



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98805036.6

[43] 授权公告日 2003 年 5 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 1109036C

[22] 申请日 1998.5.11 [21] 申请号 98805036.6

[30] 优先权

[32] 1997.5.13 [33] HU [31] P9700885

[86] 国际申请 PCT/HU98/00048 1998.5.11

[87] 国际公布 WO98/51689 英 1998.11.19

[85] 进入国家阶段日期 1999.11.12

[71] 专利权人 萨诺费合成实验室

地址 法国巴黎

[72] 发明人 M·巴康伊 M·萨塔里尼奈奇

L·摩尔纳 A·加杰里

E·阿勒迦安尼

[56] 参考文献

US4529596A 1985.07.16 A61K31/435

US4847265A 1989.07.11 A61K31/44

US5036156A 1991.07.30 C07C51/093

US5204469A 1993.04.20 C07D513/04

审查员 刘姝晶

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

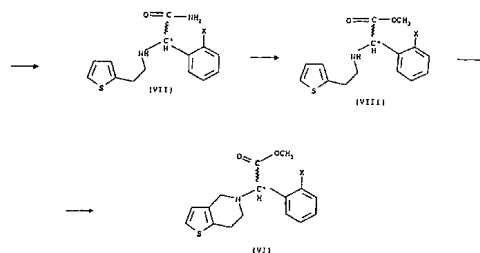
代理人 唐伟杰

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 2 页

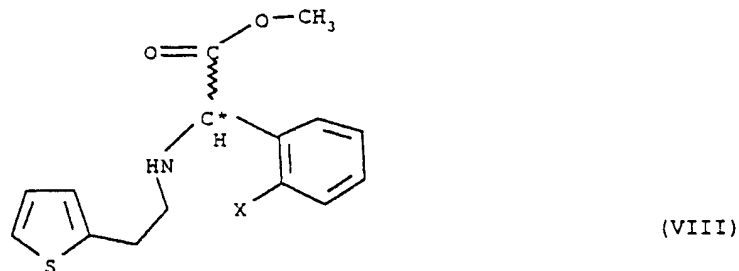
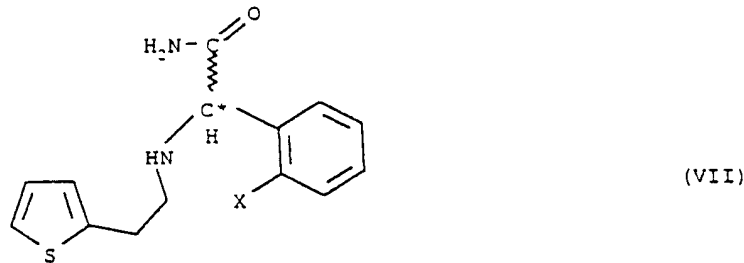
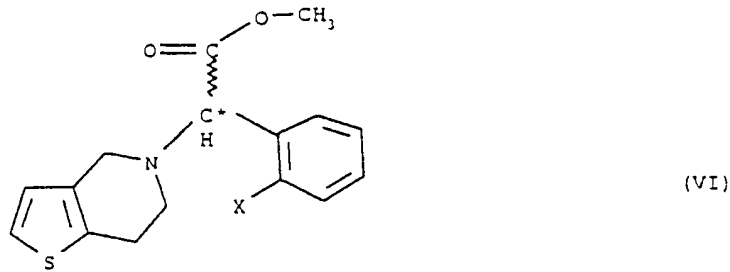
[54] 发明名称 制备药理活性物质的新方法

[57] 摘要

从通式(VII)的乙酰胺制备通式(VI)的[2-(2-噻吩基)-乙基氨基]-(2-卤代苯基)乙酸甲酯。在通式(VI)化合物中有价值的药物活性成分。



1、制备其中的 X 为卤原子的具通式 (VI) 的外消旋体或光学活性化合物或其盐类的方法，其特征在于将其中的 X 为卤原子的通式 (VII) 的外消旋体或光学活性新化合物转变成其中的 X 为卤原子的通式 (VIII) 的外消旋体或光学活性化合物，如有所需，将生成的具通式 (VIII) 的外消旋化合物拆分成其光学活性异构体，并用已知方法进行环合，将具通式 (VIII) 的化合物转变成通式 (VI) 的外消旋体或光学活性化合物，如有所需，将具通式 (VI) 的外消旋化合物拆分成其光学异构体和/或将其转变为它们的盐类，和/或从它们的盐类中释放出外消旋体或光学活性化合物，



2、权利要求1中的方法，其特征在于使其中的X定义同权利要求1的通式(VII)的外消旋体或光学活性化合物与甲醇在硫酸氢甲酯的存在下进行反应，生成通式(VIII)的化合物。

3、权利要求1中所定义的方法，其特征在于转化过程是在50-150℃的温度下进行的。

4、权利要求1中所定义的方法，其特征在于将其中X为氯原子的通式(VII)的化合物转化为其中X为氯原子的通式(VIII)的化合物。

## 制备药理活性物质的新方法

本发明涉及通式 (VI) 化合物 (其中的 X 为卤原子) 的新制备方法。

已知 (2-卤代苯基) - (6, 7-二氢-4H-噻吩并[3, 2, -c]吡啶-5-基) 乙酸甲酯及其盐类可以用于治疗, 这首先是因为它们具有血小板聚集抑制作用和抗血栓形成作用。通式 (VI) 化合物 (其中的 X 为氯原子) 中尤其可取的代表性实例是右旋 (+) - [ (S) - (2-卤代苯基) - (6, 7-二氢-4H-噻吩并[3, 2, -c]吡啶-5-基) 乙酸甲酯硫酸氢盐, 其国际非专有名称 (INN) 为氯吡格雷 (欧洲专利申请公开号 099802) 。

通式 (VI) 化合物 (其中的 X 为卤原子) 早期可行的大规模制备必须使用强催泪及粘膜刺激物质  $\alpha$ -卤代苯基乙酸衍生物, 该方法操作很困难并从健康和环保的角度来说也很不可取 (欧洲专利申请公开号 099802, 0420706, 0466569) 。进一步地, 已知方法的产率极低。

我们的目标是取消使用上述不可取的中间体 (例如  $\alpha$ -溴代- (2-氯苯基) 乙酸及其甲酯), 并在合成中实质性地提高通式 (VI) 化合物的产率。

由于本发明合成中的每个中间体都是手性的, 在制备光学活性的终产物 (例如氯吡格雷) 时, 从第一步起, 就有可能使用光学活性的化合物作为中间体。与其它方法相比, 该方法具有的经济效益在于, 其避免了不需要的异构体的产生。

我们发现了如附图 2 中路线 1 所示路线的通式 (VI) 化合物的制备方法, 其可以避免使用不可取的中间体, 另外, 具有较高的合成产率。本发明的主题是路线 1 的第三部分。具通式 (VI) 的光学活性化合物既可以通过通式 (VII)

的光学活性化合物来制备，也可从拆分具通式 (VIII) 的中间体获得的光学活性中间体开始进行制备，或者由对通式 (VI) 的外消旋体进行拆分来制备。

根据本发明，将具通式 (VII) 的外消旋体或光学活性化合物（其中的 X 为卤原子）转变成具通式 (VIII) 的外消旋体或光学活性化合物（其中的 X 为卤原子），如有所需，将生成的具通式 (VIII) 的外消旋化合物拆分成其光学活性异构体，然后用已知方法就地进行环合，将具通式 (VIII) 的化合物转变成具通式 (VI) 的外消旋体或光学活性化合物，如有所需，将具通式 (VI) 的外消旋化合物拆分成其光学异构体和/或将其转变为它们的盐类，和/或从它们的盐类中释放出外消旋体或光学活性化合物。

优选地，使通式 (VII) 的化合物与甲醇在硫酸氢甲酯的存在下进行反应。反应可在加压下（优选的是 5-20bar）进行。最优选的反应温度为 50-150℃。硫酸氢甲酯是使甲醇和硫酸一起在反应罐中进行回流制得的。

生成的通式 (VIII) 化合物的环合反应是用已知的方法进行的。通式 (VIII) 的已知外消旋中间体以及通式 (VI) 外消旋化合物的拆分可按已知的方法进行，其可生成具通式 (VI) 光学活性化合物。

本发明中所采用的起始化合物的制备方法在实施例中有说明。路线 1 中所示的起始化合物可以购买得到，通式 (II) 化合物的合成在法国专利申请公开号 2608607 中有描述。

附图 1 给出了通式 (VI)、(VII) 和 (VIII) 化合物的结构式。

附图 2 给出了由邻位卤代苯甲醛、2-(2-噻吩基)-乙基胺及金属氰化物制备通式 (VI) 化合物的反应路线。

下列实施例将进一步说明本发明的细节，但并不限制本发明的范围。

围。

### 实施例 1

#### [2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙腈

将 104g (1mol) 亚硫酸氢钠溶于 900ml 水和 250ml 乙醇组成的混合物中，向溶液中加入 140.6g (1mol) 邻氯苯甲醛。几分钟后，醛亚硫酸氢化加成物沉淀出来，其为白色结晶，此期间溶液的温度上升至 40℃。搅拌 1 小时后，向其中加入 127.2g (1mol) 的 2-(2-噻吩基)-乙基胺，然后在 50℃ 下搅拌 2 小时。在此期间，结晶性的醛亚硫酸氢化加成物转化成油状物质。将混合物冷却至室温，加入 49g (1mol) 氯化钠的 100ml 水溶液。加入过程中，反应混合物的温度上升至 40℃。使混合物在 60℃ 下搅拌，直至反应完全（约 1 小时）。用 400ml 1, 2-二氯乙烷提取有机相，用 2 × 200ml 水洗涤至不含氰化物，用 100ml 3% 的盐酸溶液处理，除去痕量的 2-(2-噻吩基)-乙基胺。用无水硫酸钠对二氯乙烷相进行干燥并真空蒸发。残余的快速结晶性油状物质为产品。重量：260g (94%)，mp: 40-41℃。产品用元素分析、IR 光谱以及 <sup>1</sup>H-NMR 进行鉴定。

### 实施例 2

#### [2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙腈

将 9.8g (0.2mol) 氯化钠溶于 70ml 水中，先向溶液中加入 32.8g (0.2mol) 2-(2-噻吩基)-乙基胺盐酸盐。然后在几分钟内，向其中加入 28.2g (0.2mol) 邻氯苯甲醛的 30ml 乙醇溶液。加入过程中，混合物的温度上升至 45℃。使混合物在 60℃ 下搅拌 2 小时，冷却至室温，用 50ml 水稀释。生成的油状物用 100ml 1, 2-二氯乙烷提取，然后用 2 × 50ml 水洗涤有机相至不含氰化物，再用 20ml 3% 的盐酸溶液处理以

除去痕量的 2-(2-噻吩基)-乙基胺。残余的快速结晶性油状物质为产品。重量: 52g (94%), mp: 40-41°C。产品用实施例 1 中所述的方法进行鉴定。产品的质量与按照实施例 1 方法制得的产品质量一致。

### 实施例 3

[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙腈盐酸盐

将按照实施例 1, 2 方法制得的 276.7g (1mol) [2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙腈溶于 600ml 乙醇中, 向溶液中加入 600ml 10% 的盐酸水溶液。在几分钟内, 有白色的结晶沉淀出来, 收集并用 60ml 1: 1 的 10% 盐酸和乙醇混合物进行洗涤, 然后用丙酮洗涤, 干燥。重量: 305g (97.4%), mp: 153-154°C。产品用元素分析、IR 光谱以及 <sup>1</sup>H-NMR 进行鉴定。

### 实施例 4

[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙腈氢溴酸盐

将按照实施例 1, 2 方法制得的 13.8g (0.05mol) [2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙腈溶于 30ml 乙醇中, 向溶液中加入 40ml 20% 的氢溴酸水溶液。在几分钟内, 有产品沉淀出来, 收集并用乙酸乙酯进行洗涤, 干燥。重量: 14g (78.2%), mp: 144-145°C。产品用元素分析、IR 光谱以及 <sup>1</sup>H-NMR 进行鉴定。

### 实施例 5

[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酰胺盐酸盐

在 15-25°C 下, 将 204g (5.6mol) 盐酸气导入 1200ml 乙酸甲酯中, 向溶液中加入 221.4g (0.8mol) 实施例 1 中制得的式 I [2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙腈及 48ml (1.2mol) 甲醇, 使混合

物在 20-25℃ 下搅拌 6 小时。在此过程中，首先有起始物“腈”的盐酸盐析出，然后逐渐有生成的“酰胺”沉淀出来，其为白色结晶。滤集结晶，用乙酸甲酯洗涤并干燥。重量：249g (94%)，mp: 231-232℃。产品用元素分析、IR 光谱以及 <sup>1</sup>H-NMR 进行鉴定。

#### 实施例 6

[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酰胺盐酸盐

在 0-10℃ 下，将 109.8g (3mol) 盐酸气导入 700ml 乙酸乙酯中，向溶液中加入 83g (0.3mol) 实施例 1 或 2 中制得的式 I [2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙腈及 15ml (0.37mol) 甲醇，将混合物在 20 分钟内慢慢加热到 40-45℃。生成的混合物在 40-45℃ 下搅拌 4 小时，室温下滤集结晶性产品，用乙酸乙酯洗涤并干燥。重量：90.4g (91%)，mp: 231-232℃。产品的质量与按照实施例 5 方法制得的产品质量一致。

#### 实施例 7

[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酰胺

将 24.8g (0.075mol) 实施例 5 和 6 制得的 [2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酰胺盐酸盐与 170mL 水混合，在温和的冷却条件下，向溶液中加入 30mL 10% 氢氧化钠和 170ml 1, 2-二氯乙烷。溶液分相，水相用 2×20ml 1, 2-二氯乙烷提取，合并有机层，真空干燥。残渣：22g，快速结晶性油状物质。粗产品用 80ml 乙酸异丙酯进行重结晶，得到 19.5g 式 (VII) 结晶性碱。产率 88.2%，mp: 90-92℃。产品用元素分析、IR 光谱以及 <sup>1</sup>H-NMR 进行鉴定。

#### 实施例 8

[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酰胺氢溴酸盐



将按照实施例 7 方法制得的 14.7g (0.05mol) [2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酰胺溶于 150ml 丙酮中, 向溶液中加入 4ml 60% 的氢溴酸水溶液。有白色结晶沉淀出来, 收集并用丙酮进行洗涤, 干燥。产品用元素分析、IR 光谱以及  $^1\text{H-NMR}$  进行鉴定。

#### 实施例 9

[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酸甲酯盐酸盐

冷却下, 将 21.5ml (0.4mol) 100% 硫酸溶于 100ml 甲醇中, 溶液在回流下加热 1/2 小时, 然后冷却至室温, 向其中加入按照实施例 5 方法制得的 33.1g (0.1mol) [2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酰胺盐酸盐, 混合物在回流下加热 10 小时。真空蒸除甲醇, 向残余物中加入 150ml 1, 2-二氯乙烷和 150ml 水, 充分振摇, 分出两相。水层用  $2 \times 30\text{ml}$  1, 2-二氯乙烷提取, 合并的有机层用 80ml 5% 的氢氧化钠溶液、100ml 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 真空蒸发。残渣重量: 28.5g。将具式 (VIII) 的油状碱溶于 50ml 乙酸异丙酯中, 加入 7.3ml (0.087mol) 浓盐酸溶液, 混合物在室温下搅拌 1 小时。滤集沉淀的产品, 用  $2 \times 10\text{ml}$  乙酸异丙酯洗涤并干燥。重量: 28.4g (82%) mp: 177-178°C (lit 175°C)。产品用元素分析、IR 光谱、 $^1\text{H-NMR}$  以及 MS 和熔点测定进行鉴定。

#### 实施例 10

[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酸甲酯盐酸盐

冷却下, 将 8.5ml (0.15mol) 96% 硫酸溶于 150ml 甲醇中, 溶液在回流下加热 1/2 小时, 冷却至室温后, 向其中加入按照实施例 7 方法制得的式 (VII) 20g (0.0678mol) [2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酰胺, 将混合物置于一个密闭的容器中(高压釜), 在 130

℃以上搅拌5小时，此期间其中的压力升至13bar。将混合物冷却至室温（残留压力为1-2bar），真空蒸除甲醇，向残留物中加入100ml乙酸异丙酯和100ml水，冷却并搅拌下，滴加60ml 10%的氢氧化钠溶液调溶液pH至7.5，此期间保持溶液的温度为室温。分出两相，在40-45℃下，使有机相与60ml 3%马来酸水溶液一起搅拌10分钟，分出两相。用30ml乙酸异丙酯对马来酸水溶液再次进行提取后，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩至一半的体积。加入5ml浓盐酸溶液，产品以油状物形式沉淀，并在几分钟内结晶。将其冷却至0-(+5)℃，两小时后滤集结晶，用小量乙酸异丙酯洗涤并干燥。重量：19.4g (82.5%) mp: 177-178℃。产品的质量与按照实施例9方法制得的产品质量一致。

#### 实施例 11

[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酸甲酯氢溴酸盐

按照实施例9中所述的方法，将生成的[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酸甲酯溶于50ml乙酸异丙酯中，向其中加入8ml 62%的氢溴酸水溶液，混合物于室温下搅拌1小时。在此期间，有产品结晶析出，滤集结晶，用2×10ml乙酸异丙酯洗涤并干燥。重量：32.5g (83%) mp: 164-165℃。产品用元素分析、IR光谱以及<sup>1</sup>H-NMR进行鉴定。

#### 实施例 12

(2-氯代苯基)-(6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2,-c]吡啶-5-基)乙酸甲酯盐酸盐水合物

向按照实施例9或10方法制得的28.4g (0.082mol) [2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酸甲酯盐酸盐中加入50ml 1,2-二氯乙烷以及7.5g (0.09mol) 碳酸氢钠的100ml水溶液。将混合物

充分搅拌，溶液分相，水相用  $2 \times 30\text{ml}$  1, 2-二氯乙烷洗涤，合并的有机层用无水硫酸钠干燥，真空蒸除溶剂。将残余的 25g 物质（乙酸盐碱）溶于 90ml 甲酸中，向其中加入 4g (0.13mol) 多聚甲醛，混合物在  $50^\circ\text{C}$  下搅拌 20 分钟。真空蒸除大部分甲酸，将残余物溶于 100ml 水和 100ml 1, 2-二氯乙烷中，分相，水相再次用 30ml 1, 2-二氯乙烷提取，合并的有机层与 100ml 5% 碳酸氢钠溶液充分混合，分相，有机层用无水硫酸钠干燥，真空蒸发。将残余物溶于 45ml 丙酮中，冷却下，于  $5-10^\circ\text{C}$  时，向此溶液中加入 6.5ml (0.077mol) 浓盐酸。产品慢慢结晶出来。混合物在  $0-10^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时，滤集结晶，用  $2 \times 10\text{ml}$  丙酮洗涤并干燥。重量：26.7g (理论值：30.8g)，产率 86.6%，mp:  $138-140^\circ\text{C}$  (文献 mp:  $130-140^\circ\text{C}$ )。产品用元素分析、IR 光谱、 $^1\text{H-NMR}$  以及熔点测定进行鉴定。

### 实施例 13

#### 左旋[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙腈盐酸盐

将 10g (0.036mol) 外消旋[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙腈(I)溶于 15ml 丙酮中，向此溶液中加入 10g (0.043mol) (1R)-(-)-樟脑-10-磺酸和 0.5ml (0.013mol) 甲酸。将混合物加热至  $50-55^\circ\text{C}$ ，1-2 分钟后，将其冷却至室温。在起始物质的右旋对映体和 (1R)-(-)樟脑-10-磺酸之间逐渐有盐沉淀出来，其处于轻微的光学污染形式。滤集结晶，向母液中加入 7ml 含有 10% 氯化氢的乙酸甲酯溶液，或导入计算量的氯化氢气体。滤集结晶，用丙酮洗涤并干燥。重量：2.5g， $[\alpha]_D^{22} = -43^\circ$  (c=1, 甲醇)，产率：43%，以起始物质左旋对映体的含量计算。

乙醇重结晶后： $[\alpha]_D^{22} = -48^\circ$  (c=1, 甲醇)。Mp:  $151-152^\circ\text{C}$  (分解)。光学纯度 >98% (经 HPLC 分析)。

产品用元素分析、IR 光谱、 $^1\text{H-NMR}$  以及熔点测定进行鉴定。

### 实施例 14

#### 右旋[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙腈盐酸盐

按照前述的方法进行操作，但是用(1S)-(+)-樟脑-10-磺酸作为拆分酸。产品重量：2.5g， $[\alpha]_D^{22} = +43^\circ$  (c=1, 甲醇)，产率：43%，以起始物质右旋对映体的含量计算。乙醇重结晶后： $[\alpha]_D^{22} = +48^\circ$  (c=1, 甲醇)。Mp: 151-152°C (分解)。光学纯度>98% (经 HPLC 分析)。

产品用元素分析、IR 光谱、 $^1\text{H-NMR}$  以及熔点测定进行鉴定。

### 实施例 15

#### 右旋[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酰胺

将 11.8g (0.037mol) 左旋[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙腈盐酸盐悬浮于 100ml 乙酸甲酯中，在室温下导入 9.6g 干燥的氯化氢气体。此后，加入 3.6g (0.113mol) 甲醇，混合物在室温下搅拌，直至反应完全，约 6 小时。有结晶物质析出，其为产品的盐酸盐，过滤，悬浮于水中，搅拌下用碳酸氢钠中和。滤集沉淀出来的白色结晶粗产品，干燥并用乙醇重结晶。

重量：5g， $[\alpha]_D^{22} = +63^\circ$  (c=1, 甲醇)，Mp: 122-124°C。产率：46%，光学纯度 97%。

产品用元素分析、IR 光谱以及  $^1\text{H-NMR}$  进行鉴定。

### 实施例 16

#### 右旋[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酰胺

50°C 下，将 38g (0.129mol) 外消旋[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酰胺溶于 380ml 含有 0-0.4% (优选的是 0.2%) 水的异丙醇中。向此溶液中加入 50°C 的 10.6g (0.071mol) L(+)-酒石酸

的 230ml 含有 0-0.4% (优选的是 0.2%) 水的异丙醇溶液。混合物在 50℃ 下搅拌 30 分钟。形成了厚的白色沉淀。向混合物中加入 3.4ml (0.09mol) 甲酸, 继续于 50℃ 下搅拌 1 小时。将混合物冷却至室温, 再搅拌 1 小时, 滤集固相。沉淀物质为起始物质的左旋对映体与 L(+)-酒石酸形成的盐, 其处于轻微的光学污染形式。重量: 30g, 经乙醇重结晶后, Mp: 167-169℃。真空蒸发母液, 残余物 (29g) 溶于 200ml 水和 200ml 1, 2-二氯乙烷, 搅拌下用 16g (0.19mol) 碳酸氢钠进行中和。分相, 水相用 2×30ml 1, 2-二氯乙烷洗涤, 合并的有机层用 50ml 水提取, 无水硫酸钠干燥并真空蒸发。重量: 18g。粗品用 70ml 乙醇重结晶, 少量乙醇洗涤并干燥。重量: 12.6g, Mp: 122-124℃。 $[\alpha]_D^{22} = +69^\circ$  (c=1, 甲醇), 产率: 66.3%, 以起始物质右旋对映体的含量计算。光学纯度 99%-100%, 通常高于 98% (经 HPLC 分析)。

产品用元素分析、IR 光谱以及  $^1\text{H-NMR}$  进行鉴定。

浓缩滤液, 可以回收得到 4g 外消旋起始物质。

### 实施例 17

右旋 [2-(2-噻吩基)-乙基氨基] (2-氯代苯基) 乙酰胺

50℃ 下, 将 76g (0.257mol) 外消旋 [2-(2-噻吩基)-乙基氨基] (2-氯代苯基) 乙酰胺溶于 1200ml 含有 0.2% 水的异丙醇中。向此溶液中加入 50℃ 的 21.2g (0.141mol) L(+)-酒石酸以及 8.3g (0.18mol) 甲酸。混合物在 50℃ 下搅拌 30 分钟。形成了厚的白色沉淀。在 1 小时内将混合物冷却至室温, 继续搅拌 2 小时, 滤集固相。

沉淀物质为起始物质的左旋对映体与 L(+)-酒石酸形成的盐, 其处于轻微的光学污染形式。重量: 57g, 经乙醇重结晶后, Mp: 167-169℃。

前述的固体物质过滤后, 将 5.2g (0.141mol) 氯化氢气体导入滤液中, 沉淀出产品的盐酸盐。滤集生成的白色结晶性物质并干燥。重量: 41.7g。所得到的带有轻微光学污染的盐用 100ml 乙醇提取, 加入

5.3g (0.13mol) 氢氧化钠的 70ml 乙醇溶液, 逐渐释放出游离碱。滤除所形成的含有一些氯化钠的产品, 用蒸馏水洗涤。干燥后的重量为 27.7g, 相当于 73%起始物质右旋对映体的含量, Mp: 122-124°C。

$[\alpha]_D^{22} = +69^\circ$  (c=1, 甲醇)。

如果醇性滤液在真空下干燥并用水提取残余物, 可以回收 9g 外消旋起始物质。

### 实施例 18

右旋[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酸甲酯盐酸盐

冷却下, 将 11.5mlg (0.215mol) 100%的硫酸溶于 40ml 甲醇中, 溶液在回流条件下加热 30 分钟。冷却至室温后, 加入 12.4g

(0.042mol) 右旋[2-(2-噻吩基)-乙基氨基](2-氯代苯基)乙酰胺。混合物加热回流 6-7 小时, 直至反应完全。真空蒸除甲醇, 残余物中加入 75ml 1, 2-二氯乙烷以及 75ml 水, 混合物充分振摇, 分相。水相用 2×20ml 1, 2-二氯乙烷提取, 合并的有机层依次用 50ml 5%氢氧化钠水溶液和 50ml 水洗涤, 无水硫酸钠干燥。滤集干燥的物质, 在冷却下向溶液中通入 1.5g (0.041mol) 干燥氯化氢气体。滤集沉淀的结晶, 用 1, 2-二氯乙烷洗涤并干燥。重量: 12.1g。Mp: 185-186 (分解),  $[\alpha]_D^{22} = +107^\circ$ 。产率: 83%。光学纯度一般为 99%-100%。

产品用元素分析、IR 光谱以及  $^1\text{H-NMR}$  进行鉴定。

### 实施例 19

通过外消旋体拆分得到右旋 $\alpha$ -(2-噻吩基)-乙基氨基)(2-氯代苯基)乙酸甲酯

a) 将 175g 通式 (VIII) 化合物的盐酸盐 (其中的 X 为氯原子) 溶于 0.75l 二氯甲烷和 0.25l 水组成的混合物中, 向此溶液中逐步加入 45g 碳酸氢钠。混合后, 通过倾析分出有机相。经过常规处理后, 得到氨

基酯，将其溶于 850ml 丙酮中，向其中加入 87g (+) 樟脑-10-磺酸。混合物在室温下保持 12 小时，分出生成的沉淀。得到 146.5g 樟脑磺酸酯。 $[\alpha]_D^{22}=+51.7^\circ$  (c=1, 甲醇)。将樟脑磺酸酯悬浮于 700ml 丙酮中，并在回流条件下加热，为了使之完全溶解，加入 300ml 甲乙酮。使混合物冷却至室温，分出生成的沉淀，室温下用 500ml 丙酮及 300ml 甲乙酮进行处理。得到 95g (+) 樟脑磺酸酯，Mp:  $95^\circ\text{C}$ ， $[\alpha]_D^{22}=+82^\circ$  (c=1, 甲醇)。

b) 将 33.5g 通式 (VIII) 化合物的盐酸盐 (其中的 X 为氯原子) 与 14.6g (+) -酒石酸在 500ml 异丙醇中进行混合，加热至  $50^\circ\text{C}$ ，然后于室温下放置。分出生成的沉淀，用异丙醇进行 4 次重结晶。得到所需的右旋产品的 (+) 酒石酸盐，Mp:  $105^\circ\text{C}$ 。胺的比旋光为  $[\alpha]_D^{22}=+99.76^\circ$  (c=1, 甲醇)。

#### 实施例 20

通过外消旋体拆分得到左旋  $\alpha$ - (2-噻吩基乙基氨基) (2-氯代苯基) 乙酸甲酯

将 100g 外消旋通式 (VIII) 化合物的盐酸盐 (其中的 X 为氯原子) 和 30g 碳酸氢钠在 500ml 二氯甲烷和 200ml 水组成的混合物中进行混合。搅拌后，通过倾析分出有机相。真空下蒸除溶剂，将残渣溶于 800ml 丙酮中，向其中加入 53.3g (-) 樟脑-10-磺酸。混合物在室温下保持 12 小时，分出生成的沉淀，将其悬浮于 300ml 丙酮中。用 600ml 丙酮及 160ml 甲乙酮对不溶性的固体沉淀进行重结晶，得到 52.5g 所需的产品 (-) 樟脑磺酸酯，Mp:  $95^\circ\text{C}$ ， $[\alpha]_D^{22}=-82^\circ$  (c=1, 甲醇)。

#### 实施例 21

(+) - (S) - (2-氯苯基) - (6, 7-二氢-4H-噻吩并 [3, 2, -c] 吡啶-5-基) 乙酸甲酯盐酸盐

将 6g (0.017mol) 右旋 [2-(2-噻吩基)-乙基氨基] (2-氯代苯基) 乙酸甲酯盐酸盐悬浮于 67ml 38% 的富尔马林水溶液中, 60℃ 搅拌下加热。60℃ 下, 将起始物质溶解, 生成的溶液在该温度下搅拌 30 分钟, 直至反应完全。反应混合物用 100ml 1, 2-二氯乙烷和 150ml 水稀释, 充分振摇后分相。水相用 2 × 30ml 1, 2-二氯乙烷提取, 合并的有机相用 100ml 水提取, 无水硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸发。6g 残留物质溶于 30ml 乙醚中, 冷却混合物, 室温下, 将 0.6g 干燥的氯化氢气体导入溶液。滤集沉淀出来的结晶性物质, 用乙醚洗涤并干燥。重量: 5.5g。Mp: 130-132,  $[\alpha]_D^{22} = +60^\circ$ 。产率: 90.1%。光学纯度 99% (经 HPLC 分析)。

#### 实施例 22

a) (+) - (2-氯苯基) - (6, 7-二氢-4H-噻吩并 [3, 2, -c] 吡啶-5-基) 乙酸甲酯 (-) 樟脑磺酸盐

将 32g (0.0994mol) (2-氯苯基) - (6, 7-二氢-4H-噻吩并 [3, 2, -c] 吡啶-5-基) 乙酸甲酯溶于 150ml 丙酮中, 向溶液中加入 9.95g (0.0397mol) 左旋 10-樟脑磺酸单水合物。使均匀的反应混合物置于室温下, 48 小时后, 有少量结晶析出。将混合物浓缩至 50ml, 在室温下放置 24 小时。滤集生成的沉淀, 用丙酮洗涤并干燥。将得到的结晶再次溶于很小量 (50ml) 的热丙酮中, 冷却后滤集结晶, 用丙酮洗涤并干燥, 得到标题化合物。产率: 88%。Mp: 165℃。  $[\alpha]_D^{22} = +24^\circ$  (c=1, 68g/100ml, 甲醇)。

b) (+) - (2-氯代苯基) - (6, 7-二氢-4H-噻吩并 [3, 2, -c] 吡啶-5-基) 乙酸甲酯

向 200g (+) - (2-氯苯基) - (6, 7-二氢-4H-噻吩并 [3, 2, -c]



吡啶-5-基) 乙酸甲酯 (-) 樟脑磺酸盐和 800ml 二氯甲烷构成的悬浮液中加入 800ml 碳酸氢钠溶液。搅拌后, 通过倾析分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 真空蒸除溶剂。得到 (+) - (2-氯代苯基) - (6, 7-二氢-4H-噻吩并[3, 2, -c]吡啶-5-基) 乙酸甲酯的 800ml 二氯甲烷溶液。搅拌后, 通过倾析分出有机相, 无水硫酸钠干燥, 真空蒸除溶剂。

得到 (+) - (2-氯代苯基) - (6, 7-二氢-4H-噻吩并[3, 2, -c]吡啶-5-基) 乙酸甲酯, 其为无色油状物。

c) (+) - (2-氯代苯基) - (6, 7-二氢-4H-噻吩并[3, 2, -c]吡啶-5-基) 乙酸甲酯硫酸氢盐

将前述实施例中得到的残余物溶于 500ml 冰冷的丙酮中, 向此溶液中滴加 20.7ml 浓硫酸 (93.64%; 密度 1.83)。过滤分出生成的沉淀, 用 1000ml 丙酮洗涤, 在 50℃ 的真空炉中干燥。得到标题化合物的盐, 其为白色结晶。Mp: 184℃。 $[\alpha]_D^{22} = +55.1^\circ$  (c=1, 891g/100ml, 甲醇)。

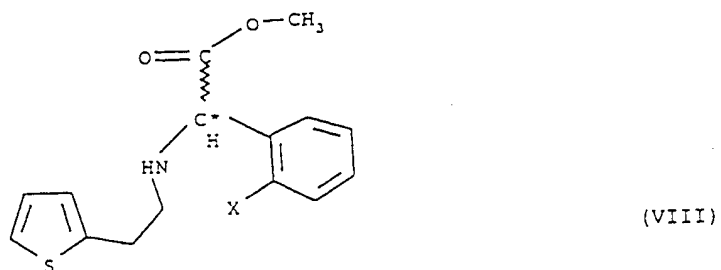
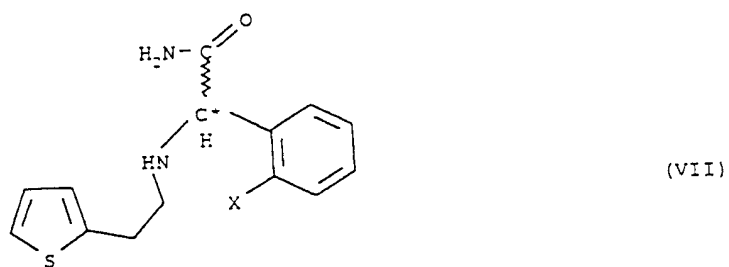
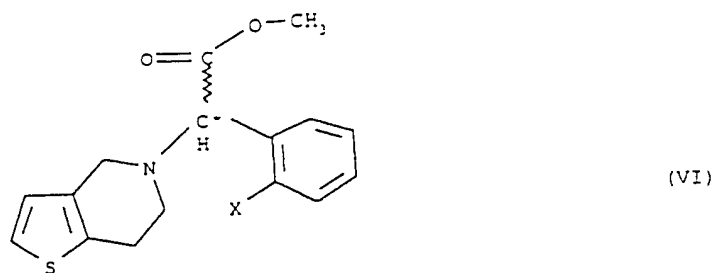


图 1

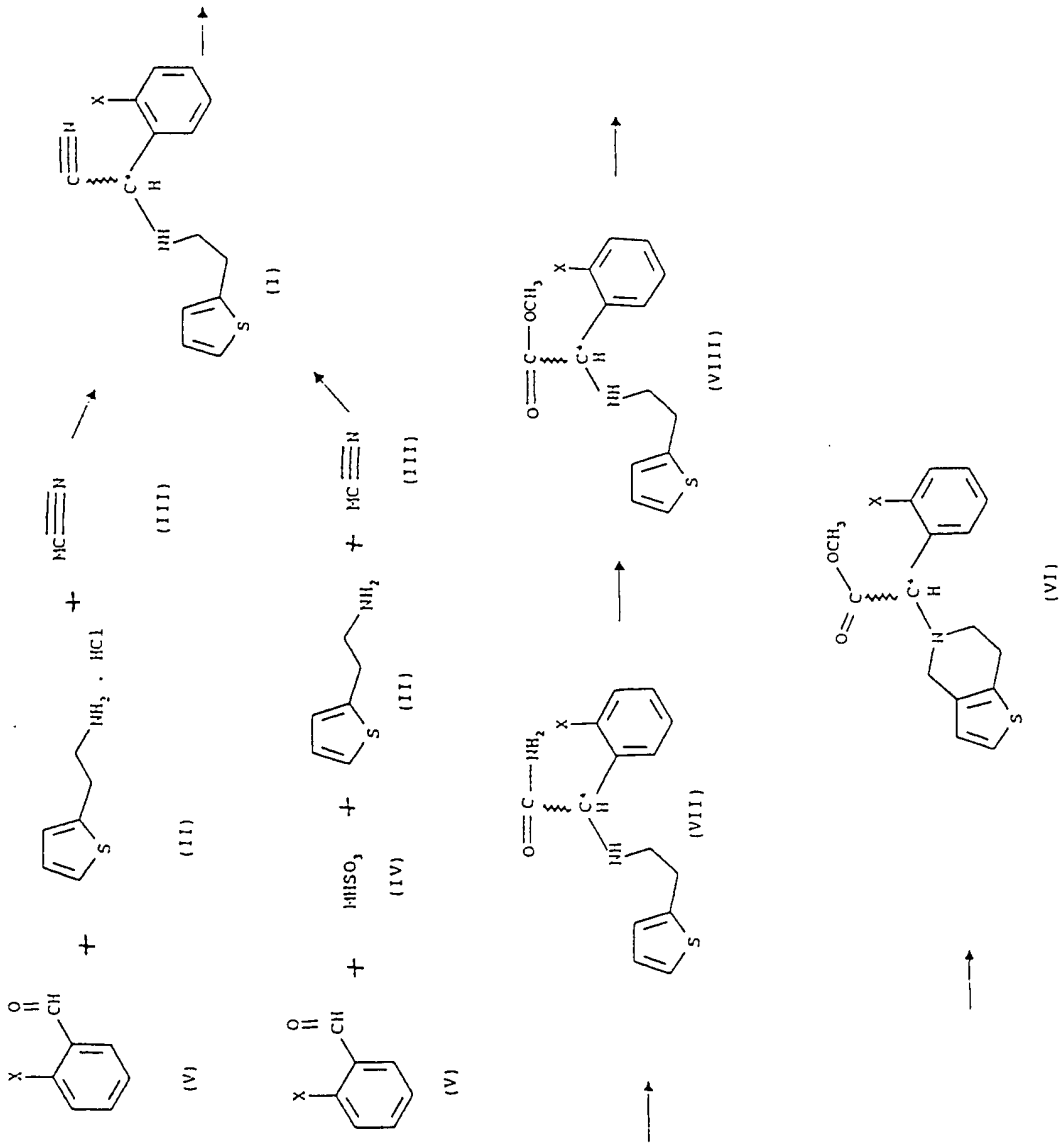


图 2