

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

Bejelentés napja: (22) 1985.11.06. (21) (4264/85)

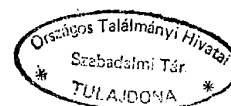
Közzététel napja: (41) (42) 1987.08.28.

Megjelent: (45) 1989.03.15.

(11)

195795

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZO₄
C 07 D 281/10



Feltalálók: (72)

dr. Gizur Tibor, 36%, dr. Harsányi Kálmán, 30%,
Aracs Jánosné, 10%, dr. Felméri József, 8%,
Berki Katalin, 6%, Demeter Lászlóné, 4%,
dr. Trischler Ferenc, 4%, Vincze Zsuzsanna, 2%,
Budapest

Szabadalmas: (73)

Richter Gedeon Vegyészeti
Gyár Rt., Budapest

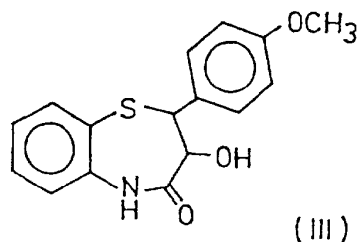
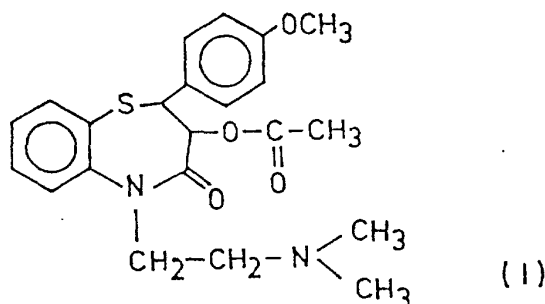
(54) ELJÁRÁS DILTIAZEM-HIDROKLORID ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű diltiazem; kémiai nevén: (2S,3S)-3-acetoxi-5-[2-(N,N-dimetil-amino)-etil]-2-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on hidrokloridjának előállítására,

a (III) képletű (2S,3S)-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on alkilezésével és acetilezésével, oly módon, hogy az alkilezést 2-(dimetil-amino)-etanol-mezilát-hidrokloriddal végzik és az acetilezést izopropenil-acetáttal hajtják végre. A vegyület ismert szivgyógyszer.



A találmány tárgya új eljárás az (I) képletű diltiazem (kémiái nevén: (2S,3S)-3-acetoxi-5-[2-(N,N-dimetil-amino)-etil]-2-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on) hidrokloridjának előállítására. Az (I) képletű vegyület diltiazem néven ismert, kalcium-antagonista hatású szivgyógyszer.

A diltiazem előállítására az irodalomból ismert eljárások egy részének közös vonása, hogy a 2-amino-tiofenol és a transz-3-(4-metoxi-fenil)-oxirán-2-karbonsav-metilészter reakciójából több lépésben előállított (II) képletű (2S,3S)-3-(2-amino-fenil-tio)-2-hidroxi-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat illetve a belőle készült (III) képletű (2S,3S)-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-t alkalmazzák kiindulási anyagként.

Az (I) képletű vegyület előállítására szolgáló eljárások egy része, így a 159.671 számú magyar szabadalmi leírásban és a Yakugaku Zasshi, 93, 729 (1973) valamint a Hel. Chim. Acta 67, 916 (1984) közleményekben ismertetett eljárások szerint a (III) képletű vegyület cisz, illetve treo racemátját illetve 2S,3S antipódját először alkálifém-hidriddel, előnyösen nátrium-hidriddel a megfelelő sóvá alakították, majd a kapott só 2-(dimetil-amino)-etil-halogeniddal, előnyösen -kloriddal alkilezték, és a kapott (IV) képletű 5-[2-(dimetil-amino)-etil]-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-t mely ebben az esetben szintén cisz, illetve treo racemát, illetve 2S,3S antipód - ecetsav-anhidriddel acetilezték. A példák szerint az alkilezési lépés kitermelése tág határok között (12,4-84%) változott, végrehajtása pedig több szempontból is komplikált volt. A (III) képletű vegyület anionjának kifejlesztéséhez illetve a klorid-ion megkötéséhez a nátrium-hidridből ekvivaláris mennyiség szükséges. A nátriumhidridet - tűveszélyessége miatt - ásványolaj (40-50%) alatt tárolják, amely a reagensek összemérésekor vele együtt bekerül a reakcióelegybe. Az olajnyomoktól csak úgy lehet megszabadulni, hogy a feldolgozás során a kapott 2S,3S-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-3-hidroxi-2(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-t illetve racemátját sóképzéssel vizes fázisba viszik. A reakció további hátránya, hogy az alkilezési lépésben 2-(dimetil-amino)-etil-kloridot igényel, melyet a nátriumhidrid miatt vízmentes szerves oldószeres oldatban kell adagolni. E reagensről közismert, hogy fej-farok-reakció során önkvaternerezést szenved, ami nagyobb mennyiségek esetén problémát jelent, mert az éteres vagy más inert oldószerrel készült oldatból a kvaternerezési reakció terméke kiválik, és ez elvonja a reagenst a reakcióból (a melléktermék keletkezése irányába tolja el a reakciót). A (IV) képletű vegyület átalakítása a kívánt (I) képletű terméké - mint már említettük - mindhárom idézett irodalmi hely szerint ecetsav-anhidriddel, 90-100 °C-on történik. Bár ez a lépés

problémamentesnek tűnik, az elért, csupán 80-84%-os termelés, valamint a főlegben oldószerként is alkalmazott reagens regenerálásával kapcsolatos problémák, melyek megoldását a reagens ecetsav-tartalma is nehezíti, azt mutatják, hogy ez a lépés sem elégíti ki teljesen a fejlett ipari eljárással szemben támasztott igényeket.

Szintén a (III) képletű vegyületet alkalmazták kiindulási anyagként a 81.234 számon közrebocsátott európai szabadalmi bejelentés szerzői. Első lépésben a (III) képletű vegyületet piridinben acetyl-kloriddal reagáltatták. A reakcióidő hosszú volt (egy éjszaka), és az (V) képletű 3-acetoxi-2-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on 71%-os hozammal keletkezett. A kívánt végtermékhez az utóbbi vegyület 2-(dimetil-amino)-etil-klorid-hidrokloriddal kálium-karbonát jelenlétében, acetonban végrehajtott alkilezésével jutottak. Az eljárás hátránya, hogy az acilezésnél mérgező, kellemetlen tulajdonságú és drága piridint alkalmazza oldószerként, és hosszú a reakcióidő. További hátrány a rendkívül higroszkópos 2-(dimetil-amino)-etil-klorid-hidroklorid használata, amely beemelési pontatlanság forrása lehet.

A (II) képletű propionsav-származékot, illetve piridinnel, terciar aminokkal, alkálifémekkel vagy alkáli-földfémekkel képzett sóit használták kiindulási anyagként a 185.725 számú magyar szabadalmi leírás szerzői. Közlebről, a fentemlített sók valamelyikét dimetil-formamidban ecetsav-anhidriddel acetilezve az (V) képletű acetyl-származékká alakították, melyet kromatográfis úton tisztítottak. Az (V) képletű intermediérből a végterméket a már alapjaiban ismert, dimetil-szulfoxidban, nátrium-hidrid és szilikagél jelenlétében 2-(dimetil-amino)-etil-klorid éteres oldatával végzett reakcióval állították elő, 77%-os kitermeléssel. Az eljárás alapvető hátránya, a kromatográfias tisztítási módon kívül, a veszélyes anyagok (piridin, dimetil-szulfoxid, nátrium-hidrid) és keverékoldószerek alkalmazása.

Találmányunk célkitűzése olyan új eljárás kidolgozása, mellyel az (I) képletű (2S,3S)-3-acetoxi-5-(N,N-dimetil-amino-ethyl)-2-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on sósavas sója az idézett, irodalomból ismert eljárások hátrányaitól mentesen, egyszerűen előállítható anyagok felhasználásával, veszélytelenebb reagens alkalmazásával jó hozammal állítható elő.

Kísérleteink során azt találtuk, hogy a (III) képletű vegyület alkilezése egyszerűen, a korábban ismert alkilezési lépések hátrányaitól mentesen, jó hozammal végrehajtható, ha 2-(dimetil-amino)-etanol-mezilát-hidro-kloridot használunk alkilezőszerként. A vegyület a könnyen hozzáférhető 2-(dimetil-amino)-etanolból metán-szulfonsav-kloriddal egyszerűbben és biztonságosabban előállítható, mint a 2-(dimetil-amino)-etil-klorid-hidroklo-

rid az irodalomból ismert úton, tionil-kloriddal [lásd. Org. Synt. 31, 37 (151)]. A dimetil-amino-etanol-mezilát-hidrokloridot az irodalomban leírt [J. Med. Chem. 9, 344 (1966)] módon, de éter-jellegű oldószerben (például dietil-éterben, diizopropil-éterben vagy tetrahidrofuranban) készítjük, mert így nagyobb tisztaságban jutunk hozzá. Előnye, hogy nem higroszkópos, így tárolása és be-
mérése előnyösebb, mint a korábbi irodalmak szerint alkalmazott alkilezőszeré.

Megjegyezzük, hogy a 2-(dimetil-amino)-etanol-mezilátot már korábban is használták N-alkilezésre (lásd például C. A. 86, 43570 irodalmi helyet), azonban gyakran N-kvaternerezéssel ónium-vegyületek keletkeztek. Esetünkben viszont kvaterner bázis biztosan nem szabadul fel.

Azt találtuk továbbá, hogy az eddig ismert acetilezési reakciók hátrányai is kiküszöbölhetők, ha acetilezőszerként izopropenil-acetátot alkalmazunk, savas katalizátor jelenlétében. E reagens alkalmazásával igen rövid idő alatt, gyakorlatilag kvantitatíven előállítható mind a (III) képletű, mind a (IV) képletű vegyületből a megfelelő acetyl-származék.

A reakcióban az izopropenil-acetát ilyen eredményes használata egyáltalán nem volt előre várható! Ismert ugyanis, hogy az adott szintézisben a korábbi irodalmak a moláris mennyiséget sokszorosan meghaladó ecetsav-anhidridet használtak. Ekkor pedig a szekunder alkoholos hidroxil a vízelvonó-hatású anhidrid vagy savklorid hatására vizet veszíthet, így -C=C-kötés alakulhat ki (bizonyíthatóan ez játszódik le például a (III) képletű vegyület borostyánkősavanhidriddel való reakciójakor!).

A fentiek alapján a találmány tárgya új eljárás az (I) képletű (2S,3S)-3-acetoxi-5-[2-(N,N-dimetil-amino-etil)-2-(metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on hidrokloridjának előállítására a (III) képletű (2S,3S)-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on alkilezése és acetilezése útján, oly módon, hogy az alkilezést 2-(dimetil-amino)-etanol-mezilát-hidrokloriddal végezzük és az acetilezést izopropenil-acetáttal hajtjuk végre.

A találmány szerinti eljárás előnyös változata az az eset, amikor úgy állítjuk elő az (I) képletű vegyület sósavas sóját a (III) képletű vegyületből kiindulva, hogy az alkilezési lépésben 2-(dimetil-amino)-etanol-mezilát-hidrokloridot használunk alkilezőszerként és az acetilezést savas katalizátor jelenlétében, izopropenil-acetáttal hajtjuk végre. Ezen belül, eljárhatunk úgy, hogy előbb végezzük az alkilezést az említett reagenssel, majd az így kapott vegyületet acetilezzük izopropenil-acetáttal. Savas katalizátorként például szulfonsavakat, előnyösen metán-szulfonsavat vagy p-toluol-szulfonsavat használunk.

A találmány alapja az a felismerés, hogy az O-acetilezés izopropenil-acetáttal - ami az aceton enol-acetátja - gyorsan, jó termeléssel és egyszerű reakciókörülmények között végrehajtható, anélkül, hogy a reakcióban keletkezett acetont a reakció során fokozatosan eltávolítanánk. A találmányt eredményező másik felismerés pedig az, hogy a 2-(N,N-dimetil-amino)-etil-csoport a könnyen előállítható, és kellemetlen tulajdonságoktól mentes 2-(dimetil-amino)-etanol-mezilát-hidrokloriddal egyszerűen és jó hozammal kialakítható.

A találmány szerinti eljárás egy különösen előnyös megvalósítási módja szerint 1 mól (III) képletű vegyületet 1,2-2 mól 2-(dimetil-amino)-etanol-mezilát-hidrokloriddal alkilezünk, acetonban, visszafolyatás mellett, kálium-karbonát jelenlétében, majd a szerves anyagokat és az acetont eltávolítva, a kapott (IV) képletű vegyületet sósavas sója formájában klórozott szénhidrogén-oldatban, előnyösen diklór-etános oldatban acetilezzük, 2-3,2 mól izopropenil-acetáttal, metánszulfonsav vagy p-toluol-szulfonsav jelenlétében, előnyösen az utóbbi vegyületet mól-ekvivalensnyi mennyiségben használva. A terméket sósavas só formájában izoláljuk.

A találmány szerinti eljárás legfontosabb előnyei a következők:

-nem igényel különleges berendezéseket, egyszerű módszerrel és reagensek alkalmazásával jó hozammal tiszta anyaghoz jutunk, -az eljárás során nem alkalmazunk veszélyes, kellemetlen tulajdonságú oldószereket, illetve reagenseket.

A találmány szerinti eljárást a következő példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy találmányunkat a példákra kívánnánk korlátozni.

1. példa

A.) 4,5 g (0,015 mól) (2S,3S)-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-t feloldunk 80 cm³ acetonban és hozzáadunk 4,58 g (0,0225 mól) 2-(dimetil-amino)-etanol-mezilát-hidrokloridot, valamint 6,25 g (0,045 mól) kálium-karbonátot. A szuszpenziót 12 órán át forraljuk keverés közben, majd lehűlés után a szilárd anyagot kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk és feloldjuk 25 cm³ kloroformban, majd számított mennyiségű sósavas etil-alkohollal savanyítjuk. Bepárlás után a maradékot 20 cm³ i-propanolból kristályosítjuk. A (2S,3S)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidroklorid kristályokat kiszűrjük, szárítjuk.

Termelés: 5,25 g (85,68%) Op.: 225-227 °C

$[\alpha]_D^{20} = +176,5^\circ$ (c=0,7; kloroform)

B.) 4,08 g (0,01 mól) (2S,3S)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-

-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on sósavas söt feloldunk 60 cm³ kloroformban, majd hozzáadunk 3,0 g (3,3 cm³; 0,3 mól) izopropenil-acetátot és 2,88 g (1,97 cm³; 0,03 mól) metán-szulfonsavat. Az oldatot 45 percig forraljuk. Lehűlés után extraháljuk 31 cm³ 1 N vizes nátrium-hidroxid-oldattal. A szerves fázist szárítjuk, majd számított mennyiségű sósavas etil-alkohol hozzáadása után bepároljuk. A maradékot 20 cm³ i-propil-alkoholból kristályosítjuk. A kivált diltiazem-hidroklorid-kristályokat kiszűrjük, szárítjuk.

Termelés: 4,0 g (88,8%) Op.: 206-207 °C
[α]_D²⁰ = +96° (c=0,5; metanol)

2. példa

3,0 g (0,01 mól) (2S,3S)-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-t feloldunk 80 cm³ acetonban, majd hozzáadunk 3,05 g (0,015 mól) 2-(dimetil-amino)-etanol-mezilát-hidrokloridot és 4,17 g (0,03 mól) kálium-karbonátot. A szuszpenziót 12 órán át visszafolyatás mellett, keverés közben forraljuk, lehűlés után az oldhatatlan részt kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradék-olajat feloldjuk 30 cm³ diklór-etánban és hozzáadunk 2,2 g (2,42 cm³, 0,022 mól) izopropenil-acetátot, valamint 2,11 g (1,42 cm³, 0,022 mól) metán-szulfonsavat. Az oldatot 45 percig forraljuk, majd lehűlés után 22 cm³ 1N vizes nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk. A szerves fázist szárítás után számított mennyiségű sósavas etilalkohollal savanyítjuk, majd bepároljuk, a maradékot 20 cm³ izopropil-alkoholból kristályosítjuk. A kivált diltiazem-hidroklorid-kristályokat kiszűrjük, szárítjuk.

Termelés: 3,21 g (71,3%) Op.: 210-211 °C
[α]_D²⁰ = +95,81° (c=0,4; metanol)

3. példa

A felhasznált reagens, a 2-dimetil-amino-etanol-mezilát-hidroklorid előállítása

8,9 g (10,2 cm³; 0,1 mól) 2-(dimetil-amino)-etanol oldunk 100 cm³ diizopropil-éterben, majd 0-5 °C között, keverés közben hozzácsepegtetünk 12,68 g 8 cm³; 0,11 mól metánszulfonsav-kloridot. Tíz perces utókeverés után a terméket kiszűrjük. A még nedves anyagot 25 cm³ etil-alkoholból átkristályosítjuk. Szobahőmérsékleten vákuumban szárítjuk.

Termelés: 14,5 g (72,74%) Op.: 126-127 °C

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

15

1. Eljárás az (I) képletű (2S,3S)-3-acetoxi-5-[2-(N,N-dimetil-amino)-etil]-2-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on hidrokloridjának előállítására

a (III) képletű (2S,3S)-3-hidroxi-2-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on alkilezésével és acetilezésével,

azzal jellemezve, hogy az alkilezést 2-(dimetil-amino)-etanol-mezilát-hidrokloriddal végezzük és az acetilezést izopropenil-acetáttal hajtjuk végre.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (III) képletű vegyületet 2-(dimetil-amino)-etanol-mezilát-hidrokloriddal alkilezzük, majd a kapott (IV) képletű vegyület hidrokloridját izopropenilacetáttal reagáltatjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (III) képletű vegyületet 2-(dimetil-amino)-etanol-mezilát-hidrokloriddal alkilezzük, majd a kapott (IV) képletű vegyület hidrokloridját savas katalizátor jelenlétében acetilezzük az izopropenil-acetáttal.

4. Az 1-3- igénypont bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 1 mól (III) képletű vegyületet 1,2-2 mól 2-(dimetil-amino)-etanol-mezilát-hidrokloriddal alkilezünk, majd a kapott (IV) képletű vegyület hidrokloridját 2-3,2 mól izopropenil-acetáttal acetilezzük, savas katalizátor, előnyösen metán-szulfonsav vagy p-toluol-szulfonsav jelenlétében.

1 lap rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

89.923.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkó István vezérigazgató

5

195795

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 281/10

