



(12) PATENT

(19) NO

(11) 325419

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

*C07D 495/04 (2006.01)*

*A61P 7/02 (2006.01)*

*A61K 31/4365 (2006.01)*

Patentstyret

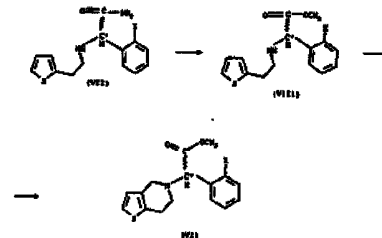
---

(21)	Søknadsnr	19995533	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.05.11 PCT/HU98/00048
(22)	Inng.dag	1999.11.12	(85)	Videreføringsdag	1999.11.12
(24)	Løpedag	1998.05.11	(30)	Prioritet	1997.05.13, HU, 885/97
(41)	Alm.tilgj	1999.12.13			
(45)	Meddelet	2008.04.21			
(73)	Innehaver	sanofi-aventis, 174, avenue de France, 75013 PARIS, FR			
(72)	Oppfinner	Antal Gajáry, Bölöni Gy u 15/B, H-1024 Budapest, HU Mária Bakonyi, Budapest, HU Marianna Csatáriné Nagy, Erdokertes, HU Leventéné Molnár, Szodliget, HU Edit Alattyáni, Budapest, HU			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO			

---

(54)	Benevnelse	<b>Ny fremgangsmåte for fremstilling av en farmakologisk aktiv substans</b>
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

En fremgangsmåte for fremstilling av metyl-[2-(2-tienyl)-etylamino]-(2-halogenfenyl) acetater av generell formel (VI) ut fra acetamidene av generell formel (VII). Det er verdifulle farmasøytisk aktive bestanddeler med antitrombotisk effekt blant forbindelsene av generell formel (VI).



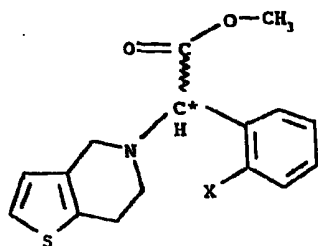
Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser av generell formel (VI) - hvori X betegner halogenatom.

5 Det er kjent at metyl-(2-halogenfenyl)-(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridin-5-yl)acetater og deres salter med fordel kan anvendes innen behandling, i første rekke på grunn av deres blodplate-aggregerings-inhiberende og antitrombotiske effekt.

En spesielt fordelaktig representant for disse forbindelser som faller inn under generell formel (VI) - hvori X betegner kloratom -, er det høyredreieende metyl(+)-[(S)-(2-klorfenyl)-(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridin-5-yl)acetat-hydrogensulfat] med det internasjonalt ikke-beskyttede navn (INN) clopidogrel (europeisk patentsøknad, publikasjon nr. 15 099802).

Fremstilling av forbindelser av generell formel (VI) i stor målestokk - hvori X betegner halogenatom - var tidligere bare mulig via de sterkt tårefremkallende og slimhinneirriterende  $\alpha$ -halogenfenyleddiksyrederivater som er vanskelige å 20 håndtere under prosessen og som er ugunstige ut fra et helse- og miljøsynspunkt (europeiske patentsøknader, publikasjoner nr. 099802, 0420706, 0466569). Enn videre er utbytter ved de kjente metoder relativt dårlige. Foreliggende mål er å eliminere anvendelse av de ovenfor angitte ubehagelige mellomprodukter 25 (slik som f.eks.  $\alpha$ -brom-(2-klorfenyl)eddiksyre og dens metylester) og vesentlig å øke utbyttet av forbindelser av generell formel (VI) i syntesen.

Oppfinnelsen angår således en fremgangsmåte for fremstilling av racemiske eller optisk aktive forbindelser av 30 generell formel (VI)

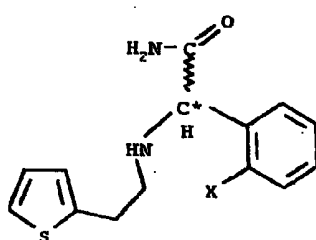


(VI)

- hvori betydningen av X er halogenatom - eller deres salter,

som er kjennetegnet ved at en racemisk eller optisk aktiv ny forbindelse av generell formel (VII)

5

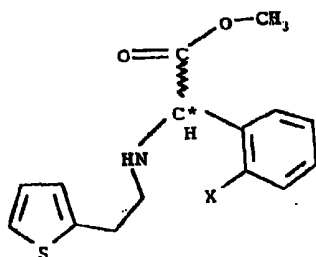


(VII)

10

- hvori betydningen av X er halogenatom - omdannes til den racemiske eller optisk aktive forbindelse av generell formel (VIII)

15

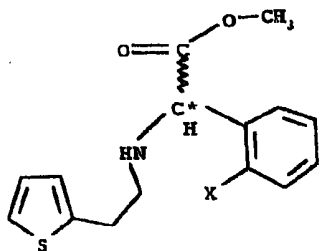


(VIII)

20

- hvori betydningen av X er halogenatom - og om ønsket, at de resulterende racemiske forbindelser av generell formel (VIII)

25



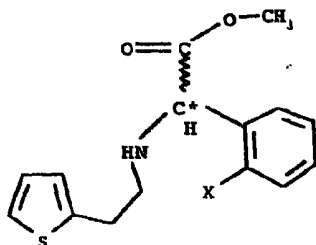
(VIII)

30

opløses i deres optisk aktive isomerer, og deretter ved ringlukning på i og for seg kjent måte, at forbindelsene av generell formel (VIII)

35

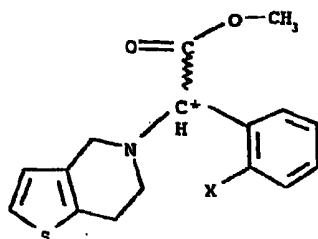
5



(VIII)

10 omdannes til de racemiske eller optisk aktive forbindelser av generell formel (VI),

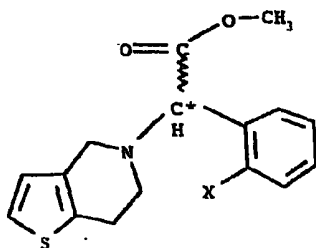
15



(VI)

20 og om ønsket, at de racemiske forbindelser av generell formel (VI)

25



(VI)

30 oppløses i deres optiske isomerer, og/eller omdannes til deres salter, og/eller at de racemiske eller optisk aktive forbindelser frigis fra deres salter.

Da hvert mellomprodukt i syntesen ifølge foreliggende oppfinnelse er kiralt, er det ved fremstilling av et optisk aktivt sluttprodukt, slik som f.eks. clopidogrel, mulig å anvende - fra første trinn av - optisk aktive forbindelser som mellomprodukter. Den økonomiske fordel ved metoden er blant annet unngåelse av fremstilling av en uønsket isomer.

Det er funnet at ved fremstilling av forbindelsene av generell formel (VI) ved ruten vist i reaksjonsskjema 1, kan

anvendelse av de ubehagelige mellomprodukter unngås, og i tillegg er utbyttet av syntesen meget høyere. Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er den tredje seksjon av reaksjonsskjema 1. De optisk aktive forbindelser av generell formel (VI) fremstilles enten fra de optisk aktive forbindelser av generell formel (VII), eller ved å starte fra de optisk aktive mellomprodukter beholdt ved oppløsning av mellomproduktene av generell formel (VIII), eller ved oppløsning av de racemiske forbindelser av generell formel (VI).

10 Ifølge foreliggende oppfinnelse omdannes en racemisk eller optisk aktiv forbindelse av generell formel (VII) - hvori betydningen av X er halogenatom - til den racemiske eller optisk aktive forbindelse av generell formel (VIII) - hvori betydningen av X er halogenatom -, og om ønsket, oppløses den 15 resulterende racemiske forbindelse av generell formel (VIII) i dens optisk aktive isomerer, hvorpå forbindelsene av generell formel (VIII) ved ringlukning og på en i og for seg kjent måte, omdannes til den racemiske eller optisk aktive forbindelse av generell formel (VI), og om ønsket, oppløses de racemiske 20 forbindelser av generell formel (VI) i deres optiske isomerer, og/eller omdannes til deres salter, og/eller den racemiske eller optisk aktive forbindelse frigis fra deres salter.

Fortrinnsvis omsettes forbindelsene av generell formel (VII) med metanol i nærvær av metylhydrogensulfat. 25 Reaksjonen kan også utføres under trykk, fortrinnsvis under 5-20 bar. Det mest fordelaktige temperaturområde er mellom 50 °C og 150 °C. Metylhydrogensulfat fremstilles i reaksjonskaret ved tilbakeløpskokning av metanol og svovelsyre.

Ringlukning av de resulterende forbindelser av generell formel (VIII) utføres ved en i og for seg kjent måte. Opp- 30 løsning av de kjente racemiske mellomprodukter av generell formel (VIII) eller av de racemiske forbindelser av generell formel (VI) utføres ved en i og for seg kjent oppløsningsmetode som fører til optisk aktive forbindelser av generell formel 35 (VI).

Fremstilling av utgangsforbindingene som anvendes ifølge foreliggende oppfinnelse, er illustrert i eksemplene. Utgangsmaterialene vist i reaksjonsskjema 1, kan beholdes kommersielt, syntesen av forbindelsen av formel (II) er

beskrevet f.eks. i fransk patentsøknad, publikasjonsnr. 2608607.

Ytterligere detaljer ved oppfinnelsen er illustrert ved de etterfølgende eksempler uten å begrense oppfinnelsens ramme til eksemplene.

#### Eksempel 1

##### [2-(2-tienyl)etyl amino] (2-klorfenyl)acetonitril

104 g (1 mol) natriumbisulfitt ble oppløst i en blanding av 900 ml vann og 250 ml etanol, og til løsningen ble det tilsatt 140,6 g (1 mol) o-klorbenzaldehyd. Etter noen få minutter utfeltes aldehydbisulfittadduktet i form av hvite krystaller mens temperaturen steg til 40 °C. Etter 1 times omrøring ble 127,2 g (1 mol) 2-(2-tienyl)etylamin tilsatt til reaksjonsblandingen som deretter ble omrørt ved 50 °C i 2 timer. Under dette tidsrom ble det krystallinske aldehydbisulfitt omdannet til et oljeaktig materiale. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, og en løsning av 49 g (1 mol) natriumcyanid i 100 ml vann ble tilsatt. Under tilsetningen steg temperaturen på reaksjonsblandingen til 40 °C. Blandingen ble deretter omrørt ved 60 °C inntil reaksjonen var fullført (1 time). Den oljeaktige, organiske fase ble deretter ekstrahert med 400 ml 1,2-dikloretan, ble vasket cyanidfri med 2 x 200 ml vann, spor av 2-(2-tienyl)etylamin ble fjernet ved behandling med 100 ml 3% saltsyreløsning. Dikloretanfasen ble tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet i vakuum. Den gjenværende hurtigkrystalliserende olje var produktet. Vekt: 260 g (94%), smp.: 40-41 °C. Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-spektrum og <sup>1</sup>H-NMR-undersøkelse.

30

#### Eksempel 2

##### [2-(2-tienyl)etyl amino] (2-klorfenyl)acetonitril

9,8 g (0,2 mol) natriumcyanid ble oppløst i 70 ml vann, og til løsningen ble det først tilsatt 32,8 g (0,2 mol) 2-(2-tienyl)etylaminhydroklorid, og deretter ble i løpet av noen få minutter en løsning av 28,2 g (0,2 mol) o-klorbenzaldehyd i 30 ml etanol tilsatt. Under tilsetningen steg temperaturen på blandingen til 45 °C. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 60 °C i 2 timer, ble deretter avkjølt til

romtemperatur og fortynnet med 50 ml vann. Det resulterende, oljeaktige produkt ble ekstrahert med 100 ml 1,2-diklorethan, den organiske fase ble vasket cyanidfri med 2 x 50 ml vann, spor av 2-(2-tienyl)etylamin ble fjernet ved behandling med 20 ml 3% saltsyreløsning. Den gjenværende hurtigkrystalliserende olje var produktet. Vekt: 52 g (94%), smp.: 40-41 °C. Produktet ble identifisert som beskrevet i eksempel 1. Kvaliteten av produktet var identisk med den til produktet fremstilt ifølge eksempel 1.

10

#### Eksempel 3

[2-(2-tienyl)etylamin] (2-klorfenyl)acetonitril-hydroklorid

276,7 g (1 mol) [2-(2-tienyl)etylamin] (2-klor-

fenyl)acetonitril, fremstilt i henhold til eksempel 1 eller 2,

15

ble oppløst i 600 ml etanol, og til løsningen ble det tilsatt 600 ml 10% vandig saltsyreløsning. I løpet av noen få minutter utfeltes hvite krystaller som ble oppsamlet, vasket med 60 ml 1:1 blanding av 10% saltsyre og etanol, deretter med aceton, hvorpå de ble tørket. Vekt: 305 g (97,4%), smp.: 153-154 °C.

20

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-spektrum og <sup>1</sup>H-NMR-undersøkelse.

#### Eksempel 4

[2-(2-tienyl)etylamin] (2-klorfenyl)acetonitril-hydrobromid

25

13,8 g (0,05 mol) [2-(2-tienyl)etylamin] (2-klorfenyl)

acetonitril, fremstilt i henhold til eksempel 1 eller 2, ble

oppløst i 30 ml etanol, og til løsningen ble det tilsatt 40 ml

20% vandig hydrogenbromidløsning. Produktet som utfeltes i

løpet av noen få minutter, ble oppsamlet, vasket med etylacetat

30

og ble deretter tørket. Vekt: 14 g (78,2%), smp.: 144-145 °C.

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-spektrum og <sup>1</sup>H-NMR-undersøkelse.

#### Eksempel 5

35

[2-(2-tienyl)etylamin] (2-klorfenyl)acetamid-hydroklorid

I 1 200 ml metylacetat ble det innført 204 g

(5,6 mol) hydrogenkloridgass ved 15-25 °C, og til løsningen ble

det tilsatt 221,4 g (0,8 mol) av [2-(2-tienyl)etylamin] (2-

klorfenyl)acetonitrilet av formel (I), fremstilt som beskrevet

i eksempel 1, og 48 ml (1,2 mol) metanol, og blandingen ble omrørt ved 20-25 °C i 6 timer. I løpet av reaksjonsforløpet utfeltes først hydrokloridet av utgangs-"nitrilet", deretter gradvis hydrokloridet av det resulterende "syreamid" i form av hvite krystaller. Krystallene ble oppsamlet ved filtrering, ble vasket med metylacetat og tørket. Vekt: 249 g (94%), smp.: 231-232 °C.

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-spektrum og <sup>1</sup>H-NMR-undersøkelse.

10

#### Eksempel 6

##### [2-(2-tienyl)etylamino](2-klorfenyl)acetamid-hydroklorid

I 700 ml etylacetat ved 0-10 °C ble det innført 109,8 g (3 mol) hydrogenkloridgass, og til løsningen ble det tilsatt 83 g (0,3 mol) av [2-(2-tienyl)etylamino](2-klorfenyl)acetonitrilet av formel (I), fremstilt i henhold til eksempel 1 eller 2, og 15 ml (0,37 mol) metanol, og blandingen ble langsomt oppvarmet til 45-50 °C i løpet av en periode på 20 minutter. Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved 45-50 °C i 4 timer, det krystallinske produkt ble filtrert fra ved romtemperatur, ble vasket med etylacetat og tørket. Vekt: 90,4 g (91%), smp.: 231-232 °C. Kvaliteten av produktet var identisk med den til produktet fra eksempel 5.

25

#### Eksempel 7

##### [2-(2-tienyl)etylamino](2-klorfenyl)acetamid

24,8 g (0,075 mol) [2-(2-tienyl)etylamino](2-klorfenyl)acetamid-hydroklorid, fremstilt i henhold til eksempel 5 eller 6, ble blandet med 170 ml vann, hvorpå 30 ml 10% natriumhydroksidløsning og 170 ml 1,2-dikloretan ble tilsatt under svak avkjøling. Fasene ble separert, den vandige fase ble ekstrahert med 2 x 20 ml 1,2-dikloretan, det kombinerte, organiske lag ble fordampet i vakuum. Residuum: 22 g hurtigkrystalliserende olje. Det urene produkt ble omkrystallisert fra 80 ml isopropylacetat under dannelse av 19,5 g av den krystallinske base av formel (VII). Utbytte: 88,2%, smp.: 90-92 °C.

35

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-spektrum og <sup>1</sup>H-NMR-undersøkelse.



Eksempel 8[2-(2-tienyl)etylaminol(2-klorfenyl)acetamid-hydrobromid

14,7 g (0,05 mol) [2-(2-tienyl)etylaminol(2-klorfenyl)acetamid, fremstilt som beskrevet i eksempel 7, ble  
5 oppløst i 150 ml aceton. Til løsningen ble det tilsatt 4 ml 60%  
vandig hydrogenbromidløsning, og de utfelte, hvite krystaller  
ble filtrert fra, vasket med aceton og tørket.

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-  
spektrum og <sup>1</sup>H-NMR-undersøkelse.

10

Eksempel 9Metyl-[2-(2-tienyl)etylaminol(2-klorfenyl)acetat-hydroklorid

21,5 ml (0,4 mol) 100% svovelsyre ble oppløst under  
avkjøling i 100 ml metanol, løsningen ble oppvarmet under  
15 tilbakeløpskjøling i 1/2 time og ble deretter avkjølt til  
romtemperatur, og til denne ble det tilsatt 33,1 g (0,1 mol)  
[2-(2-tienyl)etylaminol(2-klorfenyl)acetamid-hydroklorid,  
fremstilt som beskrevet i eksempel 5, og blandingen ble opp-  
varmet under tilbakeløpsbetingelser i 10 timer. Metanol ble  
20 deretter destillert fra i vakuum, og til residuet ble det  
tilsatt 150 ml 1,2-dikloretan og 150 ml vann, blandingen ble  
ristet godt, og de to faser ble separert. Det vandige lag ble  
ekstrahert med 2 x 30 ml 1,2-dikloretan, de kombinerte, organ-  
iske lag ble vasket med 80 ml 5% natriumhydroksidløsning, der-  
25 etter med 100 ml vann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat  
og fordampet i vakuum. Vekt av residuum: 28,5 g. Det oljeaktige  
produkt som er basen av formel (VIII), ble oppløst i 50 ml  
isopropylacetat, 7,3 ml (0,087 mol) konsentrert saltsyreløsning  
ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i  
30 1 time. Det utfelte produkt ble filtrert fra, vasket med 2 x  
10 ml isopropylacetat og tørket. Vekt: 28,4 g (82%), smp.: 177-  
178 °C (litteratursmeltepunkt 175 °C).

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-  
spektrum, <sup>1</sup>H-NMR- og MS-undersøkelse og smeltepunktbestemm-  
35 else.

Eksempel 10Metyl-[2-(2-tienyl)etyl amino] (2-klorfenyl)acetat-hydroklorid

I 150 ml metanol ble det oppløst 8,5 ml (0,15 mol) 96% svovelsyre under avkjøling, og løsningen ble deretter oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 1/2 time. Etter avkjøling til romtemperatur ble 20 g (0,0678 mol) [2-(2-tienyl)etyl amino] (2-klorfenyl)acetamid, som faller inn under generell formel (VII) og fremstilt som beskrevet i eksempel 7, tilsatt til løsningen, blandingen ble anbrakt i en lukket apparatur (autoklav) og omrørt ved 130 °C i 5 timer mens det indre trykk steg til 13 bar. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur (gjenværende trykk 1-2 bar), metanolen ble destillert fra i vakuum, og til residuet ble det tilsatt 100 ml isopropylacetat og 100 ml vann, og pH på blandingen ble justert til 7,5 ved dråpevis tilsetning av 60 ml 10% natriumhydroksidløsning under avkjøling og omrøring mens blandingen ble holdt ved romtemperatur. Fasene ble separert, den organiske fase ble omrørt med 60 ml 3% vandig maleinsyreløsning ved 40-50 °C i 10 minutter, de to faser ble deretter separert. Etter reekstrahering av den vandige maleinsyreløsning med 30 ml isopropylacetat ble de organiske lag kombinert, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert til halvparten av volumet. Ved tilsetning av 5 ml konsentrert saltsyreløsning utfeltes produktet som en olje som krystalliserte i løpet av noen få minutter. Den ble avkjølt til 0-(+5) °C, og etter 2 timer ble krystallene oppsamlet ved filtrering, vasket med en liten mengde isopropylacetat og tørket. Vekt: 19,4 g (82,5%), smp.: 177-178 °C. Kvaliteten av produktet var identisk med den til materialet erholdt i eksempel 9.

30

Eksempel 11Metyl-[2-(2-tienyl)etyl amino] (2-klorfenyl)acetat-hydrobromid

Prosedyren som beskrevet i eksempel 9, ble fulgt, det resulterende metyl-[2-(2-tienyl)etyl amino] (2-klorfenyl)acetat ble oppløst i 50 ml isopropylacetat, til løsningen ble det tilsatt 8 ml 62% vandig hydrogenbromidløsning, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time. Under dette tidsrom krystalliserte produktet. Krystallene ble oppsamlet, ble vasket med 2 x 10 ml isopropylacetat og tørket. Vekt: 32,5 g (83%),

smp.: 164-165 °C. Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-spektrum og <sup>1</sup>H-NMR-undersøkelse.

#### Eksempel 12

##### 5 Metyl-(2-klorfenyl)(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridin-5-yl)acetat-hydrokloridhydrat

Til 28,4 g (0,082 mol) metyl-[2-(2-tienyl)etyl-  
amino](2-klorfenyl)acetat-hydroklorid, fremstilt i henhold til  
eksempel 9 eller 10, ble det tilsatt 50 ml 1,2-dikloretan og en  
10 løsning av 7,5 g (0,09 mol) natriumhydrogenkarbonat i 100 ml  
vann. Blandingen ble godt omrørt, fasene ble separert, den  
vandige fase ble vasket med 2 x 30 ml 1,2-dikloretan, det  
kombinerte, organiske lag ble tørket over vannfritt natrium-  
sulfat, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum. Det gjenværende  
15 25 g materiale (acetatbase) ble oppløst i 90 ml maursyre, til  
løsningen ble det tilsatt 4 g (0,13 mol) paraformaldehyd, og  
blandingen ble omrørt ved 50 °C i 20 minutter. Hovedmengden av  
maursyren ble deretter destillert fra i vakuum, residuet ble  
oppløst i en blanding av 100 ml vann og 100 ml 1,2-dikloretan,  
20 fasene ble separert, den vandige fase ble ekstrahert igjen med  
30 ml 1,2-dikloretan, den kombinerte, organiske fase ble ristet  
godt med 100 ml 5% natriumhydrogenkarbonatløsning, fasene ble  
separert, og den organiske fase ble tørket over vannfritt  
natriumsulfat og fordampet i vakuum. Residuet ble oppløst i  
25 45 ml aceton, og til løsningen ble det tilsatt 6,5 ml  
(0,077 mol) konsentrert saltsyre ved 5-10 °C under avkjøling.  
Produktet krystalliserte langsomt. Blandingen ble omrørt i  
1 time ved 0-10 °C hvorpå krystallene ble filtrert fra, ble  
vasket med 2 x 10 ml aceton og tørket. Vekt: 26,7 g (teoretisk:  
30 30,8 g). Utbytte: 86,6%, smp.: 138-140 °C (litteratursmelte-  
punkt: 130-140 °C).

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-  
spektrum, <sup>1</sup>H-NMR-undersøkelse og smeltepunktsbestemmelse.

#### 35 Eksempel 13

##### Venstredreie [2-(2-tienyl)etyl-amino](2-klorfenyl)aceto- nitril-hydroklorid

10 g (0,036 mol) racemisk [2-(2-tienyl)etyl-amino](2-  
klorfenyl)acetonitril (I) ble oppløst i 15 ml aceton, til løs-

ningen ble det tilsatt 10 g (0,043 mol) (1R)-(-)-kamfer-10-sulfonsyre og 0,5 ml (0,013 mol) maursyre, blandingen ble oppvarmet til 50-55 °C og ble deretter avkjølt til romtemperatur etter 1-2 minutter. Saltet dannet mellom den høyredreie  
5 enantiomer av utgangsmaterialet og (1R)-(-)-kamfer-10-sulfonsyre, ble således gradvis utfelt i en optisk svakt forurenset form. Krystallene ble fraskilt ved filtrering. Til modervæsken ble det tilsatt 7 ml metylacetat inneholdende 10% hydrogenklorid, eller beregnet mengde av tørr hydrogenkloridgass ble  
10 innført, det krystallinske bunnfall ble filtrert fra, ble vasket med aceton og tørket. Vekt: 2,5 g,  $[\alpha]_D^{22} = -43^\circ$  (c = 1, metanol). Utbytte: 43%, beregnet på det venstredreie enantiomerinnhold av utgangsmaterialet.

Etter omkrystallisering fra etanol:  $[\alpha]_D^{22} = -48^\circ$  (c = 1, metanol). Smp.: 151-152 °C (dekomponering). Optisk renhet > 98% (bestemt ved HPLC-undersøkelse).

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-spektrum og <sup>1</sup>H-NMR-undersøkelse.

#### 20 Eksempel 14

##### Høyredreie [2-(2-tienyl)etylamino](2-klorfenyl)acetonitrilhydroklorid

Proseduren beskrevet i foregående eksempel, ble fulgt, men som oppløsende syre ble (1S)-(+)-kamfer-10-sulfonsyre anvendt. Produkt: vekt 2,5 g,  $[\alpha]_D^{22} = +43^\circ$  (c = 1, metanol). Utbytte: 43%, beregnet på det høyredreie enantiomerinnhold av utgangsmaterialet. Etter omkrystallisering fra etanol:  $[\alpha]_D^{22} = +48^\circ$  (c = 1, metanol). Smp.: 151-152 °C (dekomponering). Optisk renhet > 98% (bestemt ved HPLC-  
30 undersøkelse).

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-spektrum og <sup>1</sup>H-NMR-undersøkelse.

#### Eksempel 15

##### 35 Høyredreie [2-(2-tienyl)etylamino](2-klorfenyl)acetamid

11,8 g (0,037 mol) av venstredreie [2-(2-tienyl)etylamino](2-klorfenyl)acetonitrilhydroklorid ble suspendert i 100 ml metylacetat, og 9,6 g tørr hydrogenkloridgass ble innført ved romtemperatur. Etter dette ble 3,6 g (0,113 mol)

metanol tilsatt, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur inntil reaksjonen var fullført i løpet av 6 timer. Det utfelte, krystallinske materiale, hydrokloridsaltet av produktet, ble deretter filtrert fra, ble suspendert i vann, nøytralisert med natriumhydrogenkarbonat under omrøring. Det utfelte, hvite, krystallinske, urene produkt ble filtrert fra, ble tørket og omkrystallisert fra etanol.

Vekt: 5 g,  $[\alpha]^{22}_D = +63^\circ$  (c = 1, metanol). Smp.: 122-124 °C. Utbytte: 46%. Optisk renhet 97%.

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-spektrum og  $^1\text{H-NMR}$ -undersøkelse.

#### Eksempel 16

##### Høyredreieende [2-(2-tienyl)etylamino](2-klorfenyl)acetamid

38 g (0,129 mol) racemisk [2-(2-tienyl)etylamino](2-klorfenyl)acetamid ble oppløst ved 50 °C i 380 ml isopropanol inneholdende 0-0,4, fortrinnsvis 0,2% vann, og til denne løsning ble det tilsatt ved 50 °C en løsning av 10,6 g (0,071 mol) L(+)-vinsyre i 230 ml isopropanol, inneholdende 0-0,4, fortrinnsvis 0,2% vann. Blandingene ble omrørt ved 50 °C i 30 minutter. Et tykt, hvitt bunnfall ble dannet. Til blandingen ble det tilsatt 3,4 ml (0,09 mol) maursyre, og omrøringen ble fortsatt ved 50 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur, ble omrørt i ytterligere 1 time, og den faste fase ble filtrert fra. Det utfelte materiale var saltet dannet mellom den venstredreieende enantiomer av utgangsmaterialet og L(+)-vinsyre, i en optisk svakt forurenset form. Vekt: 30 g. Smp.: 167-169 °C, etter krystallisering fra etanol. Modervæsken ble fordampet i vakuum. Residuet (29 g) ble tatt opp i 200 ml vann og 200 ml 1,2-dikloretan og ble nøytralisert under omrøring med 16 g (0,19 mol) natriumhydrogenkarbonat. Fasene ble separert, det vandige lag ble vasket med 2 x 30 ml 1,2-dikloretan, det kombinerte, organiske lag ble ekstrahert med 50 ml vann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet i vakuum. Vekt: 18 g. Det urene produkt ble omkrystallisert fra 70 ml etanol, ble vasket med en liten mengde etanol og tørket. Vekt: 12,6 g. Smp.: 122-124 °C,  $[\alpha]^{22}_D =$

+69 ° (c = 1, metanol). Utbytte: 66,3% beregnet på det høyredreieende enantiomerinnhold av utgangsmaterialet. Optisk renhet: 99-100%, vanligvis høyere enn 98% (bestemt ved HPLC).

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-  
5 spektrum og <sup>1</sup>H-NMR-undersøkelse.

Ved konsentrering av filtratet kan 4 g racemisk utgangsmateriale gjenvinnes.

#### Eksempel 17

##### 10 Høyredreieende [2-(2-tienyl)etylamino](2-klorfenyl)acetamid

76 g (0,257 mol) racemisk [2-(2-tienyl)etylamino](2-klorfenyl)acetamid ble oppløst ved 50 °C i 1 200 ml isopropanol inneholdende 0,2% vann, og til denne løsning ble det tilsatt 21,2 g (0,141 mol) L(+)-vinsyre og 8,3 g (0,18 mol) maursyre.

15 Blandingen ble omrørt ved 50 °C i 1 time mens et tykt, hvitt bunnfall ble dannet. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt til romtemperatur i løpet av en periode på 1 time, ble omrørt i ytterligere 2 timer, og den faste fase ble filtrert fra.

Det utfelte materiale var saltet dannet mellom den  
20 venstredreieende enantiomer av utgangsmaterialet og L(+)-vinsyre i en optisk svakt forurenset form. Vekt: 57 g. Smp.: 167-169 °C etter krystallisering fra etanol.

Etter filtrering av det førstnevnte, faste materiale ble 5,2 g (0,141 mol) saltsyregass innført i filtratet for å  
25 utfelle hydrokloridet av produktet. Det dannede, hvite, krystalliserte materiale ble filtrert ut og tørket. Vekt: 41,7 g.

Det beholdte optisk svakt forurenset salt ble tatt opp i 100 ml etanol, og 5,3 g (0,13 mol) natriumhydroksid oppløst i 70 ml etanol, ble tilsatt gradvis for å friggi den  
30 frie base. Det dannede produkt inneholdende noe natriumklorid, ble filtrert fra og vasket med destillert vann. Etter tørking var vekten 27,7 g, 73% av det høyredreieende enantiomerinnhold av utgangsmaterialet. Smp.: 122-124 °C,  $[\alpha]^{22}_D = +69^\circ$  (c = 1, metanol).

35 Hvis det etanoliske filtrat fordampes i vakuum og det gjenværende tas opp i vann, gjenvinnes 9 g racemisk utgangsmateriale.

Eksempel 18Høyredreieende metyl-[2-(2-tienyl)etyl-amino](2-klorfenyl)acetat-hydroklorid

I 40 ml metanol under avkjøling ble det oppløst  
5 11,5 ml (0,215 mol) 100% svovelsyre, løsningen ble oppvarmet  
under tilbakeløpskjøling i 30 minutter, etter avkjøling til  
romtemperatur ble 12,4 g (0,042 mol) høyredreieende [2-(2-  
tienyl)etyl-amino](2-klorfenyl)acetamid tilsatt, og blandingen  
ble oppvarmet under tilbakeløpskjøling i 6-7 timer til endt  
10 omsetning. Metanol ble destillert fra i vakuum, til residuet  
ble det tilsatt 75 ml 1,2-dikloretan og 75 ml vann, blandingen  
ble ristet godt, og fasene ble separert. Den vandige fase ble  
ekstrahert med 2 x 20 ml 1,2-dikloretan, den forenede, organ-  
iske fase ble ekstrahert med 50 ml 5% natriumhydroksidløsning  
15 og deretter med 50 ml vann og ble tørket over vannfritt natri-  
umsulfat. Tørkemidlet ble filtrert fra, og 1,5 g (0,041 mol)  
tørr hydrogenkloridgass ble innført under avkjøling i løs-  
ningen. Det utfelte krystallinske produkt ble filtrert fra, ble  
vasket med 1,2-dikloretan og tørket. Vekt: 12,1 g, smp.: 185-  
20 186 °C (dekomponering),  $[\alpha]^{22}_D = +107^\circ$ . Utbytte: 83%. Optisk  
renhet: generelt 99-100%.

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-  
spektrum og  $^1\text{H-NMR}$ -undersøkelse.

25 Eksempel 19Høyredreieende metyl- $\alpha$ -(2-tienyletylamino)(2-klorfenyl)acetat  
via oppløsningen av racematet

a) 175 g av hydrokloridsaltet av forbindelsen av  
generell formel (VIII) - hvori X betegner kloratom - ble opp-  
30 løst i en blanding av 0,75 l diklormetan og 0,25 l vann, og til  
løsningen ble det gradvis tilsatt 45 g natriumhydrogenkarbonat.  
Etter blanding ble den organiske fase fraskilt ved dekantering.  
Etter vanlig opparbeidelsesprosedyre ble aminoesteren erholdt  
som deretter ble oppløst i 850 ml aceton, og til løsningen ble  
35 det tilsatt 87 g (+)-kamfer-10-sulfonsyre. Blanding ble holdt  
ved romtemperatur i 12 timer, og det resulterende bunnfall ble  
fraskilt. Således ble 146,5 g kamfersulfonat erholdt,  $[\alpha]^{22}_D =$   
 $+51,7^\circ$  (c = 1, metanol). Kamfersulfonatet ble suspendert i  
700 ml aceton under oppvarming under tilbakeløpskjøling, og for

å oppnå full oppløsning ble 300 ml metyletylketon tilsatt. Blandingen fikk avkjøles til romtemperatur. Det resulterende bunnfall ble fraskilt og behandlet ved romtemperatur med 500 ml aceton og 300 ml metyletylketon. 95 g av (+)-kamfersulfonatet av det forventede produkt ble således erholdt, smp.: 95 °C,  $[\alpha]^{22}_D = +82^\circ$  (c = 1, metanol).

b) 33,5 g av hydrokloridsaltet av forbindelsen av generell formel (VIII) - hvori X betegner kloratom - og 14,6 g (+)-vinsyre ble blandet i 500 ml isopropanol, ble oppvarmet til 50 °C og fikk deretter stå ved romtemperatur. Det resulterende bunnfall ble fraskilt og krystallisert fire ganger fra isopropanol. (+)-tartratet av det ønskede høyredreieende produkt ble således erholdt, smp.: 105 °C. Spesifikk rotasjon av aminet:  $[\alpha]^{20}_D = +99,76^\circ$  (c = 1, metanol).

#### Eksempel 20

##### Venstredreieende $\alpha$ -(2-tienyletylamino)(2-klorfenyl)eddiksyre-metylester via oppløsning av racematet

100 g av det racemiske hydroklorid av forbindelsen av generell formel (VIII) - hvori X betegner kloratom - og 30 g natriumhydrogenkarbonat ble blandet i 500 ml diklormetan og 200 ml vann. Etter omrøring ble den organiske fase fraskilt ved dekantering, og løsningsmidlet ble destillert fra i vakuum. Residuet ble oppløst i 800 ml aceton, og til denne løsning ble det tilsatt 53,3 g (-)-kamfer-10-sulfonsyre. Blandingen fikk stå ved romtemperatur i 12 timer. Det resulterende bunnfall ble fraskilt og suspendert i 300 ml aceton. Det uløselige, faste bunnfall ble krystallisert fra en blanding av 600 ml aceton og 160 ml metyletylketon under dannelse av 52,5 g av (-)-kamfersulfonatet av det ønskede produkt, smp.: 95 °C,  $[\alpha]^{22}_D = -82^\circ$  (c = 1, metanol).

#### Eksempel 21

##### (+)-(S)-(2-klorfenyl)(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridin-5-yl)eddiksyre-metylester-hydrokloridsalt

6 g (0,017 mol) høyredreieende metyl-[2-(2-tienyl)-etylamino](2-klorfenyl)acetat-hydroklorid ble suspendert i 6,7 ml 38% vandig formalinløsning og ble oppvarmet til 60 °C under omrøring. Utgangsmaterialet ble oppløst ved 60 °C, den



resulterende løsning ble omrørt ved denne temperatur i 30 minutter inntil fullførelse av reaksjonen. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med 100 ml 1,2-dikloretan og 150 ml vann, og etter grundig risting ble fasene separert. Den vandige fase ble ekstrahert med 2 x 30 ml 1,2-dikloretan, den forenede organiske fase ble ekstrahert med 100 ml vann, ble tørket over vannfritt natriumsulfat, filtrert og fordampet i vakuum. Det gjenværende 6 g materiale ble oppløst i 30 ml dietyleter, og under avkjøling av reaksjonsblandingen ble 0,6 g tørr hydrogenkloridgass innført i løsningen ved romtemperatur. Det utfelte, krystallinske materiale ble filtrert fra, ble vasket med eter og tørket. Vekt: 5,5 g. Smp.: 130-132 °C,  $[\alpha]^{22}_D = +60^\circ$ . Utbytte: 90,1%. Optisk renhet: 99% (ved HPLC-undersøkelse).

15 Eksempel 22

a) (+)-(2-klorfenyl)(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridin-5-yl)eddiksyre-metylester-(-)-kamfersulfonsyresalt  
32 g (0,0994 mol) (2-klorfenyl)(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridin-5-yl)eddiksyre-metylester ble oppløst i 150 ml aceton, og til løsningen ble det tilsatt 9,95 g (0,0397 mol) venstredreie 10-kamfersulfonsyremonohydrat. Den homogene reaksjonsblanding fikk stå ved romtemperatur. Etter 48 timer fremkom noen få krystaller. Blandingen ble konsentrert ved fordampning til 50 ml og fikk stå ved romtemperatur i 24 timer. De resulterende krystaller ble filtrert fra, ble vasket med aceton og tørket. De således erholdte krystaller ble igjen oppløst i en meget liten mengde (50 ml) varmt aceton, og etter avkjøling ble krystallene filtrert fra, vasket med aceton og tørket. Tittelforbindelsen ble således erholdt. Utbytte: 88%. Smp.: 165 °C.  $[\alpha]^{20}_D = +24^\circ$  (c = 1,68 g/100 ml, metanol).

b) (+)-(2-klorfenyl)(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridin-5-yl)eddiksyre-metylester

Til en suspensjon av 200 g (+)-(2-klorfenyl)(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridin-5-yl)eddiksyre-metylester-(-)-kamfersulfonsyresalt og 800 ml diklormetan ble det tilsatt 800 ml natriumhydrogenkarbonatløsning. Etter omrøring ble den organiske fase fraskilt ved dekantering, ble tørket på natriumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum. (+)-(2-klorfenyl)(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridin-5-yl)eddiksyre-

metylester ble erholdt som en løsning i 800 ml diklormetan. Etter omrøring ble den organiske fase fraskilt ved dekantering, ble tørket over natriumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet i vakuum.

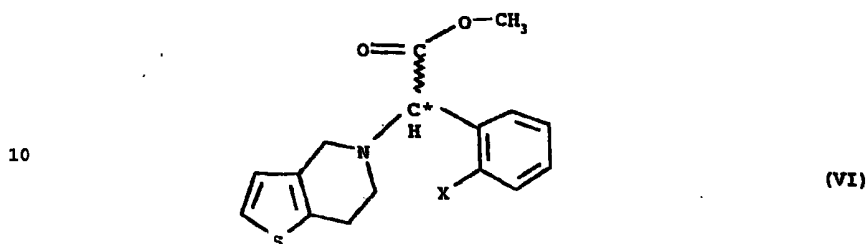
5 (+)-(2-klorfenyl)(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridin-5-yl)eddiksyre-metylester ble erholdt i form av fargeløs olje.

c) (+)-(2-klorfenyl)(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridin-5-yl)eddiksyre-metylester-hydrogensulfatsalt

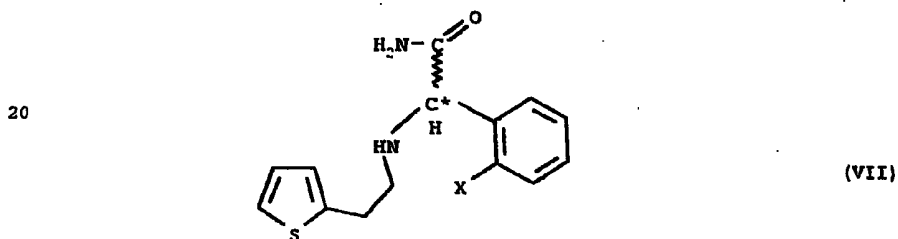
Residuet erholdt i foregående eksempel, ble oppløst i  
10 500 ml iskalddt aceton, og til denne løsning ble det dråpevis tilsatt 20,7 ml konsentrert svovelsyre (93,64%, densitet 1,83). Det resulterende bunnfall ble fraskilt ved filtrering, ble vasket med 1 000 ml aceton og ble tørket i en vakuumovn ved 50 °C. 139 g av tittelsaltet ble således erholdt i form av  
15 hvite krystaller. Smp.: 184 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +55,1^\circ$  (c = 1,891 g/100 ml; metanol).

P a t e n t k r a v

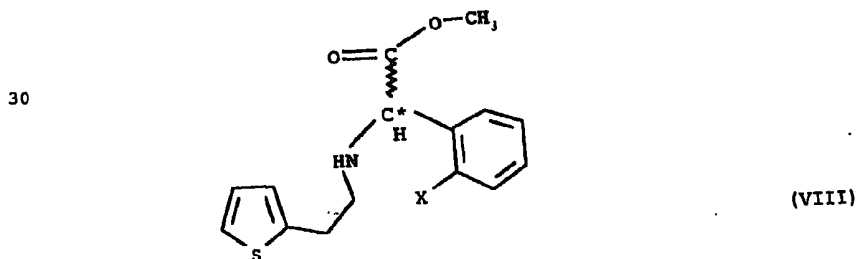
1. Fremgangsmåte for fremstilling av racemiske eller  
5 optisk aktive forbindelser av generell formel (VI)



- hvori betydningen av X er halogenatom - eller deres salter,  
15 k a r a k t e r i s e r t v e d at en racemisk eller optisk  
aktiv ny forbindelse av generell formel (VII)

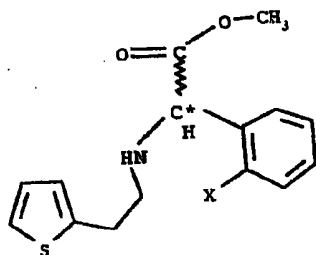


- 25 - hvori betydningen av X er halogenatom - omdannes til den  
racemiske eller optisk aktive forbindelse av generell formel  
(VIII)



- 35 - hvori betydningen av X er halogenatom - og om ønsket, at de  
resulterende racemiske forbindelser av generell formel (VIII)

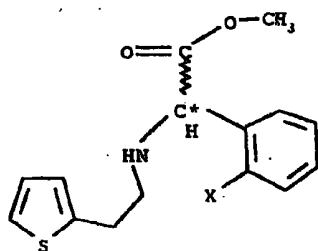
5



(VIII)

oppløses i deres optisk aktive isomerer, og deretter ved  
 10 ringlukning på i og for seg kjent måte, at forbindelsene av  
 generell formel (VIII)

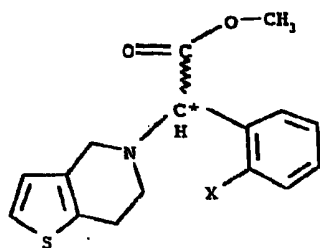
15



(VIII)

20 omdannes til de racemiske eller optisk aktive forbindelser av  
 generell formel (VI),

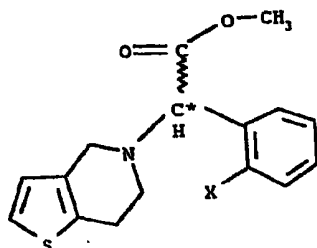
25



(VI)

30 og om ønsket, at de racemiske forbindelser av generell formel  
 (VI)

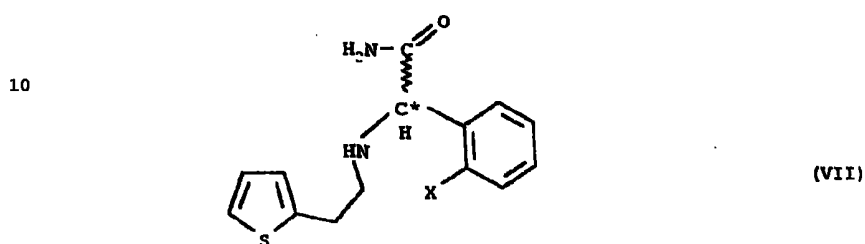
35



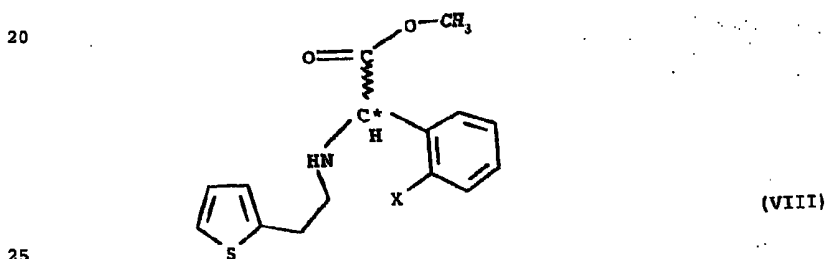
(VI)

opløses i deres optiske isomerer, og/eller omdannes til deres salter, og/eller at de racemiske eller optisk aktive forbindelser frigis fra deres salter.

- 5 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsene av generell formel (VII)



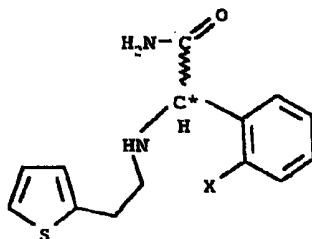
- 15 - hvori betydningen av X er som definert i krav 1 - omdannes med metanol, i nærvær av metylhydrogensulfat, til forbindelsene av generell formel (VIII)



3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at omdannelsen utføres ved 30 en temperatur mellom 50 °C og 150 °C.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at forbindelsene av generell formel (VII)

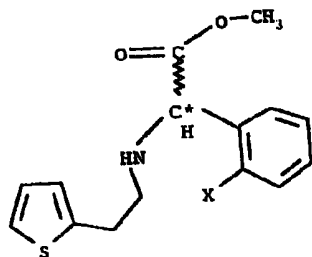
5



(VII)

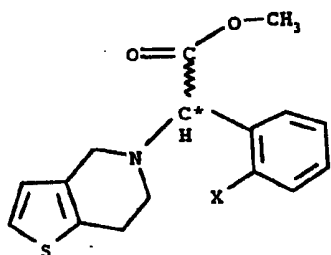
10 - hvori betydningen av X er kloratom - omdannes til forbindelsen av generell formel (VIII)

15

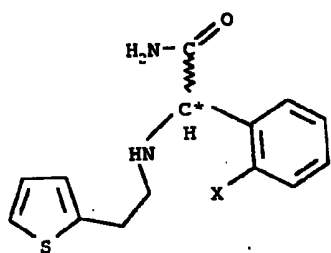


(VIII)

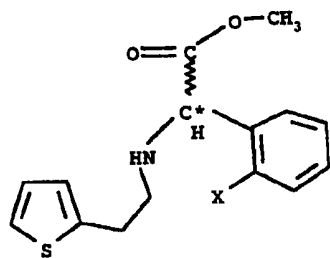
- hvori X er kloratom.



(VI)



(VII)



(VIII)

