

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

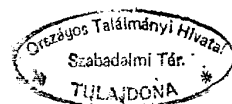
(11) (13)
195204 B

(22) A bejelentés napja: 85.11.01. (21) 4191/85
(33) DE:
(32) 84.11.05.
(31) P 34 40 295.0

(51) Int.Cl.₄
C 07 D 313/08

(41) (42) A közzététel napja: 1986.08.28.

(45) Megjelent: 1989.09.29.



(72) Feltalálók:
dr.OHLENDORF Heinrich Wilhelm, Garbsen,
dr.MATZEL Uwe, Burgdorf, DE

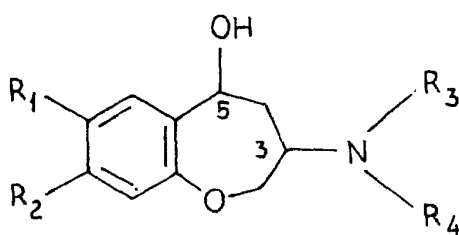
(71) Bejelentő:
Kali-Chemie Pharma GmbH., Hannover, DE

(54) ELJÁRÁS 3-AMINO-1-BENZOXÉPIN-5(2H)-ONOK DIASZTEREOSZELEKTÍV REDUKCIÓJÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás (I) általános képletű cisz-2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-olok előállítására. A 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-onokat egy lépéses eljárás segítségével diasztereoszелеktíven redukáljuk oly módon, hogy platina-oxid katalizátor és

ekvivalens mennyiségű sav jelenlétében protikus poláros oldószerben katalitikusan hidrogénezzük vagy aprotikus oldószerben, adott esetben, kis szénatomszámú alifás karbonsav jelenlétében borán/amin komplexszel reagáltatjuk.



(1)

Találmányunk tárgya eljárás 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-onoknak a 3- és 5-helyzetű helyettesítőket egymáshoz képest túlnyomórészt *cisz*-állásban tartalmazó 2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-olokká történő diasztereoselektív redukciójára.

A 2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-olok és savaddíciós sóik a 24 560 sz. európai szabadalmi bejelentésből ismertek. Ezek a vegyületek két királis centrumot tartalmaznak [lásd az (I) általános képletben a C_5 és C_3 helyzetű szénatomot]; ezek szubsztituensei R- vagy S-konfigurációjúak lehetnek és így módon a vegyületek több sztereoizomer formában lehetnek jelen. A vegyületek a gyomor-bél-rendszer motilitására kedvező farmakológiai hatásokat fejtenek ki és a gyógyászatban alkalmazhatók. A 3- és 5-helyzetű helyettesítőket egymáshoz viszonyítva *cisz*-helyzetben tartalmazó *cisz*-2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-ol-származékok orális adagolásra különösen előnyösen alkalmazsak.

Az idézett európai szabadalmi bejelentésben ismertetett eljárás szerint a 2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-ol-származékokat a megfelelő 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-on-származékokból meghatározott hidrid-redukálószerrel történő kezeléssel és/vagy Raney-nikkel jelenlétében végzett katalitikus hidrogénezéssel, egy- vagy kétlépéses redukcióval állítják elő.

Az egy lépéses redukciót nátrium-bór-hidriddel semlegestől enyhén savasig terjedő pH-jú közegben vagy nátrium-ciano-bór-hidriddel savas közegben vagy Raney-nikkel jelenlétében, protikus oldószerben katalitikus hidrogénezéssel végzik el. Az eljárás során különböző diasztereoizomer formák keverékei keletkeznek.

A keverékekben a *cisz*-konfigurációjú racémátokat, illetve a *transz*-konfigurációjú racémátokat költséges elválasztási eljárásokkal (pl. a megfelelő sók frakcionált kristályosítása útján vagy kromatográfiás úton) előbb feldúsítják, majd izolálják. A kapott, *transz*-epimerektől messzemenően megszabadított racém-*cisz*-2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-olokat, illetve a *cisz*-epimerektől messzemenően megszabadított *transz*-konfigurációjú racémátokat kívánt esetben önmagában ismert módon az optikai izomerekre szétválaszthatják.

Az említett európai szabadalmi bejelentésben leírt kétlépéses redukciós eljárás szerint a 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-onokat a 3,4-helyzetű kettőskötés hidrálása útján előbb a megfelelő 3-amino-3,4-dihidro-1-benzoxepin-5(2H)-onokká alakítják. A redukciót Raney-nikkel jelenlétében, aprotikus oldószerben, katalitikus hidrogénezéssel vagy nátrium-ciano-bór-hidriddel gyengén savas közegben hajtják végre. A második redukciós lépésben az 5-helyzetű ketocsoportot hidroxilcsoporttá redukálják. A redukciót az európai sza-

badalmi bejelentésben megadott hidrid-redukálószerrel hajtják végre. A *cisz*-2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-olban feldúsított redukciós termék csak a fenti kétlépéses redukciós eljárással állítható elő oly módon, hogy a második redukciós lépésben egy speciális, szelektív, azonban költséges, nehezen kezelhető és beszerezhető hidrid-redukálószer alkalmaznak.

10 Találmányunk célkitűzése *cisz*-2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-olok javított diasztereoselektív előállítási eljárásának kidolgozása.

15 A találmány tárgyát képező eljárás segítségével 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-onokat egyetlen reakciólépéssel, jó kitermeléssel, diasztereoselektív redukcióval alakítunk túlnyomórészt *cisz*-konfigurációjú 2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-olokká.

20 Találmányunk tárgya eljárás (I) általános képletű, a 3- és 5-helyzetű szubsztituenseket egymáshoz viszonyítva *cisz*-helyzetben tartalmazó *cisz*-2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-ol-származékok, (mely képletben

25 R_1 jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport;
 R_2 jelentése hidrogénatom;
 R_3 jelentése hidrogénatom vagy 1—5 szénatomos alkilcsoport és
 30 R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1—5 szénatomos alkilcsoport)

és savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemelve, hogy valamely (II) általános képletű 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-ont — a képletben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése a fent megadott— diasztereoselektíven, túlnyomórészt *cisz*-konfigurációjú (I) általános képletű vegyületet tartalmazó 2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-olok keverékévé redukálunk oly módon, hogy

40 a) valamely (II) általános képletű vegyületet 0—50 térfogat% folyékony kis szénatomszámú alifás karbonsavat tartalmazó aprotikus szerves oldószerben valamely borán/amin komplexszel reagáltatunk; vagy
 45 R_4 helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén,

50 b) valamely (IIa) általános képletű vegyületet — a képletben R_1 , R_2 és R_3 jelentése a fent megadott — platina-oxid katalizátor jelenlétében, szerves protikus poláros oldószerben, ekvivalens mennyiségű, az alkalmazott reakciókörülmények között stabil sav jelenlétében hidrogénnel hidrogénezünk; a kapott reakciótermékből a *cisz*-2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-olt savaddíciós só vagy a szabad bázis alakjában izoláljuk és kívánt esetben egy savaddíciós só szabad bázissá vagy egy szabad bázist savaddíciós sóvá alakítunk.

60 A találmányunk tárgyát képező a) eljárás szerint (II) általános képletű 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-ont olyan borán/amin komplexszel redukálunk, amelyben a borán komplex-kötéssel kapcsolódik az amin-komponenshez. Az a) eljárást előnyösen R_1 vagy
 65

R_2 helyén halogénatomot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek redukciójára alkalmazhatjuk. A borán-amin komplex aminoszubsztanciáknak előnyösen olyan aminoszubsztanciákat alkalmazhatunk, amelyek a későbbiek folyamán a reakcióelegyből, illetve a kapott, ugyancsak bázikus kémhatású (I) általános képletű vegyülettől könnyen elválaszthatók. Így pl. desztilláció vagy egyszerű elpárolgatás útján eltávolítható illékony aminoszubsztanciákat alkalmazhatunk. Eljárásunk során előnyösen használhatunk (III) általános képletű aminoszubsztanciákat — a képletben R_5 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport; R_6 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport és R_7 jelentése hidrogénatom, egyenes- vagy elágazóláncú kis szénatomszámú — előnyösen 1—4 szénatomos — alkilcsoport vagy — amennyiben R_5 és R_6 hidrogénatomot képvisel — adott esetben kis szénatomszámú alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport —. Így (III) általános képletű aminként előnyösen alifás aminoszubsztanciákat — különösen primer vagy szekunder aminoszubsztanciákat — azaz R_5 és/vagy R_6 helyén hidrogénatomot és R_7 helyén egyenes- vagy elágazóláncú alkilcsoportot tartalmazó aminoszubsztanciákat — alkalmazhatunk. Ezen aminoszubsztanciák képviselője a tercier butil-amin, dietil-amin vagy di- vagy trimetil-amin. Ezenkívül gyűrűs aminoszubsztanciákat [pl. piridint, morfolint vagy N-(kis szénatomszámú alkil)-morfolint] használhatunk. Különösen előnyösnek bizonyult a borán/tercier butil-amin komplex használata.

A borán/amin komplexet általában legalább ekvimoláris mennyiségben alkalmazzuk. A célszerű molarány pl. 1 mól (II) általános képletű vegyületre vonatkoztatva 2—3 mól borán/amin komplex.

Oldószerként az alkalmazott reakciókörülmények között stabil szerves aprotikus nem-poláros oldószereket alkalmazhatunk, így pl. folyékony kis szénatomszámú alifás karbonsavakkal elegyedő oldószereket, illetve ilyen apoláros oldószereknek kis szénatomszámú alifás karbonsavakkal képezett elegyeit. Nem-poláros aprotikus oldószerként különösen aromás szénhidrogéneket (pl. toluolt vagy benzolt) vagy halogénezett szénhidrogéneket (pl. metilén-kloridot) alkalmazhatunk. Kis szénatomszámú alifás karbonsavként az alkalmazott reakciókörülmények között stabil folyékony kis szénatomszámú alkánkarbonsavakat — pl. 2—4, előnyösen 2—3 szénatomos alkánkarbonsavakat, különösen előnyösen ecetsavat — alkalmazhatunk.

Az oldószer 50 térfogat% mennyiségig tartalmazhat alifás karbonsavat. Így pl. olyan oldószer-elegyeket alkalmazhatunk, amelyekben a nem-poláros oldószer és a kis szénatomszámú karbonsav térfogataránya 9:1 és 1:1 közötti érték, célszerűen 3:1—1:1, előnyösen kb. 2:1. Különösen előnyösnek bizonyultak a toluolt és jégecet 1,5—2,5:1 térfogatarányban tartalmazó oldószer-elegyek.

A reakciót a reakcióelegy savtartalmától függően szobahőmérséklet és kb. 100°C kö-

zötti hőmérsékleten végezhetjük el. Így az apoláros oldószert és az alifás karbonsavat 3:1 és 1:1 közötti térfogatarányban tartalmazó oldószer-elegyek esetében 30—80°C-on, különösen 40—60°C-on dolgozhatunk. Kisebbségi savtartalmú vagy savmentes oldószer alkalmazása esetén a reakcióhőmérséklet célszerűen 60—100°C, különösen 80—100°C. A reakcióidő az alkalmazott reakciókörülményektől függően kb. 2—75 óra.

A 24 560 sz. EU szabadalmi bejelentésben leírt, az ott alkalmazott hidrid-redukálószerekkel végrehajtott redukciókkal ellentétben a (II) általános képletű vegyületek borán/amin komplex-szel végrehajtott találmányunk szerinti redukciója esetében meglepő módon egyetlen reakciólépésben jó kitermeléssel kapunk olyan magas cisz-epimer-tartalmú 2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-olokat, amelyekből messzesemenően transz-epimer-mentes cisz-2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-olok rendkívül csekély ráfordítással állíthatók elő. A találmányunk szerinti eljárás előnyök nem csupán az, hogy lényegesen magasabb kitermeléssel kapjuk a kívánt (I) általános képletű cisz-epimer-vegyületet, hanem azzal a további előnnyel jár, hogy az alkalmazott redukálószert üzemi méretekben sokkal egyszerűbben használható fel és kezelhető, mint az idézett európai szabadalmi bejelentésben, a kétféle lépéses eljárás második lépésében cisz-epimerben dús reakciótermék előállítására javasolt egyetlen hidrid-redukálószert.

A találmányunk tárgyát képező b) eljárás szerint (IIa) általános képletű vegyületet hidrogénnel, platina-oxid katalizátor jelenlétében, szerves protikus poláros oldószer jelenlétében, ekvivalens mennyiségű sav jelenlétében hidrogénezünk. Protikus poláros szerves oldószerként előnyösen kis szénatomszámú alkoholokat (pl. 1—3 szénatomos alkoholokat, különösen metanol) alkalmazhatunk. Célszerűen gyakorlatilag vízmentes oldószeres közegben dolgozunk, azaz előnyösen kb. 1%-nál kevesebb, különösen 0,5%-nál kevesebb vizet tartalmazó oldószert alkalmazhatunk.

Savként az alkalmazott reakciókörülmények között stabil szervesen vagy szerves savakat alkalmazhatunk. Az előnyös szervesen savak közül pl. a hidrogén-halogenidek (pl. hidrogén-klorid), kénsav vagy foszforsav jöhetnek tekintetbe. Szerves savként az alkalmazott reakciókörülmények között nem-hidrogénezhető kis szénatomszámú alifás mono- vagy dikarbonsavak, különösen legfeljebb 5 szénatomos alifás karbonsavak (pl. oxálsav) vagy aromás savak (pl. a benzol-gyűrűn adott esetben kis szénatomszámú alkil- vagy halogén-helyettesítőt tartalmazó benzol-szulfonsavak, mint pl. p-toluol-szulfonsav) alkalmazhatók. Az optimális kitermelés eléréséhez fontos, hogy a savat pontosan olyan mennyiségben adagoljuk, hogy a reakcióelegy 1 mól

(IIa) általános képletű vegyületre vonatkoztatva csak 1 mólekvalens $\pm 5\%$ savat tartalmazzon.

Eljárhatunk oly módon is, hogy a (IIa) általános képletű vegyületet és a savat külön-külön adjuk a reakcióoldathoz. Ezen eljárás-vezetéshez különösen vízmentes könnyen adagolható szervesen vagy szerves savakat (pl. gázalakú szervesen savakat, mint pl. hidrogén-halogenideket, különösen hidrogén-kloridot vagy szilárd szerves savakat, pl. oxálsavat vagy p-toluol-szulfonsavat) alkalmazhatunk.

Eljárhatunk oly módon is, hogy a (IIa) általános képletű vegyület és a sav reagáltatásával egy ekvivalens savat tartalmazó savaddíciós söt állítunk elő és ezt használjuk a reakcióban. A sóképzéshez kristályos söt képező bármely savat felhasználhatunk, előnyösen hidrogén-halogenideket, kénsavat, foszorsavat vagy a benzolgyűrűn adott esetben helyettesített benzol-szulfonsavakat.

A hidrogénezést célszerűen nagyobb nyomás alatt — pl. $5-100 \cdot 10^5$ Pa, előnyösen $2,5-7,5 \cdot 10^6$ Pa, különösen előnyösen $4-6 \cdot 10^6$ Pa nyomáson — végezhetjük el. Katalizátorként kereskedelmi forgalomban levő, 79–85% platinatartalmú platina-oxidot alkalmazhatunk (pl. az „Adams-katalizátor” néven ismert terméket). A katalizátor mennyisége az alkalmazott hidrogénnyomástól függ és 1 mól (IIa) általános képletű vegyületre vonatkoztatva célszerűen legalább 2 g; 1 mól (IIa) általános képletű vegyületre vonatkoztatva, előnyösen pl. 2–20 g, célszerűen 2–5 g platina-oxid katalizátort alkalmazhatunk. A reakciót szobahőmérsékleten vagy magasabb hőmérsékleten, pl. 80°C -ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen $30-80^\circ\text{C}$ -on, különösen $40-60^\circ\text{C}$ -on hajtjuk végre. A reakcióidő az alkalmazott hidrogénnyomástól, hőmérséklettől és a katalizátor-mennyiségtől függően 2–5 óra.

A találmányunk szerinti hidráliási eljárás előnye az (I) általános képletű vegyületek készítésére ismert redukciós eljárásokkal szemben, hogy a (IIa) általános képletű 3-amino-benzoxepin-5(2H)-on egyetlen reakciólépéssel olyan magas cisz-epimer-tartalmú 2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-ollá alakítható, hogy a kapott termékből csekély ráfordítással 1%-nál általában kevesebb transz-epimert tartalmazó cisz-2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-ol izolálható.

A (IIa) általános képletű 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-onok vinilóg amidok. Ezért megkérdőjelezhető, hogy a (IIa) általános képletű vegyületeknek platina-oxid katalizátor jelenlétében, a találmányunk szerinti reakció-körülmények mellett történő hidrogénezése során a kettőskötés telítődése és az 5-ketocsoport hidroxilcsoporttá történő átalakulása a molekula bomlása nélkül bekövetkezik és az (I) általános képletű cisz-2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-ol-származékok jó kitermeléssel keletkeznek. Az irodalomban ugyanis vinilóg amidok (azaz β -amino-vinil-

-ketonok) viselkedésének tanulmányozása során végzett kísérletekből ismert, hogy különböző hidrogénező katalizátorok (köztük platina-oxid) jelenlétében végrehajtott hidrogénezés során vagy csak a kettőskötés hidrogéneződik és a megfelelő telített amino-keton keletkezik vagy pedig a reakció továbbmegy és a kettőskötés telítődése, valamint a molekulának aminhoz és telített ketonhoz vezető hidrogenolitikus bomlása játszódik le [J. Am. Chem. Soc. **68**, 2009–2010 (1946) vagy C.A. **49**, 6090e (1955)].

Az (II) általános képletű vegyületek találmányunk szerinti redukciója jó kitermeléssel és magas diasztereoselektivitással játszódik le. A 2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-olokat általában 80–95%-os össz-kitermeléssel kapjuk. A kapott redukciótér-mékben a cisz-transz epimer-arány legalább 7:3. A keverék általában kb. 70–85% — különösen kb. 80% — cisz-epimert tartalmaz.

A 2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-oloknak a találmányunk szerinti redukciós eljárással kapott keverékéből a cisz-epimert önmagában ismert módon tovább dúsíthatjuk és izolálhatjuk. Így pl. a szabad bázisokat vagy savaddíciós sókat megfelelő oldószerekből (pl. kis szénatomszámú alkoholokból) frakcionált kristályosításnak vethetjük alá. Célszerűen oly módon járhatunk el, hogy a reakcióelegyet előbb savaddíciós sóvá alakítjuk és ezt kis szénatomszámú alkoholból kristályosítjuk. A cisz-epimer feldúsítása céljából a frakcionált kristályosítás előtti sóképzéshez előnyösen maleinsavat, hidrogén-kloridot vagy p-toluol-szulfonsavat alkalmazhatunk. Kis szénatomszámú alkoholoként 1–4 szénatomos alkoholokat — előnyösen izopropanolt — használhatunk. A találmányunk szerinti redukciós eljárásnál kapott redukciós termékekben a cisz-epimer nagyon erősen feldúsult, ily módon már egyszeri vagy kétszeri átkristályosítással 5%-nál kevesebb transz-epimert tartalmazó racém cisz-vegyületet kapunk. A cisz-epimert a keverékből kívánt esetben önmagában ismert módon kromatográfiás úton (pl. kovasavgélen vagy alumínium-oxidon) is kinyerhetjük. Eluálószerként pl. kis szénatomszámú alkoholt (előnyösen metanolt) és kis szénatomszámú mono- vagy dialkil-amint vagy ammóniát (előnyösen vizes ammónium-hidroxid-oldatot) tartalmazó metilén-kloridot alkalmazhatunk. A nyerstermék magas cisz-epimer-tartalma ennél a lépésnél is nagyon előnyös, minthogy a kromatográfiás szétválasztásnál kevesebb keverék-frakció keletkezik és kisebb elválasztóképességű elválasztóanyagok is felhasználhatók.

A kapott (I) általános képletű racém cisz-2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-olokat kívánt esetben önmagában ismert módon megfelelő optikailag aktív savval történő reagáltatással és a kapott sók frakcionált kristályosításával optikailag aktív antipódjaikra szétválasztjuk. A kapott savaddíciós sókból az (I) általános képletű szabad bázisokat ön-

magában ismert módon felszabadíthatjuk, majd a bázist kívánt esetben gyógyszeratilag alkalmas savval képezett másik savaddíciós sóvá alakítjuk.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

1. példa

3,5-cisz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol

A) 10,7 g hidrogén-klorid-gázt 900 ml metanolba vezetve metanolos sósav-oldatot készítünk. Az oldatban 56,7 g 3-(metil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-ont a levegő nedvességtartalmának kizárása mellett szobahőmérsékleten oldunk. Az oldatot 0,75 g platina-oxid-katalizátor (Adams-katalizátor, platinatartalom 82%) metanolos szuszpenziójával elegyítjük. A reakcióelegyet autoklávban 50°C-ra melegítjük és nitrogénnel átöblítjük. A hidrogénezést ezen a hőmérsékleten, $5 \cdot 10^6$ Pa hidrogén-nyomás alatt, keverés közben 2,5 órán át végezzük. A hidrogénezés befejezése után a hidrogént leengedjük, nitrogénnel átöblítjük és szűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó hidrogénezett termék (68,5 g) a 3,5-cisz- és 3,5-transz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol-hidrokloridok nyers keverékéből áll.

A kapott hidrogénezett keveréket nagyteljesítményű folyadék-kromatográfiával (HPLC) elemezzük. Az anyag mintáját kovasavgelén (fordított fázisú anyag, Nucleosil-RP18, 0,005 mm; gyártó cég: Machery és Nagel) szétválasztjuk és UV-spektrometriás úton ($\lambda=215$ nm) detektáljuk. Eluálószerként lineáris gradiens mellett víz/foszforsav-elegyből (1000:1) és víz/acetonitril/foszforsav-elegyből [100:900:1] álló oldószerkeletet alkalmazunk. A megelemezett hidroklorid-keverék egyes komponenseinek részarányát a foltszázalékos kiértékelési módszerrel határozzuk meg. Az elemzés adatai szerint a keverék 76,8% 3,5-cisz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-1-ol-hidrokloridot és 18,6% 3,5-transz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol-hidrokloridot tartalmaz.

B) A cisz-epimer izolálása

Az 1A) példa szerint kapott keverékből a 3,5-cisz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-olt vagy savaddíciós sóit az alábbi módszerekkel nyerhetjük ki:

B₁) 29 g, az 1A) példa szerint előállított hidroklorid-keveréket 50 ml izopropanolban oldunk, az oldatot kezdődő kristályosodásig bepároljuk és lehűlni hagyjuk. Lehűlés után a képződő kristályokat szűrjük és a fenti átkristályosítási műveletet még egyszer megismételjük. 20 g 3,5-cisz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol-hidrokloridot kapunk. Op.: 190°C.

B₂) 33 g, az 1A) példa szerint kapott hidroklorid-keveréket a bázis-keverék felszabadítása céljából 11 ml tömény vizes ammónium-

-hidroxid-oldattal elegyítünk és a reakcióelegyet metilén-kloriddal extraháljuk. A metilén-kloridos fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert ledesztilláljuk. A maradék 28 g bázis-keverékből áll.

A kapott keveréket 130 ml izopropanolban oldjuk, az oldatot 20 g maleinsav és 60 ml izopropanol forró oldatával elegyítjük és a kapott elegyet kezdődő kristályosodásig bepároljuk. Lehűtés után a kristályosan kiváló maleinsavat söt szűrjük és 450 ml izopropanolból átkristályosítjuk. Op.: 148–150°C.

A bázis felszabadítása céljából a cím szerinti vegyület kapott maleinsavas sóját vizes tömény ammónium-hidroxid-oldattal elegyítjük és a felszabadított cím szerinti vegyületet metilén-kloriddal extraháljuk, a metilén-kloridos fázist szárítjuk és bepároljuk. 21 g 3,5-cisz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-olt kapunk. Op.: 100–103°C.

19,3 g cím szerinti vegyületet izopropanolban oldunk és az oldatba 3,7 g hidrogén-klorid gázt vezetünk. Az elegyet kezdődő kristályosodásig bepároljuk és hűlni hagyjuk. A cím szerinti vegyület kapott hidrokloridját szűrjük. Op.: 190°C.

B₃) Az 1A) példa szerint kapott hidroklorid-keverékből az 1B₂) példában leírt módon a bázis-keveréket felszabadítjuk. 4 g kapott bázis-keveréket 110 g kovasavat (Lichroprep[®] Si 60; gyártó cég: Merck) tartalmazó kromatografáló-oszlopon (25x500 mm) kb. 2 bar nyomás alatt kromatografálunk és 100:20:2 arányú metilén-klorid/metanol/25%-os vizes ammónium-hidroxid-oldat eleggyel eluálunk. Az eluátum bepárlása után 2,9 g 3,5-cisz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-olt kapunk, op.: 100–103°C.

2. példa

3,5-cisz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol

A) 56,7 g 3-(metil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-ont és 57,1 g p-toluol-szulfonsav-monohidrátot 900 ml metanolban oldunk. Az oldathoz 0,75 g platina-oxid-katalizátort (Adams-katalizátor) adunk és a reakcióelegyet az 1A) példában leírt módon hidrogénezzük és feldolgozzuk. Maradékként a 3,5-cisz- és 3,5-transz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol p-toluol-szulfonsavas sóinak nyers keverékét (110 g) kapjuk. A kapott keverék az 1A.) példában ismertett HPLC meghatározás szerint 74,3% címvegyület p-toluol-szulfonsavas, söt és 15,5% megfelelő 3,5-transz-epimer-vegyület p-toluol-szulfonátot tartalmaz.

B) A cisz-epimer izolálása

A p-toluol-szulfonsavas sók fenti keverékét 200 ml izopropanolban oldjuk, az oldatot kezdődő kristályosodásig bepároljuk és lehűlni hagyjuk. A lehűléskor képződő kristályokat szűrjük és a fent ismertetett módon izopropanolból átkristályosítjuk. A kapott tiszta 3,5-cisz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-

-benzoxepin-5-ol-p-toluol-szulfonát 163—165°C-on olvad.

A 2A) példa szerint kapott p-toluol-szulfonsavas só keverékből a cím szerinti vegyületet és hidrokloridját kívánt esetben az 1B₂) és 1B₃) példában leírt módon állíthatjuk elő.

3. példa

3,5-cisz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol

A) 19 g 3-(metil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-ont 130 ml metanolban szuszpendálunk és keverés közben gázalakú hidrogén-kloridot vezetünk a szuszpenzióba. Az amin melegítés közben oldatba megy. Az oldatból kb. 40 ml metanolt ledesztillálunk. Az oldatot a keletkezett hidroklorid kristályosítása céljából állni hagyjuk és a képződő kristályokat leszűrjük. 22 g 3-(metil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-on-hidrokloridot kapunk, amelyet a következő hidrogénezési lépéshez további tisztítás nélkül használunk fel.

B) 22 g 3-(metil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-on-hidrokloridot 0,2 g Adams-katalizátor jelenlétében 150 ml metanolban 40°C-on $5 \cdot 10^6$ Pa hidrogén-nyomás alatt 3,5 órán át

hidrogénezünk. A reakcióelegyet az 1A) példában leírt módon dolgozzuk fel. A visszamaradó hidrogénezési termék az 1A) példában leírt HPLC analízis szerint 77,1% cím szerinti vegyület hidrokloridot és 18,2% 3,5-transz-vegyület hidrokloridot tartalmaz.

A cím szerinti vegyületet (op.: 100—103°C és hidrokloridját (op.: 190°C) a fenti keverékből az 1B) példában leírt módon állíthatjuk elő.

4. példa

3,5-cisz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol

A cím szerinti vegyületet az 1A), 2A) és 3A+B) példában ismertetett eljárással analóg módon 3-(metil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-onból Adams-katalizátor jelenlétében, az I. táblázatban megadott reakciókörülmények között végzett katalitikus hidrogénezéssel állítjuk elő. A táblázatban a 3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-olok összkitermelését, valamint a hidrogénezett termék 3,5-cisz- és 3,5-transz-komponenseinek az 1A) példában ismertetett HPLC módszerrel meghatározott arányát tüntetjük fel.

I. táblázat

A példaszám	Kiindulási anyag felhasznált formája	Hozzáadott sav *** /ekvivalens*/	Oldószer /ml*/	PtO ₂ mennyisége g %	H ₂ -nyomás Pa	Reakcióhőmérséklet °C	Reakcióidő óra	Összkitermelés %	Cisz/transz %
4a.	Ba	HCl /0,95/	CH ₃ OH /3024/	2,46	$1 \cdot 10^7$	40	2,5	78	80/20
4b.	Ba	HCl /1,05/	CH ₃ OH /3024/	2,46	$1 \cdot 10^7$	40	2,5	79	79/21
4c.	Cl	-	CH ₃ OH /2800/	16	$6 \cdot 10^5$	50	2,5	81	72/28
4d.	Su	-	CH ₃ OH /2800/	16	$6 \cdot 10^5$	50	2,5	81	80/20
4e.	Ph	-	CH ₃ OH /2800/	16	$6 \cdot 10^5$	50	2,5	80	81/19
4f.	Ba	Cyc /1,00/	CH ₃ OH /3024/	2,46	$5 \cdot 10^6$	50	2,5	83	77/23
4g.	Ba	Oxa /1,00/	CH ₃ OH /2800/	16	$6 \cdot 10^5$	50	2,5	85	82/18

* = 1 mol 3-(metil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-onra vonatkoztatva;

** = Cl = hidroklorid; Su = szulfát; Pd = foszfát; Ba = bázis;

*** = HCl = hidrogén-klorid; Cyc = ciklohexilamin-szulfonsav; Oxa = oxálsav

5. példa

3,5-cisz-7-klór-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol

A cím szerinti vegyületet 7-klór-3-(metil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-onból a 3A+B) példában ismertetett hidrogénezéssel, hidrogén segítségével állítjuk elő. A hidrogénezést szobahőmérsékleten, $1 \cdot 10^7$ Pa hidrogén-nyomás alatt végezzük el. A reakcióidő 4 óra. A 7-klór-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol-hidrokloridok összkitermelése 73%. A hidrogénezett termékben a 3,5-cisz-vegyület és 3,5-transz-vegyület aránya 88:12 [az 1A) példában ismertetett HPLC analízis módszer szerint]. A kapott keverékből a cím szerinti vegyület hidrokloridját az 1B₁) példa

szerinti módszerrel nyerjük ki. Op.: 172—173°C.

6. példa

3,5-cisz-3-(etil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol

A cím szerinti vegyületet 3-(etil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-onból hidrogénnel a 3A+B) példában ismertetett hidrogénezési módszerrel állítjuk elő. A hidrogénezést 50°C-on $6 \cdot 10^5$ Pa hidrogén-nyomás alatt végezzük el. A reakcióidő 2,5 óra. A 3-(etil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol-hidrokloridok összkitermelése 79%. A hidrogénezett termékben a 3,5-cisz- és 3,5-transz-vegyület aránya 79:21 [az 1A) példában leírt HPLC analízis

módszer szerint]. A kapott keverékből a cím szerinti vegyület ciklohexil-szulfonátját az 1B₂) példában ismertetett módszerrel nyerjük ki. Op.: 150°C.

7. példa

3,5-cisz-7-metil-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol

A cím szerinti vegyületet 7-metil-3-(metil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-onból a 3A+B) példában ismertetett eljárással analóg módon hidrogénnel történő hidrogénezéssel állítjuk elő. A hidrogénezést 50°C-on 6·10⁵ Pa hidrogén-nyomás mellett végezzük el. A reakcióidő 2,5 óra. A 7-metil-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol-hidrokloridok összkitermelése 76%. A hidrogénezett termékben a 3,5-cisz-vegyület és 3,5-transz-vegyület aránya 78:22 [az 1A) példában ismertetett HPLC-analízis szerint]. A kapott keverékből a cím szerinti vegyület hidrokloridját az 1B₁) példában ismertetett módszerrel nyerjük ki. Op.: 199–200°C.

8. példa

3,5-cisz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol

189 g 3-(metil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-on és 174 g borán/tercier butil-amin komplex 500 ml toluollal képezett elegyéhez 80 ml ecetsavat adunk és a reakcióelegyet 45 percen át keverjük. A hőmérséklet 36°C-ra emelkedik. A reakcióelegyhez 30 perc alatt 100 ml ecetsavat csepegtetünk. A hőmérséklet 60°C-ra emelkedik. A reakcióelegyet 50°C-ra hűtjük, további 30 percen át keverjük, majd további 60 ml ecetsavat adunk hozzá és a reakcióelegyet további két órán át 50–60°C-on melegítjük. A reakcióelegyet előzetes lehűtés nélkül

1000 g zúzott jég és 250 ml tömény sósav elegyében öntjük olyan ütemben, hogy a hőmérséklet 25°C fölé ne emelkedjék. A szerves fázist elválasztjuk, háromszor 90 ml vízzel és 10 ml tömény sósavval mossuk. A vizes fázist 540 ml tömény ammónium-hidroxid hozzáadásával meglúgosítjuk és előbb háromszor 500, majd négyszer 200 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített metilén-kloridos fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és az oldószert vákuumban ledesztilláljuk. 183 g nyersterméket kapunk, amely a 3,5-cisz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol és a megfelelő 3,5-transz-vegyület keverékből áll. A keverék az 1A) példában ismertetett HPLC-analízis módszer szerint 81,8% 3,5-cisz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-olt és 18,2% megfelelő 3,5-transz-vegyületet tartalmaz.

A kapott keverékből a cím szerinti vegyületet (op.: 100–103°C) és hidrokloridját (op.: 190°C) az 1B₁) és 1B₂) példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő.

9. példa

3,5-cisz-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol

A cím szerinti vegyületet a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon 3-(metil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-onból kiindulva borán/amin komplexszel végzett redukciónal, a II. táblázatban ismertetett reakciókörülmények szerint állítjuk elő. A II. táblázatban a reakciókörülmények mellett a 3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-olok összkitermelését, valamint a 3,5-cisz- és 3,5-transz-vegyület arányát [az 1A) példában ismertetett HPLC analízis-módszerrel meghatározva] tüntetjük fel.

II. táblázat

A példasor-száma	BH ₃ /amin Amin-komponens	komplex Komplex mennyisége mol [*]	Oldószerelegység ^{**} aprotikus oldószer/sav /tárfogatarány/	Reakcióhőmérséklet °C	Reakcióidő óra	Összkitermelés %	Cisz/transz %
8a.	HN/CH ₃ / ₂	2	Tol/Acet /50:24, ⁱ	60	4	85	65/35
8b.	H ₂ N-C/CH ₃ / ₃	2	Tol/Acet /20:3/	RT ^{***}	50	80	85/15
8c.	H ₂ N-C/CH ₃ / ₃	2	CH ₂ Cl ₂ /Acet /20:2,-/ ⁱ	RT ^{***}	48	90	90/10
8d.	H ₂ N-C/CH ₃ / ₃	2	Tol/Acet /20:2,-/ ⁱ	45	3	90	88/12
8e.	H ₂ N-C/CH ₃ / ₃	2	CH ₂ Cl ₂ /Acet /20:2,-/ ⁱ	45	6	89	89/11
8f.	H ₂ N-C/CH ₃ / ₃	3	Tol	100	48	65	64/36

* = 1 mol 3-(metil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-onra vonatkoztatva;

** = Tol = toluol; CH₂Cl₂ = metilén-klorid; Acet = jégecet;

*** = RT = szobahőmérséklet

10. példa

3,5-cisz-7-klór-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol

A cím szerinti vegyületet 7-klór-3-(metil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-onból borát/tercier butil-amin komplexszel a 8. példában is-

mertetett eljárással analóg módon állítjuk elő. A 7-klór-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-olok összkitermelése 70%. A redukált termékben a 3,5-cisz- és 3,5-transz-vegyület aránya 98:2 [az 1A) példában ismertetett HPLC analízis-módszer szerint]. A

kapott keverékből a cím szerinti vegyület hidrokloridját az 1B₂) példában leírt módon állítjuk elő. Op.: 172—173°C.

11. példa

3,5-cisz-3-(dietyl-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol

A cím szerinti vegyületet 3-(dietyl-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-onból borán/tercier butil-amin komplexszel a 8. példában leírt eljárással analóg módon állítjuk elő. A 3-(dietyl-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5(2H)-olok összkitermelése 91%. A 3,5-cisz-vegyület és 3,5-transz-vegyület aránya 67:33 [az 1A) példában ismertetett HPLC analízis-módszer szerint]. A kapott keverékből a cím szerinti vegyület p-toluol-szulfonátját az 1B₂) példában ismertetett eljárással analóg módon nyerjük ki, op.: 185—187°C.

12. példa

3,5-cisz-7-metil-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-ol

A cím szerinti vegyületet 7-metil-3-(metil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-onból borán/tercier butil-amin komplexszel a 8. példában ismertetett eljárással analóg módon állítjuk elő. A 7-metil-3-(metil-amino)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-5-olok összkitermelése 73%. A redukált termékben a 3,5-cisz-vegyület és 3,5-transz-vegyület aránya 96:4 [az 1A) példában ismertetett HPLC analízis-módszer szerint]. A kapott keverékből a cím szerinti vegyület hidrokloridját az 1B₂) példában ismertetett módszerrel nyerjük ki, op.: 199—200°C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű, a 3- és 5-helyzetű szubsztituenseket egymáshoz viszonyítva cisz-helyzetben tartalmazó cisz-2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-ol-származékok — a képletben

R₁ jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy 1—4 szénatomos alkilcsoport;

R₂ jelentése hidrogénatom;

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1—5 szénatomos alkilcsoport és

R₄ jelentése hidrogénatom vagy 1—5 szénatomos alkilcsoport —

és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-ont — a képletben R₁, R₂, R₃ és R₄ jelentése a fent megadott — diasztereoszelektíven, általában legalább 64%-ban, előnyösen több mint 70%-ban cisz-konfigurációjú (I) általános képletű vegyület tartalmazó 2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-olok keverékévé redukálunk oly módon, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet 0—50 térfogat% folyékony kis szénatom-

számú alifás karbonsavat tartalmazó aprotikus szerves oldószerben valamely borán/amin komplexszel reagáltatunk; vagy

b) R₄ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, valamely (IIa) általános képletű vegyületet — a képletben R₁, R₂ és R₃ jelentése a fent megadott — platina-oxid katalizátor jelenlétében, szerves protikus poláros oldószerben, ekvivalens mennyiségű, az alkalmazott reakciókörülmények között stabil sav jelenlétében hidrogénnel hidrogénezünk; a kapott reakciótermékből a cisz-2,3,4,5-tetrahidro-3-amino-1-benzoxepin-5-olt savaddíciós só vagy a szabad bázis alakjában izoláljuk és kívánt esetben egy savaddíciós sót szabad bázissá vagy egy szabad bázist savaddíciós sóvá alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (II) vagy (IIa) általános képletű kiindulási anyagként 3-(metil-amino)-1-benzoxepin-5(2H)-ont alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy borán/amin komplexként boránnal valamely 1—4 szénatomos monoalkil aminnal vagy olyan dialkil-aminnal képezett komplexét alkalmazzuk, amelynek egyik alkilcsoportja 1—2 szénatomot és másik alkilcsoportja 1—4 szénatomot tartalmaz.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy borán/amin komplexként borán/tercier butil-amin komplexet alkalmazunk.

5. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót aprotikus szerves oldószer és folyékony kis szénatomszámú alifás karbonsavat 9:1 és 1:1 közötti térfogatarányban tartalmazó közegben végezzük el.

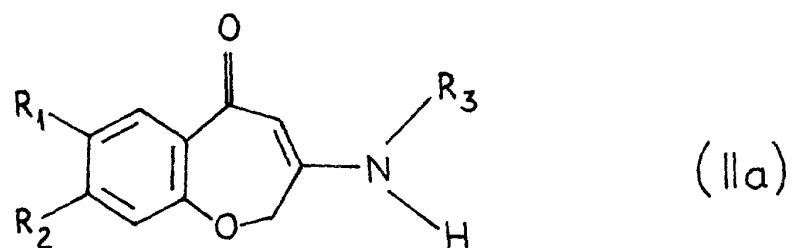
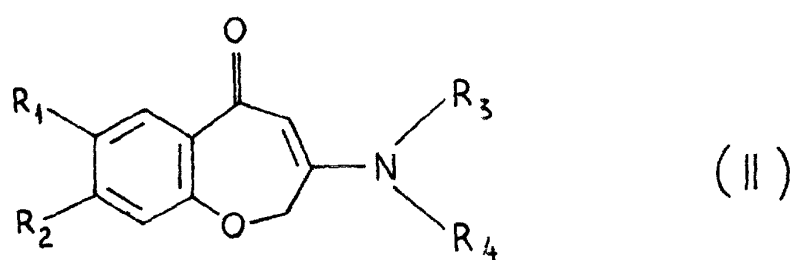
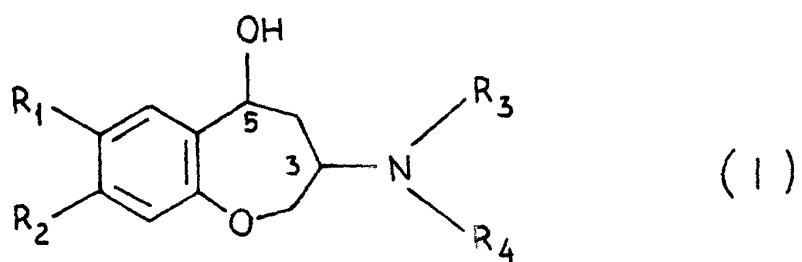
6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy folyékony kis szénatomszámú alifás karbonsavként 2—3 szénatomos alkánkarbonsavat alkalmazzunk.

7. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy savként hidrogén-halogenidet vagy a benzol-gyűrűn adott esetben kis szénatomszámú alkil- vagy halogén-helyettesítőt hordozó benzol-szulfonsavat alkalmazunk.

8. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás vagy a 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (IIa) általános képletű vegyületet 1 ekvivalens savat tartalmazó savaddíciós sójává alakítjuk és a hidrogénezéshez ilyen alakban alkalmazzuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy savként hidrogén-kloridot alkalmazunk.

10. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidrogénezést 1 mól (IIa) általános képletű vegyületre vonatkoztatva 2—5 g platina-oxid jelenlétében, 4—6·10⁶ Pa hidrogén nyomáson, kis szénatomszámú alkoholban végezzük el.



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
 A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
 № 5982. Nyomdaipari vállalat, Ungvár