



Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2710/87

(22) Indleveringsdag: 27 maj 1987

(41) Alm. tilgængelig: 29 nov 1987

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 16 aug 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 28 maj 1986 US 868227

(51) Int.Cl.5

C 07 D 405/12

// C 07 D 223/16

(C 07 D 405/12,

C 07 D 223:00,

C 07 D 307:00)

(73) Patenthaver: *Ciba-Geigy AG; Klybeckstrasse 141; 4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Stephen K. *Boyer; US

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) 3-Furylamino-1-benzazepiner samt fremgangsmåde til fremstilling deraf

(56) Fremdragne publikationer

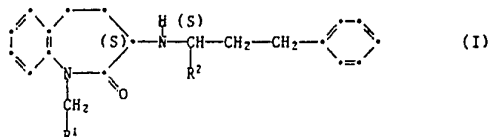
US pat. nr. 4410520

Andre publikationer: J. Org. Chem., vol. 33 (1968), nr. 10, side 3991-3993.

(57) Sammendrag:

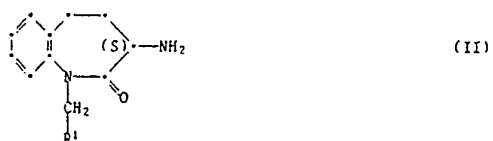
2710-87

Angiotensinomdannende enzyminhibitorer med formlen



hvor R^1 er carboxy, og R^2 er carboxy eller alkoxy-carbonyl, eller salte deraf, fremstilles ved

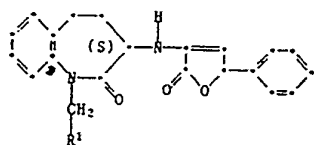
a) omsætning af en forbindelse med formlen



hvor R^1 er carboxy eller alkoxy-carbonyl med trans-2-oxo-4-fenyl-3-butensyre i nærværelse af en alkohol til dannelse af en forbindelse med formlen

fortsættes

2710-87



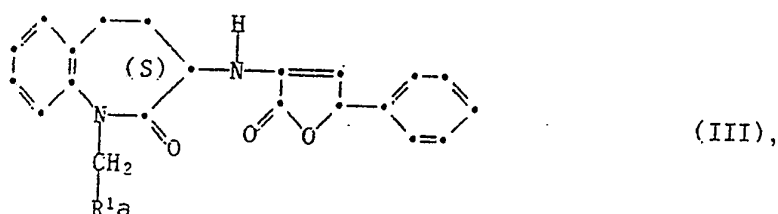
(III),

- b) katalytisk hydrogenering af forbindelsen med formelen III i nærværelse af en alkohol,
- c) omkrystallisation af det dannede hydrogeneringsprodukt fra acetonitril eller opløsning i acetonitril til dannelse af en forbindelse med formelen I, hvori R^2 er carboxy,
- d) tilsætning af hydrogenchloridsyrer, når der ønskes en forbindelse med formelen I, hvori R^1 og R^2 er carboxy, idet trin d) kun er nødvendigt, når R^1 i forbindelserne med formlerne II og III er alkoxy-carbonyl, og
- e) når der ønskes en forbindelse med formelen I, hvori R^1 er carboxy, og R^2 er alkoxy-carbonyl, omsætning af det ovenfor i trin c) fremstillede produkt med en alkanol i nærværelse af thionylchlorid og omsætning af det dannede produkt med 4 N saltsyre eller 1 N natriumhydroxidopløsning eller kaliumhydroxidopløsning til selektiv hydrolyse af alkoxy-carbonylgrupper R^1 .

Forbindelserne I fremstilles på enkel og effektiv måde under let adskillelse af diastereomererne.

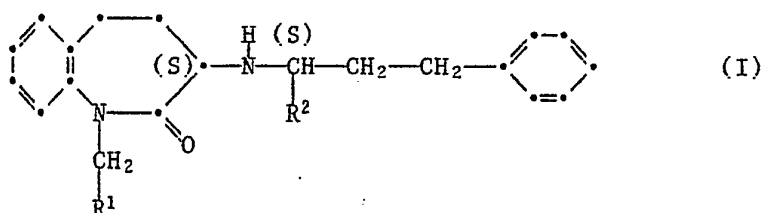
Opfindelsen angår hidtil ukendte 3-furylamino-1-benzazepiner, der kan anvendes som mellemprodukter ved fremstilling af ACE-inhibitorer. Opfindelsen angår tillige
 5 en fremgangsmåde til fremstilling af 3-furylamino-1-benzazepinerne ifølge opfindelsen.

3-Furylamino-1-benzazepinerne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved, at de har formlen



10 hvori R^{1a} betyder carboxy eller lavalkoxycarbonyl.

Det er kendt at fremstille de angiotensinomdannende enzyminhibitorer (ACE-inhibitorer) med formlen



15 hvori R¹ betyder carboxy og R² carboxy eller lavalkoxy-carbonyl, ved anvendelse af en bekostelig og tidskrævende fremgangsmåde med mange mellemtrin ud fra 3(S)-amino-1-ethoxycarbonylmethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-2-on, dvs. en forbindelse med den i det følgende angivne formel (II), som omsættes med ethyl-2-brom-4-phenylbutyrat
 20 i nærværelse af triethylamin under beskyttelsesgas og opvarmning til 70°C i 18 timer i dimethylformamid. Efter oparbejdning af den dannede 1-ethoxycarbonyl-3S-(1-ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-2-on adskilles denne ved søjlekromatografi i de

rene (S,S)- og (S,R)-enantiomere. (S,S)-diastereomeren hydrolyseres til 1-carboxymethyl-3S-(1S-ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]benzazepin-2-on, som oparbejdes. Enkelthederne i denne fremgangsmåde fremgår af US-patentskrift nr. 4.410.520, eksemplerne 24 og 25. En specifik syntesevej er beskrevet i Drugs of the Future, bind 9, nr. 5, 1984.

Opfindelsens formål er at tilvejebringe nye mellemprodukter, der muliggør fremstilling af angiotensin-omdannende enzyminhibitorer (ACEI) med formlen I eller deres salte uden anvendelse af højtoksiske reagenser på enklere og billigere måde end ved den kendte fremgangsmåde.

Dette opnås ved at anvende de omhandlede 3-furylamino-1-benzazepiner med formlen III som mellemprodukter ved fremstilling af ACE-inhibitorerne med formlen I, idet forbindelserne med formlen III hydrogeneres, hvorved furanylringen mættes og åbnes. Den på denne måde dannede hydroxyfunktion på benzylgruppen hydrogeneres, således at der opstår en diastereomer racemisk blanding, som kan adskilles i den næsten rene (S,S) diastereomer, idet produktet omkrystalliseres fra acetonitril eller oplømmes deri. Ved fremstilling af forbindelserne med formlen I under anvendelse af forbindelserne med formlen III, som omtales nærmere i det følgende, opnås forbindelserne med formlen I i et udbytte af den enantiomerrene forbindelse, der er væsentligt større end udbyttet ved ovennævnte kendte fremgangsmåde.

I det foranstående og i det følgende har de anvendte definitioner følgende betydning:

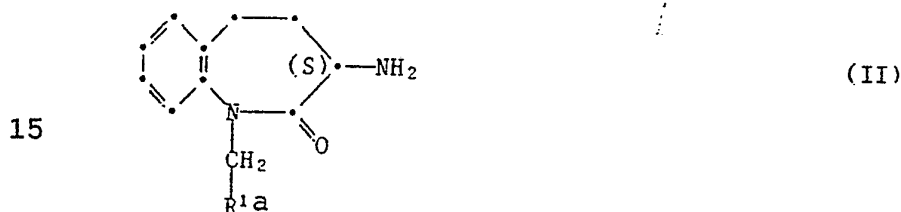
R er gruppen [1]-benzazepin-2-on-(3S)-3-yl, som i 1-stillingen, dvs. på ringnitrogenatomet, er substitueret med R^{1a}-CH₂-.

Med undtagelse af forbindelserne med formelen I, hvori R^{1a} udelukkende betyder carboxy, er R^{1a} og R² uafhængigt af hinanden carboxy eller lavalkoxycarbonyl.

- 5 Begrebet "lav" defineres som grupper med højst 7 carbonatomer, fortrinsvis højst 4 carbonatomer og helst med 1 eller 2 carbonatomer.

Lavalkoxycarbonyl er f.eks. methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl eller butoxycarbonyl, såsom
10 tert-butoxycarbonyl.

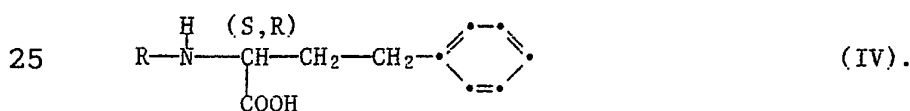
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af 3-furylamino-1-benzazepinerne med formelen III er ejendommelig ved, at man omsætter en forbindelse med formelen



hvor R^{1a} betyder carboxy eller lavalkoxycarbonyl, med trans-2-oxo-4-phenyl-3-butensyre i nærværelse af en alkohol.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendes fortrinsvis
20 en lavalkanol, især ethanol.

Til fremstilling af forbindelser med formelen I hydrogeneres mellemproduktet med formelen III katalytisk i nærværelse af en alkohol, fortrinsvis en lavalkanol, helst ethanol, til en forbindelse med formelen



Hydrogeneringsreaktionen mætter dobbeltbindingen i 2,5-dihydro-furanringen og bryder lactonbindingen, hvorved ringen åbnes. Da dette fører til en benzylhydroxyfunktion, fortsætter hydrogeneringen til dannelse af produktet med formelen IV. Selv om de fleste hydrogeneringskatalysatorer principielt kan anvendes, foretrækkes særligt en palladiumkulkatalysator.

Det har overraskende vist sig, at adskillelsen af den S,S-racemiske blanding i de ønskede S,S-forbindelser med formelen I kan gennemføres enkelt og hurtigt, idet blandingen omkrystalliseres fra acetonitril eller opslættes deri. S,S-diastereomeren opnås normalt i en renhed på mere end 98%.

Når R^2 betyder carboxy i den ønskede forbindelse med formelen I, og R^{1a} allerede i udgangsmaterialet har betydningen carboxy, er fremgangsmåden tilendebragt efter omkrystalliseringen fra acetonitril eller opslætningen deri. Når på den anden side R^{1a} oprindeligt betød lavalkoxycarbonyl, giver omsætningen med hydrogenchlorid det ønskede produkt. Når R^2 i det ønskede produkt skal betyde lavalkoxycarbonyl, kan produktet fra krystallisations- eller opslætningstrinnet omsættes med den ønskede lavalkanol, særligt med ethanol, i nærværelse af thionylchlorid. Yderligere behandling af dette produkt med f.eks. ca. 4 N saltsyre eller med en ca. 1 N alkalimetaldydroxidopløsning, såsom natrium- eller kaliumhydroxidopløsning ved ca. 50°C i ca. mindst 1 time frigør selektivt R^{1a} -carboxygruppen, uden at R^2 -esteren påvirkes deraf. Videregående behandling med syrer eller baser frigør derefter også R^2 -carboxygruppen. Som syrer eller baser kan også her anvendes saltsyre eller alkalimetaldydroxider, såsom natrium- eller kaliumhydroxid.

I hvert fald, når der ønskes en forbindelse med formelen I, hvor R^2 betyder den fri carboxygruppe, er alle de alkohol-

er egnede som midlertidig forestringsgruppe for R^2 , som ikke på et andet sted reagerer med resten af molekylet, og som på kendt måde nemt lader sig fjerne igen. Da den fri R^1 -carboxygruppe ønskes i forbindelsen med formlen I, er en hvilken som helst esterificeringsgruppe for R^1 -carboxygruppen i udgangsmaterialet egnet, forudsat at den nemt kan fjernes igen, selv om sådanne grupper her ikke er nærmere omtalt.

- 10 Opfindelsen og fremstillingen af forbindelser med formlen I forklares nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

- 15 a) Fremstilling af ethyl-3-[(2,5-dihydro-2-oxo-5-phenyl-5S-3-furanyl)amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-(3S)-[1]-benzazepin-1-acetat med formlen III

Til en opløsning af 0,935 g (0,0055 mol) 2-oxo-4-phenyl-trans-3-butensyre i 8-10 ml koldt ethanol sættes ved 0°C dråbevis under omrøring en ethanolisk opløsning af 1,3 g (0,005 mol) ethyl-3-amino-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-(3S)-[1]-benzazepin-1-acetat. Efter endt tilsætning omrøres blandingen i 1 time ved 20°C, hvorefter den henstår til opvarmning til stuetemperatur. Efter 20-48 timer udfældes produktet, som derefter kan frafiltreres. Man opnår således mellem 60 og 90% af det ønskede produkt alt efter reaktionstid og temperatur. Produktet har et smeltepunkt på 144-146°C (rå) eller 146-148°C efter omkrystallisering.

- 30 b) Fremstilling af forbindelsen, som svarer til formlen I, hvori R^1 betyder COOC_2H_5 og R^2 betyder COOH .

25 g (0,06 mol) af den umættede aminolacton med formlen III suspenderes i 1500 ml ethanol. Derpå tilsættes 50 g

4 Å molekylsi og 5 g 5%'s palladium-på-kul. Blandingen hydrogeneres ved stuetemperatur i ca. 20 timer, indtil den teoretiske mængde hydrogen er forbrugt. Reaktionsblandin-
5 gen filtreres til fjernelse af katalysatoren og molekylsien, og filterkagen vaskes med ca. 1000 ml friskt ethanol. De sammenblandede filtrater filtreres på ny over "Celite"® og inddampes, således at der fås 25 g af et hvidt fast stof (råprodukt). Råproduktet omkrystalliseres
10 fra acetonitril (ca. 200 ml, 80°C) og afkøles, således at der fås 8,3 g (første produkt) af S,S-diastereomeren med formlen I, hvori R¹ betyder COOC₂H₅ og R² betyder COOH.
Smeltepunkt 185-186°C, specifik drejning $[\alpha]_D^{25} = -156,87^\circ$
(1% i ethanol).

15 c) Fremstilling af forbindelsen, som svarer til formlen I, hvori R¹ og R² er COOC₂H₅

Til en suspension af 8,0 g (0,0188 mol) af forbindelsen fremstillet ovenfor under b) i ca. 80 ml ethanol, afkølet til 6°C, sættes dråbevis 3,2 ml (4,88 g, 0,41 mol)
20 thionylchlorid. Der dannes derved en klar opløsning. Blandingen opvarmes i ca. 40 timer under tilbagesvaling. Dernæst undersøges blandingen tyndtlagskromatografisk med toluen/ethylacetat (1:1) og ethylacetat, methanol, ammoniumhydroxidopløsning (17:3:3). Omsætningen viser sig
25 at være mere end 90%. Blandingen inddampes til tørhed. Der fås et råprodukt, som ifølge HPLC-analyse indeholder mere end 91% rent S,S-diastereomer med formlen I, hvori R¹ og R² betyder COOC₂H₅.

30 d) Fremstilling af forbindelsen med formlen I, hvori R¹ betyder COOH, og R² betyder COOC₂H₅ (basiske betingelser)

Til en opløsning af 1 g (0,002 mol) af den under c) fremstillede diester i 10 ml ethanol sættes en opløsning af 212 mg (0,002 mol) natriumcarbonat i 8 ml vand og

derefter en 1-molær opløsning af 1,8 ml (0,0018 mol) natriumhydroxid. Blandingen omrøres ved stuetemperatur og kontrolleres ved hjælp af HPLC (C₁₈-søjle ved anvendelse af en vand → methanol gradient i løbet af 20 minutter).
5 Når reaktionen er afsluttet, fjernes ethanolet under vakuum, og den vandige remanens ekstraheres to gange med diethylether (for at fjerne ureageret udgangsmateriale), og den vandige fase indstilles derefter med 12 N saltsyre på pH-værdien 4,3. Den vandige fase ekstraheres intensivt med dichlormethan. Ekstrakterne blandes, tørres med natriumsulfat og koncentrerer. Man får på denne måde ca. 400 mg (ca. 46%) af forbindelsen med formlen I, hvori R¹ betyder carboxy, og R² betyder ethoxycarbonyl, dvs.
15 1-carboxymethyl-3S-(1S-ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]-benzazepin-2-on.

e) Fremstilling af forbindelsen med formlen I, hvori R¹ betyder COOH og R² betyder COOC₂H₅ (sure betingelser)

En suspension af 0,5 g (0,01 mol) af den ovenfor under c) fremstillede diester i 10 ml 4 N saltsyre opvarmes i ca. 4 timer til 50°C. Derefter bliver blandingen homogen, og omsætningen følges ved hjælp af HPLC (vand/methanol 25:75). Man får således mere end 88,5% af den ønskede monoester med formlen I. Blandingen afkøles, og produktet
25 udkrystalliserer. Krystallerne filtreres fra og tørres. Man får således som råprodukt forbindelsen med formlen I, hvori R¹ betyder carboxy, og R² betyder ethoxycarbonyl, dvs. 1-carboxymethyl-3S-(1S-ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1]-benzazepin-2-on,
30 som ifølge HPLC er mere end 96% rent (urenheder er ca. 1% disyre og 2% diester).

f) Fremstilling af forbindelsen med formlen I, hvori R¹ og R² betyder COOH, som hydrochloridsalt.

Til en suspension af 1 g (0,002 mol) af den ovenfor under

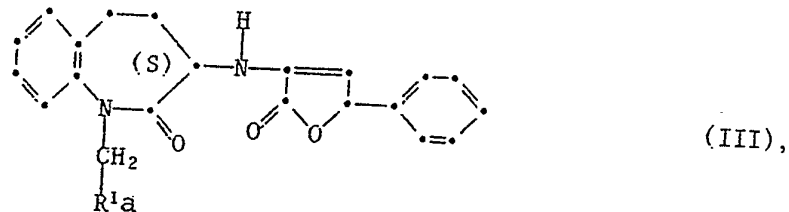
d) fremstillede forbindelse i ca. 10 ml ethanol sættes
4 ml af en 1,9 N opløsning af kaliumhydroxid. Blandingen
omrøres ved stuetemperatur i 1 time, opvarmes i 10 minut-
5 ter til 50°C og afkøles derefter. Ethanolet fjernes under
vakuum, og pH-værdien i den resterende vandige opløsning
indstilles med 12 N saltsyre til 1. Det ønskede produkt
udfældes fra opløsningen. Produktet filtreres fra, vaskes
med acetone og tørres. Man får således 600 mg hydrochlorid
10 af forbindelsen med formlen I, hvori R¹ og R² betyder
carboxy, smp. 278-280°C.

Eksempel 2-4

Eksempel 1 gentages med den undtagelse, at R^{1a} betyder
methoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl eller carboxy i
15 forbindelsen med formlen II. I det tilfælde, hvor R^{1a} er
carboxy, fører hydrogeneringen af forbindelsen med formlen
III og omkrystalliseringen fra acetonitril direkte til
disyren.

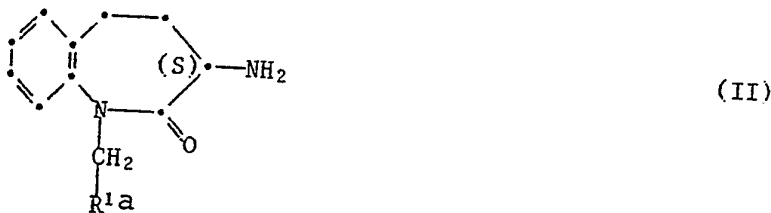
P A T E N T K R A V

1. 3-Furylamino-1-benzazepiner med formelen



- 5 hvori R^{1a} betyder carboxy eller lavalkoxycarbonyl.

2. Fremgangsmåde til fremstilling af 3-furylamino-1-benzazepiner ifølge krav 1, kendetegnet ved, at man omsætter en forbindelse med formelen



- 10 hvori R^{1a} betyder carboxy eller lavalkoxycarbonyl, med trans-2-oxo-4-phenyl-3-butensyre i nærværelse af en alkohol.