmiddelen.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de enantiomerenmol.verhouding (2S, 3S) : (2R, 3R) ten minste 75:25 bedraagt.