DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 249 271 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 D 281/10

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

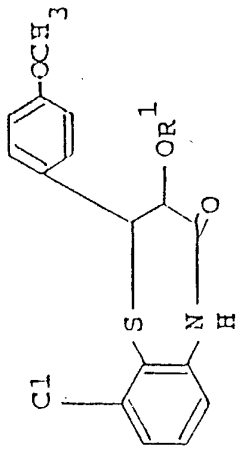
(21)	AP C 07 D / 294 053 2	(22)	15.11.85	(44)	02.09.87
(31)	8429102	(32)	17.11.84	(33)	GB

(71) siehe (73)
(72) Takeda, Mikio; Oh-ishi, Tokuro; Nakajima, Hiromichi; Nagao, Taku, JP
(73) Tanabe Seiyaku Co. Ltd., Osaka-fu, JP

(54) Verfahren zur Herstellung von 9-Chlor-1,5- benzothiazepin-Derivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 9-Chlor-1,5-benzothiazepin-Derivaten der allgemeinen Formel I, in der R^1 ein Wasserstoffatom oder einen Niederalkanoylrest bedeutet, und ihrer Salze. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Benzothiazepinderivaten, die als blutdrucksenkende Wirkstoffe und/oder zur Gefäßerweiterung im Gehirn und in den Herzkranzgefäßen einsetzbar sind. Formel I

(I)



ISSN 0433-6461

Titel der Erfindung:

Verfahren zur Herstellung von 9-Chlor-1,5-benzothiazepin-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Anwendung der vorliegenden Erfindung erfolgt auf dem Gebiet der Herstellung von Arzneistoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Gefäßverengung im Gehirn und in den Herzkranzgefäßen und zur Verhinderung von Thrombozyten-Aggregation.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

US-PS 3 562 257 beschreibt verschiedene Benzothiazepin-Derivate, darunter 7-Chlor-1,5-benzothiazepin-Derivate, beispielsweise 2-(4-Methoxy-phenyl)-3-hydroxy(oder acetoxy)-5-[2-(dimethylamino)äthyl]-7-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on, und deren Verwendung als Antidepressiva und Tranquillizer und/oder zur Erweiterung der Herzkranzgefäße.

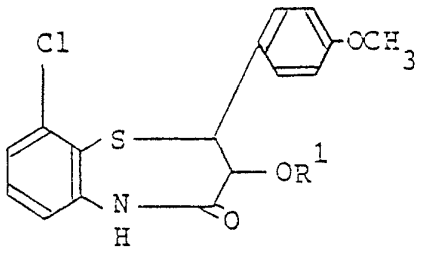
Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist es, neue Benzothiazepin-Derivate bereitzustellen, die wertvolle Zwischenprodukte bei der Synthese neuer 5-Alkyl-9-chlor-1,5-benzothiazepin-Derivate mit Eignung zur Behandlung von Bluthochdruck und Gefäßverengung im Gehirn und in den Herzkranzgefäßen und zur Verhinderung von Thrombozyten-Aggregation darstellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Zwischenprodukte zur Herstellung neuer Arzneistoffe zur Behandlung von Bluthochdruck und Gefäßverengung im Gehirn und in den Herzkranzgefäßen und zur Verhinderung von Thrombozyten-Aggregation bereitzustellen, die durch erhöhte und längere Wirksamkeit und eine niedrige Toxizität gekennzeichnet sind.

Die Erfindung betrifft somit Verfahren zur Herstellung von neuen 9-Chlor-1,5-benzothiazepin-Derivaten der allgemeinen Formel I



(I)

in der R^1 ein Wasserstoffatom oder einen Niederalkanoylrest bedeutet und ihrer Salze.

Typische Beispiele von erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen umfassen solche der allgemeinen Formel I, in

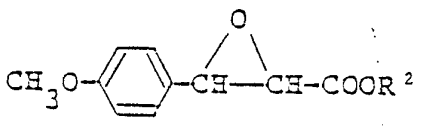
denen R^1 ein Wasserstoffatom oder ein Niederalkanoylrest von 2 bis 5 C-Atomen, beispielsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Valeryl, ist. Eine bevorzugte Untergruppe der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Acetylgruppe ist.

Beispiele für geeignete Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die Alkalimetallsalze, wie Natrium- oder Kaliumsalze, und die Erdalkalimetallsalze, wie die Calcium- oder Bariumsalze. Diese Salze können ohne weiteres durch Behandlung einer Verbindung der Formel I mit beispielsweise einem Alkalimetallhydroxid oder Erdalkalimetallhydroxid in einem Lösungsmittel, erhalten werden.

Aufgrund der zwei asymmetrischen C-Atome kann die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung I in Form von zwei Stereoisomeren (d.h. cis- und trans-Isomere) oder in der Form von vier optischen Isomeren (d.h. (+)-cis-, (-)-cis-, (+)-trans- und (-)trans-Isomeren) vorliegen. Alle diese optischen Isomeren und deren Gemische fallen in den Bereich der Erfindung.

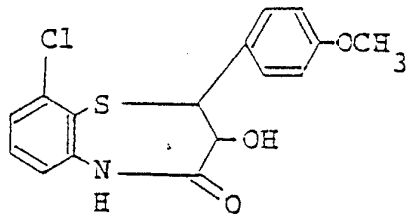
Die Verbindungen der Formel I können durch folgende Schritte erhalten werden:

(A)-a) Umsetzung von 2-Amino-6-chlorthiophenol (II) mit einem Glycidester der allgemeinen Formel III



(III)

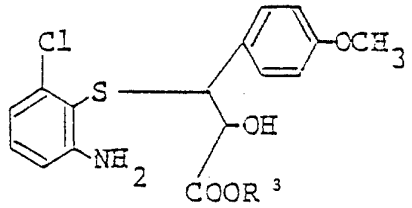
in der R^2 ein Niederalkylrest ist, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I-a



(I-a)

oder

b) intramolekulare Cyclisierung einer Propionsäureverbindung der allgemeinen Formel IV



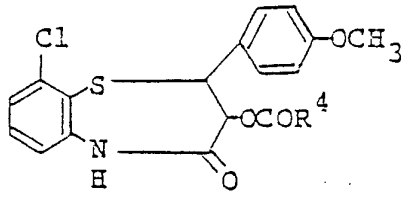
(IV)

in der R^3 ein Wasserstoffatom oder ein Niederalkylrest ist, zu der Verbindung I-a, und

(B) gegebenenfalls Acylierung der Verbindung I-a mit einer Niederalkansäure der allgemeinen Formel V

$$R^4COOH \qquad (V)$$

in der R^4 einen Niederalkylrest bedeutet, oder einem reaktionsfähigen Derivat davon zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I-b



(I-b)

in der R^4 die vorstehend angegebene Bedeutung hat, und

(C) falls gewünscht, weiter Umwandlung des Produktes (I-a) oder (I-b) in ein Salz.

Die Umsetzung von 2-Amino-6-chlorthiophenol (II) mit dem Glycidester (III) kann durch Erhitzen eines Gemisches dieser Verbindungen bei einer Temperatur von 130 bis 180°C erfolgen. Die Umsetzung kann entweder in einem Lösungsmittel (beispielsweise Xylol, Diphenyläther oder p-Cymol) oder ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Wenn das so erhaltene Reaktionsprodukt ein Gemisch aus der Verbindung

I-a und der Propionsäureverbindung IV (wobei R^3 ein Niederalkylrest ist) oder ein Gemisch aus zwei Stereoisomeren (d.h. cis- und trans-Isomeren) der Verbindung I-a ist, können diese durch ihre unterschiedliche Löslichkeit in einem Lösungsmittel, wie z.B. einem Niederalkanol (beispielsweise Äthanol) und/oder durch Säulenchromatographie getrennt werden.

Die intramolekulare Cyclisierung der Propionsäureverbindung (IV) kann durch Erhitzen in einem Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel sind Xylol, Toluol, Diphenyläther, p-Cymol und Essigsäure. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei einer Temperatur von 110 bis 160°C, besonders bevorzugt unter Rückfluß, durchgeführt. In einer anderen Ausführungsform kann die intramolekulare Cyclisierung der Propionsäureverbindung (IV) (wobei R^3 ein Niederalkylrest ist) bei 0 bis 30°C in Gegenwart des Methylsulfinylcarbanions ($CH_3SOCH_2^-$), das aus Dimethylsulfoxid und Natriumhydrid hergestellt wurde, in einem Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylsulfoxid, durchgeführt werden. Die intramolekulare Cyclisierung der Propionsäureverbindung (IV) (wobei R^3 ein Wasserstoffatom ist) kann auch in Gegenwart eines Kondensationsmittels erfolgen. Als Kondensationsmittel wird Dicyclohexylcarbodiimid allein oder zusammen mit 1-Hydroxybenzotriazol, 4-Dimethylaminopyridin, N-Hydroxyphthalimid, N-Hydroxysuccinimid, Trichlorphenol, p-Nitrophenol oder 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin verwendet. Als Kondensationsmittel können ebenso Carbonyldiimidazol, Äthoxyacetylen und 1-Methyl-2-halopyridinhalogenid (beispielsweise 1-Methyl-2-chlorpyridinjodid oder 1-Methyl-2-brompyridinjodid) verwendet werden. Wenn ein 1-Methyl-2-halopyridinhalogenid als Kondensationsmittel verwendet wird, kann es zusammen mit einer Base, beispielsweise Triäthylamin oder Tributylamin, eingesetzt werden. Geeignete Lösungsmittel sind Chloroform, Dimethylformamid,

Tetrachlorkohlenstoff, Dichlormethan, 1,2-Dichloräthan, Äthylacetat und Dioxan. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei einer Temperatur von -10 bis 70°C durchgeführt.

Die Ausgangsverbindung (IV), die im Verfahren der Erfindung eingesetzt wird, liegt infolge der zwei asymmetrischen Kohlenstoffatome in 2- und 3-Stellung der Propionsäureverbindung (IV) in Form von vier optischen Isomeren vor. Da jedoch die vorstehend erwähnte intermolekulare Cyclisierung ohne Racemisierung durchgeführt werden kann, kann eine Verbindung (I-a) der Erfindung in optisch aktiver Form ohne weiteres aus dem entsprechenden optisch aktiven Isomeren der Verbindung (IV) erhalten werden.

Außerdem kann, falls gewünscht, die racemische Modifikation der so erhaltenen Verbindung I-a in ihre optischen Enantiomeren aufgetrennt werden, indem ein optisch aktives 1-(2-Naphthylsulfonyl)-pyrrolidin-2-carbonylchlorid als Trennmittel verwendet wird, beispielsweise indem die Verbindung I-a mit (S)-1-(2-Naphthylsulfonyl)-pyrrolidin-2-carbonylchlorid umgesetzt wird, wobei ein Paar von Diastereoisomeren erhalten wird, und dann die erhaltenen Diastereoisomeren durch selektive Kristallisation oder Säulenchromatographie voneinander getrennt werden. Die Hydrolyse jeder dieser Diastereoisomeren ergibt dann die optisch aktive Verbindung I-a. Wenn ein Gemisch der optisch aktiven Verbindung I-a und der optisch aktiven Verbindung IV (wobei R^3 ein Wasserstoffatom ist) durch die Hydrolyse der Diastereoisomeren erhalten wird, können diese aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit voneinander getrennt werden.

Die gegebenenfalls durchgeführte Acylierung der Verbindung I-a oder ihres Salzes mit dem reaktionsfähigen Derivat der Niederalkansäure V kann in einem Lösungsmittel in Gegenwart oder Abwesenheit eines Säureakzeptors erfolgen. Bei-

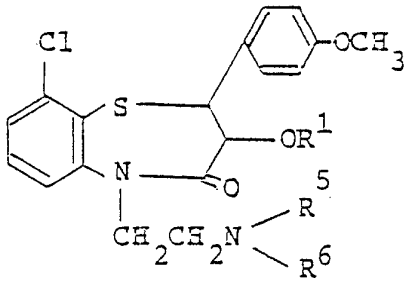
spiele für die Salze der Verbindung I-a sind ihre Alkalimetallsalze, wie die Natrium- oder Kaliumsalze, und die Erdalkalimetallsalze, wie die Calcium- oder Bariumsalze. Zu den reaktionsfähigen Derivaten der Niederalkansäure V gehören z.B. Niederalkansäureanhydrid (beispielsweise Essigsäureanhydrid oder Propionsäureanhydrid) und Niederalkanoylhalogenide (beispielsweise Acetylchlorid, Propionylchlorid, Butyrylchlorid oder Valerylchlorid). Als Säureakzeptor dienen z.B. Pyridin, Triäthylamin, N-Methylpiperidin, N-Methylmorpholin, N-Methylpyrrolidin und N-Äthyl-N,N-diisopropylamin. Geeignete Lösungsmittel sind Essigsäure, Chloroform, Dichlormethan, Dimethylformamid und Tetrahydrofuran. Wenn ein Überschuß von Essigsäureanhydrid als reaktionsfähiges Derivat der Niederalkansäure V verwendet wird, muß man nicht immer ein Lösungsmittel benutzen, da das Essigsäureanhydrid auch als Lösungsmittel dienen kann. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen -10 bis 140°C durchgeführt, z.B. bei einer Temperatur von 20 bis 140°C, wenn als reaktionsfähiges Derivat der Niederalkansäure V ein Niederalkansäureanhydrid verwendet wird, oder bei einer Temperatur von -10 bis 100°C, wenn als reaktionsfähiges Derivat ein Niederalkansäurehalogenid verwendet wird.

Die gegebenenfalls vorgenommene Acylierung der Verbindung I-a oder ihres Salzes mit der Niederalkansäure V kann auch in einem Lösungsmittel in der Gegenwart eines Kondensationsmittels durchgeführt werden. Kondensationsmittel sind z.B. Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Carbonyldiimidazol, 1-Methyl-2-halopyridinjodid (beispielsweise 1-Methyl-2-brompyridinjodid), Methoxyacetylen und $(C_6H_5)_3P\text{-}CCl_4$. Geeignete Lösungsmittel sind Methylenchlorid, 1,2-Dichloräthan, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran und Dioxan. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei einer Temperatur von 0 bis 50°C (besonders bevorzugt bei 0 bis 25°C) durchgeführt.

Die vorstehend erläuterte, gegebenenfalls durchgeführte Acylierung der Verbindung I-a, kann ohne Racemisierung vorgenommen werden. Die Verbindungen I-b der Erfindung können somit ohne weiteres in optisch aktiver Form aus den entsprechenden optisch aktiven Isomeren der Verbindung I-a erhalten werden.

Die in der vorstehend beschriebenen Umsetzung eingesetzte Ausgangsverbindung (IV) kann beispielsweise gemäß den in den geprüften japanischen Patentveröffentlichungen Nr. 9383/1970, 8982/1971, 36221/1974 oder 24954/1975 oder den ungeprüften japanischen Patentveröffentlichungen Nr. 142963/1982, 176951/1982 oder 193449/1982 beschriebenen Verfahren durchgeführt werden.

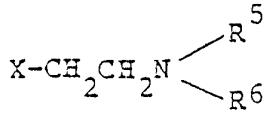
Die nach dem Verfahren der Erfindung erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung neuer 5-Alkyl-9-chlor-1,5-benzothiazepin-Derivate der allgemeinen Formel VI



(VI)

in der die Reste R^5 und R^6 Niederalkylreste darstellen, und R^1 wie vorstehend definiert ist.

Die Verbindungen VI können aus den erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen I beispielsweise durch Kondensation von Letzteren oder eines Salzes davon mit einer Aminoalkylverbindung der allgemeinen Formel VII



(VII)

in der X ein Halogenatom bedeutet und R^5 und R^6 wie vorstehend definiert sind, oder einem Salz davon (z.B. dem Hydrochlorid oder Hydrobromid) hergestellt werden. Die Umsetzung kann in Gegenwart oder Abwesenheit einer alkalischen Verbindung, wie einem Alkalimetallhydroxid, z.B. Kaliumhydroxid oder Natriumhydroxid, einem Alkalimetallcarbonat, z.B. Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat, oder einem Alkalimetallhydrid, z.B. Natriumhydrid, in einem Lösungsmittel, wie Aceton, Essigsäureäthylester, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril, Dioxan, wäßriges Aceton oder wäßriger Essigsäureäthylester, durchgeführt werden. Falls gewünscht, kann das erhaltene Produkt in gleicher Weise wie die Verbindung I-a acyliert werden.

Die vorstehend erläuterten Umsetzungen können ohne Racemisierung durchgeführt werden. Deshalb kann die Verbindung VI in optisch aktiver Form durch Einsatz des entsprechenden optischen Isomeren der Verbindung I erhalten werden.

Wie vorstehend erwähnt, wirkendie so erhaltenen Verbindungen VI stark blutdrucksenkend, stark gefäßerweiternd im Gehirn und in den Herzkranzgefäßen und zeigen eine deutliche thrombozytenaggregationshemmende Wirkung. Daher eignet sich die Verbindung VI für die Behandlung, Verbesserung oder Prophylaxe von Bluthochdruck, Erkrankungen des Gehirns, wie z.B. Gefäßkrampf oder Infarkt und Herzerkrankungen, wie z.B. Angina pectoris, Arrhythmie oder Koronar- oder Herzinfarkt in Warmblütern einschließlich des Menschen.

Da die Verbindungen VI eine stärkere und länger anhaltende therapeutische Wirkung (d.h. blutdrucksenkende und gefäßerweiternde Wirkung im Gehirn und in den Herzkranzgefäßen) entfalten, verglichen mit dem 7-Chlor-Derivat (z.B. (±-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)äthyl]-7-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on) der US-PS

3 562 257, ist die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung VI als blutdrucksenkendes Mittel oder zur Gefäßerweiterung im Gehirn oder in den Herzkranzgefäßen viel wertvoller als das vorstehend erwähnte 7-Chlor-Derivat.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind im folgenden erläutert. Die Ausdrücke "Niederalkylrest", "Niederalkanoylrest" und "Niederalkansäure" bedeuten in der Beschreibung und im Erfindungsanspruch unverzweigte oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, unverzweigte oder verzweigte Alkanoylreste mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bzw. unverzweigte oder verzweigte Alkansäurereste mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen. Der Ausdruck "threo" bedeutet in der Beschreibung und im Erfindungsanspruch, daß die Hydroxylgruppe und die 2-Amino-6-chlorphenylthio- oder die 2-Chlor-6-nitrophenylthiogruppe, die sich in der 2- und 3-Stellung der Propionsäure befinden, die threo-Konfiguration aufweisen, d.h. die beiden Gruppen befinden sich auf den gegenüberliegenden Seiten der zentralen Bindung in der Fischer-Projektionsformel.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

(1) Ein Gemisch aus 40,58 g 2-Chlor-6-nitrothiophenol, 60,15 g Methyl-trans-3-(4-methoxyphenyl)glycidat, 1 g Zinkacetatdihydrat und 410 ml Toluol wird bei Raumtemperatur 3 Stunden in einer Argonatmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zur Entfernung des Toluols unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Isopropyläther versetzt, und die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert. Die Kristalle werden aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan umkristallisiert (das Filtrat wird nachfolgend mit "Mutterlauge I" bezeichnet). Es werden 62,37 g threo-2-Hydroxy-3-(2-chlor-6-nitrophenylthio)-

3-(4-methoxyphenyl)propionsäuremethylester mit einem F. von 110 bis 111,5°C erhalten.

Die Mutterlauge I wird an Silikagel chromatographiert, wobei als Lösungsmittel ein Gemisch aus Benzol-Äthylacetat im Verhältnis 20 : 1 verwendet wird. Es werden 2,93 g threo-2-Hydroxy-3-(2-chlor-6-nitrophenylthio)-3-(4-methoxyphenyl)propionsäuremethylester mit einem F. von 109,5 bis 111°C erhalten.

(2) Ein Gemisch aus 62 g threo-2-Hydroxy-3-(2-chlor-6-nitrophenylthio)-3-(4-methoxyphenyl)propionsäuremethylester, 7 g 10prozentiger Palladium-Aktivkohle, 500 ml Essigsäure und 500 ml Äthanol wird bei Raumtemperatur 11 Stunden lang unter Atmosphärendruck in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Die unlöslichen Substanzen werden abfiltriert. Das Filtrat wird zur Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus einem Gemisch von Äthylacetat und Hexan umkristallisiert. Es werden 51,74 g threo-2-Hydroxy-3-(2-amino-6-chlorphenylthio)-3-(4-methoxyphenyl)propionsäuremethylester mit einem F. von 114 bis 116°C erhalten.

(3) 2 ml Dimethylsulfoxid werden mit 84 mg Natriumhydrid (60prozentige Öldispersion) versetzt und das Gemisch bei 70°C 40 Minuten unter einer Argonatmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen des Gemisches wird eine Lösung von 0,368 g threo-2-Hydroxy-3-(2-amino-6-chlorphenylthio)-3-(4-methoxyphenyl)propionsäuremethylester in 1 ml Dimethylsulfoxid hinzugegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur 40 Minuten gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch in ein Gemisch aus Eis und Essigsäure gegossen, und die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert. Die Kristalle werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus einem Gemisch von Chloroform und Äthanol umkristallisiert. Es werden 0,163 g (±)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-

9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on mit einem F. von 249 bis 252°C (Zers.) erhalten.

Beispiel 2

(1) Ein Gemisch aus 18,39 g threo-2-Hydroxy-3-(2-amino-6-chlorphenylthio)-3-(4-methoxyphenyl)propionsäuremethylester, 90 ml 10prozentiger Natronlauge, 200 ml Methanol und 90 ml Wasser wird bei Raumtemperatur 4 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter Eiskühlung auf einen pH-Wert von etwa 2 gebracht und dann bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 16,77 g threo-2-Hydroxy-3-(2-amino-6-chlorphenylthio)-3-(4- methoxyphenyl)propionsäurehemihydrat mit einem F. von 108 bis 110°C erhalten (Umkristallisation aus einem Gemisch von Äthanol und Wasser).

(2) Ein Gemisch aus 15,77 g threo-2-Hydroxy-3-(2-amino-6-chlorphenylthio)-3-(4-methoxyphenyl)propionsäurehemihydrat und 630 ml Xylol wird 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt und das entstandene Wasser durch eine Dehydratisierungsvorrichtung entfernt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches werden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert. Es werden 10,44 g (±)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on mit einem F. von 249 bis 251°C (Zers.) erhalten.

Wenn das Produkt aus einem Gemisch von Dimethylformamid und Isopropyläther umkristallisiert wird, weist das erhaltene Produkt einen F. von 247 bis 250°C (Zers.) auf.

Beispiel 3

(1) Ein Gemisch aus 22,39 g (±)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on und 60 ml Pyridin wird mit Eiswasser gekühlt und mit 28,4 g (S)-1-(2-Naphthylsulfonyl)pyrrolidin-2-carbonyl-

chlorid (hergestellt aus (S)-1-(2-Naphthylsulfonyl)pyrrolidin-2-carbonsäure und Oxalylchlorid in wasserfreiem Benzol) versetzt. Das Gemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser und einem Gemisch aus Äthylacetat und Chloroform (1 : 1) versetzt. Die dabei erhaltene organische Schicht wird nacheinander mit 10prozentiger Salzsäure, Wasser, einer wäßrigen 5prozentigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die Lösung wird getrocknet und dann eingedampft. Der Rückstand wird an Silikagel chromatographiert, wobei als Lösungsmittel ein Gemisch aus Benzol-Äthylacetat im Verhältnis von 9 : 1 verwendet wird. Es werden 18,22 g des Produktes "A" (Öl, $[\alpha]_D^{20}$ -113,2° (C = 0,326, Chloroform)) und 17,01 g des Produkts "B" (kristallin, F. 106 bis 123°C, $[\alpha]_D^{20}$ + 22,8° (C = 0,324, Chloroform)) erhalten.

(2-a) Ein Gemisch aus 17,46 g des nach Abschnitt 1) erhaltenen Produkts A, 41 g Kaliumcarbonat, 100 ml Wasser und 200 ml Methanol wird bei Raumtemperatur 19 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Umsetzung werden die ausgefallenen Kristalle (Nadeln) abfiltriert und aus wäßrigem Methanol umkristallisiert. Es werden 7,85 g des optisch aktiven cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-ons (Lactam A) mit einer Ausbeute von 83,4 % und einem F. von 188 bis 189°C erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$ 0° (C = 0,275, Dimethylformamid).

(2-b) Ein Gemisch aus 12,75 g des nach Abschnitt 1) erhaltenen Produkts B, 30 g Kaliumcarbonat, 75 ml Wasser und 150 ml Methanol werden bei Raumtemperatur 20 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Umsetzung werden die ausgefallenen Kristalle (Nadeln) abfiltriert und aus wäßrigem Methanol umkristallisiert. Es werden 6,01 g des optisch aktiven cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-

benzothiazepin-4(5H)-ons (Lactam B) mit einer Ausbeute von 91,3 % und einem F. von 188 bis 189°C erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$ 0° (C = 0,477, Dimethylformamid).

Beispiel 4

Ein Gemisch aus 2,27 g des in Beispiel 3-(1) erhaltenen Produkts B, 40 ml wäßriger 5prozentiger Natronlauge und 40 ml Methanol werden bei Raumtemperatur 18 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Umsetzung wird das Gemisch mit Wasser verdünnt und dann mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der Rückstand wird aus wäßrigem Methanol umkristallisiert; es werden 287 mg des optisch aktiven cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-ons (Lactam B) erhalten.

Die bei der Extraktion erhaltene wäßrige Schicht wird mit 10prozentiger Salzsäure auf einen pH-Wert von 3 bis 4 eingestellt und dann mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der ölige Rückstand (1,7 g) wird in Benzol-Äther gelöst und dann mit konzentrierter Salzsäure extrahiert. Die Salzsäureschicht wird mit Kaliumcarbonat auf einer pH-Wert von 4 eingestellt und dann mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Es werden 640 mg (-)-threo-2-Hydroxy-3-(2-amino-6-chlorphenylthio)-3-(4-methoxyphenyl)propionsäure als Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$ -158° (C = 0,520, Chloroform).

Beispiel 5

600 mg (-)-threo-2-Hydroxy-3-(2-amino-6-chlorphenylthio)-

3-(4-methoxyphenyl)propionsäure werden in einem Gemisch aus 2 ml Dimethylformamid und 5 ml Dichlormethan gelöst. Daraufhin wird die Lösung mit 150 mg 1-Hydroxybenzotriazol und 550 mg Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Anschließend wird der ausgefallene Dicyclohexylharnstoff (270 mg) abfiltriert und das Filtrat zur Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst und die Lösung mit einer wäßrigen 5prozentigen Natriumbicarbonatlösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Die gewaschene Lösung wird getrocknet und zur Entfernung des Äthylacetats eingedampft. Der Rückstand wird aus wäßrigem Methanol umkristallisiert. Es werden 414 mg des optisch aktiven cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-ons (Lactam B) mit einer Ausbeute von 72,6 % und einem F. von 188 bis 189°C erhalten.

Beispiel 6

220 mg (±)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on werden in 1,5 ml Pyridin gelöst und mit 61 mg Acetylchlorid unter Eiskühlung versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann zur Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Äthylacetat gelöst und die Lösung dann nacheinander mit 10prozentiger Salzsäure, Wasser, einer 5prozentigen wäßrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die gewaschene Lösung wird getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthylacetat umkristallisiert. Es werden 206 mg (±)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on mit einer Ausbeute von 83,4 % und einem F. von 217 bis 219°C erhalten.

Bezugsbeispiel 1

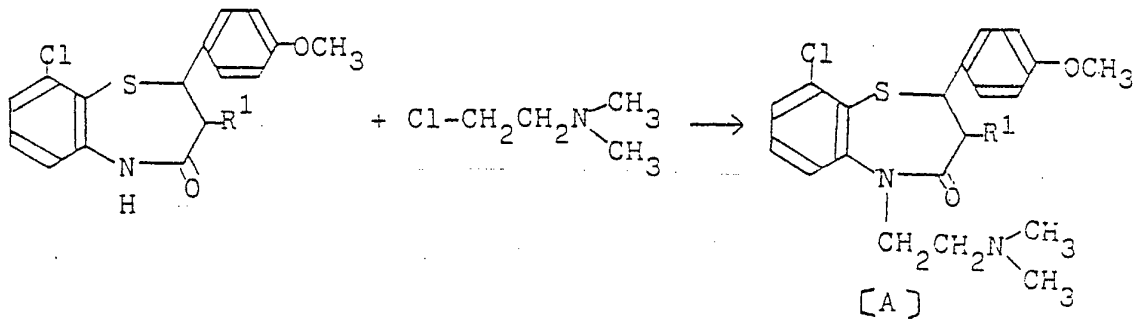
Ein Gemisch aus 4,00 g optisch aktivem cis-2-(4-Methoxy-

phenyl)-3-hydroxy-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (Lactam A, das in Beispiel 3 (2-a) erhalten wird), 1,80 g 2-(Dimethylamino)äthylchloridhydrochlorid, 5,7 g gepulvertem Kaliumcarbonat und 150 ml Aceton wird 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach der Beendigung der Umsetzung werden die unlöslichen Substanzen abfiltriert. Das Filtrat wird zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft. Der Rückstand wird in sein Perchlorat überführt und aus Methanol umkristallisiert. Es werden 4,63 g (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(dimethylamino)-äthyl]-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-perchlorat x 1/4 Hydrat mit einer Ausbeute von 76,0 % und einem F. von 190 bis 192°C erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$ +10,2° (C = 0,334, Dimethylformamid).

Bezugsbeispiele 2 bis 6

Die entsprechenden Ausgangsverbindungen werden in gleicher Weise wie in Bezugsbeispiel 1 behandelt, wobei die folgenden Verbindungen erhalten werden.



[A]

Tabelle I

Bezugsbeisp. Nr.	Verbindung |A| R^1	optische Aktivität	Salz	Physikalische Eigenschaften
2	OH	±	freie Base	F. 143 - 144°C (umkristallisiert aus Essigsäureäthylester)
			$HCl \cdot H_2O$	F. 228 - 230°C (Zers.) (trübe Schmelze bei 143°C) (umkristallisiert aus Methanol)
3	$OCOCH_3$	±	$HCl \cdot H_2O$	F. 185 - 189°C (trübe Schmelze bei etwa 150°C) (umkristallisiert aus Methanol-Äther)
4	$OCOCH_3$	+	$HCl \cdot H_2O$	F. 140 - 143°C (umkristallisiert aus Äthanol-Äther) $[\alpha]_D^{20}$ +13,0° (C=0,347, Methanol)
5	OH	-	$HClO_4 \cdot 1/4H_2O$	F. 190 - 192°C (umkristallisiert aus Methanol) $[\alpha]_D^{20}$ -10,3° (C=0,321, Dimethylformamid)
6	$OCOCH_3$	-	$HCl \cdot H_2O$	F. 139 - 142° (umkristallisiert aus Äthanol-Äther) $[\alpha]_D^{20}$ -13,0° (C=0,348, Methanol)

Versuch 1

Blutdrucksenkende Wirkung

Eine Testverbindung wird in Wasser gelöst oder suspendiert und spontan hypertensiven Ratten (SHR) in einer Dosis von 30 mg/kg oral verabreicht. Eine Gruppe umfaßt dabei drei über Nacht ohne Nahrung gehaltene Ratten. Der systolische Blutdruck der Ratten wird nach der plethysmographischen Methode am Schwanz gemessen (The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, Bd. 78 (1971), S. 957). Die blutdrucksenkende Wirkung der Testverbindung wird 1 oder 4 Stunden nach der Gabe gemessen und mit "-" bezeichnet, wenn die Abnahme des Blutdrucks weniger als 10 mm Hg beträgt, mit "+", wenn die Abnahme mindestens 10 mm Hg, aber weniger als 20 mm Hg beträgt, mit "++", wenn die Abnahme mindestens 20 mm Hg, aber weniger als 40 mm Hg beträgt, mit "+++", wenn die Abnahme mindestens 40 mm Hg, aber weniger als 60 mm Hg beträgt, oder mit "++++", wenn die Abnahme mindestens 60 mm Hg beträgt. Die Ergebnisse sind in Tabelle II zusammengefaßt.

Tabelle II

Testverbindungen	Blutdrucksenkende Wirkung	
	Zeit nach Verabreichung	
	1 h	4 h
(+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)äthyl]-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochlorid	+++	+++
(+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(dimethylamino)äthyl]-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-perchlorat	+++	++
(+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)-äthyl]-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochlorid	++++	+++
(bekannte Verbindung) (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)-äthyl]-7-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochlorid	++	+

Versuch 2

Gefäßerweiternde Wirkung im Gehirn

Männliche Hunde mit einem Gewicht von 10 bis 20 kg werden mit Natriumpentobarbital (30 mg/kg, i.v.) narkotisiert. Die Durchblutung der Wirbelarterie wird unter künstlicher Beatmung fortlaufend mit einem elektromagnetischen Durch-

flußmesser gemessen. Eine in wäßriger 5prozentiger Glucoselösung gelöste Testverbindung wird in die Wirbelarterie injiziert. Die gefäßerweiternde Wirkung der Testverbindung im Gehirn wird bestimmt, indem der aus den Dosisreaktionskurven berechnete Verstärkungseffekt dieser Verbindung gegenüber Papaverin gemessen wird. Die Ergebnisse sind in Tabelle III zusammengefaßt.

Tabelle III

Testverbindungen	Gefäßerweiternde Wirkung im Gehirn (Verstärkungseffekt)
(+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(dimethylamino)-äthyl]-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-perchlorat	22
(+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)-äthyl]-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochlorid	15
(bekannte Verbindung) (+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)-äthyl]-7-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochlorid	5
(Positivkontrolle) Papaverin	1

Versuch 3

Gefäßerweiternde Wirkung auf die Herzkranzgefäße

Die Langendorff'sche Methode wird zur Untersuchung der Wirkung auf die Durchblutung der Herzkranzgefäße des isolierten Herzens des Meerschweinchens (etwa 280 g) verwendet. Das isolierte Herz wird mit Locke-Ringer-Lösung perfundiert. Sie enthält 2 % defibriniertes Kaninchenblut, das mit einem Gemisch aus 95 % O_2 und 5 % CO_2 (30° C) gesättigt ist. Der Perfusionsdruck wird bei 40 cm H_2O gehalten. Eine Lösung der Testverbindung in wäßriger 5prozentiger Glucoselösung wird mit einem Volumen von 0,1 ml pro Herz in die Perfusionslösung injiziert. Der Abfluß der Perfusionslösung wird mit einem Tropfenzähler gemessen.

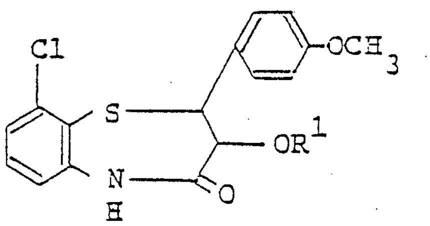
Die gefäßerweiternde Wirkung der Testverbindung auf die Herzkranzgefäße wird als "±" angegeben, wenn der Anstieg der Durchblutung der Herzkranzgefäße bei einer Dosis von ~~100 µg pro~~ Herz weniger als 0,5 ml pro Minute beträgt, als "+", wenn der Anstieg bei einer Dosis von 100 µg pro Herz mindestens 0,5 ml pro Minute beträgt, als "++", wenn der Anstieg bei einer Dosis von 30 µg pro Herz mindestens 0,5 ml pro Minute beträgt und als "+++", wenn der Anstieg bei einer Dosis von höchstens 10 µg pro Herz mindestens 0,5 ml pro Minute beträgt. Die Ergebnisse sind in Tabelle IV zusammengefaßt.

Tabelle IV

Testverbindungen	Gefäßerweiternde Wirkung in den Herzkranzgefäßen
(+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(dimethylamino)-äthyl]-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochlorid	+++
(+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)-äthyl]-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochlorid	+++
(+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-5-[2-(dimethylamino)-äthyl]-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-perchlorat	+++
(+)-cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)-äthyl]-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on-hydrochlorid	+++
(Positivkontrolle) Papaverin	+

Erfindungsanspruch:

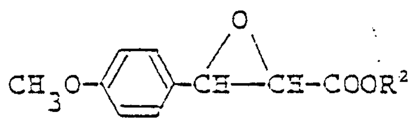
1. Verfahren zur Herstellung eines 1,5-Benzothiazepin-Derivats der allgemeinen Formel I



(I)

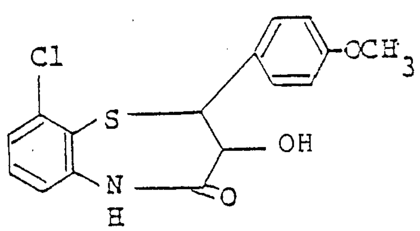
in der R^1 ein Wasserstoffatom oder einen Niederalkanoylrest bedeutet, oder eines Salzes davon, gekennzeichnet dadurch, daß man

(A)-a) 2-Amino-6-chlorthiophenol (II) mit einem Glycidester der allgemeinen Formel III



(III)

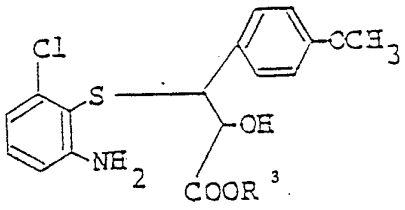
in der R^2 einen Niederalkylrest bedeutet, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I-a umsetzt



(I-a)

oder

-b) eine Propionsäureverbindung der allgemeinen Formel IV



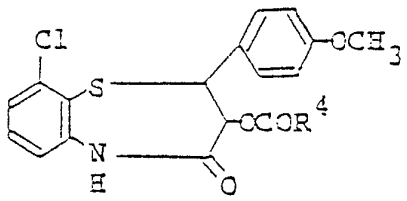
(IV)

in der R^3 ein Wasserstoffatom oder einen Niederalkylrest bedeutet, intramolekular zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I-a cyclisiert, und

(B) die so erhaltene Verbindung I-a gegebenenfalls mit einer Niederalkansäure der Formel V

$$R^4COOH \qquad (V)$$

in der R^4 einen Niederalkylrest darstellt, oder mit einem reaktiven Derivat davon zu einer Verbindung der Formel I-b



(I-b)

in der R^4 die vorstehend angegebene Bedeutung hat, acyliert, und

(C) gewünschtenfalls die Verbindung der Formel I-a oder I-b weiter in ein Salz davon umwandelt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Verbindung I-a in ihre Stereoisomeren oder optischen Isomeren aufgetrennt wird.

3. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, gekennzeichnet dadurch, daß R^1 ein Wasserstoffatom oder einen Alkanoylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt.

4. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Acetylgruppe darstellt.

5. Verfahren nach Punkt 1, 2, 3 oder 4, gekennzeichnet dadurch, daß die Verbindung I ein cis-Isomeres ist.

6. Verfahren nach Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß die Verbindung I das cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-hydroxy-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on oder ein Salz davon ist.

7. Verfahren nach Punkt 5, gekennzeichnet dadurch, daß die Verbindung I das cis-2-(4-Methoxyphenyl)-3-azetoxy-9-chlor-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on oder ein Salz davon ist.