

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6  
B6

本案已向：

匈牙利國(地區) 申請專利，申請日期 13 05, '97 案號：P97 00885，有 無主張優先權

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

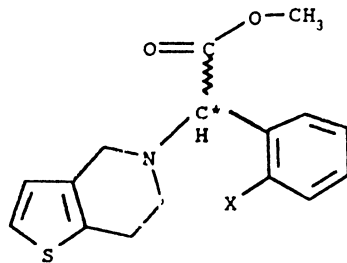
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(1)

本發明係關於通式(VI)化合物之新製法:



(VI)

其中 X 代表鹵素原子。

已知(2-鹵苯基)-(6,7-二氫-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙酸甲酯及其鹽,特別因其血小板凝聚抑制性和治血栓效果,有益於用在治療方面。此等化合物的特別有益代表例,是通式(VI)內 X 為氯原子,即右旋甲基(+)-[(S)-(2-氯苯基)-(6,7-二氫-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙酸酯硫酸氫鹽],國際上非專用名稱(INN)為可洛吡多克瑞(clopidogrel),見歐洲專利申請案公告099802號。通式(VI)化合物(其中 X 指鹵素原子)的大規模製造,早先只有透過強烈催淚性和黏膜刺激性 $\alpha$ -鹵苯基乙酸衍生物,在技術上難以處置,對健康和環境不良(歐洲專利申請案公告099802,0420706,0466569號)。此外,已知方法的產率甚低。本發明人之目的,在於取消使用上述令人不快的中間物(諸如 $\alpha$ -溴-(2-氯苯基)乙酸及其甲酯),並實質上增進通式(VI)化合物在合成中的產率。

由於按照本發明的合成,各中間物具有旋光性,在旋光性終端產品(例如可洛吡多克瑞)的製造中,從第一步

## 五、發明說明( 2 )

驟起，可公開使用旋光性化合物為中間物。此法之經濟利益是，特別能避免製成不要的異構物。

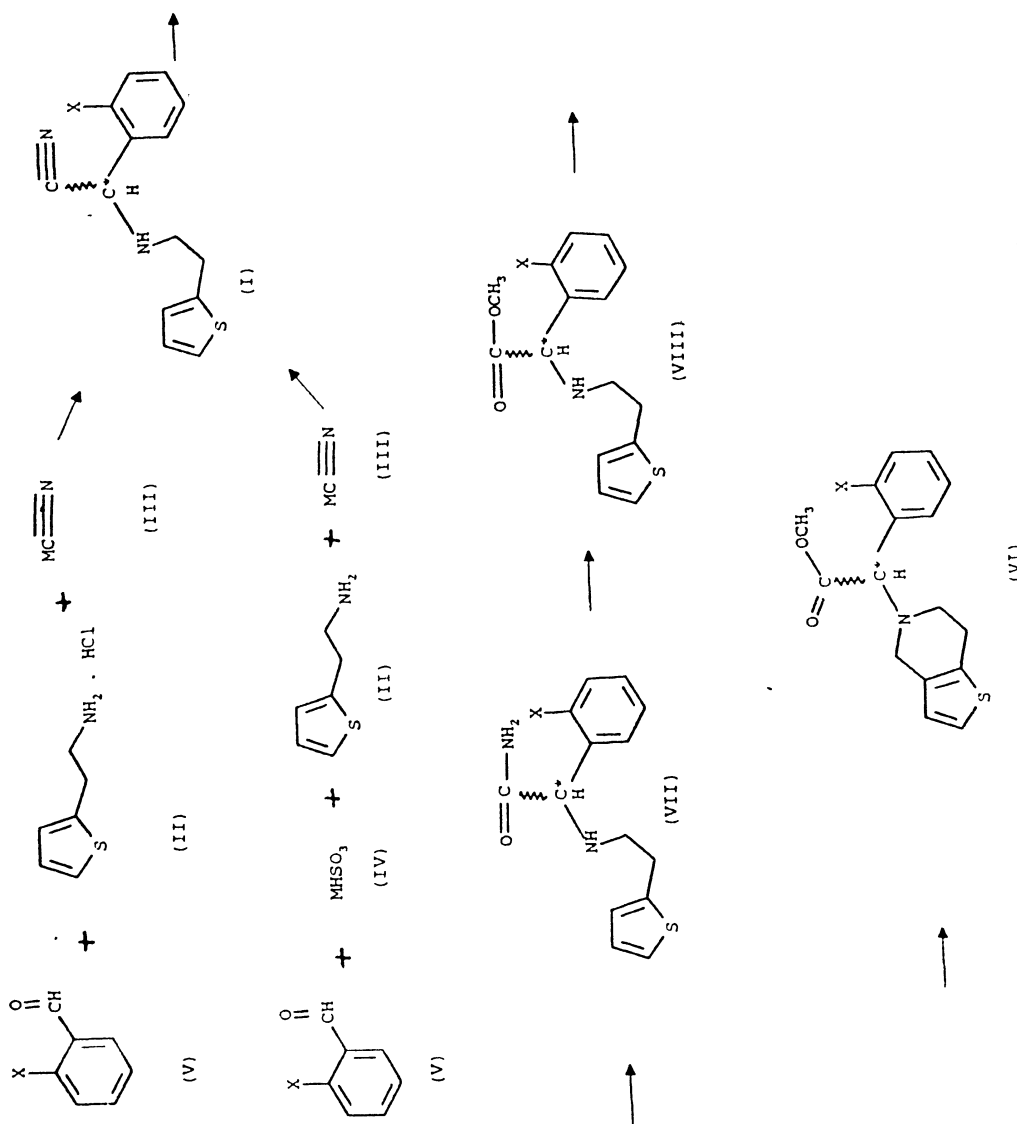
茲發現經由途程 1 所示徑路製造通式 (VI) 化合物，可避免使用令人不快的中間物，而且合成產率高很多。本發明標的即為反應途程 1 的第三段。通式 (VI) 的旋光性化合物可以通式 (VII) 的旋光性化合物，或利用通式 (VIII) 中間物的解析，或通式 (VI) 消旋性化合物解析所得旋光性中間物為原料。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ( 3 )

途程 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(4)

按照本發明，通式(VII)(其中X指鹵素原子)的消旋性或旋光性化合物，轉變成通式(VIII)(其中X指鹵素原子)的消旋性或旋光性化合物，而如有需要，將所得通式(VIII)消旋性化合物解析成旋光性異構物，再利用已知方法閉環，將通式(VIII)化合物轉變成通式(VI)的消旋性或旋光性化合物，且視需要，通式(VI)的消旋性化合物解析為光學異構物，和/或轉變為鹽，和/或由其鹽釋出消旋性或旋光性化合物。

通式(VII)的化合物宜與甲醇，在硫酸氫甲酯存在內反應。反應亦可在加壓下，更好是在5-20巴進行。最有利溫度範圍在50°C和150°C間。硫酸氫甲酯是在反應罐內，利用甲醇和硫酸回流製成。

所得通式(VIII)化合物閉環，是以已知方法進行。已知通式(VIII)消旋性中間物或通式(VI)消旋性化合物的解析是以已知解析方法進行，導致通式(VI)的旋光性化合物。

本發明所施加出發化合物之製造，以實施例證明。途程1所示出發物料可購得，式(II)化合物之合成載於例如法國專利申請案公告2608607號。

本發明進一步細節由下列實施例說明，但本發明範圍不限於實施例。

### 實施例1

#### [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙腈

取104克(1莫耳)亞硫酸氫鈉，溶於900毫升和250毫升乙醇的混合物內，於此溶液加140.6克(1莫耳)鄰

## 五、發明說明(5)

氯苯醛。幾分鐘後 醛亞硫酸氫鹽加成物以白色結晶析出，同時溫度升至 40°C。攪拌 1 小時後，於反應混合物加 127.2 克 (1 莫耳) 2-(2-噻吩基)乙胺，再在 50°C 攪拌 2 小時。此時，結晶性醛亞硫酸氫鹽轉變成油狀物。混合物冷卻至室溫，添加 100 毫升水內含 49 克 (1 莫耳) 氫化鈉的溶液。添加中，反應混合物溫度升至 40°C。混合物再在 60°C 攪拌到反應完成 (1 小時)。油狀有機相用 400 毫升 1,2-二氯乙烷萃取，用 2×200 毫升水洗到無氫化物，微量 2-(2-噻吩基)乙胺係利用 100 毫升 3% 鹽酸溶液處理除去。二氯乙烷相在無水硫酸鈉上乾燥，真空內蒸發。殘餘快速結晶油為產品。重量 260 克 (94%)，熔點 40-41°C。產品以元素分析、IR 光譜和  $^1\text{H-NMR}$  檢驗認定。

## 實施例 2

[2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙腈

取 9.8 克 (0.2 莫耳) 氫化鈉溶入 70 毫升水內，於此溶液，先加 32.8 克 (0.2 莫耳) 2-(2-噻吩基)乙胺鹽酸鹽，再於幾分鐘內，加 30 毫升乙醇內含 28.2 克 (0.2 莫耳) 鄰氯苯醛之溶液。添加時，混合物溫度升到 45°C。反應混合物再在 60°C 攪拌 2 小時，冷卻至室溫，用 50 毫升水稀釋。所得油狀生成物用 100 毫升 1,2-二氯乙烷萃取，有機相用 2×50 毫升水洗到不含氫化物，微量 2-(2-噻吩基)乙胺利用 20 毫升 3% 鹽酸溶液處理而除去。殘餘快速結晶油為產品。重量 52 克 (94%)，熔點 40-41°C。產品按實施例 1 檢定。產品品質與實施例 1 所製成產品一致。

## 五、發明說明(6)

實施例 3[2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙腈鹽酸鹽

取按照實施例 1 或 2 製成的 276.7 克 (1 莫耳) [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙腈，溶入 600 毫升乙醇內，於此溶液加 600 毫升 10% 鹽酸水溶液。幾分鐘內，白色晶體析出，收集後以 60 毫升 10% 鹽酸和乙醇 1:1 混合物，再用丙酮洗淨，並乾燥。重量 305 克 (97.4%)，熔點 153-154°C。產品以元素分析，IR 光譜和  $^1\text{H-NMR}$  檢驗認定。

實施例 4[2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙腈氫溴酸鹽

取實施例 1 或 2 製成的 13.8 克 (0.05 莫耳) [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙腈，溶入 30 毫升乙醇內，於此溶液添加 40 毫升 20% 溴化氫水溶液。收集幾分鐘內析出的產品；用乙酸乙酯洗淨，再乾燥。重量 14 克 (78.2%)，熔點 144-145°C。產品利用元素分析、IR 光譜和  $^1\text{H-NMR}$  檢驗認定。

實施例 5[2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙醯胺鹽酸鹽

於 1200 毫升乙酸甲酯內，在 15-25°C 引進 204 克 (5.6 莫耳) 氯化氫氣體，於此溶液添加按實施例 1 所製成 221.4 克 (0.8 莫耳) 式 (I) 之 [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙腈，和 48 毫升 (1.2 莫耳) 甲醇，混合物在 20-25°C 攪拌 6 小時。在反應過程中，先是原料腈的鹽酸鹽，然

## 五、發明說明(7)

後逐漸有所得醯胺的鹽酸鹽析出，形成白色晶體。利用過濾收集晶體，以乙酸甲酯洗淨，並乾燥。重量249克(94%)，熔點231-232°C。產品利用元素分析、IR光譜和<sup>1</sup>H-NMR檢驗認定。

實施例6[2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙醯胺鹽酸鹽

於700毫升乙酸乙酯內，在0-10°C引進109.8克(3莫耳)氯化氫氣體，於此溶液添加按實施例1或2所製成83克(0.3莫耳)的[2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙腈，和15毫升(0.37莫耳)甲醇，混合物在20分鐘期間內，徐徐加熱至45-50°C，反應混合物再在45-50°C攪拌4小時。在室溫濾除結晶性產品，用乙酸乙酯洗淨，並乾燥。重量90.4克(91%)，熔點231-232°C。產品品質與實施例5產品一致。

實施例7[2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙醯胺

取實施例5或6製成的24.8克(0.075莫耳)[2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙醯胺鹽酸鹽，混合170毫升水，在溫和冷卻下，加30毫升10%氫氧化鈉溶液和170毫升1,2-二氯乙烷。分相後，水相以2×20毫升1,2-二氯乙烷萃取，合併有機層在真空蒸發。剩22克快速結晶油，粗製品由80毫升乙酸異丙酯再結晶，得式(VI)的19.5克結晶相，產率88.2%，熔點90-92°C。產品利用元素分析、IR光譜和<sup>1</sup>H-NMR檢驗認定。



## 五、發明說明(8)

實施例 8[2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙醯胺氫溴酸鹽

取實施例 7 所述製成的 14.7 克 (0.05 莫耳) [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙醯胺，溶入 150 毫升丙酮內。於此溶液添加 4 毫升 60% 溴化氫水溶液，濾除析出的白色結晶，用丙酮洗淨，並乾燥。產品利用元素分析、IR 光譜和  $^1\text{H-NMR}$  檢驗認定。

實施例 9[2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙酸甲酯鹽酸鹽

取 21.5 毫升 (0.4 莫耳) 100% 硫酸，在冷卻下溶入 100 毫升甲醇內，溶液回流加熱半小時，再冷卻至室溫，於此添加實施例 5 所述製成的 33.1 克 (0.1 莫耳) [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙醯胺鹽酸鹽，混合物在回流條件下加熱 10 小時。於真空內餾除甲醇，於殘渣加 150 毫升 1,2-二氯乙烷和 150 毫升水，充分振搖，分成二相。水層以  $2 \times 30$  毫升 1,2-二氯乙烷萃取。合併有機層，用 80 毫升 5% 氫氧化鈉溶液，再用 100 毫升水洗淨，於無水硫酸鈉上乾燥，真空內蒸發。殘渣重量 28.5 克。油狀生成物為式 (VIII) 之鹼，溶入 50 毫升乙酸異丙酯內，於此加 7.3 毫升 (0.087 莫耳) 濃鹽酸溶液，混合物在室溫攪拌 1 小時。濾除析出的產品，用  $2 \times 10$  毫升乙酸異丙酯洗淨，並乾燥。重量 28.4 克 (82%)，熔點  $177-178^\circ\text{C}$  (文獻上  $175^\circ\text{C}$ )。產品利用元素分析、IR 光譜、 $^1\text{H-NMR}$  和 MS 檢驗，以及測定熔點加以認定。

## 五、發明說明(9)

實施例 10[2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙酸甲酯鹽酸鹽

在 150 毫升甲醇內，於冷卻下溶入 8.5 毫升 (0.15 莫耳) 96% 硫酸，溶液再於回流條件下加熱半小時。冷卻至室溫後，於溶液添加按實施例 7 所述製成屬於通式 (VII) 之 20 克 (0.0678 莫耳) [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙醯胺，混合物放入密閉裝置 (壓熱器) 內，在 130°C 攪拌 5 小時，同時內壓上升至 13 巴。反應混合物再冷卻至室溫 (剩餘壓力 1-2 巴)。在真空內餾除甲醇，於殘渣添加 100 毫升乙酸異丙酯和 100 毫升水，混合物 pH 藉添加 60 毫升 10% 氫氧化鈉溶液調至 7.5，在冷卻和攪拌下，保持混合物於室溫。分相後，有機相以 60 毫升 3% 馬來酸水溶液，在 40-50°C 攪拌 10 分鐘，再分成二相。馬來酸水溶液以 30 毫升乙酸異丙酯再萃取後，將有機層合併，在無水硫酸鈉上乾燥，濃縮至容量一半。添加 5 毫升濃鹽酸溶液時，產品呈油析出，於數分鐘內結晶。冷卻至 0-(+5)°C，二小時後，過濾收集晶體，以少量乙酸異丙醇洗淨，並乾燥。重量 19.4 克 (82.5%)，熔點 177-178°C，產品品質與實施例 9 所得物料一致。

實施例 11[2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙酸甲酯氫溴酸鹽

按照實施例 9 所述程序，所得 [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙酸甲酯，溶入 50 毫升乙酸異丙酯內，於此溶液加 8 毫升 62% 溴化氫水溶液，混合物在室溫攪拌 1

## 五、發明說明 ( 10 )

小時。在此期間，產品晶析。收集晶體，以 2×10 毫升乙酸異丙酯洗淨。重量 32.5 克 (83%)，熔點 164-165°C。產品利用元素分析、IR 光譜和 <sup>1</sup>H-NMR 檢驗認定。

### 實施例 12

#### (2-氯苯基)(6,7-二氯-4H-咪吩基[3,2-c]吡啶-5-基)乙酸甲酯鹽酸鹽水合物

於實施例 9 或 10 製成的 28.3 克 (0.082 莫耳)[2-(2-咪吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙酸甲酯鹽酸鹽，添加 50 毫升 1,2-二氯乙烷，以及在 100 毫升水內含 7.5 克 (0.09 莫耳) 碳酸氫鈉的溶液。混合物充分攪拌，分相，水相用 2×30 毫升 1,2-二氯乙烷洗淨，合併有機層在無水硫酸鈉上乾燥，在真空內除去溶劑，殘餘 25 克物料 (乙酸酯基質) 溶入 90 毫升甲酸內，於此溶液加 4 克 (0.13 莫耳) 仲甲醛，混合物在 50°C 攪拌 20 分鐘，大部份甲酸再在真空內餾除，將殘渣溶入 100 毫升水和 100 毫升 1,2-二氯乙烷的混合物內，分相，水相又以 30 毫升 1,2-二氯乙烷萃取，合併有機相與 100 毫升 5% 碳酸氫鈉溶液充分振搖，分相，有機相在無水硫酸鈉上乾燥，於真空內蒸發，殘渣溶入 45 毫升丙酮內，於此溶液，冷卻下，在 5-10°C 加 6.5 毫升 (0.077 莫耳) 濃鹽酸。產品徐徐晶析。混合物在 0-10°C 攪拌 1 小時，再濾除晶體，以 2×10 毫升丙酮洗淨，並乾燥。重量 26.7 克 (理論 30.8 克)。產率 86.6%，熔點 138-140°C (文獻上熔點 130-140°C)。產品利用元素分析、IR 光譜、<sup>1</sup>H-NMR 檢驗認

## 五、發明說明 ( 11 )

定。

實施例 13左旋 [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙腈鹽酸鹽

取 10 克 (0.036 莫耳) 消旋 [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙腈 (I)，溶入 15 毫升丙酮內，於此溶液添加 10 克 (0.43 莫耳) (IR)-(-)-樟腦-10-磺酸和 0.5 毫升 (0.013 莫耳) 甲酸，混合物加熱至 50-55°C，再於 1-2 分鐘後，冷卻至室溫。在出發物料的右旋對映異構體與 (IR)-(-)-樟腦-10-磺酸間形成的鹽逐漸析出，呈光學上稍受污染的形式，過濾分離晶體，於母液添加 7 毫升含 10% 氯化氫的乙酸甲酯，或引進計算量的無水氯化氫，濾除結晶性沉澱，用丙酮洗淨，並乾燥。重量 2.5 克， $[\alpha]_D^{22} = -43^\circ$  (c=1, 甲醇)。產率 43% 根據出發物料的左旋對映異構體含量算出。

由乙醇再結晶後， $[\alpha]_D^{22} = -48^\circ$  (c=1, 甲醇)，熔點 151-152°C (分解)，光學純度 >98% (利用 HPLC 檢驗測定)。

產品利用元素分析、IR 光譜、 $^1\text{H-NMR}$  檢驗認定。

實施例 14右旋 [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙腈鹽酸鹽

按照前述實施例所述程序，但解析酸使用 (S)-(+)-樟腦-10-磺酸。產品重量 2.5 克， $[\alpha]_D^{22} = +43^\circ$  (c=1, 甲醇)。產率 43%，根據出發物料的右旋對映異構體含量計算。由乙醇再結晶後， $[\alpha]_D^{22} = +48^\circ$  (c=1, 甲醇)。熔點 151-152°C (分解)，光學純度 >98% (由 HPLC 檢驗測定)。

## 五、發明說明 ( 12 )

產品利用元素分析、IR光譜和<sup>1</sup>H-NMR檢驗認定。

### 實施例 15

#### 右旋 [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙醯胺

取 11.8 克 (0.037 莫耳) 左旋 [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙腈鹽酸鹽，懸浮於 100 毫升乙酸甲酯內，於室溫引進 9.6 克無水氯化氫氣體。然後，加 3.6 克 (0.113 莫耳) 甲醇，混合物在室溫攪拌 6 小時至反應完成。濾除析出的結晶性材料，產品的鹽酸鹽，懸浮於水中，在攪拌中以碳酸氫鈉中和。濾除析出的白色結晶性粗製品，經乾燥，並由乙醇再結晶。

重量 5 克  $[\alpha]_D^{22} = +63^\circ$  (c=1, 甲醇)。熔點 122-124°C。產率 46%，光學純度 97%，產品利用元素分析、IR光譜和<sup>1</sup>H-NMR檢驗認定。

### 實施例 16

#### 右旋 [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙醯胺

取 38 克 (0.129 莫耳) 消旋 [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙醯胺，在 50°C 溶入宜含 0.2% 水的 380 毫升異丙醇內，於此溶液添加含 0-0.4%，更好是 0.2% 水的 230 毫升異丙醇內含 10.6 克 (0.071 莫耳) L(+) 酒石酸之 50°C 溶液。混合物在 50°C 攪拌 30 分鐘，形成白色稠沉澱，於此混合物加 3.4 毫升 (0.09 莫耳) 甲酸，在 50°C 繼續攪拌 1 小時。反應混合物再冷卻至室溫，又攪拌 1 小時，濾除固體相。沉澱物料為出發料的左旋對映異構體與 L(+) 酒石酸間形成之鹽，呈光學上稍受污染的形式。由乙醇再

## 五、發明說明(13)

結晶後，重量30克，熔點167-169°C。母液在真空內蒸發，殘渣(29克)溶提於200毫升水和200毫升1,2-二氯乙烷內，攪拌中以16克(0.19莫耳)碳酸氫鈉中和。分相，水相以2×30毫升1,2-二氯乙烷洗淨，合併有機層以50毫升友萃取，在無水硫酸鈉上乾燥，於真空內蒸發。重量18克，粗製品由70毫升乙醇再結晶，以少量乙醇洗淨，並乾燥。重量12.6克，熔點122-124°C， $[\alpha]_D^{25} = +69^\circ$  (c=1, 甲醇)。產率66.3%，根據出發物料的右旋對映異構體含量計算。光學純度99-100%，往往高於98% (利用HPLC測定)。

產品利用元素分析、IR光譜和 $^1\text{H-NMR}$ 檢驗認定。將濾液濃縮，可回收4克消旋性出發物料。

實施例17右旋[2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙醯胺

取76克(0.257莫耳)消旋性[2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙醯胺，在50°C溶入含0.2%水的異丙醇內，於此溶液加21.2克(0.141莫耳)L(+)酒石酸和8.3克(0.18莫耳)甲酸。混合物在50°C攪拌1小時，同時形成白色稠沉澱。再將反應混合物在1小時期間內冷卻至室溫，又攪拌2小時，濾除固體相。

析出物料為出發物料的左旋異構體與L(+)酒石酸間形成之鹽，在光學上稍受污染的形式。由乙醇再結晶後，重量57克，熔點167-169°C。前者固體物料過濾，將5.2克(0.141莫耳)鹽酸氣體引進濾液內，析出產品的鹽酸

## 五、發明說明(14)

鹽。濾出所形成白色結晶物料，並乾燥，重量41.7克。

所得光學上稍受污染的鹽溶提於100毫升乙醇內，加70毫升乙醇內溶化的5.3克(0.13莫耳)氫氧化鈉，逐漸釋出游離鹼。濾除含有若干氯化鈉的形式產品，用蒸餾水洗淨。乾燥後，重量27.7克，為出發物料右旋對映異構體含量的73%。熔點122-124°C， $[\alpha]_D^{22} = +69^\circ$  (c=1, 甲醇)。

若乙醇性濾液在真空內蒸發，殘餘物於水中溶提，可回收9克消旋性出發物料。

實施例 18右旋 [2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙酸甲酯鹽酸鹽

於冷卻下的40毫升甲醇內，溶入11.5毫升(0.215莫耳)100%硫酸，溶液在回流條件下加熱30分鐘。於冷卻至室溫後，再加12.4克(0.042莫耳)右旋[2-(2-噻吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙醯胺，混合物在回流下加熱6-7小時，直至反應結束。在真空內餾除甲醇，於殘渣加75毫升1,2-二氯乙烷和75毫升水，混合物充分搖動，並分離。水相以2×20毫升1,2-二氯乙烷萃取，合併有機相，以50毫升5%氫氧化鈉溶液，再用50毫升水萃取，在無水硫酸鈉上乾燥。濾除乾燥物料，取1.5克(0.041莫耳)無水氯化氫氣體，在冷卻下引入溶液內。濾除析出的結晶性產品，用1,2-二氯乙烷洗淨，並乾燥。重量12.1克，熔點185-186°C(分解)， $[\alpha]_D^{22} = +107^\circ$ ，產率83%，光學純度：一般99-100%。

## 五、發明說明 ( 15 )

產品利用元素分析、IR光譜和  $^1\text{H-NMR}$  檢驗認定。

### 實施例 19

右旋  $\alpha$  - (2-噻吩基乙胺基) (2-氯苯基) 乙酸甲酯透過消旋物的解析

(a) 取 175 克通式 (VII) 內 X 指氮原子時的化合物之鹽酸鹽，溶入 0.75 公升二氯甲烷和 0.25 公升水的混合物內，於此溶液逐漸添加 45 克碳酸氫鈉。混合後，傾析分離有機相，遵循通常作業程序，得氨基酯，再溶於 850 毫升丙酮內，於此溶液添加 87 克 (+)-樟腦-10-磺酸。混合物在室溫保持 12 小時，分離所得沉澱。因此，得 146.5 克樟腦磺酸酯， $[\alpha]_D^{22} = +51.7^\circ$  (c=1, 甲醇)。樟腦磺酸酯懸浮於 700 毫升丙酮內，同時在回流條件下加熱，為達成完全溶解，添加 300 毫升丁酮。容許混合物冷卻到室溫。分離所得沉澱，在室溫以 500 毫升丙酮和 300 毫升丁酮處理。因此，得預期產品的 95 克 (+) 樟腦磺酸酯，熔點  $95^\circ\text{C}$ ， $[\alpha]_D^{22} = +82^\circ$  (c=1, 甲醇)。

(b) 取 33.5 克通式 (VII) 中 X 代表氮原子時的化合物之鹽酸鹽，和 14.6 克 (+) 酒石酸，在 500 毫升異丙醇內混合，加熱至  $50^\circ\text{C}$ ，然後於室溫靜置。分離所得沉澱物，由異丙醇結晶 4 次。得所需右旋產品的 (+) 酒石酸鹽，熔點  $105^\circ\text{C}$ ，胺之旋光率  $[\alpha]_D^{25} = +99.76^\circ$  (c=1, 甲醇)。

### 實施例 20

左旋  $\alpha$  - (2-噻吩基乙胺基) (2-氯苯基) 乙酸甲酯透過消旋物的解析

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



## 五、發明說明(16)

取100克通式(VII)中X代表氯原子的化合物之消旋物鹽酸鹽，和30克碳酸氫鈉，在500毫升二氯甲烷和200毫升水內混合。攪拌後，利用傾析分離有機相，於真空內餾除溶劑。殘渣溶入800毫升丙酮內，於此溶液加53.3克(-)樟腦-10-磺酸。混合物在室溫放置12小時，分離所得沉澱，懸浮於300毫升丙酮內。不溶性固體沉澱由600毫升丙酮和160毫升丁酮的混合物結晶，得52.5克所得產品(-)-樟腦磺酸酯，熔點95°C， $[\alpha]_D^{22} = -82^\circ$  (c=1, 甲醇)。

實施例21

(+)-(S)-(二氯苯基)(6,7-二氯-4H-嘧吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙酸甲酯鹽酸鹽

取6克(0.017莫耳)右旋[2-(2-嘧吩基)乙胺基](2-氯苯基)乙酸甲酯鹽酸鹽，懸浮於6.7毫升38%甲醛水溶液，在攪拌下加熱至60°C。出發物料在60°C溶化，所得溶液在該溫度攪拌30分鐘，直至反應完成。反應混合物再以100毫升1,2-二氯乙烷和150毫升水稀釋，充分振搖後，分相。水相用2×30毫升1,2-二氯乙烷萃取，合併有機相用100毫升水萃取，在無水硫酸鈉上乾燥。經過濾，並在真空內蒸發。殘餘6克物料溶入30毫升二乙醇內，在反應混合物冷卻中，於室溫溶液內引進0.6克無水氯化氫氣體。濾除析出的結晶性物料，用乙醚洗淨並乾燥。重量5.5克，熔點130-132°C， $[\alpha]_D^{22} = +60^\circ$ ，產率90.1%。光學純度99%(利用HPLC檢驗)。

## 五、發明說明 ( 17 )

## 實施例 22

(a) (+)-(2-氯苯基)-(6,7-二氫-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙酸甲酯(-)樟腦磷酸鹽

取 32 克 (0.0994 莫耳) 的 (2-氯苯基)-(6,7-二氫-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙酸甲酯，溶於 150 毫升丙酮內，於此溶液加 9.95 克 (0.0397 莫耳) 左旋 10-樟腦磷酸單水合物。令均質反應混合物在室溫放置 48 小時，出現一些晶體。混合物利用蒸發濃縮至 50 毫升，在室溫放置 24 小時。濾除所得晶體，用丙酮洗淨並乾燥。所得晶體又溶入極少量 (50 毫升) 熱丙酮內，冷卻後，濾除晶體，用丙酮洗淨並乾燥。得標的化合物，產率 88%，熔點  $165^{\circ}\text{C}$ ， $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +24^{\circ}$  ( $c = 1.68\text{g}/100\text{ml}$ ，甲醇)。

(b) (+)-(2-氯苯基)-(6,7-二氫-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙酸甲酯

於 200 克 (+)-(2-氯苯基)-(6,7-二氫-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙酸甲酯(-)-樟腦磷酸鹽與 800 毫升二氯甲烷製成的懸浮液，添加 800 毫升碳酸氫鈉溶液。攪拌後，利用傾析分離有機相，在硫酸鈉上乾燥，於真空內除去溶劑。得 (+)-(2-氯苯基)-(6,7-二氫-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙酸甲酯，為在 800 毫升二氯甲烷內之溶液。攪拌後，傾析分離有機相，在硫酸鈉上乾燥，於真空內除去溶劑。得 (+)-(2-氯苯基)-(6,7-二氫-4H-噻吩基[3,2-c]吡啶-5-基)乙酸甲酯，呈無色油狀。

(c) (+)-(2-氯苯基)-(6,7-二氫-4H-噻吩並[3,2-c]吡啶-5-基)乙酸甲酯硫酸氫鹽

## 五、發明說明(18)

前述實施例所得殘渣溶於500毫升冰冷丙酮內，於此溶液滴加20.7毫升濃硫酸(93.64%；密度1.83)。過濾分離所得沉澱物，用1000毫升丙酮洗淨，在50℃真空烘箱內乾燥。因此，得139克標的鹽，呈白色結晶狀。熔點184℃， $[\alpha]_D^{22} = +55.1^\circ$  (c=1.891g/100ml；甲醇)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：消旋性或旋光性噻吩並〔3,2-c〕吡啶衍生物或其鹽)  
之製法

一種通式(VI)(2-鹵化苯基)-6,7-二氫-4H-噻吩並〔3,2-c〕吡啶-5-基-乙酸甲酯之製法,原料為通式(VII)之醯胺,通式(VI)化合物當中為具有治血栓效果之有價值藥物活性成份。

英文發明摘要 (發明之名稱：A Process for the Preparation of a Racemic or  
Optically Active thieno〔3,2-c〕Pyridine  
Derivative or their Salts )

A process for the preparation of (2-halogenophenyl)-6,7-dihydro-4H-thieno〔3,2-c〕pyridin-5-yl)-acetic acid methylesters of general formula (VI) starting from the acetamides of general formula (VII). There are valuable pharmaceutically active ingredients of antithrombotic effect among the compounds of general formula (VI).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫此頁各欄)

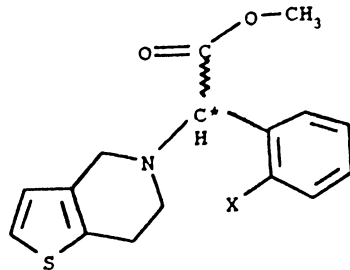
裝

訂

線

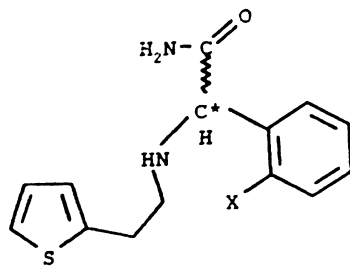
## 六、申請專利範圍

1. 一種通式(VI)所示消旋性或旋光性噻吩並〔3,2-c〕吡啶衍生物或其鹽之製法



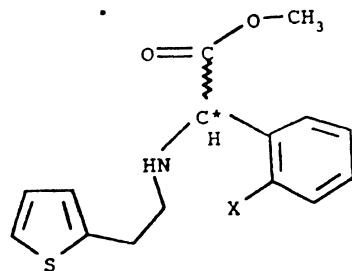
(VI)

(式中 X 為鹵素原子)，其特徵為將通式(VI)所示消旋性或旋光性化合物；



(VII)

(式中 X 為鹵素原子)，在硫酸氫甲酯存在下，以甲醇最好在溫度 50°C 至 150°C 轉化為通式(VIII)所示消旋性或旋光性化合物：



(VIII)

(式中 X 為鹵素原子)，可視需要將所得通式(VIII)之消旋性化合物解析成其旋光性異構物，再利用已知方法閉環，使通式(VIII)化合物轉化為通式(VI)消旋性或旋光性化合物，又視需要將通式(VI)消旋性異構物解

## 六、申請專利範圍

析成其光學異構物，和／或轉化為其鹽，和／或從其鹽釋出消旋性或旋光性化合物者。

2. 如申請專利範圍第1項之製法，其中通式(VII)之化合物(其中X為氯原子)，轉化成通式(VIII)之化合物(其中X為氯原子)者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

申請日期	87.6.12
案 號	87109424
類 別	C07D495/04

A4  
C4

552263

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	消旋性或旋光性噻吩並〔3,2-c〕吡啶衍生物或其鹽之製法
	英 文	A Process for the Preparation of a Racemic or Optically Active thieno〔3,2-c〕Pyridine Derivative or their Salts
二、發明 創作人	姓 名	1. 貝瑪 剛 2. 沙瑪 剛安娜·納吉 3. 莫利 文 4. 蓋安 托 5. 阿拉 伊迪
	國 籍	1.-5. 均為 匈 牙 利 國
	住、居所	1. 匈 牙 利 布 達 佩 斯 市 沐 卡 西 街 58 / 5 號 2. 匈 牙 利 厄 多 克 市 蓋 茲 街 110 號 3. 匈 牙 利 斯 柔 德 利 約 瑟 夫 A. 街 5 號 4. 匈 牙 利 布 達 佩 斯 市 波 羅 尼 吉 街 15 / B 5. 匈 牙 利 布 達 佩 斯 市 沙 帕 塔 克 街 7 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	莎諾菲合成實驗公司 (SANOFI-SYNTHELABO)
	國 籍	法 國
	住、居所 (事務所)	法 國 75374 巴 黎 瑪 必 福 路 32 / 34 號 32/34 Rue Marbeuf, 75374 Paris CEDEX 08, FRANCE
	代 表 人 姓 名	萊 特 · 勾 棟 Gordon WRIGHT

裝 訂 線