

19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäss § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

0152 559

Int.Cl.³

3(51) C 07 D337/14

IMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

21) AP C 07 D/ 221 520
31) 44445;44444

(22) 02.06.80
(32) 01.06.79;01.06.79

(44) 02.12.81
(33) US;US

71) SIEHE (73)
72) ROKACH, JOSHUA;CRAGOE, JR.,EDWARD J.;ROONEY, CLARENCE S.;US;
73) MERCK & CO. INC., US
74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTR. 23/24

54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES ANTAGONISTEN

57)Die Erfindung betrifft neue 8-Fluordibenzo [b, f] thiepine und 8-Hydroxydibenzo[b, f]
thiepin-3-carbonsaeure-5-oxid-Verbindungen, die geeignet sind zur Behandlung und Bekaempfung von allergischen
Erkrankungen, wie allergisches Asthma.

221 520 -4-

Berlin, den 5.11.1980

AP C 07 D/221 520

57 590/12

Verfahren zur Herstellung von Antagonisten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Prostaglandinantagonisten, die zur Behandlung verschiedener Erkrankungen, wie allergisches Asthma, geeignet sind, bei denen eine übermäßige kontraktile Wirksamkeit von Prostaglandinen und Zwischenprodukten der Prostaglandinbiosynthese auftritt. Diese Prostaglandinantagonisten sind somit Heilmittel in der Medizin.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Anwendung von Mitteln, die als Prostaglandinantagonisten wirken, eröffnet neue Therapiewege für mehrere Erkrankungszustände. Beispielsweise sind bestimmte Prostaglandine, wie $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGG_2 und PGH_2 potente Kontraktoren des Bronchialmuskels. Tatsächlich hat sich gezeigt, daß Asthmapatienten in der Humanmedizin besonders empfindlich gegenüber der bronchokonstriktorisches Wirkung von $\text{PGF}_{2\alpha}$ sind.

Zusätzlich zur Beteiligung der kontraktiven Prostaglandine an chronischen behindernden Lungenerkrankungen (oder Asthma) ist es bekannt, daß Prostaglandine eine Rolle bei anderen allergischen Erkrankungen sowie bei Entzündungen, Diarrhoe, Hypertension, Angina, Blutplättchenaggregation, cerebralen Spasmen, verfrühten Aborten und Dismenorrhoe spielen.

221 520 - 2 -

5.11.1980

AP C 07 D/221 520

57 590/12

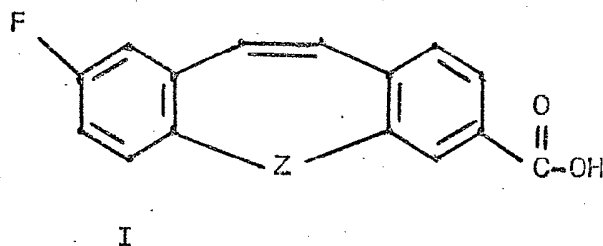
Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, neue Pharmaka bereitzustellen, die insbesondere die Wirkung von kontraktile Prostaglandinen antagonisieren.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung neuer Prostaglandinantagonisten zu entwickeln.

Bei den erfindungsgemäß herzustellenden Verbindungen handelt es sich um 8-Fluordibenzo(b,f)thiepine mit der Strukturformel



worin Z Thio, Sulfinyl oder Sulfonyl ist, und deren pharmazeutisch brauchbaren Salze oder 8-Hydroxydibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxide mit der Strukturformel

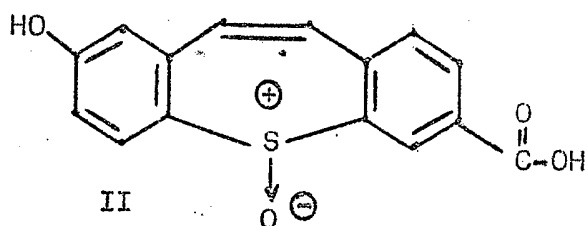
221520

3
- 2a -

5.11.1980

AP C 07 D/221 520

57 590/12



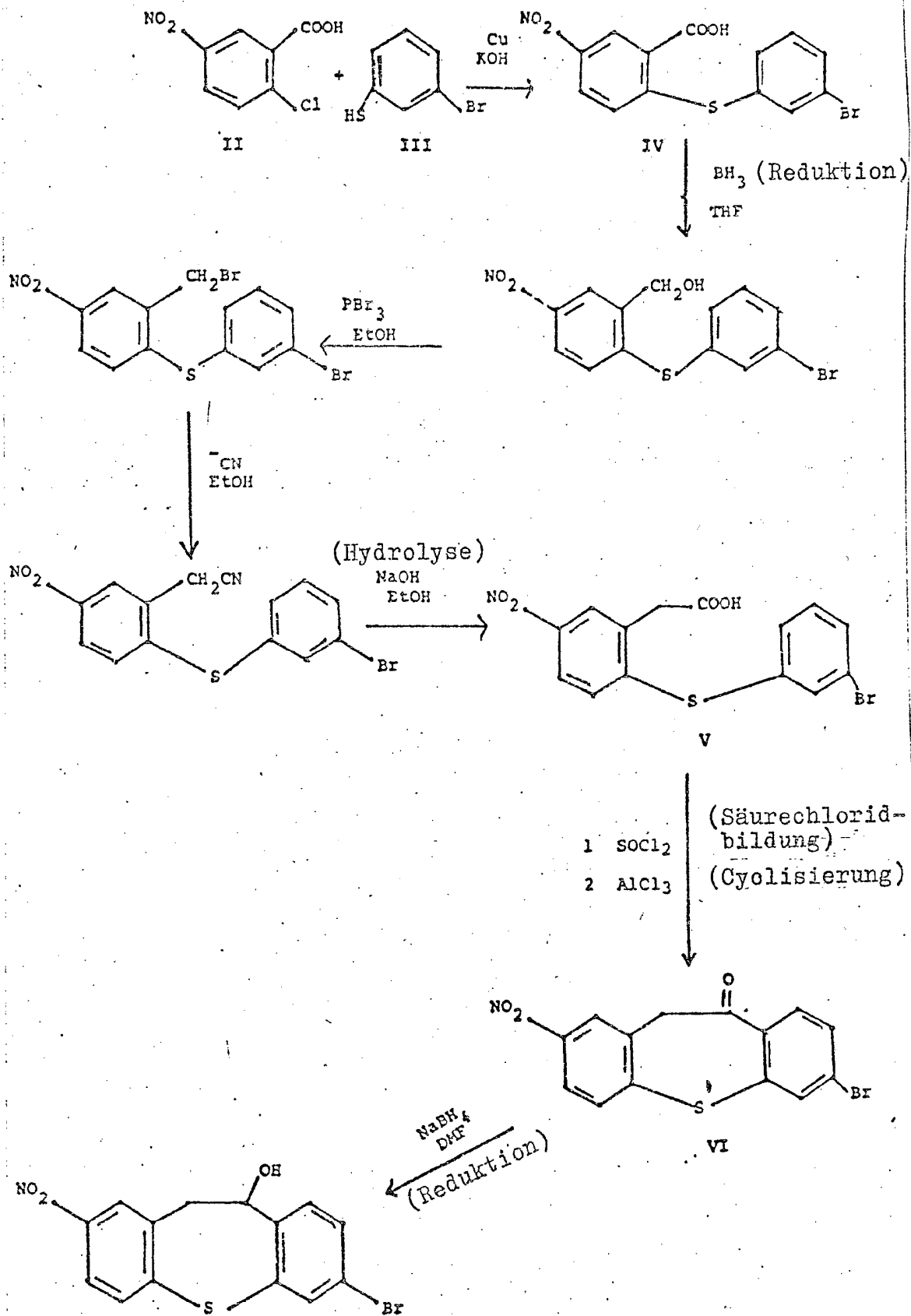
und deren pharmazeutisch brauchbaren Salze.

Diese Dibenzo(b,f)thiopyrinderivate antagonisieren die Wirkungen von kontraktile Prostaglandinen, wie PFG_{2α}, PGG₂ und PCH₂ und TXA₂.

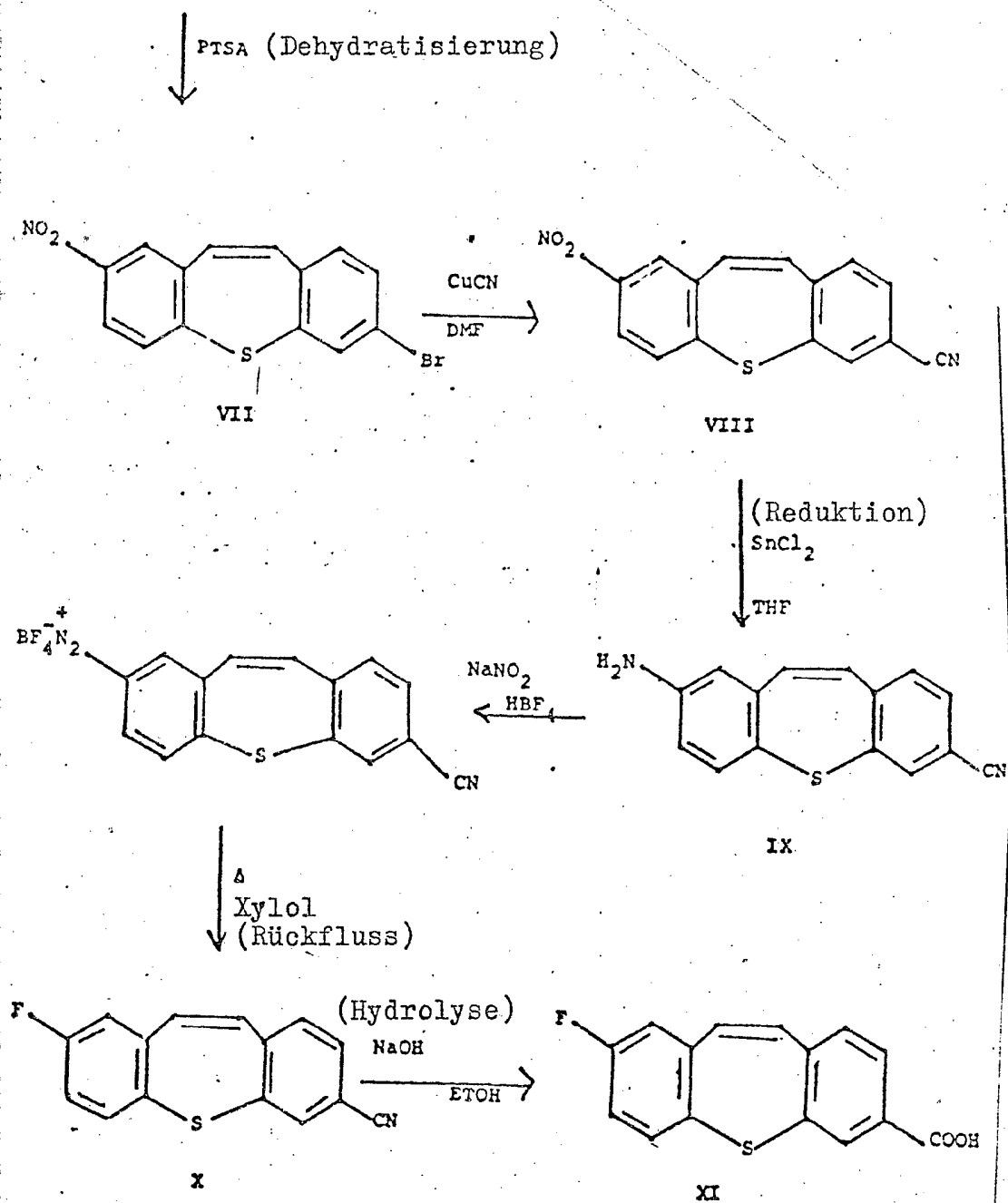
Zusätzlich zu den antagonistischen Wirkungen gegenüber Prostaglandin sind die erfindungsgemäßen Dibenzo(b,f)thiopyne Antagonisten für "slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A)". Diese kontraktile Substanz wird in dem Lungengewebe bei allergischem Asthma freigesetzt, und der Antagonismus zu ihren Wirkungen trägt zu der Erleichterung dieser Erkrankung bei.

Die 8-Fluordibenzo(b,f)thiopyne der Formel I, worin Z Thio bedeutet, können nach folgendem allgemeinen Reaktionsschema hergestellt werden:

16328Y

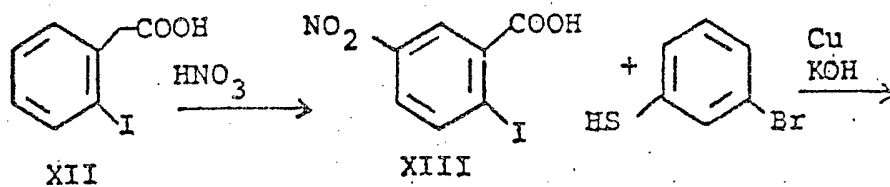


16328Y

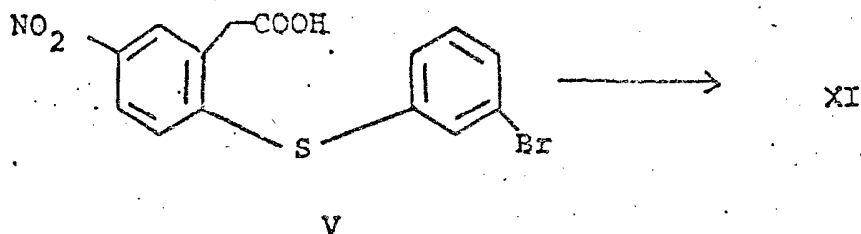


16328Y

Die 2-(3'-Bromphenylthio)-5-nitrophenyllessigsäure-Zwischenprodukte (V) können auch aus XII, wie durch die folgenden Strukturformeln dargestellt, hergestellt werden:

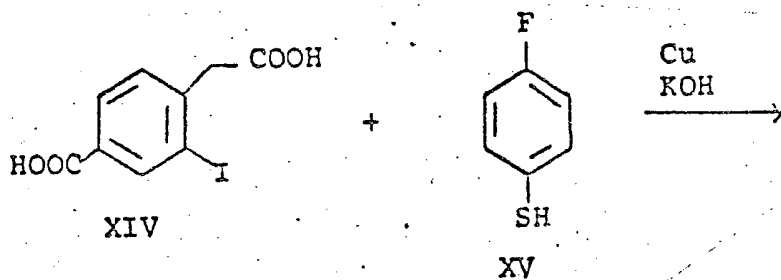


(Umkristallisation aus Toluol)

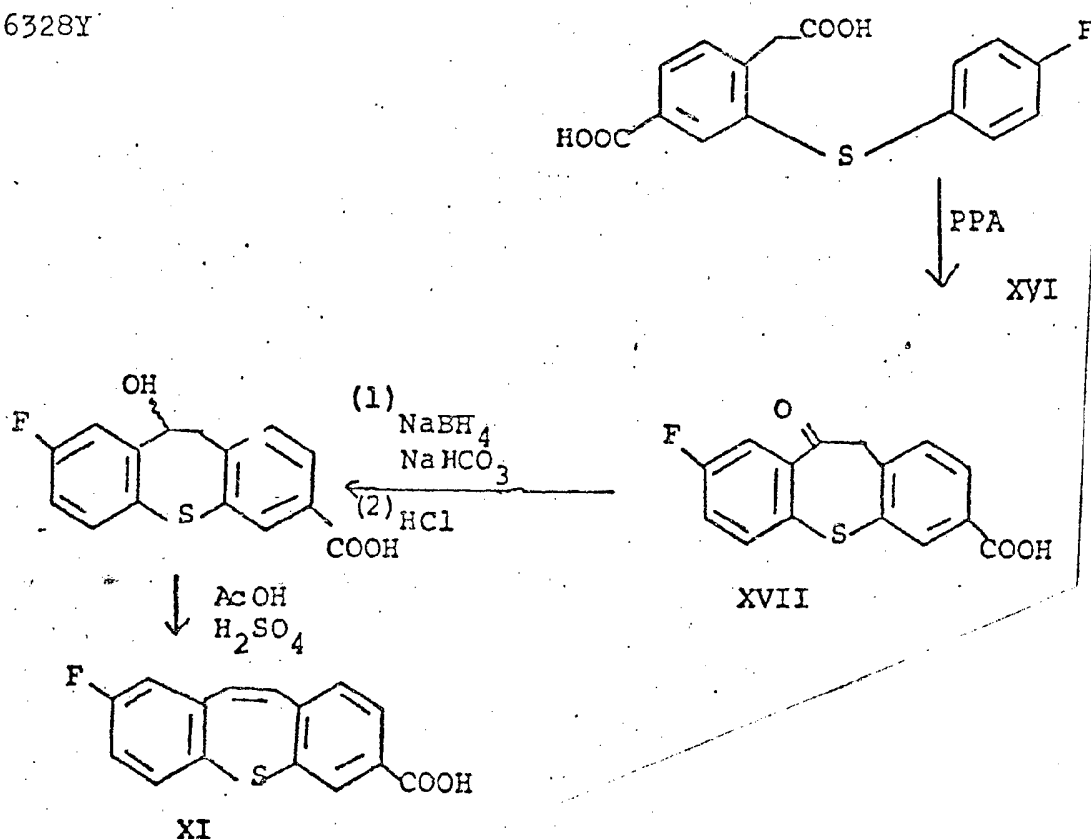


Wird 2-Chlorphenyllessigsäure an Stelle von 2-Jodphenyllessigsäure nitriert, so führt die Nitrierung vorwiegend zu der gewünschten 5-Nitro-2-chlorphenyllessigsäure, die frei ist von anderen Nitroisomeren. Diese Verbindung kann auch mit 3-Bromthiophenol umgesetzt werden unter Bildung des Zwischenprodukts 2-(3'-Bromphenylthio)-5-nitrophenyllessigsäure (V).

Alternativ können die 8-Fluordibenzo[b,f]thiepine der Formel I, worin Z Thio bedeutet, nach folgendem allgemeinen Reaktionsschema hergestellt werden:

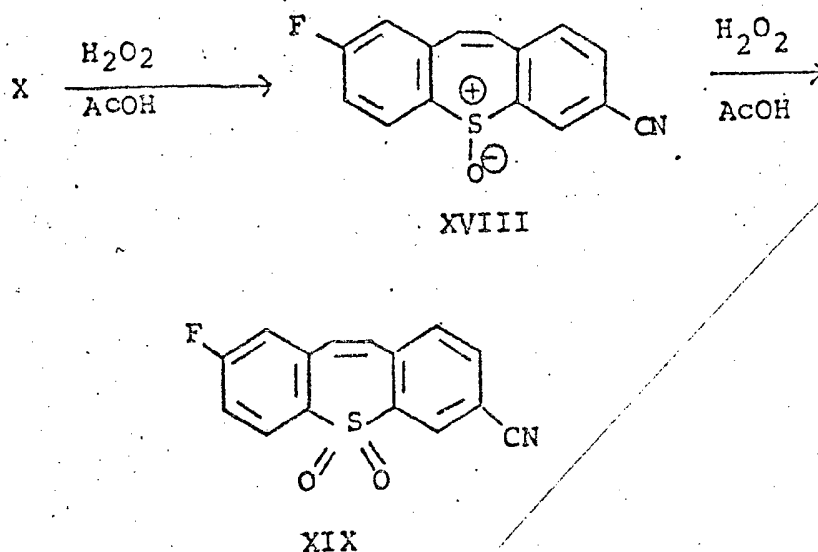


16328Y

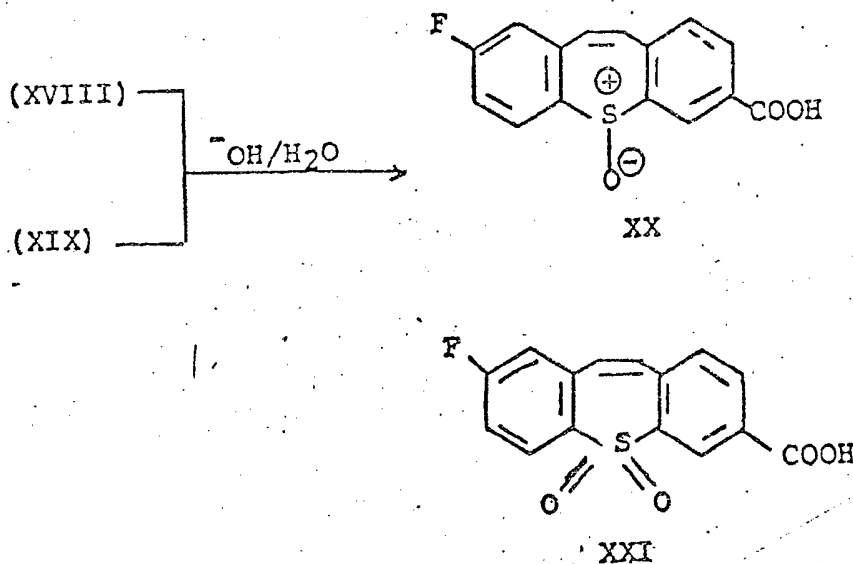


Solche Verbindungen der Formel I, worin Z Sulfinyl oder Sulfonyl ist, können hergestellt werden aus dem Cyanozwischenprodukt (X) durch gesteuerte Oxidationstechniken. So kann beispielsweise 3-Cyano-8-fluordibenzo[b,f]thiepin (X) mit Wasserstoffperoxid in Anwesenheit eines sauren Lösungsmittels, wie Essigsäure, oder mit organischen Peroxiden, wie Peroxysäuren, beispielsweise m-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) und dergleichen stufenweise unter Bildung des entsprechenden Sulfinylderivats (XVIII) und Sulfonylderivats (XIX) oxidiert werden durch Steuerung des Molverhältnisses von Oxidationsmittel zu Reduktionsmittel. Das Molverhältnis bestimmt den Oxidationsgrad des Schwefels in dem Endprodukt. Ein Molverhältnis von 1:1 beispielsweise führt weitgehend zur Herstellung der Sulfinylderivate, wohingegen ein 2- bis 3-molarer Überschuss des Oxidationsmittels zu einer Ausbeute führt, die vorwiegend das Sulfonylderivat enthält.

16328Y



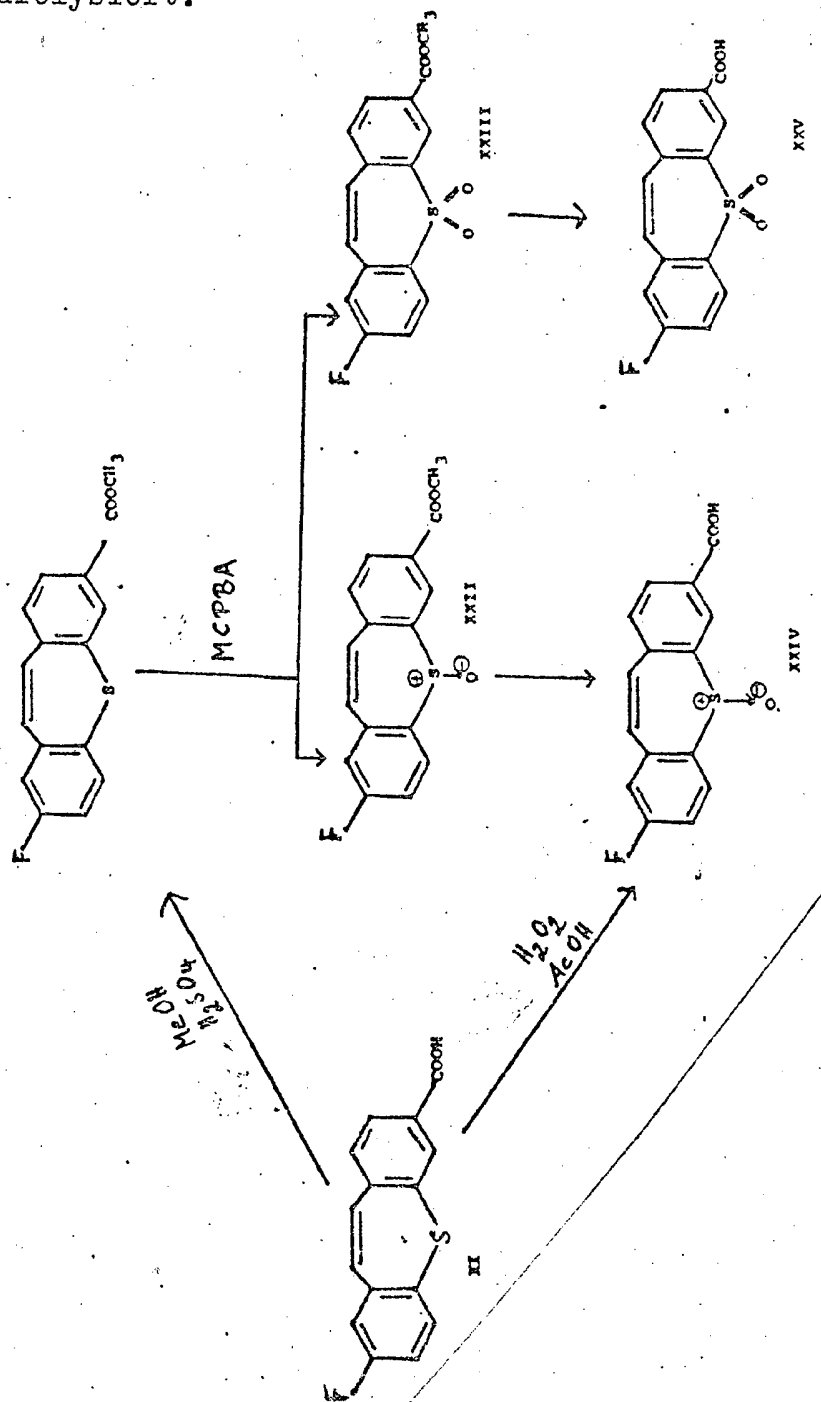
Die Hydrolyse von Nitrilzwischenprodukten (XVIII) und (XIX) unter Verwendung wässriger molarer Mineralsäure oder Alkali führt zu den entsprechenden Carbonsäuren (XX) und (XXI).



Alternativ können die Sulfinyl- und Sulfonylverbindungen der Formel I direkt aus der 8-Fluor-3-carbonsäure (XI) hergestellt werden unter Anwendung der gesteuerten Oxidationstechniken, die vorstehend beschrieben wurden. Falls gewünscht, jedoch nicht notwendigerweise, kann die 8-Fluor-3-carbonsäure vor der Oxidation in einen niedrig-Alkylester umgewandelt werden durch

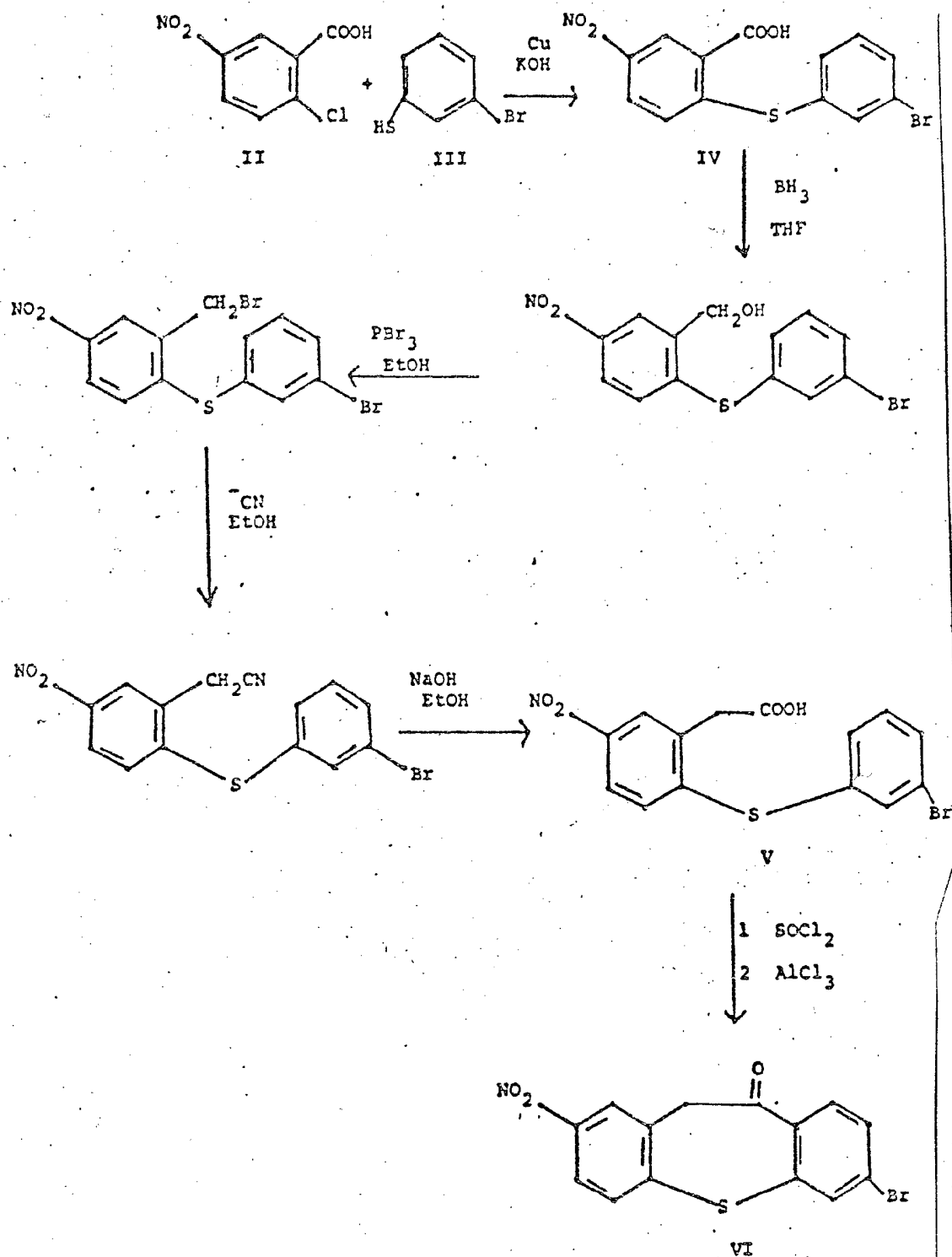
16328Y

Reaktion mit beispielsweise einem niedrig-Alkanol in Anwesenheit einer Mineralsäure, wie Schwefelsäure. Die Sulfinyl- (XXII) und Sulfonyl- (XXIII) Ester, die so erhalten werden, werden anschliessend leicht zur gewünschten Carbonsäure (XXIV) und (XXV) hydrolysiert.

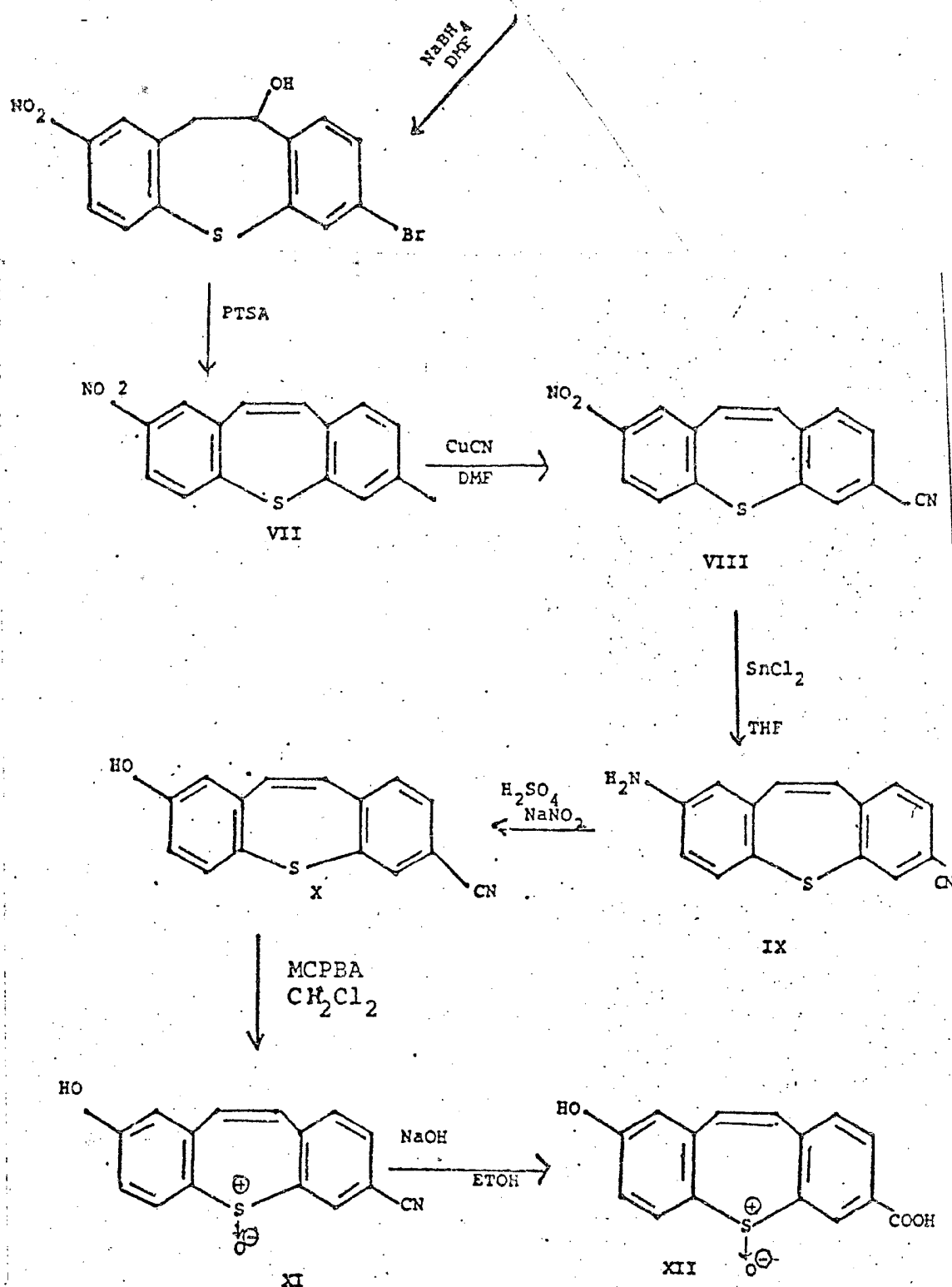


16328Y

Das 8-Hydroxydibenzo[b,f]thiepin-5-oxid der Formel II kann nach folgendem allgemeinen Reaktionsschema hergestellt werden:

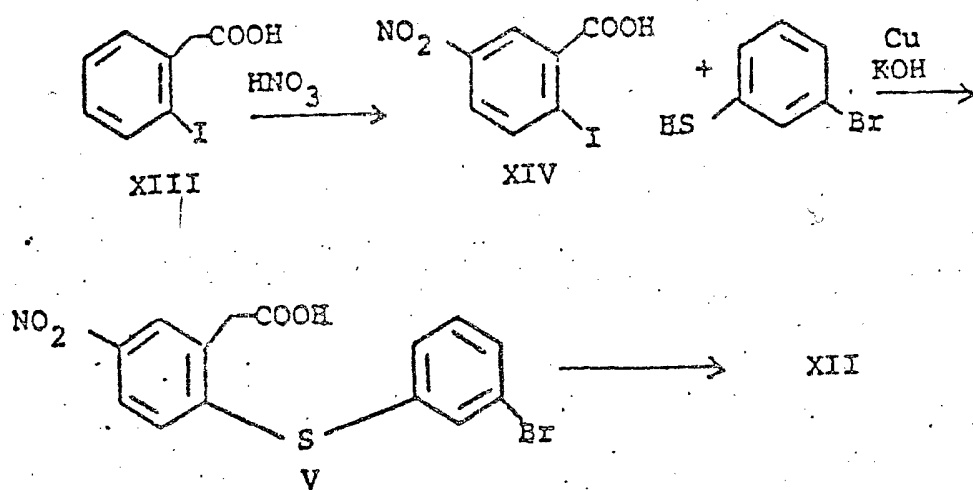


16328Y

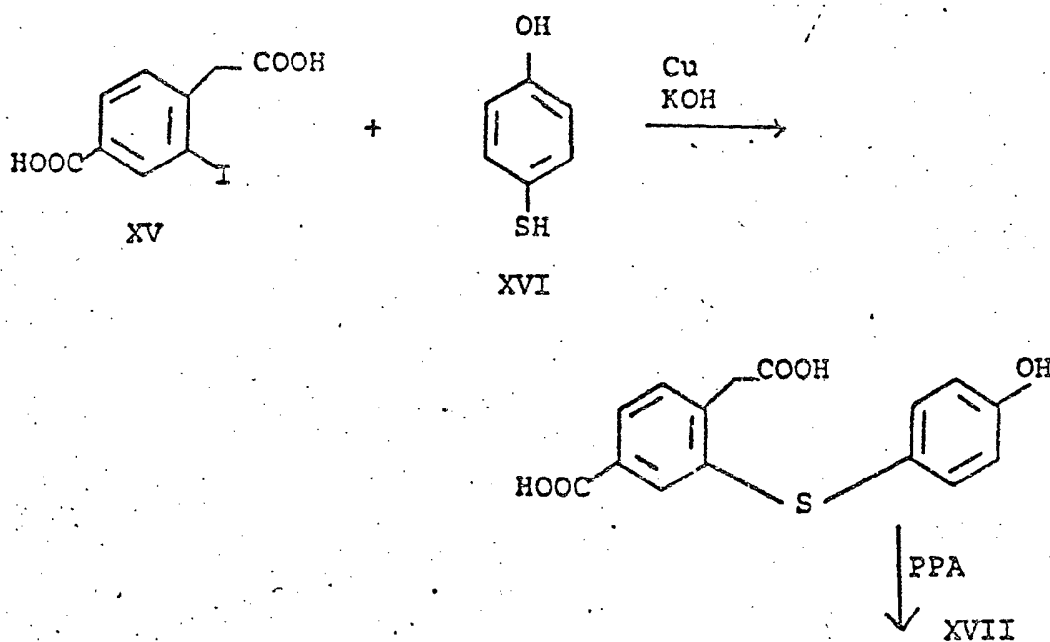


16328Y

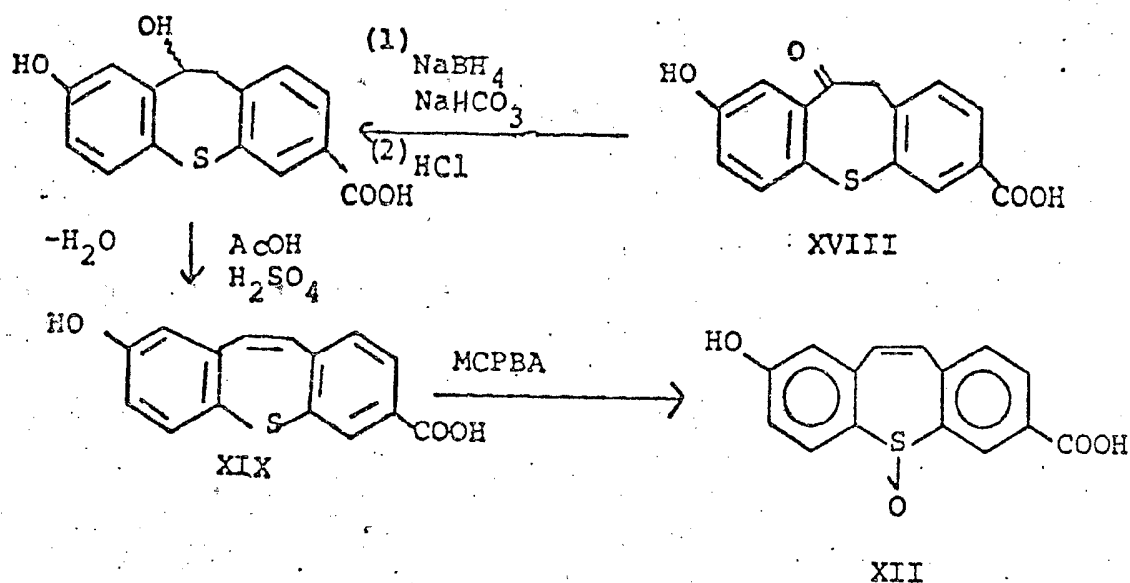
Das 2-(3'-Bromphenylthio)-5-nitrophenyllessigsäure-Zwischenprodukt (V) kann auch hergestellt werden aus 2-Jodphenyllessigsäure (XIII) durch die nachstehend veranschaulichten Reaktionen:



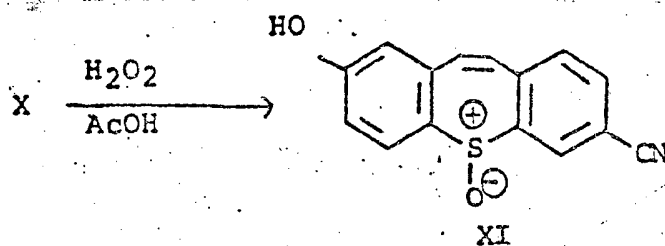
Alternativ kann die 8-Hydroxydibenzo[b,f]thiepin-3-carbonsäure hergestellt werden nach folgendem allgemeinen Reaktionsschema:



16328Y



Wie vorstehend festgestellt, können die 5-Sulfinyl- (5-Oxid) verbindungen der Formel I hergestellt werden aus dem Cyano-zwischenprodukt (X) durch gesteuerte Oxidationstechniken. So kann beispielsweise das 3-Cyano-8-hydroxydibenzo[b,f]thiopin (X) oxidiert werden mit Wasserstoffperoxid in Anwesenheit eines sauren Lösungsmittels, wie Essigsäure oder mit organischen Peroxiden, wie Peroxysäuren, beispielsweise m-Chlorperbenzoesäure (MCPBA) und dergleichen, stufenweise unter Bildung des entsprechenden Sulfinylderivats (XI) und Sulfonylderivats (XX) durch Steuerung des Molverhältnisses von Oxidationsmittel zu Reduktionsmittel. Das Molverhältnis bestimmt den Oxidationsgrad des Schwefels in dem Endprodukt. Ein Molverhältnis von 1:1 beispielsweise führt weitgehend zur Bildung des Sulfinylderivats.



Die Hydrolyse des Nitrilzwischenprodukts (XI) unter Verwendung von wässriger molarer Mineralsäure oder Alkali führt zu der

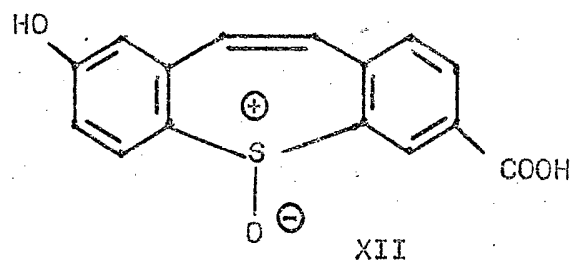
221520 - 14 -

5.11.1980

AP C 07 D/221 520

57 590/12

entsprechenden Carbonsäure (XII).



Alternativ können diese Sulfinylverbindungen direkt aus der 8-Hydroxy-3-carbonsäure (XIX) hergestellt werden unter Anwendung der vorstehend beschriebenen gesteuerten Oxydationstechniken. Falls gewünscht, jedoch nicht notwendigerweise, kann die 8-Hydroxy-3-carbonsäure vor der Oxydation in einen niedrig-Alkylester umgewandelt werden, beispielsweise durch Reaktion mit einem niedrig-Alkanol in Anwesenheit einer Mineralsäure, wie Schwefelsäure. Die so hergestellten Sulfinylester (XXII) werden leicht zu der gewünschten Carbonsäure (XII) hydrolysiert.

Erfindungsgemäß können die Verbindungen, die als Isomeren-gemisch anfallen, in die entsprechenden einzelnen Isomeren aufgetrennt werden.

So kann das optische Isomere von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxid, das in der R(-)-Konfiguration vorliegt, worin die Bindung des Sauerstoffs an das Schwefelatom durch eine unterbrochene Linie dargestellt wird, die anzeigt, daß sich der Sauerstoff unter der Ebene des Formelbildes befindet, hergestellt werden, indem man die Carbonsäure aus einer diastereoisomeren Verbindung der optisch

3. 6. 1981

AP C 07 D / 221 520

57 590/12

15

- 13-a-

aktiven Säure und einer optisch aktiven Form eines Esters oder eines Amins regeneriert.

Weiterhin ist dieses Verfahren gekennzeichnet dadurch, daß man das Gemisch der Diastereoisomeren eines optisch aktiven Amids von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure durch Chromatographie in eine weniger polare Diastereoisomeren-Fraktion des S(+)-Diastereoisomeren von 8-Fluordibenzo(b,f)-thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid und eine polarere Fraktion des R(-)-Diastereoisomeren von 8-Fluordibenzo(b,f)-thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid trennt und die Fraktionen des Amiddiastereoisomeren R(-)-8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid getrennt hydrolysiert unter Bildung des R(-)-Isomeren von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxids.

Weiterhin ist dieses Verfahren zur Herstellung eines optischen Isomeren von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxid, das in der R(-)-Konfiguration vorliegt, worin die Bindung des Sauerstoffs an den Schwefel durch eine unterbrochene Linie dargestellt wird, die anzeigt, daß sich der Sauerstoff unter der Ebene des Formelbildes befindet, gekennzeichnet dadurch, daß man die Säure in das entsprechende Säurehalogenid umwandelt, das Säurehalogenid mit einem optisch aktiven Amin (z. B. L(-)- α -Methylbenzylamin) in Kontakt bringt unter Bildung von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid-5-oxid) als ein Gemisch der DL- und LL-Diastereoisomeren, worauf man dieses Diastereoisomerengemisch durch Chromatographie trennt in das weniger polare Diastereoisomere, das S(+)-8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid und das polarere Diastereoisomere, das R(-)-8-Fluordibenzo(b,f)-thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-

3. 6. 1981

AP C 07 D / 221 520

16

57 590/12

- 13b -

carboxamid und das Diastereoisomere R(-)-8-Fluordibenzo-(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid einer sauren Hydrolyse unter Bildung des 8-Fluordibenzo(b,f)-thiepin-3-carbonsäure-5-oxids, R(-)-Isomeres, unterzieht. So kann man z. B. das R(-)-Isomere von 8-Fluordibenzo(b,f)-thiepin-3-carbonsäure-5-oxid herstellen.

Das 8-Fluordibenzo(b,f)-thiepin-3-carbonsäure-5-oxid wird hergestellt, indem man

- (a) eine entsprechende Verbindung, in der der Substituent in der 3-Stellung eine oxydierbare Gruppe ist, hydrolysiert, oder wenn der Substituent in der 3-Stellung eine reduzierbare Gruppe ist, reduziert oder
- (b) die entsprechende 10,11-Dihydro-10(oder 11)-hydroxy-Verbindung dehydratisiert oder
- (c) 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure oxydiert oder
- (d) 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5,5-dioxid selektiv reduziert oder
- (e) eine entsprechende Verbindung mit einem Substituenten in der 8-Stellung, der leicht durch Fluor ersetzbar ist, in 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxid umwandelt.

Dabei kann der 3-Substituent die Bedeutung haben von -CN, -COOR₃, -CONR₁R₂, -COR₄ oder -COOM, worin R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Heteroalkyl bedeuten, oder R₁ und R₂ zusammen mit dem Stickstoffatom eine heterocyclische Gruppe bilden, R₃ die gleiche Bedeutung wie R₁ mit der Ausnahme von Wasserstoff hat, R₄ ein Halogenid- oder ein Anhydridsubstituent ist und M ein Metallion oder eine Aminogruppe darstellt.

221 520 - 17 -
15e

5.11.1980

AP C 07 D/221 520

57.590/12

Vorzugsweise ist der 3-Substituent $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder $-\text{CHO}$ und besonders bevorzugt ist $-\text{COO}-\text{Benzyl}$.

Der 8-Substituent ist vorzugsweise eine Diazogruppe.

Wie vorstehend erwähnt, fallen in den Rahmen der Erfindung auch pharmazeutisch brauchbare Salze der neuen Thiepine. Der Ausdruck "pharmazeutisch brauchbare Salze" soll Salze umfassen, die sich von pharmazeutisch brauchbaren nicht-toxischen Basen ableiten, wie beispielsweise Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze, wie Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, wie Magnesium- und Calciumsalze, Salze von organischen Basen, wie Aminsalze, die sich von Mono-, Di- und Tri-niedrig-alkyl- oder -niedrig-alkanolaminen ableiten, wie Trimethylamin, Dimethylamin und Triethanolamin und Salze, die sich von heterocyclischen Aminen ableiten, wie Piperidin, Pyrrolidin, Piperazin und Morpholin.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1

8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure

Stufe A: 2-(3'-Bromphenylthio)-5-nitrobenzoesäure

188 g Kaliumhydroxidpellets werden in 2 l Wasser gelöst, und 205 g 3-Bromthiophenol werden zugesetzt. Das Gemisch wird

16328Y

10 Minuten gerührt und 6,5g metallisches Kupferpulver und anschliessend 205 g 2-Chlor-5-nitrobenzoesäure werden zugefügt. Das Gemisch wird 90 Minuten unter Rückfluss gehalten und noch warm filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser verdünnt und erwärmt, um Feststoffe erneut aufzulösen und wird mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die Feststoffe werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird in 3 l Äther während 5 Stunden gerührt, filtriert und der Rückstand wird getrocknet unter Bildung der Titelverbindung vom Fp. 202-206°C.

Stufe B: 2-(3'-Bromphenylthio)-5-nitrobenzylalkohol

285,3 g Nitrobenzoesäure der Stufe A werden in 1 l Tetrahydrofuran gelöst. Es wird unter einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt und langsam werden 1250 ml einer 1m-Lösung von Boran in Tetrahydrofuran zugesetzt. Es wird weitere 2 Stunden gerührt. Langsam werden 300 ml Wasser unter äusserer Kühlung zugefügt. Das resultierende Gemisch wird zwischen Wasser und Äthylacetat aufgeteilt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, mit Kohle behandelt und unter Bildung eines festen Rückstands abgezogen (gestrippt); Fp. 98-100°C.

Stufe C: 2-(3'-Bromphenylthio)-5-nitrobenzylbromid

Zu 225 g des Alkohols der Stufe B werden 27 ml Phosphortribromid getropft. Das Gemisch wird 10 Minuten gerührt und anschliessend 30 Minuten stengelassen. Es wird mit Wasser verdünnt und das Gemisch wird 30 Minuten gerührt. Es wird mit Äthylacetat verdünnt, um sämtliche Feststoffe in der organischen Phase zu lösen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase wird zweimal mit Äthylacetat extrahiert und die organischen Phasen werden vereint. Die vereinten Äthylacetatextrakte werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Es wird filtriert und das Filtrat wird zur Trockne verdampft unter Erzielung der Titelverbindung vom Fp. = 80-82°C.

16328Y

Stufe D: 2-(3'-Bromphenylthio)-5-nitrobenzylcyanid

500 g Amberlite IRA-400 Harz (Chloridform), Rohm & Haas Co., Philadelphia, Pennsylvania, werden gut mit Wasser gewaschen. Das gewaschene Harz wird 10 Minuten mit einer Lösung von 60 g Natriumcyanid in 300 ml Wasser gerührt. Es wird mit 200 ml Wasser verdünnt und 10 Minuten gerührt. Man lässt das Harz absitzen und dekantiert die überstehende Flüssigkeit. Diese Behandlung wiederholt man dreimal. Das behandelte Harz wird bis zur Neutralität mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

85 g des Benzylbromids der Stufe C werden in 2 l absolutem Äthanol suspendiert und 100 g des wie vorstehend behandelten Harzes werden zugefügt. Das Gemisch wird 2 Stunden unter Rückfluss gerührt. Man fügt 100 g Harz zu und rührt 1 weitere Stunde. Man filtriert noch in der Wärme und wäscht das Harz mit Tetrahydrofuran. Das Filtrat wird zur Trockne abgezogen (gestrippt) unter Bildung der Titelverbindung in Form eines 2:1 Gemischs des dialkylierten Nitrilprodukts (70 g). Dieses wird in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet.

Stufe E: 2-(3'-Bromphenylthio)-5-nitrophenylessigsäure

Das in der Stufe D erhaltene Material (70 g) wird in 700 ml Essigsäure suspendiert und 600 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure werden zugefügt. Das Gemisch wird 8 Stunden unter Rückfluss gehalten. Das Gemisch wird gekühlt und die überstehende Flüssigkeit wird dekantiert. Man verdampft die überstehende Flüssigkeit zur Trockne und erhält eine erste Ausbeute.

Der nach dem Dekantieren verbleibende Rückstand wird in 700 ml Essigsäure und 600 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure suspendiert und 8 Stunden unter Rückfluss gehalten. Die überstehende Flüssigkeit wird abdekantiert und zur Trockne verdampft unter Erzielung einer zweiten Ausbeute.

16328Y

Die vereinten Ausbeuten werden in 1 l Äthylacetat suspendiert. Man filtriert, um unlösliche Anteile zu entfernen und extrahiert zweimal mit 200 ml 5% wässrigem Natriumhydroxid. Die wässrigen Schichten werden vereint und mit 20% wässriger Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Es wird zweimal mit 500 ml Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne verdampft unter Bildung der Titelverbindung vom Fp. = 123-125°C.

Stufe F: 3-Brom-8-nitro-10,11-dihydro-11-oxodibenzo[b,f]thiepin

Man fügt zu 45 g der Säure der Stufe E 40 ml Thionylchlorid und rührt das Gemisch 15 Minuten unter Rückfluss. Das überschüssige Thionylchlorid wird verdampft. Man löst den Rückstand in Benzol und verdampft zur Trockne. Man löst erneut in Benzol und verdampft zur Trockne. Zu dem Rückstand fügt man 1300 ml 1,2-Dichloräthan. Das Gemisch wird gerührt und portionsweise mit 17,5 g Aluminiumchlorid versetzt. Man rührt weiter bei Raumtemperatur während 30 Minuten. Schliesslich wird das Gemisch in 1 l Wasser gegossen, zweimal mit 700 ml 1,2-Dichloräthan extrahiert und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne verdampft, wobei man die Titelverbindung vom Fp. 242-245°C erhält.

Stufe G: 3-Brom-8-nitro-11-hydroxy-10,11-dihydro-dibenzo[b,f]thiepin

39 g der 11-Ketoverbindung der Stufe F werden in 600 ml Tetrahydrofuran suspendiert und 4 g Natriumborhydrid werden zugesetzt. Man rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur, verdünnt das Reaktionsgemisch mit Wasser und extrahiert zweimal mit 500 ml Äther. Die organischen Phasen werden vereint, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne verdampft, wobei man die Titelverbindung erhält, die als solche in der nächsten Stufe verwendet wird (Rohausbeute 38,6 g).

16328Y

Stufe H: 3-Brom-8-nitrodibenzo[b,f]thiepin

72 g der 11-Hydroxyverbindung der Stufe G werden in 3 l Toluol suspendiert und das Gemisch wird unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle unter Rückfluß gehalten. Man hält 2 Stunden unter Rückfluß. Schliesslich fügt man 7,5 g p-Toluolsulfonsäure zu und hält eine weitere Stunde unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird gekühlt, zweimal mit 200 ml 10% wässriger Natriumcarbonatlösung gewaschen und schliesslich mit Wasser bis zur Neutralität gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Verdampfen zur Trockne erhält man die Titelverbindung vom Fp. 190-192°C.

Stufe I: 3-Cyano-8-nitrodibenzo[b,f]thiepin

Man löst 21 g der Bromnitroverbindung der Stufe H in 250 ml Dimethylformamid und fügt 17 g Kupfer-I-cyanid zu. Das Gemisch wird 12 Stunden unter Rückfluss gehalten, gekühlt und mit 6n-Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Nach 15 minütigem Rühren bei Raumtemperatur verdünnt man mit Wasser und trennt die Feststoffe durch Filtrieren ab. Der Rückstand wird in Äthylacetat aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat wird zur Trockne verdampft unter Erzielung der Titelverbindung vom Fp. 234-236°C.

Stufe J: 3-Cyano-8-aminodibenzo[b,f]thiepin

5,6 g der Cyanonitroverbindung der Stufe I werden in 600 ml Tetrahydrofuran gelöst und 27 g Zinn-II-chlorid in 40 ml Wasser und 100 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure werden zugefügt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, über Eis gegossen und das resultierende Gemisch wird mit 300 ml 20% wässrigem Natriumhydroxid geschüttelt. Die organische Schicht wird abgetrennt und die wässrige basische Schicht wird mit Tetrahydrofuran geschüttelt. Die organische Schicht wird abgetrennt. Man vereint die organischen Extrakte, trocknet und verdampft zur Trockne. Durch Chromatographie des Rückstands an Siliciumdioxidgel unter Eluieren mit 20% Äthylacetat in Benzol erhält man die Titelverbindung vom Fp. 181-183°C.

16328Y

Stufe K: 3-Cyano-8-fluordibenzo[b,f]thiepin

Man suspendiert 6 g 3-Cyano-8-aminodibenzo[b,f]thiepin in 15 ml 50% Fluorborsäure (HBF_4) und 15 ml Wasser. Man kühlt das Gemisch auf 3 - 5°C und fügt langsam 18 ml 10% Natriumnitrit zu. Man kühlt in der Kälte während 4 Stunden und setzt Harnstoff zu, um überschüssiges Natriumnitrit zu zerstören. Die Feststoffe werden abfiltriert und mit kalter 5% Fluorborsäure und anschliessend mit kaltem Wasser und schliesslich mit Äther gewaschen. Man trocknet an der Luft, suspendiert das Diazoniumfluorborat in 300 ml Xylol und hält 2 Stunden unter Rühren unter Rückfluss. Man filtriert und verdampft das Filtrat zur Trockne und erhält durch Triturieren mit Äther die Titelverbindung vom Fp. 146-148°C.

Stufe L: 8-Fluordibenzo[b,f]thiepin-3-carbonsäure

Man suspendiert 300 mg der Cyanoverbindung der Stufe K in 8 ml 20% wässrigem Natriumhydroxid und 8 ml absolutem Äthanol. Man hält 2 Stunden unter Rückfluss, verdampft das Äthanol, säuert die Suspension mit 20% Chlorwasserstoffsäure an und trennt die Feststoffe durch Filtrieren ab. Man löst den Rückstand in 20 ml heissem Methanol und fügt einige Tropfen konzentrierter Chlorwasserstoffsäure zu. Man verdampft das Methanol, verdünnt mit Äther und verdampft erneut. Man verdünnt mit Wasser, rührt 30 Minuten und filtriert, wäscht die Feststoffe mit Wasser und trocknet im Vakuum bei 100°C unter Erzielung der Titelverbindung vom Fp. 270-272°C.

Beispiel 22-(3'-Bromphenylthio)-5-nitrophenylelessigsäureStufe A: 2-Jod-5-nitrophenylelessigsäure

Man suspendiert 200 g 2-Jodphenylelessigsäure in 800 ml Essigsäure und fügt tropfenweise 760 ml eines Gemischs von Schwefelsäure und 120 ml 90% Salpetersäure zu, wobei man die Lösung in einem Eisbad kühlt. Das Gemisch kann sich über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Unter Rühren wird das Gemisch in 2 l

16328Y

gebrochenes Eis gegossen. Die Feststoffe werden abfiltriert und die Feststoffe werden ein zweites mal in 2 l Wasser gerührt. Man filtriert und trocknet an der Luft. Durch Umkristallisieren des Rückstands aus Toluol erhält man die Titelverbindung vom Fp. 178-180°C.

Stufe B: 2-(3'-Bromphenylthio)-5-nitrophenylelessigsäure

2 g Kaliumhydroxidpellets werden in 30 ml Wasser gelöst und 2 g 3-Bromthiophenol werden zugesetzt. Man erwärmt 10 Minuten unter Rühren auf 60°C, fügt 2 g 2-Jod-5-nitrophenylelessigsäure und 0,5 g metallisches Kupferpulver zu. Man erwärmt in einem Ölbad während 1 Stunde bei 135°C, filtriert noch in der Wärme, kühlt das Filtrat und verdünnt mit kaltem Wasser. Man extrahiert das Gemisch mit Äther, trennt die wässrige Phase ab und säuert mit 6n-Chlorwasserstoffsäure an. Die Feststoffe werden durch Filtrieren abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Der Rückstand wird suspendiert und 8 Stunden gerührt. Die Feststoffe werden abfiltriert unter Bildung der Titelverbindung vom Fp. 123-125°C.

Beispiel 3

8-Fluordibenzo[b,f]thiepin-3-carbonsäure

Stufe A: 2-(4'-Fluorphenylthio)-4-carboxyphenylelessigsäure

35 g Kaliumhydroxidpellets werden in 375 ml Wasser gelöst. 38,3 g 2-Jod-4-carboxyphenylelessigsäure werden gefolgt von 22,2 g 4-Fluorthiophenol und 11,9 g Kupferpulver zugefügt. Man rührt unter einer Stickstoffatmosphäre und erwärmt 56 Stunden auf 105-110°C. Es wird in der Wärme filtriert und das Filtrat wird mit 20% Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Die Feststoffe werden durch Filtrieren abgetrennt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 60°C getrocknet (36,9 g - 96,3% roh). Die getrockneten Feststoffe können als solche in der nächsten Stufe verwendet werden. Gereinigt wird durch Rühren bei Raumtemperatur in Äthylacetat während 6 Stunden. Durch Filtrieren erhält man die Titelverbindung vom Fp. 218-221°C.

16328Y

Stufe B: 8-Fluor-11-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-3-carbonsäure

450 g handelsübliche Polyphosphorsäure werden unter Rühren auf 120°C erwärmt und 35,9 g rohe Disäure der Stufe A werden zugesetzt. Man rührt unter einer Stickstoffatmosphäre 90 Minuten bei 120°C. Es wird gekühlt und langsam werden 1,5 l Eis und Wasser zugesetzt. Die Feststoffe werden durch Filtrieren abgetrennt. Der Rückstand wird in 500 ml unter Rückfluss befindlichem Äthylacetat während 90 Minuten gerührt und es wird in der Wärme filtriert unter Erzielung einer ersten Ausbeute. Das Filtrat wird konzentriert, bis Feststoffe auftreten, über Nacht stehengelassen und filtriert unter Erzielung einer zweiten Ausbeute. Die Ausbeuten (18,26 g - 54% roh) werden vereint und können in der nächsten Stufe als solche verwendet werden. Gereinigt wird durch Sieden in Äthylacetat während 15 Minuten, Halten bei Raumtemperatur über Nacht und Filtrieren; Fp. = 289-291°C.

Stufe C: 8-Fluor-10-hydroxy-10,11-dihydrodibenzo[b,f]thiepin-3-carbonsäure

15,5 g der rohen 10-Ketoverbindung der Stufe B werden in 750 ml Wasser suspendiert und 10 g Natriumbicarbonat werden zugesetzt. Das Gemisch wird gerührt und 15 - 20 Minuten auf 50°C erwärmt. Das Erwärmen wird abgesetzt und langsam werden 5 g Natriumborhydrid zugefügt. Das Gemisch wird mit 10% wässriger Chlorwasserstoffsäure angesäuert, die Feststoffe werden durch Filtrieren abgetrennt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Der Rückstand kann als solcher in der nächsten Stufe verwendet werden (Fp. 204-210°C, anschliessendes Gasen).

Stufe D: 8-Fluordibenzo[b,f]thiepin-3-carbonsäure

14,8 g des rohen Alkohols der Stufe C werden in 300 ml Eisessig suspendiert und das Gemisch wird unter Rühren in einem Ölbad bei 110-115°C erwärmt. 50 ml Schwefelsäure werden in einem dünnen Strom zugesetzt. Es wird weiter gerührt und 15 Minuten erwärmt. Man kühlt und giesst in 500 ml Wasser. Die

16328Y

Feststoffe werden durch Filtrieren abgetrennt und man rührt bei Raumtemperatur über Nacht in 125 ml Äthylacetat. Die Feststoffe werden abfiltriert unter Bildung der Titelverbindung vom Fp. 273-275°C.

Beispiel 4

8-Fluordibenzo[b,f]thiepin-3-carbonsäure-5-oxid und

8-Hydroxydibenzo[b,f]thiepin-3-carbonsäure-5-oxid

Stufe A: 3-Cyano-8-fluordibenzo[b,f]thiepin-5-oxid

1,7 g 3-Cyano-8-fluordibenzo[b,f]thiepin werden in 90 ml Methylenchlorid gelöst und 1,36 g 85% m-Chlorperbenzoesäure werden zugesetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 90 Minuten gerührt. Man fügt 4 g Calciumhydroxid während 15 Minuten zu. Man filtriert und zieht das Filtrat zur Trockne ab. Der Rückstand wird in 30 ml Äther während 2 Stunden trituriert und die Feststoffe werden durch Filtrieren abgetrennt unter Erzielung der Titelverbindung vom Fp. 240-243°C.

Stufe B: 8-Fluordibenzo[b,f]thiepin-3-carbonsäure-5-oxid

Man suspendiert 1,5 g der Cyanoverbindung der Stufe A in 50 ml Essigsäure und fügt 50 ml 50% Schwefelsäure zu. Man hält 10 Stunden unter Rückfluss, filtriert und verdünnt das Filtrat mit Wasser. Die Feststoffe werden abfiltriert und in heisser Essigsäure gelöst. Die heisse Lösung wird mit Kohle bzw. Aktivkohle behandelt, filtriert und man lässt kristallisieren unter Bildung der Titelverbindung vom Fp. 267-269°C.

Stufe C: 3-Cyano-8-hydroxydibenzo[b,f]thiepin

50 mg 3-Cyano-8-aminodibenzo[b,f]thiepin werden in 2 ml 10% Schwefelsäure suspendiert und auf 3°C gekühlt. Man tropft 0,2 ml 10% wässrige Natriumnitritlösung zu. Man rührt 2 Stunden bei 3°C und lässt während 1 Stunde auf 15°C erwärmen. Zu der Lösung werden 50 ml siedende 10% Schwefelsäure getropft und es wird weitere 15 Minuten erwärmt. Man verdünnt mit kaltem Wasser und filtriert, wäscht die Feststoffe mit Wasser und trocknet unter Bildung der Titelverbindung vom Fp. 224-227°C.

16328Y

Stufe D: 3-Cyano-8-hydroxydibenzo[b,f]thiepin-5-oxid

50,2 mg 3-Cyano-8-hydroxydibenzo[b,f]thiepin werden in 9 ml Methylenchlorid suspendiert und 40,6 g m-Chlorperbenzoesäure werden zugesetzt. Man lässt das Gemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen und trennt die Feststoffe durch Filtrieren ab unter Bildung der Titelverbindung vom Fp. 241-243°C.

Stufe E: 8-Hydroxydibenzo[b,f]thiepin-3-carbonsäure-4-oxid

Man suspendiert 100 g der Cyanoverbindung der Stufe D in 50 ml Essigsäure und 5 ml 20% wässrigem Natriumhydroxid. Man hält 1h unter N₂ unter Rückfluss, verdampft den Alkohol und verdünnt den Rückstand mit Wasser. Man extrahiert mit Äther und säuert die wässrige Phase mit 6n-Chlorwasserstoffsäure an, trennt die Feststoffe durch Filtrieren ab, löst die Feststoffe in Äthanol und zieht zur Trockne ab unter Erzielung der Titelverbindung vom Fp. 288-291°C (Zers.).

Beispiel 58-Fluordibenzo[b,f]thiepin-3-carbonsäure-5,5-dioxid

Man suspendiert 1,3 g 8-Fluordibenzo[b,f]thiepin-3-carbonsäure in 35 ml Eisessig. Das Gemisch wird in einem Ölbad bei 100°C erwärmt und 3,5 ml 30% Wasserstoffperoxid werden zugesetzt. Man erwärmt weitere 105 Minuten, verdünnt das Gemisch mit 200 ml Wasser und trennt die Feststoffe durch Filtrieren ab. Der Rückstand wird über Nacht bei Raumtemperatur in 15 ml Äthylacetat gerührt. Die Feststoffe werden durch Filtrieren abgetrennt unter Erzielung der Titelverbindung vom Fp. 244-248°C.

Diese Verbindungen der Formeln I und II sind geeignet zur Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungszuständen von Säugern, zu denen eine übermässige unerwünschte kontraktile Wirksamkeit von Prostaglandinen wie PGF_{2α} oder biosynthetischen Prostaglandin-Zwischenprodukten beiträgt. Diese Bedingungen schliessen Asthma, Entzündungszustände, wie Arthritis und Asthma ein sowie Allergien, Diarrhoe, Hypertension, Angina, Blutplättchen-

16328Y

aggregation, cerebrale Spasmen, frühzeitige Aborte und Dis-menorrhoe. Insbesondere wertvoll sind sie bei durch Reagine bedingtes Asthma (extrinsic asthma). Die Menge einer prophylaktischen oder therapeutischen Dosis der Verbindung der Formeln I oder II hängt selbstverständlich von der Natur und der Schwere des zu behandelnden Zustands ab sowie von der speziellen Verbindung der Formel I oder II und ihrem Verabreichungsweg. Im allgemeinen liegt die tägliche Dosis im Bereich von 0,2 mg bis 100 mg pro kg Körpergewicht eines Säugers.

Für die Anwendung liegt ein bei intravenöser Verabreichung geeigneter Dosisbereich bei 0,2 bis 10 mg (vorzugsweise 1 - 5 mg) einer Verbindung der Formeln I oder II pro kg Körpergewicht pro Tag; im Falle der Verwendung einer oralen Zusammensetzung liegt ein geeigneter Dosisbereich bei etwa beispielsweise 1 bis 50 mg einer Verbindung der Formeln I oder II pro kg Körpergewicht pro Tag, vorzugsweise bei 10 bis 40 mg/kg.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die die erfindungsg. Verb. I oder II enthalten und zur oralen Verabreichung oder zur Inhalation im Falle der Asthma-Therapie geeignet sind, können als getrennte Einheiten vorliegen, wie Kapseln, Cachets bzw. Pillen oder Tabletten, die jeweils eine vorbestimmte Menge des aktiven Bestandteils enthalten; als Pulver oder Granulate; oder als eine Lösung oder Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit, nicht-wässrigen Flüssigkeit oder Öl-in-Wasser-Emulsion oder einer Wasser-in-Öl-Flüssigkeit-Emulsion.

3. 6. 1981

AP C 07 D / 221 520

57 590/12

28

- 24 -

Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihre optischen Isomeren aufspalten. Die Aufspaltung bzw. Trennung des 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxids kann beispielsweise wie folgt durchgeführt werden:

Das Verfahren wird anhand des folgenden Fließdiagramms erläutert:

- I. 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure
- I. führt zu II:
- II. 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid
- II. wird umgewandelt in III:
- III. 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid)-5-oxid als Gemisch der DL- und LL-Diastereoisomeren
- III. wird getrennt in IV und V:
- IV. Diastereoisomeres S(+) 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid
- V. Diastereoisomeres R(-) 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid
- IV. wird umgewandelt in VI:
- VI. 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxid, S(+)-Isomeres
- V. wird umgewandelt in VII:
- VII. 8-Fluordibenzo(b,f)-thiepin-3-carbonsäure-5-oxid, R(-)-Isomeres

3. 6. 1981

AP C 07 D / 221 520

57 590/12

29

- 25 -

Beispiel 6

Herstellung von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid

9,52 g (35 mMol) 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure werden in 350 ml Tetrahydrofuran gelöst, und 4,24 g (42 mMol) Triethylamin werden zugesetzt. Die Lösung wird in einem Eis-Wasser-Bad gekühlt, und eine Lösung von 4,16 g (38,6 mMol) Ethylchlorformiat in 10 ml Tetrahydrofuran wird zugetropft. Diese Suspension wird in der Kälte 15 Minuten gerührt, und anschließend wird eine Lösung von 8,49 g (70 mMol) L(-)- α -Methylbenzylamin in 15 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugefügt. Das resultierende Gemisch wird in der Kälte 1 Stunde gerührt, anschließend filtriert, und das Filtrat wird zur Trockne abgezogen. Der Rückstand wird in Chloroform gelöst, konzentriert und auf eine Säule von Siliciumdioxidgel gespritzt, worauf mit 5 % Ethylacetat/Toluol eluiert wird. Man erhält 9,65 g der reinen Titelverbindung in Form eines Öls, das aus Toluol/Hexan Kristallisiert. Fp. 128 bis 130 °C.

Beispiel 7

Herstellung von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-(N- α -methylbenzylcarboxamid)-5-oxid als ein Gemisch der DL- und LL-Diastereoisomeren.

7,05 g 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-(N- α -methylbenzylcarboxamid) werden in 350 ml Methylenchlorid gelöst, und die Lösung wird in einem Eis-Wasser-Bad gekühlt. 3,65 g 85%ige m-Chlorperbenzoesäure (95 % von 19 mMol) werden zu-

3. 6. 1981

AP C 07 D / 221 520

57 590/12

30

- 26 -

gesetzt, und das Gemisch wird in der Kälte 1 Stunde gerührt, anschließend mit 125 ml Methylenchlorid verdünnt, und es werden 6 g Calciumhydroxid zugesetzt. Das Gemisch wird 5 Minuten gerührt und anschließend durch Celite filtriert. Das Filtrat wird zu einem Öl abgezogen, das an 400 g Siliciumdioxidgel unter Bildung der Titelverbindung chromatographiert wird.

Beispiel 8

Trennung der Diastereoisomeren

Das Gemisch der Diastereoisomeren wird unter Verwendung einer Chromatographiesäule, die mit Siliciumdioxidgel in 15 % Ethylacetat-Chloroform gepackt ist, chromatographiert. Die mit dem am wenigsten polaren Diastereoisomeren angereicherte Fraktion a und mit dem polareren Diastereoisomeren angereicherte Fraktion b werden aus Toluol kristallisiert. Die am wenigsten polare Fraktion wird vorwiegend in den frühen Fraktionen eluiert, und die polarere Fraktion wird vorwiegend in den späteren Fraktionen eluiert. Das S(+)-Diastereoisomere von 8-Fluordibenzo(b,f)-thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid (Diastereoisomeres a) weist einen Fp. von 224 bis 226 °C auf, das R(-)-Diastereoisomere von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid (Diastereoisomeres b) weist einen Fp. von 187 bis 188 °C auf.

Beispiel 9

Hydrolyse des S(+)-Diastereoisomeren von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid zum S(+)-Isomeren von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxid.

3. 6. 1981

AP C 07 D / 221 520

57 590/12

31

- 27 -

475 mg des S(+)-Diastereoisomeren von 8-Fluordibenzo(b,f)-thiepin-3-(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid werden in einem Gemisch von 10 ml Essigsäure und 10 ml 50 % wäßriger Schwefelsäure bei 100 bis 105 °C unter einer Stickstoffatmosphäre 7 Stunden erwärmt. Das feste Material geht allmählich in Lösung, worauf sich ein neuer Feststoff abscheidet. Anschließend erfolgt eine Dünnschichtchromatographie. Wie vorher gezeigt wurde, wird das primäre Amid-Zwischenprodukt durch Dünnschichtchromatographie festgestellt. Das Gemisch wird durch einen Zeitgeber nach 7 Stunden unterbrochen und über Nacht stehengelassen.

Das Gemisch wird mit 30 ml Wasser verdünnt, und der kristalline weiße Feststoff wird abfiltriert und gut mit Wasser gewaschen, trocknen gelassen, in Ether trituriert und filtriert. Man erhält 310 mg eines weißen, flaumigen Feststoffes vom Fp. 257 bis 259 °C.

Der Drehwert einer 1%igen Lösung in wäßrigem Natriumbicarbonat beträgt 455,80°.

Beispiel 10

Hydrolyse des R(-)-Diastereoisomeren von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid zu 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxid, R(-)-Isomeres.

1,55 g des R(-)-Diastereoisomeren von 8-Fluordibenzo(b,f)-thiepin-3-(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid werden in einem Gemisch von 50 ml Eisessig und 50 ml Schwefelsäure unter einer Stickstoffatmosphäre 12 Stunden bei 100 bis 105 °C erwärmt. Das Gemisch, das Kristalle von 8-Fluordibenzo(b,f)

221 520

32
- 28 -

5.11.1980

AP C 07 D/221 520

57 590/12

thiepin-3-carbonsäure-5-oxid, R(-)-Isomeres enthält, wird mit 100 ml Wasser verdünnt, 5 Minuten gerührt und filtriert, der Feststoff wird 1/2 Stunden zur Trockne gesaugt und anschließend in 50 ml Ether während 15 Minuten gerührt und filtriert. Man erhält 930 mg eines weißen, flaumigen Feststoffes vom Fp. 255 bis 257 °C.

Der Drehwert einer 1%igen Lösung in wäbrigem Natriumbicarbonat beträgt -67,63°.

Im folgenden wird das Trennverfahren allgemein beschrieben:

8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure oder deren 5-Oxid werden zu einem hochwirksamen antiasthmatischen Mittel, 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxid, R(-)-Isomeres, gespalten durch Umwandlung in ein Gemisch von Diastereoisomeren durch Reaktion mit einem optisch aktiven Mittel. Das Gemisch der Diastereoisomeren wird anschließend in die Isomeren-Komponenten durch Chromatographie, Kristallisation oder dgl. aufgespalten, und das gewünschte Enantiomere wird aus dem entsprechenden Diastereoisomeren regeneriert.

Beispielsweise kann ein optisch aktiver Ester der zu spaltenden Säure dadurch hergestellt werden, daß man zunächst die Säure in ein Säurehalogenid oder gemischtes Anhydrid umwandelt, worauf man mit einem optisch aktiven Alkohol, wie (+)-2-Phenylpropanol, umsetzt und zum entsprechenden 5-Oxid oxydiert, unter Bildung des Diastereoisomeren Esterpaares, Trennung der Ester durch Chromatographie, Kristallisation oder dgl., und die gewünschte Säure wird aus dem entsprechenden Ester durch saure oder basische Hydrolyse regeneriert.

3. 6. 1981

AP C 07 D / 221 520

57 590 12

33
- 29 -

Vorzugsweise werden die 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure oder ihr entsprechendes 5-Oxid, die aufgespalten werden sollen, in das Amid eines optisch aktiven Amins umgewandelt, wie L(-)- α -Methylbenzylamin, und anschließend mit einer organischen Persäure im Falle der sauren 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure oxydiert, wodurch man ein Gemisch der Diastereoisomeren von S(+)-8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid und R(-)-8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid erzeugt. Das Gemisch wird anschließend durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Siliciumdioxid-gel als Trägermedium und 15 % Ethylacetat/Chloroform als Entwicklungslösungsmittel getrennt. Nach dem Eluieren aus der Säule wird das gewünschte R(-)-Diastereoisomere von 8-Fluor-dibenzo(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid aus den polareren Fraktionen gewonnen, die vorwiegend durch die späteren aus der Säule gewonnenen Fraktionen eluiert werden.

Das getrennte Diastereoisomere Amid wird anschließend vorzugsweise unter sauren Bedingungen hydrolysiert, und das gewünschte enantiomere 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxid, R(-)-Isomeres, wird als kristalliner Feststoff gewonnen.

3. 6. 1981

AP C 07 D / 221 520

57 590 12

34
- 30 -

Das 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxid (a) wird nach üblichen chemischen Umwandlungsverfahren hergestellt, wie sie für die spezielle Herstellung dieser Verbindung angewendet werden. So kann die Verbindung in einer Stufe hergestellt werden aus einem Zwischenprodukt mit Substituenten, die unter Bildung von a hinzugefügt, entfernt oder ersetzt werden können.

Auf diese Weise wird ein Derivat von a mit einer hydrolysierbaren 3-Substituentengruppe in a umgewandelt durch entweder saure oder basische Hydrolyse. So wird eine Verbindung, die a entspricht, worin der 3-Substituent ein Carboxamid oder ein substituiertes Carboxamid ist, wie N,N-Dimethylcarboxamid, N-Benzylcarboxamid, leicht unter Anwendung wäßriger Säure oder Base unter Bildung der gewünschten Säure hydrolysiert.

In gleicher Weise ergibt die Hydrolyse der entsprechenden 3-Cyanoverbindung unter Verwendung von wäßriger Mineralsäure oder Alkali die gewünschte Verbindung.

Nach einer alternativen Verfahrensweise erhält man die gewünschte Säure aus dem entsprechenden Ester, wie dem Ethylester, Benzylester oder dem t-Butylester, durch Behandeln in wäßriger Mineralsäure oder wäßrigem Alkali und durch Isolieren der gewünschten Verbindung aus dem angesäuerten Reaktionsgemisch. Das entsprechende 3-Säurehalogenid oder -anhydrid wird in die gewünschte 3-Carbonsäure umgewandelt durch Auflösen des Säurehalogenids oder -anhydrids in einer verdünnten Lösung eines Alkalis und durch Stehenlassen während einiger Stunden.

221 520

35
- 31 -

5.11.1980

AP C 07 D/221 520

57 590/12

Die Säurechloride werden einfach hergestellt aus der Säure durch Rückfluß mit Oxalylchlorid und die gemischten Anhydride durch Rückfluß mit einem niedrigalkyl-Chlorformiat, wie Ethylchlorformiat.

Nach einer weiteren Verfahrensweise wird die entsprechende 10,11-Dihydro-10(oder 11)-hydroxyverbindung dehydratisiert zu der gewünschten Verbindung unter Erwärmen der Lösung der 10 (oder 11)-Hydroxyverbindung mit p-Toluolsulfonsäure.

Nach einer anderen Herstellungsweise wird die bevorzugte Verbindung a der Erfindung, die entsprechende 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure mit Wasserstoffperoxid oder einer organischen Persäure, wie m-Chlorperbenzoesäure, behandelt zur Einführung des 5-Oxid-Substituenten.

Als eine weitere alternative Methode zur Herstellung der Verbindung a wird die entsprechende Verbindung mit einem 8-Substituenten, der in einen Fluorsubstituenten umgewandelt werden kann, verwendet. So wird, wie vorstehend beschrieben, die entsprechende 8-Aminoverbindung in salpetriger Säure diazotiert, und das resultierende Diazoniumsalz wird durch Behandeln mit Fluorborsäure unter Bildung der gewünschten Verbindung ersetzt.

Die 8-Aminoverbindung wird hergestellt durch Reduktion der entsprechenden 8-Nitroverbindung, die hergestellt werden kann durch Anwendung der im vorstehenden Beispiel 1 und dem entsprechenden Formelschema der Beschreibung für die entsprechende 3-Cyanoverbindung angegebenen Methoden.

5.11.1980

AP C 07 D/221 520

57 590/12

221 520

³⁶
- 32 -

Die 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure kann hergestellt werden durch saure oder basische Hydrolyse eines Niedrigalkylesters, wie des Ethylesters. Die Ester werden hergestellt durch Behandeln der entsprechenden Cyanoverbindung mit einem Gemisch von niedrig-alkoholischer Schwefelsäure bei Rückflußtemperatur.

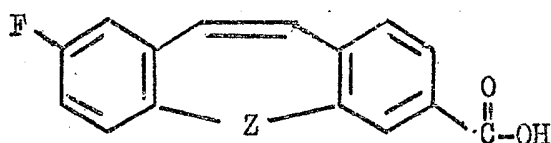
Die Salze der neuen erfindungsgemäßen Verbindungen werden in die freie Säure durch Hydrolyse mit einer wäßrigen Säure umgewandelt.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen werden auch hergestellt durch Oxydation einer 3-Hydroxymethyl- oder 3-Formylgruppe mit Chlorhydrin in Salpetersäure bzw. Kaliumpermanganat in Schwefelsäure. Das Formyl wird auch leicht durch Wasserstoffperoxid, Persäuren, Silberoxid, Hypohalogenite usw. oxydiert. Die 3-Formylverbindung wird hergestellt durch Reduktion des Nitrils. Die 3-Hydroxymethylverbindung ist herstellbar durch Reduktion des entsprechenden Esters mit Lithiumaluminiumhydrid.

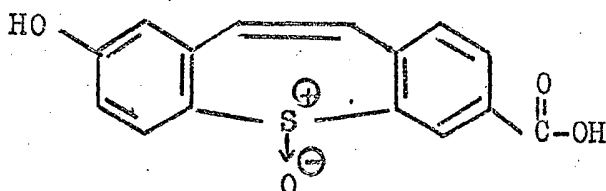
Die neue erfindungsgemäße Verbindung ist auch herstellbar durch Hydrogenolyse eines Benzylesters mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Edelmetallkatalysators, wie Palladium auf Kohle oder Platinoxid, solange, bis das erforderliche Wasserstoffvolumen verbraucht ist. Der Ester kann hergestellt werden durch Hydrolyse des entsprechenden Nitrils in einem Gemisch von Schwefelsäure und Benzylalkohol.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung eines Antagonisten der Formel



worin Z Thio, Sulfinyl oder Sulfonyl ist oder



sowie gegebenenfalls deren optischen Isomeren, gekennzeichnet dadurch, daß man

a) die entsprechende Verbindung mit einem 3-Cyano-Substituenten an Stelle eines 3-Carboxyl-Substituenten mit einer Säure oder einer Base hydrolysiert, um den Cyano-Substituenten in einen Carboxyl-Substituenten umzuwandeln und so die gewünschte Verbindung herstellt, oder

b) zur Herstellung von 8-Fluordibenzo(b,f)-thiepin-3-carbonsäure-5-oxid

(ba) eine entsprechende Verbindung, in der der "Substituent in der 3-Stellung eine oxydierbare Gruppe ist, hydrolysiert, oder wenn der Substituent in der 3-Stellung eine reduzierbare Gruppe ist, reduziert oder

(bb) die entsprechende 10,11-Dihydro-10(oder 11)-hydroxy-Verbindung dehydratisiert oder

(bc) 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure oxydiert oder

221 520

- 34 -

(bd) 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5,5-dioxid selektiv reduziert oder.

(be) eine entsprechende Verbindung mit einem Substituenten in der 8-Stellung, der leicht durch Fluor ersetzbar ist, in 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxid umwandelt,

und gegebenenfalls das Isomerengemisch auftrennt.

2. Verfahren nach Punkt 1b), gekennzeichnet dadurch, daß der 3-Substituent die Bedeutung hat von $-\text{CN}$, $-\text{COOR}_3$, $-\text{CONR}_1\text{R}_2$, $-\text{COR}_4$ oder $-\text{COOM}$, worin R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl, Aryl, Heteroalkyl bedeuten, oder R_1 und R_2 zusammen mit dem Stickstoffatom eine heterocyclische Gruppe bilden, R_3 die gleiche Bedeutung wie R_1 mit der Ausnahme von Wasserstoff hat, R_4 ein Halogenid- oder ein Anhydridsubstituent ist und M ein Metallion oder eine Aminogruppe darstellt.
3. Verfahren nach Punkt 1 b), gekennzeichnet dadurch, daß der 3-Substituent die Bedeutung von $-\text{CH}_2\text{OH}$ oder $-\text{CHO}$ hat.
4. Verfahren nach Punkt 1 b), gekennzeichnet dadurch, daß der 3-Substituent $-\text{COO-Benzyl}$ ist.
5. Verfahren nach Punkt 1 b), gekennzeichnet dadurch, daß der 8-Substituent eine Diazogruppe ist.
6. Verfahren zur Herstellung eines optischen Isomeren von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxid, das in

3. 6. 1981

AP C 07 D / 221 520

57 590 12

39

- 35 -

der R(-)-Konfiguration vorliegt, worin die Bindung des Sauerstoffs an das Schwefelatom durch eine unterbrochene Linie dargestellt wird, die anzeigt, daß sich der Sauerstoff unter der Ebene des Formelbildes befindet, nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die Carbonsäure aus einer diastereoisomeren Verbindung der optisch aktiven Säure und einer optisch aktiven Form eines Esters oder eines Amins regeneriert.

7. Verfahren nach Punkt 6, gekennzeichnet dadurch, daß man das Gemisch der Diastereoisomeren eines optisch aktiven Amids von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure durch Chromatographie in eine weniger polare Diastereoisomeren-Fraktion des S(+)-Diastereoisomeren von 8-Fluor-dibenzo(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid und eine polarere Fraktion des R(-)-Diastereoisomeren von 8-Fluor-dibenzo(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid trennt und die Fraktionen des Amiddiastereoisomeren R(-)-8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid getrennt hydrolysiert unter Bildung des R(-)-Isomeren von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxids.
8. Verfahren nach Punkt 6 zur Herstellung eines optischen Isomeren von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxid, das in der R(-)-Konfiguration vorliegt, worin die Bindung des Sauerstoffs an den Schwefel durch eine unterbrochene Linie dargestellt wird, die anzeigt, daß sich der Sauerstoff unter der Ebene des Formelbildes befindet, gekennzeichnet dadurch, daß man die Säure in das entsprechende Säure-halogenid umwandelt, das Säurehalogenid mit einem optisch

3. 6. 1981

AP C 07 D / 221 520

57 590 12

40

- 36 -

aktiven Amin (z.B. L(-)- α -Methylbenzylamin) in Kontakt bringt unter Bildung von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-(N- α -methylbenzyl-carboxamid)-5-oxid als ein Gemisch der DL- und LL-Diastereoisomeren, worauf man dieses Diastereoisomerengemisch durch Chromatographie trennt in das weniger polare Diastereoisomere, das S(+)-8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid und das polarere Diastereoisomere, das R(-)-8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid und das Diastereoisomere R(-)-8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3(-)-(N- α -methylbenzyl)-carboxamid einer sauren Hydrolyse unter Bildung des 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxids, R(-)-Isomeres, unterzieht.

9. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 8, gekennzeichnet dadurch, daß man das R(-)-Isomere von 8-Fluordibenzo(b,f)thiepin-3-carbonsäure-5-oxid herstellt.