



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 257 426 A5

4(51) C 07 D 281/10

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

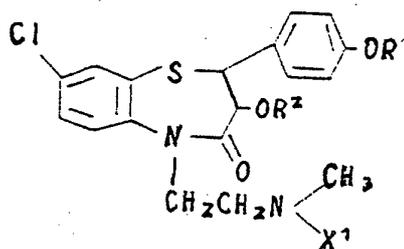
(21)	AP C 07 D / 299 117 3	(22)	06.01.87	(44)	15.06.88
(31)	1845/86	(32)	07.01.86	(33)	JP

(71) siehe (73)
 (72) Inoue, Hirozumi; Ohtsuka, Hisao, JP
 (73) Tanabe Seiyaku Co. Ltd., Osaka-shi, JP
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 1,5-Benzothiazepin-Derivaten

(55) Verfahren, 1,5-Benzothiazepin-Derivate, Salze, Arzneistoffe, blutdrucksenkende Wirkung, coronargefäßerweiternde Wirkung, cerebralfgefäßerweiternde Wirkung, Thrombozytenaggregationshemmer

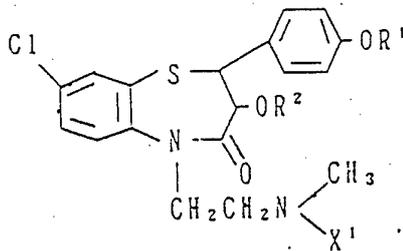
(57) Verfahren zur Herstellung von 1,5-Benzothiazepin-Derivaten mit blutdrucksenkender und coronar- und cerebralfgefäßerweiternder Wirkung sowie Hemmung der Aggregation der Thrombozyten der allgemeinen Formel (I), in der R¹ einen niederen Alkylrest, R² ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkanoylrest und X¹ ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest bedeuten, und ihren Salzen. Formel (I)



(I)

Erfindungsanspruch:

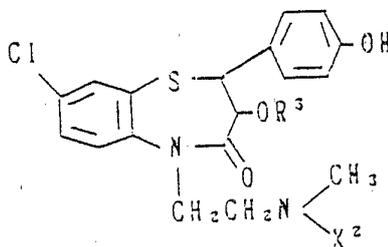
1. Verfahren zur Herstellung von 1,5-Benzothiazepin-Derivaten der allgemeinen Formel,



(I)

in der R¹ einen niederen Alkylrest, R² ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkanoylrest und X¹ ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest bedeuten, und deren Salzen, **gekennzeichnet dadurch**, daß man

- i) eine Verbindung der allgemeinen Formel,



(II)

in der R³ ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkanoylrest und X² ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder eine Amino-Schutzgruppe bedeutet, alkyliert,

ii) wenn der Rest X² eine Schutzgruppe bedeutet, diese Schutzgruppe abspaltet,

iii) wenn der Rest R³ einen niederen Alkanoylrest bedeutet, gegebenenfalls diesen Rest abspaltet und

iv) gegebenenfalls das erhaltene Produkt durch Umsetzung mit einer Säure in das Salz überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Alkylierung mit einem niederen Alkanol bei 0 bis 40°C in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Alkylierung mit einem niederen Alkylsulfat, niederen Alkylsulfonat oder niederen Alkylhalogenid bei einer Temperatur von 0°C bis zur Rückflußtemperatur in Gegenwart einer Base und in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Alkylierung mit einer quartären niederen Alkylammoniumverbindung, einer niederen Alkylsulfonium- oder -sulfoxoniumverbindung oder einer niederen Alkylselenoniumverbindung bei einer Temperatur von 10°C bis zur Rückflußtemperatur durchgeführt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Alkylierung mit einem niederen Diazoalkan bei 0 bis 40°C, vorzugsweise bei 20 bis 30°C, in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der Arzneimittel mit blutdrucksenkender Wirkung und cerebralfäß- und herzkranzgefäßweiternder Wirkung sowie die Thrombozyten-Aggregation hemmender Wirkung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus der US-PS 3562257 sind Benzothiazepin-Derivate bekannt, einschließlich 7-Chlor-1,5-benzothiazepin-Derivate, wie 2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy(oder -acetoxy)-5-[2-(dimethylamino)-äthyl]-7-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4-(5H)-on. Diese Benzothiazepin-Derivate sind Antidepressiva, Tranquillizer und/oder sie haben herzkranzgefäßweiternde Wirkung.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, neue Arzneistoffe bereitzustellen, die blutdrucksenkende Wirkung und cerebralgefäß- und herzkranzgefäßweiternde Wirkung haben, sowie solche Arzneistoffe bereitzustellen, die die Thrombozyten-Aggregation hemmen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Arzneistoffe bereitzustellen, die blutdrucksenkende Wirkung und cerebralgefäß- und herzkranzgefäßweiternde Wirkung haben und die die Thrombozyten-Aggregation hemmen. Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von 1,5-Benzothiazepin-Derivaten der allgemeinen Formel I,



in der R¹ einen niederen Alkylrest, R² ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkanoylrest und X¹ ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest bedeutet, und ihren Salzen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II,

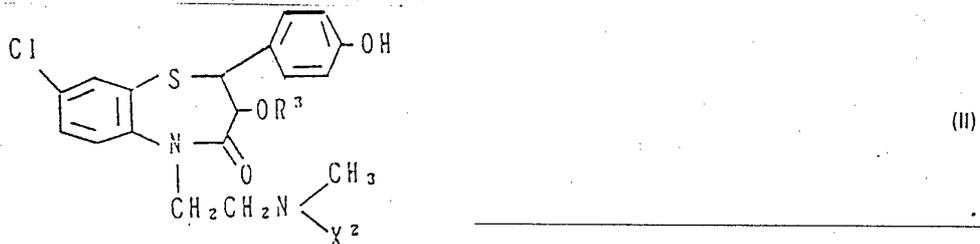


in der R³ ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkanoylrest und X² ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder eine Amino-Schutzgruppe darstellt, alkyliert, wenn X² eine Amino-Schutzgruppe ist, diese Schutzgruppe abspaltet, wenn R³ einen niederen Alkanoylrest bedeutet, gegebenenfalls diesen Rest abspaltet und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein Salz überführt. Die Alkylierung wird vorzugsweise durch Umsetzung mit einem niederen aliphatischen Alkohol bei Temperaturen von 0 bis 40°C in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels durchgeführt. Vorzugsweise wird als Alkylierungsmittel ein niederes Alkylsulfat, ein niederes Alkylsulfonat oder ein niederes Alkylhalogenid verwendet und die Alkylierung bei Temperaturen zwischen 0°C und der Rückflußtemperatur durchgeführt. Die Umsetzung wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base und in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Vorzugsweise wird die Alkylierung mit einer quartären Nieder-alkylammoniumverbindung, einer Nieder-alkyl-sulfonium- oder Sulfoxoniumverbindung oder einer Nieder-alkyl-selenoniumverbindung bei Temperaturen zwischen 10°C und der Rückflußtemperatur durchgeführt. Die Alkylierung kann auch vorzugsweise mit einem niederen Diazoalken bei Temperaturen von 0 bis 40°C, insbesondere 20 bis 30°C, in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt werden.

Im Vergleich zu den bekannten Verbindungen haben die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X¹ einen niederen Alkylrest bedeutet, eine stärkere blutdrucksenkende und cerebral- oder herzkranzgefäßweiternde Wirkung. Sie eignen sich daher besser zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Hochdruck, cerebralen Erkrankungen, wie cerebralen Gefäßspasmen oder Hirninfarkt, ferner zur Behandlung von Herzerkrankungen, wie Angina pectoris, Arrhythmie oder Myocardinfarkt. Andererseits zeigen erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X¹ ein Wasserstoffatom bedeutet, Hemmung bei der Thrombozyten-Aggregation. Sie eignen sich daher zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thrombotischen Erkrankungen, wie Hirninfarkt, vorübergehender cerebraler Ischämie, Koronarthrombosen (Myocardinfarkt), Lungenembolie, Embolie der peripheren Gefäße, Thromboangiitis und/oder anderen Thrombosen, wie sie z. B. nach Austausch der Herzklappen auftreten können.

Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel folgendermaßen hergestellt werden:

i) Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel II,



in der R^3 ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkanoylrest und X^2 ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder eine Amino-Schutzgruppe bedeutet.

ii) Wenn der Rest X^2 eine Amino-Schutzgruppe bedeutet, wird diese Schutzgruppe abgespalten.

iii) Wenn der Rest R^3 einen niederen Alkanoylrest bedeutet, kann er gegebenenfalls abgespalten werden und

iv) gegebenenfalls kann das erhaltene Produkt in ein Salz überführt werden.

Im erfindungsgemäßen Verfahren können die verschiedensten Amino-Schutzgruppen verwendet werden. Spezielle Beispiele für diese Gruppen sind unsubstituierte oder substituierte Benzoyloxycarbonylgruppen, wie die Benzoyloxycarbonyl- oder p-Methoxybenzoyloxycarbonylgruppe, unsubstituierte oder substituierte niedere Alkoxy-carbonylgruppen, wie die tert.-Butoxycarbonyl-, β , β , β -Trichloräthoxycarbonyl- oder Jodäthoxycarbonylgruppe, und unsubstituierte oder substituierte Phenyl-nieder-Alkylgruppen, wie die Benzyl-, p-Methoxybenzyl- oder 3,4-Dimethoxybenzylgruppe.

Die Alkylierung kann erfindungsgemäß mit einem niederen Alkylierungsmittel durchgeführt werden. Beispiele für niedere Alkylierungsmittel sind niedere aliphatische Alkohole, niedere Alkylsulfate, wie Dimethylsulfat, niedere Alkylester von Alkyl- oder Arylsulfonaten, wie Toluolsulfonsäuremethylester, Methansulfonsäuremethylester und 2-Oxo-1,3-propandisulfonsäuredimethylester, niedere Alkylhalogenide, wie Methyljodid und Methylbromid, quartäre Nieder-Alkyl-Ammoniumverbindungen, wie Trimethylphenylammoniumhydroxid, niedere Alkylsulfonium- oder -sulfoxoniumverbindungen, wie Trimethylsulfoniumhydroxid und Trimethylsulfoxoniumjodid, niedere Alkylselenoniumverbindungen, wie Trimethylselenoniumhydroxid, und niedere Diazoalkane, wie Diazomethan.

Bei Verwendung von niederen aliphatischen Alkoholen als Alkylierungsmittel wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels durchgeführt. Spezielle Beispiele für wasserabspaltende Mittel sind Dicyclohexylcarbodiimid oder ein Gemisch aus Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurediäthylester. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei Temperaturen von 0 bis 40°C durchgeführt.

Bei Verwendung von niederen Alkylsulfaten, niederen Alkylestern von Alkyl- oder Arylsulfonaten oder niederen Alkylhalogeniden als Alkylierungsmittel wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer Base durchgeführt. Beispiele für geeignete Basen sind anorganische Basen, wie Alkalimetalloxide, -carbonate, -bicarbonate, -hydride oder -alkoxide, und organische Basen, wie Äthyl-diisopropylamin. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0°C unter Rückflusstemperaturen, insbesondere bei Temperaturen von 10 bis 40°C in einem inerten Lösungsmittel, wie Aceton, Azetonitril, Methanol, Benzol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid, durchgeführt. Vorzugsweise wird die Umsetzung auch in Gegenwart eines Phasentransfer-Katalysators, wie Tetrabutylammoniumfluorid, durchgeführt.

Bei Verwendung von quartären Nieder-alkylammoniumverbindungen, Nieder-alkylsulfonium- oder -sulfoxoniumverbindungen oder Nieder-alkylselenoniumverbindungen als Alkylierungsmittel wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10°C und der Rückflusstemperatur, insbesondere bei Temperaturen von etwa 50 bis 100°C entweder in einem inerten Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind Toluol, Dioxan, Methanol, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

Bei Verwendung eines niederen Diazolalkans als Alkylierungsmittel wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen von 0 bis 40°C, insbesondere 20 bis 30°C, in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind Dioxan, Tetrahydrofuran, Methanol und deren Gemische. Wenn der Rest R^3 der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II ein niederer Alkanoylrest ist, wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart von Fluoborsäure oder Kieselgel durchgeführt.

Bei der Durchführung der Alkylierungsreaktion ist es besonders bevorzugt, wenn ein niederes Alkylsulfat, ein niederes Alkylsulfonat oder ein niederes Alkylhalogenid als Alkylierungsmittel verwendet wird, wenn der Rest X^2 der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II ein Wasserstoffatom und R^3 einen niederen Alkanoylrest bedeutet. Wenn dagegen sowohl der Rest X^2 als auch der Rest R^3 der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II ein Wasserstoffatom ist, wird vorzugsweise eine quartäre Nieder-alkylammoniumverbindung, eine Nieder-alkylsulfonium- oder -sulfoxoniumverbindung oder eine Nieder-alkylselenoniumverbindung oder ein Nieder-diazoalkan als Alkylierungsmittel verwendet.

Wenn der Rest X^2 des erhaltenen Produkts eine Amino-Schutzgruppe darstellt, wird diese Schutzgruppe in üblicher Weise abgespalten. Beispielsweise kann eine unsubstituierte oder substituierte Benzoyloxycarbonylgruppe oder eine unsubstituierte Nieder-alkoxy-carbonylgruppe durch Behandlung mit einer Säure, wie Bromwasserstoff, Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure in einem Lösungsmittel abgespalten werden. Wenn die Schutzgruppe eine substituierte Nieder-alkoxy-carbonylgruppe bedeutet, kann diese Gruppe durch Behandlung mit Zink in einem Lösungsmittel abgespalten werden. Wenn die Schutzgruppe eine unsubstituierte oder substituierte Phenyl-nieder-alkylgruppe bedeutet, kann diese Gruppe abgespalten werden, indem man sie zunächst durch eine andere Schutzgruppe, z. B. eine Benzoyloxycarbonylgruppe, ersetzt, die leicht mit einer Säure abspaltbar ist, und sodann die letztgenannte Gruppe auf die vorstehend geschilderte Weise abspaltet. Die Substitution der unsubstituierten oder substituierten Phenyl-nieder-alkylgruppe durch eine Benzoyloxycarbonylgruppe wird vorzugsweise durch Behandlung des Produkts, d. h. der Verbindung, deren Iminogruppe durch die unsubstituierte oder substituierte Phenyl-nieder-alkylgruppe geschützt ist, mit einem Benzoyloxycarbonylhalogenid, wie Benzoyloxycarbonylchlorid, bei Temperaturen von 50 bis 130°C in einem Lösungsmittel durchgeführt werden.

Wenn der Rest R^3 ein niederer Alkanoylrest ist, kann die Schutzgruppe und der niedere Alkanoylrest gleichzeitig abgespalten werden. Die Schutzgruppe kann aber auch ohne Abspaltung des niederen Alkanoylrestes abgespalten werden. Diese Umsetzungen lassen sich durch Änderung der Reaktionsbedingungen, z. B. die Menge der Reagentien, die Reaktionszeit und/oder das Lösungsmittel steuern.

Gegebenenfalls können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Behandlung mit einer Säure in die entsprechenden Salze überführt werden. Beispiele für die zur Salzbildung verwendbaren Säuren sind anorganische Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Perchlorsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, sowie organische Säuren, wie Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure und Methansulfonsäure.

Da die vorstehend beschriebenen Reaktionen ohne Razemisierung verlaufen, können bei Verwendung eines optisch aktiven Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel II die Verbindungen der allgemeinen Formel I in optisch aktiver Form erhalten werden.

Beisp. Nr.	Verbindung (I) R ²	optische Aktivität	Eigenschaften
3	-COCH ₃	cis-(+)	Maleat (umkristallisiert aus Äthanol-Diäthyläther) F. 158–160°C [α] _D ²⁰ +75,4°C (C = 1,0, Methanol)
4	-COCH ₃	cis(-)	Hydrochlorid F. 128–132°C (Zers.) [α] _D ²⁰ -93,3°C (C = 0,872, Äthanol)

Beispiel 5

210 mg (+)-cis-2-(4-Hydroxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(N-methyl-amino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on, 250 mg Kaliumcarbonat und 140 mg Dimethylsulfat werden in 5 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann werden unlösliche Substanzen abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel Benzol/Äthylacetat 4:1) gereinigt. Das Eluat wird eingedampft, durch Umsetzung mit Maleinsäure in das Maleat überführt und aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther umkristallisiert. Ausbeute 212 mg (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-maleat.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Produkts sind mit denen des Produkts von Beispiel 3 identisch.

Beispiel 6

(a) (-)-cis-2-(4-Hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(N-benzyl-N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on wird auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise zum (-)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(N-benzyl-N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on umgesetzt. Mit Perchlorsäure wird das Perchlorat hergestellt, das nach Umkristallisation aus Äthanol bei 161 bis 163°C unter Zersetzung schmilzt.

[α]_D²⁰ -76,4°C (C = 0,589, Methanol)

(b) 4,3 g des in Stufe (a) erhaltenen Produkts werden in 50 ml Benzol aufgelöst und unter Rückfluß erhitzt. Innerhalb 15 Minuten wird eine Lösung von 4,55 g Benzyloxycarbonylchlorid in 10 ml Benzol eingetropfelt. Das Gemisch wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand wird mit 30 ml Äthanol und 50 ml 5%iger Natronlauge versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es werden 4,76 g (-)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(N-benzyloxycarbonyl-N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on erhalten.

IR_{max}^{CHCl₃} (cm⁻¹): 3510, 1695, 1660

[α]_D²⁰ -133,3°C (C = 0,582, Methanol)

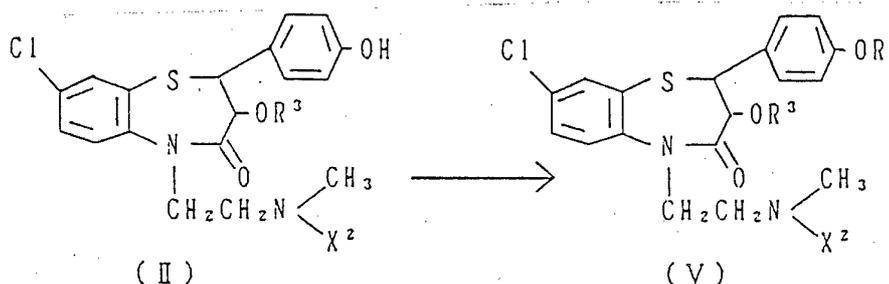
(c) 1,07 g des in Stufe (b) erhaltenen Produkts werden in 2 ml Benzol gelöst und mit 1,7 ml einer 25%igen Lösung von Bromwasserstoff in Essigsäure versetzt. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Sodann wird Diäthyläther zugegeben und die Fällung abfiltriert und mit Diäthyläther gewaschen. Die Fällung wird hierauf mit Wasser und Benzol versetzt und das Gemisch mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht. Die Benzollösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther versetzt. Die entstandene Fällung wird abfiltriert und aus einem Gemisch von Äthylacetat und n-Hexan umkristallisiert. Ausbeute 0,47 g (-)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-(5H)-on vom F. 142 bis 145°C.

[α]_D²⁰ -147,7°C (C = 0,814, Chloroform)

Das Fumarat schmilzt nach Umkristallisation aus Äthanol bei 164 bis 167°C unter Zersetzung.

Beispiele 7 bis 9

(a) Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 6 (a) zu den nachstehend in Tabelle II aufgeführten Verbindungen umgesetzt.

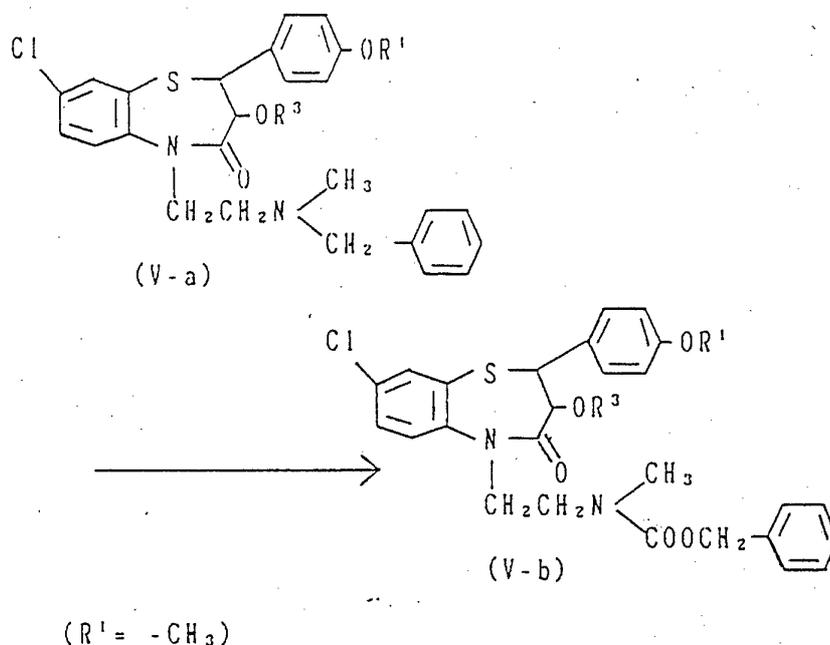
Tabelle II

(R¹ = -CH₃, X² = -CH₂C₆H₅)

Beisp. Nr.	Verbindung V $\overline{R^2}$	optische Aktivität	Eigenschaften
7	-H	cis-(+)	Perchlorat (umkristallisiert aus Äthanol) F. 161–163 °C (Zers.) $[\alpha]_D^{20} +76,5^\circ\text{C}$ (C = 0,446, Methanol)
8	-COCH ₃	cis-(-)	Oxalat (umkristallisiert aus Äthanol) F. 192–194 °C (Zers.) $[\alpha]_D^{20} -96,5^\circ\text{C}$ (C = 1,0, Dimethylformamid)
9	-COCH ₃	cis-(+)	Oxalat (umkristallisiert aus Äthanol) F. 191–194 °C (Zers.) $[\alpha]_D^{20} +96,8^\circ\text{C}$ (C = 0,73, Dimethylformamid)

(b) Die Produkte der Formel V werden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 6 (b) zu den nachstehend in Tabelle III aufgeführten Verbindungen umgesetzt.

Tabelle III

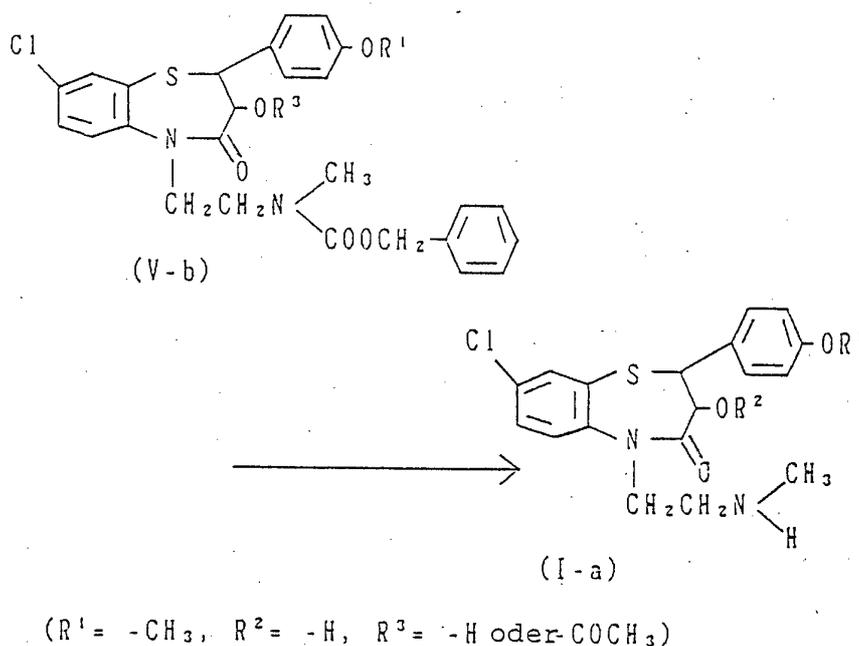


Beisp. Nr.	Verbindung V-b $\overline{R^3}$	optische Aktivität	Eigenschaften
7	-H	cis-(+)	$[\alpha]_D^{20} +132,6^\circ\text{C}$ (C = 0,50, Methanol)
8	-COCH ₃ ^{*)}	cis-(-)	$IR_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (cm ⁻¹): 1740, 1685 $[\alpha]_D^{20} -115,4^\circ\text{C}$ (C = 1,0, Methanol)
9	-COCH ₃ ^{*)}	cis-(+)	$[\alpha]_D^{20} +115,5^\circ\text{C}$ (C = 1,0, Methanol)

Anm.: *) Nach der Umsetzung wird der Rückstand nicht mit einem Gemisch aus Äthanol und Natronlauge behandelt.

(c) die Produkte (V-b) werden auf die gleiche Weise wie in Beispiel 6 (c) zu den nachstehend in Tabelle IV aufgeführten Verbindungen umgesetzt.

Tabelle IV



Beisp. Nr.	Verbindung (I-a) optische Aktivität	Eigenschaften
7	cis-(+)	Hydrochlorid 0,5 Hydrat (umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther) F. 137–140°C [α] _D ²⁰ +83,4°C (C = 0,415, Methanol)
8	cis-(-)	identisch mit dem Produkt von Beispiel 6 (c)
9	cis-(+)	identisch mit dem Produkt von Beispiel 7 (c)

Beispiel 10

(a) 450 mg (-)-cis-2-(4-Hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(N-benzyl-N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on werden in 20 ml Toluol gelöst und bei 80°C mit einer Lösung von 490 mg Benzoyloxycarbonylchlorid in 10 ml Toluol versetzt. Das Gemisch wird 5 Stunden bei 80°C gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit 10 ml 5%iger Natronlauge und 10 ml Methanol versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Gemisch mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Als Laufmittel wird ein Gemisch aus Chloroform und Methanol (9:1) verwendet. Es werden 410 mg (-)-cis-2-(4-Hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(N-benzoyloxycarbonyl-N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on erhalten.

(b) Ein Gemisch von 410 mg des in Stufe (a) erhaltenen Produkts, 340 mg Kaliumcarbonat, 170 mg Methyljodid und 10 ml Methanol wird 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch eingedampft und der Rückstand in Äthylacetat aufgenommen. Die Lösung wird mit 10%iger Natronlauge und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausbeute 315 mg (-)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(N-benzoyloxycarbonyl-N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieses Produkts sind identisch mit dem Produkt von Beispiel 6 (b).

(c) Das in Stufe (b) erhaltene Produkt wird auf die in Beispiel 6 (c) beschriebene Weise zum (-)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on umgesetzt.

Beispiel 11

(a) (-)-cis-2-(4-Hydroxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(N-benzyl-N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on wird auf die in Beispiel 8 (b) beschriebene Weise zum (-)-cis-2-(4-Hydroxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(N-benzoyloxycarbonyl-N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on umgesetzt.

[α]_D²⁰ -106,0°C (C = 0,50, Chloroform)

(b) Das in Stufe (a) erhaltene Produkt wird auf die in Beispiel 10 (b) beschriebene Weise zum (-)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(N-benzoyloxycarbonyl-N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on umgesetzt.

(c) 37,5 g des in Stufe (b) erhaltenen Produkts und 75 ml einer 25%igen Lösung von Bromwasserstoff in Essigsäure sowie 95 ml Dichlormethan werden unter Eiskühlung miteinander vermischt. Das Gemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird Dichlormethan abdestilliert und der Rückstand mit Diäthyläther versetzt. Die entstandene

Fällung wird mit Diäthyläther gewaschen. Danach wird die Fällung in Wasser gelöst. Die Lösung wird mit Kaliumcarbonat neutralisiert und mit Diäthyläther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Umsetzung mit Oxalsäure in das Oxalat überführt, das aus Methanol umkristallisiert wird. Ausbeute 18,7 g (-)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-oxalat vom F. 174 bis 176°C.

$[\alpha]_D^{20} -74,2^\circ\text{C}$ (C = 0,814, Methanol)

Beispiel 12

Eine Lösung von Natriummethylat, hergestellt aus 46 mg Natrium und 4,5 ml Methanol, wird mit 645 mg Trimethylammoniumtosylat versetzt. Das Gemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unlösliche Substanzen werden abfiltriert und das Filtrat wird zu einer Lösung von 570 mg (-)-cis-2-(4-Hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on in 20 ml Toluol gegeben. Danach wird das Methanol abdestilliert und die Lösung 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Gemisch eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Chloroform:Äthanol = 95:5). Das Produkt wird aus einem Gemisch von Äthylacetat und n-Hexan umkristallisiert. Ausbeute 275 mg (-)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieses Produkts sind identisch mit dem gemäß Beispiel 6 (c) hergestellten Produkt.

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Präparat 1

(a) Ein Gemisch von (\pm)-trans-3-(4-Benzyloxyphenyl)-glycid-säuremethylester und 5-Chlor-2-aminothiophenol wird 16 Stunden auf 160°C erhitzt. Sodann wird die Reaktionslösung mit (S)-N-(2-Naphthalinsulfonyl)-pyrrolidin-2-carbonylchlorid und Pyridin versetzt. Das Gemisch wird gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Produkt durch Chromatographie an Kieselgel (Lösungsmittel Benzol:Äthylacetat = 4:1) in das (+)-Isomer und das (-)-Isomer getrennt. Nach der Trennung werden die Isomeren jeweils mit Kaliumcarbonat, Wasser und Methanol versetzt, und das Gemisch wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Produkte werden aus Äthylacetat umkristallisiert. Es werden die (+)- und (-)-Isomeren von cis-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on $\frac{1}{5}$ Äthylacetat erhalten.

(+)-Isomer $\frac{1}{5}$ Äthylacetat:

$[\alpha]_D^{20} -74,2^\circ\text{C}$ (C = 1,00, Dimethylformamid)

(-)-Isomer $\frac{1}{5}$ Äthylacetat:

$[\alpha]_D^{20} -75,0^\circ\text{C}$ (C = 1,00, Dimethylformamid)

(b) Ein Gemisch von (+)-cis-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on, 2(N-Benzyl-N-methylamino)-äthylchlorid-hydrochlorid, Kaliumcarbonat, Aceton, Äthylacetat und Wasser wird unter Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Umsetzung werden unlösliche Substanzen abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird durch Umsetzung mit Oxalsäure in das Oxalat überführt, das aus einem Gemisch von Methanol und Diäthyläther umkristallisiert wird. Es wird das (+)-cis-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(N-benzyl-N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-oxalat vom F. 108 bis 115°C erhalten.

$[\alpha]_D^{20} +85,8^\circ\text{C}$ (C = 1,00, Methanol)

(c) Das Produkt von Stufe (b) in Form der freien Base wird in Pyridin gelöst und mit einer Lösung von Acetylchlorid in Dichlormethan versetzt. Das Gemisch wird gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Gemisch eingedampft und der Rückstand in Äthylacetat gelöst. Die Lösung wird mit Wasser, 5%iger wäßriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Sodann wird die Lösung getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in das Oxalat überführt und aus einem Gemisch von Methanol und Diäthyläther umkristallisiert. Es wird das (+)-cis-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(N-benzyl-N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-oxalat vom F. 173 bis 175°C erhalten.

$[\alpha]_D^{20} +78,4^\circ\text{C}$ (C = 1,00, Methanol)

(-)-cis Isomer-oxalat, F. 172 bis 175°C

(d) Das in Stufe (c) erhaltene Produkt wird als freie Base in Toluol gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von Benzyloxycarbonylchlorid in Toluol versetzt. Das Gemisch wird erhitzt und gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt (Lösungsmittel Chloroform:Äthylacetat = 95:5). Das gereinigte Produkt wird aus einem Gemisch von Äthylacetat und n-Hexan umkristallisiert. Es wird das (+)-cis-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(N-benzyloxycarbonyl-N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on erhalten.

$[\alpha]_D^{20} +79,0^\circ\text{C}$ (C = 1,00, Chloroform)

(-)-Isomer,

$[\alpha]_D^{20} -79,2^\circ\text{C}$ (C = 1,00, Chloroform)

(e) Das in Stufe (d) erhaltene Produkt wird in Äthylacetat gelöst und unter Kühlung mit einer 25%igen Lösung von Bromwasserstoff in Essigsäure versetzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit Diäthyläther gewaschen und mit konzentrierter wäßriger Ammoniaklösung neutralisiert. Es wird die entsprechende freie Base erhalten, die mit Chloroform extrahiert wird. Der Chloroformextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt und das gereinigte Produkt in das Oxalat überführt. Es wird das (+)-cis-2-(4-Hydroxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-oxalat vom F. 186 bis 189°C erhalten.

$[\alpha]_D^{20} +81,2^\circ\text{C}$ (C = 0,50, Methanol)

(-)-cis-Isomer, F. 187 bis 189°C,

$[\alpha]_D^{20} -81,6^\circ\text{C}$ (C = 0,50, Methanol)

Präparat 2

(a) (+)-cis-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(N-benzyl-N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on wird auf die in Präparat 1 (d) beschriebene Weise zum (+)-cis-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(N-benzyloxycarbonyl-N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on vom F. 94 bis 96°C umgesetzt.

$[\alpha]_D^{20} +126,0^\circ\text{C}$ (C = 1,00, Chloroform)

(-)-cis-Isomer, F. 93 bis 95°C,

$[\alpha]_D^{20} - 125,6^\circ\text{C}$ (C = 1,00, Chloroform)

(b) Das Produkt von Stufe (a) wird auf die gleiche Weise wie in Präparat 1 (e) umgesetzt. Die erhaltene freie Base wird in das entsprechende 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoat umgewandelt und aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert. Man erhält das (+)-cis-2-(4-Hydroxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(N-methylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-2-(4-hydroxybenzoyl)-benzoat- $\frac{3}{2}$ hydrat vom F. 124 bis 127°C; $[\alpha]_D^{20} + 198,1^\circ\text{C}$ (C = 0,120, Methanol)

(-)-cis-Isomer 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoat $\frac{3}{2}$ hydrat, F. 124 bis 127°C; $[\alpha]_D^{20} - 197,5^\circ\text{C}$ (C = 0,120, Methanol)

Präparat 3

(a) (+)-cis-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on und 2-(N,N-Dimethylamino)-äthylchlorid-hydrochlorid werden auf die in Präparat 1 (b) beschriebene Weise umgesetzt. Man erhält das (+)-cis-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-oxalat vom F. 148 bis 151°C (Zers.).

$[\alpha]_D^{20} + 94,0^\circ\text{C}$ (C = 1,00, Methanol)

(-)-cis-Isomer-oxalat; F. 149 bis 152°C (Zers.)

$[\alpha]_D^{20} - 94,2^\circ\text{C}$ (C = 1,00, Methanol)

(b) Ein Gemisch des in Stufe (a) erhaltenen Produkts als freie Base, Essigsäureanhydrid und Pyridin wird erhitzt und gerührt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in das Oxalat überführt, das aus einem Gemisch von Methanol und Diäthyläther umkristallisiert wird. Man erhält das (+)-cis-2-(4-Benzyloxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on $\frac{1}{2}$ oxalat vom F. 168 bis 172°C (Zers.). $[\alpha]_D^{20} + 78,4^\circ\text{C}$ (C = 1,00, Methanol)

(-)-cis-Isomer $\frac{1}{2}$ oxalat; F. 168 bis 171°C (Zers.)

$[\alpha]_D^{20} - 78,8^\circ\text{C}$ (C = 1,00, Methanol)

(c) Das in Stufe (b) erhaltene Produkt wird als freie Base in Essigsäure gelöst und unter Köhlen und Rühren mit einer 25%igen Lösung von Bromwasserstoff in Essigsäure versetzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit Diäthyläther gewaschen und mit konzentrierter wäßriger Ammoniaklösung neutralisiert. Die erhaltene freie Base wird mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in das Oxalat überführt und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält das (+)-cis-2-(4-Hydroxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(N,N-dimethylamino)-äthyl]-8-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on oxalat $\cdot \text{H}_2\text{O}$ vom F. 142 bis 149°C; $[\alpha]_D^{20} + 79,2^\circ\text{C}$ (C = 0,50, Methanol)

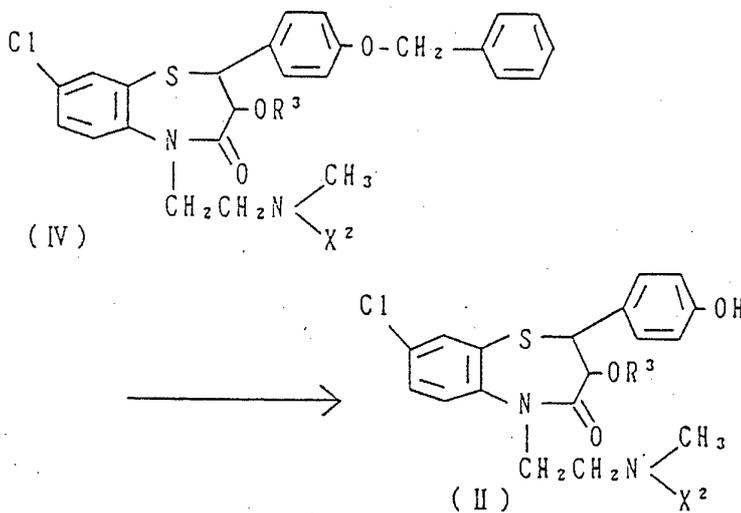
(-)-cis-Isomer-oxalat $\cdot \text{H}_2\text{O}$, F. 143 bis 149°C;

$[\alpha]_D^{20} - 78,3^\circ\text{C}$ (C = 0,50, Methanol)

Präparate 4 bis 6

Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden auf die gleiche Weise wie in Präparat 3 (c) zu den nachstehend in Tabelle V aufgeführten Verbindungen umgesetzt.

Tabelle V



Präp. Nr.	Verbindung (II) R ³ X ²	optische Aktivität	Eigenschaften
		cis-(+)	2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoat (umkristallisiert aus einem Gemisch von Aceton und Diisopropyläther), F. 165–170°C (Zers.); $[\alpha]_D^{20} + 79,8^\circ\text{C}$ (C = 1,00, Methanol)
4	-H CH ₃	cis-(-)	2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoat (umkristallisiert aus einem Gemisch von Aceton und Diisopropyläther), F. 166–170°C (Zers.); $[\alpha]_D^{20} - 80,1^\circ\text{C}$ (C = 1,00, Methanol)

Präp. Nr.	Verbindung (II)		optische Aktivität	Eigenschaften
	R ³	X ²		
			cis-(+)	Oxalat (umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther), F. 130–135 °C (Zers.); [α] _D ²⁰ +97,6 °C (C = 0,50, Methanol)
5	-H	-CH ₂ C ₆ H ₅	cis-(-)	Oxalat (umkristallisiert aus einem Gemisch von Äthanol und Diäthyläther), F. 130–135 °C (Zers.); [α] _D ²⁰ -97,5 °C (C = 0,50, Methanol)
			cis-(+)	1/2 Oxalat · H ₂ O (umkristallisiert aus einem Gemisch von Aceton und Diäthyläther). F. 103–113 °C (Zers.); [α] _D ²⁰ +78,4 °C (C = 1,00, Methanol)
6	-COCH ₃	-CH ₂ C ₆ H ₅	cis-(-)	1/2 Oxalat · H ₂ O (umkristallisiert aus einem Gemisch von Aceton und Diäthyläther), F. 103–114 °C (Zers.); [α] _D ²⁰ -78,8 °C (C = 1,00, Methanol)