

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1994 - 1926

(22) Přihlášeno: 09.04.1993

(30) Právo přednosti:
13.04.1992 JP 1992/1197040

(40) Zveřejněno: 15.12.1993
(Věstník č. 12/1993)

(47) Uděleno: 22.11.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.01.2002
(Věstník č. 1/2002)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 D 333/58

(73) Majitel patentu:

TOYAMA CHEMICAL CO., LTD., Tokyo, JP;

(72) Původce vynálezu:

Nakano Joji, Toyama-shi, JP;
Taya Nobushisa, Shinminato-shi, JP;
Momono Kaishu, Shinminato-shi, JP;
Chaki Hisaaki, Toyama-ken, JP;
Yamafuji Tetsuo, Toyama-ken, JP;

(74) Zástupce:

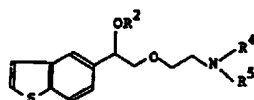
Hořejš Milan JUDr. ing., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název vynálezu:

**Způsob výroby opticky aktivních
benzo[b]thiofen-5-ylderivátů**

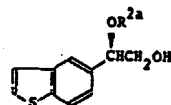
(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu výroby opticky aktivních forem benzo[b]thiofen-5-ylderivátů obecného vzorce 6a nebo 6b a jejich solí, kde R² představuje atom vodíku nebo chránicí skupinu hydroxylové skupiny a R⁴ a R⁵, které jsou stejné nebo různé, představují alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, reakcí sloučeniny obecného vzorce 4a nebo 4b, kde R^{2a} představuje chránicí skupinu hydroxyskupiny, se sloučeninou obecného vzorce 5 nebo její solí, kde R⁴ a R⁵ mají výše uvedený význam a X představuje atom halogenu, alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylsulfonyloxyskupinu, za přítomnosti deacidifikačního činidla a potom se popřípadě odštěpí chránicí skupina hydroxylové skupiny. Sloučeniny obecného vzorce 6a a 6b zlepšují mozkovou funkci.

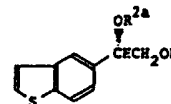


(6a) OR² = OR²

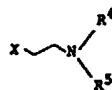
(6b) OR² = OR²



(4a)



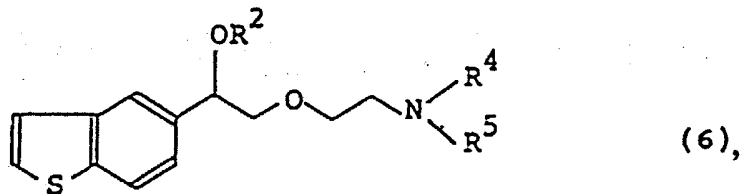
(4b)



(5)

Způsob výroby opticky aktivních benzo[b]thiofen-5-ylderivátů**Oblast techniky**

Vynález se týká výroby opticky aktivních benzo[b]thiofen-5-ylderivátů obecného vzorce 6 nebo jejich solí

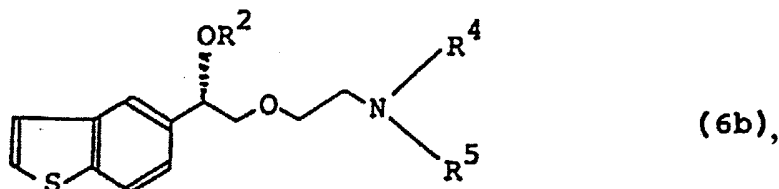
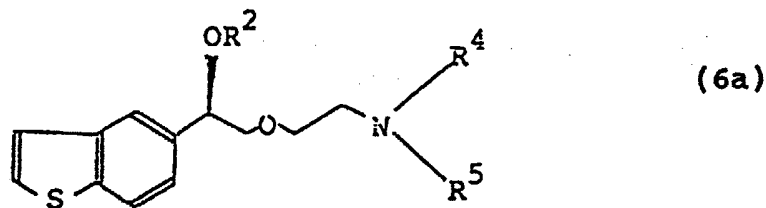


kde

R^2 představuje atom vodíku nebo chránicí skupinu hydroxyskupiny a R^4 a R^5 , které jsou stejné nebo různé, představují nižší alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, které jsou užitečné jako činidla zlepšující funkci mozku.

10 Dosavadní stav techniky

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce 6 nebo jejich solí, což jsou látky, které jsou užitečné při zlepšování mozkové funkce, je zveřejněn v japonské patentové přihlášce Kokai (zveřejněné) č. 4-95 070. Opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce 6a a 6b a jejich soli



15

kde R^2 , R^4 a R^5 mají výše definovaný význam, je možno tímto konvenčním způsobem štěpení získat ze sloučeniny obecného vzorce 6 pouze ve výtěžku přibližně 30 až 40 %. Kromě toho, tento způsob vyžaduje používání nákladných optických štěpicích činidel.

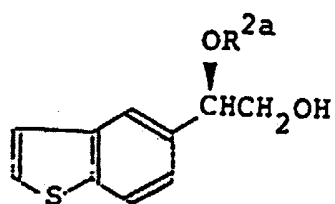
20

Za těchto podmínek zaměřili původci velké úsilí na vyvinutí způsobu výroby sloučenin obecného vzorce 6 nebo jejich solí a zejména příslušných opticky aktivních sloučenin, který by byl laciný, poskytoval by vysoké výtěžky a bylo by možno jej provádět v průmyslovém měřítku.

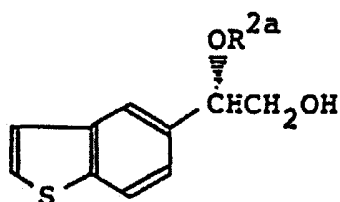
Podstata vynálezu

Výsledkem tohoto úsilí bylo nalezení výrobního postupu, který probíhá přes benzo[b]thiofen-5-ylderiváty obecného vzorce 4a nebo 4b

(4a)



(4b),



kde R^{2a} představuje chránicí skupinu hydroxyskupiny.

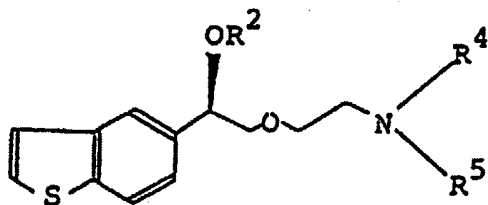
Tento způsob je velmi užitečný.

5 Předmětem vynálezu je nový způsob výroby opticky aktivních sloučenin obecného vzorce 6a nebo 6b a jejich solí, při němž se tyto sloučeniny nebo jejich soli získávají ve vysokém výtěžku a vysoké čistotě.

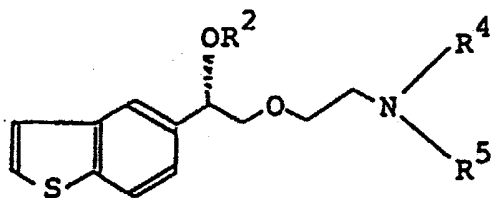
Další předměty vynálezu a výhody, které vynález přináší jsou zřejmé z dalšího popisu.

Podle jednoho aspektu je tedy předmětem vynálezu způsob výroby opticky aktivních benzo[b]-thiofen-5-ylderivátů obecného vzorce 6a nebo 6b nebo jejich solí

(6a)

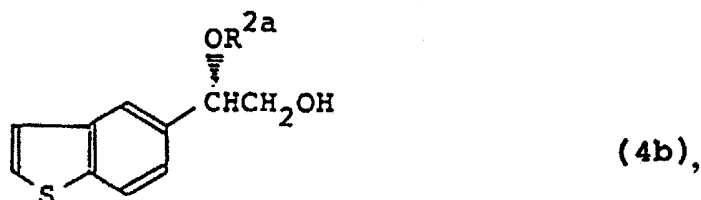
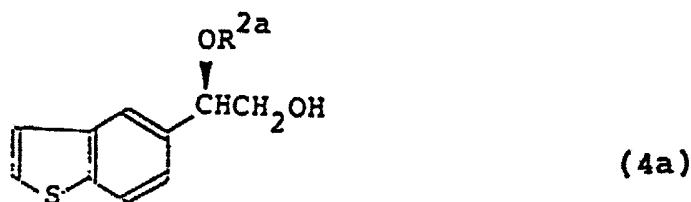


(6b),



10

kde R^2 , R^4 a R^5 mají výše uvedený význam, jehož podstata spočívá v tom, že se opticky aktivní sloučenina obecného vzorce 4a nebo 4b



kde R^{2a} má výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce 5 nebo její soli



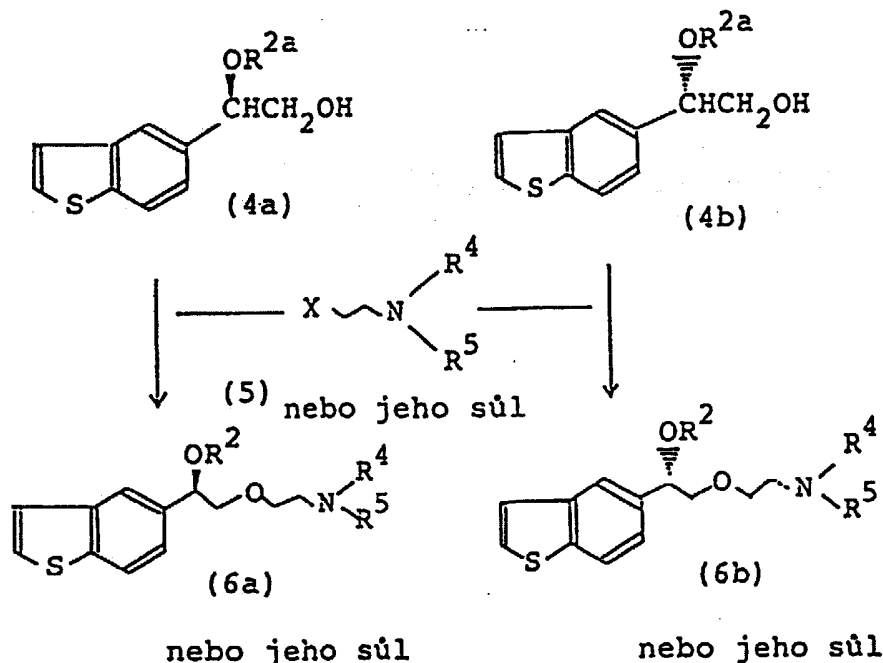
- 5 kde R^4 a R^5 mají výše uvedený význam a X představuje atom halogenu, alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylsulfonyloxyskupinu, za přítomnosti deacidifikačního činidla a potom se popřípadě odštěpí chránicí skupina hydroxylové skupiny.

Pokud není uvedeno jinak, rozumí se v tomto popisu pod označením „atom halogenu“ atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu; pod označením „nižší alkylskupina“ alkylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, například methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.butyl, pentyl nebo hexyl; pod označením „nižší alkylsulfonyloxyskupina“ alkylsulfonylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku; a pod označením „arylsulfonyloxyskupina“ fenylsulfonyloxyskupina nebo naftylsulfonyloxyskupina.

15 Chránicí skupiny hydroxylové skupiny v definici symbolu R^2 a chránicí skupiny karboxylové skupiny v definici symbolu R^3 zahrnují konvenční chránicí skupiny hydroxylové skupiny a karboxylové skupiny. Jako specifické příklady takových skupin je možno uvést chránicí skupiny popsané v publikaci „Protective Groups in Organic Synthesis“, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc. (1981) a v japonské patentové přihlášce Kokoku č. 60-52 755 apod.

20 Ještě konkrétněji je možno uvést jako příklady chránících skupin hydroxylové skupiny, substituované methylskupiny, jako je methoxymethyl, terc.butoxymethyl, 2-methoxyethoxymethyl, 2,2,2-trichlorethoxymethyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 4-methoxytetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl apod.; substituované ethylskupiny, jako je 1-ethoxyethyl, 1-methyl-1-methoxyethyl, 2,2,2-trichlorethyl, terc.butyl, allyl, cinnamyl, p-chlorfenyl apod.; substituované benzylskupiny, jako je p-methoxybenzyl, difenylmethyl apod.; silylskupiny, jako je trimethylsilyl, terc.butyldimethylsilyl, terc. butyldifenylsilyl, methylterc.butylsilyl apod. atd. 25 Jako konkrétní příklady chránících skupin karboxylové skupiny je pak možno uvést alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, které jsou popřípadě substituovány atomy halogenu, jako je methyl, ethyl, propyl, terc.butyl, 2-chlorethyl, 2,2,2-trichlorethyl apod.; aralkylskupiny, jako je benzyl, difenylmethyl, trifenylmethyl apod.; allylskupinu; cinnamylskupinu; silylskupiny, jako je trimethylsilyl, 30 terc.butyldimethylsilyl, fenylsilyl apod.; fenacylskupinu; nižší alkylthio-nižší alkylskupiny, jako je methylthiomethyl, 2-methylthioethyl apod.; 4-piperonylskupinu atd.

Způsob podle vynálezu a způsob výroby meziprojektu je ilustrován v následujícím reakčním schématu.



Ve výše uvedených vzorcích mají R^2 , R^{2a} , R^4 , R^5 a X shora uvedený význam.

- 5 Soli sloučenin obecného vzorce 6a a 6b zahrnují soli s minerálními kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná apod.; soli s karboxylovými kyselinami, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina aspartová apod.; soli se sulfonovými kyselinami, jako je kyselina methansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina naftalensulfonová apod.; atd.

Soli sloučenin obecného vzorce 5 zahrnují soli s minerálními kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná apod.

Odštěpitelné skupiny zahrnují například atomy halogenu, nižší alkylsulfonyloxyskupiny a arylsulfonyloxyskupiny.

- 15 Výrobní postup podle vynálezu je podrobněji popsán dále v pořadí stupňů, které jsou znázorněny ve výše uvedeném schématu.

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce 6a nebo 6b

- Sloučeniny obecného vzorce 6a nebo 6b nebo jejich soli je možno připravovat reakcí sloučenin obecného vzorce 4a nebo 4b se sloučeninou obecného vzorce 5 nebo její soli, za přítomnosti deacidifikačního činidla, načež se popřípadě odštěpí chránicí skupina hydroxyskupiny.

- Sloučeniny obecného vzorce 6a nebo 6b je možno konkrétně připravovat například způsobem popsaným v Tetrahedron Letters, sv. 38, str. 3 251 až 3 254 (1975) a Shin Jikken Kagaku Kouza, sv. 14, (I), vyd. Chemical Society of Japan, str. 567 až 611 (1977), publ. Maruzen. Jako deacidifikačního činidla se například může použít natriumhydridu, hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, terc.butoxidu draselného apod. Jako rozpouštědla, kterých je možno používat při výše uvedené reakci, je možno uvést aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylen apod.; ethery, jako je tetrahydrofuran, dioxan, diethylenglykoldimethylether apod.; amidy, jako je dimethylformamid, N-methylpyrrolidon apod.; halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlo-

rid, dichlorethan apod.; sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid apod. atd. Těchto rozpouštědel je možno používat samotných nebo ve vzájemné kombinaci dvou nebo více látek.

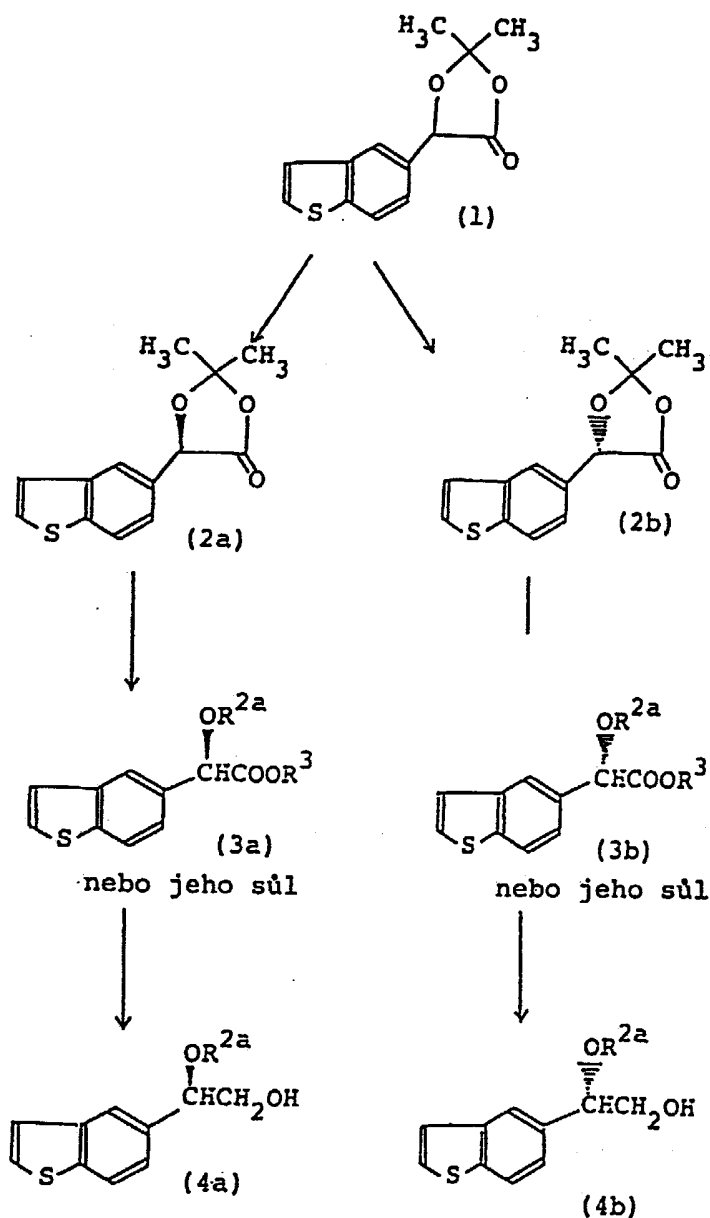
- 5 Výše uvedená reakce se může provádět za přítomnosti nebo za nepřítomnosti katalyzátoru a za přítomnosti nebo nepřítomnosti vody. Jako katalyzátoru se může používat konvenčního katalyzátoru fázového přenosu na bázi kvarterní amoniové soli. Jako přednostní příklady takových látek je možno uvést tetra-*n*-butylamoniumhydrogensulfát, tetra-*n*-butylamoniumjodid apod.

- 10 Množství sloučeniny obecného vzorce 5, použité při výše uvedené reakci, může ležet v rozmezí od 1 mol do vyšších množství, vztaheno na mol sloučeniny obecného vzorce 4a nebo 4b. Množství katalyzátoru může ležet v rozmezí od 0,01 do 0,15 mol, vztaheno na mol sloučeniny obecného vzorce 4a nebo 4b.

Výše uvedená reakce se může provádět při teplotě od 0 do 150 °C po dobu 1 až 24 hodin.

Po reakci se popřípadě může o sobě známým způsobem odštěpit chránicí skupina hydroxy-skupiny.

Způsob výroby sloučeniny vzorce 4a nebo 4b je blíže popsán v následujícím reakčním schématu.



Ve výše uvedených vzorcích mají R^2 , R^{2a} a R^3 shora uvedený význam.

Soli sloučenin obecného vzorce 3a a 3b, kde R^3 představuje atom vodíku, zahrnují soli s alkalickými kovy, jako je lithium, sodík, draslík apod.; soli s kovy alkalických zemin, jako je baryum, vápník apod.; soli s organickými aminy, jako je propylamin, butylamin, izobutylamin, oktylamin, benzylamin, fenethylamin, diethylamin, diizopropylamin, triethylamin, methylpiperidin, methylpiperazin, anilin, leucinhydrazid apod.

Výrobní postup je podrobněji popsán dále v pořadí stupňů, které jsou znázorněny ve výše uvedeném schématu.

1) Způsob výroby sloučeniny vzorce 2a nebo 2b (metoda zahrnující racemizaci a preferenční krystalizaci)

Přesycený roztok sloučeniny vzorce 1 se inokuluje očkovacími krystaly stejné sloučeniny v konfiguraci (+) nebo (-), za přítomnosti racemizačního katalyzátoru, aby přednostně vykristalovala sloučenina v opticky aktivní formě odpovídající očkovacím krystalům.

Při této reakci se jako rozpouštědel používá takových látek, v nichž má sloučenina vzorce 1 vhodnou rozpustnost, jako jsou například alifatické uhlovodíky, jako je petrolether, ropný benzin, ligroin, n-hexan, cyklohexan apod.; ethery, jako je diethylether, diizopropylether, apod.; aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen apod.; estery, jako je ethylacetát apod.; sekundární alkoholy, jako je izopropylalkohol, cyklohexanol apod.; terciární alkoholy jako je terc.butanol, terc.amylalkohol apod.; ketony, jako je aceton, methylethylketon, cyklopentanon apod.; halogenované uhlovodíky, jako je methylenchlorid, chloroform, apod.; nitrily, jako je acetonitril apod.; amidy, jako je N,N-dimethylformamid apod.; sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid apod.; a jejich směsi. Přednost se dává zejména terciárním alkoholům a směsím terciárních alkoholů s některým z výše uvedených rozpouštědel.

Kromě toho se také mohou přidávat rozpouštědla regulující rozpustnost, jako jsou alifatické uhlovodíky, jako je petrolether, hexan, cyklohexan apod.

Racemizační katalyzátory zahrnující organické báze, jako je triethylamin, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecen (DBU), 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyklo[2.2.2]-oktan, N-methylpiperazin apod.; a kvartérní amoniové soli, které jsou rozpustné v organických rozpouštědlech, jako je tetrabutylamoniumfluorid apod. atd.

Množství použitého racemizačního katalyzátoru může ležet v rozmezí od 0,001 do 0,10 mol na mol sloučeniny vzorce 1.

Množství použitých očkovacích krystalů a jejich velikost částic nemají rozhodující význam. Přednostně se však očkovacích krystalů používá ve formě samotných krystalů nebo ve formě suspenze ve stejném rozpouštědle, v množství od asi 0,1 do asi 10 % hmotnostních, vztaženo na hmotnost sloučeniny vzorce 1.

Pracovní teplota nemá rozhodující význam a může se postupovat při teplotě varu použitého rozpouštědla. Teplotu je však zapotřebí, v závislosti na rozpustnosti sloučeniny v použitém rozpouštědle, nastavit tak, aby bylo možno získat stabilní přesycený roztok sloučeniny vzorce 1.

2) Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce 3a nebo 3b

i) Sloučenina obecného vzorce 3a nebo 3b se může připravit alkoholýzou sloučeniny vzorce 2a nebo 2b za přítomnosti kyselého katalyzátoru, po níž se do produktu alkoholýzy o sobě známým způsobem zavede chránicí skupina hydroxylové skupiny.

Při výše uvedené alkoholýze se jako alkoholu může například použít alkanolu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methanol, ethanol apod.; aralkylalkoholu, jako je benzylalkohol apod.; atd.

Kyselé katalyzátory používané při výše uvedené reakci zahrnují například protonické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina methansulfonová, kyselina trifluormethansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina dichlorooctová apod.; Lewisovy kyseliny, jako je chlorid hlinitý, fluorid boritý, chlorid boritý apod.

Alkoholýza se může provádět v rozpouštědle, které neovlivňuje nepříznivě reakci, jako je benzen, toluen, methylenchlorid, diethylether, tetrahydrofuran apod.

Při alkoholýze se alkoholu přednostně používá v množství 1 mol nebo vyšším, vztaženo na mol sloučeniny vzorce 2a nebo 2b a množství použitého kyselého katalyzátoru přednostně leží v rozmezí od 0,1 do 30 mol, vztaženo na mol sloučeniny vzorce 2a nebo 2b.

Postačuje, když se výše uvedená reakce provádí při teplotě od 0 do 120 °C po dobu 1 až 24 hodin.

Chráncí skupinou hydroxylové skupiny, které se používá při následující ochraně hydroxyskupiny, je přednostně skupina, která je stálá vůči alkáliím a kterou je možno odštěpovat za kyselých nebo neutrálních podmínek. Jako příklady takových skupin je možno uvést konvenčním způsobem substituované methylskupiny, jako je methoxymethyl, 2-methoxyethoxymethyl, 2,2,2-trichlorethoxymethyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl apod.; konvenčním způsobem substituované ethylskupiny, jako je 1-ethoxyethyl, terc.butyl apod.; konvenčním způsobem substituované benzylskupiny, jako je p-methoxybenzyl, difenylmethyl apod.; konvenční silylové skupiny, jako je terc.butyldimethylsilylskupina, terc.butyldifenylsilylskupina apod.; atd.

ii) Volná karboxylová kyselina obecného vzorce 3a nebo 3b se potom může získat hydrolýzou odpovídající sloučeniny vzorce 2a nebo 2b.

3) Způsob výroby sloučenin obecného vzorce 4a nebo 4b

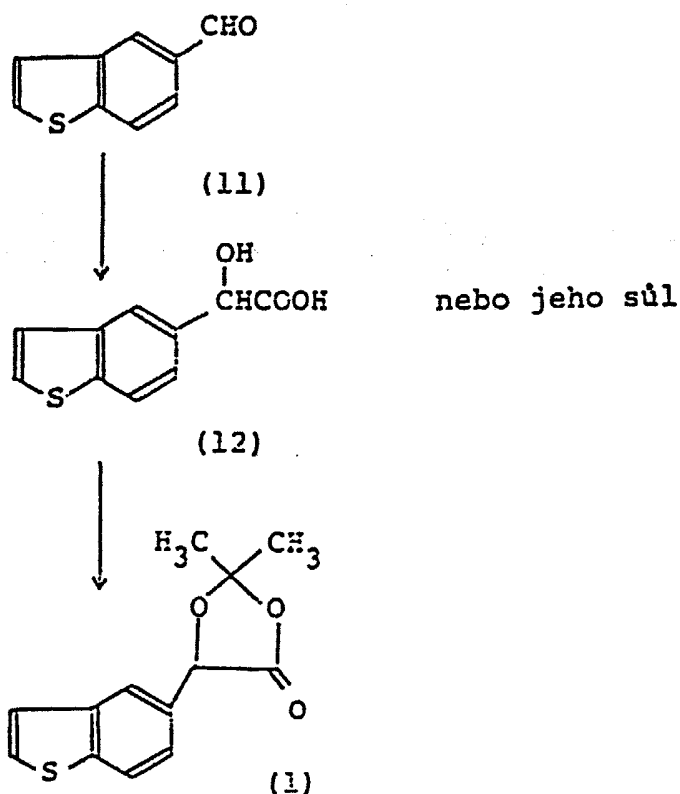
Sloučeniny obecného vzorce 4a nebo 4b je možno připravit konvenční redukcí esterových skupin ve sloučeninách obecného vzorce 3a nebo 3b.

Redukce esteru se například může konkrétně provádět způsobem popsáným v Shin Jikken Kagaku Kouza, sv. 15, (II), vyd. Chemical Society of Japan, str. 29 až 216 (1977), publ. Maruzen. Jako redukčního činidla se přitom může přednostně používat lithiumborhydridu nebo natriumborhydridu a redukce esteru se může provádět popřípadě za přítomnosti soli kovu, jako je chlorid lithný, bromid lithný, chlorid vápenatý, chlorid kobaltu, chlorid niklu apod.

Tato reakce se obvykle provádí za přítomnosti rozpouštědla, přičemž jako vhodná rozpouštědla přicházejí v úvahu alkoholy, například methanol, ethanol, izopropylalkohol apod.; ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, diethylenglykoldimethylether apod.; nitrily, jako je acetonitril apod.; amidy, jako je N,N-dimethylacetamid apod. Těchto rozpouštědel se může používat jednotlivě nebo ve vzájemných směsích dvou či více rozpouštědel.

Množství redukčního činidla použitého na výše uvedenou reakci přednostně leží v rozmezí od 0,75 do 5 mol, vztaženo na mol sloučeniny obecného vzorce 3a nebo 3b a reakce se může provádět při teplotě od 0 do 60 °C po dobu 1 až 48 hodin.

Způsob výroby sloučeniny vzorce 1 je blíže popsán v následujícím reakčním schématu.



Soli sloučeniny vzorce 12 zahrnují soli zmíněné v souvislosti se sloučeninami obecného vzorce 3a nebo 3b, kde R^3 představuje atom vodíku.

5 I) Způsob výroby sloučeniny vzorce 12 nebo jejích solí

Sloučenina vzorce 12 nebo její soli se mohou připravovat například způsobem popsaným v J. Org. Chem., sv. 33, str. 2 565 až 2 566 (1968). Konkrétně se $(\pm)$ -2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyoctová kyselina (sloučenina vzorce 12) nebo její soli mohou připravovat kondenzací
 10 sloučeniny vzorce 11 s bromoformem za přítomnosti báze, jako je hydroxid lithný, načež se produkt kondenzace podrobí hydrolyze.

II) Způsob výroby opticky aktivní formy sloučeniny vzorce 12 nebo jejích solí optickou štěpicí metodou za použití optického štěpicího činidla

Při tomto postupu se může použít způsobů popsaných v japonských patentových přihláškách Kokai (zveřejněných) č. 54-24 849 a 55-147 236 apod. Konkrétně se může opticky aktivní
 15 sloučenina nebo její sůl připravit tak, že se sloučenina vzorce 12 nebo její sůl podrobí optickému štěpení za použití opticky aktivního aminu, například opticky aktivního 2-aminobutanolu nebo α -fenethylaminu, za vzniku požadované diastereomerní soli, z níž se posléze působením kyseliny uvolní volná kyselina.

III) Způsob výroby sloučeniny vzorce 1

Při tomto způsobu se může například použít postupu popsaného v Bull. Soc. Chim. Fr., str. 332 až 340 (1970). Sloučenina vzorce 1 se konkrétně může připravit reakcí sloučeniny vzorce 12
 20 nebo její soli s acetonem, izopropenylacetátem nebo 2,2-dimethoxypropanem, popřípadě za přítomnosti kyselého katalyzátoru.

Vynález je blíže popsán v následujících referenčních příkladech a v příkladu provedení. Tyto
 25 příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Pod označením „% e.e.“ se v příkladech rozumí optická čistota, vyjádřená jako enantiomerní nadbytek v procentech.

Příklady provedení vynálezu

Referenční příklad 1

- 5 Směs 100 g benzo[b]thiofen-5-ylkarbaldehydu, 195 g bromoformu a 400 ml dioxanu se přikape k suspenzi 129 g monohydrátu hydroxidu lithného ve 400 ml vody za míchání při 50 °C v průběhu 4 hodin. Reakční směs se 2 hodiny míchá při stejné teplotě a potom se ochladí na 20 °C. Krystaly se oddělí filtrací a suspendují ve směsi 768 ml toluenu a 256 ml vody. K suspenzi se za míchání přidá 110 ml 6N kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se 1 hodinu za míchání vaří
10 pod zpětným chladičem a potom se ochladí na 20 °C. Vyloučené krystaly se odfiltrují a tak se získá 107 g (výtěžek 84 %) bezbarvých krystalů ($\pm$)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyoctové kyseliny. Krystaly se překrystalují z izopropylalkoholu a tak se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 151 až 152 °C.
IČ (KBr) cm^{-1} : 3242, 1730, 1691.

15 Referenční příklad 2

- 1) V 95 ml acetonu se suspenduje 15,78 g ($\pm$)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyoctové kyseliny a ke vzniklé suspenzi se přidá 7,11 ml R-(-)-2-aminobutanolu, načež se vzniklá směs za zahřívání rozpustí. Roztok se postupně za míchání ochladí a vyloučené krystaly se odfiltrují. Získá se 16,71 g (výtěžek 74,2 %) surových krystalů soli (-)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyoctové kyseliny s R-(-)-2-aminobutanolem. Produkt se podrobí opakované krystalizaci z izopropylalkoholu, přičemž se získá 5,58 g (výtěžek 24,8 %) bezbarvých krystalů o teplotě tání 156 až 157 °C.

$[\alpha]_D = -78,3^\circ$ (24 °C, c = 1,0, voda).

IČ (KBr) cm^{-1} : 3386, 2970, 1636, 1601.

- 25 2) K 5,58 g soli (-)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyoctové kyseliny s R-(-)-2-aminobutanolem se přidá 56 ml vody a 56 ml ethylacetátu a hodnota pH směsi se nastaví 6N kyselinou chlorovodíkovou na 1,0, načež se organická vrstva oddělí. Oddělená organická vrstva se postupně promyje vodou a vodným nasyceným roztokem chloridu sodného a potom vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a k získanému
30 zbytku se přidá diizopropylether. Vyloučené krystaly se odfiltrují a tak se získá 3,78 g (výtěžek 96,8 %) surových krystalů (-)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyoctové kyseliny. Získané krystaly se překrystalují ze směsi acetonu a benzenu v objemovém poměru 1 : 2. Získají se bezbarvé krystaly o teplotě tání 167 až 168 °C.

$[\alpha]_D = -142,3^\circ$ (24 °C, c = 1,0, methanol).

- 35 IČ (KBr) cm^{-1} : 3315, 1685.

Referenční příklad 3

- V 500 ml acetonu se suspenduje 100 g ($\pm$)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyoctové kyseliny a ke vzniklé suspenzi se při -10 °C přikape 5,12 ml koncentrované kyseliny sírové. Suspenze se další hodinu míchá při stejné teplotě a potom se k ní při stejné teplotě přikape 60 ml 3,2N vodného amoniaku. Vyloučené krystaly se odfiltrují a tak se získá 10,25 g (výtěžek 86 %) bezbarvých krystalů ($\pm$)-2,2-dimethyl-5-(benzo[b]thiofen-5-yl)-1,3-dioxolan-4-onu. Tyto krystaly se překrystalují z izopropylalkoholu a tak se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 87 až 88 °C.

IČ (KBr) cm^{-1} : 1790.

Referenční příklad 4

Ve 300 ml terc. amylalkoholu se za zahřívání rozpustí 100 g ($\pm$)-2,2-dimethyl-5-(benzo[b]thiofen-5-yl)-1,3-dioxolan-4-onu. K výslednému roztoku se přidá 4,6 g 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecenu při teplotě 50 °C a vzniklá směs se zaočkuje suspenzí 0,5 g (-)-2,2-dimethyl-5-(benzo[b]thiofen-5-yl)-1,3-dioxolan-4-onu v 1,5 ml terc. amylalkoholu. Vzniklá směs se 1 hodinu míchá při 50 °C, potom se postupně ochladí v průběhu 4 hodin na 25 °C a míchá se dalších 30 minut při stejné teplotě. Vyloučené krystaly se odfiltrují, postupně promyjí 150 ml terc. amylalkoholu a 135 ml izopropylalkoholu a vysuší. Získá se 88 g bezbarvých krystalů.

$[\alpha]_D = -71,0^\circ$ (24 °C, c = 1,0, trichlormethan).

Optická čistota: 96,2 % e.e.

Prekrystalováním této látky z izopropylalkoholu se získá 81 g (výtěžek 81 %) (-)-2,2-dimethyl-5-(benzo[b]thiofen-5-yl)-1,3-dioxolan-4-onu v optické čistotě 99 % e.e. nebo vyšší.

Teplota tání: 116 až 117 °C.

$[\alpha]_D = -73,8^\circ$ (24 °C, c = 1,0, trichlormethan).

IČ (KBr) cm^{-1} : 1790.

Referenční příklad 5

Za použití (+)-2,2-dimethyl-5-(benzo[b]thiofen-5-yl)-1,3-dioxolan-4-onu, jako očkovacích krystalů, se 6 g ($\pm$)-2,2-dimethyl-5-(benzo[b]thiofen-5-yl)-1,3-dioxolan-4-onu převede způsobem popsaným v příkladu 4 na 5,37 g surových krystalů o teplotě tání 114 až 116 °C.

$[\alpha]_D = +72,0^\circ$ (24 °C, c = 1,0, trichlormethan).

Optická čistota: 97,5 % e.e.

Prekrystalováním této látky z izopropylalkoholu se získá 5,10 g (výtěžek 85 %) bezbarvých krystalů (+)-2,2-dimethyl-5-(benzo[b]thiofen-5-yl)-1,3-dioxolan-4-onu s optickou čistotou 99 % e.e. nebo vyšší.

Teplota tání: 116 až 117 °C.

$[\alpha]_D = +73,8^\circ$ (24 °C, c = 1,0, trichlormethan).

IČ (KBr) cm^{-1} : 1790.

Referenční příklad 6

K suspenzi 10 g (-)-2,2-dimethyl-5-(benzo[b]thiofen-5-yl)-1,3-dioxolan-4-onu ve 20 ml methanolu se za chlazení ledem přikape 1,07 ml koncentrované kyseliny sírové. Takto získaná směs se 1,5 hodiny míchá při 25 °C, přidá se k ní 50 ml methylenchloridu a 40 ml vody a potom se vzniklá směs neutralizuje hydrogenuhličitanem sodným. Vzniklá organická vrstva se oddělí, promyje vodou a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a k získanému zbytku se přidá n-hexan, načež se vyloučené krystaly odfiltrují.

Získá se 8,77 g (výtěžek 98 %) bezbarvých krystalů methyl (-)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyacetátu o teplotě tání 83 až 84 °C.

$[\alpha]_D = -136^\circ$ (24 °C, c = 1,0, methanol).

IČ (KBr) cm^{-1} : 3440, 1726.

Stejným způsobem se také získá methyl (+)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyacetát.

$[\alpha]_D = +136^\circ$ (24 °C, c = 1,0, methanol).

Referenční příklad 7

1) K roztoku 10 g methyl (-)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyacetátu v 50 ml methylenchloridu se přidá 4,92 g 3,4-dihydro-2H-pyranu a 1,13 g pyridinium-p-toluensulfonátu a vzniklá směs se 3 hodiny míchá při 28 °C. Potom se reakční směs postupně promyje vodou, vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a tak se získá bezbarvý olejovitý methyl (-)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-(tetrahydropyranyloxy)acetát.

2) V 41,3 ml ethanolu se rozpustí methyl (–)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-(tetrahydropyranyloxy)acetát a ke vzniklému roztoku se přidá 2,90 g natriumborhydridu. Vzniklá směs se 8 hodin míchá při 25 °C. Potom se k ní přidá po kapkách 13,23 ml acetonu (za chlazení ledem), aby se rozložil nadbytek natriumborhydridu. Dále se přidá 138 ml methylenchloridu a 138 ml vody a
 5 hodnota pH se nastaví 2N kyselinou chlorovodíkovou na 8,5. Vytvořená organická vrstva se oddělí, promyje vodou a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a získaný zbytek se promyje petroletherem. Získá se 12,0 g (výtěžek 96 %) bezbarvého (–)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-(tetrahydropyranyloxy)ethanolu ve formě diastereo-

10 Teplota tání: 62 až 77 °C

IC (KBr) cm^{-1} : 3287, 2937, 2862, 1128, 1079, 1028, 986.

Stejným způsobem se také získají následující sloučeniny:

(+)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-(tetrahydropyranyloxy)ethanol, a

(±)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-(tetrahydropyranyloxy)ethanol.

15 Referenční příklad 8

Stejným způsobem jako v příkladu 3 se zpracuje 1 g (–)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyoctové kyseliny, přičemž se získá 920 mg (výtěžek 77,2 %) bezbarvých krystalů (–)-2,2-dimethyl-5-(benzo[b]thiofen-5-yl)-1,3-dioxolan-4-onu o teplotě tání 116 až 117 °C.

$[\alpha]_D = -73,8^\circ$ (24 °C, c = 1,0, trichlormethan).

20 IC (KBr) cm^{-1} : 1790.

Referenční příklad 9

Z filtrátu ze štěpení racemátu z příkladu 2 (1) se odstraní rozpouštědlo a zbytek se zpracuje způsobem popsaným v příkladu 2 (2). Získá se 3,02 g (výtěžek 19,1 %) 2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyoctové kyseliny, která je bohatá na (+)-formu.

25 $[\alpha]_D = +32,5^\circ$ (24 °C, c = 1,0, methanol).

Optická čistota: 22,8 % e.e.

Výše uvedený produkt se zpracuje způsobem popsaným v příkladu 3. Získá se 2,52 g (výtěžek 70 %) bezbarvých krystalů 2,2-dimethyl-5-(benzo[b]thiofen-5-yl)-1,3-dioxolan-4-onu.

$[\alpha]_D = +29,1^\circ$ (24 °C, c = 1,0, trichlormethan).

30 Optická čistota: 39,5 % e.e.

Tato látka se podrobí opakované krystalizaci z izopropylalkoholu, přičemž se získají bezbarvé krystaly (+)-2,2-dimethyl-5-(benzo[b]thiofen-5-yl)-1,3-dioxolan-4-onu o teplotě tání 116 až 117 °C.

$[\alpha]_D = +73,8^\circ$ (24 °C, c = 1,0, trichlormethan).

35 IC (KBr) cm^{-1} : 1790.

Referenční příklad 10

K roztoku 6,90 g (±)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyoctové kyseliny v 50 ml methanolu se přidá 6 ml koncentrované kyseliny sírové. Vzniklý roztok se 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem a potom se k němu přidá 250 ml ethylacetátu a 250 ml vody. Vzniklá směs se neutralizuje
 40 hydrogenuhličitánem sodným. Vzniklá organická vrstva se oddělí, postupně promyje vodou a vodným nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým.

Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a ke vzniklému zbytku se přidá izopropylalkohol. Vyloučené krystaly se oddělí filtrací a tak se získá 6,25 g (výtěžek 85 %) bezbarvých krystalů methyl (±)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyacetátu o teplotě tání 84 až 86 °C.

45 IC (KBr) cm^{-1} : 3440, 1726.

Stejným způsobem se také získají následující sloučeniny:

methyl (+)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyacetát, a
methyl (-)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyacetát.

Referenční příklad 11

- 5 Ve směsi 8,5 ml tetrahydrofuranu a 3 ml vody se suspenduje 2,0 g (-)-2,2-dimethyl-5-(benzo[b]thiofen-5-yl)-1,3-dioxolan-4-onu a ke vzniklé suspenzi se přikape za chlazení ledem 0,60 g kyseliny sírové, načež se vzniklá směs 24 hodin míchá při 20 °C. K této reakční směsi se přidá 20 ml ethylacetátu a 20 ml vody a vzniklá organická vrstva se oddělí. Získaná organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zbaví rozpouštědla destilací za sníženého tlaku. Získá se 1,65 g (výtěžek 98,3 %) krystalů (-)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-hydroxyoctové kyseliny. Tyto krystaly se překrystalují z izopropylalkoholu, přičemž se získají bezbarvé jehličkovité krystaly o teplotě tání 167,6 až 168,0 °C.
- 10 $[\alpha]_D = -142,3^\circ$ (20 °C, c = 1,0, methanol).
IČ (KBr) cm^{-1} : 3315, 2641, 1684.

15 Referenční příklad 12

- V 600 ml terc.amylalkoholu se za zahřívání rozpustí 200 g ($\pm$)-2,2-dimethyl-5-(benzo[b]thiofen-5-yl)-1,3-dioxolan-4-onu. K výslednému roztoku se přidá 9,2 g 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecenu při teplotě 54 °C a směs se zaočkuje suspenzí 1,0 g (-)-2,2-dimethyl-5-(benzo[b]thiofen-5-yl)-1,3-dioxolan-4-onu ve 3,0 ml terc.amylalkoholu. Takto získaná směs se 2 hodiny 20 míchá při stejné teplotě a potom se postupně ochladí v průběhu 4 hodin na 25 °C, načež se dalších 30 minut míchá při stejné teplotě. Vyloučené krystaly se odfiltrují, postupně promyjí 300 ml terc.amylalkoholu a 270 ml izopropanolu a vysuší. Získá se 176 g bezbarvých krystalů.
- $[\alpha]_D = -71,0^\circ$ (24 °C, c = 1,0, trichlormethan).
Optická čistota: 96,2 % e.e.
- 25 Překrystalováním této látky z izopropylalkoholu se získá 162 g (výtěžek 81 %) (-)-2,2-dimethyl-5-(benzo[b]thiofen-5-yl)-1,3-dioxolan-4-onu s optickou čistotou 99 % e.e. nebo vyšší.
Teplota tání: 116 až 117 °C.
 $[\alpha]_D = -73,8^\circ$ (24 °C, c = 1,0, trichlormethan).
IČ (KBr) cm^{-1} : 1790.

30 Příklad

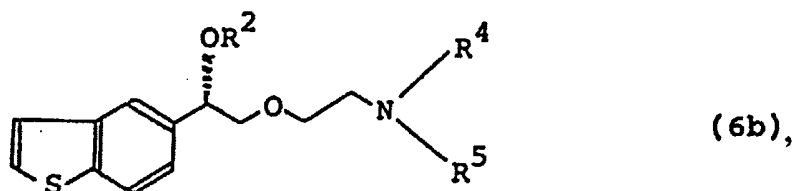
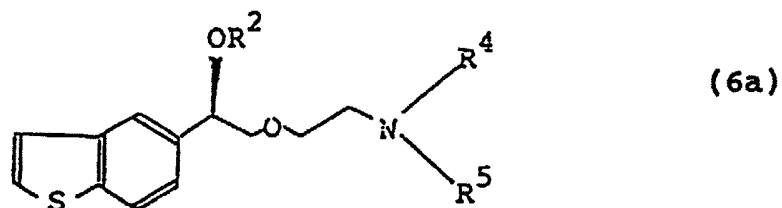
- Ke směsi 10 ml toluenu a 100 ml 50% vodného roztoku hydroxidu sodného se přidá 10 g (-)-2-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-(tetrahydropyranyloxy)ethanolu, 8,04 g hydrochloridu 2-(N,N-diethylamino)ethylchloridu a 610 mg tetra-n-butylamoniumhydrogensulfátu, načež se výsledná směs 1,5 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ochladí na 20 °C, přidá se 35 k ní 90 ml toluenu a 150 ml vody a utvořená organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 30 ml toluenu a získaný extrakt se spojí s dříve oddělenou organickou vrstvou, načež se směs promyje vodou. Potom se k organické vrstvě přidá 60 ml vody a její pH se nastaví na 0,5 6N kyselinou chlorovodíkovou. Směs se 1 hodinu míchá při 25 °C a potom se vodná vrstva oddělí. Tato vrstva se promyje ethylacetátem, přidá se k ní 40 ml ethylacetátu a její pH se nastaví 40 uhličitanem draselným na 10,2. Vzniklá organická vrstva se oddělí, postupně promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a vzniklý zbytek se rozpustí v 60 ml ethylacetátu a 40 ml acetonu. Ke vzniklému roztoku se přidá 7 ml roztoku chlorovodíku v ethanolu (6,1N). Tento roztok se 2 hodiny míchá při 20 °C a vyloučené krystaly se odfiltrují. Získá se 10,7 g 45 (výtěžek 90 %) hydrochloridu (-)-1-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-[2-(N,N-diethylamino)ethoxy]-ethanolu. Tato látka se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a ethanolu, přičemž se získají bezbarvé jehličkovité krystaly o teplotě tání 120 až 121 °C.
- $[\alpha]_D = -26,3^\circ$ (24 °C, c = 1,0, 0,1N kyselina chlorovodíková).
IČ (KBr) cm^{-1} : 3310, 2631, 1127, 1100.

Stejným způsobem se také získají následující sloučeniny:

hydrochlorid (+)-1-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-[2-(N,N-diethylamino)ethoxy]ethanolu, a
hydrochlorid (±)-1-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-[2-(N,N-diethylamino)ethoxy]ethanolu.

PATENTOVÉ NÁROKY

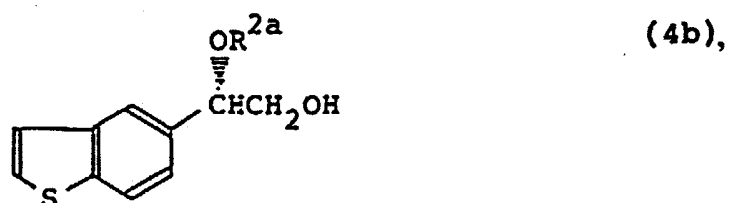
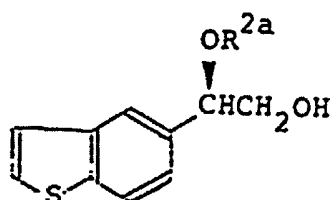
- 5 1. Způsob výroby opticky aktivních benzo[b]thiofen-5-ylderivátů obecného vzorce 6a nebo 6b nebo jejich solí



kde

- 10 R² představuje atom vodíku nebo chránicí skupinu hydroxyskupiny a
R⁴ a R⁵, které jsou stejné nebo různé, představují alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku,
vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce 4a nebo 4b

(4a)



- kde R²ᵃ představuje chránicí skupinu hydroxyskupiny,
15 nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce 5 nebo její solí



kde R^4 a R^5 mají výše uvedený význam a X představuje atom halogenu, alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylsulfonyloxyskupinu, za přítomnosti deacidifikačního činidla a potom se popřípadě odštěpí chránicí skupina hydroxylové skupiny.

- 5 2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se použije sloučeniny obecného vzorce 5, kde X představuje atom halogenu a R^4 a R^5 mají výše uvedený význam.
3. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se použije výchozích sloučenin, které vedou ke vzniku (–)-1-(benzo[b]thiofen-5-yl)-2-[2-(N,N-diethyl-amino)ethoxy]ethanolu, jakožto opticky aktivnímu benzo[b]thiofen-5-ylderivátu.

10

Konec dokumentu
