



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 08 699 T2 2005.01.13**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 152 003 B1**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 487/04**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 08 699.2**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP00/08850**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 981 713.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/44251**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.12.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **21.06.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **07.11.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **03.03.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.01.2005**

(30) Unionspriorität:

35695599 16.12.1999 JP

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:

Daiichi Suntory Pharma Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

(72) Erfinder:

**MIZUNO, Akira, Kyoto-shi, JP; SEKIUCHI, Kazuto,
Tatebayashi-shi, JP; NAGATA, Takushi,
Yokohama-shi, JP; MURAISHI, Teruo,
Yokohama-shi, JP**

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON OPTISCH AKTIVEN PYRROLOAZEPINDERIVATEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Pyrroloazepin-Derivate, die als Arzneimittel oder Rohstoffe sowie als Zwischenstufen für die Herstellung dieser Arzneimittel nützlich sind. Insbesondere betrifft sie ein Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Pyrroloazepin-Derivate durch asymmetrische Reduktionsverfahren.

Stand der Technik

[0002] Pyrrolo[3.2-c]azepin-Derivate sind wichtige Verbindungen, die als Arzneimittel zur Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten oder als Rohstoffe sowie als Zwischenstufen für die Herstellung dieser Arzneimittel nützlich sind. Z.B. offenbart die internationale Patentanmeldung mit der Veröffentlichungs-Nr. WO97/20845 Pyrroloazepin-Derivate mit einer starken Serotonin-2-Rezeptor-antagonistischen Wirkung von hervorragender Selektivität. Die Verbindungen sind z.B. nützlich zur Prävention oder Behandlung ischämischer Herzkrankheiten, wie z.B. Angina pectoris, Arrhythmie, myokardialer Infarkt, Herzinsuffizienz und Post-PTCA (percutane transluminale koronare Angioplastie)-Restenosis; cerebrovaskuläre Störungen, wie cerebraler Infarkt und cerebrale Folgekrankheiten nach subarachnoider Hämorrhagie; periphere Kreislaufstörungen, wie Arteriosclerosis obliterans, Raynaud'sche Krankheit und Buerger'sche Krankheit; und Bluthochdruck.

[0003] Des weiteren offenbart die offengelegte japanische Patentanmeldung Nummer Hei 10-251258 Verbindungen mit einem Pyrrolo[3,2-c]azepin-Skelett zur Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten.

[0004] Unter diesen für Arzneimittel nützlichen Pyrrolo[3,2-c]azepin-Derivaten sind einige Verbindungen mit asymmetrischen Kohlenstoffatomen in ihrem Molekül. Z.B. haben verschiedene in der internationalen Patentveröffentlichung Nummer WO97/20845 offenbarte Pyrrolo[3.2-c]-azepin-Derivate einen Hydroxyl-Substituenten an dem Kohlenstoff in der 8-Stellung, und daher weisen diese Verbindungen infolge des Vorhandenseins des asymmetrischen Kohlenstoffatoms in der 8-Stellung ein Enantiomeren-Paar auf.

[0005] Es ist wohlbekannt, dass im Falle einer Verbindung, die ein Enantiomeren-Paar aufweist, die pharmakologischen Aktivitäten und Toxizitäten der beiden Enantiomeren manchmal stark voneinander abweichen (C.C. Pfeiffer, Science, Bd. 124, 29 (196); F.P.A. Lehmann, Quant. Struct. Act. Relat., Bd. 6, 57 (1987)). Deshalb ist es erforderlich, wenn die pharmakologischen Aktivitäten und Toxizitäten der optisch aktiven Verbindungen sich voneinander unterscheiden, eine optisch aktive Verbindung mit größerer Wirksamkeit und Sicherheitsmarge im Vergleich zu ihren pharmakologischen Aktivitäten, Pharmakokinetik, Nebeneffekten und Toxizitäten auszuwählen.

[0006] Um die optisch aktive Verbindung zu erhalten, gibt es im Wesentlichen zwei Verfahren, nämlich die optische Trennung und die asymmetrische Synthese zur Herstellung der gewünschten optisch aktiven Verbindung. Was das erstgenannte Verfahren anbetrifft, so gibt es allgemein bekannte Verfahren zur Trennung racemischer Verbindungen durch Chromatographie unter Verwendung optisch aktiver Säulen, durch Umkristallisation von Diastereoisomeren, die durch Einführen einer Gruppe mit einem anderen Asymmetriezentrum oder durch Umsetzung mit anderen optisch aktiven Säuren oder Basen erhalten werden, durch Verwendung enzymatischer Reaktionen, usw. Diese Verfahren weisen jedoch den Nachteil auf, dass die chemische Ausbeute der gewünschten optisch aktiven Verbindung höchstens 50% beträgt.

[0007] Was das zweitgenannte Verfahren betrifft, so ist die asymmetrische Synthese ein typisches Verfahren um die gewünschte optisch aktive Verbindung selektiv zu erhalten. Beispiele für dieses asymmetrische Syntheseverfahren sind ein Verfahren zur Synthese der gewünschten optisch aktiven Verbindung durch Verwendung optisch aktiver Zucker oder Aminosäuren als Ausgangsmaterialien und Ausnutzen ihrer Stereoanordnung, ein Verfahren zur Erzeugung einer optisch aktiven Verbindung aus ihrer Vorstufe, die keine optisch aktive Verbindung ist, durch stereoselektive Einführung der Gruppe oder durch stereoselektive Reduktion, usw. Die chemische Ausbeute der gewünschten optisch aktiven Verbindung durch asymmetrische Synthese beträgt theoretisch 100%, und das macht diese Methode vorteilhaft. Die optische Ausbeute wird jedoch durch das verwendete Substrat verändert, und die optischen und chemischen Ausbeuten werden auch in hohem Maße durch die Reaktionsbedingungen, wie die verwendeten Reagentien, Lösungsmittel, Konzentration des Substrats und die Reaktionstemperatur, beeinflusst bzw. geändert. Deshalb sind die für die asymmetrische Synthese zu verwendenden Reaktionssysteme oder Reaktionsbedingungen extrem schwer zu bestimmen.

[0008] Des weiteren ist es erforderlich, die Reaktion bei einer extrem niedrigen Temperatur durchzuführen um eine hohe optische Ausbeute bei der asymmetrischen Synthese zu erhalten. Die Durchführung, wie die Herstellung eines Reagens, ist sehr kompliziert, und die Ausgangsmaterialien oder Reagentien, die für die Herstellung erforderlich sind, sind teuer. Diese Punkte werden derzeit als nachteilig angesehen. Das bedeutet, dass es erforderlich ist, die besten Reaktionsbedingungen für jedes in der asymmetrischen Synthese verwendete Substrat auszuwählen. Des weiteren ist es im Fall der asymmetrischen Synthese unter Verwendung des asymmetrischen Katalysators wichtig, den besten asymmetrischen Katalysator und die besten Reaktionsbedingungen, die für das individuelle Substrat geeignet sind, auszuwählen.

[0009] Zum Beispiel sind in der oben erwähnten internationalen Patentpublikation Nummer WO97/20845 mehrere Syntheseverfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrrolo[3,2-c]azepin-Verbindungen mit einem Hydroxyl-Substituenten in der 8-Stellung offenbart. Trotzdem sind diese Verfahren für großtechnische Verfahren unter Betriebs- und ökonomischen Gesichtspunkten nicht hinreichend, und es sind weitere Verbesserungen erforderlich. In der Patentveröffentlichung sind Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate aus racemischen Pyrroloazepin-Derivaten unter Verwendung von chromatographischen Verfahren mit optisch aktiven Säulen durch Umkristallisation von Salzen mit optisch aktiven Säuren oder durch Enzymreaktion offenbart, und die gewünschten optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate können durch Anwendung einer dieser Verfahren oder einer Kombination daraus hergestellt werden. Obwohl diese Verfahren einfache Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate darstellen, ist die chemische Ausbeute gering und unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten nicht ausreichend.

[0010] Desweiteren sind andere Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate, z.B. ein asymmetrisches Reduktionsverfahren von Keton-Verbindungen, d.h. Vorstufen der Pyrroloazepin-Derivate, wobei Boran als Reduktionsmittel mit einem optisch aktiven Oxazaborolidin-Katalysator oder ein Ruthenium-Komplekxkatalysator für die Wasserstofftransferreduktion verwendet werden.

[0011] Diese Verfahren weisen jedoch mehrere Nachteile auf, wie z.B. Komplikationen bei der Herstellung der Reagentien, das Erfordernis, scharfe Reaktionsbedingungen auswählen zu müssen, hohe Kosten der Reagentien und niedrige chemische Ausbeute, und sind unter ökonomischen Gesichtspunkten nicht ausreichend.

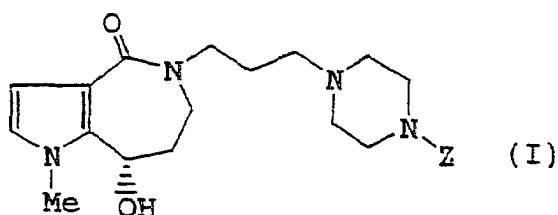
[0012] Die US-A-5 756 790 betrifft die Verwendung spezieller Kobalt-Katalysatoren für die Herstellung von optisch aktiven Alkohol-Verbindungen durch Reduktion von cyclischen Ketonen.

[0013] Unter diesen Umständen liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate bereitzustellen, welche für Arzneimittel nützlich sind, und zwar in einfachem, wirtschaftlichen sowie großtechnisch anwendbaren Maßstab. Insbesondere soll die vorliegende Erfindung die einfachen und wirtschaftlichen Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrrolo[3,2-c]azepin-Verbindungen mit einem Hydroxyl-Substituenten in der 8-Stellung aus ihren Vorstufen bereitstellen, d.h., Keton-Verbindungen mit Carbonylgruppen in der 8-Stellung durch asymmetrische Reduktion.

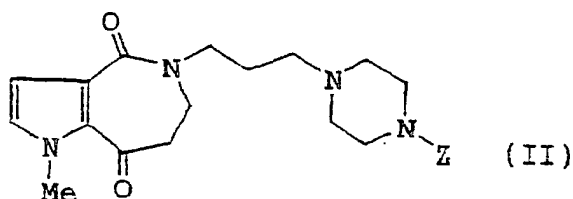
[0014] Die vorliegenden Erfinder haben umfangreiche Untersuchungen durchgeführt um die großtechnisch anwendbaren Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate zu entwickeln, und es wurde gefunden, dass die gewünschten optisch aktiven Pyrroloazepin-Verbindungen in einfacher Weise in guten chemischen und optischen Ausbeuten hergestellt werden können, indem das asymmetrische Reduktionsverfahren der Ketonverbindungen unter Verwendung einer Metallhydrid-Verbindung und einer Alkohol-Verbindung in Gegenwart eines optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators und ein Reinigungsverfahren für die resultierende Pyrroloazepin-Verbindung kombiniert werden. Die vorliegende Erfindung wurde aufgrund der oben erwähnten Feststellungen vollendet.

Offenbarung der Erfindung

[0015] Demgemäß wird als eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivaten der folgenden Formel (I):

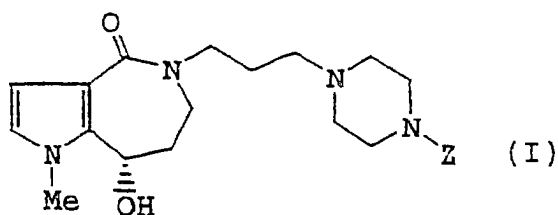


worin Z für eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe steht, welches umfasst:
ein Verfahren zur asymmetrischen Reduktion der Keton-Verbindung der folgenden Formel (II):

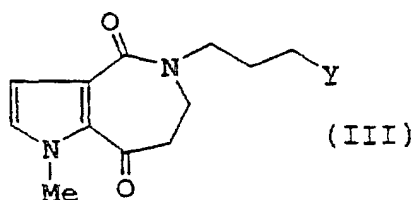


worin Z dieselbe Bedeutung wie oben erwähnt hat, durch Verwendung einer Metallhydrid-Verbindung und einer Alkohol-Verbindung in Gegenwart eines optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators und ein Verfahren zur Reinigung der resultierenden Verbindung, bereitgestellt.

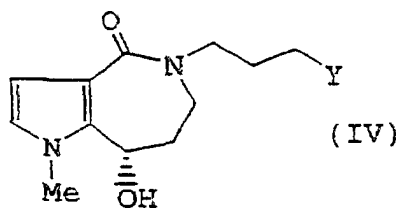
[0016] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate der folgenden Formel (I):



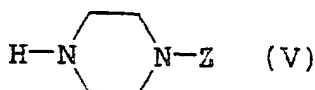
worin Z dieselbe Bedeutung wie oben erwähnt hat, welches umfasst:
ein Verfahren zur asymmetrischen Reduktion der Keton-Verbindung der folgenden Formel (III):



worin Y für ein Halogenatom steht, durch Verwendung einer Metallhydrid-Verbindung und einer Alkohol-Verbindung in Gegenwart eines optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators zur Herstellung der optisch aktiven Alkohol-Verbindung der folgenden Formel (IV):

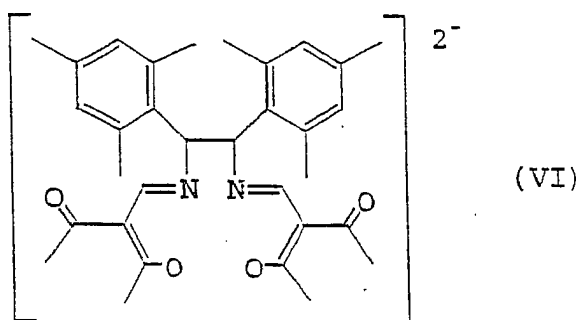


worin Y dieselbe Bedeutung wie oben erwähnt hat,
ein Verfahren zur Umsetzung der resultierenden Alkohol-Verbindung der Formel (IV) mit der Piperazin-Verbindung der folgenden Formel (V) oder einem Salz davon:

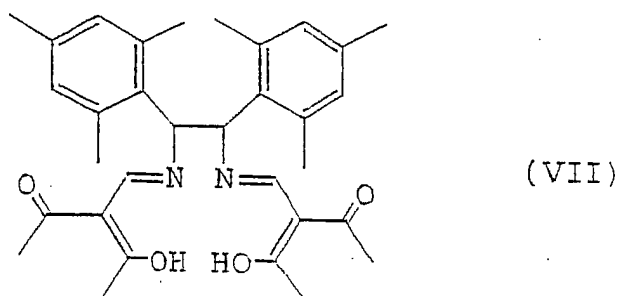


worin Z dieselbe Bedeutung wie oben erwähnt hat, und ein Verfahren zur Reinigung der resultierenden Verbindung, bereitstellt.

[0017] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate der Formel (I) bereitgestellt, worin der Ligand des optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators ein Enantiomer der folgenden Formel (VI) ist:



worin diese Formel eine optisch aktive Verbindung darstellt, in der zwei Mesityl-Gruppen in trans-Form zueinander angeordnet sind, worin das Enantiomer von der protonierten Verbindung, die linksdrehend ist (das optische Drehvermögen ist negativ), der folgenden Formel (VII) abgeleitet ist:



[0018] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein V erfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate der Formel (I) bereitgestellt, worin das Kobaltatom des optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators ein zweiwertiges Kobalt [Co(II)] oder ein dreiwertiges Kobalt [Co(III)] ist.

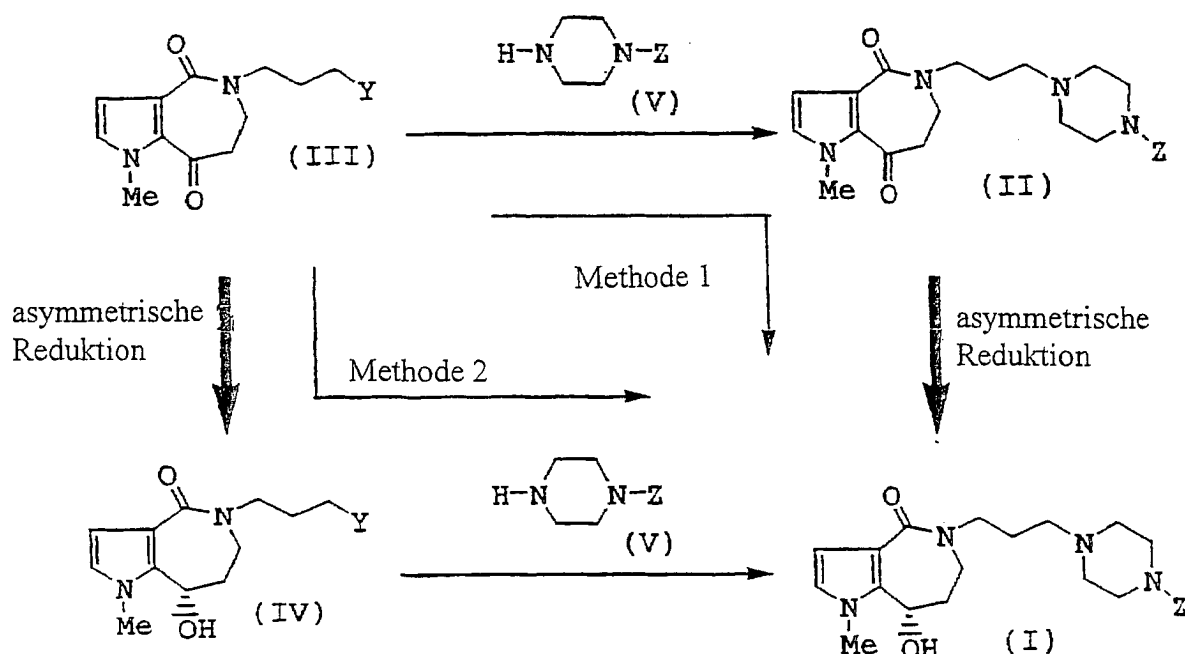
[0019] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein V erfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate der Formel (I) bereitgestellt, worin die in der Reaktion verwendete Alkohol-Verbindung Tetrahydrofurfurylalkohol ist.

[0020] Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird ein V erfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate der Formel (I) bereitgestellt, worin die asymmetrische Reduktion in einem Lösungsmittel, das Tetrahydrofuran enthält, durchgeführt wird.

Beste Ausführungsform der Erfindung

[0021] Die optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate, dargestellt durch die Formel (I) der vorliegenden Erfindung, können gemäß dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden.

[0022] In dem Reaktionsschema haben die Gruppen Y und Z dieselben Bedeutungen wie oben erwähnt.



[0023] D.h., die vorliegende Erfindung soll die folgenden zwei Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate der Formel (I) bereitstellen.

Methode 1

[0024] Gemäß dieser Methode 1 wird eine Methode zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate der Formel (I) bereitgestellt, das (a) ein Verfahren der asymmetrischen Reduktion der Keton-Verbindung der Formel (II) mit einer Metallhydrid-Verbindung und einer Alkohol-Verbindung in Gegenwart eines optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators, und (b) ein Verfahren zur Reinigung der resultierenden und in (a) erhaltenen Verbindung umfasst.

[0025] Die Keton-Verbindung der Formel (II), die in dem Verfahren 1 verwendet wird, kann durch Umsetzung der Keton-Verbindung der Formel (III) mit der Piperazin-Verbindung der Formel (V) oder dem Salz davon erhalten werden.

Methode 2

[0026] Gemäß dieser Methode 2 wird eine Methode zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate der Formel (I) bereitgestellt, die (a) ein Verfahren der asymmetrischen Reduktion der Keton-Verbindung der Formel (III) mit einer Metallhydrid-Verbindung und einer Alkohol-Verbindung in Gegenwart eines optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators zur Herstellung der Alkohol-Verbindung der Formel (IV), (b) ein Verfahren zur Umsetzung der resultierenden Alkohol-Verbindung der Formel (IV) mit der Piperazin-Verbindung der Formel (V) oder einem Salz davon, und (c) ein Verfahren zur Reinigung der resultierenden in Verfahren (b) erhaltenen Verbindung umfasst.

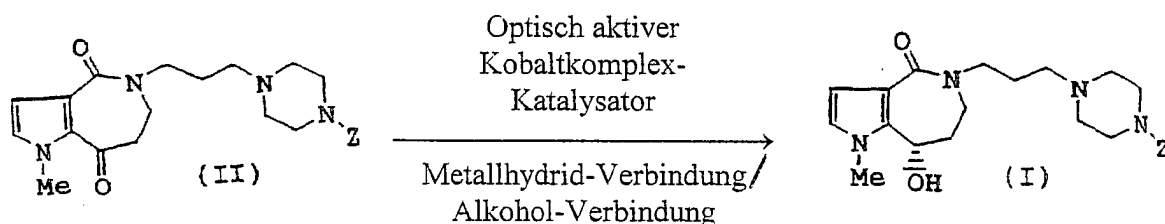
[0027] Die vorliegende Erfindung stellt auch eine Methode zur Herstellung der optisch aktiven Verbindungen der Formel (IV) bereit, das die Durchführung der asymmetrischen Reduktion der Keton-Verbindung der Formel (III) mit einer Metallhydrid-Verbindung und einer Alkohol-Verbindung in der Gegenwart eines optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators umfasst.

[0028] Der optisch aktive Kobaltkomplex-Katalysator, die Metallhydrid-Verbindung und die Alkohol-Verbindung, die in der asymmetrischen Reduktion gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden, sind diejenigen, die in der offengelegten japanischen Patentanmeldung Nummer Hei 9-151143 beschrieben sind.

[0029] Die vorliegende Erfindung wird detaillierter durch Erläuterung jeder Methode beschrieben.

[0030] Die Methode 1 der vorliegenden Erfindung wird durchgeführt durch (a) ein Verfahren der asymmetrischen Reduktion der Keton-Verbindung der Formel (II) mit einer Metallhydrid-Verbindung und einer Alkohol-Verbindung in Gegenwart eines optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators, und (b) ein Verfahren zur Rei-

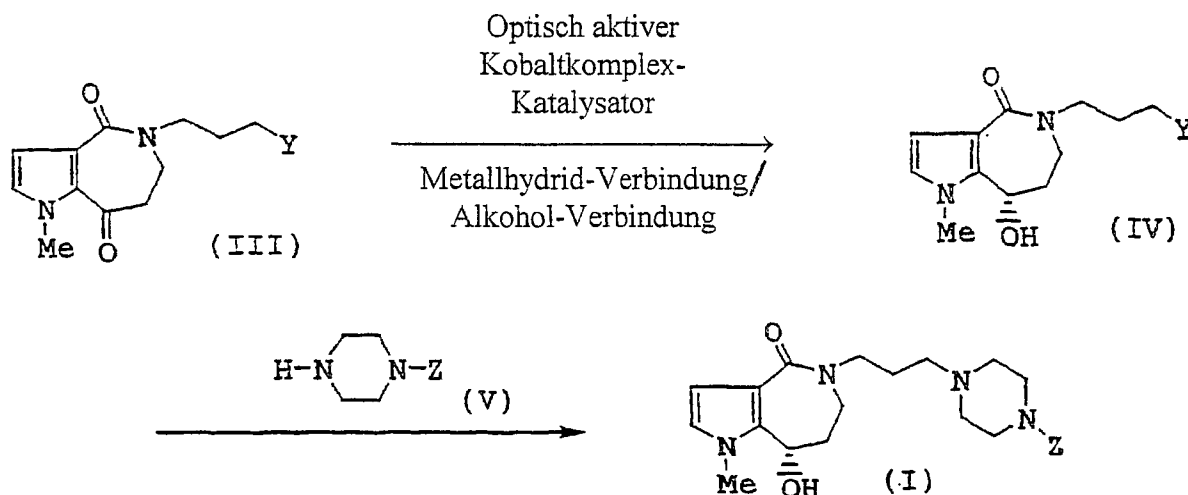
nigung der in Verfahren (a) erhaltenen Verbindung zur Herstellung der Verbindung der Formel (I), wie in dem folgenden Reaktionsschema dargestellt.



worin Z für eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe steht.

[0031] Die Beispiele für die gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe schließen eine unsubstituierte Phenylgruppe, eine durch ein Halogenatom, wie Fluor, Chlor, usw., substituierte Phenylgruppe, eine durch eine Alkoxygruppe, wie eine Methoxygruppe, substituierte Phenylgruppe, eine durch eine Hydroxylgruppe substituierte Phenylgruppe und ihre Acyl-Derivate, eine durch eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe substituierte Phenylgruppe, eine, durch eine Nitrogruppe substituierte Phenylgruppe, und dergleichen, ein.

[0032] Die Methode 2 der vorliegenden Erfindung wird durchgeführt durch (a) ein Verfahren der asymmetrischen Reduktion der Keton-Verbindung der Formel (III) mit einer Metallhydrid-Verbindung und einer Alkohol-Verbindung in Gegenwart des optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators zur Herstellung der Alkohol-Verbindung der Formel (IV) als Zwischenstufe, (b) ein Verfahren zur Umsetzung der resultierenden Alkohol-Verbindung der Formel (IV) mit der Piperazin-Verbindung der Formel (V) oder einem Salz davon, und anschließend (c) ein Verfahren zur Reinigung der resultierenden, in Verfahren (b) erhaltenen Verbindung um die Verbindung der Formel (I) herzustellen.

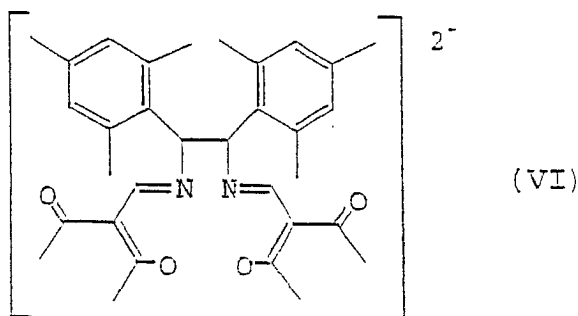


worin Y für ein Halogenatom steht und Z dieselbe Bedeutung wie oben erwähnt hat.

[0033] Das geeignete Halogenatom, dargestellt durch "Y", in der Keton-Verbindung der Formel (III) kann ein Chlor-, Brom- und Iodatome einschließen, und ein Chloratom ist am meisten bevorzugt.

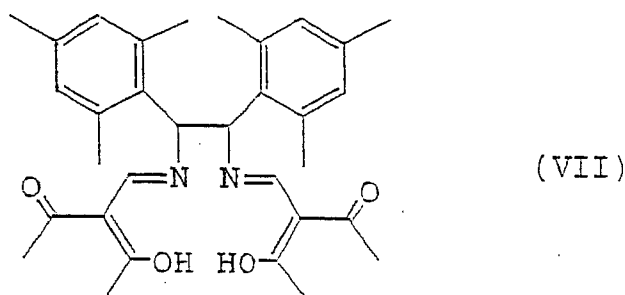
[0034] Obwohl die Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate der Formel (I) der vorliegenden Erfindung durch die zwei oben erwähnten Methoden erfolgen kann und beide Methoden für die Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate der Formel (I) geeignet sind, ist die Methode 2 aufgrund ihrer einfachen Handhabung bevorzugt.

[0035] Die Beispiele für den in der vorliegenden Erfindung zu verwendenden optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysator können optisch aktive Kobaltkomplex-Katalysatoren, die in der offengelegten japanischen Patentanmeldung Nummer Hei 9-151143 beschrieben sind, einschließen. Die Liganden des optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators können die in der genannten Patentpublikation beschriebenen optisch aktiven Liganden sein. Darunter kann ein Enantiomer, das von dem folgenden Enantiomeren-Paar ((S, S)-Form oder (R, R)-Form) der folgenden Formel (VI) abgetrennt ist:



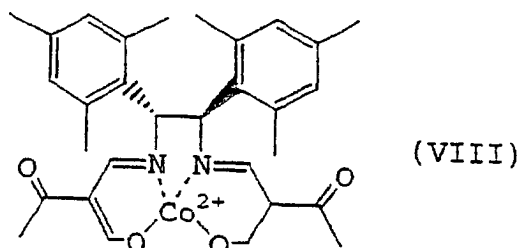
worin diese Formel eine optisch aktive Verbindung darstellt, in der zwei Mesitylgruppen in trans-Stellung zu einander angeordnet sind, als Ligand vorzugsweise verwendet werden.

[0036] Dieser Ligand, d.h. ein Enantiomer der Formel (VI), kann aus der protonierten Verbindung der folgenden Formel (VII):



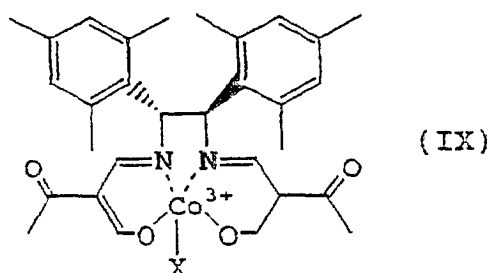
worin diese Formel für eine optisch aktive Verbindung steht, in der zwei Mesitylgruppen in trans-Stellung zu einander angeordnet sind, mit Linksdrehung [z.B. ist die optische Reinheit der Verbindung (VII) 99% e.e., und das spezifische Drehvermögen bzw. die spezifische Drehung ist -186° ; $[\alpha]_D^{28} -186^\circ$ ($c = 1,0$ in Chloroform)].

[0037] Das Kobaltatom des optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators ist zweiwertiges Kobalt [Co(II)] oder dreiwertiges Kobalt [Co(III)]. Der optisch aktive Kobalt-(II)-Komplex-Katalysator, in dem das Kobaltatom zweiwertiges Kobalt [Co(II)] ist, wird durch die folgende Formel (VIII) dargestellt.



worin die Verbindung, die durch diese Formel dargestellt ist, oder ein protoniertes Enantiomer mit Linksdrehung (das optische Drehvermögen bzw. die spezifische Drehung ist negativ) als optisch aktiver Ligand verwendet wird.

[0038] Der optisch aktive Kobalt-(III)-Komplex-Katalysator, in dem das Kobaltatom dreiwertiges Kobalt [Co(III)] ist, wird durch die folgende Formel (IX) dargestellt.



worin X für ein Halogenatom oder eine Acetoxygruppe steht, und die Verbindung, die durch diese Formel dargestellt ist oder ein protoniertes Enantiomer mit Linksdrehung (das optische Drehvermögen bzw. die spezifi-

sche Drehung ist negativ) als optisch aktiver Ligand verwendet wird.

[0039] Die Menge des in der vorliegenden Erfindung verwendeten optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators kann in Abhängigkeit von der als Substrat verwendeten Keton-Verbindung, der Metallhydrid-Verbindung, der Alkoholverbindung und dem Lösungsmittel variieren. Es ist zweckmäßig, den optisch aktiven Kobaltkomplex mit einem Anteil von 0,05 bis 10,0 Mol-%, und bevorzugter 0,1 bis 2,0 Mol-%, pro 1 mol der Ketonverbindung zu verwenden.

[0040] Die Beispiele der in der vorliegenden Erfindung verwendeten Metallhydrid-Verbindung schließen die in der offengelegten japanischen Patentanmeldung Nummer Hei 9-151143 ein. Darunter wird Natriumborhydrid vorzugsweise im Hinblick auf die Handhabung verwendet. Die Menge an Natriumborhydrid liegt bei einem Anteil von 1,0 bis 2,5 mol pro 1 mol der Ketonverbindung.

[0041] Die Beispiele der in der vorliegenden Erfindung verwendeten Alkohol-Verbindung können die in der offengelegten japanischen Patentanmeldung Nummer Hei 9-151143 beschriebenen einschließen. Darunter wird Tetrahydrofurfurylalkohol vorzugsweise verwendet. Die Menge des Tetrahydrofurfurylalkohols liegt in einer Menge bzw. Anteil von 4 bis 6 mol pro 1 mol der Ketonverbindung.

[0042] Bei der Durchführung der vorliegenden Erfindung wird die Reaktion vorzugsweise in einer flüssigen Phase durchgeführt. Falls erforderlich, kann ein Lösungsmittel verwendet werden. Zweckmäßige Beispiele für das Lösungsmittel sind solche, die in der offengelegten japanischen Patentanmeldung Nummer Hei 9-151143 beschrieben sind, und können z.B. halogenierte Lösungsmittel, wie Chloroform, aromatische Lösungsmittel, wie Toluol, Etherlösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, usw., einschließen. Das bevorzugte Lösungsmittel ist Tetrahydrofuran. Die hochgradig dehydrierten bzw. wasserfreien Lösungsmittel oder handelsübliche Lösungsmittel können ebenfalls in dieser Reaktion verwendet werden. Die Menge des Lösungsmittels ist im Allgemeinen 1 bis 100 l pro 1 mol der Ketonverbindung. Die optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate können in hohen chemischen und optischen Ausbeuten erhalten werden, wenn das Lösungsmittel in dem vorher erwähnten Bereich verwendet wird.

[0043] Die Reaktionstemperatur dieses asymmetrischen Reduktionsverfahrens beträgt im Allgemeinen -100°C bis 50°C , vorzugsweise -80°C bis 30°C , bevorzugter -60°C bis 10°C . Es ist vorteilhaft, dass die Reaktion auch unter einfachen Bedingungen, wie Eiskühlung, durchgeführt werden kann und trotzdem eine hohe asymmetrische Ausbeute erhalten wird. Die Reaktion kann unter normalem Atmosphärendruck und vorzugsweise unter Stickstoff oder Argongas-Atmosphäre zur Stabilisierung des Katalysators und der herzustellenden Verbindung durchgeführt werden. Die Reaktionszeit für die asymmetrische Reduktion beträgt im Allgemeinen 10 Minuten bis 5 Tage. Das Fortschreiten der Reaktion kann überwacht werden, indem Proben aus dem Reaktionsgemisch intervallweise gezogen werden und diese durch Dünnschichtchromatographie (DC), durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder dergleichen, analysiert werden, und die Reaktion kann beendet werden, wenn das Signal des Ausgangsmaterials, d.h. der Ketonverbindung, verschwunden ist.

[0044] Bei der Methode 2 der vorliegenden Erfindung kann die Reaktion der Alkohol-Verbindung der Formel (IV), die durch die asymmetrische Reduktion der Keton-Verbindung (III) mit der Piperazin-Verbindung der Formel (V) oder einem Salz davon erhalten wird um die optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate herzustellen, in einem Lösungsmittel durchgeführt werden, wie z.B. Methanol, Ethanol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Propionitril, Aceton, 2-Butanon, Tetrahydrofuran, Dioxan, Toluol, und dergleichen. Erforderlichenfalls kann die Reaktion in Gegenwart einer organischen Base, wie Triethylamin, Pyridin, Collidin, Kalium-*t*-butoxid, und dergleichen, oder einer anorganischen Base, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumhydroxid, Natriumhydrid, und dergleichen, durchgeführt werden. Des weiteren kann die Reaktion erforderlichenfalls auch in Gegenwart eines Alkaliiodids, wie Kaliumiodid, Natriumiodid, und dergleichen, durchgeführt werden.

[0045] Die Gewinnung und Reinigung der gewünschten optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate aus dem Reaktionsgemisch kann durch wohlbekannte konventionelle Verfahren, wie Adsorption, Extraktion, Kristallisation bzw. Umkristallisation, Säulenchromatographie und dergleichen, erfolgen.

Beispiele

[0046] Die vorliegende Erfindung wird detaillierter durch die folgenden Beispiele erläutert, es ist jedoch festzuhalten, dass die vorliegende Erfindung nicht auf irgendeine Weise durch diese Beispiele eingeschränkt wird.

[0047] In den folgenden Beispielen wird Kieselgel-Säulenchromatographie unter Verwendung von Kieselgel Nr. 9385 von Merck Co., Ltd. durchgeführt.

[0048] Die optische Reinheit wurde durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (optisch aktive Säule: CHIRALPAK AD Φ 4,6 mm $\times$ 250 mm, von Daicel Chemical Industries, Ltd.) unter den folgenden Bedingungen bestimmt.

Säulentemperatur: 40°C

Mobile Phase: Hexan/Ethanol/Methanol/Diethylamin = 70/10/20/0,1

Flussgeschwindigkeit: 1,0 ml/Minute

Detektionswellenlänge: 254 nm

[0049] Das NMR-Spektrum wurde mittels ALPHA-500 (500 MHz) (JEOL Ltd.) in CDCl_3 gemessen, wobei TMS als interner Standard verwendet wurde, und die Werte in δ_{ppm} angegeben sind.

[0050] Die optische Rotation wurde mit DIP-360 (Nihon Bunkoh Kogyo, Ltd.) in methanolischer Lösung gemessen.

Beispiel 1 (Synthese gemäß Methode 1)

Synthese von (S)-5-[3-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]propyl]-8-hydroxy-1-methyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin-4-on aus 5-[3-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]propyl]-1-methyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin-4,8-dion durch die asymmetrische Reduktion unter Verwendung eines optisch aktiven Kobalt-(II)-Komplexes

(a) Herstellung des Reduktionsmittels

[0051] 170 mg (4.5 mmol) Natriumborhydrid wurden in einem ersten Reaktor vorgelegt, anschließend wurde die Atmosphäre durch Stickstoffgas ersetzt und 6 ml Chloroform zugegeben. Dieses Gemisch wurde mit 0,87 ml (9,0 mmol) Tetrahydrofurfurylalkohol tropfenweise unter Rühren und Eiskühlung versetzt. Anschließend wurde das Gemisch 2 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt.

(b) Asymmetrische Reduktion

[0052] 1,4 mg (0,0025 mmol, 1 Mol-%) des optisch aktiven Kobalt-(II)-Komplexes der Formel (VIII) und 99,6 mg (0,25 mmol) 5-[3-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]propyl]-1-methyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin-4,8-dion wurden in einem zweiten Reaktor vorgelegt. Anschließend wurde die Atmosphäre durch Stickstoffgas ersetzt, und das Gemisch wurde in 15 ml Tetrahydrofuran (THF) aufgelöst. Das Gemisch wurde mit 0,6 ml des in Verfahren (a) hergestellten Reduktionsmittels tropfenweise versetzt, und das Gemisch wurde 20 Minuten lang unter Eiskühlung gerührt. Anschließend wurden 0,6 ml des in Verfahren (a) hergestellten Reduktionsmittels dem Reaktionsgemisch zugesetzt und das Gemisch 40 Minuten lang unter Eiskühlung gerührt. Eine wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung wurde dem Gemisch zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Kieselgel-Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel: Dichlormethan/-Methanol = 9:1), wodurch 92 mg (Ausbeute: 92%; optische Reinheit: 85% e.e.) der Titelverbindung erhalten wurden.

Aussehen: Blassgelbes, kristallines Pulver.

Schmelzpunkt: 167,5–168,5°C

NMR: 1,84 (2H, q, J = 7,3Hz), 1,85 (1H, br), 2,22 (2H, m), 2,46 (1H, d, J = 7,3Hz), 2,61 (4H, m), 3,12 (4H, m), 3,35 (1H, dd, J = 7,3Hz, 15,3Hz), 3,56–3,71 (3H, m), 3,73 (3H, s), 4,92 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 3,1Hz), 6,71 (1H, d, J = 3,1Hz), 6,87 (1H, m), 6,95 (1H, m).

Beispiel 2 (Synthese durch Methode 2)

Synthese von (S)-5-[3-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]propyl]-8-hydroxy-1-methyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin-4-on aus 5-[3-Chlorpropyl]-1-methyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin-4,8-dion

durch die asymmetrische Reduktion unter Verwendung eines optisch aktiven Kobalt-(II)-Komplexes und anschließender Reaktion der resultierenden Alkohol-Verbindung mit einer Piperazin-Verbindung

(a) Herstellung des Reduktionsmittels

[0053] 688 mg (18,2 mmol) Natriumborhydrid wurden in einem ersten Reaktor vorgelegt, anschließend wurde die Atmosphäre durch Stickstoffgas ersetzt und 21,8 ml Chloroform zugegeben. Dieses Gemisch wurde mit 5,13 ml (53,0 mol) Tetrahydrofurfurylalkohol tropfenweise unter Rühren und Eiskühlung versetzt, und das Gemisch wurde 3 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt.

(b) Asymmetrische Reduktion

[0054] 17,2 mg (0,03 mmol, 0,3 Mol-%) des optisch aktiven Kobalt-(II)-Komplexes der Formel (VIII) und 2,54 g (10,0 mmol) 5-(3-Chlorpropyl)-1-methyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin-4,8-dion wurden in einem zweiten Reaktor vorgelegt, anschließend wurde die Atmosphäre mit Stickstoffgas ersetzt und das Gemisch in 100 ml THF aufgelöst. Das Gemisch wurde mit dem in Verfahren (a) hergestellten Reduktionsmittel tropfenweise bei -8°C Reaktionsbadtemperatur versetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden lang bei -8°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer Mischlösung aus 40 ml gesättigter Kochsalzlösung und 8 ml Wasser gewaschen und anschließend mit 40 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt, wodurch 6,16 g (optische Reinheit: 83,5% e.e.) (S)-5-(3-Chlorpropyl)-8-hydroxy-1-methyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin-4-on als blassbraune Kristalle erhalten wurden.

(c) Reaktion mit der Piperazin-Verbindung

[0055] Eine Suspension von 6,16 g der in (b) oben erhaltenen Kristalle, 1,98 g (11 mmol) 1-(4-Fluorphenyl)piperazin, 2,76 g (20 mmol) Kaliumcarbonat und 3,0 g (20 mmol) Kaliumiodid in 20 ml Acetonitril wurden 9 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt worden war, wurden 20 ml Wasser zugegeben. Die abgetrennte organische Phase wurde unter reduziertem Druck eingeeengt, und die Wasserphase wurde mit 20 ml Chloroform extrahiert. Der von der organischen Phase resultierende Rückstand wurde mit dem Chloroformextrakt aufgelöst, und die Chloroformphase wurde mit 10 ml halbgesättigter Kochsalzlösung zweimal und mit 10 ml Wasser gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand zweimal aus 2-Propanol umkristallisiert, wodurch 2,59 g [Ausbeute: 64,6% (2 Stufen); optische Reinheit: 99,1% e.e.] der Titelverbindung erhalten wurden.

Spezifische Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7,4^{\circ}$ ($c = 3,0$ Methanol)

Beispiel 3 (Synthese durch Methode 1)

Synthese von (S)-5-(3-Chlorpropyl)-8-hydroxy-1-methyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo-[3,2-c]azepin-4-on durch die asymmetrische Reduktion unter Verwendung des optisch aktiven Kobalt-(III)-Komplexes

(a) Herstellung des Reduktionsmittels

[0056] 170 mg (4,5 mmol) Natriumborhydrid wurden in einem ersten Reaktor vorgelegt, anschließend wurde die Atmosphäre durch Stickstoffgas ersetzt und 6 ml Chloroform zugegeben. Dieses Gemisch wurde mit 1,31 ml (13,5 mmol) Tetrahydrofurfurylalkohol tropfenweise unter Rühren und Eiskühlung versetzt, und das Gemisch wurde 3 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt.

(b) Asymmetrische Reduktion

[0057] 127 mg (0,5 mmol) 5-(3-Chlorpropyl)-1-methyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrrolo[3,2-c]azepin-4,8-dion wurden in einem zweiten Reaktor vorgelegt, anschließend wurde die Atmosphäre durch Stickstoffgas ersetzt und das Gemisch in 2,5 ml THF aufgelöst. Dieses Gemisch wurde mit einer Lösung von 1,6 mg (0,0025 mmol 0,5 Mol %) des optisch aktiven Kobalt-(III)-Komplexes der Formel (IX) [in der Formel steht X für ein Bromatom] in 2,5 ml THF versetzt, und das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten lang unter Eiskühlung gerührt. Anschließend wurde dieses Gemisch mit 1,3 ml des in Verfahren (a) hergestellten Reduktionsmittels tropfenweise versetzt und 45 Minuten lang unter Eiskühlung gerührt. Eine Phosphatpufferlösung (pH 6,0) wurde dem Reaktionsgemisch zugesetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rück-

stand durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Elutionsmittel: Hexan/Ethylacetat = 1:9) gereinigt, wodurch 123 mg (Ausbeute: 96%; optische Reinheit: 83,5% e.e.) der Titelverbindung erhalten wurden.
 NMR: 2,08 (2H, q, J = 6,7Hz), 2,18–2,29 (2H, m), 2,59 (1H, d, J = 7,3Hz), 3,34 (1H, dd, J = 7,9Hz, 15,2Hz), 3,59 (2H, t, J = 6,7Hz), 3,63–3,72 (3H, m), 3,72 (3H, s), 4,92 (1H, m), 6,59 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,4Hz).

Beispiel 4

[0058] Unter Verwendung von 1,8 mg (0,0025 mmol; 0,5 Mol-%) des optisch aktiven Kobalt-(III)-Komplexes der Formel (IX) [in der Formel steht X für ein Iodatome] anstelle des optisch aktiven Kobalt-(III)-Komplexes der Formel (IX) [in der Formel steht X für ein Bromatom] in Beispiel 3, wurden 3,126 mg (Ausbeute: 98%; optische Reinheit: 84,4% e.e.) der Titelverbindung in derselben Weise wie in Beispiel 3 beschrieben erhalten.

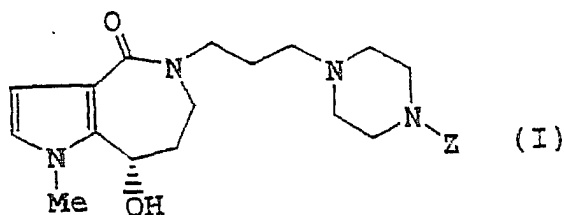
Gewerbliche Anwendbarkeit

[0059] Wie oben beschrieben, werden erfindungsgemäß optisch aktive Pyrrolo[3,2-c]azepin-Derivate mit einer Hydroxylgruppe in 8-Stellung erhalten, die nützlich als kardiovaskuläre Arzneimittel oder Rohstoffe sowie Zwischenstufen für die Synthese dieser Arzneimittel aus ihren Vorstufen, d.h. Keton-Verbindungen mit Carboxylgruppen in 8-Stellung, durch einfache asymmetrische Reduktion mit hohen chemischen und optischen Ausbeuten sind.

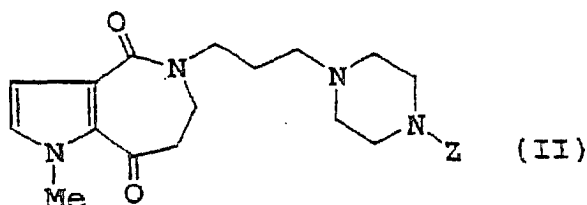
[0060] Deshalb ist das Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrrolo[3,2-c]azepin-Derivate der vorliegenden Erfindung als großtechnisch anwendbare Verfahren sehr nützlich.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivaten der folgenden Formel (I):

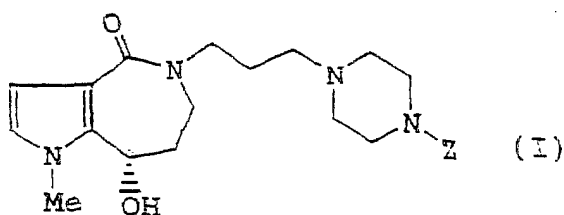


worin Z für eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe steht, welches umfasst:
 ein Verfahren zur asymmetrischen Reduktion der Ketonverbindung der folgenden Formel (II):

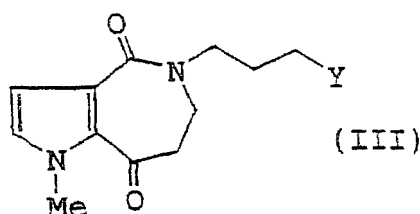


worin Z dieselbe Bedeutung wie oben erwähnt hat, durch Verwendung einer Metallhydrid-Verbindung und einer Alkohol-Verbindung in Gegenwart eines optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators und
 ein Verfahren zur Reinigung der resultierenden Verbindung.

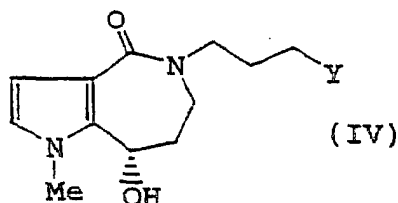
2. Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate der folgenden Formel (I).



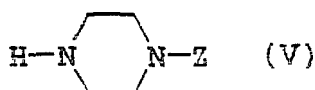
worin Z dieselbe Bedeutung wie oben erwähnt hat, welches umfasst:
 ein Verfahren zur asymmetrischen Reduktion der Ketonverbindung der folgenden Formel (III):



worin Y für ein Halogenatom steht, durch Verwendung einer Metallhydrid-Verbindung und einer Alkohol-Verbindung in Gegenwart eines optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators zur Herstellung der optisch aktiven Alkohol-Verbindung der folgenden Formel (IV):

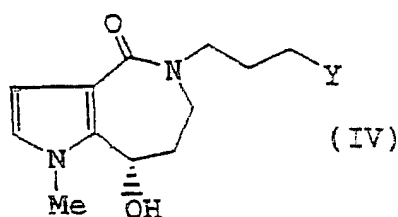


worin Y dieselbe Bedeutung wie oben erwähnt hat, ein Verfahren zur Umsetzung der resultierenden Alkohol-Verbindung der Formel (IV) mit der Piperazinverbindung der folgenden Formel (V) oder einem Salz davon:

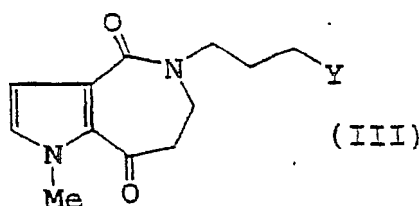


worin Z dieselbe Bedeutung wie oben erwähnt hat, und ein Verfahren zur Reinigung der resultierenden Verbindung.

3. Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate der folgenden Formel (IV):

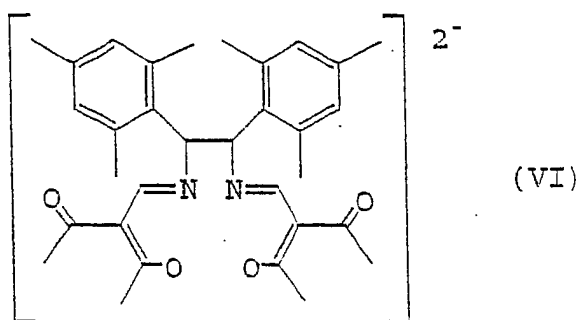


worin Y dieselbe Bedeutung wie oben erwähnt hat, das umfasst die Durchführung der asymmetrischen Reduktion der Ketonverbindung der folgenden Formel (III):

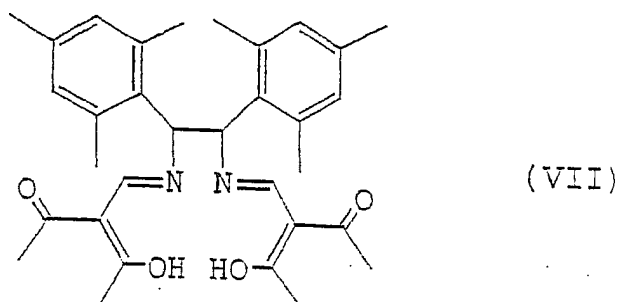


worin Y dieselbe Bedeutung wie oben erwähnt hat, mit einer Metallhydrid-Verbindung und einer Alkohol-Verbindung in Gegenwart eines optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators.

4. Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin der Ligand des optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators ein Enantiomer der folgenden Formel (VI) ist:



worin diese Formel eine optisch aktive Verbindung darstellt, in der zwei Mesityl-Gruppen in trans-Form zueinander angeordnet sind, worin das Enantiomer von der protonierten Verbindung, die linksdrehend ist (das optische Drehvermögen ist negativ), der folgenden Formel (VII) abgeleitet ist:



5. Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin das Kobalt des optisch aktiven Kobaltkomplex-Katalysators ein zweiwertiges Kobalt [Co(II)] oder ein dreiwertiges Kobalt [Co(III)] ist.

6. Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin die Alkohol-Verbindung Tetrahydrofurfurylalkohol ist.

7. Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Pyrroloazepin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin die asymmetrische Reduktion in einem Lösungsmittel, das Tetrahydrofuran enthält, durchgeführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen