

# PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20.07.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.08.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/RM000434**

(33) Země priority: **IT**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**  
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/IT01/00391**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/010174**

(21) Číslo dokumentu:

**2003 - 11**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 D 513/04**

**A 61 K 31/554**

**A 61 P 25/00**

/(C 07 D 513/04, C 07 D 281:00, C 07 D 209:00)

(71) Přihlašovatel:

**SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE  
RIUNITE S. P. A., Rome, IT;**

(72) Původce:

**Minetti Patrizia, Pomezia, IT;  
Mastroianni Domenico, Pomezia, IT;**

(74) Zástupce:

**Vandělíková Jana Ing., Petráská 12, Praha 1, 11000;**

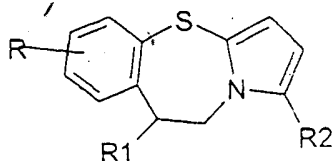
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy 9-aminosubstituovaného 9, 10-  
dihydropyrollo[2,1-B][1,3]benzotiazepinů**

(57) Anotace:

Je popsán postup přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde R je H, Cl, Br, F, I, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cykloalkyl; R<sub>1</sub> je dialkylamin, 4-alkyl-1-piperaziny, 4-hydroxyalkyl-1-piperaziny, 1-imidazolyl, 4-alkyl-1-piperidinyl; R<sub>2</sub> je vodík, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkylthio.

Postup přípravy spočívá v tom, že se na pyrrolobenzotiazepin-9-on působí aminem obecného vzorce R<sub>1</sub>H za získání odpovídajícího enaminu, který se následně převede na výslednou sloučeninu obecného vzorce I.



(I)

## Postup přípravy 9-aminosubstituovaných 9,10-dihydropyrrolo[2,1-b] [1,3]benzothiazepinů

### Oblast techniky

Zde popisovaný vynález se týká postupu přípravy 9,10-dihydropyrrolo[2,1-b] [1,3]benzothiazepinů a zvláště 9-aminosubstituovaných 9,10-dihydropyrrolo[2,1-b] [1,3]benzothiazepinů.

### Dosavadní stav

9,10-dihydropyrrolo[2,1-b] [1,3]benzothiazepiny, popisované v mezinárodní patentové přihlášce WO 00/06579, která je zde uváděna pro úplnost jako odkaz, jsou popisovány jako sloučeniny vybavené antipsychotickými účinky se zvláštním zřetelem na léčbu takových psychoz, jako je například schizofrenie, paranoidní stavy, maniodepresivní stavy, emocionální poruchy, antisociální chování, úpadek osobnosti a halucinace.

Pro sloučeniny v patentové přihlášce citované výše je uváděn postup přípravy, který spočívá v cyklizační reakci derivátů obsahujících fenylovou skupinu a pyrrolovou skupinu, která vede k tvorbě [1,3]-thiazepinového kruhu. Cyklizace musí vést k pyrrolobenzothiazepinonového derivátu, který se potom působením na ketonovou skupinu transformuje na požadovaný 9-aminosubstituovaný pyrrolo[2,1-b] [1,3]benzothiazepin.

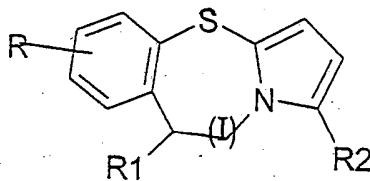
Transformace ketonové skupiny na aminoskupinu vhodně substituovanou vyžaduje několik reakčních stupňů. Jak je znázorněno na schématu 2B/2 ve výše uvedené patentové přihlášce, redukuje se

- nejprve ketonová skupina na hydroxyskupinu, která se nahradí vhodnou
- odstupující skupinou, například bromovým atomem, a nakonec se vloží požadovaná aminoskupina. Transformace ketonové skupiny na výslednou aminoskupinu vytvoří chirální centrum a výsledná racemická směs, která takto vznikne, se tradičními způsoby rozdělí na jednotlivé enantiomorfní látky. Substituce hydroxylové skupiny odstupující skupinou (v příkladu je uveden brom) vyvolá snížení výtěžku, který následující reakční stupeň nedokáže v patřičném rozsahu nahradit.

#### Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že 9-aminosubstituované pyrrolo[2,1-b][1,3]benzothiazepiny je možno získat z výchozího pyrrolobenzothiazepinonu v jediném reakčním stupni, což z průmyslového pohledu umožní získat zajímavý výsledný výtěžek požadovaného produktu s menším obsahem nečistot.

Jedním z předmětů zde popisovaného vynálezu je postup přípravy sloučenin obecného vzorce (I) i jejich solí



kde:

$R = H, Cl, Br, F, I, C_1-C_4$  alkoxy,  $C_1 - C_4$  alkylthio,  $C_1-C_4$  alkyl,  $C_5-C_6$  cykloalkyl;

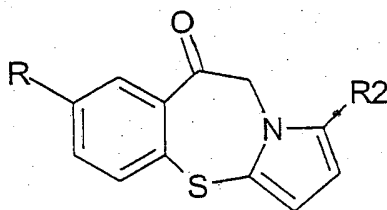
$R_1 =$  dialkylamin, 4-alkyl-1-piperaziny, 4-hydroxyalkyl-1-piperaziny, 1-imidazolyl, 4-alkyl-1-piperidiny;

$R_2 =$  vodík,  $C_1-C_4$  alkoxy,  $C_1 - C_4$  alkylthio;

- spočívající v transformaci pyrrolbenzothiazepinonu substituovaného skupinami  $R$  a  $R_2$  na sloučeninu obecného vzorce (I) přes odpovídající enamin a neutralizací vhodnou kyselinou.

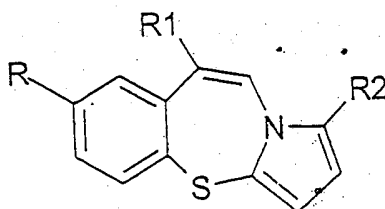
Podrobný popis vynálezu

Podle zde popisovaného vynálezu sloučenina obecného vzorce (Ia)



(Ia)

kde  $R$  a  $R_2$  mají stejný význam jako výše u sloučeniny obecného vzorce (I) reaguje s požadovaným aminem  $R_1H$ , kde je  $R_1$  stejné jako u skupiny  $R_1$ , a získá se meziprodukt enamin (Ib)



(Ib)

kde  $R_1$  má stejný význam jako výše ve sloučenině obecného vzorce (I), a ten se následně transformuje na výslednou sloučeninu (I).

Transformace ze sloučeniny (Ia) na sloučeninu (Ib) se provádí známými způsoby, a je vidět, že k reakci dojde působením aminu  $R_1H$  na sloučeninu (Ia) v přítomnosti Lewisových kyselin, například triflátů, jako je například trimethylsilyltrifluormethan sulfonát, nebo protických kyselin jako jsou například kyseliny sulfonové, například kyselina p-toluensulfonová.

Reakce se provádí v rozpouštědle, které je inertní k reagentům a reakčním produktům, nebo lze při řešení, kterému se dává přednost, použít amin  $R_1H$  v nadbytku vzhledem ke sloučenině (Ia) tak, že vlastně vytvoří reakční prostředí. Reakční podmínky nejsou kritické a může je stanovit laborant s průměrnou zkušeností v této oblasti na základě jeho vlastní obecné znalosti daného předmětu. Molární poměr sloučeniny obecného vzorce (Ia) ku aminu  $R_1H$  se například může pohybovat od 1 : 1 až k nadbytku aminu v tom smyslu, jak to bylo uvedeno výše. Reakční teplota se zvolí také podle použitého typu reakčního činidla, jeho molárního poměru a podle množství vhodného rozpouštědla, a může být tak vysoká, jako teplota varu rozpouštědla za předpokladu, že to nevede

k rozkladu samotných reagujících látek. Reakční doba se volí na základě výše uvedených reakčních podmínek a musí být taková, aby reakce zcela došla. Pokusy optimalizovat reakci nejsou u pokusu nějakou zátěží a jsou součástí běžné techniky používané při chemické syntéze.

Transformace enaminu na sloučeninu obecného vzorce (I) se dosahuje redukcí dvojné vazby enaminu a ta spadá do oblasti běžné zkušenosti průměrného laboranta. Vhodné redukční činidlo se může vybírat v odpovídající literatuře a nevyžaduje žádnou zvláštní speciální znalost. Jedním z vhodných redukčních činidel je například borohydrid sodíku. I v tomto druhém reakčním stupni vyhovují reakční podmínky a rozpouštědla uvedená výše.

Izolace a přečištění sloučeniny obecného vzorce (I) se provádí za běžně známých podmínek; dělení enantiomorfních látek lze mezi jinými způsoby provádět podle výše uvedené patentové přihlášky.

Postup podle zde popisovaného vynálezu lze obecně použít k přípravě benzothiazepinů a pokračovat redukcí enaminu na dihydrobenzothiazepiny.

Při prvním řešení, kterému se dává přednost reaguje sloučenina obecného vzorce (Ia) s aminem  $R_1H$  za použití tohoto aminu jako prostředí, pokud to fyzikálně chemické podmínky dovolují. Triflátem,

kterému se dává přednost je trimethylsilyltrifluormethan sulfonát. Reakční teplota je přibližně 120 °C a reakční doba přibližně 8 hodin.

U druhého řešení, kterému se dává přednost se sloučenina obecného vzorce (Ia) nechá reagovat s aminem  $R_1$ , který se použije jako reakční prostředí, pokud to fyzikálně chemické podmínky dovolí. Sulfonovou kyselinou je přednostně kyselina p-toluensulfonová. Reakční teplota je přibližně 180 °C a reakční doba přibližně 1 až 2 hodiny.

Izolace a přečištění sloučeniny obecného vzorce (I) se provádí za běžných známých podmínek; dělení enantiomorfních látek lze mezi jinými způsoby provádět podle výše uvedené patentové přihlášky, nebo frakcionovanou krystalizací.

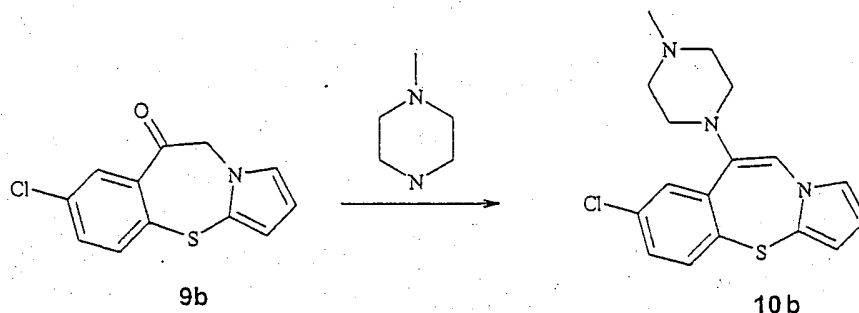
Následující příklady ilustrují dále tento vynález.

Je uveden příklad přípravy ( $\pm$ )-7-chlor-9-(4-methylpiperazin-1-yl)-9,10-dihydropyrrolo[2,1-b] [1,3]benzothiazepinu (ST 1455), jedné ze sloučenin popsanych v patentové přihlášce WO 00/06579.

Je zřejmé, že zde uvedené příklady platí pro všechny sloučeniny obecného vzorce (I) s vhodnými úpravami, které může provádět průměrný laborant pracující v tomto oboru.

## Příklad 1

a) 7-chlor-9-(4-methyl-1-piperaziny)-pyrrolo[2,1-b] [1,3]benzothiazepin (10b)



## Postup A

Ke směsi ketonu [9b] (4,5 ml; 18 mmol) a N-methylpiperazinu (15 ml) byl po kapkách během 5 minut přidáván trimethylsilyltrifluormethan sulfonát (5,7 ml; 31,5 mmol).

Reakční teplota byla přivedena na 120 °C. Reakce sledovaná tenkovrstvou chromatografií byla ukončena po 3 hodinách. Reakční směs byla ponechána ochladit na okolní teplotu a výsledná tuhá hmota rozpuštěna v methylenchloridu (50 ml) a promyta vodou (2 x 30 ml). Organická fáze byla vysušena nad bezvodým síranem sodným a zfiltrována. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získal surový reakční produkt, který se nechal projít chromatografickou kolonou se silikagelem (směs n-hexan/ethylacetát v poměru 50 : 50) a získáno 4,7 g sloučeniny uvedené v nadpisu.

Výtěžek: 79 %

TLC (AcOEt)  $R_f$  = 0,25; b.t. = 127 až 128 °C.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,6 (d, 1H,  $J = 2,1$  Hz); 7,4 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz); 7,2 (dd, 1H,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 2,0$  Hz); 6,7 (m, 1H); 6,6 (m, 1H); 6,2 (m, 1H); 6,1 (m, 1H); 2,9 (m, 4H); 2,6 (m, 4H); 2,3 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143,8; 140,5; 137,9; 134,8; 133,2; 129,8; 129,6; 127,9; 123,2; 112,7; 111,6; 111,2; 55,2; 50,1; 46,2.

Elementární analýza: ( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{S}$ ): vyhovující

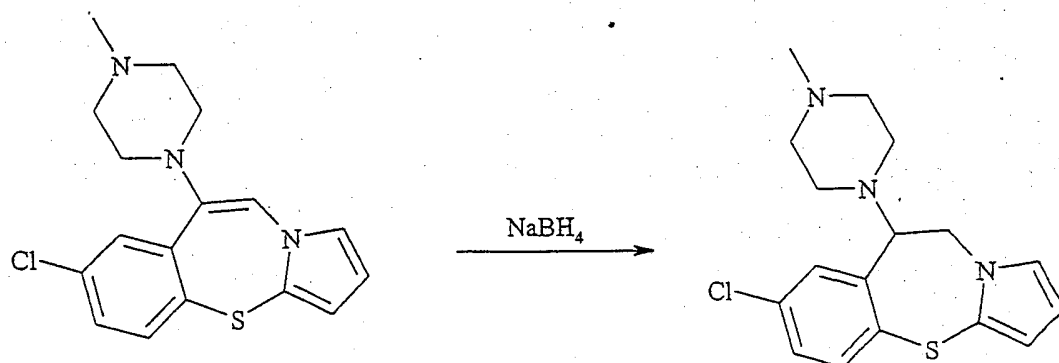
#### Postup B

Směs ketonu [9b] (0,15 g; 0,6 mmol), N-methylpiperazinu (0,18 g; 1,8 mmol) a kyseliny p-toluensulfonové byla zahřívána na 180 °C.

Reakce, při které barva směsi rychle ztmavla, byla ukončená během 1,5 hodiny; reakční směs byla ponechána ochladit na okolní teplotu a výsledná tuhá hmota rozpuštěna v methylenchloridu (10 ml) a promyta vodou (2 x 10 ml). Organická fáze byla vysušena nad bezvodým síranem sodným a zfiltrována. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se získal surový reakční produkt, který se nechal projít chromatografickou kolonou se silikagelem (směs n-hexan/ethylacetát v poměru 50 : 50) za získání sloučeniny uvedené v nadpisu.

#### Příprava sloučeniny

b) ( $\pm$ )-7-chlor-9-(4-methylpiperazin-1-yl)-9,10-dihydropyrrol[2,1-b][1,3]benzothiazepin (ST 1455)



10b

ST 1455

Sloučenina [10b] (2,97 g; 8,97 mmol) byla rozpuštěna v kyselině octové (25 ml); roztok byl ochlazen na  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a opatrně přidáván  $\text{NaBH}_4$  (400 mg). Reakce byla ukončena během 2 hodin. Směs byla odpařena za sníženého tlaku. Dále byl přidán methylenchlorid a třikrát promyto vodou a bikarbonátem. Organická fáze byla vysušena nad bezvodým síranem sodným, zfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Bylo získáno 2,75 g produktu o čistotě 95 % (podle HPLC).

Výtěžek: 87 %

Dále uvedená tabulka ukazuje jednotlivé kroky postupu podle zde popisovaného vynálezu (tabulka 1) v porovnání s postupem popisovaným v patentové přihlášce WO 00/06579; viz zvláště s. 29 až 30 a příklad 2 citované patentové přihlášky (tabulka 2).

Tabulka 1

| Transformace<br>(substrát → produkt) | Výtěžek transformace (%) |
|--------------------------------------|--------------------------|
| [9b] → [10b]                         | 78                       |
| [10b] → [ST 1455]                    | 87                       |
| Celkový výtěžek transformace: 9,6    |                          |

Tabulka 2

| Transformace<br>(substrát → produkt) | Výtěžek transformace (%) |
|--------------------------------------|--------------------------|
| [9b] → [24b]                         | 88                       |
| [24b] → [25b]                        | 51                       |
| [25b] → [ST 1455]                    | 68                       |
| Celkový výtěžek transformace: 4,3    |                          |

## Příklad 2

Dělení racemické směsi frakcionovanou krystalizací ST 1455

Získaná racemická směs se dělila na dva opticky aktivní isomery frakcionovanou krystalizací diastereoisomerních solí získaných neutralizací kyselinou vinnou dále popsáním postupem.

2,5 g ST 1455 (7,5 mmol) bylo rozpuštěno v horkém ethanolu a přidáno 1,12 g kyseliny D(-)-vinné (7,5 mmol). Roztok byl ponechán přes noc při okolní teplotě. Takto získané krystaly vinnanu byly odfiltrovány a zrekrytalizovány ze směsi ethanolu a methanolu v poměru 3 : 1. Roztok byl ponechán přes noc při okolní teplotě.

Po filtraci bylo získáno 1,1 g vínanu (+)-enantiomorfnní látky, která po průchodu kolonou HPLC vykazala čistotu 97,3 %.

Kolona: Chirapack-CD (5m), 4,6 x 250 mm; T = 23 °C; mobilní fáze: n-hexan-ethanol-TEA (95 : 5 : 0,1 – obj./obj./obj.); průtok: 1 ml.min<sup>-1</sup>; R<sub>t</sub> = 5,6 min.

Výtěžek: 62 %

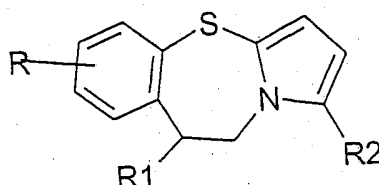
Vínan byl potom převeden na volnou bázi působením NaHCO<sub>3</sub> a extrahován AcOEt.

Podobně byl zpracován ST 1455 kyselinou L-(+)-vinnou za získání odpovídajícího enantiomorfnního (-) vínanu.

V porovnání s dělením na semipreparativní chirální koloně je způsob dělení racemické směsi frakcionovanou krystalizací zvláště výhodný v případech, kdy je množství požadovaného produktu větší než se běžně používá v laboratorních syntetických postupech.

## Patentové nároky

### 1. Postup přípravy sloučenin obecného vzorce (I)



a jejich solí

kde:

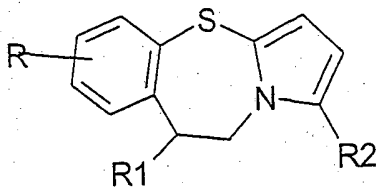
R = H, Cl, Br, F, I, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cykloalkyl;

R<sub>1</sub> = dialkylamin, 4-alkyl-1-piperaziny, 4-hydroxyalkyl-1-piperaziny, 1-imidazolyl, 4-alkyl-1-piperidiny;

R<sub>2</sub> = vodík, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alkylthio;

Vyznačující se tím, že se pyrrolbenzothiazepinon substituovaný skupinami R a R<sub>2</sub> transformuje na sloučeninu obecného vzorce (I) přes odpovídající enamin, který se neutralizuje kyselinou.

### 2. Postup přípravy sloučenin obecného vzorce (I)



a jejich solí

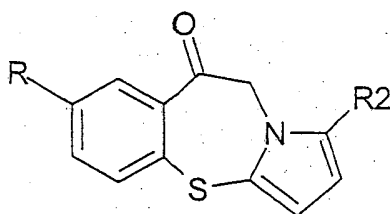
kde:

R = H, Cl, Br, F, I, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cykloalkyl;

R<sub>1</sub> = dialkylamin, 4-alkyl-1-piperaziny, 4-hydroxyalkyl-1-piperaziny, 1-imidazoly, 4-alkyl-1-piperidiny;

R<sub>2</sub> = vodík, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> alkylthio;

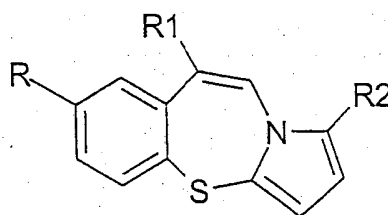
Vyznačující se tím, že se na pyrrolobenzothiazepinon obecného vzorce (Ia)



(Ia)

působí aminem obecného vzorce R<sub>1</sub>H, kde R<sub>1</sub> má vpředu uvedený význam,

získaný enamin (Ib) obecného vzorce



(Ib)

se následně transformuje na výslednou sloučeninu (I), která se s výhodou esterifikuje kyselinou.

3. Postup podle nároku 2 vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce (Ia) působí aminem obecného vzorce  $R_1H$  v přítomnosti Lewisovy kyseliny.
4. Postup podle nároku 3 vyznačující se tím, že jmenovanou kyselinou je triflat.
5. Postup podle nároku 4 vyznačující se tím, že je jmenovaným triflátem je trimethylsilyltrifluormethan sulfonát.
6. Postup podle nároku 2 vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce (Ia) působí aminem obecného vzorce  $R_1H$  v přítomnosti protické kyseliny.
7. Postup podle nároku 6 vyznačující se tím, že jmenovanou kyselinou je kyselina sulfonová.
8. Postup podle nároku 7 vyznačující se tím, že jmenovanou kyselinou sulfonovou je kyselina p-toluensulfonová.
9. Postup podle kteréhokoliv z nároků 2 až 8 vyznačující se tím, že na sloučeninu obecného vzorce (Ia) se působí aminem obecného vzorce  $R_1H$  v nadbytku, amin obecného vzorce  $R_1H$  tvoří reakční prostředí.
10. Postup podle kteréhokoliv z nároků 2 až 9, vyznačující se tím, že na enamín obecného vzorce (Ib) se působí redukčním činidlem za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I).

14.02.03

- 15 -

11. Postup podle nároku 10 vyznačující se tím, že redukčním činidlem je borohydrid sodíku.
12. Postup podle nároku 5 vyznačující se tím, že reakční teplota je přibližně 120 °C a reakční doba přibližně 3 hodiny.
13. Postup podle nároku 6 vyznačující se tím, že reakční teplota je přibližně 180 °C a reakční doba přibližně 1 až 2 hodiny.
14. Postup podle kteréhokoliv z předcházejících nároků vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce (I) rozdělí na své enantiomorfy.