



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 223/16

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



(12) PATENTSCHRIFT A5

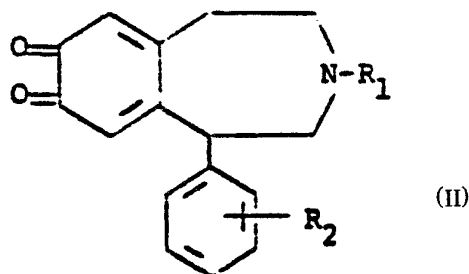
(11)

640 228

(21) Gesuchsnummer:	3573/82	(73) Inhaber:	SmithKline Corporation, Philadelphia/PA (US)
(62) Teilgesuch von:	525/78		
(22) Anmeldungsdatum:	18.01.1978		
(30) Priorität(en):	19.01.1977 US 760500	(72) Erfinder:	Kenneth George Holden, Haddonfield/NJ (US)
(24) Patent erteilt:	30.12.1983		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	30.12.1983	(74) Vertreter:	Kirker & Cie SA, Genève

(54) 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7,8-dione.

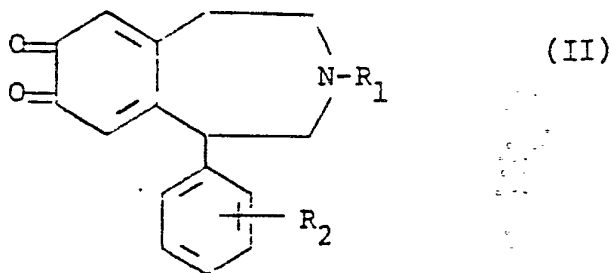
(57) Die 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7,8-dione der allgemeinen Formel II



in der R_1 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-5} -Alkyl-, Hydroxyethyl-, C_{3-5} -alkenyl-, Benzyl-, Phenethyl-, Carbobenzyloxy- oder C_{1-5} -Alkanoylgruppe und R_2 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine Trifluormethyl-, Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppe bedeutet, und ihre Salze mit Säuren sind wertvoll als Zwischenprodukte zur Herstellung pharmakologisch aktiver Verbindungen.

PATENTANSPRÜCHE

1. 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7,8-dione der allgemeinen Formel II



in der R₁ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₅-Alkyl-, Hydroxyethyl-, C₃₋₅-alkenyl-, Benzyl-, Phenethyl-, Carbobenzyloxy- oder C₁₋₅-Alkanoylgruppe und R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodat, eine Trifluormethyl-, Methyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppe bedeutet, und ihre Salze mit Säuren.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel II, in der R₁ ein Wasserstoffatom bedeutet.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 der allgemeinen Formel II, in der R₂ ein Wasserstoffatom bedeutet.

4. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel II, in der R₁ eine Methylgruppe bedeutet.

1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7,8-dione.

Die Erfindung betrifft die in Patentanspruch 1 gekennzeichneten Verbindungen der allgemeinen Formel II, die als Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch aktiven Verbindungen wertvoll sind.

In einer Untergruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel II bedeutet R₁ ein Wasserstoffatom. In dieser Untergruppe bedeutet der Rest R₂ speziell ein Wasserstoff- oder Chloratom, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Hydroxygruppe. Die 9-Methylthioverbindungen sind bevorzugt.

Die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel II können sich von anorganischen oder organischen Säuren ableiten. Spezielle Beispiele für die zur Salzbildung verwendbaren Säuren sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Cyclohexylsulfamidsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Benzoesäure, Ascorbinsäure, Paminsäure, Bernsteinsäure, Bismethylensalicylsäure, Methansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, Essigsäure, Oxalsäure, Propionsäure, Weinsäure, Salicylsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Asparaginsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure, Itaconsäure, Glykolsäure, p-Aminobenzoesäure, Glutaminsäure und Benzolsulfonsäure. Die quartären Salze, einschliesslich der Sulfoniumderivate, leiten sich von organischen Halogeniden ab, beispielsweise niederen Alkylhalogeniden, wie Methylbromid, Methyljodid, Ethyljodid, Benzylchlorid, Methyltosylat oder Methylmesylat.

Bestimmte 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine sind in den US-PSen 3 393 192 und 3 795 683, der GB-PS 1 118 688 und der CH-PS 555 831 beschrieben. In diesen Druckschriften sind auch 7,8-Dihydroxy-1-phenyl-3-benzazepine und verschiedene Zwischenprodukte beschrieben.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können in Form von Diastereomeren vorliegen, die in die d- oder l-Isomeren gespalten werden können. Die Spaltung der optischen Isomeren kann durch fraktionierende Umkristallisation ihrer Salze mit optisch aktiven Säuren aus entsprechenden

Lösungsmitteln erfolgen. Die Erfindung umfasst sämtliche Isomeren und deren Gemische.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

5 Eine Suspension von 34 g (0,101 Mol) 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin-hydrobromid in 275 ml Methanol wird mit einer Lösung von 25,2 g (0,111 Mol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon in 125 ml
10 Methanol rasch bei 0°C unter Rühren und unter Argon als Schutzgas versetzt. Nach 1stündigem Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch filtriert und die orange Fällung mit 75 ml kaltem Methanol, sodann 100 ml Ethylacetat und hierauf 100 ml Diethylether gewaschen. Danach wird das
15 Produkt unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur getrocknet. Es werden 32,8 g (0,89 Mol; 97% d.Th.) 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7,8-dion-hydrobromid vom F. 164 bis 165°C (Zers.) erhalten.

In eine Suspension von 5 g (0,015 Mol) 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7,8-dion (hergestellt aus dem Salz) in 150 ml Methanol wird unter Rühren in starkem Strom Methylmercaptan eingeleitet. Das orange gefärbte Chinon geht rasch in Lösung. Es wird eine hellgelbe Lösung erhalten, die eingedampft wird. Es werden 5,5 g eines Rückstands erhalten, der aus einem Gemisch der Hydrobromide von 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-6-Methylthio-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin und 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-Dihydroxy-9-methylthio-1H-3-benzazepin besteht. Das
25 9-Isomer kann durch Auflösen des Rückstandes in Methanol und Verdünnen der Lösung mit Ethylacetat bis zum Trübungspunkt unmittelbar auskristallisiert werden. Es werden 2,2 g eines Produkts erhalten, das noch geringe Mengen des 6-Isomers enthält. Eine völlige Trennung wird durch Chromatographie an Kieselgel erreicht. Zu diesem Zweck werden
30 3,3 g des Gemisches der Isomeren in 3,2 ml Methanol gelöst und mit Chloroform auf 80 ml verdünnt. Diese Lösung wird auf eine mit 100 g Kieselgel gefüllte Säule mit den Abmessungen 4,5×15 cm gegeben und mit einem linearen Gradienten von Chloroform mit ansteigender Konzentration von
35 Methanol (1000 ml, 5% bis 20% Methanol) eluiert. Zunächst wird das 6-Isomer isoliert, sodann ein Gemisch der 6- und 9-Isomeren, und hierauf das 9-Isomer. Die Fraktionen mit dem reinen 6-Isomer werden vereinigt und eingedampft. Es werden 1,4 g eines Rückstands erhalten, der aus einem
40 Gemisch von Ethanol und Ethylacetat umkristallisiert wird. Ausbeute 0,64 g (0,0017 Mol; 11% d.Th.) vom F. 258°C (Zers.).

Die Fraktionen mit dem reinen 9-Isomer werden ebenfalls vereinigt und eingedampft. Der Rückstand wird mit den 2,2 g des durch unmittelbare Kristallisation erhaltenen Produkts vereinigt. Nach Umkristallisation aus einem Gemisch von Methanol und Ethylacetat werden 1,25 g (0,0034 Mol; 22% d.Th.) reines 9-Isomer vom F. 270°C (Zers.) erhalten.

Beispiel 2

55 3,7 g (0,0145 Mol) 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin werden in 25 ml Aceton aufgeschlämmt und mit 0,07 g (0,016 Mol; 10% Überschuss) Ethylenoxid versetzt. Das Gemisch wird in eine Druckflasche gegeben und 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten auf 60 bis 80°C erwärmt, sodann abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft. Es werden 4,5 g eines kristallinen Feststoffs erhalten. Dieser Feststoff wird in Ethylacetat aufgenommen, durch Zusatz von Diethylether ausgefällt und in Ethanol mittels einer Lösung von Chlorwasserstoff in Diethylether in das Hydrochlorid überführt. Das Hydrochlorid wird durch Zusatz von Diethylether ausgefällt. Nach dem

Abfiltrieren und Trocknen werden 3,0 g (60% d.Th.) 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-3-(β -hydroxyethyl)-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin-hydrochlorid erhalten. Nach Umkristallisation aus einem Gemisch von Ethanol und Diethylether werden 1,9 g (38% d.Th.) der Verbindung vom F. 136 bis 137°C erhalten.

1,5 g der so erhaltenen β -Hydroxyethylverbindung werden gemäss Beispiel 1 mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon in Methanol umgesetzt. Es wird das 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-3-(β -hydroxyethyl)-1H-3-benzazepin-7,8-dionhydrobromid erhalten. 1 g dieser Verbindung wird gemäss Beispiel 1 mit Methylmercaptan in Methanol zum 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-3-(β -hydroxyethyl)-6-methylthio-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin-hydrobromid umgesetzt.

Beispiel 3

Ein Gemisch von 25 g (0,0874 Mol) 2-Methoxy-2-(m-trifluormethylphenyl)-ethylbromid und 75 ml 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylamin werden 2 Stunden unter Rühren und unter Stickstoff als Schutzgas auf 90 bis 95°C erhitzt. Nach dem Abkühlen kristallisiert das 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylamin-hydrobromid aus. Das Produkt wird abfiltriert. Ausbeute 21,3 g. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck fraktionierend destilliert. Die bei 207 bis 232°C (1,3 bis 2,0 Torr) siedende Fraktion wird aufgefangen und in Diethylether in das Hydrochlorid überführt. Das so erhaltene Hydrochlorid wird aus einem Gemisch von Acetonitril und Diethylether umkristallisiert. Es werden 14,5 g (40% d.Th.) N-[2-Methoxy-2-(m-trifluormethylphenyl)-ethyl]-N-2-(3',4'-dimethoxyphenyl)-ethylamin-hydrochlorid vom F. 157 bis 160°C erhalten.

Eine 1,0-g-Probe (0,00238 Mol) dieser Verbindung wird in 20 ml 48%ige Bromwasserstoffsäure eingetragen. Das Gemisch wird 1 Stunde unter Rühren und unter Stickstoff als Schutzgas unter Rückfluss erhitzt. Danach wird die Lösung abgekühlt, unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Diethylether digeriert. Es werden 1,0 g eines kristallinen Feststoffs erhalten. Ausbeute 89% der Theorie. Das Produkt wird aus einem Gemisch von Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Es wird das 1-(m-Trifluormethylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin-hydrobromid vom F. 153°C erhalten. Die Verbindung bildet ein Glas.

1 g der Base werden mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon in Methanol zum Dion umgesetzt. Ausbeute 0,5 g. Die so erhaltene Verbindung wird mit Methylmercaptan zum 1-(m-Trifluormethylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-6-methylthio-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin-hydrobromid umgesetzt.

Beispiel 4

4,84 g (0,115 Mol) 57%iges Natriumhydrid werden mit Hexan gewaschen und sodann mit 70 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid 2 Stunden unter Argon als Schutzgas auf 65 bis 70°C verrührt. Hierauf wird das Gemisch mit 70 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran verdünnt, sodann auf -5°C abgekühlt und innerhalb 3 Minuten mit einer Lösung von 23,5 g (0,115 Mol) Trimethylsulfoniumjodid in 100 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid versetzt. Nach 1minütigem Rühren werden 11,5 g (0,0926 Mol) o-Tolualdehyd in mässiger Geschwindigkeit eingetragen, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 0 bis -5°C eingestellt wird. Das Gemisch wird 5 Minuten bei 0°C und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt, sodann mit 500 ml Eiswasser verdünnt und 3mal mit Diethylether extrahiert. Die Etherlösung wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird unter vermindertem Druck (0,25 bis 0,5 Torr) destilliert.

Es werden 10,25 g (83% d.Th.) o-Methylstyroloxid als helle Flüssigkeit vom Kp. 35 bis 38°C erhalten.

Ein Gemisch von 13,6 g (0,0753 Mol) Homoveratrylamin und 10,1 g (0,0753 Mol) o-Methylstyroloxid wird 16 Stunden unter Argon als Schutzgas auf 100°C erhitzt und gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch mit Benzol und Hexan verdünnt und im Eisbad abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert und aus einem Gemisch von Benzol und Hexan umkristallisiert. Es werden 8,6 g (36% d.Th.) 2-Methyl- α -[N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-aminomethyl]-benzylalkohol vom F. 91 bis 94°C erhalten.

Ein Gemisch von 8,5 g (0,0269 Mol) 2-methyl- α -[N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-aminomethyl]-benzylalkohol in 58 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure wird 2 Stunden unter Argon als Schutzgas unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das entstandene Produkt abfiltriert und einmal aus einem Gemisch von Ethanol und Ethylacetat umkristallisiert. Es werden 6,7 g (69% d.Th.) 1-(2-Methylphenyl)-7,8-dihydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrobromid als 20 Halbhydrat vom F. 232 bis 233°C erhalten.

5 g der erhaltenen Verbindung werden gemäss Beispiel 1 mit 1,4-Benzochinon oxidiert. Es wird das 1-(2-Methylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7,8-dion erhalten. 2 g dieser Verbindung werden mit Methylmercaptan in Methanol zum 1-(2-Methylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-6-methylthio-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin-hydrobromid umgesetzt.

Bei Verwendung von m-Methylstyroloxid wird die entsprechende 7,8-Dihydroxyverbindung vom F. 108 bis 110°C, sodann das 7,8-Dion und schliesslich das 1-(3-Methylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-6-methylthio-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin-hydrobromid erhalten.

Unter Verwendung von m-Methoxystyroloxid wird die 7,8-Dihydroxy-m-hydroxyphenylverbindung (F. des Hydrobromids 285°C), sodann das 7,8-Dion und schliesslich das 1-(3-Hydroxyphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-6-methylthio-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin erhalten.

Unter Verwendung von p-Chlorstyroloxid wird die entsprechende 7,8-Dihydroxy-p-chlorphenylverbindung vom F. 156 bis 164°C, sodann das 7,8-Dion und schliesslich das 1-(p-Chlorphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-6-methylthio-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin-hydrobromid erhalten.

Unter Verwendung von p-Trifluormethylstyroloxid wird die entsprechende 7,8-Dihydroxy-p-trifluormethylphenylverbindung, sodann das Dion und schliesslich das 1-(p-Trifluormethylphenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-6-methylthio-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin-hydrobromid erhalten.

Beispiel 5

50 Eine Aufschlämmung von 3,3 g (0,019 Mol) 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin in 40 ml wasserfreiem Aceton wird mit 4,0 g wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt. Das Gemisch wird unter Stickstoff gerührt, mit einer geringen Menge Ascorbinsäure als Antioxidationsmittel versetzt, sodann auf 0°C abgekühlt und mit 1,57 g (0,0129 Mol) Allylbromid versetzt. Das Gemisch wird 2 bis 3 Stunden in der Kälte gerührt, sodann auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 12 Stunden gerührt. Hierauf wird das Gemisch 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt und sodann abgekühlt, in Wasser gegossen und 3mal mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatextrakte werden vereinigt und eingedampft. Es werden 2,7 g (71% Rohausbeute) eines Feststoffs erhalten. Der Feststoff wird in siedendem Ether aufgenommen, und die erhaltene Lösung wird mehrere Stunden stehengelassen. Danach wird die Lösung von einer geringen Menge einer Ausfällung abfiltriert. Das Filtrat wird mit einer Etherlösung von Chlorwasserstoff versetzt und das ausgefallte Hydrochlorid abfiltriert und getrocknet. Es werden

2,0 g eines amorphen, jedoch nicht hygroskopischen Feststoffs erhalten. Der Feststoff wird mit heissem Ethylacetat digeriert und sodann aus einem Gemisch von Ethanol und Ethylacetat umkristallisiert. Es werden 0,85 g kristallines 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-3-allyl-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin-hydrochlorid vom F. 232 bis 234°C (Zers.) erhalten.

Diese Verbindung wird mit Chinon zum entsprechenden 7,8-Dion umgesetzt. Nach Umsetzung dieser Verbindung mit Methylmercaptan in Methanol wird das 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-3-allyl-6-methylthio-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin erhalten.

Bei Verwendung der 3-Methyl-, 3-Butyl- (F. des Hydrobromids 231 bis 234°C), und der 3-Benzylverbindung wird das 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-6-methylthio-, 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-3-butyl-6-methylthio- und das

1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-3-benzyl-6-methylthio-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin erhalten. Bei Verwendung von Phenethylbromid wird die entsprechende 3-Phenylethyl-6-methylthioverbindung erhalten.

Beispiel 6

5 g 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-6-methylthio-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin werden gemäss Beispiel 1 bei Raumtemperatur mit 2,3-Dichlor-4,5-dicyano-1,4-benzochinon in Methanol oxidiert. Es werden 1 g 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-6-methylthio-1H-3-benzazepin-7,8-dion erhalten, das mit methylmercaptan in Methanol zum 1-Phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-6,9-dimethylthio-7,8-dihydroxy-1H-3-benzazepin umgesetzt wird.