



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 295 851 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 495/04
C 07 C 57/58

DEUTSCHES PATENTAMT

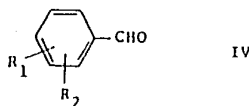
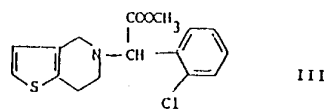
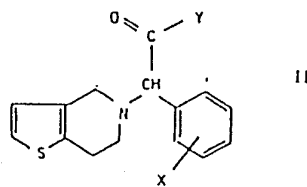
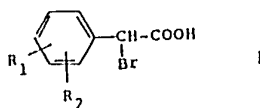
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 342 102 0	(22)	26.06.90	(44)	14.11.91
(31)	8912787	(32)	29.09.89	(33)	FR

(71) siehe (73)
(72) Bouisset, Michel; Radisson, Joël, FR
(73) SANOFI, Paris, FR
(74) Patentanwälte Wablat, Lange, Karthaus, Potsdamer Chaussee 48, W - 1000 Berlin 38, DE

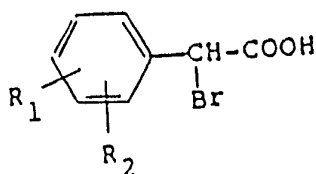
(54) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen

(55) Verfahren; Herstellung; Verbindungen;
Thienpyrinderivate; α -Brom-phenylelessigsäuren; Aldehyd;
Lösungsmittel; Synthese; Zwischenprodukte; Ester
(57) Das Herstellungsverfahren von Verbindungen der
Formel I (siehe Formelblatt), in dem R_1 und R_2 identisch
oder unterschiedlich sind und jeweils Wasserstoff oder ein
Halogen darstellen, wird erfindungsgemäß dadurch
gekennzeichnet, daß ein Aldehyd der Formel IV (siehe
Formelblatt), in der R_1 und R_2 die gleichen Signifikanzen wie
in Formel I haben, in einer Mischung aus einem
reaktionsträgen Lösungsmittel und Wasser mit CHBr_3 und
 KOH zur Reaktion gebracht wird. Die gewonnenen
Erzeugnisse sind Synthesezwischenprodukte insbesondere
für die Verbindung der Formel III (siehe Formelblatt), die
durch die Reaktion eines Esters der
 α -Brom-(chlor-2)-phenylelessigsäure auf
Tetrahydro-4,5,6,7-thien-[3,2-c]-pyridin bei Vorhandensein
von mindestens einem Basenäquivalent in einem polaren
Lösungsmittel zubereitet wird. Formeln I bis IV



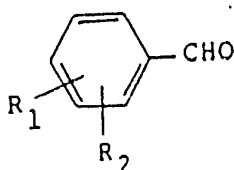
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



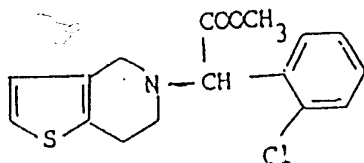
worin

R_1 und R_2 identisch oder unterschiedlich, jeweils Wasserstoff oder ein Halogen darstellen, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Aldehyd der allgemeinen Formel IV



in der R_1 und R_2 die vorgenannte Bedeutung haben, mit CHBr_3 und KOH in einer Mischung aus einem reaktionsträgen Lösungsmittel und Wasser zur Reaktion gebracht wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß $R_1 = \text{H}$ und $R_2 = \text{Cl}$ ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion bei einer Temperatur zwischen -5°C und 10°C durchgeführt wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Lösungsmittel nicht mit Wasser mischbar ist und daß die Reaktion mit einem Phasentransferkatalysator durchgeführt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Lösungsmittel Toluol oder Isopropylether ist.
6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Lösungsmittel ein mit Wasser mischbarer Ether ist.
7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III!



dadurch gekennzeichnet, daß ein Ester der α -Bromo(chloro-2)-phenylessigsäure auf Tetrahydro-4,5,6,7-thieno-[3,2-c]-pyridin bei Vorhandensein von mindestens einem Basenäquivalent in einem polaren Lösungsmittel zur Reaktion gebracht wird.

8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Base K_2CO_3 oder NaHCO_3 oder Na_2CO_3 ist.
9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die verwendete α -bromo-(chloro-2)-phenylessigsäure nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 zubereitet wird.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Zubereitungsverfahren für Thieno-[3,2-c]-pyridinderivate, darunter das Clopidogrel, und ihre Synthesewenigenprodukte, die α -Bromo-phenylessigsäuren der Formel I (siehe Formelblatt), in der R_1 und R_2 , identisch oder unterschiedlich, ein Wasserstoffatom oder ein Halogenatom darstellen. Diese Säuren sind bekannte Erzeugnisse, die, eventuell nach Veresterung, als Zwischenprodukte in der Synthese verschiedener Verbindungen, vor allem in der pharmazeutischen und agrochemischen Industrie, verwendet werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

So wird die α -Bromo-phenyllessigsäure zum Beispiel verwendet bei der Herstellung halbsynthetischer Penicilline, die im Patent DE-A-2624064 beschrieben werden, bei der Herstellung von antiulzerösen Thiazollumsalzen, beschrieben in US-A-4289697, bei der Herstellung von Metastasenbildung hemmenden Thiazolo-[2,3-b]-thiazollumsalzen, beschrieben in US-A-4327221, oder aber bei Herstellung von Thieno-[3,2-c]-pyridinderivaten der Formel II (siehe Formelblatt), beschrieben in EP-A-99802, in der Y das Hydroxyl OH oder die OR-Gruppe darstellen kann, in der R ein geradliniges oder verzweigtes niederes Alcoylradikal ist, oder in der Y eine NR₁R₂-Gruppe darstellt, in der R₁ und R₂ jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine gerade oder verzweigte niedere Alcoylgruppe sind oder in der R₁ und R₂ zusammen und mit dem Stickstoffatom, mit dem sie verbunden sind, eine Pyrrolidino-, Morpholino-, Piperidino- oder Benzyl-4-piperazinogruppe bilden und X Wasserstoff, ein Halogen oder ein niederes Alcoylradikal darstellt.

Bisher wurden die Verbindungen der Formel I entweder ausgehend von den entsprechenden Phenyllessigsäuren durch Reaktion mit N-Bromosuccinimid oder Brom oder aber ausgehend von Mandelsäure durch Reaktion mit einer mit Bromwasserstoffsäure konzentrierten wässrigen Lösung zubereitet. Die Phenyllessigsäuren selbst werden, ausgehend von Toluol, in mehreren Etappen über das Zwischenprodukt Phenylacetonitril zubereitet, während die Mandelsäuren auf der Grundlage von Benzaldehyden zubereitet werden können, auf denen entweder ein alkalisches Cyanid in einer Strecker-Reaktion zur Reaktion gebracht wird, um Mandelonitril zu erhalten, das dann in wässrigem Medium hydrolysiert wird oder auf denen Bromoform bei Vorhandensein von Kaliumcarbonat zur Reaktion gebracht wird.

Die Ausbeute dieser Zubereitungsverfahren, die die Verwendung teurer oder gefährlicher Reagenzien implizieren, ist gering, und es war wünschenswert, ein neues Verfahren zu finden, mit dem insbesondere die antiaggregierende plättchenförmige Verbindung der Formel III (siehe Formelblatt) unter ökonomisch vertretbaren Bedingungen hergestellt werden kann, deren Zubereitung bisher durch die Wirkung von Alpha-chloro-(chloro-2)-methylphenylacetat auf Tetrahydrothieno-[3,2-c]-pyridin, die einen mittleren Ertrag erbringt, bekannt ist; bei Vorversuchen hatte sich in der Tat gezeigt, daß durch den Ersatz des alpha-chlorierten Derivats durch ein reines alpha-bromiertes Derivat der Ertrag der Substitution des heterocyclischen Stickstoffs, die zur Verbindung II führt, erhöht werden könnte.

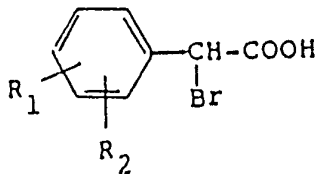
Ziel der Erfindung

Die Erfindung ermöglicht die Herstellung von Verbindungen der Formel I mit gutem Ertrag und in einer einzigen Etappe.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und III zur Verfügung zu stellen.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin R₁ und R₂ identisch oder unterschiedlich, jeweils Wasserstoff oder ein Halogen darstellen, wobei es von den entsprechenden Benzaldehyden ausgeht und handelsübliche Reagenzien einsetzt, die ohne besondere Vorkehrungen verwendet werden können.

Ein erster Aspekt der Erfindung betrifft in der Tat ein Zubereitungsverfahren für α -Bromo-phenyllessigsäuren (I), das darin besteht, ein Benzaldehyd der Formel IV (siehe Formelblatt), in der R₁ und R₂ die gleiche Signifikanz wie in Formel I haben, mit Tribromomethan und Kaliumhydroxid in Wasser und bei Vorhandensein eines dritten, reaktionsträgen Lösungsmittels zur Reaktion zu bringen.

Das Lösungsmittel kann ein mit Wasser mischbares Lösungsmittel sein, insbesondere ein Ether wie zum Beispiel Dioxan, Dimethoxy-1,2-ethan oder Dimethoxymethan; das Reaktionsmedium wird aus einer Mischung zu etwa 50 Volumenanteilen Lösungsmittel und Wasser gebildet, wobei im Laufe der Reaktion jedoch auch Wasser zugegeben werden kann, bis ein Medium erhalten wird, das 90% Wasser enthält.

Es kann auch ein nicht mit Wasser mischbares Lösungsmittel verwendet werden, zum Beispiel ein aromatischer Kohlenwasserstoff wie insbesondere das Benzen, das Toluol oder ein Ether, zum Beispiel Isopropylether. Bei diesen Lösungsmitteln muß die Reaktion mit einem Phasentransferkatalysator durchgeführt werden, zum Beispiel mit einem quartären Ammoniumsalz, insbesondere einem Tetrabutylammoniumhalogenid oder einem Benzyltrimethylammoniumhalogenid, oder aber mit einem Phosphoniumsalz.

Vorzugsweise sollten das Aldehyd und das Bromoform in annähernd gleichen Mengen zur Reaktion gebracht werden, also mit 0,8 bis 1,2 Äquivalenten CHBr₃ bei Vorhandensein von 3 bis 4 Kaliumcarbonatäquivalenten. Die KOH-Konzentration beträgt im wässrigen Medium allgemein 10 bis 50 g auf 100 ml.

Um insbesondere die Säurenbildung einzuschränken, wird die Reaktion bei einer recht niedrigen Temperatur vorgenommen, allgemein zwischen -5°C und +10°C und vorzugsweise zwischen 0°C und 5°C. Das Reaktionsmedium wird ständig gerührt, und zwar, je nach Temperatur, einige Stunden bis einige Tage lang.

Wenn die Reaktion in einem homogenen Medium durchgeführt wird, wird die wässrige Phase am Ende der Reaktion durch ein nicht mischbares Lösungsmittel wie zum Beispiel Isopropylether oder Dichlormethan ausgewaschen, um Verunreinigungen zu entfernen, bevor das Endprodukt in einem nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel nach einem klassischen Verfahren sauer gemacht und extrahiert wird. Mandelsäure, die sich bilden konnte, wird vom alpha-bromierten Derivat getrennt, indem zum Beispiel die Differenz zwischen ihren Verteilungskoeffizienten Toluol – Wasser verwendet wird.

Das Verfahren eignet sich insbesondere zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der $R_1 = H$ und $R_2 = Cl, Br$ oder F ; die Ausbeute an reinen Produkten beträgt allgemein über 50% und häufig über 70%. Es wurde dagegen festgestellt, daß nur sehr geringe Erträge entstehen, wenn der aromatische Kern durch Alkyl- oder Alkoxygruppen ersetzt wurde. Auch war es nicht möglich, Bromoform durch Chloroform zu ersetzen, um unter den gleichen Bedingungen die entsprechenden alpha-chlorierten Säuren zuzubereiten.

Ein anderer Gegenstand der Erfindung ist das Zubereitungsverfahren der Verbindung der Formel III und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze, das darin besteht, einen Ester der Alpha-bromo-(chloro-2)-phenyllessigsäure mit Tetrahydro-4,5,6,7-thieno-[3,2-c]-pyridin bei Vorhandensein von mindestens einem Basenäquivalent in einem für diesen Substitutionstyp üblichen polaren Lösungsmittel zur Reaktion zu bringen, zum Beispiel einem Alkohol wie Methanol oder Ethanol, einem Ceton wie Aceton oder Methylthylacetone, einem Ester wie Ethylacetat, einem Ether wie Tetrahydrofuran oder Isopropylether, Acetonitril oder Dimethylformamid. Als Base ist vorzugsweise ein Alkalicarbonat wie zum Beispiel K_2CO_3 , $NaHCO_3$ oder Na_2CO_3 zu verwenden. Am Ende der Reaktion werden die festen Bestandteile filtriert, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck verdampft. Dann kann das Chlorhydrat des Endproduktes durch Wirkung einer mit Chlorwasserstoffsäure konzentrierten wässrigen Lösung auf das in Ethylacetat gelöste Amin zubereitet werden.

Die bromierte Säure kann auch auf dem stickstoffhaltigen Heterocyclus zur Reaktion gebracht werden, bevor das erhaltene Produkt verestert wird, es wird jedoch vorgezogen, vorher das alpha-bromierte Ester zuzubereiten, zum Beispiel durch Wirkung von Alkohol mit einer starken Säure auf die bromierte Säure.

Soll Clopidogrel (allgemeine internationale Bezeichnung), also das rechtsdrehende Stereoisomer der Verbindung der Formel III hergestellt werden, wird dann die Rekristallisation der Salze des racemischenamins mit einer optisch aktiven Säure, wie zum Beispiel Camphorsulfosäure, vorgenommen, wie dies in EP-A-0281459 angegeben wird.

Im folgenden werden Anwendungsbeispiele der Erfindung beschrieben. Die gewonnenen Produkte sind analytisch rein, und ihre chemisch-physikalischen Eigenschaften sind mit den in der Literatur genannten identisch.

Beispiel 1

α -Bromo-(chloro-2)-phenyllessigsäure.

In einer Mischung aus 160 g Eis, 160 g Kaliumhydroxid und 100 ml Dioxan werden unter starkem Rühren und bei einer Temperatur um 0°C 100 g Chloro-2-benzaldehyd und 198 g Tribromomethan, beides gelöst in 60 ml Dioxan, eingegeben.

Nach einer Stunde wird 1 Liter Wasser dazugegeben, und das Reaktionsmedium wird bei ständigem Rühren 18 Stunden lang bei einer Temperatur zwischen 0°C und 5°C gehalten. Es wird dann dreimal mit 400 ml kaltem Isopropylether ausgewaschen. Die wässrige Phase wird durch Zusatz einer mit Chlorwasserstoffsäure konzentrierten wässrigen Lösung sauer gemacht, bevor zwei Extraktionen mit 400 ml Toluol vorgenommen werden. Das Endprodukt wird nach Trocknung und Verdampfung des Lösungsmittels von der Toluolphase abgeschieden. Nach Rekristallisation im Toluol werden 111 g Säure isoliert. Ertrag: 63% in bezug auf das Aldehyd.

Beispiele 2 bis 6

Durch gleiches Vorgehen wurden die in Tabelle I aufgeführten Verbindungen zubereitet.

Tabelle I

Beispiel	R_1	R_2	Ertrag
2	H	H	51%
3	H	Cl-4	74%
4	H	Br-2	71%
5	H	F-2	65%
6	Cl-2	Cl-4	68%

Beispiel 7

α -Bromo-(chloro-2)-phenyllessigsäure

Bei einer Temperatur unter 0°C werden einer Lösung aus 135 g KOH und 12,5 g Benzyltrimethylammoniumchlorid in 400 ml Wasser unter starkem Rühren 70,5 g Chloro-2-benzaldehyd und 127 g Tribromomethan, beide gelöst in 150 ml Isopropylether, zugegeben.

Die Mischung wird unter ständigem Rühren 26 Stunden lang bei einer Temperatur zwischen -5°C und 0°C gehalten. Dann werden 400 ml Wasser und 250 ml Isopropylether hinzugegeben, und die organische Phase wird abgeschieden. Nach dem Auswaschen der wässrigen Phase mit 300 ml Isopropylether wird diese durch Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure sauer gemacht, und das Endprodukt wird durch zwei mit 400 ml Isopropylether durchgeführten Extraktionen abgeschieden. Das organische Lösungsmittel wird dann verdampft und der Rückstand in 300 ml Toluol gelöst; die Toluolphase wird zweimal mit 60 ml Wasser ausgewaschen und dann unter Vakuum auf 60 ml konzentriert. Das Endprodukt setzt sich in diesem Medium langsam ab.

Auf diese Weise werden 58,5 g der gesuchten Säure isoliert – Ertrag 47%.

Beispiel 8

α -Bromo-(chloro-2)-phenyllessigsäure

Zu einer Lösung von 270 g Kaliumcarbonat und 34 g Tetrabutylphosphoniumbromid in 800 ml Wasser werden 141 g Chloro-2-benzaldehyd und 270 g Tribromomethan, beide gelöst in 500 ml Ethylether, zugegeben. Die Mischung wird bei ständigem Rühren 24 Stunden lang bei einer Temperatur von 0°C gehalten.

Nach Behandlung wie in Beispiel 2 werden 119 g Säure gewonnen – Ertrag 48%.

Beispiel 9

α -Bromo-(chloro-2)-phenyllessigsäure

In eine Mischung aus 131 ml Wasser, 114 g Kaliumcarbonat (Titer 86%) und 50 ml Dimethoxy-1,2-ethan wird unter starkem Rühren und bei einer Temperatur von etwa -5°C eine Lösung aus 70,3 g Chloro-2-benzaldehyd und 139 g Tribromomethan in 50 ml Dimethoxy-1,2-ethan eingegeben. Nach drei Stunden bei etwa -5°C werden dem Reaktionsmedium 500 ml Wasser einer Temperatur unter oder gleich 0°C zugegeben, dann wird die Temperatur auf +10°C erhöht und 10 Stunden lang aufrechterhalten. Die Reaktionsmischung wird anschließend viermal durch 95 ml Dichlormethan extrahiert. Die verbleibende wässrige Phase wird dann durch Zugabe von konzentrierter Chlorwasserstoffsäure sauer gemacht und darauf durch zweimal 100 ml Isopropylether extrahiert. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels und Rekristallisation in Toluol werden 84,6 g der erwarteten reinen Säure gewonnen – Ertrag 67%.

Ausgehend von der toluolhaltigen Lösung, die noch 14,5 g Säure enthält, kann eine zweite Menge isoliert werden.

Beispiel 10

α -[Tetrahydro-4,5,6,7-thieno-[3,2-c]-pyridyl-5]-(chloro-2)-methylphenylacetat.

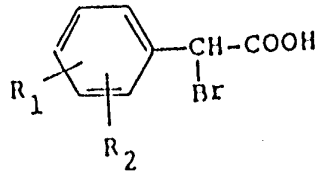
a) 55 g α -Bromo-(chloro-2)-phenyllessigsäure, gewonnen in Beispiel 1, werden in 200 ml Methanol gelöst; danach werden 30 g konzentrierter Schwefelsäure zugegeben, und das Medium wird auf seine Rückflusstemperatur gebracht, welche vier Stunden lang aufrechterhalten wird.

Anschließend wird unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt, und auf den Rückstand werden 100 ml Isopropylether und 100 ml Wasser aufgegossen; nach Neutralisierung wird die etherhaltige Phase getrocknet und konzentriert, und der Methylester wird unter vermindertem Druck destilliert, um 53,5 g Produkt zu ergeben, das als solches in der folgenden Etappe eingesetzt wird.

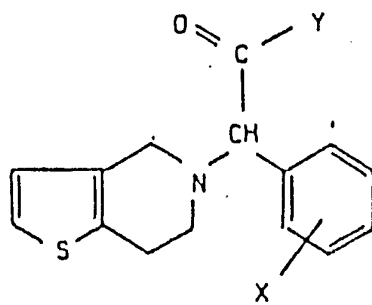
b) 7 g reines (Tetrahydro-4,5,6,7-thieno-[3,2-c]-pyridin und 13,5 g α -Bromo-chloro-2)methylphenylacetat werden mit 6 g Natriumbicarbonat in 80 ml Methanol eingegeben. Das Medium wird 6 Stunden lang unter ständigem Rühren auf 80°C gehalten, dann werden die festen Bestandteile durch Filtrieren abgeschieden, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck verdampft.

Auf den Rückstand werden anschließend 120 ml Ethylacetat und 60 ml Wasser aufgegossen. Die organische Phase wird dekantiert, mit Wasser ausgewaschen und dann auf etwa -10°C gekühlt. Ihr wird dann eine Mischung aus 20 g Eis und 10 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure zugegeben. Der sich bildende Niederschlag wird durch Filtrieren isoliert und getrocknet, um 15,8 g Chlorhydrat des gesuchten Produktes zu ergeben, das bei 130°C schmilzt.

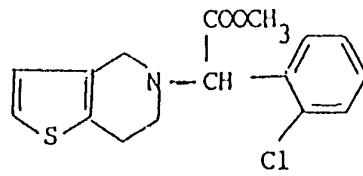
FORMELBLATT



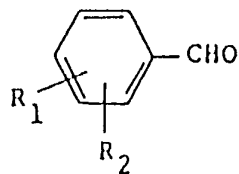
I



II



III



IV