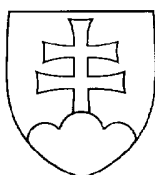


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**
 ÚRAD
 PRIEMYSELNÉHO
 VLASTNÍCTVA
 SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: 2634-92
 (22) Dátum podania: 26.08.92
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: P 41 29 062.3
 (32) Dátum priority: 02.09.91
 (33) Krajina priority: DE
 (40) Dátum zverejnenia: 10.12.97
 (45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: 10.12.97
 (86) Číslo PCT:

(11) Číslo dokumentu:

278 678(13) Druh dokumentu: **B6**(51) Int. Cl.⁶:

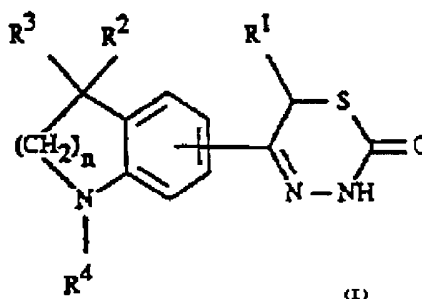
C 07D 417/04
C 07D 417/14
C 07B 57/00

(73) Majiteľ patentu: Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE;

 (72) Pôvodca vynálezu: Jonas Rochus, Dr., Darmstadt, DE;
 Ersing Peter, lab. as., Darmstadt, DE;
(54) Názov vynálezu: **Spôsob delenia enantiomérov 5-hetaryl-1,3,4-tiadiazinónov**

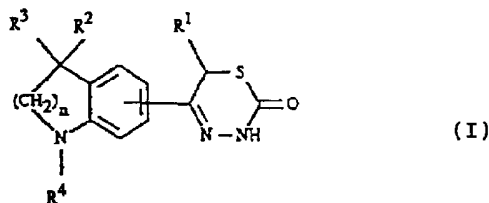
(57) Anotácia:

Spôsob delenia enantiomérov 5-hetaryl-1,3,4-tiadiazinónov všeobecného vzorca (I), kde R¹ predstavuje zvyšok všeobecného vzorca A; R² a R³ jednotlivito predstavujú vždy vodík alebo zvyšok všeobecného vzorca A; R⁴ predstavuje vodík, zvyšok všeobecného vzorca A alebo acylovú skupinu s 1 až 15 atómami uhlíka; A predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka a n predstavuje číslo 1, 2 alebo 3, kinetickým štiepením racemátu. Pritom sa racemát zlúčeniny všeobecného vzorca (I) rozpustí v inertnom rozpúšťadle alebo zmesi rozpúšťadiel, vykoná sa acylácia chirálnym chloridom kyseliny a vzniknutá diastereomérna zmes sa nechá reagovať s aminom. Tým dôjde k úplnému rozštiepeniu jedného diastereoméru a nepatrnému rozštiepeniu druhého diastereoméru za vzniku základného enantioméru. Štiepne produkty sa oddelia a zvyšný čistý diastereomér sa premení reakciou s aminom alebo alkoholom na zodpovedajúci čistý enantiomér.



Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu delenia enantiémov 5-hetaryl-1,3,4-tiadiazínov všeobecného vzorca (I),



kde

R¹ predstavuje zvyšok všeobecného vzorca A,
R² a R³ jednotlivito predstavuje vždy vodík alebo zvyšok všeobecného vzorca A,

R⁴ predstavuje vodík, zvyšok všeobecného vzorca A alebo acylovú skupinu s 1 až 15 atómami uhlíka,
A predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka a n predstavuje číslo 1, 2 alebo 3.

V celom tomto opise majú symboly R¹ až R⁴ a A význam, uvedený pri všeobecnom vzorci (I), pokiaľ to nie je výslovne uvedené iným spôsobom.

Vo všeobecných vzorcoch je alkylová skupina prednostne nerozvetvená a obsahuje výhodne 1, 2 alebo 3 atómy uhlíka. Alkylskupina prednostne predstavuje metylskupinu, ďalej potom etylskupinu alebo propylskupinu. Prednostnými alkylskupinami sú tiež izopropylskupina, butylskupina, izobutylskupina, sek.butylskupina, terc.butylskupina, n-pentylskupina a izopentylskupina.

Acylová skupina predstavuje zvyšok karboxylovej alebo sulfónovej kyseliny, prednostne alkanoylskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, najmä s 1, 2, 3, 4 alebo 5 atómami uhlíka. Konkrétnymi prednostnými skupinami sú acetyl, ďalej potom formyl, propionyl, butyryl, izobutyryl, valeryl, izovarelyl, pivaloyl (trimetylacetyl). Prednostnými acylskupinami sú ďalej prípadne substituované aroylskupiny so 7 až 15 atómami uhlíka, ktoré obsahujú najmä 1 až 3 substituenty, prednostne zvolené zo súboru zahŕňajúceho alkyl, alkoxy, alkyltio, alkylsulfonil alebo alkylsulfonil vždy s 1 až 3, prednostne 1 alebo 2 atómami uhlíka, metyléndioxy, ďalej hydroxy, fluór, chlór, bróm, jód, nitro, amino, alkylamino alebo dialkylamino, vždy s 1 až 3, prednostne 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylskupín. Ako konkrétne prednostné aroylové zvyšky je možné uviesť benzoyl, o-, m-, alebo p-toluy, o-, m- alebo p-metoxibenzoyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-dimetoxibenzoyl, 2,3,4-, 2,3,5- 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- alebo 3,4,5-trimetoxibenzoyl, o-, m-, alebo p-metyltiobenzoyl, o-, m-, alebo p-metylsulfonilbenzoyl, o-, m-, alebo p-metyl-sulfonilbenzoyl, 2,3- alebo 3,4-metyléndioxybenzoyl, 1- alebo 2-naftanoyl. Acylová skupina môže ďalej predstavovať heteroarylkarbonylovú skupinu s 2 až 10 atómami uhlíka, ako je 2 alebo 3-furoyl, 2- alebo 3-tenoyl, pikolinoyl, nikotinoyl, izonikotinoyl, ďalej potom arylalkanoyl, ako je fenylacetyl, o-, m- alebo p-metoxifenylacetyl, 2- alebo 3-fenylpropionyl, 2-, 3- alebo 4-fenylbutyryl. Ďalej môže byť acylovou skupinou tiež cykloalkylkarbonyl, ako cyklohexylkarbonyl, alkylsulfonil, ako metyl-, etyl-, propyl- alebo butylsulfonil, arylsulfonil ako benzénsulfonil, o-, m- alebo p-metoxibenzénsulfonil, 1- alebo 2-naftalénsulfonil.

Doterajší stav techniky

Tiadiazínové deriváty všeobecného vzorca (I) sú známe z EP 0 294 647 a majú vlastnosti, ktoré sú rovnako uvedené v tejto citácii.

Delenie racemátov týchto derivátov na jednotlivé enantioméry sa dosiaľ darilo len nákladným postupom vysokotlakovej kvapalinovej chromatografie.

Úlohou tohto vynálezu je vyvinúť spôsob delenia enantiémov derivátov všeobecného vzorca (I), ktorým by bolo možné sa vyhnúť nákladnému deleniu pomocou HPLC s malým presadením látok. Cieľom je tiež, aby bolo možné takým spôsobom dosiahnuť vysokú čistotu enantiémov pri uspokojivých množstvách látok.

Podstata vynálezu

Táto úloha bola podľa vynálezu vyriešená vyvinutím spôsobu delenia enantiémov 5-hetaryl-1,3,4-tiadiazínov kinetickým štiepením racemátov.

Predmetom vynálezu je spôsob enantiémov zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktorého podstata spočíva v tom, že sa racemická zlúčenina všeobecného vzorca (I) rozpustí v inertnom rozpúšťadle alebo zmesi inertných rozpúšťadiel, vykoná sa acylácia chirálnym chloridom kyseliny, vzniknutá zmes diastereomérů sa nechá reagovať s aminom alebo alkoholom, pričom dôjde k úplnému rozštiepeniu jedného diastereoméru a k nepatrnému rozštiepeniu druhého diastereoméru, čím sa dospeje k základnému enantioméru, štepne produkty sa oddelia a zvyšný čistý diastereomér sa premení reakciou s aminom alebo alkoholom na zodpovedajúci čistý enantiomér.

Spôsoby kinetického štiepenia racemátů spravidla neposkytujú enantioméry v dostatočnej čistote a je nutné ich dopĺňovať prídavnými postupmi.

Je preto prekvapujúce, že v prípade zlúčenín všeobecného vzorca (I) je možné tento spôsob s úspechom použiť a bez spolupoužitia prídavných metód dosiahnuť vo všetkých prípadoch čistotu enantioméru nad 99 %.

Ako rozpúšťadlá sú prednostne vhodné étery, ako tetrahydrofurán (THF), dioxán alebo metylterc.butyléter, uhľovodíky, ako hexán, cyklohexán, benzén, toluén, xylen alebo mezitylén, glykoldialkylétery ako je glykoldimetyl- alebo dietyléter, amidy, ako je dimetylformamid (DMF), halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chlórbenzén alebo trichlórétylén a zmesi takých rozpúšťadiel.

Osobitne vhodným rozpúšťadlom je dichlórmetán alebo tetrahydrofurán.

Ako vhodné opticky aktívne chloridy kyselín je na príklad možné uviesť chlorid tetrahydro-5-oxo-2-furán-karboxylovej kyseliny, chlorid kyseliny o-acetylmandľovej, chlorid kamfólovej kyseliny. Osobitne sa venuje prednosť chloridu bornánovej (kamfánovej) kyseliny.

Nasleduje podrobnejší opis spôsobu podľa vynálezu.

Racemická zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa rozpustí v niektorom z menovaných rozpúšťadiel alebo ich zmesi, k roztoku sa účelne pridá báza, a potom sa pridá chlorid kyseliny, ktorý je buď rozpustený v niektorom z menovaných rozpúšťadiel, alebo ktorý sa pridáva v čistom stave. Ako báza sú vhodné napríklad hydroxidy, uhličitany a alkoxidy alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, najmä však sekundárne alebo terciárne

amíny, ako je napríklad trietylamin alebo piridín. Reakčná zmes sa potom jednu hodinu až 48 hodín mieša pri teplote v rozmedzí od -20°C do teploty varu rozpúšťadla, prednostne v rozmedzí od -10 do +30 °C, potom sa zmes diastereomérov izoluje. Po štiepení zmesi diastereomérov sa táto zmes opäť rozpustí v niektorom z menovaných rozpúšťadiel, pridá sa k nej amin alebo alkohol a vzniknutá zmes sa mieša alebo jednoducho nechá stáť počas 1 až 48 hodín pri 0 až 50°C, prednostne pri 0 až 30°C.

Zmes diastereomérov je tiež možné bez použitia prídavného rozpúšťadla priamo rozpustiť vo vhodnom alkohole. Ako vhodné alkoholy je napríklad možné uviesť nižšie alkoholy s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä metanol, etanol alebo izopropylalkohol, ale tiež ich zmesi. Z vhodných aminov je okrem iného možné uviesť piperidín, pyrolidín, morfolín alebo tiež etylamin.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch rozpracovania, ktoré majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom ohľade neobmedzujú. Podobne ako v ostatných častiach textu sú všetky teploty uvádzané v stupňoch °C. Pod pojmom "obvyklé spracovanie" sa rozumie, že sa k vzniknutej zmesi, pokiaľ je to potrebné, pridá voda alebo zriedený hydroxid sodný, vykoná sa extrakcia organickým rozpúšťadlom, ako je etylacetát, chloroform alebo dichlórmetán, organická fáza sa oddelí, vysuší síranom sodným alebo síranom horečnatým, prefiltruje a odparí a získaný zvyšok sa prípadne ešte prídavne prečistí chromatografiou alebo kryštalizáciou. Čistota enantioméru sa môže stanoviť napríklad metódou HPLC alebo kalorimetricky metódou DSC (Differential Scanning Calorimetry). Skratka HPLC sa používa na označenie vysokotlakovej kvapalinovej chromatografie a skratka ee na označenie enantiomérického nadbytku (enantiomeric excess).

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Suspenzia 48 g 5-[1-(3,4-metyléndioxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl]6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ónu v 800 ml dichlórmetánu sa zmieša s 20 ml trietylaminu a vzniknutej zmesi sa pri 0°C za miešania prikvapká 26 g chloridu (-)-bornárovej kyseliny rozpusteného v 100 ml dichlórmetánu. Zmes sa 4 hodiny mieša, a potom premyje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou a roztokom hydrogénuhlíkatu sodného. Organická fáza sa oddelí a obvyklým spôsobom spracuje. Získa sa 3-[-(-)-bornanoyl]-5-(1-(3,4-metyléndioxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl)-6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ón, vo forme diastereomérovej zmesi s teplotou topenia 216 až 217°C.

Príklad 2

48 g diastereomérovej zmesi z príkladu 1 sa rozpustí v 800 ml tetrahydrofuránu, k roztoku sa pridá 3,6 ml morfolínu a nechá sa 14 hodín stáť pri 25°C. Reakčná zmes sa zahusť, pridá sa k nej vodný etylacetát a obvyklým spôsobom sa spracuje. Štiepením vzniknutý (-)-enantiomér, ktorý je znečistený malým množstvom (+)-enantioméru sa od hlavného množstva nerozštiepeného diastereoméru oddelí chromatograficky. Menšinový podiel (+)-enantioméru sa od (-)-enantioméru oddelí prekryštalizovaním z etanolu ako racemát. Po skoncentrovaní materského ľuhu a kryštalizácii sa získa (-)-5-[1-(3,4-metyléndioxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-

-chinolyl]6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ón, s teplotou topenia 180°C, $(\alpha)^{20}_D = -534,2^\circ$, ee je vyšší ako 99 % (HPLC).

Príklad 3

20 g nerozpusteného diastereoméru z príkladu 2 sa rozpustí v tetrahydrofuráne, pridajú sa 3 ml morfolínu a ďalšie spracovanie sa vykonáva podobne ako v príklade 2. Po odstránení rozpúšťadla sa zvyšok prekryštalizuje z etanolu. Získa sa (+)-5-[1-(3,4-metyléndioxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl]6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ón, s teplotou topenia 181°C, $(\alpha)^{20}_D = +541,5^\circ$, ee je vyšší ako 99 %.

Príklad 4

20 g nerozpusteného diastereomérovej zlúčeniny z príkladu 2 sa rozpustí v 400 ml metanolu a roztok sa 24 hodín varí. Po odstránení rozpúšťadla sa zvyšok nechá vykryštalizovať z etanolu. Získa sa (+)-5-[1-(3,4-metyldioxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl]6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ón, s teplotou topenia 181°C, $(\alpha)^{20}_D = +541,5^\circ$, ee je vyšší ako 99 %.

Príklad 5

Podobne ako v príklade 1 sa nechá racemická zmes 5-[1-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl]-6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ónu s teplotou topenia 177°C reagovať s chloridom (+)-bornárovej kyseliny. Získa sa 3-[(+)-bornanoyl]-5-(1-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl)-6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ón, vo forme diastereomérovej zmesi.

Príklad 6

Diastereomérová zmes z príkladu 5 sa nechá, podobne ako v príklade 2, reagovať s morfolínom. Získa sa (+)-5-[(1-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl)-6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ón, ako tiež zodpovedajúci nerozštiepený diastereomér, ktorého spracovanie je opísané v príklade 7.

Príklad 7

Nerozštiepený diastereomér z príkladu 6 sa, podobne ako v príklade 4, rozpustí v metanole a roztok sa 20 hodín varí. Rozpúšťadlo sa odstráni a zvyšok sa nechá vykryštalizovať z etanolu. Získa sa (-)-5-[(1-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl)-6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ón.

Príklad 8

Podobne ako v príklade 1 sa racemát 5-[1-(3,4,5-trimetoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl]6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ónu nechá reagovať s chloridom (+)-bornárovej kyseliny. Získa sa 3-[(+)-bornanoyl]-5-(1-(3,4,5-trimetoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl)-6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ón, vo forme diastereomérovej zmesi.

Podobne sa získa tiež 3-[(+)-bornanoyl]-5-(1-izonikotinoyl-2,3,4-tetrahydro-1H-benzazepín-7-yl)-6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ón.

Príklad 9

Diastereomérová zmes z príkladu 8 sa nechá reagovať s morfolínom podobne ako v príklade 2. Získa sa (-)-5-[1(3,4,5-trimetoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl]-6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ón, ako tiež zodpovedajúci nerozštiepený diastereomér, ktorého

ďalšie spracovanie je opísané v príklade 10.

Podobne sa získa tiež (-)-5-[1-izonikotinoyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepín-7-yl]-6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ón.

5

Príklad 10

Podobným spôsobom ako v príklade 3 sa z východiskového nerozpusteného diastereoméru z príkladu 9 získa (+)-5-[1-(3,4,5-trimetoxybenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl]6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ón, (α)²⁰_D = +476,2°.

10

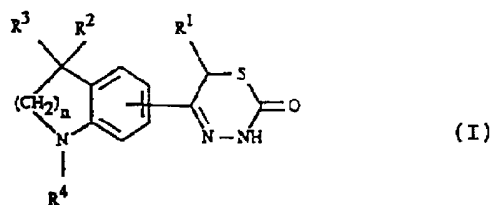
Podobne sa získa tiež (+)-5-[1-izonikotinoyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepín-7-yl]6-metyl-3,6-dihydro-2H-1,3,4-tiadiazín-2-ón, (α)²⁰_D = +478,2°.

15

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob delenia enantiomérov 5-hetaryl-1,3,4-tiadiazínónov všeobecného vzorca (I),

20



25

30

kde

R¹ predstavuje zvyšok všeobecného vzorca A,

R² a R³ jednotlivo predstavuje vždy vodík alebo zvyšok všeobecného vzorca A,

35

R⁴ predstavuje vodík, zvyšok všeobecného vzorca A alebo acylovú skupinu s 1 až 15 atómami uhlíka,

A predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka a n predstavuje číslo 1, 2 alebo 3,

40

kinetickým štiepením racemátu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa racemát zlúčeniny všeobecného vzorca (I) acyluje chloridom (-)- alebo (+)- kamfánovej kyseliny v inertnom rozpúšťadle alebo rozpúšťadlovej zmesi; vzniknutá zmes diastereomérov sa nechá reagovať so sekundárnym alebo terciárnym amínom alebo alkoholom, pričom dôjde k úplnému rozštiepeniu jedného diastereoméru a nepatrnému rozštiepeniu druhého diastereoméru na zodpovedajúce enantioméry štiepné produkty sa oddelia a zvyšný čistý diastereomér sa reakciou s amínom alebo alkoholom premení na zodpovedajúci čistý enantiomér.

45

50

Koniec dokumentu