

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11)

193865

(13)

B

(22) A bejelentés napja: 84.06.01. (21) 3905/86

(33) GB:

(32) 83.06.03.

84.01.14.

(31) 8315364

8400983

(51) Int.Cl.<sub>4</sub>  
C 07 D 281/10  
A 61 K 31/55



(41) (42) A közzététel napja: 86.03.28.

(45) Megjelent: 1989.05.29.

(72) Feltalálók:  
TAKEDA Mikio, NAKAJIMA Hiromichi,  
Saitama-ken, OH-ISHI Tokuro, NAGAO Taku,  
Tokió, JP

(73) Szabadalmas:  
Tanabe Seiyaku Co., Ltd., Osaka, JP

## (54) ELJÁRÁS 8-KLÓR-1,5-BENZOTIAZEPIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás vérnyomás-csökkentő és szívkoszorúér-tágító hatással rendelkező olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy R<sup>4</sup>CO-

általános képletű csoport, ahol

R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom vagy kis-

szénatomszámú alkilcsoport,

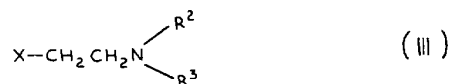
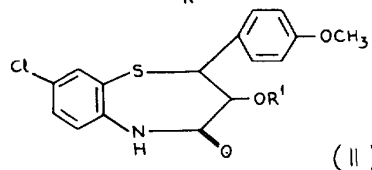
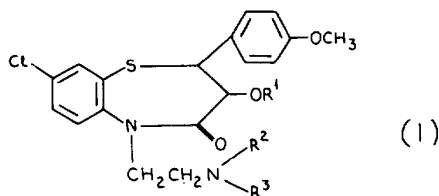
R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> mindegyikének jelentése kis szén-

atomszámú alkilcsoport.

Az eljárás során egy (II) általános

képletű benzotiazepin-vegyületet egy (III)

általános képletű vegyülettel kondenzálnak.



A találmány tárgya eljárás új 8-klór-1,5-benzotiazepin-származékok előállítására. Részletesebben, eljárás az (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sók előállítására, ahol az általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy R<sup>4</sup>CO- általános képletű csoport,

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése egyaránt rövidszénláncú alkilcsoport, és

R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport.

A 3 562 257 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban különféle benzotiazepin-származékokat — így 7-klór-1,5-benzotiazepin-származékokat, mint például a 2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi (vagy acetoxi)-5-[2-(dimetil-amino/-etil)-7-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont] — ismertetnek. A fenti szabadalmi leírásban leírták, hogy ezek a benzotiazepin-származékok depresszió elleni, nyugtató és/vagy szívkoszorúér-tágító hatással rendelkeznek.

Széleskörű vizsgálatok alapján kimutattuk, hogy a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sók vérnyomáscsökkentő és/vagy agyér- vagy szívkoszorúér-tágító hatással rendelkeznek. A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületekre különösképpen jellemző, hogy erős vérnyomáscsökkentő hatással rendelkeznek. Például, amennyiben spontán magasvérnyomású patkányoknak (SHR) orálisan 30 mg/kg dózisban (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-maleátot adagolunk, a vizsgált vegyület beadagolása után 1—4 órával az SHR állatok vérnyomása 86 Hgmm vagy 68 Hgmm értékkel csökken.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek erős agyér- és szívkoszorúér-tágító hatással is rendelkeznek. Például, amennyiben (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-sósavas sót és (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-propioniloxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-oxalátot adagolunk intravénásan érzéstelenített kutyáknak, a gerincartéria vérárama jelentős mértékben megnő, és a vegyületeknek agyér-tágító hatása a papaverinhez képest körülbelül 24—25-ször, a (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-7-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidrokloridhoz képest 5-ször erősebb. A szívkoszorúér-tágító hatást izolált tengerimalac-szíven Langerdorff módszerrel határoztuk meg, és a (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidroklorid körülbelül tízszer erősebb hatást mutatott, mint a papaverin.

2

Továbbá, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületeket a (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-7-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidrokloridhoz képest hosszabb ideig megmaradó terápiás hatással (azaz hosszabb ideig fennmaradó vérnyomáscsökkentő hatással és hosszabb ideig fennmaradó agyér- és szívkoszorúér-tágító hatással) rendelkeznek.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek erős vérelezke-aggregációt inaktíváló hatást is mutatnak, nincs jelentős mellékhatás (például központi idegrendszerre), ugyanakkor csak kismértékben toxikusak. Például egerek számára orálisan adagolva a (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidroklorid akut toxicitás (LD<sub>50</sub>) értéke nagyobb mint 1000 mg/kg.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek például azok, amelyekben R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy R<sup>4</sup>CO- általános képletű csoport (amelyben R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom vagy maximálisan öt szénatomszámú alkilcsoport, mint például metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, butilcsoport vagy pentilcsoport); és R<sup>2</sup>, valamint R<sup>3</sup> jelentése egyenként maximálisan öt szénatomszámú alkilcsoport, butilcsoport vagy pentilcsoport. A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek közül előnyösen alkalmazhatók például az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, formilcsoport, acetilcsoport, propionilcsoport, butirilcsoport vagy valerilcsoport, és R<sup>2</sup>, illetve R<sup>3</sup> jelentése 1—3 szénatomszámú alkilcsoport. Még előnyösebben alkalmazhatók azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sup>1</sup> hidrogénatom, formil-, acetil- vagy propionilcsoport, R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> metil- vagy etilcsoport. Más, a találmány szerinti eljárással előállított előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, amelyekben R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom. Ugyancsak előnyös, a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek, amelyekben R<sup>1</sup> formil-, acetil- vagy propionilcsoport, még előnyösebbek, amelyekben R<sup>1</sup> jelentése acetil- vagy propionilcsoport, R<sup>2</sup> metil- és R<sup>3</sup> metil- vagy etilcsoport, vagy amelyekben R<sup>1</sup> acetil- vagy propionilcsoport és R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> metilcsoport. A legelőnyösebb, találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek azok, amelyekben R<sup>1</sup> acetilcsoport, R<sup>2</sup> metilcsoport és R<sup>3</sup> metil- vagy etilcsoport.

Mivel a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek két sztereoizomer (azaz cisz- és transz izomer), négy, optikai izomer (azaz (+)-cisz-, (—)-cisz- (+)-transz és (—)-transz izomer) formában lehetnek jelen a vegyületekben található két aszimmetrikus szénatom következtében, a találmány szerinti eljárás valamennyi fenti

izomer és ezek keverékeinek előállítására vonatkozik. Azonban gyógyszerészeti alkalmazásra az (I) általános képletű vegyületek cisz-izomerjei, különösen (+)-cisz izomerjei előnyösek.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületeket egy (II) általános képletű vegyület vagy sója, ahol  $R^1$  jelentése a fenti és egy (III) általános képletű vegyület vagy sója, ahol  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a fenti és X halogénatom, kondenzációjával állítjuk elő.

A (II) általános képletű vegyület vagy sója és a (III) általános képletű vegyület vagy sója kondenzációs reakcióját valamilyen oldószerben hajtjuk végre. A (II) általános képletű vegyület alkalmasan felhasználható sója lehet például egy alkálifém-só, mint például nátriumsó vagy káliumsó. A (II) általános képletű szabad vegyület alkalmazásakor előnyös a reakciót egy alkálikus reagens jelenlétében végezni. Az alkálikus reagens lehet például alkálifém-hidroxid (mint például kálium-hidroxid, nátrium-hidroxid), alkálifém-karbonát (mint például kálium-karbonát, nátrium-karbonát) és alkálifém-hidrid (mint például nátrium-hidrid). A (III) általános képletű vegyület sói lehetnek például savaddíciós sók, mint például hidrokloridok, hidrobromidok. Oldószerként acetón, etil-acetát, dimetil-szulfoxid, dimetil-formamid, acetonitril, tetrahydrofuran és dioxán alkalmazhatók. A reakciót előnyösen 0—100°C, különösen előnyösen 20—70°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

A (II) általános képletű kiindulási anyagok a találmány szerinti eljárásban a benzotiazepin-váz 2- és 3-helyzetében található két aszimmetrikus szénatom jelenléte miatt, négy optikai izomert jelentenek ((+)-cisz, (—)-cisz, (+)-transz és (—)-transz izomert). Azonban a találmány szerinti eljárás fent leírt reakciói racemizáció nélkül hajthatók végre, és a találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületek könnyen előállíthatók optikailag aktív formában, amennyiben a megfelelő optikailag aktív (II) általános képletű vegyületet alkalmazzuk kiindulási anyagként az eljárásban.

A (II) általános képletű kiindulási anyag, amelyben  $R^1$  jelentése hidrogénatom, szintén új vegyület és az A, B, valamint C reakcióvázlatban megadott eljárás szerint állítható elő, ahol  $R^2$  jelentése rövidszénláncú alkilcsoport.

Az A eljárás szerint a (IIa) képletű vegyületet a (IV) képletű 2-amino-5-klór-tiofenol és az (V) általános képletű 3-(p-metoxifenil)-glicidát reakciójával állíthatjuk elő.

A B eljárás szerint a (IIa) képletű vegyületet

(i) a (IV) képletű 2-amino-5-klór-tiofenol és az (V) általános képletű 3-(p-metoxifenil)-glicidát reakciójával, majd adott esetben

(ii) a kapott (VI) általános képletű propionát-vegyület (VII) képletű propionsav-vegyületté történő hidrolízisével, és  
(iii) a (VI) vagy (VII) képletű vegyület intramolekuláris ciklizálásával állíthatjuk elő.

Továbbá a C eljárás szerint a (II-a) képletű vegyületet

(i) a (VIII) képletű 2-nitro-5-klór-tiofenol és az (V) általános képletű 3-(p-metoxifenil)-glicidát reakciójával, majd

(ii) a kapott (IX) általános képletű vegyület (X) képletű vegyületté történő hidrolízisével, és

(iii) a (X) képletű vegyület redukciójával, majd

(iv) a kapott (VII) képletű vegyület intramolekuláris ciklizálásával állíthatjuk elő.

Az A eljárásban a (IV) képletű vegyület és az (V) általános képletű vegyület reakcióját a (IV) képletű vegyület és az (V) általános képletű vegyület keverékének 150—160°C közötti hőmérsékleten való hevítésével végezhetjük. A reakciót oldószerben (például xilolban, difenil-éterben, p-ciménben) vagy oldószer jelenléte nélkül végezhetjük. Amikor a (II-a) képletű vegyület két sztereoizomer keveréke formájában (azaz cisz és transz izomer keverékként) keletkezik, ezek különböző oldószerekben, mint például kis szénatomszámú alkanolokban (például metanolban) való eltérő oldhatóságuk révén, vagy oszlopkromatográfia segítségével elválaszthatók egymástól.

A B eljárás első lépése, azaz a (IV) képletű vegyület és az (V) általános képletű vegyület reakciója a (IV) és (V) általános képletű vegyületek elegyének valamilyen oldószerben 40—110°C közötti, különösen előnyösen 60—100°C közötti hőmérsékleten való melegítésével hajtható végre. Oldószerként toluol, benzol, acetonitril és dioxán alkalmazható. Amennyiben a kiindulási anyag az (V) általános képletű kis szénatomszámú alkil-transz-3-(4-metoxifenil)-glicidát, a (VI) általános képletű vegyület megfelelő izomerjét kapjuk termékként.

A (VI) általános képletű vegyület adott esetben ezt követő hidrolízisést a kiindulási anyag oldószerben alkálikus reagenssel való reakciójával végezhetjük. Az alkalmazott alkálikus reagens lehet például kálium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-karbonát és nátrium-karbonát. Oldószerként alkalmasan alkanolt (például metanolt, etanolt) és víz/alkanol elegyet alkalmazhatjuk. A reakciót előnyösen 0—100°C, különösen előnyösen 25—100°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Kívánt esetben az így előállított (VII) képletű vegyületet rezolválással, optikailag aktív rezolváló ágens, mint például a (p-hidroxifenil)-glicin-észter vagy kinkonidin optikailag aktív izomerje, alkalmazásával optikailag aktív enantiomerjeivé választhatjuk

szét. Például a ( $\pm$ )-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat a vegyület optikailag aktív (p-hidroxi-fenil)-glicin metilészterrel való reagáltatásával, majd a kapott diasztereomer sók szelektív szétkristályosításával rezolválhatjuk. A szelektív kristályosítás során a kevésbé oldható diasztereomer sót az oldatból kristályos formában kinyerjük, míg a jobban oldható só oldatban marad. Részletesebben például ebben az esetben a (+)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-fenil-tio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav képez kevésbé oldható diasztereomer sót az L-(p-hidroxi-fenil)-glicin-metilészterrel és a (–)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav képez kevésbé oldható diasztereomer sót a D-(p-hidroxi-fenil)-glicin-metilészterrel. A szelektív kristályosítást a diasztereoizomer sók oldószerből, például kis szénatomszámú alkanolból (például metanolból, etanolból) történő átkristályosítása segítségével végezzük. Az optikai rezolválás után a szabad formájú (IX) általános képletű optikailag aktív vegyület a diasztereomer sóból sav (például sósav) segítségével nyerhető vissza.

Az így előállított optikailag aktív vagy racém (VI) vagy (VII) képletű vegyületek intramolekuláris ciklizálását a vegyületek oldószerben vagy oldószer nélkül történő hevítésével végezzük. Oldószerként xilol, toluol, difenil-éter, p-cimén és ecetsav alkalmazhatók a reakcióban. A reakciót előnyösen 110–160°C közötti, különösen előnyösen visszafolytatás melletti hőmérsékleten hajthatjuk végre. Más módon a (VI) általános képletű vegyület intramolekuláris ciklizálását 0–50°C közötti hőmérsékleten, dimetil-szulfoxidban, metil-szulfonil-karbanion (amelyet dimetil-szulfoxidból és nátrium-hidridből állítunk elő) jelenlétében hajthatjuk végre. Továbbá a (VII) képletű vegyület intramolekuláris ciklizálását ugyancsak végrehajthatjuk valamilyen oldószerben, kondenzálószer jelenlétében. Kondenzálószerként diciklohexil-karbondiimidet, vagy ezt 1-hidroxi-benzotiazollal, 4-(dimetil-amino)-piridinnel, N-hidroxi-ftálimiddel, N-hidroxi-szukcinimiddel, triklór-fenollal, p-nitro-fenollal vagy 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazollal kombinálva alkalmazzuk. Karbonil-diimidazol, etoxi-metilén és 1-metil-2-halo-piridinium-halogenid (például 1-etil-2-klór-piridinium-jodid, 1-metil-2-bróm-piridinium-jodid) ugyancsak alkalmazhatók kondenzálószerként a reakcióban. Az 1-metil-2-halo-piridinium-halogenid-kondenzálószer bázissal, mint például trietil-aminnal vagy tributil-aminnal kombinálva is alkalmazhatjuk.

A reakciót alkalasan kloroformban, dimetil-formamidban, széntetrakloridban, diklór-metánban, 1,2-diklór-etánban, etil-acetátban, tetrahidrofuranban és dioxánban hajthatjuk végre, mint oldószerben. A reakciót előnyösen –10–70°C közötti hőmérsékleten végezzük.

4

A C eljárás első lépésében a (VIII) képletű és az (V) általános képletű vegyületek reakcióját valamilyen oldószerben, katalizátor jelenlétében vagy anélkül végezhetjük. A katalizátor például lehet Lewis sav, mint például cink-acetát, cink-jodid, cink-klorid, ón(IV)klorid, ón(IV)oktilát, ón(II)klorid, ón(II)oktilát; ón(II)sztearát, bórtrifluorid, kénsav és perklórsav. Lewis savak is alkalmazhatók katalizátorként a reakcióban. Oldószerként alkalmasan toluolt, benzolt, xilolt, dioxánt, tetrahidrofuránt, acetonitrilt, széntetrakloridot, kloroformot és étert alkalmazhatunk. A reakciót előnyösen 20–100°C közötti, különösen előnyösen 25–60°C közötti hőmérsékleten végezzük. Amennyiben a kiindulási anyag az (V) általános képletű, rövidszénláncú alkil-transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidát, a (IX) képletű vegyület treoizomerjét kapjuk termékként.

A (IX) általános képletű vegyület hidrolízisét a vegyület alkálikus reagenssel oldószerben végrehajtott reakciójával végezhetjük. Alkálikus reagensként például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot, nátrium-karbonátot és kálium-karbonátot alkalmazhatunk. Oldószerként víz és kis szénatomszámú alkanol (például metanol, etanol, propanol), dimetil-szulfoxid vagy dimetil-formamid elegyét alkalmazhatjuk. A reakciót előnyösen 0–80°C közötti, különösen előnyösen 20–40°C közötti hőmérsékleten végezzük.

Kívánt esetben az így előállított (X) képletű vegyületet rezolválással optikailag aktív enantiomerjeire választhatjuk szét, amely eljárásban optikailag aktív rezolváló ágenszt, mint például a lizin optikailag aktív izomerjét alkalmazunk. Például a ( $\pm$ )-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav rezolválását a vegyület optikailag aktív lizin-izomerrel történő reagáltatásával, majd a kapott diasztereomer sók szelektív szétkristályosításával végezhetjük. A (+)-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav képezi az L-lizinnel és a (–)-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav képezi a D-lizinnel a kevésbé oldható diasztereomer sót. A szelektív szétkristályosítást a diasztereomer sók oldószerből, mint például dimetil-formamidból vagy kis szénatomszámú alkoholból (például metanolból) való átkristályosítása segítségével végezzük. Az optikai rezolválás után a (X) képletű, optikailag aktív vegyület szabad formáját a kapott diasztereomer só és egy sav (például sósav, kénsav, stb.) reakciójával állíthatjuk elő.

Az így előállított racém vagy optikailag aktív (X) képletű vegyület redukcióját a vegyület katalitikus hidrogénezése segítségével vagy a vegyület fémsóval és savval történő reakciójával végezhetjük. A (X) képletű vegyület katalitikus hidrogénezését oldószer-

65

ben, katalizátor jelenlétében, hidrogéngáz-atmoszférában végezzük. A katalizátor lehet például aktív szénhordozóra felvitt palládium, palládium-korom, Raney-nikkel- és Raney-kobalt-katalizátor. Oldószerként kis szénatomszámú alkanol (például metanol, etanol, propanol), ecetsav, tetrahydrofuran, dioxán és ezek keverékei alkalmazhatók a reakcióban. A reakciót előnyösen 20–50°C közötti hőmérsékleten, 1–20 atm nyomás alatt végezzük. Más eljárás szerint a (X) képletű vegyületet valamely oldószerben fémmel vagy fémsóval és savval redukáljuk. Az alkalmazott fém vagy fémsó lehet például ón, cink, vas, ón(II)klorid és vas(II)szulfát. Az alkalmazott sav lehet például sósav, hidrogénbromid, ecetsav és propionsav. Alkalmas oldószer a reakció számára a víz, a metanol, az etanol, az ecetsav, az éter, a tetrahydrofuran és ezek keverékei. A reakciót előnyösen 20–80°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Az így előállított (VII) képletű vegyület intramolekuláris ciklizálását a B eljárásban leírt módszerrel hajthatjuk végre.

A (II) általános képletű vegyület, amelyben  $R^1$  jelentése az  $R^4CO-$  általános képletű csoport (ahol  $R^4$  jelentése a fentiekben megadott ugyancsak új vegyület, és előállítható a (II-a) képletű vegyületnek vagy egy sójának  $R^4COOH$  általános képletű vegyülettel vagy ennek reaktív származékával, ahol  $R^4$  jelentése a fentiekben megadott, végrehajtott acilezésével.

A (II-a) képletű vegyület vagy sója és az  $R_4COOH$  általános képletű vegyület reaktív származéka kondenzációs reakcióját valamilyen oldószerben, savmegkötőszer jelenlétében, vagy anélkül végezzük. A (II-a) képletű vegyület alkalmazható sói lehetnek például savaddíciós sók, mint például hidroklorid, hidrobromid és hasonlók. Az  $R^4COOH$  általános képletű vegyület reaktív származéka lehet például vegyes savanhidrid (mint például hangyasav és ecetsav vegyes savanhidride), kis szénatomszámú alifás karbonsavanhidrid (mint például ecetsavanhidrid, propionsavanhidrid), és kis szénatomszámú alifás karbonsavhalogenid (mint például acetyl-klorid, propionil-klorid, butiril-klorid, valeril-klorid). A savmegkötőszer lehet piridin, trietilamin, N-metil-piperidin, N-metil-morfolin, N-metil-pirrolidin és N-etil-N,N-diizopropil-amin. Alkalmas oldószer lehet például az ecetsav, a kloroform, a diklórmétán, a dimetil-formamid és a tetrahydrofuran. Amennyiben az  $R^4COOH$  általános képletű vegyület reaktív származékaként feleslegben alkalmazott ecetsavanhidridet alkalmazunk a reakcióban, nem minden esetben szükséges oldószer alkalmazása, mert az ecetsavanhidrid szolgál oldószerként is. A reakciót általában –10°C és 140°C közötti hőmérsékleten végezzük; ha az  $R^4COOH$  általános képletű vegyület reaktív származékaként kis szénatomszámú alkán-karbonsav-

-anhidridet alkalmazunk, a reakciót előnyösen 20–140°C közötti hőmérsékleten, amennyiben kevert savanhidridet vagy kis szénatomszámú alkán-karbonsav-halogenidet alkalmazunk reaktív származékként, a reakciót előnyösen –10 – 100°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

Más esetben, amennyiben az  $R^4COOH$  általános képletű vegyületet sav formában alkalmazunk a (II-a) általános képletű vegyülettel vagy sójával végzett kondenzációs reakcióban, a reakciót oldószerben kondenzálószer jelenlétében végezhetjük. A kondenzálószer lehet diciklohexil-karbodiimid, N,N-karbodiimidazol, 1-metil-2-halo-piridinium-jodid (például 1-metil-2-bróm-piridinium-jodid), metoxi-acetilén és trifenilfoszfin-széntetraklorid-rendszer. Oldószerként diklórmétán, 1,2-diklóretán, kloroform, benzol, toluol, tetrahydrofuran és dioxán alkalmazható a reakcióban. A reakciót előnyösen 0–50°C közötti, különösen előnyösen 0–25°C közötti hőmérsékleten végezzük.

Valamennyi fent leírt reakció racemizálás nélkül zajlik le.

A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek gyógyászati célra szabad bázisként vagy savaddíciós sóként használhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói lehetnek például szeretlen savakkal, mint például sósavval, hidrogén-bromiddal, hidrogén-jodiddal, perklórsavval, kénsavval vagy foszforsavval, valamint szerves savakkal, mint például oxálsavval, malonsavval, fumar-savval, borkősavval, vagy metánszulfonsavval képzett savaddíciós sók. A fenti sókat például az (I) általános képletű vegyület savval történő semlegesítésével állíthatjuk elő.

Az (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóját orálisan vagy parenterálisan adagolhatjuk. Továbbá az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói a vegyületet tartalmazó gyógyszerészeti készítmény formájában alkalmazhatók, amely készítmény orális vagy parenterális adagolásra alkalmas gyógyszerészeti adalékanyagokat tartalmaz. Alkalmaz hordozóanyagok lehetnek például a keményítő, a laktóz, a glükóz, a káliumfoszfát, a gabonakeményítő, a gumiarábikum, a sztearinsav és más, ismert gyógyszerészeti hordozóanyagok. A gyógyszerészeti készítmény lehet szilárd formált alak, mint például tabletta, labdac, kapszula vagy kúp; vagy folyadék formált alak, mint például oldat, szuszpenzió vagy emulzió. Továbbá a parenterális adagolás esetében a készítmény lehet injekció-formájú.

Mint korábban leírtuk, az (I) általános képletű, a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek erős vérnyomáscsökkentő

hatással, erős agyér- vagy szívkoszorúér-tágító hatással és erős vérlemez-aggregációt inhibáló hatással rendelkeznek. Ennélfogva az (I) általános képletű vegyületeket magas vérnyomás, agyér-betegségek, mint agyér-görcs vagy agyérinfarktus és szívbetegek, mint angina-pectoris, aritmia vagy koronár vagy szívinfarktus kezelésére, a betegség állapotának javítására, illetve megelőző kezelésére alkalmazhatjuk melegvérű állatok, beleértve az embert is, esetében. Mivel a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek erősebb és hosszabb ideig fennmaradó hatást (vérnyomáscsökkentő, agyér- és szívkoszorúér-tágító hatást) mutatnak, és ugyanakkor kisebb a toxicitásuk, mint a 3,562,257 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban leírt 7-klór-származéknak (például a  $(\pm)$ -cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-7-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-onnak), a találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek sokkal hatékonyabb vérnyomáscsökkentők, agyér- vagy szívkoszorúér-tágító szerek, mint a fent említett 7-klór-származék. Az (I) általános képletű vegyületek vagy sóik alkalmazott terápiás dózisa függ az adagolás módjától, a beteg korától, súlyától és a betegség állapotától, különösen a betegség fajtájától. Általában azonban 0,05–10 mg/kg/nap dózisban, pontosabban orális adagolás esetében 0,5–10 mg/kg/nap dózisban, parenterális (például intravénás injekció) adagolás esetében 0,05–2 mg/kg/nap dózisban alkalmazzuk.

A leírásban használt „treo” elnevezés alatt azt értjük, hogy az -OH és a 2-amino-5-klór-feniltio- vagy 2-nitro-5-klór-feniltio-csoportok, amelyek a propionsav 2- és 3-helyzetében található, treo-típusú konfigurációjúak (azaz a Fischer projekciós képletben a két

csoport a központi kötés ellentétes oldalán helyezkedik el).

A leírásban használt „kis szénatomszámú alkilcsoport”, „kis szénatomszámú alkanoilcsoport” és „kis szénatomszámú alkil-karbonsav” elnevezés alatt 1–5 szénatomszámú, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportokat, 2–6 szénatomszámú egyenes vagy elágazó szénláncú alkanoilcsoportokat, és 2–6 szénatomszámú egyenes vagy elágazó szénláncú alifás karbonsavakat értünk.

A találmány szerinti eljárás előnyös fogatosítási módját az alábbiakban ismertetjük.

### 1. Kísérlet

(Vérnyomáscsökkentő hatás)

A vizsgált vegyületet (dózis: 30 mg/kg) vízben oldva vagy szuszpendálva orálisan adagoltuk spontán magasvérnyomású patkányoknak (SHR). Ezeket három patkányból álló csoportokban alkalmaztuk, és előzetesen éjszakán át éhezettük. A szisztolés vérnyomást mértük a patkányokban, a vérbőség-követő mérés technika alkalmazása segítségével (Journal of Laboratory and Clinical Medicine 78 (1971), 957). A vizsgált vegyület vérnyomáscsökkentő hatását az adagolás után egy vagy négy órával értékeltük. Ez „—” értékelésű, amennyiben a vérnyomás csökkenése kisebb, mint 10 Hgmm, „+” értékelésű, amennyiben a vérnyomáscsökkenés 10 Hgmm-nél nagyobb, de 20 Hgmm-nél kisebb, „++” értékelésű, amennyiben a vérnyomáscsökkenés 20 Hgmm-nél nagyobb, de 40 Hgmm-nél kisebb, „+++” értékelésű, amennyiben a vérnyomáscsökkenés 40 Hgmm-nél nagyobb, de 60 Hgmm-nél kisebb, és „++++” értékelésű, amennyiben a vérnyomáscsökkenés 60 Hgmm-nél nagyobb.

A kísérlet eredményeit az I. táblázatban foglaltuk össze.

## I. T á b l á z a t

### Vérnyomáscsökkentő hatás

#### Az adagolás után eltelt idő

	1 óra	2 óra
(a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek) (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-maleát	++++	++++
(+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidroklorid	++	++++

I. T á b l á z a t (folytatás)

	<u>Vérnyomáscsökkentő hatás</u>	
	<u>Az adagolás után eltelt idő</u>	
	1 óra	2 óra
(±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)- -3-acetoxi-5-[2-(N-metil-N- -etil-amino)-etil]-8-klór- -2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidroklorid	+++	+++
(Ismert vegyület) (±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)- -3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)- -etil]-7-klór-2,3-dihidro- -1,5-benzotiazepin-4(5H)-on- -hidroklorid	-	++

**2. Kísérlet**

(Agyértágító hatás)

10–20 kg-os, hím kutyákat érzéstelenítettünk nátrium-pentobarbital (30 mg/kg, intravénás injekció) segítségével. A gerinc-arteria véráramát mértük folyamatosan, elektromágneses áramlásmérő segítségével, miközben a lélegzést mesterségesen tartottuk fenn.

30

A vizsgált vegyületet 5%-os, vizes glükóz-oldatban oldva a gerinc-arteriába injektáltuk. A vegyület agyértágító hatását a papaverin hatására vonatkoztatott arányban becsültük, amelyet a vegyület és a papaverin dózis-válasz-görcbójéből számítottunk.

A kísérlet eredményeit a 2. táblázatban adjuk meg.

II. T á b l á z a t

<u>V i z s g á l t v e g y ü l e t</u>	<u>Agyértágító hatás</u> (hatás arány)
(A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek) (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidroklorid	25
(+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-propioniloxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-oxalát	23,7
(Ismert vegyület) (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-7-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidroklorid	5
(Pozitív kontroll) Papaverin	1

## 3. Kísérlet

20—24 kg-os (egy-egy csoportban 2 állat) hím kutyákat érzéstelenítettünk (35 mg/kg, intravénás injekció) nátrium-pentabarbital segítségével. A gerinc-arteria véráramát mérjük folyamatosan, elektromágneses áramlásmérő segítségével, miközben a lélegzést mesterségesen tartottuk fenn. Valamely vizsgálandó anyag (például (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidroklorid) fiziológiás sóoldatban készített oldatát 200 mikrogramm/kg dózisban a combérbe injektáltuk. Az agyértágító hatást a gerincarteria véráramának növekedése ( $\Delta$ ml/perc) értékében adtuk meg, amelyet úgy kaptunk, hogy közvetlenül a vizsgált vegyület beadagolása előtt mért véráramot levontuk az adott időben a beadagolás után mért véráramból.

Az eredményeket a III. táblázatban foglaltuk össze.

## III. T á b l á z a t

A vizsgált vegyület beadagolása után eltelt idő (perc)	A gerincarteria véráramának növekedése ( $\Delta$ ml/perc)
1	58
3	53
5	52
10	38
20	21
30	14

## 4. Kísérlet

(szívkoszorúér-tágító hatás)

Izolált tengerimalacszív (körülbelül 280 g-os) szívkoszorúér véráramára kifejlesztett hatást vizsgáltuk a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek esetében **Langendorff** módszere szerint. Az izolált szíven 2% fibrinmentesített nyúlvért tartalmazó Locke-Ringer-oldatot vezettünk át (perfúzió segítségével), amelyet 30°C-on 95% oxigént és 5% szén-dioxidot tartalmazó gázeleggyel telítettünk. A perfúzió nyomását 40 cm/víz értéken tartottuk. A vizsgált vegyület 5%-os, vizes glükóz-oldatban készült oldatát injektáltuk a perfúziós oldatba 0,1 ml/szív térfogat mennyiségben. A perfúziós kimenő mennyiségét mértük ezután cseppszámláló segítségével.

A vizsgált vegyület szívkoszorúér-tágító hatása „+”, amennyiben a szívkoszorúér-véráram növekedése kisebb, mint 0,5 ml/perc 100 mikrogramm/szív dózis esetében; „+”, amennyiben a szívkoszorúér-véráram növekedése nem kevesebb, mint 0,5 ml/perc 100 mikrogramm/szív dózis esetében; „++”, amennyiben a szívkoszorúér-véráram növekedése nem kevesebb, mint 0,5 ml/perc, 30 mikrogramm/szív dózis esetében, és „+++”, amennyiben a szívkoszorúér-véráram növekedése nem kisebb, mint 0,5 ml/perc 10 mikrogramm/szív dózis esetében.

Az eredményeket a IV. táblázatban foglaltuk össze.

## IV. T á b l á z a t

V i z s g á l t v e g y ü l e t	Szívkoszorúér-tágító hatás
(A találmány szerinti eljárással előállított vegyület) (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidroklorid	+++
(±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidroklorid	+++
(±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(N-metil-N-propil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-oxalát	+++
Pozitív kontroll: Papaverin	+



**5. Kísérlet**

(Vérlemez-aggregációt inhibáló hatás)

Hím, Sprague-Dawley, étterrel érzéstelenített patkányok hasi aortájából vért vettünk. Kilenc térfogatrész patkányvért egy térfogatrész vizes trinátrium-citrát-oldattal elegyítettünk, és az elegyet centrifugáltuk. Így vérlemezben gazdag plazmát (PRP) kaptunk az oldat felülúszójaként. Az alsó réteget továbbcentrifugáltuk, és felülúszóként egy vérlemezben szegény plazmát („PPP”) kaptunk. A PRP plazma vérlemez koncentrációját a PPP plazma segítségével  $0,8 \times 10^6 / \text{mm}^3$  értékre állítottuk be. Ezután 200  $\mu\text{l}$  hígított PRP és 25  $\mu\text{l}$  vizsgált vegyület elegyét, amelynek végkoncentrációja 100 mikrogramm/ml volt, 2 percen át 37°C-on kevertünk, majd 25  $\mu\text{l}$  kollagén oldatot (Biochim.

5

10

15

Biophys. Acta, 186, 254 (1969)) fadtunk hozzá. A vérlemez-aggregációt Born módszerével (Nature, 194, 927 (1962)) határoztuk meg, és ebből a vérlemez-aggregáció-inhibálás %-át számítottuk. A vizsgált vegyület vérlemez-aggregációt inhibáló hatása „—”, amennyiben a vegyület kisebb, mint 10% vérlemez-aggregáció-inhibálást mutat, „+”, amennyiben a vizsgált vegyület 10%-nál nem kisebb vérlemez-aggregációt inhibáló hatást mutat, de hatása kisebb, mint az acetyl-szalicilsav (100 mikrogramm/ml) által kifejtett hatás; vagy „++”, amennyiben a vizsgált vegyület vérlemez-aggregációt inhibáló hatása legalább olyan erős, mint az acetyl-szalicilsavé (100 mikrogramm/ml).

A kísérlet eredményeit az V. táblázatban foglaltuk össze.

V. T á b l á z a t

V i z s g á l t v e g y ü l e t      Vérlemez-aggregációt  
inhibáló hatás

(A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek)

(±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidroklorid

++

(+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxil-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-oxalát

++

(±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(N-metil-N-propil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-oxalát

++

(+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(diethyl-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-oxalát

++

(+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-propionil-oxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-oxalát

++

**1. példa**

6,8 g (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxil-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on, 3,02 g 2-(dimetil-amino)-etil-klorid-hidroklorid, 6,1 g kálium-karbonát és 150 ml acetonelegyét 20 órán át visszafolytatás mellett forraljuk. Miután a reakció lejtásódott, az oldhatatlan anyagot leszűrjük és etanollal mossuk. A mosófolyadékot egyesítjük a szűrlettel, és az egyesített olda-

60

65

tot vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, és az oldatot vízzel mossuk, megszáritjuk, majd bepároljuk. A maradékot etil-acetát-hexán-oldószer-elegyből átkristályosítjuk, 7,13 g (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxil-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont kapunk, tiszta kristályos anyagként.

Op.: 122—124°C (bomlik).

$[\alpha]_D^{20} = +144,6^\circ$  (c=0,85, metanol).

Oxalát:

Op.: 201—203°C (bomlik), (kloroform- etanol-éter-oldószer-elegyből átkristályosítva).

$[\alpha]_D^{20} = +78,4^\circ$  ( $c=0,74$ , dimetil-formamid).

**2. példa**

6,4 g (—)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on, 3,0 g 2-(dimetil-amino)-etil-klorid-hidroklorid, 5,8 g kálium-karbonát és 150 ml acetoneleget reagáltatjuk az 1. példa eljárása szerint. A kapott nyersterméket etil-acetát-hexán-oldószer-elegyből átkristályosítjuk és 6,93 g (—)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont kapunk, szintelen, tús, kristályos anyagként.

Op.: 121—123°C (bomlik).

$[\alpha]_D^{20} = -142,7^\circ$  ( $c=1,04$ , metanol).

Oxalát:

Op.: 202—204°C (bomlik), (kloroform-etanol-éter-oldószer-elegyből átkristályosítva).

$[\alpha]_D^{20} = -78,4^\circ$  ( $c=0,88$ , dimetil-formamid).

**3. példa**

6,72 g (±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on, 2,58 g kálium-hidroxid és 90 ml dimetil-szulfoxid elegyét keverjük egy órán át szobahőmérsékleten. Ezután 3,16 g 2-(dimetil-amino)-etil-klorid-hidrokloridot adunk az elegyhez és 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet ezután jeges vízbe öntjük, és a kiváló kristályos anyagot leszűrjük, vízzel mossuk, majd a kristályos anyagot tömény sósavban oldjuk. Az oldatot etil-acetáttal mossuk, majd kálium-karbonáttal meglúgosítjuk. Ezután az oldatot kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, megszáritjuk és bepároljuk. A maradékot sósavas sóvá alakítjuk és etanolból átkristályosítjuk. 6,65 g (±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk. A terméket kloroform-etanol-éter-oldószer-elegyből átkristályosítjuk és prizmás, kristályos anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja: 136—139°C.

Elemanalízis a  $C_{20}H_{23}O_3N_2CSl.HCl.1/2H_2O$  képlet alapján:

számított: C: 53,96, H: 5,82, N: 5,99, Cl: 15,17; talált: C: 53,61, H: 5,94, N: 6,00, Cl: 15,31%

**4. példa**

3 g (±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont és 1,7 g 2-(N-metil-N-etil-amino)-etil-klorid-hidrokloridot reagáltatunk a 3. példa eljárása szerint. A terméket hidrokloriddá alakítjuk és etanol-éter-oldószer-elegyből át-

kristályosítjuk. 3,1 g (±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-5-[2-(N-metil-N-etil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk, szintelen, tús kristályként.

5 Op.: 132—135°C (bomlik).

Elemanalízis a  $C_{21}H_{25}O_3N_2CSl.HCl.1/2H_2O$  képlet alapján:

10 számított: C: 54,07, H: 5,84, N: 6,01, Cl: 15,20; talált: C: 54,32; H: 5,88, N: 5,76, Cl: 15,31%

**5. példa**

2 g (±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont és 1,13 g 2-(N-metil-N-propil-amino)-etil-klorid-hidrokloridot reagáltatunk egymással a 3. példa eljárása szerint, majd a terméket hidrobromiddá alakítjuk és etanol-éter-oldószer-elegyből átkristályosítjuk. 2,1 g szintelen, prizmás, kristályos (±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-5-[2-(N-metil-N-propil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidrobromidot kapunk.

25 Op.: 82—83°C (bomlik).

**6. példa**

3,4 g (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont, 1,5 g 2-(dimetil-amino)-etil-klorid-hidrokloridot, 3,23 g kálium-karbonáttal és 80 ml acetont reagáltatunk az 1. példa eljárása szerint. A terméket sósavas sóvá alakítjuk és acetone-etanol-oldószer-elegyből átkristályosítjuk. 3,75 g (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidroklorid hemihidrátot kapunk.

40 Op.: 127—131°C (bomlik).

$[\alpha]_D^{20} = +92,4^\circ$  ( $c = 0,81$ , etanol).

Maleát:

tús kristály (átkristályosítva etanolból).

Op.: 158—160°C.

$[\alpha]_D^{20} = +75,4^\circ$  ( $c=1,0$ , metanol).

Fumarát:

45 tús kristály (átkristályosítva etanol/éterelegyből).

Op.: 199—201°C (bomlik).

Metánszulfonát:

50 prizmás kristály (átkristályosítva etanol/éterelegyből).

Op.: 147—149°C.

Elemanalízis a  $C_{23}H_{29}O_7N_2S_2Cl.H_2O$  képlet alapján:

55 számított: C 49,05, H: 5,55, N: 4,62, S: 11,38, Cl: 6,29;

talált: C: 48,88, H: 5,42, N: 5,03, S: 11,38, Cl: 6,38%.

**7. példa**

3,2 g (±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont, 1,46 g 2-(dimetil-amino)-etil-klorid-hidrokloridot, 3 g kálium-karbonáttal és 75 ml acetont reagáltatunk az 1. példa eljárása

szerint. A terméket sósavas sóvá alakítjuk és kloroform-etanol-éter-oldószer-elegyből átkristályosítjuk. 3,4 g ( $\pm$ )-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk.  
Op.: 159—161°C.

**8. példa**

1 g ( $\pm$ )-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont, 0,5 g 2-(N-metil-N-etil-amino)-etil-klorid-hidrokloridot, 0,95 g kálium-karbonátot és 20 ml acetont reagáltatunk az 1. példa eljárása szerint. A terméket sósavas sóvá alakítjuk és kloroform-etanol-éter-oldószer-elegyből átkristályosítjuk. 1,03 g ( $\pm$ )-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(N-metil-N-etil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidrokloridot kapunk.  
Op.: 229—232°C (bomlik).

**9. példa**

1 g ( $\pm$ )-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont, 0,55 g 2-(N-metil-N-propil-amino)-etil-klorid-hidrokloridot, 0,95 g kálium-karbonátot és 20 ml acetont reagáltatunk az 1. példa eljárása szerint. A terméket oxalátá alakítjuk és kloroform-etanol-oldószer-elegyből átkristályosítjuk. 1,1 g színtelen, tús, kristályos ( $\pm$ )-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(N-metil-N-propil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-oxalátot kapunk.  
Op.: 197—198°C (bomlik).

**10. példa**

2,5 g (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on, 1,3 g 2-(N-metil-N-etil-amino)-etil-klorid-hidrokloridot, 3,01 g kálium-karbonát és 35 ml acetont elegyét 21 órán át viszfolytatás mellett forraljuk. Az oldhatatlan anyagot leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot perkloráttá alakítjuk és etanolból átkristályosítjuk. 3,24 g (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-5-[2-(N-metil-N-etil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-perklorátot kapunk.  
Op.: 197—201°C.  
 $[\alpha]_D^{20} = +80,6^\circ$  (c=0,5, metanol).

**11. példa**

1,01 g (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont, 0,57 g 2-(diethyl-amino)-etil-klorid-hidrokloridot, 1,24 g kálium-karbonátot és 30 ml acetont reagáltatunk a 10. példa eljárása szerint. A terméket fumarátá alakítjuk és etanolból átkristályosítjuk. 1,22 g (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-5-[2-(diethyl-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-fumarátot kapunk.  
Op.: 146—147,5°C.  
 $[\alpha]_D^{20} = +91,0^\circ$  (c=1,0, metanol).

**12—18. példa**

Az 1., 3. vagy 10. példa szerinti eljárás alkalmazásával az alábbi vegyületek állíthatók elő:

- 5 (12) (—)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-hidroklorid-hemihidrát,  
Op.: 128—132°C (bomlik) (átkristályosítás acetontól)  
 $[\alpha]_D^{20} = -93,3^\circ$  (c=0,872, etanol);
- 10 (13) (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(N-metil-N-etil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-L-tartarát,  
Op.: 128—133°C (bomlik) (átkristályosítás etanolból),  
 $[\alpha]_D^{20} = +84,0^\circ$  (c=1,0, metanol);
- 15 (14) (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(diethyl-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-oxalát,  
Op.: 183—184,5°C (bomlik) (átkristályosítás etanolból),  
 $[\alpha]_D^{20} = +86,6^\circ$  (c=1,0, metanol);
- 20 (15) (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-formiloxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-oxalát,  
Op.: 180—183°C (bomlik) (átkristályosítás etanol/éter elegyből),  
 $[\alpha]_D^{20} = +117,8^\circ$  (c=1,0, dimetil-formamid);
- 25 (16) (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-propioniloxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-oxalát,  
Op.: 130°C (bomlik) (átkristályosítás acetontól),  
 $[\alpha]_D^{20} = +85,82^\circ$  (c=1, dimetil-formamid);
- 30 (17) (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-(n-butiriloxi)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-oxalát,  
Op.: 140—142°C (átkristályosítás etanolból),  
 $[\alpha]_D^{20} = +61,28^\circ$  (c = 0,320, metanol);
- 35 (18) (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-(n-valeriloxi)-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on-oxalát,  
Op.: 167—169°C (átkristályosítás etanolból),  
 $[\alpha]_D^{20} = +56,4^\circ$  (c = 0,328, metanol).

**A KIINDULÁSI ANYAGOK ELŐÁLLÍTÁSA****1. Előállítás**

- 55 20,3 g 2-amino-5-klór-tiofenol és 26,4 g metil-( $\pm$ )-3-(4-metoxi-fenil)-glicidát elegyét 16 órán át, argon-atmoszférában, 160°C-on keverjük. A reakcióelegyet lehűtjük és etanolt adunk hozzá. A kiváló kristályos anyagot leszűrjük és etanollal mossuk. 11,3 g ( $\pm$ )-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont kapunk.  
Op.: 230—232°C.

- 60 A terméket dimetil-formamidból átkristályosítjuk, és tús, kristályos anyagot kapunk;  
op.: 230—232°C.

65

Az etanolos anyalúgot vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot etil-acetátban oldjuk. Az oldatot 10%-os sósavval, vízzel, felített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd ismét vízzel mossuk. Ezután bepároljuk, és a maradékot szilikagélen kromatográfia segítségével tisztítjuk (eluens: kloroform). 0,8 g (±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont (cisz-izomer) 1,5 g (±)-transz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont (transz izomer) kapunk.

Cisz izomer:

Op.: 230—232°C.

Transz izomer:

Tűs, kristályos anyag, etil-acetát-hexán-oldószer-elegyből átkristályosítva.

Op.: 183—185°C.

## 2. Előállítás

(1) 63,1 g 2-amino-5-klór-tiofenol, 90,4 g metil-(±)-transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidát és 600 ml toluol elegyét 40 órán át 65—70°C közötti hőmérsékleten keverjük, majd lehűtjük. A kivált kristályos anyagot leszűrjük. 71,7 g metil-(±)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionátot kapunk.

Op.: 131—132°C.

A terméket etil-acetát-hexán-oldószer-elegyből átkristályosítjuk és tűs, kristályos anyagot kapunk;

op.: 131—132°C.

(2) 23,5 g metil-(±)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionát, 150 ml 5%-os nátrium-hidroxid-oldat és 150 ml metanol elegyét 2 órán át, szobahőmérsékleten keverjük. Ezután híg sósavval a reakcióelegy pH-értékét 4-re állítjuk be, és a kiváló csapadékot leszűrjük. A kristályos anyagot vízzel mossuk és etanol-dimetil-formamid-oldószer-elegyből átkristályosítjuk. 17,5 g (±)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat kapunk. Tűs, kristályos anyag;

op.: 189—191°C (bomlik).

(3) 2 g (±)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav és 150 ml xilol elegyét 25 órán át visszafolytatás mellett forraljuk, miközben a keletkező vizet vízelválasztó feltét segítségével eltávolítjuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, és a kiváló kristályos anyagot leszűrjük. A terméket dimetil-formamidból átkristályosítjuk, 1,6 g (±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont kapunk.

Op.: 230—232°C.

## 3. Előállítás

450 mg metil-(±)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionátot oldunk 1,5 ml dimetil-szulfoxidban, és az oldatot 15°C alatti hőmérsékleten 3 ml dimetil-szulfoxidból és 103 mg 60%-os, olajos

szuszpenziójú nátrium-hidridből előállított metil-szulfonil-karbanion-oldathoz adjuk. A reakcióelegyet 40 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 190 mg ecetsav és jég elegyére öntjük. A kiváló kristályos anyagot leszűrjük, vízzel mossuk, megszáritjuk, majd dimetil-formamidból átkristályosítjuk. 300 mg (±)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont kapunk.

A termék fizikai-kémiai jellemzői megegyeznek a 2-(3) előállításban kapott anyagával.

## 4. Előállítás

(1) 30,5 g L-(p-hidroxi-fenil)-glicin-metilészter-hidrokloridot oldunk 600 ml metanolban, és 7,85 g kálium-hidroxid 150 ml metanolban készült oldatát adjuk ehhez az oldathoz. Az oldhatatlan csapadékot leszűrjük. A szűrlethez 24,7 g (±)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav 900 ml, etanolban készült oldatát adjuk, és az elegyet 60°C alatti hőmérsékleten bepároljuk. A maradékot 500 ml etanolban oldjuk, és az oldhatatlan csapadékot leszűrjük. A szűrletet éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, vákuumban bepároljuk, és a maradékot etanolból átkristályosítjuk (az anyalúgot a továbbiakban „I anyalúgnak” nevezzük). Az így kapott kristályos anyagot etanolból újra átkristályosítjuk.

14,3 g (+)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-L-(p-hidroxi-fenil)-glicin-metilészter-sót kapunk.

Op.: 169—172°C (bomlik).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +316,7° (c=1,14, dimetil-formamid). Az így kapott (14,3 g) terméket 10%-os sósav hozzáadásával megsavanyítjuk, és a vizes elegyet vákuumban bepároljuk. A maradékhoz vizet adunk, és a kiváló kristályos anyagot leszűrjük, vízzel mossuk és megszáritjuk. 7,8 g (+)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat kapunk.

Op.: 173—175°C (bomlik).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +325,0° (c = 0,73, nNaOH).

A kapott I anyalúgot vákuumban bepároljuk, és a maradékot 10%-os sósav segítségével megsavanyítjuk. A kiváló csapadékot leszűrjük. A kapott kristályos anyag (15,5 g), 4,92 g kálium-hidroxid és 19,1 g D-(p-hidroxi-fenil)-glicin-metilészter-hidroklorid elegyét a fent leírt módon reagáltatjuk, 13,9 g (—)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-D-(p-hidroxi-fenil)-glicin-metilészter-sót kapunk.

Op.: 168—171°C (bomlik).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -316,5° (c=1,342, dimetil-formamid).

A kapott (13,9 g) terméket 10%-os sósavval a fenti módszer szerint szabad sav formájává alakítjuk. 7,3 g (—)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat kapunk.

Op.: 168—171°C (bomlik).

A kapott (13,9 g) terméket 10%-os sósavval a fenti módszer szerint szabad sav formájává alakítjuk. 7,3 g (—)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat kapunk.

Op.: 172—174°C (bomlik).

$[\alpha]_D^{20} = -323,4^\circ$  ( $c = 0,93$ ,  $n\text{NaOH}$ ).

(2—a) 10 g (+)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav és 600 ml xilol elegyét 20 órán át visszafolytatás mellett forraljuk.

Ezután lehűtjük, és a kiváló kristályos anyagot leszűrjük. 6,9 g (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont kapunk.

Op.: 236—239°C (bomlik).

$[\alpha]_D^{20} = +92,1^\circ$  ( $c=1,02$ , dimetil-formamid).

(2—a) 9 g (—)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav és 500 ml xilol elegyét a (2—a) pontban leírt módon reagáltatjuk, és 6,5 g (—)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont állítunk elő.

Op.: 235—237°C (bomlik).

$[\alpha]_D^{20} = -92,0^\circ$  ( $c=1,06$ , dimetil-formamid).

### 5. Előállítás

(1—a) 19,75 g 2-nitro-5-klór-tiofenolt és 27,6 g metil-(±)-transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidátot 200 ml toluolban szuszpendálunk, és 500 mg cinkacetát-dihidrátot adunk a szuszpenzióhoz. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékhoz izopropil-étert adunk, és a szilárd anyagot leszűrjük. A kristályos anyagot vízzel, majd izopropil-éterrel mossuk, ezután benzol-izopropil-éter-oldószer-elegyből átkristályosítjuk.

27,66 g tús, kristályos metil-(±)-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionátot kapunk.

Op.: 141—143°C.

(1—b) 1,7 g 2-nitro-5-klór-tiofenol, 2,38 g metil-(±)-transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidát, 17 ml toluol és 0,05 ml ón(II) klorid elegyét az (1—a) pontban leírt eljárás szerint reagáltatjuk. 2,21 g metil-(±)-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionátot kapunk.

Op.: 141—143°C.

(1—c) 1,7 g 2-nitro-5-klór-tiofenol, 2,38 g metil-(±)-transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidát, 17 ml toluol és 30 mg ón(II) klorid elegyét reagáltatjuk az (1—a) pontban leírt eljárás szerint és 1,933 g metil-(±)-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionátot kapunk.

Op.: 141—143°C.

(1—d) 1,7 g 2-nitro-5-klór-tiofenol, 2,38 g metil-(±)-transz-3-(4-metoxi-fenil)-glicidát, 20 ml toluol és 0,05 ml ón(II) oktilát elegyét reagáltatjuk az (1—a) pont eljárása szerint, és 2,14 g metil-(±)-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionátot állítunk elő.

Op.: 141—143°C.

(2) 22,0 g metil-(±)-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionát, 120 ml 10%-os nátrium-hidroxid, és 400 ml metanol elegyét 5 órán át szo-

bahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet tömény sósavval megsavanyítjuk, és a kiváló kristályos anyagot leszűrjük. A kristályos anyagot vízzel mossuk, megszáritjuk, majd etanolból átkristályosítjuk. 17,49 g (±)-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat kapunk, lemezes, kristályos anyagként.

Op.: 179—182°C.

(3) 350 mg (±)-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat 5 ml etanol és 5 ml ecetsav elegyében oldunk, majd 40 mg 10% palládium-tartalmú aktív szénre felvitt palládium-katalizátort adunk az oldathoz. Az elegyet 6 órán át szobahőmérsékleten, hidrogéngáz-atmoszférában rázatjuk. A reakció befejeződése után az oldhatatlan anyagot leszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot dimetil-formamid-etanol-oldószer-elegyből átkristályosítjuk. 269 mg (±)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat kapunk.

A termék fizikai-kémiai jellemzői azonosak a 2-(2) előállításban kapott anyagéval.

### 6. Előállítás

(1) 8,04 g (±)-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat oldunk 110 ml metanolban, és 3,85 g L-lizin-hidrokloridot adunk az oldathoz. Az elegyhez jeges hűtés közben 21 ml 1 n metanos kálium-hidroxid-oldatot adunk, majd hagyjuk szobahőmérsékleten állni. A kivált kristályos anyagot leszűrjük (a kapott anyalúgot I anyalúgnak nevezzük a továbbiakban).

A kristályos anyagot (10,56 g) háromszor átkristályosítjuk dimetil-formamid-víz-oldószer-elegyből (1:1); (az itt kapott anyalúgot a továbbiakban II anyalúgnak nevezzük). 4,29 g (+)-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-L-lizinsót kapunk.

Op.: 244—246°C (bomlik).

A fent kapott terméket (4,29 g) vízben szuszpendáljuk, és a szuszpenziót híg sósavval megsavanyítjuk, majd kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, megszáritjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot izopropanolból átkristályosítjuk. 3,36 g (+)-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat kapunk.

Op.: 93—97°C.

$[\alpha]_D^{20} = +138,7^\circ$  ( $c = 0,623$ , kloroform). Elemanalízis a  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{NSCl}\cdot\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$  képlet alapján:

számított: C: 51,41, H: 4,99, N: 3,16, S: 7,22, Cl: 7,99;

talált: C: 51,25, H: 4,81, N: 3,30, S: 7,21, Cl: 7,87%.

A kapott I és II anyalúgot egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A kristályos kiváló csapadékot leszűrjük és etanol-víz (1:1) oldószer-elegyből átkristályosítjuk. 3,61 g (—)-

-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsav-L-lizin-sót kapunk.

Op.: 229—231°C (bomlik).

A kapott sót (3,61 g) szabad sav formává alakítjuk híg sósav segítségével, és a terméket izopropanolból átkristályosítjuk. 2,80 g (—)-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat kapunk.

Op.: 92—97°C.

$[\alpha]_D^{20} = -120,2^\circ$  (c=0,323, kloroform).

Elemanalízis a  $C_{16}H_{14}O_6NSCl.C_3H_7OH$  képlet alapján:

számított: C: 51,41, H: 4,99, N: 3,16, S: 7,22, Cl: 7,99;

talált: C: 51,12, H: 4,64, N: 3,68, S: 7,63, Cl: 8,32.

(2—a) 362 g (+)-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat reagáltatunk az 5-(3) előállítás eljárása szerint, és a nyerterméket metanolból átkristályosítjuk. 301 mg (+)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat kapunk.

A termék fizikai-kémiai jellemzői megegyeznek a 4-(1) előállításban kapott anyaggal.

(2-b) 350 mg (—)-treo-2-hidroxi-3-(2-nitro-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat reagáltatunk az 5-(3) előállítás eljárása szerint, és a nyerterméket metanolból átkristályosítjuk. 260 mg (—)-treo-2-hidroxi-3-(2-amino-5-klór-feniltio)-3-(4-metoxi-fenil)-propionsavat kapunk.

A termék fizikai-kémiai jellemzői megegyeznek a 4-(1) előállításban kapott termékével.

### 7. Előállítás

1,87 g (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont oldunk 10 ml piridinben, és 0,52 g acetyl-kloridot csepegtetünk az oldathoz. Az elegyet 1 órát át szobahőmérsékleten keverjük. Miután a reakció befejeződött, a reakcióelegyhez kloroformot adunk, és az így kapott keveréket 10%-os sósavval mossuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot kloroformból átkristályosítjuk, és így színtelen, tús, kristályos anyagként 1,4 g ( $\pm$ )-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont kapunk.

Op.: 220—223°C.

### 8. Előállítás

3 g (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-hidroxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont, 0,77 g acetyl-kloridot és 20 ml piridint reagáltatunk a 7. előállítás eljárása szerint. A nyerterméket éter-hexán-oldószer-elegyből átkristályosítjuk és színtelen, tús, kristályos anyagként 1,6 g (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ont kapunk.

Op.: 120—122°C.

$[\alpha]_D^{20} = +58,7^\circ$  (c=1,0, metanol).

14

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 8-klór-1,5-benzotiazepin-származékok és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol a képletben

5  $R^1$  jelentése hidrogénatom vagy  $R^4CO$ -általános képletű csoport, ahol

$R^4$  jelentése hidrogénatom vagy

10  $R^2$  és  $R^3$  mindegyikének jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy

egy (II) általános képletű vegyületet vagy

sóját, ahol

15  $R^1$  jelentése a fenti, egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol

$R^2$  és  $R^3$  jelentése a fenti, és

X jelentése halogénatom,

kondenzálunk, és

20 kívánt esetben a kapott (I) képletű vegyületet gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1984.01.14.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom, formil-, acetyl-, propionil-, butiril- vagy valerilcsoport, és  $R^2$  és  $R^3$  mindegyikének

30 jelentése 1—3 szénatomszámú alkilcsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1984.01.14.)

3. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol  $R^1$  jelentése hidrogénatom, formil-, acetyl- vagy propionilcsoport, és  $R^2$  és  $R^3$  mindegyikének

35 jelentése metil- vagy etilcsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1983.06.03.)

4. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol  $R^1$  hidrogénatom, és  $R^2$  és  $R^3$  metil- vagy etilcsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból

45 indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1983.06.03.)

5. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol  $R^1$  jelentése formil-, acetyl- vagy propionilcsoport, és  $R^2$  és  $R^3$  jelentése metil- vagy etilcsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból

50 indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1983.06.03.)

6. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol  $R^1$  jelentése formil-, acetyl- vagy propionilcsoport, és  $R^2$  és  $R^3$  jelentése metil- vagy etilcsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelően szubsztituált anyagokból

55 indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1983.06.03.)

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol  $R^1$  jelentése acetyl- vagy propionilcsoport, és  $R^2$  metilcsoport, valamint  $R^3$  metil- vagy etilcsoport, azzal jellemezve,

65

27

hogy a megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1983.06.03.)

7. A 6. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol  $R^1$  jelentése acetyl- vagy propionilcsoport,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése metilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1983.06.03.)

8. A 6. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sóik előállítására, ahol  $R^1$  acetyl- csoport,  $R^2$  metil- csoport,  $R^3$  metil- vagy etilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1983.06.03.)

9. A 8. igénypont szerinti eljárás a (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(dime-

28

til-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1983.06.03.)

10. A 8. igénypont szerinti eljárás a (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-acetoxi-5-[2-(N-metil-N-etil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1983.06.03.)

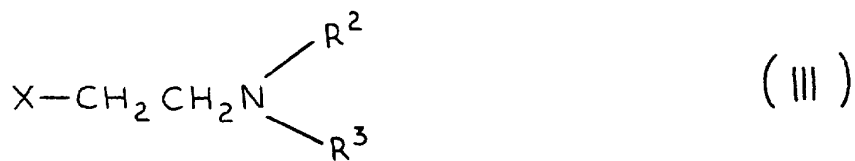
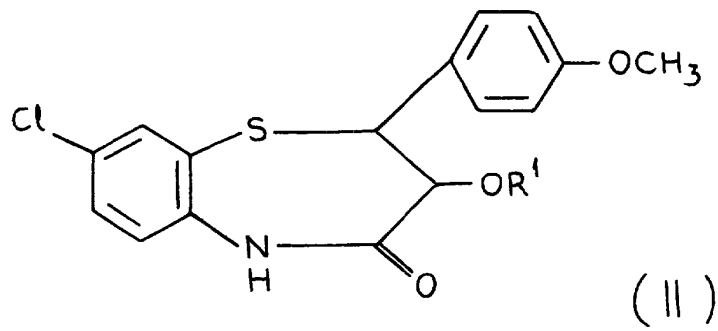
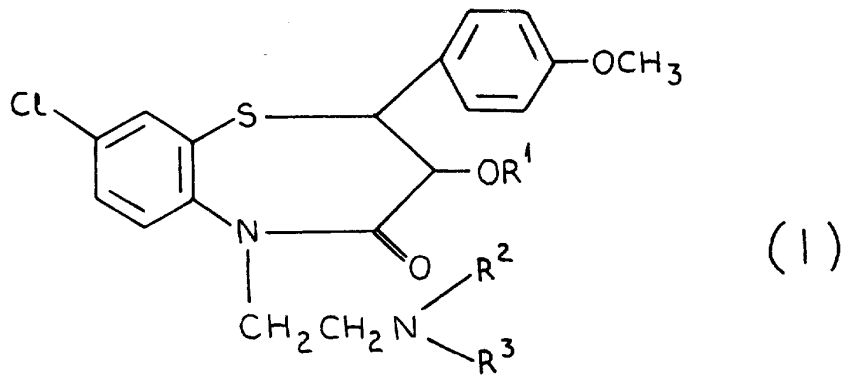
11. A 6. igénypont szerinti eljárás a (+)-cisz-2-(4-metoxi-fenil)-3-propioniloxi-5-[2-(dimetil-amino)-etil]-8-klór-2,3-dihidro-1,5-benzotiazepin-4(5H)-on és gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált anyagokból indulunk ki.

(Elsőbbsége: 1983.06.03.)

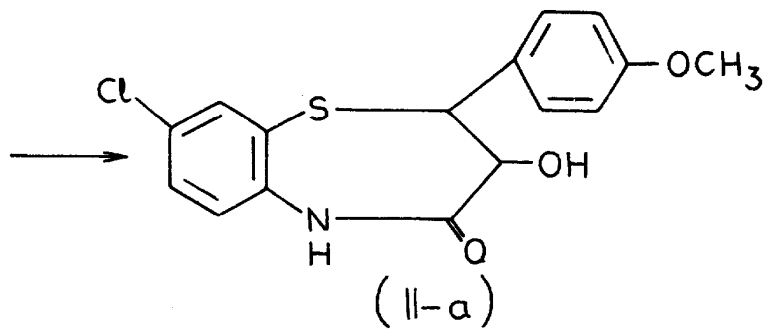
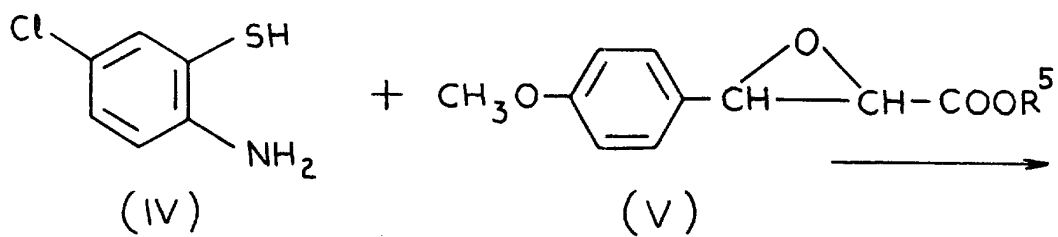
---

3 lap képlettekkel

---

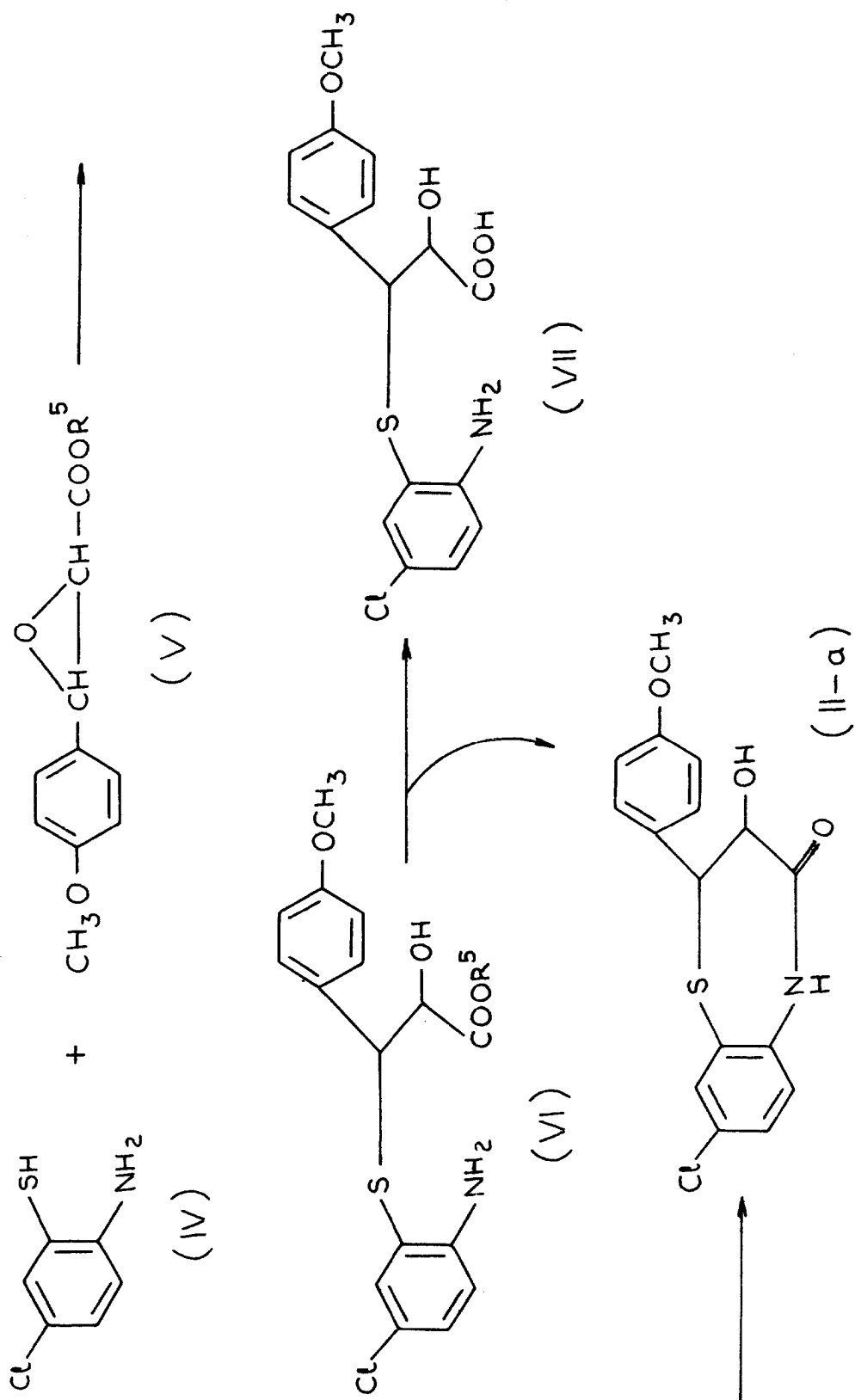


### A reakcióvázlat

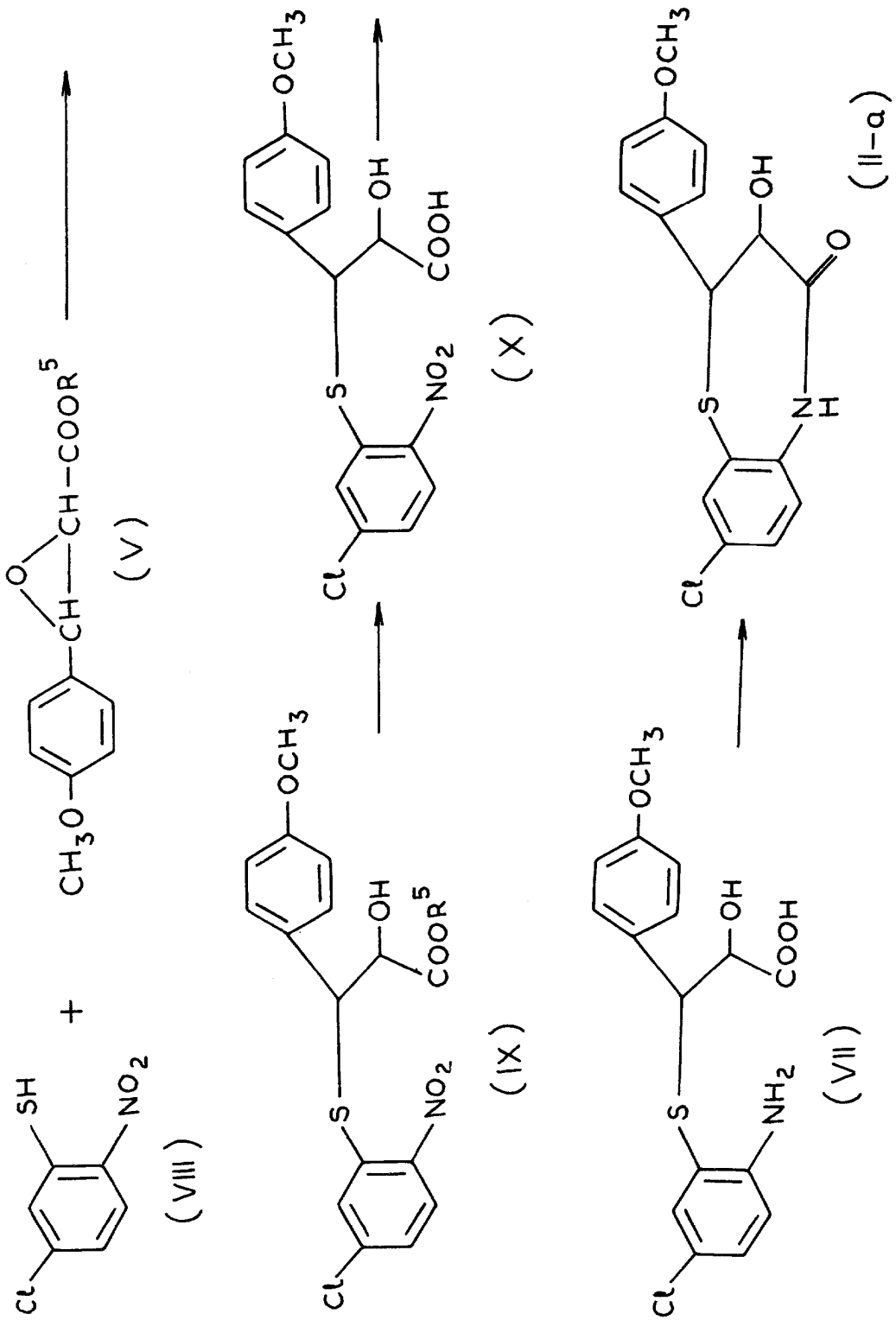




B. reakcióvázlat



## C. reakcióvázlat



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 979. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod.