

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

202 518 B

(22) Bejelentés napja: 1989.04.27.

(21) 2021/89

(33) AT

(32) 1988.05.02.

(31) A 1123/88

(51) Int Cl⁵

C 07 D 333/38

(41) (42) Közzététel napja: 1989.12.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1991.03.28.

(72) Feltaláló:
dr. Wagner, Hans-Peter, Itingen (CH)

(73) Szabadalmas:
CL Pharma AG., Linz (AT)

(54) ELJÁRÁS 5-KLÓR-3-KLÓR-SZULFONIL-2-TIOFÉNKARBONSAV-ÉSZTEREK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya olyan eljárás 5-klór-3-klór-szulfonil-2-tiofénkarbonsav-észterek előállítására, melyet aktivált vas jelenlétében végzett klórozás útján

valósítanak meg. A fémvas aktiválását klórgázzal végzik.

A leírás terjedelme: 3 oldal, 1 ábra

HU 202 518 B

A találmány – a címnek megfelelően – 5-klór-3-klór-szulfonil-2-tiofénkarbonsav-észterek előállítására szolgáló eljárásra vonatkozik. Az 5-klór-3-klór-szulfonil-2-tiofén-karbonsav-alkil-észterek (5-CCT) köztitermékek lehetnek gyógyszerészeti szempontból hatásos anyagok előállításánál. Így például az US-PS 4,801,591 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban olyan anyagokat ismertetnek, melyek a vér zsírszintjét csökkentő hatással rendelkeznek és előállításuk során egy 5-CCT-ből indulnak ki. A Chlortenoxicam néven ismert antireumatikum [kémiái néven: 6-klór-5-hidroxi-2-metil-3-(2-piridil-karbamoil-2H-tieno[2,3-e]1,2-tiazin-1,1-dioxid, melyet az US-PS 4,180,662 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertet] is valamilyen 5-CCT-ből állítható elő.

A találmány alkalmazási területe ennél fogva a gyógyszeripar és a vegyipar.

A GB-A 2 159 156 számú nagy-britanniai szabadalmi publikációban egy eljárás van leírva metilcsoporttal vagy halogénatommal helyettesített 3-klór-szulfonil-2-tiofénkarbonsav-alkil-észterek előállítására. Ennek során a nehezen hozzáférhető 5-klór-3-amino-2-tiofénkarbonsav-alkil-észtereket diazotálják és a keletkezett diazónium-kloridokat ezt követően kén-dioxiddal szulfo-kloridokká alakítják át. Az ismertetett eljárás azonban körülményes és a kitermelés sem kielégítő mértékű

A találmány célja, hogy a köz számára egyszerű és gazdaságos eljárást biztosítson 5-klór-3-klór-szulfonil-2-tiofén-karbonsav-észterek előállítására, melyeket azután gyógyszer-hatóanyagok előállításánál köztiterméként lehet felhasználni.

A jelen találmány alapvető feladata, hogy egyszerűen és könnyen hozzáférhető kiindulási vegyületekből a megfelelő kémiai módszerek alkalmazásával lehetővé tegye 5-klór-3-klór-szulfonil-2-tiofénkarbonsav-észterek előállítását.

A jelen találmány tárgya tehát eljárás a csatolt rajzon levő (I) általános képletű 5-klór-3-klór-szulfonil-2-tiofén-karbonsav-észterek előállítására, ahol R valamilyen 1–4 szénatomos alkilcsoportot képvisel. Az eljárásra jellemző, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, melyben R jelentése a fentiekben megadott, aktivált vas jelenlétében végzett klórgáz-vezetéssel klórozunk.

A vas aktiválására szolgáló egyik módszer abból áll, hogy a (II) általános képletű vegyületre mólónként számítva 0,1–1,0 mól, előnyösen 0,2–0,4 mól poralakú vagy forgácsok formájában levő fémvasat a reakciókörülmények között inert oldószerben, így például metilén-dikloridban, szén-tetrakloridban vagy ilyen oldószerkeleget, előnyösen metilén-dikloridban, szuszpendálunk, mimellett az oldószer vagy az oldószerkelet mennyisége 0,5–5 liter, előnyösen 1–3 liter. Ezután a vasat mólónként kb. 100–500 g, előnyösen mintegy 200–300 g klórgáz bevezetésével aktiváljuk. A klórgáz bevezetését a szuszpendált vas erőteljes keverése közben 1–5, előnyösen 2–3 órán át és kb. 10–50 °C, előnyösen 24–28 °C hőmérsékleten végezzük.

Egy másik aktiválási módszer abból áll, hogy kb. a fentiekben leírtakkal azonos mennyiségű vasat elhelyezünk egy reakcióedényben és azt 12–48 órán

át, előnyösen 24 óra hosszát klórgáz-atmoszféra alatt állni hagyjuk. A vas aktiválására azonban az oldószeres szuszpenzióban végzett eljárás előnyösebb.

A 3-klór-szulfonil-2-tiofénkarbonsav-alkil-észter (CT) klórozása céljából – amennyiben a vas aktiválása oldószeres szuszpenzióban történt – a CT-t feloldjuk ugyanolyan oldószerben vagy oldószerkeletben, mint amilyenben a fémvasat szuszpendáltuk. Ehhez 1 mól CT-re számítva körülbelül 0,3–5 liter, előnyösen 0,5–1 liter oldószer alkalmazunk és ezt az oldatot gyorsan hozzáadjuk a vas-suszpenzióhoz. A CT klórozást keverés közben végezzük, óránként és CT-mólónként körülbelül 5–50 g klórgáz, előnyösen 15–35 g klórgáz/mól CT/óra bevezetésével és a műveletet kb. 20–50 °C, előnyösen 30–32 °C hőmérsékleten végezzük. A reakció lefolyását analitikai módszerrel, előnyösen gázkromatográfiával követjük. 50–70%, előnyösen 62–65% monoklór-vegyület képződése után a reakcióelegyet jeges vízre öntjük és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk.

Amennyiben a vas aktiválását klórgáz-atmoszféra alatt végeztük, úgy a CT-t előnyösen 2–4 liter valamelyik fent említett oldószerben vagy oldószerkeletben oldjuk, majd a további klórozást a fentiekben leírt módon végezzük. Az alkalmazott oldószer(ek) teljes mennyisége mindkét aktiválási lehetőségénél egyező.

A nyers 5-CCT tisztítását szokásos módszerekkel, így – egyebek mellett – átkristályosítással, oszlopkromatográfiával, megoszlásos kromatográfiával és extrahálással valósíthatjuk meg. Előnyös módszer a diizopropil-éterből végzett átkristályosítás.

A klórozási művelet kiindulási vegyülete (CT) a szakirodalomból ismert. Ennek előállítása például az US-PS 4,028,373 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban került ismertetésre.

Kiviteli példa

5-Klór-3-klór-szulfonil-tiofén-2-karbonsav-metil-észter

20 literes négynekű lombikban levő 12 liter abszolút metilén-dikloridban felsuszpendálunk 96 g (1,71 mól) vaspórt, (Baker, hidrogénnal redukálva, legalább 96%-os). Ebben erős keverés közben 2–3 óra alatt 440 g klórgázt vezetünk be, mimellett a reakcióelegy hőmérséklete 24 és 28 °C között van. Ezt követően a szuszpenzióhoz gyorsan hozzáadjuk 1,44 kg (5,98 mól) 3-klór-szulfonil-2-tiofénkarbonsav-metil-észtert 5 liter abszolút metilén-dikloridban oldva. Ezután keverés közben és 30–32 °C közötti hőmérsékleten óránként 100–200 g klórgázt vezetünk be a reakcióelegybe és a reakció lefolyását gázkromatográfiás módszerrel követjük. 62%–65% monoklór-vegyület keletkezése után a reakcióelegyet 24 liter jeges vízre öntjük és 15 percen át erőteljesen keverjük. A fázisok elválása után a szerves fázist szárítjuk és a maradékot 40 °C hőmérsékletű fürdőn vákuumban bepároljuk.

A maradékot 1,5 liter diizopropil-éterben felvesszük, majd szűrjük, a szűrletet -30 és -35 °C közötti hőmérsékletre lehűtjük és monoklór-vegyülettel végzett beoltás után kb. 15–30 percig kris-

tályosodni hagyjuk. A kristálykását leszivatjuk, -30°C -ra lehűtött 0,5 liter diizopropil-éterrel mossuk és a kristályokat vákuumszekrényben 25°C hőmérsékleten megszáritjuk.

Kitermelés: 800 g monoklór-vegyület (48,7%).

GC: 95% monoklór-vegyület, a fennmaradó rész klórozatlan vagy diklórozott termék.

Olvadáspont: $50-52^{\circ}\text{C}$.

SZABADALMIIGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű 5-klór-3-klór-szulfonil-2-tiofénkarbonsav-észterek – e képletben R valamilyen 1–4 szénatomos alkilcsoportot jelent – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy fémvasat klórgázzal aktiválunk, majd egy (II) általános képletű vegyületet, melyben R jelentése a fentiekben megadott, az aktivált vas jelenlétében klórgáz bevezetése útján klórozunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a fémvasat klórgáz-atmoszféra alatt tartva klórgázzal aktiváljuk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a fémvasat körülbelül 12–48, előnyösen mintegy 24 órán át klórgáz-atmoszféra alatt tartva aktiváljuk.

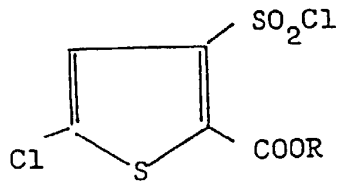
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a fémvasat valamilyen oldószerrel ké-

szített szuszpenzióban klórgázzal aktiváljuk, mi-mellett a (II) általános képletű vegyületre számítva mólonként 0,1–1,0 mól, előnyösen 0,2–0,4 mól fémvasat 0,5–5 liter, előnyösen 1–3 liter, a reakció körülményei között inert szerves oldószerben, így metilén-dikloridban vagy szén-tetrakloridban, illetve ilyen oldószerkelegyében szuszpendálunk és a vasat mólonként 100–500 g, előnyösen 200–300 g klórgáznak 1–5, előnyösen 2–3 órán át történő bevezetésével aktiváljuk.

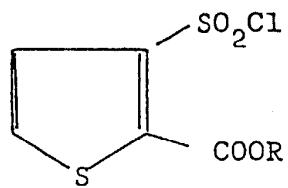
5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyület klórozási reakciójának lefolyását analitikai úton, előnyösen gázkromatográfiás módszerrel követjük.

6. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti, vagy az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a vas aktiválását és a (II) általános képletű vegyület klórozását azonos oldószerben vagy oldósze-relegyben valósítjuk meg.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyület klórozását úgy végezzük, hogy az említett (II) általános képletű vegyület mólokban kifejezett mennyiségére számítva 5–50 g, előnyösen 15–35 g klórgázt vezetünk be óránként és ezt 50–70% – előnyösen 62–65% – monoklór-vegyület képződéséig folytatjuk, majd ezt követően a reakcióelegyet jeges vízre öntjük.



I



II

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
Felelős kiadó: dr. Szvoboda Gabriella

KÓDEX