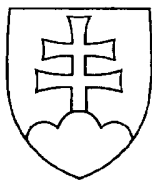


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1516-99**
(22) Dátum podania prihlášky: **11. 5. 1998**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **2. 12. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2003**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 97 00885**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **13. 5. 1997**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **HU**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 7. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **07/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **18. 11. 2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/HU98/00048**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO98/51689**

(11) Číslo dokumentu:

283 700

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 495/04

(73) Majiteľ: **SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;**

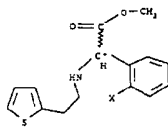
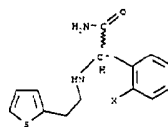
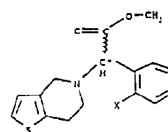
(72) Pôvodca: **Bakonyi Mária, Budapest, HU;**
Csatáriné Nagy Marianna, Erdőkertes, HU;
Molnár Leventéné, Sződliget, HU;
Gajáry Antal, Budapest, HU;
Alattyáni Edit, Budapest, HU;

(74) Zástupca: **Tomeš Pavol, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob prípravy farmakologicky účinných racemických alebo opticky aktívnych zlúčenín**

(57) Anotácia:

Opisuje sa spôsob prípravy racemických alebo opticky aktívnych zlúčenín všeobecného vzorca (VI), v ktorom X znamená atóm halogénu alebo ich soli, ktorého podstata spočíva v tom, že racemická alebo opticky aktívna zlúčenina všeobecného vzorca (VII) sa premení metanolom v prítomnosti metylhydrogensulfátu pri teplote v rozsahu 50 °C až 150 °C na racemickú alebo opticky aktívnu zlúčeninu všeobecného vzorca (VIII) a vzniknuté racemické zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) sa prípadne rozštiepia na svoje opticky aktívne izoméry a potom sa uzavretím kruhu známym postupom zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) premenia na racemické alebo opticky aktívne zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) a prípadne sa racemické zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) rozštiepia na svoje optické izoméry a/alebo sa premenia na svoje soli a/alebo sa racemické alebo opticky aktívne zlúčeniny uvoľnia zo svojich soli.



Oblasť techniky

Vynález sa týka nového spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (VI), v ktorom X znamená atóm halogénu.

Doterajší stav techniky

Je známe, že metyl(2-halogénfenyl)-(6,7-dihydro-4H-tieno-[3,2-c]pyridín-5-yl)acetátu a ich soli môžu byť úspešne použité ako lieky, v prvom rade vďaka svojmu inhibičnému účinku na zhlukovanie krvných doštičiek a svojmu antitrombotickému účinku. Predovšetkým výhodným predstaviteľom týchto zlúčenín, ktoré je možné znázorniť všeobecným vzorcom (VI), v ktorom X znamená atóm chlóru, je pravotočivý metyl(+)-[(S)-(2-chlórfenyl)-(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]-pyridín-5-yl)acetát hydrogén sulfát] s medzinárodne nechráneným názvom (INN) clopidogrel (európska patentová prihláška č. 099802).

Príprava zlúčenín všeobecného vzorca (VI), v ktorom X znamená atóm halogénu, vo veľkom meradle bola skôr uskutočniteľná iba cez deriváty kyseliny α -halogénfenyl-octovej, spôsobujúca silné slzenie a dráždenie sliznice, s ktorými sa v priebehu výroby len ťažko manipuluje, a ktoré sú škodlivé z hľadiska zdravia a vplyvu na okolité prostredie (európske patentové prihlášky č. 099802, 0420706, 0466569). Navyše sú ich výťažky, dosahované pri známych postupoch prípravy, značne nízke.

Podstata vynálezu

Podnetom k vynálezu bola snaha vyhnúť sa použitiu nepríjemných medziproduktov (napríklad použitie kyseliny α -bróm-(2-chlórfenyl)octovej a jej metylesteru) a zvýšiť pri syntéze podstatnou mierou výťažok zlúčenín všeobecného vzorca (VI).

Pretože pri syntéze podľa vynálezu je každý medziprodukt chirálna zlúčenina, je pri príprave opticky aktívneho konečného produktu, ako je napríklad clopidogrel, možno použiť - počínajúc prvým stupňom syntézy - ako medziprodukty opticky aktívne zlúčeniny. Ekonomickou výhodou tejto metódy je medzi iným okolnosť, že pri nej nevzniká nechcený izomér.

Bolo zistené, že tým, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) pripravujú podľa reakčnej schémy 1, je možné sa vyhnúť použitiu nepríjemných medziproduktov a navyše sa pri syntéze dosiahne omnoho vyšší výťažok.

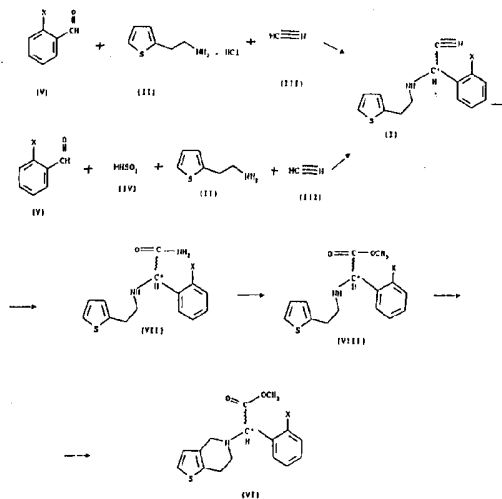
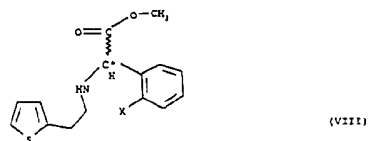
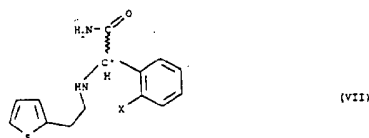
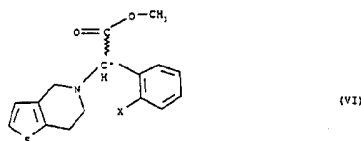
Predmetom vynálezu je tretí úsek reakčnej schémy 1. Opticky aktívne zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) sa pripravujú buď z opticky aktívnych zlúčenín všeobecného vzorca (VII), alebo tak, že sa vychádza z opticky aktívnych medziproduktov získaných rozštiepením medziproduktov všeobecného vzorca (VIII) alebo rozštiepením racemických zlúčenín všeobecného vzorca (VI).

Podľa vynálezu sa racemická alebo opticky aktívna zlúčenina všeobecného vzorca (VII), v ktorom X znamená atóm halogénu, premení na racemickú alebo opticky aktívnu zlúčeninu všeobecného vzorca (VIII), v ktorom X znamená atóm halogénu a vzniknutá racemická zlúčenina všeobecného vzorca (VIII) sa prípadne rozštiepi na svoje opticky aktívne izoméry, pričom uzavretím kruhu podľa známeho postupu sa zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) premenia na racemickú alebo opticky aktívnu zlúčeninu všeobecného vzorca (VI) a prípadne sa racemické zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) rozštiepia na svoje opticky ak-

tívne izoméry a/alebo sa premenia na svoje soli a/alebo sa racemické alebo opticky aktívne zlúčeniny uvoľnia zo svojich solí.

Výhodne sa zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) nechajú reagovať s metanolom v prítomnosti metylhydrogensulfátu. Reakcia sa môže uskutočňovať tiež pri tlaku, výhodne v rozmedzí 0,5 až 2 MPa. Najvýhodnejšie teplotné rozmedzie je medzi 50 °C a 150 °C. Metylhydrogensulfát sa pripraví v reakčnej nádobe za refluxovania metanolu a kyseliny sírovej.

Uzatvorenie kruhu pri vzniknutých zlúčeninách všeobecného vzorca (VIII) sa uskutočňuje známym postupom. Štiepením známych racemických medziproduktov všeobecného vzorca (VIII) alebo racemických zlúčenín všeobecného vzorca (VI) sa uskutočňuje známym postupom na štiepenie zlúčenín, ktorým sa získajú



opticky aktívne zlúčeniny všeobecného vzorca (VI).

Príprava východiskových zlúčenín použitých pri spôsobe podľa vynálezu je bližšie vysvetlená na príkladoch uskutočnenia. Východiskové látky uvedené na schéme 1 sú komerčne dostupné a syntéza zlúčeniny vzorca (II) je opísaná napríklad vo francúzskej patentovej prihláške č. 2608607.

Ďalšie podrobnosti vynálezu sú ilustrované ďalej uvedenými príkladmi uskutočnenia vynálezu, ktoré však nijako neobmedzujú jeho rozsah.

Príklady uskutočnenia vynálezu**Príklad 1****[2-(2-Tienyl)etylaminol(2-chlórfenyl)acetonitril**

104 g (1 mol) hydrogensiričitanu sa rozpustí v zmesi 900 ml vody s 250 ml etanolu a ku vzniknutému roztoku sa pridá 140,6 g o-chlórbenzaldehydu. Po niekoľkých minútach sa vylúči adičná zlúčenina aldehydu s hydrogensiričitanom v podobe bielych kryštálov, pričom sa teplota zvýši na 40 °C. Po 1 hodine miešania sa pridá 127,2 g (1 mol) 2-(2-tienyl)etylaminu a reakčná zmes sa potom mieša 2 hodiny pri teplote 50 °C. V priebehu tohto času sa kryštalický adukt aldehydu s hydrogensiričitanom premení na olejovitú kvapalinu. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu miestnosti, pričom sa pridá roztok 49 g (1 mol) kyanidu sodného v 100 ml vody. V priebehu tohto prídavku sa teplota reakčnej zmesi zvýši na 40 °C. Reakčná zmes sa potom mieša pri teplote 60 °C tak dlho, až reakcia prebehne úplne (1 hodinu). Olejovitá organická fáza sa potom extrahuje 400 ml 1,2-dichlóretánu, dvakrát sa premyje vodou vždy 200 ml až do úplného odstránenia kyanidu a stopy 2-(2-tienyl)etylaminu sa odstráni spracovaním 100 ml 3 % roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Dichlóretánová fáza sa vysuší bezvodým síranom sodným a odparí za zníženého tlaku. Zvyšná rýchlo kryštalizujúca olejovitá kvapalina tvorí reakčný produkt. Výťažok je 260 g (94 %), teplota topenia je v rozmedzí 40 až 41 °C. Produkt je identifikovaný elementárnou analýzou, ¹H-nukleárnou magnetickou rezonančnou analýzou a IČ spektrom.

Príklad 2**[2-(2-Tienyl)etylaminol(2-chlórfenyl)acetonitril**

9,8 g (0,2 mol) kyanidu sodného sa rozpustí v 70 ml vody a k roztoku sa pridá najskôr 32,8 g (0,2 mol) hydrochloridu 2-(2-tienyl)etylaminu a potom, v priebehu niekoľkých minút, roztok 28,2 g (0,2 mol) o-chlórbenzaldehydu v 30 ml etanolu, pričom teplota reakčnej zmesi vzrastie na 45 °C. Reakčná zmes sa potom mieša 2 hodiny pri teplote 60 °C, pričom sa ochladí na teplotu miestnosti a zriedi 50 ml vody. Vzniknutý olejovitý produkt sa extrahuje 100 ml 1,2-dichlóretánu, organická fáza sa dvakrát premyje vždy 50 ml vody do odstránenia kyanidu a stopy 2-(2-tienyl)etylaminu sa odstráni spracovaním 20 ml 3 % roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Zvyšná rýchlo kryštalizujúca olejovitá fáza tvorí reakčný produkt. Výťažok je 52 g (94 %), teplota topenia je v rozmedzí 40 až 41 °C. Identifikácia produktu je tá istá ako v príklade 1. Akosť produktu je zhodná s akosťou produktu pripraveného podľa príkladu 1.

Príklad 3**[2-(2-Tienyl)etylaminol(2-chlórfenyl)acetonitril hydrochlorid**

276,7 g (1 mol) [2-(2-tienyl)etylaminol(2-chlórfenyl)acetonitrilu, pripraveného podľa príkladu 1 alebo 2, sa rozpustí v 600 ml etanolu a k roztoku sa pridá 600 ml 10 % vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej. V priebehu niekoľkých minút sa vylúčia biele kryštály, ktoré sa po odfiltrovaní premyjú najskôr 60 ml 1 : 1 zmesi 10 % kyseliny chlorovodíkovej s etanolom, potom acetónom, pričom sa vysušia. Získa sa 305 g (97,4 %) produktu s teplotou topenia v rozmedzí 153 až 154 °C, ktorý sa identifikuje elementárnou analýzou, ¹¹I-nukleárnou magnetickou rezonančnou analýzou a IČ spektrom.

Príklad 4**[2-(2-Tienyl)etylaminol(2-chlórfenyl)acetonitril hydrobromid**

13,8 g (0,05 mol) [2-(2-tienyl)etylaminol(2-chlórfenyl)acetonitrilu, pripraveného podľa príkladu 1 alebo 2, sa roz-

pustí v 30 ml etanolu, k roztoku sa pridá 40 ml 20 % vodného roztoku kyseliny bromovodíkovej. Produkt, ktorý vykryštalizuje v priebehu niekoľkých minút, sa odfiltruje, premyje etylacetátom a vysuší. Výťažok je 14 g (78,2 %), teplota topenia je v rozmedzí 144 až 145 °C. Produkt je identifikovaný elementárnou analýzou, ¹H-nukleárnou magnetickou rezonančnou analýzou a IČ spektrom.

Príklad 5**[2-(2-Tienyl)etylaminol(2-chlórfenyl)acetamid hydrochlorid**

Do 1200 ml metylacetátu sa privedie 204 g (5,6 mol) plynného chlorovodíka pri teplote 15 až 25 °C a ku vzniknutému roztoku sa pridá 221,4 g (0,8 mol) [2-(2-tienyl)etylaminol(2-chlórfenyl)acetonitrilu vzorca (I), pripraveného podľa príkladu 1 a 48 ml (1,2 mol) metanolu. Zmes sa mieša 6 hodín pri teplote 20 až 25 °C. V priebehu reakcie sa v podobe bielych kryštálov vylúči najskôr hydrochlorid východiskového „nitrilu“ a postupne potom hydrochlorid výsledného „acetamidu“. Vzniknuté kryštály sa odfiltrujú, premyjú metylacetátom a vysušia. Výťažok je 249 g (94%), teplota topenia je v rozmedzí 231 až 232 °C. Identifikácia produktu sa uskutočňuje elementárnou analýzou, ¹H-nukleárnou magnetickou rezonančnou analýzou a IČ spektrom.

Príklad 6**[2-(2-Tienyl)etylaminol(2-chlórfenyl)acetamid**

Do 700 ml etylacetátu sa pri teplote 0 až 10 °C privedie 109,8 g (3 mol) plynného chlorovodíka a ku vzniknutému roztoku sa pridá roztok 83 g (0,3 mol) [2-(2-tienyl)etylaminol(2-chlórfenyl)acetonitrilu vzorca (I), pripraveného podľa príkladu 1 alebo 2 a 15 ml (0,37 mol) metanolu. Vzniknutá zmes sa pomaly v priebehu 20 minút zahreje na teplotu 45 až 50 °C. Potom sa pri teplote 45 až 50 °C reakčná zmes zahrieva 4 hodiny, vylúčený kryštalický produkt sa pri teplote miestnosti odfiltruje, premyje etylacetátom a vysuší. Získa sa 90,4 g (91 %) produktu s teplotou topenia 231 až 232 °C. Akosť vzniknutého produktu je zhodná s akosťou produktu pripraveného podľa príkladu 5.

Príklad 7**[2-(2-Tienyl)etylaminol(2-chlórfenyl)acetamid**

Do 170 ml vody sa vnesie 24,8 g (0,075 mol) hydrochloridu [2-(2-tienyl)etylaminol(2-chlórfenyl)acetamidu, pripraveného postupom podľa príkladu 5 alebo 6, pričom sa za mierneho chladenia pridá 30 ml 10 % roztoku hydroxidu sodného a 170 ml 1,2-dichlóretánu. Vzniknuté fázy sa od seba oddelia a vodná fáza sa dvakrát extrahuje vždy 20 ml 1,2-dichlóretánu. Spojené organické fázy sa odparia pri zníženom tlaku, čím sa získa 22 g rýchlo kryštalizujúcej olejovej kvapaliny. Surový produkt sa rekryštalizuje s 80 ml izopropylacetátu. Výťažok je 19,5 g kryštalickej bázy vzorca (VII), čo zodpovedá 88,2 %. Teplota topenia je 90 až 92 °C. Identifikácia produktu sa uskutočňuje elementárnou analýzou, ¹H-NMR analýzou a IČ spektrom.

Príklad 8**[2-(2-Tienyl)etylaminol(2-chlórfenyl)acetamid hydrobromid**

14,7 g (0,05 mol) [2-(2-tienyl)etylaminol(2-chlórfenyl)acetamidu, pripraveného postupom podľa príkladu 7, sa rozpustí v 150 ml acetónu. Ku vzniknutému roztoku sa pridajú 4 ml 60 % vodného roztoku bromovodíka a vylúčené biele kryštály sa odfiltrujú, premyjú acetónom a vysušia. Produkt sa identifikuje elementárnou analýzou, ¹H-NMR analýzou a IČ spektrom.

Príklad 9

Metyl[2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)acetát hydrochlorid

21,5 ml (0,4 mol) 100 % kyseliny sírovej sa za chladenia rozpustí v 100 ml metanolu; vzniknutý roztok sa zahrieva 0,5 hodiny pod spätným chladičom, pričom sa ochladí na teplotu miestnosti a pridá sa 33,1 g (0,1 mol) hydrochloridu [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)acetamidu, pripraveného postupom opísaným v príklade 5. Vzniknutá zmes sa potom zahrieva 10 hodín pod spätným chladičom. Potom sa oddestiluje metanol pri zníženom tlaku a k zvyšku sa pridá 150 ml 1,2-dichlóretánu a 150 ml vody. Pretrepávaním sa od seba oddelia vzniknuté dve fázy. Vodná fáza sa dvakrát extrahuje vždy 30 ml 1,2-dichlóretánu, spojené organické vrstvy sa premyjú 80 ml 5 % roztoku hydroxidu sodného a potom vodou, pričom sa vysušia bezvodým síranom sodným a odparia pri zníženom tlaku. Získa sa 28,5 g olejovitého produktu, ktorým je báza vzorca (VIII). Tento produkt sa rozpustí v 50 ml izopropylacetátu, k roztoku sa pridá 7,3 ml (0,087 mol) koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Vylúčený produkt sa odfiltruje, dvakrát premyje vždy 10 ml izopropylacetátu a vysuší. Výťažok je 28,4 g (82 %), teplota topenia je v rozmedzí 177 až 178 °C. Identifikácia produktu sa uskutočňuje elementárnou analýzou, ¹H-NMR analýzou, MS analýzou a stanovením teploty topenia.

Príklad 10

Metyl [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)acetát hydrochlorid

V 150 ml metanolu sa za chladenia rozpustí 8,5 ml (0,15 mol) 96 % kyseliny sírovej a vzniknutý roztok sa potom zahrieva 0,5 hodiny pod spätným chladičom. Po ochladení na teplotu miestnosti sa k roztoku pridá 20 g (0,0678 mol) [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)acetamid všeobecného vzorca (VII), pripraveného postupom opísaným v príklade 7 a zmes sa vnesie do uzavretého autoklávu, kde sa mieša 5 hodín pri teplote 130 °C, pričom vnútorný tlak sa zvýši na 1,3 MPa. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti (pričom tlak zostáva v rozmedzí 0,1 až 0,2 MPa), metanol sa oddestiluje pri zníženom tlaku a k zvyšku sa pridá 100 ml izopropylacetátu a 100 ml vody. Hodnota pH zmesi sa upraví na 7,5 prikvapávaním 60 ml 10 % roztoku hydroxidu sodného za chladenia a miešania, pričom sa teplota zmesi udržiava na teplote miestnosti. Vzniknuté fázy sa od seba oddelia a organická fáza sa mieša 10 minút pri teplote 40 až 50 °C so 60 ml 3 % vodného roztoku kyseliny maleínovej, pričom sa vzniknuté dve fázy opäť od seba oddelia. Po reextrahovaní vodného roztoku kyseliny maleínovej 30 ml izopropylacetátu sa organické fázy spoja, vysušia bezvodým síranom sodným a odparia na polovicu svojho objemu. Po pridaní 5 ml koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa produkt vylúči v podobe olejovitej kvapaliny, ktorá v priebehu niekoľkých minút skryštalizuje. Produkt sa ochladí na teplotu 0 až +5 °C a po 2 hodinách sa kryštály odfiltrujú, premyjú malým množstvom izopropylacetátu a vysušia. Výťažok je 19,4 g (82,5 %), teplota topenia je v rozmedzí 177 až 178 °C. Akosť produktu je zhodná s akosťou produktu v príklade 9.

Príklad 11

Metyl [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)acetát hydrobromid

Opakuje sa postup opísaný v príklade 9; vzniknutý metyl [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)acetát sa rozpustí v 50 ml izopropylacetátu a ku vzniknutému roztoku sa

pridá 8 ml 62 % vodného roztoku bromovodíka. Reakčná zmes sa potom mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. V priebehu tohto času produkt kryštalizuje. Vzniknuté kryštály sa odfiltrujú, dvakrát premyjú vždy 10 ml izopropylacetátu a vysušia sa. Výťažok je 32,5 g (83 %), teplota topenia je v rozmedzí 164 až 165 °C. Produkt sa identifikuje elementárnou analýzou, ¹H-NMR analýzou a IČ.

Príklad 12

Metyl (2-chlórfenyl)(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridín-5-yl) acetát hydrochlorid hydrát

K 28,4 g (0,082 mol) hydrochloridu metyl [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)acetátu, pripraveného postupom podľa príkladu 9 alebo 10, sa pridá 50 ml 1,2-dichlóretánu a roztok 7,5 g (0,09 mol) hydrogenuhlčitanu sodného v 100 ml vody. Zmes sa intenzívne mieša, vzniknuté fázy sa oddelia od seba, vodná fáza sa dvakrát premyje vždy 30 ml 1,2-dichlóretánu, spojené organické vrstvy sa vysušia bezvodým síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšných 25 g materiálu (acetátová báza) sa rozpustí v 90 ml kyseliny mravčej, k vzniknutému roztoku sa pridajú 4 g (0,13 mol) paraformaldehydu a zmes sa mieša 20 minút pri teplote 50 °C. Hlavný podiel kyseliny mravčej sa potom oddestiluje pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozpustí v zmesi 100 ml vody so 100 ml 1,2-dichlóretánu. Vzniknuté fázy sa od seba oddelia, vodná fáza sa opäť extrahuje 30 ml 1,2-dichlóretánu. Spojené organické fázy sa dôkladne pretrepú 100 ml 5 % roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, vzniknuté fázy sa od seba oddelia a organická fáza sa vysuší bezvodým síranom sodným a odparí do sucha pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v 45 ml acetónu a k roztoku sa za chladenia pridá 6,5 ml (0,077 mol) koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej pri teplote 5 až 10 °C. Produkt pomaly kryštalizuje. Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote 0 až 10 °C, pričom sa kryštály odfiltrujú, premyjú dvakrát vždy 10 ml acetónu a vysušia. Výťažok je 26,7 g (30,8 g predstavuje teoretickú hodnotu), teplota topenia je v rozmedzí 138 až 140 °C (údaje z literatúry: 130 až 140 °C). Produkt sa identifikuje elementárnou analýzou, ¹H-NMR analýzou, IČ spektrom a stanovením teploty topenia.

Príklad 13

Ľavotočivý [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)acetonitril hydrochlorid

10 g (0,036 mol) racemického [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)acetonitrilu (zlúčenina I) sa rozpustí v 15 ml acetónu, k roztoku sa pridá 10 g (0,043 mol) kyseliny (1R)-(-)-gáfor-10-sulfónovej a 0,5 ml (0,013 mol) kyseliny mravčej, zmes sa zahreje na teplotu 50 až 55 °C, pričom sa po 1 až 2 minútach ochladí na teplotu miestnosti. Postupne sa vylúči sol' vzniknutá z pravotočivého enantioméru východiskovej zlúčeniny a z (1R)-(-)-gáfor-10-sulfónovej kyseliny, v opticky mierne nečistej podobe. Vzniknuté kryštály sa oddelia filtráciou. K materskému lúhu sa pridá 7 ml metylacetátu obsahujúcich 10 % chlorovodíka alebo sa vnesie vypočítané množstvo suchého plynného chlorovodíka. Kryštalická zrazenina sa odfiltruje, premyje acetónom a vysuší. Výťažok je 2,5 g, $[\alpha]_D^{22} = -43^\circ$ (c = 1, metanol). Výťažok zodpovedá 43 %, vzťahnuté na obsah ľavotočivého enantioméru východiskového materiálu.

Po rekryštalizácii z etanolu: $[\alpha]_D^{22} = -48^\circ$ (c = 1, metanol), teplota topenia 151 až 152 °C (za rozkladu). Optická čistota je väčšia ako 98 % (stanovené vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou). Produkt je identifikovaný elementárnou analýzou, ¹H-NMR analýzou a IČ spektrom.

Príklad 14

Pravotočivý [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)acetoni-
tril hydrochlorid

Opakuje sa postup opísaný v predchádzajúcom príklade, ale ako štiepiaca kyselina sa použije kyselina (1S)-(+)-gáfor-10-sulfónová. Získa sa 2,5 g produktu, $[\alpha]_D^{22} = +43^\circ$ ($c = 1$, metanol), čo zodpovedá 43 %, vztiahnuté na obsah pravotočivého enantioméru vo východiskovom materiáli. Po rekryštalizácii z etanolu: $[\alpha]_D^{22} = +48^\circ$ ($c = 1$, metanol), teplota topenia v rozmedzí 151 až 152 °C (za rozkladu). Optická čistota väčšia ako 98 % (stanovená vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou).

Príklad 15

Pravotočivý [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)acetamid

11,8 g (0,037 mol) ľavotočivého hydrochloridu [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)acetoni-
tril sa suspenduje v 100 ml metylacetátu a pri teplote miestnosti sa do tejto suspenzie zavedie 9,6 g suchého plynného chlorovodíka. Potom sa pridá 3,6 g (0,113 mol) metanolu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti, až do úplného prebehnutia reakcie (6 hodín). Vylúčená kryštalická hydrochloridová soľ produktu sa potom odfiltruje, suspenduje vo vode a za miešania zneutralizuje hydrogenuhličitanom sodným. Vylúčené biele kryštály surového produktu sa odfiltrujú, vysušia a rekryštalizujú z etanolu.

Výtťažok: 5 g, $[\alpha]_D^{22} = +63^\circ$ ($c = 1$, metanol), teplota topenia v rozmedzí 122 až 124 °C. Výtťažok zodpovedá 46 % teórie. Optická čistota je 97 %.

Produkt bol identifikovaný elementárnou analýzou, IČ spektrom a ¹H-NMR analýzou.

Príklad 16

Pravotočivý [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)acetamid

38 g (0,129 mol) racemického [2-(2-tienyl)etylami-
no](2-chlórfenyl)acetamidu sa pri teplote 50 °C rozpustí v 380 ml izopropanolu obsahujúcich 0 až 0,4, výhodne 0,2 % vody a k tomuto roztoku sa pri teplote 50 °C pridá roztok 10,6 g (0,071 mol) L(+)-kyseliny vínnej v 230 ml izopropanolu obsahujúcich 0 až 0,4 %, výhodne 0,2 % vody. Vzniknutá zmes sa mieša 30 minút pri teplote 50 °C. Vylúči sa hustá biela zrazenina. K tejto zmesi sa pridá 3,4 ml (0,09 mol) kyseliny mravčej a v miešaní sa pri teplote 50 °C pokračuje počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu miestnosti, mieša sa ďalšiu hodinu a tuhá fáza sa odfiltruje. Vylúčeným materiálom je soľ vytvorená ľavotočivým enantiomérom východiskového materiálu a kyselinou L(+)-vinnou, v opticky mierne nečistej podobe. Výtťažok je 30 g, teplota topenia je po rekryštalizácii z etanolu v rozmedzí 167 až 169 °C. Materský lúh sa odparí do sucha pri zníženom tlaku. Zvyšok (29 g) sa vyberie 200 ml vody a 200 ml 1,2-dichlóretánu a za miešania sa zneutralizuje 16 g (0,19 mol) hydrogenuhličitanu sodného. Vzniknuté fázy sa od seba oddelia, vodná vrstva sa dvakrát premyje vždy 30 ml 1,2-dichlóretánu a spojené organické vrstvy sa extrahujú 50 ml vody, vysušia bezvodým síranom sodným a odparia do sucha pri zníženom tlaku. Výtťažok je 18 g. Surový produkt sa rekryštalizuje zo 70 ml etanolu, premyje malým množstvom etanolu a vysuší. Získa sa 12,6 g produktu s teplotou topenia v rozmedzí 122 až 124 °C. $[\alpha]_D^{22} = +69^\circ$ ($c = 1$, metanol). Výtťažok zodpovedá 66,3 % teórie, vztiahnuté na obsah pravotočivého enantioméru východiskovej zlúčeniny. Optická čistota v rozmedzí 99 a 100 %, zvyčajne vyššia ako 98 % (stanovené vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou). Produkt bol identifikovaný elementárnou analýzou, IČ spektrom a ¹H-NMR a-

nalýzou. Zahustením filtrátu je možné získať 4 g racemického východiskového materiálu.

Príklad 17

Pravotočivý [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)acetamid

76 g (0,257 mol) racemického [2-(2-tienyl)etylami-
no](2-chlórfenyl)acetamidu sa pri teplote 50 °C rozpustí v 1200 ml izopropanolu obsahujúceho 0,2 % vody a k tomuto roztoku sa pridá 21,2 g (0,141 mol) kyseliny L(+)-vínnej a 8,3 g (0,18 mol) kyseliny mravčej. Zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote 50 °C, pričom sa vylúči hustá biela zrazenina. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti v priebehu 1 hodiny a mieša ďalšie 2 hodiny. Vylúčená tuhá fáza sa odfiltruje.

Vylúčeným materiálom je soľ vytvorená ľavotočivým enantiomérom východiskovej zlúčeniny a kyselinou L(+)-vinnou v opticky mierne nečistej podobe. Výtťažok je 57 g, teplota topenia je v rozmedzí 167 až 169 °C po rekryštalizácii z etanolu.

Po odfiltrovaní uvedeného tuhého materiálu sa do filtrátu privedie 5,2 g (0,141 mol) plynného chlorovodíka, čím sa vylúči hydrochloridová soľ produktu. Vylúčené biele kryštály sa odfiltrujú a vysušia. Výtťažok je 41,7 g. Získaná opticky mierne nečistá soľ sa vyberie 100 ml etanolu a postupne sa na uvoľnenie voľnej bázy pridá 5,3 g (0,13 mol) hydroxidu sodného rozpusteného v 70 ml etanolu. Vzniknutý produkt obsahujúci malé množstvá chloridu sodného sa odfiltruje a premyje destilovanou vodou. Po vysušení je výtťažok 27,7 g, čo zodpovedá 73 % obsahu pravotočivého enantioméru vo východiskovej zlúčenine. Teplota topenia je v rozmedzí 122 až 124 °C, $[\alpha]_D^{22} = +69^\circ$ ($c = 1$, metanol).

Po odparení etanolického filtrátu do sucha a vybratí zvyšku vodou sa získa 9 g racemickej východiskovej zlúčeniny.

Príklad 18

Pravotočivý metyl [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)-
acetát hydrochlorid

V 40 ml metanolu sa za chladenia rozpustí 11,5 ml (0,215 mol) 100 % kyseliny sírovej. Roztok sa zahrieva pod spätným chladičom 30 minút, pričom sa po ochladení na teplotu miestnosti pridá 12,4 g (0,042 mol) pravotočivého [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórfenyl)acetamidu a zmes sa zahrieva 6 až 7 hodín pod spätným chladičom, až do úplného prebehnutia reakcie. Potom sa pri zníženom tlaku oddestiluje metanol, k zvyšku sa pridá 75 ml 1,2-dichlóretánu a 75 ml vody, zmes sa intenzívne popretrias a vzniknuté fázy sa od seba oddelia. Vodná fáza sa dvakrát extrahuje vždy 20 ml 1,2-dichlóretánu a spojené organické fázy sa extrahujú 50 ml 5 % roztoku hydroxidu sodného a potom 50 ml vody, pričom sa vysušia bezvodým síranom sodným. Vysušený materiál sa odfiltruje, premyje 1,2-dichlóretánom a vysuší. Výtťažok je 12,1 g, teplota topenia je v rozmedzí 185 až 186 °C (za rozkladu).

$[\alpha]_D^{22} = +107^\circ$. Výtťažok zodpovedá 83 % teórie. Optická čistota je zvyčajne 99 až 100 %.

Produkt bol identifikovaný elementárnou analýzou, IČ spektrom a ¹H-NMR analýzou.

Príklad 19

Pravotočivý metyl α -(2-tienyletylamino)(2-chlórfenyl)ace-
tát rozštiepením racemátu

a) 175 g hydrochloridovej soli zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII), kde X znamená atóm chlóru, rozpustí sa v zmesi 0,75 litra dichlóretánu a 0,25 litra vody a k vzniknutému roztoku sa postupne pridá 45 g hydrogenuhličitanu sodného. Po premiešaní sa organická fáza oddelí dekantá-

ciou. Zvyčajným postupom sa získa aminoester, ktorý sa potom rozpustí v 850 ml acetónu a k vzniknutému roztoku sa pridá 87 g kyseliny (+)-gáfor-10-sulfónovej. Zmes sa udržuje pri teplote miestnosti 12 hodín a vylúčená zrazenina sa odfiltruje. Tým sa získa 146,5 g gáforsulfonátu, $[\alpha]_D^{22} = +51,7^\circ$ ($c = 1$, metanol). Tento gáforsulfonát sa suspenduje v 700 ml acetónu za zahrievania pod spätným chladičom a na dosiahnutie úplného rozpustenia sa pridá 300 ml metyletylketónu. Zmes sa nechá ochladiť na teplotu miestnosti. Vylúčená zrazenina sa oddelí a pri teplote miestnosti sa k nej pridá 500 ml acetónu a 300 ml metyletylketónu. Tým sa získa 95 g (+)-gáforsulfonátu vyrábanej zlúčeniny a teplota topenia je 95°C , $[\alpha]_D^{22} = +82^\circ$ ($c = 1$, metanol).

b) 33,5 g hydrochloridovej soli zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII), kde X znamená atóm chlóru a 14,6 g kyseliny (+)-vínnej sa mieša v 500 ml izopropanolu, zahreje na teplotu 50°C a potom ponechá stáť pri teplote miestnosti. Vylúčená zrazenina sa oddelí a štyrikrát rekryštalizuje z izopropanolu. Tým sa získa (+)-vínan požadovaného pravotočivého produktu s teplotou topenia 105°C . Špecifická otáčavosť amínu je $[\alpha]_D^{22} = +99,76^\circ$ ($c = 1$, metanol).

Príklad 20

Ľavotočivý metylester kyseliny α -(2-tienyletylamino)(2-chlórphenyl)octovej rozštiepením racemátu

100 g hydrochloridu racemátu zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII), v ktorom X znamená atóm chlóru a 30 g hydrogenuhličitanu sodného sa vnesie do 500 ml dichlórmetánu a 200 ml vody. Po premiešaní sa vzniknutá organická fáza oddelí dekantáciou a rozpúšťadlo sa oddestiluje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v 800 ml acetónu a ku vzniknutému roztoku sa pridá 53,3 g kyseliny (-)-gáfor-10-sulfónovej. Reakčná zmes sa nechá 12 hodín stáť pri teplote miestnosti. Vylúčená zrazenina sa oddelí a suspenduje v 300 ml acetónu. Nerozpustná tuhá zrazenina sa nechá vykryštalizovať zo zmesi 600 ml acetónu so 160 ml metyletylketónu, čím sa získa 52,5 g (-)-gáforsulfonátu požadovaného produktu s teplotou topenia 95°C , $[\alpha]_D^{22} = -82^\circ$ ($c = 1$, metanol).

Príklad 21

Hydrochloridová soľ metylesteru kyseliny (+)-(S)-(2-chlórphenyl)-6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridín-5-yl)octovej

6 g (0,017 mol) hydrochloridu pravotočivého metyl [2-(2-tienyl)etylamino](2-chlórphenyl)acetátu sa suspenduje v 6,7 ml 38 % vodného roztoku formalínu a suspenzia sa za miešania zahreje pri teplote 60°C . Zahrievaním vzniknutý roztok sa mieša 30 minút pri tejto teplote až do úplného prebehnutia reakcie. Potom sa reakčná zmes zriedi 100 ml 1,2-dichlórétanu a 150 ml vody a po dôkladnom popretriasaní sa vzniknuté fázy od seba oddelia. Vodná fáza sa dvakrát extrahuje vždy 30 ml 1,2-dichlórétanu. Po spojení organických fáz sa tieto extrahujú 100 ml vody a vysušia bezvodným síranom sodným, pričom sa prefiltrujú a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Získa sa 6 g zvyšku, ktorý sa rozpustí v 30 ml dietyléteru a do vzniknutého roztoku sa za chladenia zavedie 0,6 g suchého plynného chlórovodíka pri teplote miestnosti. Vylúčené kryštály sa odfiltrujú, premyjú éterom a vysušia. Výťažok je 5,5 g, čo zodpovedá 90,1 % teórie, teplota topenia je v rozmedzí 130 až 132°C , $[\alpha]_D^{22} = +60^\circ$. Optická čistota: 99 % (stanovená vysokotlakovou kvapalinovou chromatografiou).

Príklad 22

a) (-)-gáforsulfónan metylesteru kyseliny (+)-(2-chlórphenyl)-(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridín-5-yl)octovej

32 g (0,0994 mol) metylesteru kyseliny (2-chlórphenyl)-(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridín-5-yl)octovej sa rozpustí v 150 ml acetónu a k vzniknutému roztoku sa pridá 9,95 g (0,0397 mol) monohydrátu ľavotočivej kyseliny 10-gáforsulfónovej. Homogénna reakčná zmes sa nechá stáť pri teplote miestnosti a po 48 hodinách sa začnú vylučovať prvé kryštály. Zmes sa potom odparí na objem 50 ml a ponechá stáť pri teplote miestnosti. Vylúčené kryštály sa odfiltrujú, premyjú acetónom a vysušia. Potom sa kryštály znovu rozpustia vo veľmi malom množstve (50 ml) horúceho acetónu a po ochladení sa odfiltrujú, premyjú acetónom a vysušia. Tým sa získa v záhlaví uvedená zlúčenina s teplotou topenia 165°C vo výťažku 88 % teórie. $[\alpha]_D^{22} = +24^\circ$ ($c = 1,68$ g/100 ml; metanol)

b) Metylester kyseliny (+)-(2-chlórphenyl)(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridín-5-yl)octovej

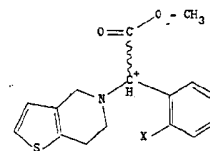
K suspenzii 200 g (-)-gáforsulfonátu metylesteru kyseliny (+)-(2-chlórphenyl)-(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridín-5-yl)octovej v 800 ml dichlórmetánu sa pridá 800 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Po premiešaní sa organická fáza oddelí dekantáciou, vysuší síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Metylester kyseliny (+)-(2-chlórphenyl)(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridín-5-yl)octovej sa získa ako roztok v 800 ml dichlórmetánu. Po miešaní sa organická fáza oddelí dekantáciou, vysuší síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Metylester kyseliny (+)-(2-chlórphenyl)(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridín-5-yl)octovej sa získa v podobe bezfarebnej olejovitej kvapaliny.

c) Hydrogensulfát metylesteru kyseliny (+)-(2-chlórphenyl)(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridín-5-yl)octovej

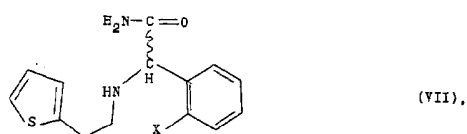
Zvyšok získaný v predchádzajúcom príklade sa rozpustí v 500 ml ľadovo chladného acetónu a k vzniknutému roztoku sa prikvapkáva 20,7 ml koncentrovanej kyseliny sírovej (93,64 % s hustotou 1,83). Vylúčená zrazenina sa odfiltruje, premyje 1000 ml acetónu a vysuší pri teplote 50°C vo vákuovej sušiarňi. Získa sa 139 g v záhlaví uvedenej zlúčeniny v podobe bielych kryštálov s teplotou topenia 184°C ; $[\alpha]_D^{22} = +55,1^\circ$ ($c = 1,891$ g/100 ml; metanol).

PATENTOVÉ NÁROKY

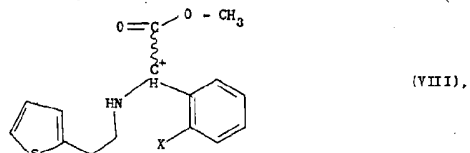
1. Spôsob prípravy farmakologicky účinných racemických alebo opticky aktívnych zlúčenín všeobecného vzorca (VI)



v ktorom X znamená atóm halogénu alebo ich soli, vyznačujúci sa tým, že sa racemická alebo opticky aktívna nová zlúčenina všeobecného vzorca (VII)



v ktorom X znamená atóm halogénu, premení na racemickú alebo opticky aktívnu zlúčeninu všeobecného vzorca (VIII)



v ktorom X znamená atóm halogénu , a prípadne sa vzniknuté racemické zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) rozštiepia na svoje opticky aktívne izoméry a potom sa uzavretím kruhu známym postupom zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) premenia na racemické alebo opticky aktívne zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) a prípadne sa racemické zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) rozštiepia na svoje optické izoméry a/alebo sa premenia na svoje soli a/alebo sa tieto racemické alebo opticky aktívne zlúčeniny uvoľnia zo svojich solí.

2. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m** , že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (VII), v ktorom X znamená atóm halogénu, premenia metanolom v prítomnosti metylhydrogensulfátu na zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII).

3. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m** , že sa uvedená premena uskutočňuje pri teplote v rozsahu 50 °C až 150 °C.

4. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m** , že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (VII), v ktorom X znamená atóm chlóru, premenia na zlúčeninu všeobecného vzorca (VIII), v ktorom X znamená atóm chlóru.

Koniec dokumentu