

【公報種別】特許公報の訂正

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成25年4月10日(2013.4.10)

【特許番号】特許第4256478号(P4256478)

【登録日】平成21年2月6日(2009.2.6)

【特許公報発行日】平成21年4月22日(2009.4.22)

【年通号数】特許・実用新案公報2009-016

【出願番号】特願平10-548956

【訂正要旨】特許権者の名称の誤載により下記のとおり全文を訂正する。

【国際特許分類】

**C 0 7 D 495/04 (2006.01)**

A 6 1 K 31/4365 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 495/04 1 0 5 A

A 6 1 K 31/4365

A 6 1 P 7/02

【記】別紙のとおり

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4256478号  
(P4256478)

(45) 発行日 平成21年4月22日(2009.4.22)

(24) 登録日 平成21年2月6日(2009.2.6)

(51) Int.Cl.

F 1

C 0 7 D 4 9 5 / 0 4 (2006.01)

C 0 7 D 4 9 5 / 0 4 1 0 5 A

A 6 1 K 3 1 / 4 3 6 5 (2006.01)

A 6 1 K 3 1 / 4 3 6 5

A 6 1 P 7 / 0 2 (2006.01)

A 6 1 P 7 / 0 2

請求項の数 3 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平10-548956  
 (86) (22) 出願日 平成10年5月11日(1998.5.11)  
 (65) 公表番号 特表2001-525819(P2001-525819A)  
 (43) 公表日 平成13年12月11日(2001.12.11)  
 (86) 国際出願番号 PCT/HU1998/000048  
 (87) 国際公開番号 W01998/051689  
 (87) 国際公開日 平成10年11月19日(1998.11.19)  
 審査請求日 平成17年1月11日(2005.1.11)  
 (31) 優先権主張番号 P9700885  
 (32) 優先日 平成9年5月13日(1997.5.13)  
 (33) 優先権主張国 ハンガリー(HU)

(73) 特許権者  
 サノフィーアベンティス  
 フランス国、エフー75013・パリ、ア  
 ブニユ・ドウ・フランス、174  
 (74) 代理人  
 弁理士 川口 義雄  
 (74) 代理人  
 弁理士 伏見 直哉  
 (74) 代理人  
 弁理士 田中 夏夫  
 (72) 発明者  
 バコニイ、マリア  
 ハンガリー国、ハー1046・ブダペシ  
 ヌト、ムンカーチイ・ウツア・58/A

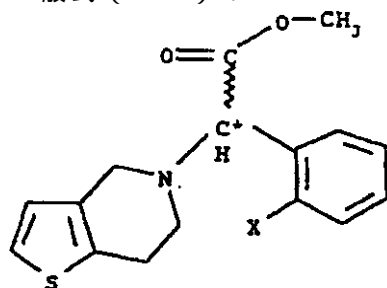
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬理的に活性な物質の新規調製方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

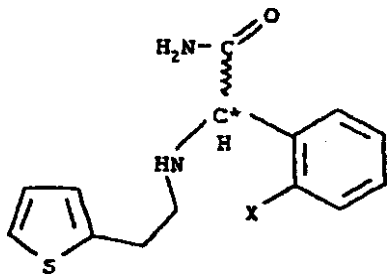
一般式(VI)：



(VI)

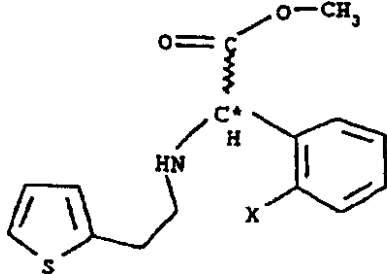
[ここにおいてXの意味はハロゲン原子である]のラセミ化合物又は光学活性化合物又はこれらの塩類の調製方法であって、

一般式(VII)：



(VII)

[ここにおいてXの意味はハロゲン原子である]の新規ラセミ化合物又は光学活性化合物を、硫酸水素メチルの存在下にメタノールと反応させることにより、式(VIII)：



(VIII)

[ここにおいてXの意味はハロゲン原子である]のラセミ化合物又は光学活性化合物に変換し、

所望であれば、生じた一般式(VIII)のラセミ化合物は、これらの光学活性異性体に分割され、ついでそれ自体知られた方法による閉環によって、一般式(VIII)の化合物は、一般式(VI)のラセミ化合物又は光学活性化合物に変換され、所望であれば、一般式(VI)のラセミ化合物は、これらの光学異性体に分割されるか、及び/又はこれらの塩類に変換されるか、及び/又はラセミ化合物又は光学活性化合物は、これらの塩類から放出されることを特徴とする、調製方法。

【請求項2】

変換が50 から150 の間の温度で実施されることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

一般式(VI) [ここにおいてXの意味はクロロ原子である]の化合物が、一般式(VIII) [ここにおいてXはクロロ原子である]の化合物に変換されることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、一般式(VI) (ここにおいてXはハロゲン原子を表わす)の化合物の新規調製方法に関する。

(2-ハロゲノフェニル)-(6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)酢酸メチル及びこれらの塩類は、まず第一にこれらの血小板凝集阻害作用及び抗血栓作用によって、有利に治療に用いることができることが知られている。

一般式(VI) (ここにおいてXはクロロ原子を意味する)に入るこれらの化合物の特に好ましい代表例は、右旋性(+)-(S)-(2-クロロフェニル)-(6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)酢酸メチル硫酸水素塩]であり、この国際非所有権名(INN)はクロピドグレル(clopidogrel)である(欧州特許出願公報番号第099802号)。

一般式(VI) (ここにおいてXはハロゲン原子を意味する)の化合物の大規模調製は、初期には強度に催涙性かつ粘膜刺激性の -ハロゲノフェニル酢酸誘導体を通じてのみ実行可能であった。これらは、生産中の取扱いが難しく、健康及び環境の観点から不利なものである(欧州特許出願公報第099802号、第0420706号、第0466569号)。さらには既知の方法の収率はかなり低い。本発明者らの目的は、前記不快な中間体(例えば -プロモ-(2-クロロフェニル)酢酸及びこれのメチルエステル)の使用を排除すること、及び合成において一般式(VI)の化合物の収率を実質的に高めることで

10

20

30

40

50

あった。

本発明による合成において各中間体はキラルであるので、例えばクロピドグレルのような光学活性最終生成物の調製において、第一工程からずっと、中間体として光学活性化合物を用いる可能性が開かれている。この方法の経済的利点はとりわけ、望ましくない異性体の調製を避けることである。

図式 1 に示されている経路によって一般式 (VI) の化合物を調製すると、不快な中間体の使用が避けられ、さらにはこの合成の収率が高くなるに高いことが分かった。本発明の主題は、反応図式 1 の第三部分である。一般式 (VI) の光学活性化合物は、一般式 (VII) の光学活性化合物から、あるいは一般式 (VIII) の中間体を分割することによって、あるいは一般式 (VI) のラセミ化合物を分割することによって得られた光学活性中間体から出発して調製される。

10

本発明によれば、一般式 (VII) (ここにおいて X の意味はハロゲン原子である) のラセミ化合物又は光学活性化合物は、一般式 (VIII) (ここにおいて X の意味はハロゲン原子である) のラセミ化合物又は光学活性化合物に変換され、所望であれば、生じた一般式 (VIII) のラセミ化合物は、これの光学活性異性体に分割され、ついでそれ自体知られた方法による閉環によって、一般式 (VIII) の化合物は、一般式 (VI) のラセミ化合物又は光学活性化合物に変換され、所望であれば一般式 (VI) のラセミ化合物は、これらの光学異性体に分割されるか、及び / 又はこれらの塩類に変換され、及び / 又はラセミ化合物又は光学活性化合物は、これらの塩類から放出される。

好ましくは一般式 (VII) の化合物を、硫酸水素メチルの存在下にメタノールと反応させる。この反応はまた、加圧下好ましくは 5 ~ 20 パールで実施することができる。最も有利な温度範囲は、50 ~ 150 である。メチル硫酸水素は、反応ポットでメタノール及び硫酸を還流させることによって調製される。

20

一般式 (VIII) の生じた化合物の閉環は、それ自体知られている方法によって実施される。一般式 (VIII) の既知のラセミ中間体の分割又は一般式 (VI) のラセミ化合物の分割は、それ自体知られている分割方法によって実施され、一般式 (VI) の光学活性化合物を生じる。

本発明に用いられる出発化合物の調製は、実施例に示されている。図式 1 に示されている出発物質は購入することができ、式 (II) の化合物の合成は、例えばフランス特許出願公報第 2608607 号に記載されている。

30

本発明のさらなる詳細は、下記実施例によって例証されるが、本発明の範囲がこれらの実施例に限定されるわけではない。

#### 実施例 1

[ 2 - ( 2 - チエニル ) エチルアミノ ] ( 2 - クロロフェニル ) アセトニトリル  
重亜硫酸水素ソーダ 104 g ( 1 モル ) を、水 900 ml とエタノール 250 ml との混合物中に溶解し、この溶液に o - クロロベンズアルデヒド 140.6 g ( 1 モル ) を添加する。数分後、重亜硫酸アルデヒドアダクトが白い結晶形態で沈殿する。この間、温度が 40 に上昇する。1 時間の攪拌後、2 - ( 2 - チエニル ) エチルアミン 127.2 g ( 1 モル ) を反応混合物に添加し、ついでこれを 50 で 2 時間攪拌した。この間、結晶重亜硫酸アルデヒドは、油性物質に変換される。混合物を室温まで冷却し、水 100 ml 中のシアン化ナトリウム 49 g ( 1 モル ) 溶液をこれに添加する。添加中、反応混合物の温度は 40 に上昇する。ついで混合物を、反応が完了するまで 60 で攪拌する ( 1 時間 ) 。ついで油性有機相を 1, 2 - ジクロロエタン 400 ml で抽出し、水 2 x 200 ml でシアン化物がなくなるまで洗浄し、2 - ( 2 - チエニル ) エチルアミンの痕跡を、3 % 塩酸溶液 100 ml での処理によって除去する。ジクロロエタン相を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発させた。残留高速 ( fast ) 結晶化油がこの生成物である。重量 : 260 g ( 94 % ) ; 融点 : 40 ~ 41 。この生成物を、元素分析、IR スペクトル及び <sup>1</sup>H - NMR 調査によって同定した。

40

#### 実施例 2

[ 2 - ( 2 - チエニル ) エチルアミノ ] ( 2 - クロロフェニル ) アセトニトリル

50

シアン化ナトリウム 9.8 g (0.2 モル) を、水 70 ml 中に溶解し、この溶液にまず、2-(2-チエニル)エチルアミン塩酸塩 32.8 g (0.2 モル)、ついで数分間で、エタノール 30 ml 中 o-クロロベンズアルデヒド 28.2 g (0.2 モル) の溶液を添加する。添加中、混合物の温度は 45 に上昇する。ついで反応混合物を 60 で 2 時間攪拌し、ついで室温まで冷却し、水 50 ml で希釈する。生じた油性生成物を、1,2-ジクロロエタン 100 ml で抽出し、有機相を、水 2 × 50 ml でシアン化物がなくなるまで洗浄し、2-(2-チエニル)エチルアミンの痕跡を、3% 塩酸溶液 20 ml での処理によって除去する。残っている高速結晶性油が生成物である。重量: 52 g (94%) ; 融点: 40 ~ 41 。この生成物を、実施例 1 に記載されているように同定した。この生成物の品質は、実施例 1 に従って調製された生成物のものと同じである。

10

#### 実施例 3

[2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)アセトニトリル塩酸塩  
 実施例 1 又は 2 に従って調製された [2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)アセトニトリル 276.7 g (1 モル) を、エタノール 600 ml に溶解し、この溶液に 10% 水性塩酸溶液 600 ml を添加する。数分以内に白い結晶が沈殿し、これを回収し、10% 塩酸とエタノールとの 1:1 混合物 60 ml で洗浄し、ついでアセトンで洗浄し、これを乾燥する。重量: 305 g (97.4%) ; 融点: 153 ~ 154 。この生成物を、元素分析、IR スペクトル及び <sup>1</sup>H-NMR 調査によって同定した。

#### 実施例 4

[2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)アセトニトリル臭化水素酸塩  
 実施例 1 又は 2 に従って調製された [2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)アセトニトリル 13.8 g (0.05 モル) を、エタノール 30 ml に溶解し、この溶液に 20% 水性臭化水素溶液 40 ml を添加する。数分以内に沈殿する生成物を回収し、酢酸エチルで洗浄し、ついでこれを乾燥する。重量: 14 g (78.2%) ; 融点: 144 ~ 145 。この生成物を、元素分析、IR スペクトル及び <sup>1</sup>H-NMR 調査によって同定した。

20

#### 実施例 5

[2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)アセトアミド塩酸塩  
 酢酸メチル 1200 ml 中に塩化水素ガス 204 g (5.6 モル) を 15 ~ 25 で導入し、この溶液に、実施例 1 に記載されているように調製された式 (I) の [2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)アセトニトリル 221.4 g (0.8 モル) 及びメタノール 48 ml (1.2 モル) を添加し、この混合物を 20 ~ 25 で 6 時間攪拌する。反応の間、まず最初に出発「ニトリル」の塩酸塩、ついで徐々に、生じた「酸アミド」の塩酸塩が、白い結晶形態で沈殿する。この結晶を濾過によって回収し、酢酸メチルで洗浄し、乾燥する。重量: 249 g (94%) ; 融点: 231 ~ 232 。この生成物を、元素分析、IR スペクトル及び <sup>1</sup>H-NMR 調査によって同定した。

30

#### 実施例 6

[2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)アセトアミド塩酸塩  
 酢酸エチル 700 ml 中に 0 ~ 10 において塩化水素ガス 109.8 g (3 モル) を導入し、この溶液に、実施例 1 又は 2 に従って調製された式 (I) の [2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)アセトニトリル 83 g (0.3 モル) 及びメタノール 15 ml (0.37 モル) を添加し、この混合物を 20 分間でゆっくりと 45 ~ 50 に加熱する。ついで反応混合物を 45 ~ 50 で 4 時間攪拌し、結晶生成物を室温で濾過し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥する。重量: 90.4 g (91%) ; 融点: 231 ~ 232 。この生成物の品質は、実施例 5 の生成物の品質と同じである。

40

#### 実施例 7

[2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)アセトアミド  
 実施例 5 又は 6 に従って調製された [2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)アセトアミド塩酸塩 24.8 g (0.075 モル) を、水 170 ml と混合し

50

、ついで軽く冷却しつつ10%水酸化ナトリウム溶液30ml及び1,2-ジクロロエタン170mlを添加する。これらの相を分離し、水相を、1,2-ジクロロエタン2×20mlで抽出し、この組合わされた有機層を真空蒸発させる。残渣は22gであり、高速結晶性油である。粗生成物を酢酸イソプロピル80mlから再結晶化すると、式(VII)の結晶ベース19.5gが得られる。収率：88.2%；融点90~92。  
この生成物を、元素分析、IRスペクトル及び<sup>1</sup>H-NMR調査によって同定した。

#### 実施例8

[2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)アセトアミド臭化水素酸塩

実施例7に記載されているように調製された[2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)アセトアミド14.7g(0.05モル)を、アセトン150ml中に溶解する。この溶液に、60%水性臭化水素溶液4mlを添加し、沈殿した白い結晶を濾過し、アセトンで洗浄して乾燥する。

この生成物を、元素分析、IRスペクトル及び<sup>1</sup>H-NMR調査によって同定した。

#### 実施例9

[2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)酢酸メチル塩酸塩  
100%硫酸21.5ml(0.4モル)を、冷却下メタノール100ml中に溶解し、溶液を還流下1/2時間加熱し、ついで室温まで冷却し、これに、実施例5に記載されているように調製された[2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)アセトアミド塩酸塩33.1g(0.1モル)を添加し、混合物を還流条件下10時間加熱する。ついでメタノールを真空留去し、この残渣に1,2-ジクロロエタン150ml及び水150mlを添加し、よく振とうして2つの相を分離する。水層を1,2-ジクロロエタン2×30mlで抽出し、組合わされた有機層を、5%水酸化ナトリウム溶液80mlで洗浄し、ついで水100mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空蒸発させる。残渣の重量：28.5g。式(VIII)のベースである油性生成物を、酢酸イソプロピル50ml中に溶解し、濃縮塩酸溶液7.3ml(0.087モル)をこれに添加し、混合物を室温で1時間攪拌する。沈殿生成物を濾過し、酢酸イソプロピル2×10mlで洗浄して乾燥する。重量：28.4g(82%)；融点：177~178 (lit. 175)。

この生成物を、元素分析、IRスペクトル、<sup>1</sup>H-NMR及びMS調査、及び融点測定によって同定した。

#### 実施例10

メチル[2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)酢酸メチル塩酸塩メタノール150ml中に、96%硫酸8.5ml(0.15モル)を冷却下溶解し、ついで溶液を還流条件下に1/2時間加熱する。室温まで冷却した後、実施例7に記載されているように調製された、一般式(VII)に入る[2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)アセトアミド20g(0.0678モル)を溶液に添加し、この混合物を閉鎖容器(オートクレーブ)に入れ、その中で130℃でずっと5時間攪拌する。その間内部圧力が13バールまで上昇する。ついで反応混合物を室温まで冷却し(残留圧力1~2バール)、メタノールを真空留去し、この残渣に酢酸イソプロピル100ml及び水100mlを添加し、この混合物を室温に維持しつつ冷却及び攪拌下、10%水酸化ナトリウム溶液~60mlを一滴ずつ添加して、混合物のpHを7.5に調節する。これらの相を分離し、有機相を3%水性マレイン酸溶液60mlと共に40~50℃で10分間攪拌し、ついで2つの相を分離する。酢酸イソプロピル30mlでこの水性マレイン酸溶液を再抽出した後、有機層を組合わせて無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、その容積の半分まで濃縮する。濃縮(conc.)塩酸溶液5mlを添加すると、生成物が油として沈殿し、この油は数分以内に結晶化する。これを0~(+5)℃まで冷却し、2時間後これらの結晶を濾過によって回収し、少量の酢酸イソプロピルで洗浄して乾燥する。重量：19.4g(82.5%)；融点：177~178。この生成物の品質は、実施例9で得られた生成物の品質と同じである。

## 実施例 1 1

[ 2 - ( 2 - チエニル ) エチルアミノ ] ( 2 - クロロフェニル ) 酢酸メチル臭化水素酸塩  
 実施例 9 に記載された手順に従い、生じた [ 2 - ( 2 - チエニル ) エチルアミノ ] ( 2 -  
 クロロフェニル ) 酢酸メチルを、酢酸イソプロピル 5 0 m l 中に溶解し、この溶液に 6 2  
 % 水性臭化水素溶液 8 m l を添加し、この混合物を室温で 1 時間攪拌する。この間、生成  
 物が結晶化する。これらの結晶を回収し、酢酸イソプロピル 2 × 1 0 m l で洗浄して乾燥  
 する。重量 : 3 2 . 5 g ( 8 3 % ) ; 融点 : 1 6 4 ~ 1 6 5 。この生成物を、元素分析  
 、 I R スペクトル及び  $^1\text{H}$  - NMR 調査によって同定した。

## 実施例 1 2

( 2 - クロロフェニル ) ( 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H - チエノ [ 3 , 2 - c ] ピリジン - 5  
 - イル ) 酢酸メチル塩酸塩水和物 10

実施例 9 又は 1 0 に従って調製された [ 2 - ( 2 - チエニル ) エチルアミノ ] ( 2 - クロ  
 ロフェニル ) 酢酸メチル塩酸塩 2 8 . 4 g ( 0 . 0 8 2 モル ) に、1 , 2 - ジクロロエタ  
 ン 5 0 m l 及び水 1 0 0 m l 中炭酸水素ナトリウム 7 . 5 g ( 0 . 0 9 モル ) の溶液を添  
 加する。混合物をよく攪拌し、相を分離し、水相を 1 , 2 - ジクロロエタン 2 × 3 0 m l  
 で洗浄し、組合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空除去する。  
 残留した 2 5 g の物質 ( アセテートベース ) を、蟻酸 9 0 m l に溶解し、この溶液にバラ  
 ホルムアルデヒド 4 g ( 0 . 1 3 モル ) を添加し、この混合物を 5 0 で 2 0 分間攪拌す  
 る。ついで蟻酸の大部分を真空留去し、残渣を水 1 0 0 m l と 1 , 2 - ジクロロエタン 1  
 0 0 m l との混合物中に溶解し、これらの相を分離し、水相を再び 1 , 2 - ジクロロエタ 20  
 ン 3 0 m l で抽出し、組合わされた有機相を、5 % 炭酸水素ナトリウム溶液 1 0 0 m l と  
 共によく振とうし、これらの相を分離し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空  
 蒸発させる。残渣をアセトン 4 5 m l 中に溶解し、この溶液に濃縮塩酸 6 . 5 m l ( 0 .  
 0 7 7 モル ) を 5 ~ 1 0 で冷却下添加する。生成物がゆっくりと結晶化する。混合物を  
 1 時間 0 ~ 1 0 で攪拌し、ついで結晶を濾過し、アセトン 2 × 1 0 m l で洗浄して乾燥  
 する。重量 : 2 6 . 7 g ( 理論値 : 3 0 . 8 g ) ; 収率 8 6 . 6 % ; 融点 : 1 3 8 ~ 1 4  
 0 ( 文献の融点 : 1 3 0 ~ 1 4 0 ) 。

この生成物を、元素分析、I R スペクトル、 $^1\text{H}$  - NMR 調査及び融点測定によって同定  
 した。

## 実施例 1 3

左旋性 [ 2 - ( 2 - チエニル ) エチルアミノ ] ( 2 - クロロフェニル ) アセトニトリル塩  
 酸塩 30

ラセミ体 [ 2 - ( 2 - チエニル ) エチルアミノ ] ( 2 - クロロフェニル ) アセトニトリル  
 ( I ) 1 0 g ( 0 . 0 3 6 モル ) を、アセトン 1 5 m l 中に溶解し、この溶液に、( I R )  
 ) - ( - ) - カンファー - 1 0 - スルホン酸 1 0 g ( 0 . 0 4 3 モル ) 及び蟻酸 0 . 5 m  
 l ( 0 . 0 1 3 モル ) を添加し、この混合物を 5 0 ~ 5 5 まで加熱し、ついで 1 ~ 2 分  
 後に、これを室温まで冷却する。このようにして、出発物質の右旋性鏡像体と ( I R ) -  
 ( - ) - カンファー - 1 0 - スルホン酸との間に形成された塩が、光学的にわずかに汚染  
 された形態で徐々に沈殿する。これらの結晶を濾過によって分離する。1 0 % 塩化水素を  
 含む酢酸メチル 7 m l を母液に添加するか、あるいは計算量の乾燥塩化水素ガスを導入し 40  
 、結晶沈殿物を濾過して取り除き、アセトンで洗浄して乾燥させる。重量 : 2 . 5 g ; [  
 ]  $^{22}_D = - 4 3 ^\circ$  ( c = 1 、メタノール ) 。収率 : 4 3 % : 出発物質の左旋性鏡像体含  
 量に基づいて計算した場合。

エタノールからの再結晶化後 : [ ]  $^{22}_D = - 4 8 ^\circ$  ( c = 1 、メタノール ) 。融点 : 1  
 5 1 ~ 1 5 2 ( 分解 ) 。光学純度 > 9 8 % ( H P L C 調査によって測定されたもの ) 。  
 この生成物を、元素分析、I R スペクトル及び  $^1\text{H}$  - NMR 調査によって同定した。

## 実施例 1 4

右旋性 [ 2 - ( 2 - チエニル ) エチルアミノ ] ( 2 - クロロフェニル ) アセトニトリル塩  
 酸塩

先行実施例に記載された手順に従うが、分解酸として ( I S ) - ( + ) - カンファー - 1 50

0 - スルホン酸を用いる。生成物：重量 2.5 g ;  $[\alpha]_D^{22} = +43^\circ$  (c = 1、メタノール)。収率：43% : 出発物質の右旋性鏡像体含量に基づいて計算した場合。エタノールからの再結晶化後： $[\alpha]_D^{22} = +48^\circ$  (c = 1、メタノール)。融点：151 ~ 152 (分解)。光学純度 > 98% (HPLC 調査によって測定されたもの)。この生成物を、元素分析、IR スペクトル、及び  $^1\text{H}$ -NMR 調査によって同定した。

#### 実施例 15

右旋性 [2 - (2 - チエニル) エチルアミノ] (2 - クロロフェニル) アセトアミド  
左旋性 [2 - (2 - チエニル) エチルアミノ] (2 - クロロフェニル) アセトニトリル塩酸塩 11.8 g (0.037 モル) を、酢酸メチル 100 ml 中に懸濁し、乾燥塩化水素ガス 9.6 g を室温で導入する。これに続いて、メタノール 3.6 g (0.113 モル) を添加し、反応が完了するまで混合物を室温で攪拌する (約 6 時間)。ついで沈殿した結晶物質、すなわちこの生成物の塩酸塩を濾過して取り除き、水中に懸濁し、攪拌下炭酸水素ナトリウムで中和する。沈殿した白い結晶粗生成物を濾過し、乾燥し、エタノールから再結晶化する。

重量 5 g ;  $[\alpha]_D^{22} = +63^\circ$  (c = 1、メタノール)。融点：122 ~ 124 。収率：46%。光学純度 > 97%。

この生成物を、元素分析、IR スペクトル及び  $^1\text{H}$ -NMR 調査によって同定した。

#### 実施例 16

右旋性 [2 - (2 - チエニル) エチルアミノ] (2 - クロロフェニル) アセトアミド  
ラセミ体 [2 - (2 - チエニル) エチルアミノ] (2 - クロロフェニル) アセトアミド 38 g (0.129 モル) を、水 0 ~ 0.4%、有利には 0.2% を含むイソプロパノール 380 ml に 50 で溶解し、この溶液に、水 0 ~ 0.4%、有利には 0.2% を含むイソプロパノール 230 ml 中 L (+) - 酒石酸 10.6 g (0.071 モル) の 50 溶液を添加する。この混合物を 50 で 30 分間攪拌する。濃厚な白い沈殿物が形成される。この混合物に、蟻酸 3.4 ml (0.09 モル) を添加し、攪拌を 50 で 1 時間続行する。ついで反応混合物を室温まで冷却し、さらに 1 時間攪拌し、固体相を濾過する。沈殿した物質は、光学的にわずかに汚染された形態の、出発物質の左旋性鏡像体と L (+) - 酒石酸との間に形成された塩である。重量 30 g。融点：167 ~ 169 ; エタノールからの結晶化後。母液を真空蒸発させる。残渣 (29 g) を水 200 ml 及び 1, 2 - ジクロロエタン 200 ml 中に取り、炭酸水素ナトリウム 16 g (0.19 モル) で攪拌下中和する。これらの相を分離し、水層を 1, 2 - ジクロロエタン 2 x 30 ml で洗浄し、組合わされた有機層を水 50 ml で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空蒸発させる。重量：18 g。粗生成物をエタノール 70 ml から再結晶化し、少量のエタノールで洗浄して乾燥する。重量：12.6 g。融点：122 ~ 124 ;  $[\alpha]_D^{22} = +69^\circ$  (c = 1、メタノール)。収率：66.3% : 出発物質の右旋性鏡像体含量に基づいて計算した場合。光学純度：99 ~ 100% : 通常は 98% よりも高い (HPLC 調査によって測定されたもの)。

この生成物を、元素分析、IR スペクトル及び  $^1\text{H}$ -NMR 調査によって同定した。

濾過物の濃縮によって、ラセミ体出発物質 4 g を回収することができる。

#### 実施例 17

右旋性 [2 - (2 - チエニル) エチルアミノ] (2 - クロロフェニル) アセトアミド  
ラセミ体 [2 - (2 - チエニル) エチルアミノ] (2 - クロロフェニル) アセトアミド 76 g (0.257 モル) を、水 0.2% を含むイソプロパノール 1200 ml 中に 50 で溶解し、この溶液に、L (+) - 酒石酸 21.2 g (0.141 モル) 及び蟻酸 8.3 g (0.18 モル) を添加する。この混合物を 50 で 1 時間攪拌し、その間に濃厚な白い沈殿物が形成される。ついで 1 時間の間反応混合物を室温まで冷却し、さらに 2 時間攪拌し、固体相を濾過する。

沈殿した物質は、光学的にわずかに汚染された形態の、出発物質の左旋性鏡像体と L (+) - 酒石酸との間に形成された塩である。重量 57 g。融点：167 ~ 169 ; エタノールからの結晶化後。

10

20

30

40

50



形成された固体物質の濾過後、塩酸ガス 5.2 g (0.141 モル) を濾過物中に導入し、この生成物の塩酸塩を沈殿させる。形成された白い結晶化物質を濾過して取出し、乾燥する。重量: 41.7 g。

得られた光学的にわずかに汚染された塩を、エタノール 100 ml に取って、エタノール 70 ml 中に溶解された水酸化ナトリウム 5.3 g (0.13 モル) をこれの中に添加し、遊離塩基を徐々に放出する。いくらかの塩化ナトリウムを含む形成された生成物を濾過し、蒸留水で洗浄する。乾燥後、この重量は、27.7 g であり、出発物質の右旋性鏡像体含量の 73% である。融点: 122 ~ 124 ;  $[\alpha]^{22}_D = +69^\circ$  (c = 1、メタノール)。

エタノール濾過物が真空蒸発され、残留物が水に取られたならば、ラセミ体出発物質 9 g が回収される。

10

#### 実施例 18

右旋性 [2 - (2 - チエニル) エチルアミノ] (2 - クロロフェニル) 酢酸メチル塩酸塩メタノール 40 ml 中に冷却下 100% 硫酸 11.5 ml (0.215 モル) を溶解し、この溶液を還流条件下 30 分間加熱し、ついで室温まで冷却した後、右旋性 [2 - (2 - チエニル) エチルアミノ] (2 - クロロフェニル) アセトアミド 12.4 g (0.042 モル) を添加し、この混合物を反応が終わるまで、還流下 6 ~ 7 時間加熱する。メタノールを真空留去し、この残渣に、1, 2 - ジクロロエタン 75 ml 及び水 75 ml を添加し、混合物をよく振とうし、これらの相を分離する。水相を 1, 2 - ジクロロエタン 2 x 20 ml で抽出し、統合された有機相を 5% 水酸化ナトリウム溶液 50 ml で抽出し、ついで水 50 ml で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥する。この乾燥物質を濾過し、乾燥塩化水素ガス 1.5 g (0.041 モル) を冷却下溶液中に導入する。沈殿結晶生成物を濾過し、1, 2 - ジクロロエタンで洗浄して乾燥する。重量: 12.1 g ; 融点: 185 ~ 186 (分解);  $[\alpha]^{22}_D = +107^\circ$ 。収率: 83%、光学純度: 一般に 99 ~ 100%。

20

この生成物を、元素分析、IR スペクトル及び  $^1\text{H}$  - NMR 調査によって同定した。

#### 実施例 19

ラセミ体の分割による右旋性 - (2 - チエニルエチルアミノ) (2 - クロロフェニル) 酢酸メチル

a) 一般式 (V I I I) (ここにおいて X はクロロ原子を意味する) の化合物の塩酸塩 17.5 g を、ジクロロメタン 0.75 リットルと水 0.25 リットルとの混合物中に溶解し、この溶液に、炭酸水素ナトリウム 4.5 g を徐々に添加する。混合後、有機相をデカンテーションによって分離する。通常の後処理手順に従ってアミノエステルが得られる。ついでこれをアセトン 850 ml に溶解し、この溶液に、(+)-カンファー - 10 - スルホン酸 8.7 g を添加する。この混合物を 12 時間室温に維持し、生じた沈殿物を分離する。このようにしてカンファースルホネート 146.5 g が得られる。 $[\alpha]^{22}_D = +51.7^\circ$  (c = 1、メタノール)。このカンファースルホネートを還流条件下に加熱しながらアセトン 700 ml 中に懸濁し、完全な溶解を得るためにメチルエチルケトン 300 ml を添加する。この混合物を室温までさましておく。生じた沈殿物を分離し、室温においてアセトン 500 ml 及びメチルエチルケトン 300 ml で処理する。このようにして、予期された生成物 (+)-カンファースルホネート 9.5 g が得られる。融点: 95 ;  $[\alpha]^{22}_D = +82^\circ$  (c = 1、メタノール)。

30

40

b) 一般式 (V I I I) (ここにおいて X はクロロ原子を意味する) の化合物の塩酸塩 33.5 g 及び (+)-酒石酸 14.6 g を、イソプロパノール 500 ml 中で混合し、50 まで加熱し、ついで室温のままにする。生じた沈殿物を分離し、イソプロパノールから 4 回結晶化させる。このようにして所望の右旋性生成物の (+)-酒石酸塩が得られる。融点: 105 。アミンの比旋光度  $[\alpha]^{20}_D = +99.76^\circ$  (c = 1、メタノール)。

#### 実施例 20

ラセミ体の分割による左旋性 - (2 - チエニルエチルアミノ) (2 - クロロフェニル)

50

## 酢酸メチルエステル

一般式(VIII)(ここにおいてXはクロロ原子を意味する)の化合物のラセミ体塩酸塩100g及び炭酸水素ナトリウム30gを、ジクロロメタン500ml及び水200ml中で混合する。攪拌後有機相をデカンテーションによって分離し、溶媒を真空留去する。残渣をアセトン800mlに溶解し、この溶液に(-)-カンファール-10-スルホン酸53.3gを添加する。この混合物を12時間室温のままにさせる。生じた沈殿物を分離し、アセトン300mlに懸濁する。不溶性固体沈殿物をアセトン600mlとメチルエチルケトン160mlとの混合物から結晶化し、所望の生成物の(-)-カンファールホネート52.5gが得られる。融点: 95 ;  $[\alpha]_D^{22} = -82^\circ$  (c = 1、メタノール)。

10

## 実施例21

(+)-(S)-(2-クロロフェニル)(6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)酢酸メチルエステル塩酸塩  
右旋性[2-(2-チエニル)エチルアミノ](2-クロロフェニル)酢酸メチル塩酸塩6g(0.017モル)を38%水性ホルマリン溶液6.7ml中に懸濁し、攪拌下60まで加熱する。出発物質が60で溶解し、生じた溶液を、反応が完了するまでその温度で30分間攪拌する。ついで反応混合物を、1,2-ジクロロエタン100ml及び水150mlで希釈し、よく振とうした後これらの相を分離する。水相を1,2-ジクロロエタン2×30mlで抽出し、統合された有機相を水100mlで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空蒸発させる。残留物質6gをジエチルエーテル30mlに溶解し、反応混合物を冷却しつつ乾燥塩化水素ガス0.6gを室温でこの溶液中に導入する。沈殿結晶物質を濾過し、エーテルで洗浄して乾燥する。重量: 5.5g。融点130~132 ;  $[\alpha]_D^{22} = +60^\circ$ 。収率: 90.1%。光学純度: 99%(HPLC調査による)。

20

## 実施例22

a) (+)-(2-クロロフェニル)-(6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)酢酸メチルエステル(-)-カンファールスルホン酸塩  
(2-クロロフェニル)(6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)酢酸メチルエステル32g(0.0994モル)をアセトン150mlに溶解し、この溶液に、左旋性10-カンファールスルホン酸一水和物9.95g(0.0397モル)を添加する。均質反応混合物を室温のままにする。48時間後少しの結晶が現れる。混合物を蒸発によって50mlまで濃縮し、24時間室温のままにする。生じた結晶を濾過し、アセトンで洗浄して乾燥する。このようにして得られた結晶を、非常に少量(50ml)の熱いアセトンに再び溶解し、冷却後結晶を濾過し、アセトンで洗浄して乾燥する。このようにして掲題化合物が得られる。収率: 88%。融点: 165。  $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$  (c = 1.68g/100ml;メタノール)。

30

b) (+)-(2-クロロフェニル)-(6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)酢酸メチルエステル

(+)-(2-クロロフェニル)(6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)酢酸メチルエステル(-)-カンファールスルホン酸塩200gとジクロロメタン800mlとからできている懸濁液に、炭酸水素ナトリウム800mlを添加する。攪拌後、有機相をデカンテーションによって分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空除去する。(+)-(2-クロロフェニル)(6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)酢酸メチルエステルが、ジクロロメタン800ml中溶液として得られる。攪拌後、有機相をデカンテーションによって分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空除去する。

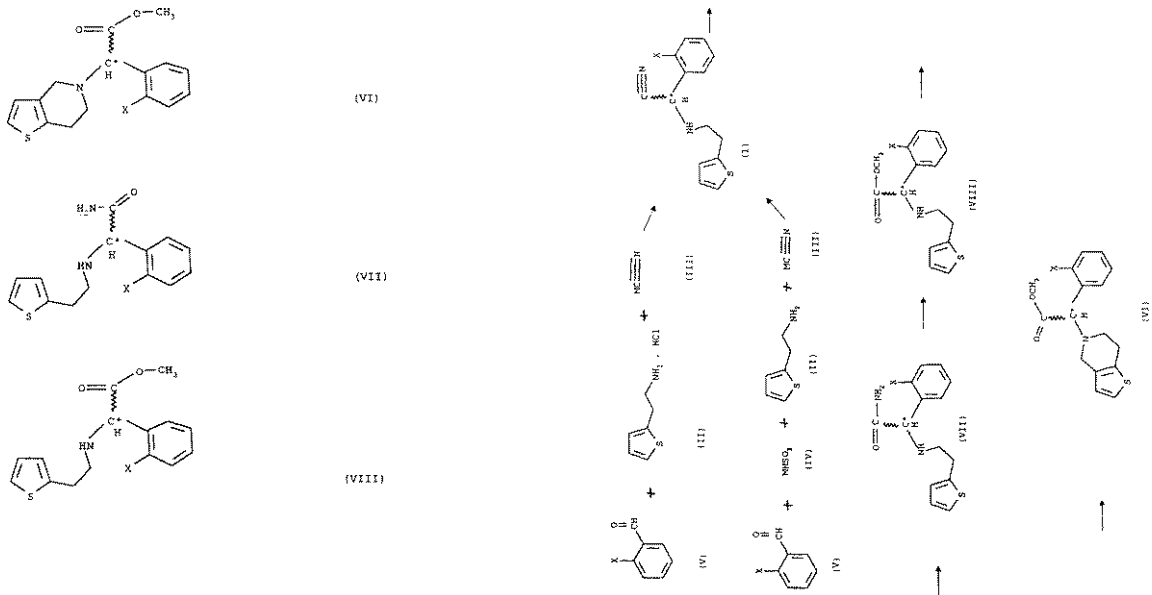
40

(+)-(2-クロロフェニル)(6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)酢酸メチルエステルが無色油の形態で得られる。

c) (+)-(2-クロロフェニル)(6,7-ジヒドロ-4H-チエノ[3,2-c]ピリジン-5-イル)酢酸メチルエステル硫酸水素塩

50

先行実施例で得られた残渣を氷冷アセトン 500 ml 中に溶解し、この溶液に濃縮硫酸 (93.64%; 密度 1.83) 20.7 ml を一滴ずつ添加する。生じた沈殿物を濾過によって分離し、アセトン 1000 ml で洗浄し、真空乾燥機で 50 で乾燥する。このようにして掲題塩 139 g が白い結晶形態で得られる。融点: 184 ;  $[\alpha]_D^{20} = +55.1^\circ$  (c = 1.891 g / 100 ml ; メタノール)。



## フロントページの続き

- (72)発明者 チヤターリネー・ナジ, マリアンナ  
ハンガリー国、ハー 2113・エルデーケルテシュ、ゲーザ・ウツア・110
- (72)発明者 モルナール, レベンテーネー  
ハンガリー国、ハー 2133・セードリゲト、ヨージェフ・ア・ウツア・5
- (72)発明者 ガヤーリ, アンタル  
ハンガリー国、ハー 1021・ブダペシュト、ベレニ・ジエー・ウツア・15 / ベー
- (72)発明者 アラツチャーニ, エディト  
ハンガリー国、ハー 1048・ブダペシュト、シャルパテク・ウツア・7

審査官 井上 明子

- (56)参考文献 特開昭59-027895(JP, A)  
特開平04-230387(JP, A)  
特開平03-120286(JP, A)  
特開昭63-203684(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D495/04  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)