



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 395 010 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2023/88

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 281/10**

(22) Anmeldetag: 11. 8.1988

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 1.1992

(45) Ausgabetag: 25. 8.1992

(30) Priorität:

12. 8.1987 JP 202027/87 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

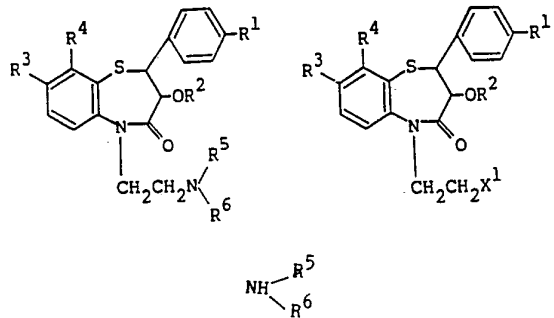
AT-B-287722 AT-B-380015

(73) Patentinhaber:

TANABE SEIYAKU CO., LTD.
OSAKA-SHI (JP).

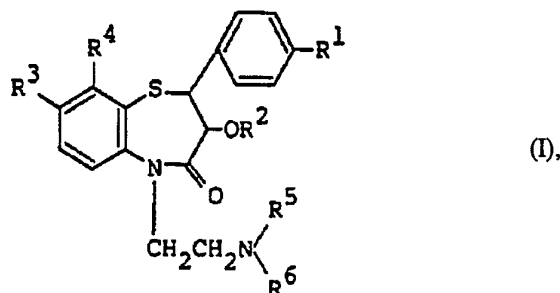
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1,5-BENZOTHIAZEPINDERIVATEN UND VON DEREN SALZEN

(57) Verfahren zur Herstellung von 1,5-Benzothiazepinderivaten der Formel I, worin R¹ eine niedere Alkylgruppe oder eine niedere Alkoxygruppe, R² Wasserstoff oder eine niedere Alkanoylgruppe, einer der Reste R³ und R⁴ eine niedere Alkylgruppe oder ein Halogenatom und der andere Wasserstoff bedeutet und R⁵ und R⁶ je eine niedere Alkylgruppe bedeuten, und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze. Das Verfahren umfaßt die Umsetzung einer Verbindung der Formel II, worin R¹, R², R³ und R⁴ obige Bedeutung haben und X¹ ein reaktiver Rest ist, mit einem Amin der Formel III, worin R⁵ und R⁶ obige Bedeutung haben, oder einem Salz davon, und falls notwendig, die Überführung des erhaltenen Produktes in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.



AT 395 010 B

Diese Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von 1,5-Benzothiazepinderivaten der Formel



15 worin R^1 eine niedere Alkylgruppe oder eine niedere Alkoxygruppe, R^2 Wasserstoff oder eine niedere Alkanoylgruppe, einer der Reste R^3 und R^4 eine niedere Alkylgruppe oder ein Halogenatom und der andere Wasserstoff bedeutet und R^5 und R^6 je eine niedere Alkylgruppe bedeuten, und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze, die als pharmazeutische Verbindungen nützlich sind.

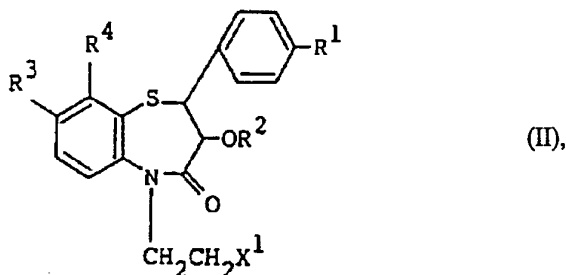
20 Die 1,5-Benzothiazepinderivaten (I) und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze sind nützliche pharmazeutische Verbindungen mit einer ausgezeichneten hypotensiven Wirksamkeit, cerebral oder coronar vasodilatorischen Wirksamkeit und/oder eine Plättchenaggregation verhindernde Wirksamkeit, und unter den Verbindungen (I) sind Verbindungen, in denen R^2 ein Wasserstoffatom bedeutet, auch nützlich als Zwischenprodukte zur Synthese von Pharmazeutika.

25 Beispiele der Verbindungen (I) der vorliegenden Erfindung umfassen Verbindungen, in welchen R^1 eine niedere Alkylgruppe oder eine niedere Alkoxygruppe, R^2 Wasserstoff oder eine niedere Alkanoylgruppe, einer der Reste R^3 und R^4 eine niedere Alkylgruppe oder ein Halogenatom und der andere ein Wasserstoffatom bedeutet und R^5 und R^6 je eine niedere Alkylgruppe bedeuten.

30 In den oben genannten Beispielen der 1,5-Benzothiazepinderivate (I) umfaßt die niedere Alkylgruppe, die niedere Alkoxygruppe und die niedere Alkanoylgruppe eine Alkylgruppe mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit einem bis sechs Kohlenstoffatomen bzw. eine Alkanoylgruppe mit zwei bis sechs Kohlenstoffatomen.

35 Bevorzugte Beispiele dieser Gruppen sind eine Alkylgruppe mit einem bis vier Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit einem bis vier Kohlenstoffatomen und eine Alkanoylgruppe mit zwei bis fünf Kohlenstoffatomen.

Gemäß der vorliegenden Erfindung können die Verbindungen oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze durch Umsetzung einer Verbindung der Formel:



50 worin X ein reaktiver Rest, beispielsweise ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom oder ein Jodat, eine Alkylsulfonyloxygruppe, wie eine Methylsulfonyloxygruppe, und eine substituierte oder unsubstituierte Phenylsulfonyloxygruppe, wie eine Tosyloxygruppe, ist und R^1 , R^2 , R^3 und R^4 obige Bedeutung haben, mit einem Amin der Formel



worin R⁵ und R⁶ obige Bedeutung haben, oder einem Salz davon, und erforderlichenfalls Überführung in ein Salz davon, hergestellt werden.

Die Umsetzung einer Verbindung (II) mit einem Amin (III) oder einem Salz davon, kann in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart oder in Abwesenheit einer Base durchgeführt werden.

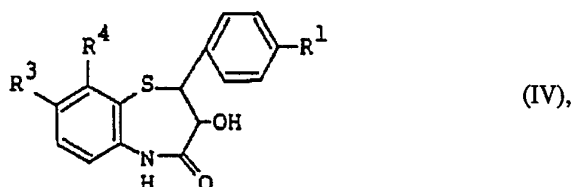
Das Amin (III) kann in freiem Zustand oder als Salz bei obiger Umsetzung verwendet werden. Beispiele solcher Salze können herkömmliche Säureadditionssalze, wie Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Nitrat usw. umfassen. Als geeignete Base können Alkalimetallhydroxid, Alkalimetallcarbonat, Alkalimetallhydrogenkarbonat, tertiäres Amin usw. genannt werden, und auch das Amin (III) kann für diesen Zweck verwendet werden. Die vorliegende Umsetzung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel (beispielsweise Dimethylformamid, Diethylformamid, Dimethylacetamid, N-Formylmorpholin, N-Acetylmorpholin, Dimethylsulfoxid, Diglyme, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Dioxan, Pyridin, Alkanol, Acetonitril, Aceton, Methyl-ethylketon, Ethylacetat, Methylacetat, Methylpropionat, Ethylpropionat, Benzol, Xylol, Toluol usw.) bei einer Temperatur zwischen 0 °C und 150 °C durchgeführt.

Die so erhaltenen Verbindungen (I) können, falls erforderlich, leicht in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz überführt werden, beispielsweise durch Behandlung mit einer Säure. Beispiele solcher pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze können anorganische Säureadditionssalze, wie Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, Perchlorid, Sulfat, Phosphat usw. und organische Säureadditionssalze, wie Oxalat, Maleat, Tartrat, Methansulfonat usw. umfassen.

Da die oben genannte erfindungsgemäße Umsetzung ohne begleitende Racemisierung verläuft, kann durch Verwendung einer optisch aktiven Verbindung (II) als Ausgangsmaterial die Verbindung (I) als optisch aktive Verbindung erhalten werden.

Die erfindungsgemäßen 1,5-Benzothiazepinderivate (I) oder deren pharmazeutisch annehmbaren Salze haben, wie oben ausgeführt, ausgezeichnete hypotensive Wirksamkeit, cerebral oder coronar vasodilatorische Wirksamkeit und/oder Plättchenaggregation verhin- dernde Wirksamkeit und können zur Behandlung und Vorbeugung von Gehirnerkrankungen, wie cerebrovaskuläre Kontraktion, cerebrale Ischämie, cerebraler Infarkt usw. oder Herz- erkrankungen, wie Stenocardie, Herzinfarkt usw. verwendet werden. Unter den Verbindungen (I) sind die Verbindungen, in denen R² Wasserstoff ist, auch als Synthesezwischenprodukt nützlich, da diese Verbindungen durch Acylierung in Verbindungen (I), in denen R² eine niedrigere Alkanoylgruppe ist, überführt werden können.

Die Verbindungen (II) der vorliegenden Erfindungen können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel:



worin R¹, R³ und R⁴ obige Bedeutung haben, welche nach der beispielsweise in der japanischen provisorischen Patentveröffentlichung Nr. 225 174/1984 (welche der US-PS Nr. 4,567,175 entspricht) beschriebenen Methode erhalten werden können, mit einer Verbindung der Formel



worin X² ein reaktiver Rest ist und X¹ obige Bedeutung hat, in einem geeigneten Lösungsmittel (beispielsweise Dimethylsulfoxid) in Gegenwart einer Base (beispielsweise Alkalimetallhydroxid, Alkalimetallhydrid) hergestellt werden, wobei erforderlichenfalls das Produkt weiter einer Kondensationsreaktion mit einem reaktiven Derivat (beispielsweise einem Säureanhydrid, einem Säurehalogenid) einer niederen aliphatischen Säure unterworfen wird.

Die Verbindungen (I) der vorliegenden Erfindung und die Verbindungen (II) umfassen entweder zwei Arten von Stereoisomeren (d. h. cis- und trans-Isomeren) oder vier Arten von optischen Isomeren (d. h. (+)-cis-, (-)-cis-, (+)-trans- und (-)-trans-Isomeren) und Mischungen davon aufgrund der asymmetrischen Kohlenstoffatome (zwei) im Molekül.

Beispiel 1:

(1) In 50 ml Dimethylsulfoxid enthaltend 590 mg Kaliumhydroxid wurden 3,36 (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on gelöst und die Lösung wurde bei Raumtemperatur während 30 Minuten gerührt. Dann wurden 1,75 g 1-Chlor-2-methansulfonyloxyethan zu der Lösung gegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Mischung in Eis-Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Nachdem der Rückstand in Ether gelöst und stehengelassen wurde, wurde unlösliches Material durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde eingeengt, um das Lösungsmittel zu entfernen. Die erhaltenen öligen Produkte wurden durch Silicagel-Säulenchromatographie (Eluiermittel : Chloroform : Ethylacetat = 20 : 1) gereinigt und aus Ethanol umkristallisiert, man erhielt 1,05 g einer Mischung (9 : 1) von (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-(2-chlorethyl)-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on und (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(methansulfonyloxy)ethyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on.

Fp. 125 bis 128 °C.

MS (m/e): 365, 363 (M⁺ - CH₃SO₂)

(2) Dieses Produkt (1,03 g) wurde in 10 ml Dimethylformamid gelöst, und 90 mg einer 51 %igen Dimethylamin-Toluollösung wurden zu der Lösung gegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 62 Stunden gerührt. Weiters wurden 180 mg einer 51 %igen Dimethylamin-Toluollösung zu der Mischung gegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde Wasser zu der Mischung gegeben und die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie (Eluiermittel : Chloroform : Ethanol = 95 : 5) gereinigt und aus einer Lösungsmittel-mischung aus Ethylacetat und n-Hexan umkristallisiert, man erhielt 687 mg (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on.

Fp. 122 bis 124 °C (zersetzt).

Beispiel 2:

(1) In 150 ml Dimethylsulfoxid, enthaltend 1,77 g Kaliumhydroxid wurden 1,008 g (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on gelöst und die Lösung wurde bei Raumtemperatur während 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden 4,70 g 1-Brom-2-chlorethan zu der Lösung gegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Mischung in Eis-Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Nachdem der Extrakt mit Wasser gewaschen und getrocknet worden war, wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Nachdem der Rückstand in Ether aufgelöst und stehengelassen worden war, wurde das ausgefallene Ausgangsmaterial durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde eingeengt, um das meiste des Lösungsmittels abzudestillieren und die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt, man erhielt ein Rohprodukt (594 mg). Das Filtrat wurde auf einer Silicagel-Chromatographie-Säule (Eluiermittel : Chloroform : Ethylacetat = 20 : 1) aufgebracht und das erhaltene Rohprodukt wurde mit dem oben erhaltenen Rohprodukt vereinigt und sie wurden aus Ethanol umkristallisiert, man erhielt 7,94 g (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-(2-chlorethyl)-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on.

Fp. 128 bis 131 °C.

Nujol
IR v (cm⁻¹): 3460, 1660, 1590.
max

MS (m/e): 399, 397 (M⁺).

(2) Dieses Produkt, eine 51 %ige Dimethylamin-Toluollösung und Dimethylformamid wurden, wie in Beispiel 1-(2) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet, man erhielt (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on.

5 Fp. 122 bis 124 °C (zersetzt).

Beispiel 3:

10 Zu einer Mischung aus 3 ml Essigsäureanhydrid und 2 ml Essigsäure wurden 484 mg (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-(2-chlorethyl)-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on gegeben und die Mischung wurde bei 110 °C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Mischung unter vermindertem Druck eingeeengt, um das Lösungsmittel abzudestillieren. Nachdem der Rückstand in Toluol gelöst worden war, wurde er unter vermindertem Druck zur Trockenen eingeeengt, man erhielt 535 mg (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-(2-chlorethyl)-8-chlor-2,3-dihydro-benzothiazepin-4(5H)-on als öliges Produkt.

15 fl.
IR v (cm⁻¹): 1740, 1680, 1600, 1580.
max

20 MS (m/e): 439, 441 (M⁺).

(2) Dieses Produkt, eine 51 %ige Dimethylamin-Toluollösung und Dimethylformamid wurden, wie in Beispiel 1-(2) beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet, man erhielt (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on.

25 Maleate dieses Produktes:

Fp. 158 bis 160 °C (umkristallisiert aus Ethanol).

30 Beispiele 4 bis 9:

Durch Behandlung entsprechender Ausgangsmaterialien in gleicher Weise wie in den Beispielen 1 bis 3, können die folgenden Verbindungen erhalten werden.

35 (4) (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-perchlorat . 1/4 Hydrat

Fp. 190 bis 192 °C.

40 (5)(+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4-(5H)-on-hydrochlorid . Monohydrat

Fp. 140 bis 143 °C.

45 (6) (±)-cis-2-(4-Methylphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on

50 Fp. 142 bis 143 °C (umkristallisiert aus Ethylacetat).

(7)(±)-cis-2-(4-Methylphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on . Hydrochlorid

55 Fp. 184 bis 186 °C (umkristallisiert aus einer Lösungsmittelmischung aus Isopropanol und Ether).

AT 395 010 B

Dieses Produkt zeigt, wenn es aus einer Lösungsmittelmischung aus Aceton und Isopropylether umkristallisiert wird, einen Fließpunkt von 190 bis 192 °C, es hat so die Eigenschaften von Kristall-Polymorphie.

Fumarat dieses Produktes:

5 Fp. 173,5 bis 175,5 °C (zersetzt) (umkristallisiert aus Ethanol).

Dieses Produkt zeigt, wenn es aus Methanol umkristallisiert wird, einen Fließpunkt von 172,5 bis 174 °C und liefert, wenn es aus Wasser umkristallisiert wird, Kristalle, die einen Fließpunkt von 191,9 °C zeigen, sie haben daher die Eigenschaften von Kristall-Polymorphie.

10

Methansulfonat dieses Produktes:

Fp. 124 bis 128 °C (umkristallisiert aus Isopropanol).

15

(8)(+)-cis-2-(4-Methylphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on . Maleat.

Fp. 194 bis 197 °C (zersetzt) (umkristallisiert aus Ethanol).

20

$[\alpha]_D^{20} + 83,7^\circ$ (c = 0,362, Methanol).

Oxalat dieses Produktes:

Fp. 179 bis 180 °C (umkristallisiert aus Ethanol).

25

$[\alpha]_D^{20} + 88,2^\circ$ (c = 0,288, Methanol).

(9)(-)-cis-2-(4-Methylphenyl)-3-acetoxy-5-[2-dimethyl-amino)ethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on . Oxalat

30

Fp. 179,5 bis 181 °C(zersetzt) (umkristallisiert aus Ethanol).

$[\alpha]_D^{20} - 83,8^\circ$ (c = 0,333, Methanol).

35

Maleat dieses Produktes:

Fp. 195 bis 197,5 °C (zersetzt) (umkristallisiert aus Ethanol).

$[\alpha]_D^{20} - 83,6^\circ$ (c = 0,50, Methanol).

40

Fumarat dieses Produktes:

Fp. 210,5 bis 212,5 °C (zersetzt) (umkristallisiert aus Ethanol).

$[\alpha]_D^{20} - 91,3^\circ$ (c = 0,323, Methanol).

45

L-(+)Tartrat dieses Produktes:

Fp. 140 bis 143 °C (umkristallisiert aus einer Lösungsmittelmischung aus Ethanol und Ether).

50

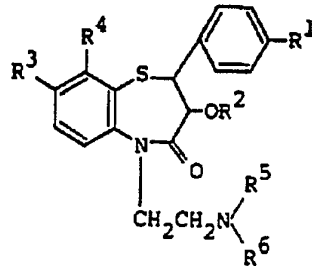
55

PATENTANSPRÜCHE

5

1. Verfahren zur Herstellung von 1,5-Benzothiazepinderivaten der Formel

10



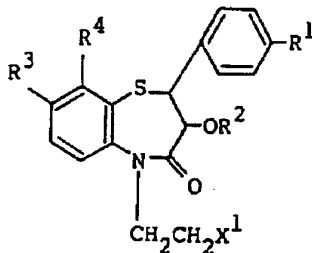
(I),

20

worin R^1 eine niedere Alkylgruppe oder eine niedere Alkoxygruppe, R^2 Wasserstoff oder eine niedere Alkanoylgruppe, einer der Reste R^3 und R^4 eine niedere Alkylgruppe oder ein Halogenatom und der andere Wasserstoff bedeutet und R^5 und R^6 je eine niedere Alkylgruppe bedeuten, und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel

25

30



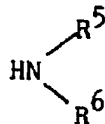
(II),

35

40

worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 obige Bedeutung haben und X ein reaktiver Rest, beispielsweise ein Fluoratom, ein Chloratom, ein Bromatom oder Jodatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe, wie eine Methylsulfonyloxygruppe, und eine substituierte oder unsubstituierte Phenylsulfonyloxygruppe, wie eine Tosyloxygruppe, ist, mit einem Amin der Formel

45



(III),

50

worin R^5 und R^6 obige Bedeutung haben, oder einem Salz davon umgesetzt wird, und das erhaltene Produkt erforderlichenfalls in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz übergeführt wird.

55

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in einem Lösungsmittel in Gegenwart oder Abwesenheit einer Base bei einer Temperatur zwischen $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt wird.

AT 395 010 B

3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Base ein Alkalimetallhydroxid, Alkalimetallkarbonat, Alkalimetallhydrogenkarbonat oder ein tertiäres Amin eingesetzt wird.

5 4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Salz desamins das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat oder Nitrat desamins eingesetzt wird.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55