



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **324039**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

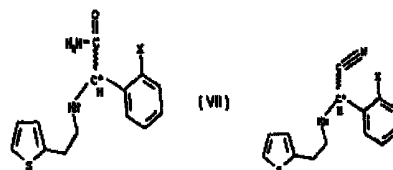
C07D 333/20 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19995532	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1998.05.11 PCT/HU98/00047
(22)	Inng.dag	1999.11.12	(85)	Videreføringsdag	1999.11.12
(24)	Løpedag	1998.05.11	(30)	Prioritet	1997.05.13, HU, 884/97
(41)	Alm.tilgj	1999.12.13			
(45)	Meddelt	2007.07.30			
(73)	Innehaver	sanofi-aventis, 174, avenue de France, 75013 PARIS, FR Mária Bakonyi, Budapest, HU Marianna Csatáriné Nagy, Erdokertes, HU Leventéné Molnár, Szodliget, HU Zoltán Makovi, Külső-Szilágyi u 112, H-1046 Budapest, HU Piroska Jobb, Szentendre, HU Tiborné Bai, Budapest, HU			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO			
(54)	Benevnelse	Nye mellomprodukter og fremgangsmåte for fremstilling derav			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 0099802 A EP 0466569 A			
(57)	Sammendrag				

En fremgangsmåte for fremstilling av 2-[(2-tienyl)etylamino](2halogenfenyl)acetamider av generell formel (VII) ut nitrilene av generell formel (I).
Forbindelsene av generell formel (VII) er verdifulle mellomprodukter.



Foreliggende oppfinnelse angår nye mellomprodukter av generell formel (VII) - hvori X betegner halogenatom - og fremgangsmåte for deres fremstilling.

5 Det er kjent at metyl-(2-halogenfenyl)-(6,7-dihydro-4H-tieno[3,2-c]pyridin-5-yl)acetater og deres salter fordelaktig kan anvendes ved behandling, først og fremst takket være deres blodplate-aggregerings-inhiberende og antitrombotiske effekt.

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

Fremstilling av forbindelser av generell formel (VI) i stor målestokk - hvori X betegner halogenatom - var tidligere mulig bare via de sterkt tåredannende og slimhinneirriterende
20 α -halogenfenyleddiksyrederivater som er vanskelige å 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 var å eliminere
25 anvendelse av de ovenfor angitte ubehagelige mellomprodukter (slik som f.eks. α -brom-(2-klorfenyl)eddiksyre og dens metylester) og vesentlig å øke utbyttet av forbindelsene av generell formel (VI) i syntesen.

Da hvert mellomprodukt i syntesen ifølge foreliggende
30 oppfinnelse er kiralt, er ved fremstilling av et optisk aktivt sluttprodukt, slik som f.eks. clopidogrel, muligheten åpen for 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.

35 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 andre seksjon av reaksjonsskjema 1.

De optisk aktive forbindelser av generell formel (VII) fremstilles enten fra de optisk aktive forbindelser av generell formel (I) ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, eller ved oppløsning av den racemiske forbindelse av generell formel (VII) til dens optiske isomerer.

Ifølge foreliggende oppfinnelse omdannes en racemisk eller optisk aktiv forbindelse av generell formel (I) - hvori betydningen av X er som definert ovenfor - eller dens salter, og om ønsket, oppløses den resulterende racemiske forbindelse av generell formel (VII) til dens optisk aktive isomerer, og om ønsket, omdannes den racemiske forbindelse eller de optisk aktive isomerer til deres salter, eller den racemiske forbindelse eller de optisk aktive isomerer frigis fra deres salter. Reaksjonen mellom forbindelsene av generell formel (I) og metanol og saltsyre utføres i et tørt, organisk løsningsmiddel. Som organisk løsningsmiddel kan alkylacetater slik som f.eks. metylacetat eller etylacetat med fordel anvendes. Reaksjonen utføres ved en temperatur mellom 0 °C og +60 °C, fortrinnsvis mellom 10 °C og 50 °C. De optisk aktive forbindelser av generell formel (VII) fremstilles enten fra de optisk aktive forbindelser av generell formel (I) ved ruten ifølge foreliggende oppfinnelse, eller ved oppløsning av den racemiske forbindelse av generell formel (VII). Som oppløsende middel kan utallige kirale syrer anvendes, og meget fordelaktig er anvendelsen av L-(+)-vinsyre i nærvær av maursyre og isopropanol.

Fremstilling av forbindelsene av generell formel (I) er vist i eksemplene i reaksjonsskjema 1. Utgangsmaterialer (III), (IV) og (V) i syntesen kan erholdes kommersielt, syntesen av forbindelsen av formel (II) er beskrevet f.eks. i fransk patentsøknad, publikasjonsnr. 2608607.

Ytterligere detaljer ved oppfinnelsen er illustrert i de etterfølgende eksempler.

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 5 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 10 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 15 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 ¹H-NMR-undersøkelse.

20 Eksempel 2

[2-(2-tienyl)etylaminol (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, deretter ble i løpet av noen 25 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 30 ble ekstrahert med 100 ml 1,2-dikloretan, 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 35 identifisert som beskrevet i eksempel 1. Kvaliteten av produktet var identisk med den til produktet fremstilt ifølge eksempel 1.

Eksempel 3[2-(2-tienyl)etylaminol (2-klorfenyl)acetonitril-hydroklorid

276,7 g (1 mol) [2-(2-tienyl)etylaminol (2-klorfenyl)acetonitril, fremstilt i henhold til eksempel 1 eller 2, ble oppløst i 600 ml etanol, og til løsningen ble det tilsatt 600 ml 10% vandig saltsyreløsning. I løpet av få minutter utfeltes hvite krystaller som ble oppsamlet, vasket med 60 ml 1:1 blanding av 10% saltsyre og etanol, deretter med aceton, og de ble deretter tørket. Vekt: 305 g (97,4%), smp.: 153-154 °C.

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-spektrum og ¹H-NMR-undersøkelse.

Eksempel 4[2-(2-tienyl)etylaminol (2-klorfenyl)acetonitril-hydrobromid

13,8 g (0,05 mol) [2-(2-tienyl)etylaminol (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 og ble deretter tørket. Vekt: 14 g (78,2%), smp.: 144-145 °C. Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-spektrum og ¹H-NMR-undersøkelse.

Eksempel 5[2-(2-tienyl)etylaminol (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)etylaminol (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 ¹H-NMR-undersøkelse.

Eksempel 6[2-(2-tienyl)etylaminol (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
 5 tilsatt 83 g (0,3 mol) av [2-(2-tienyl)etylaminol (2-klorfenyl)acetonitrilet av formel (I), fremstilt i henhold til eksempel 1 eller 2, og 15 ml (0,37 mol) metanol, og blandingen ble
 10 langsomt oppvarmet til 45-50 °C i løpet av 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.

Eksempel 7[2-(2-tienyl)etylaminol (2-klorfenyl)acetamid

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

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-spektrum og ¹H-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 oppløst i 150 ml aceton. Til løsningen ble det tilsatt 4 ml 60%
 35 vandig hydrogenbromidløsning, og de utfelte, hvite krystaller ble filtrert fra, vasket med aceton og tørket.

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-spektrum og ¹H-NMR-undersøkelse.

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
 5 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 oppvarmet under tilbakeløpsbetingelser i 10 timer. Metanol ble
 10 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, organiske lag ble vasket med 80 ml 5% natriumhydroksidløsning, deretter 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
 20 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, ¹H-NMR- og MS-undersøkelse og smeltepunktbestemmelse.
 25 else.

Eksempel 10Metyl-[2-(2-tienyl)etylaminol (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)etylaminol (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
 35 omrørt ved 130 °C i 5 timer mens det indre trykk steg til 13 bar. Reaksjonsblanding ble deretter avkjølt til romtemperatur (gjenværende trykk 1-2 bar), metanolen ble destillert fra i vakuum, og til residuet ble det tilsatt 100 ml isopropyl-

acetat 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

5 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.

10 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.: 15 177-178 °C. Kvaliteten av produktet var lik den til materialet beholdt i eksempel 9.

Eksempel 11

Metyl-[2-(2-tienyl)etylaminol(2-klorfenyl)acetat-hydrobromid

20 Prosedyren som beskrevet i eksempel 9, ble fulgt, det resulterende metyl-[2-(2-tienyl)etylaminol(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

25 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 ¹H-NMR-undersøkelse.

30 Eksempel 12

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)etylaminol(2-klorfenyl)acetat-hydroklorid, fremstilt i henhold til

35 eksempel 9 eller 10, ble det tilsatt 50 ml 1,2-dikloretan og en løsning av 7,5 g (0,09 mol) natriumhydrogenkarbonat i 100 ml vann. Blandingens 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 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 5 oppløst i en blanding av 100 ml vann og 100 ml 1,2-diklorethan, fasene ble separert, den vandige fase ble ekstrahert igjen med 30 ml 1,2-diklorethan, den kombinerte, organiske fase ble ristet godt med 100 ml 5% natriumhydrogenkarbonatløsning, fasene ble 10 separert, og den organiske fase ble tørket over vannfritt natriumsulfat og fordampet i vakuum. Residuet ble oppløst i 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 15 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: 30,8 g). Utbytte: 86,6%, smp.: 138-140 °C (litteratursmeltepunkt: 130-140 °C).

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR- 20 spektrum, ¹H-NMR-undersøkelse og smeltepunktsbestemmelse.

Eksempel 13

Venstredreie [2-(2-tienyl)etylaminol] (2-klorfenyl)acetonitril-hydroklorid

25 10 g (0,036 mol) racemisk [2-(2-tienyl)etylaminol] (2-klorfenyl)acetonitril (I) ble oppløst i 15 ml aceton, til løsningen 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 30 etter 1-2 minutter. Saltet dannet mellom den høyredreie enantiomer av utgangsmaterialet og (1R)-(-)-kamfer-10-sulfonsyre, ble således gradvis utfelt i en optisk svakt forurenset form. Krystallene ble fraskilt ved filtrering. Til modervæskene ble det tilsatt 7 ml metylacetat inneholdende 10% hydrogen- 35 klorid, eller den beregnede mengde av tørr hydrogenkloridgass ble 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: $[\alpha]^{22}_D = -48^\circ$ ($c = 1$, metanol). Smp.: 151-152 °C (dekomponering). Optisk renhet > 98% (bestemt ved HPLC-undersøkelse).

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-
5 spektrum og ^1H -NMR-undersøkelse.

Eksempel 14

Høyredreiende [2-(2-tienyl)etylaminol](2-klorfenyl)acetonitril-hydroklorid

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

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-
spektrum og ^1H -NMR-undersøkelse.

20

Eksempel 15

Høyredreiende [2-(2-tienyl)etylaminol](2-klorfenyl)acetamid

11,8 g (0,037 mol) av venstredreiende [2-(2-tienyl)-etylaminol](2-klorfenyl)acetonitril-hydroklorid ble suspendert i
25 100 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
30 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-
35 124 °C. Utbytte: 46%. Optisk renhet 97%.

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-
spektrum og ^1H -NMR-undersøkelse.

Eksempel 16Høyredreiende [2-(2-tienyl)etylaminol(2-klorfenyl)acetamid

38 g (0,129 mol) racemisk [2-(2-tienyl)etylaminol(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 en 50 °C løsning av 10,6 g (0,071 mol) L(+)-vinsyre i 230 ml isopropanol, inneholdende 0-0,4%, fortrinnsvis 0,2% vann. Blandingen 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 venstredreiende 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-diklorethan 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-diklorethan, 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, $[\alpha]_D^{22} = +69^\circ$ (c = 1, metanol). Utbytte: 66,3% beregnet på det høyredreiende enantiomerinnhold av utgangsmaterialet. Optisk renhet: 99-100%, vanligvis høyere enn 98% (bestemt ved HPLC).

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-spektrum og ^1H -NMR-undersøkelse.

Ved konsentrering av filtratet kan 4 g racemisk utgangsmateriale gjenvinnes.

Eksempel 17Høyredreiende [2-(2-tienyl)etylaminol(2-klorfenyl)acetamid

76 g (0,257 mol) racemisk [2-(2-tienyl)etylaminol(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.

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.

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

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

Det beholdte optisk svakt forurensede salt ble tatt opp i 100 ml etanol, og 5,3 g (0,13 mol) natriumhydroksid opp-
15 løst i 70 ml etanol ble tilsatt gradvis for å frigi den 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, $[\alpha]_D^{22} = +69^\circ$ (c = 1,
20 metanol).

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

25 Eksempel 18

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

I 40 ml metanol under avkjøling ble det oppløst 11,5 ml (0,215 mol) 100% svovelsyre, løsningen ble oppvarmet
30 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 inntil endt omsetning. Metanol ble destillert fra i vakuum, til residuet
35 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, organiske fase ble ekstrahert med 50 ml 5% natriumhydroksidløsning og deretter med 50 ml vann og ble tørket over vannfritt natri-

umsulfat. Det tørkede materiale ble filtrert fra, og 1,5 g (0,041 mol) tørr hydrogenkloridgass ble innført under avkjøling i løsningen. Det utfelte krystallinske produkt ble filtrert fra, ble vasket med 1,2-dikloretan og tørket. Vekt: 12,1 g, smp.: 185-186 °C (dekomponering), $[\alpha]^{22}_D = +107^\circ$. Utbytte: 83%. Optisk renhet: generelt 99-100%.

Produktet ble identifisert ved elementæranalyse, IR-spektrum og ^1H -NMR-undersøkelse.

10 Eksempel 19

Høyredreiende metyl- α -(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 oppløst 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 det tilsatt 87 g (+)-kamfer-10-sulfonsyre. Blandingen 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, $[\alpha]^{20}_D = +82^\circ$ (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. Den resulterende utfelling ble fraskilt og krystallisert fire ganger fra isopropanol. (+)-tartratet av det ønskede høyredreiende produkt ble således erholdt, smp.: 105 °C. Spesifikk rotasjon av aminet: $[\alpha]^{20}_D = +99,76^\circ$ (c = 1, metanol).

Eksempel 20Venstredreie α -(2-tienyletylamino) (2-klorfenyl)eddiksyre-metylester via oppløsning av racematet

100 g av det racemiske hydroklorid av forbindelsen av
 5 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
 10 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 blandingen av 600 ml aceton og
 160 ml metyletylketon under dannelsen av 52,5 g av (-)-
 15 kamfersulfonatet av det ønskede produkt, smp.: 95 °C, $[\alpha]^{22}_D =$
 -82 ° (c = 1, metanol).

Eksempel 21

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

6 g (0,017 mol) høyredreie 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
 25 resulterende løsning ble omrørt ved denne temperatur i 30 min-
 utter inntil fullførelse av reaksjonen. Reaksjonsblandingen ble
 deretter fortynnet med 100 ml 1,2-dikloreten og 150 ml vann, og
 etter grundig risting ble fasene separert. Den vandige fase ble
 ekstrahert med 2 x 30 ml 1,2-dikloreten, den forenede organiske
 30 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 avkjøl-
 ing av reaksjonsblandingen ble 0,6 g tørr hydrogenkloridgass
 innført i løsningen ved romtemperatur. Det utfelte, krystall-
 35 inske materiale ble filtrert fra, ble vasket med eter og
 tørket. Vekt: 5,5 g. Smp.: 130-132 °C, $[\alpha]^{22}_D = +60$ °. Utbytte:
 90,1%. Optisk renhet: 99% (ved HPLC-undersøkelse).

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. $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$ (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.

(+)-(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

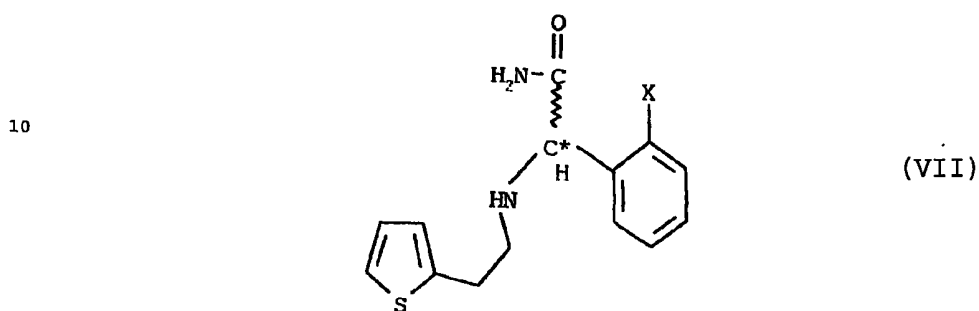
Residuet erholdt i foregående eksempel, ble oppløst i 500 ml iskalddt aceton, og til denne løsning ble det dråpevis tilsatt 20,7 ml konsentrert svovelsyre (93,64%, densitet 1,83). Det resulterende bunnfall ble fraskilt ved filtrering, ble vasket med 1 000 ml aceton og ble tørket i en vakuumovn ved 50 °C. 139 g av tittelsaltet ble således erholdt i form av

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. Forbindelser,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e h a r g e n e r e l l f o r m e l



- hvori betydningen av X er halogenatom - og deres optiske isomerer og salter.

20 2. Venstredreieende, optiske isomerer av forbindelser av generell formel (VII) - hvori betydningen av X er halogenatom - og deres salter.

3. Høyredreieende, optiske isomerer av forbindelser av
25 generell formel (VII) - hvori betydningen av X er halogenatom - og deres salter.

4. Forbindelse ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r (±)-[2-(2-tien-
30 yl)etylamino] (2-klorfenyl)acetamid og dets salter.

5. Forbindelse ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r (-)-[2-(2-tien-
yl)etylamino] (2-klorfenyl)acetamid og dets salter.

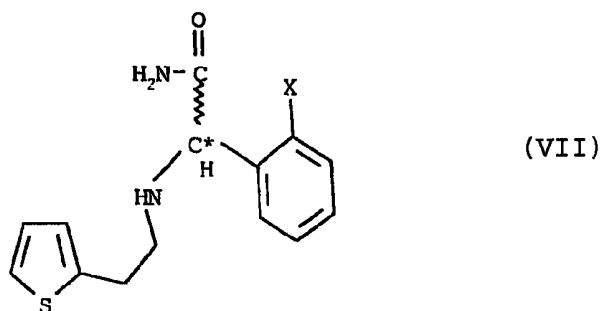
35

6. Forbindelse ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n e r (+)-[2-(2-tien-
yl)etylamino] (2-klorfenyl)acetamid og dets salter.

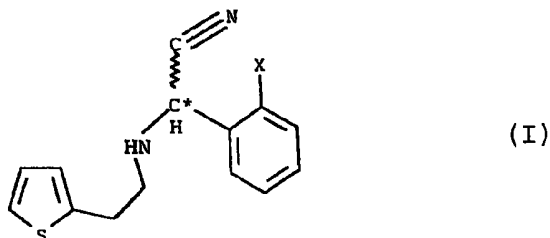
7. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at den er (+)-[2-(2-tien-
yl)etylaminol (2-klorfenyl)acetamid-hydrogenklorid.

8. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at den er (-)-[2-(2-tien-
yl)etylaminol (2-klorfenyl)acetamid-hydrogenklorid.

9. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser av
generell formel



- hvori betydningen av X er halogenatom -
karakteriseret ved at en racemisk eller optisk
aktiv forbindelse av generell formel



- hvori betydningen av X er som ovenfor definert - eller deres
salter, omdannes, og om ønsket, at den resulterende racemiske
forbindelse av generell formel (VII) oppløses til dens optiske
isomerer, og om ønsket, at den racemiske forbindelse eller dens
optiske isomerer omdannes til deres salter, eller at den racem-

iske forbindelse eller dens optiske isomerer frigis fra deres salter.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9,
5 k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen av generell formel (I) omsettes med metanol og saltsyre.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 9,
k a r a k t e r i s e r t v e d at reaksjonen utføres ved
10 en temperatur mellom 0 °C og +60 °C.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 9,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det som organisk løsningsmiddel anvendes metylacetat eller etylacetat.

15

13. Fremgangsmåte ifølge krav 9,
k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen av generell formel (I) anvendes i form av dens salt.

20 14. Fremgangsmåte ifølge krav 9,
k a r a k t e r i s e r t v e d at en racemisk forbindelse av generell formel (VII) oppløses med L-(+)-vinsyre i nærvær av maursyre og isopropanol.