

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**212 178 B**

(21) A bejelentés ügyszáma: P 92 02806

(22) A bejelentés napja: 1992. 09. 01.

(30) Elsőbbségi adatok:  
P 41 29 062.3 1991. 09. 02. DE

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

**C 07 D 417/04**

C 07 D 417/14

C 07 B 57/00

(40) A közzététel napja: 1993. 08. 30.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1996. 03. 28.

(72) Feltalálók:

Ersing, Peter, Stockstadt (DE)  
dr. Jonas, Rochus, Darmstadt (DE)

(73) Szabadalmas:

MERCK Patentgesellschaft  
m.b.H., Darmstadt (DE)

(74) Képviseelő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,  
Budapest

## (54) Eljárás 5-heteroaril-1,3,4-tiadiazinon-származékok enantiomerjeinek szétválasztására

(57) KIVONAT

A találmány (I) általános képletű 5-heteroaril-1,3,4-tiadiazinon enantiomerek szétválasztására vonatkozik a racemát kinetikai szétválasztása révén oly módon, hogy (I) általános képletű racemátot – az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése A-csoport,

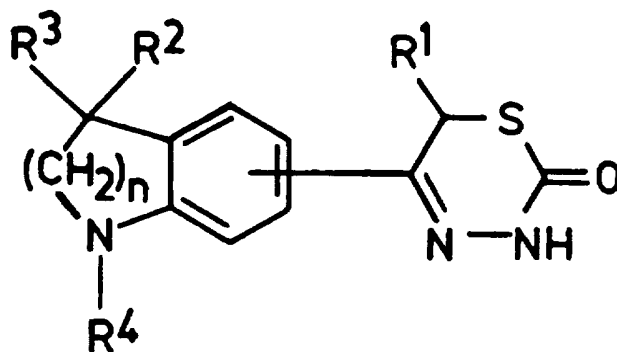
R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom vagy A-csoport,

R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom, A- vagy 1–15 szénatomos acilcsoport,

A jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport és

n jelentése 1, 2 vagy 3,

közömbös oldószerben vagy oldószerkeverékben oldanak, királis savkloriddal acileznek, a képződött diasztereomer-keveréket aminnal reagáltatják, amikor az egyik diasztereomer teljesen, a másik csak kis mértékben bomlik az alapul szolgáló (megfelelő) enantiomerré, majd a hasadási termékeket elválasztják, a megmaradt tiszta diasztereomert aminnal vagy alkohollal reagáltatva a megfelelő tiszta enantiomerré alakítják.



( I )

A találmány eljárás (I) általános képletű 5-heteroaril-1,3,4-tiadiazinon-származékok enantiomerjeinek szétválasztására. Az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése A-csoport,

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése hidrogénatom vagy A-csoport,

R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom, A- vagy 1–15 szénatomos acilcsoport,

A jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport és

n jelentése 1, 2 vagy 3.

Az (I) általános képletű vegyületek a 294 647 számú európai szabadalmi leírásból ismertek és az abban előnyösnek megadott jelentésekkel rendelkeznek.

Az előzőekben és az alábbiakban R<sup>1</sup>–R<sup>4</sup> és A az (I) általános képletben megadott jelentésekkel rendelkeznek, hacsak kifejezetten valami mást nem adunk meg.

A képletekben az alkilcsoport előnyösen egyenes szénláncú, előnyösen 1, 2 vagy 3 szénatomos és előnyösen metilcsoportot, továbbá előnyösen etil- vagy propilcsoportot, továbbá előnyösen izopropil-, butil-, izobutil-, szekunder-butil-, tercier-butil-, n-pentil-, vagy izopentil-csoportot jelent.

Az acilcsoport egy karbon- vagy szulfonsav savmaradékát jelenti, előnyösen 1–10 szénatomos, különösen 1, 2, 3, 4 vagy 5 szénatomos alkanoilcsoport, közelebből előnyösen acetil-, továbbá előnyösen formil-, propionil-, butiril-, izobutiril-, valeril-, izovaleril-, pivaloil(trimetil-acetil)csoport, továbbá előnyösen adott esetben szubsztituált 7–15 szénatomos aroilcsoport, amely szubsztituensként egyet, kettőt vagy hármat, előnyösen azonban csak egyet hordoz a következő csoportok közül: alkil-, alkoxi-, alkil-tio-, 1–3, előnyösen 1 vagy 2 szénatomos alkil-szulfonil-, vagy alkil-szulfonil-csoport, metilén-dioxi-csoport, továbbá fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, hidroxil-, nitro-amino-, alkil-amino- vagy dialkil-amino-csoport 1–3, előnyösen 1 vagy 2 szénatomos alkilcsoporttal. Egyes előnyös aroilcsoportok a benzoil-, o-, m- vagy p-toluil-, o-, m- vagy p-metoxi-benzoil-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- vagy 3,5-dimetoxi-benzoil-, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- vagy 3,4,5-trimetoxi-benzoil-, o-, m- vagy p-(metiltio)-benzoil-, o-, m- vagy p-(metil-szulfonil)-benzoil-, o-, m- vagy p-(metil-szulfonil)-benzoil-, 2,3- vagy 3,4-(metilén-dioxi)-benzoil- vagy 1- vagy 2-naftoil-csoport. Az acilcsoport jelentése lehet továbbá 2–10 szénatomos heteroaril-karbonil-csoport, így 2- vagy 3-furoil-, 2- vagy 3-tenoil-, pikolinoil-, nikotinoil- vagy izonikotinoilcsoport, ezenkívül aril-alkanoil-csoport, így fenil-acetil-, o-, m- vagy p-metoxi-fenil-acetil-, 2- vagy 3-fenil-propionil- vagy 2,3- vagy 4-fenil-butiroil-csoport; cikloalkil-karbonil-csoport, így ciklohexil-karbonil-csoport; alkil-szulfonil-csoport, így metil-, etil-, propil- vagy butil-szulfonil-csoport; aril-szulfonil-csoport, így benzolszulfonil-, o-, m- vagy p-toluolszulfonil-, o-, m- vagy p-metoxi-benzolszulfonil- vagy 1- vagy 2-naftalinszulfonil-csoport.

A racémátoknak a mindenkor enantiomerekre történő szétválasztása eddig csak a költséges magasztalású folyadékromatográfiával sikerült.

A találmány célkitűzése az volt, hogy az (I) általános képletű vegyületek enantiomerjeinek szétválasztá-

sára olyan eljárást dolgozzunk ki, amely a költséges, kis teljesítményű HPLC-eljárást megkerüli, de egyidejűleg nagy enantiomertisztaságban kielégítő termékmennyiséget szolgáltat.

5 Ezt a feladatot az 5-heteroaril-1,3,4-tiadiazinon-származékok enantiomerjeinek szétválasztása vonatkozásában a találmány szerinti új eljárással, azaz a racémát kinetikai szétválasztásával oldottuk meg.

Fentiek szerint a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek enantiomerjeinek szétválasztására, amelyre jellemző, hogy racém (I) általános képletű vegyületet közömbös oldószerben vagy oldószerkeverékben feloldunk, királis savkloriddal acilezünk, a képződött diasztereomer-keveréket egy aminnal vagy alkohollal reagáltatjuk, amikor is az egyik diasztereomer teljesen, a másik csak kis mértékben bomlik az alapul szolgáló (megfelelő) enantiomerré, a hasadási termékeket ezután leválasztjuk, és a megmaradt tiszta diasztereomert aminnal vagy alkohollal reagáltatva a megfelelő tiszta enantiomerré alakítjuk.

20 A racémátok kinetikai szétválasztása általában nem biztosít megfelelő tisztaságú enantiomert, és pólólagos eljárások beiktatására van szükség.

25 Ezért meglepő, hogy az (I) általános képletű vegyületek esetében a módszer eredményesen alkalmazható és kiegészítő módszerek beiktatása nélkül is minden példában 99% feletti enantiomer-tisztaság érhető el.

Oldószerként előnyösen alkalmazhatók éterek, így tetrahydrofurán, dioxán vagy metil-tercier-butil-éter, szénhidrogének, így hexán, ciklohexán, benzol, toluol, xilol, vagy meztulán, glikol-dialkil-éterek, így glikoldimetil- vagy -dietil-éter, amidok, így dimetil-formamid (DMF), halogénezett szénhidrogének, így diklórmetán, klór-benzol vagy triklór-etilén, valamint ezen oldószerkeverékei.

35 Különösen előnyös a diklór-metán és a tetrahydrofurán.

40 Optikailag aktív, alkalmas savkloridok például tetrahydro-5-oxo-2-furánkarbonsav-klorid, O-acetil-mandulasav-klorid, kamfolsav-klorid vagy különösen előnyösen kamfánsav-klorid.

Közelebből az (I) általános képletű racémátot a nevezett oldószerkeverékben, illetve ezek keverékében oldjuk vagy szuszpendáljuk, az oldathoz vagy oldószerkeverékhez célszerűen bázist, majd a nevezett oldószerkeverékben oldott savkloridot adagolunk, utóbbi alkalmazható tiszta formában is. Bázisként alkalmazható például alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid, -karbonát vagy -alkoholát, de különösen tercier aminok, mint például trietil-amin vagy piridin. Ezután a reakciókeveréket 1–48 órán át –20 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten, előnyösen –10 °C és +30 °C közötti hőmérséklettartományban kevertetjük és a diasztereomer-keveréket izoláljuk. A diasztereomer-keveréket szétválasztása céljából újból oldjuk az előbbieken megnevezett oldószerkeverékben, aminnal vagy alkohollal reagáltatjuk, ismét 1–48 órán át 0–50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0–30 °C hőmérsékleten kevertetjük vagy egyszerűen állni hagyjuk.

A diasztereomer-keveréket oldószer adagolása nélkül, közvetlenül egy megfelelő alkoholban is feloldhatjuk.

Megfelelő alkoholok például a rövid szénláncú, 1-8 szénatomos alkoholok, különösen metanol, etanol vagy izopropanol, de használhatjuk ezek keverékét is. Megfelelő aminok többek között a piperidin, pirrolidin, morfolin vagy etil-amin is.

A következő példákban, amelyek a találmány közelebbi ismertetésére szolgálnak, éppúgy, mint az előzőekben leírtakban minden hőmérsékletet °C-okban adtunk meg. A „szokásos feldolgozás” azt jelenti, hogy amennyiben szükséges, vizet vagy hígított nátrium-hidroxid-oldatot adagolunk, szerves oldószerral, például etil-acetáttal, kloroformmal vagy diklór-metánnal extrahálunk, a fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfát vagy magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, bepároljuk és a terméket adott esetben pótlólagosan is tisztítjuk kromatográfiásan vagy kristályosítással. Az enantiomer egységességét például magasnyomású folyadékkromatográfiával (HPLC), vagy „megkülönböztető letapogató kalorimetriás” eljárással („DSC” – Differential Scanning Calorimetry) határozhatjuk meg. A „HPLC” és „ee” rövidítések magasnyomású folyadékkromatográfia és enantiomer tisztaság kifejezések rövidítésére használjuk.

#### 1. példa

48 g 5-[1-(3,4-(metilén-dioxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-kinolil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-tiadiazin-2-ont 800 ml diklór-metánban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 20 ml trietil-amint adagolunk, majd keverés mellett 0 °C hőmérsékleten 26 g (-)-kamfánsav-klorid 100 ml diklór-metánnal készített oldatát csepegtetjük a reakcióelegyhez és 4 órán át kevertetjük. Ezután a reakciókeveréket hígított sósav-oldattal, majd hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk és a szokásos módon dolgozzuk fel. Diasztereomer-keverékként 3-[-(-)-kamfanoil]-5-[1-(3,4-(metilén-dioxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-kinolil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-tiadiazin-2-ont kapunk, op.: 216-217 °C.

#### 2. példa

48 g 1. példa szerint nyert diasztereomer-keveréket 800 ml tetrahydrofuranban oldunk, majd 3,6 ml morfolin hozzáadása után a reakcióelegyet 14 órán át 25 °C hőmérsékleten állni hagyjuk. A reakcióelegyet besűrítjük, vizes etil-acetátot adunk hozzá, majd a szokásos módon dolgozzuk fel. A hasítással keletkező (-)-enantiomert, amely kis mennyiségű (+)-enantiomerrel szennyezett, az el nem hasított diasztereomerektől kromatográfiásan választjuk el. A kis mennyiségben jelenlévő (+)-enantiomert a (-)-enantiomertől etanolban történő átkristályosítással racemátként távolítjuk el. Az anyalóg bepárlása után kristályosítással (-)-5-[1-(3,4-(metilén-dioxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-kinolil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-tiadiazin-2-ont kapunk. Op.: 180 °C;  $[\alpha]_D^{20} = 534,2^\circ$ ; ee > 99% (HPLC).

#### 3. példa

20 g, a 2. példa szerint nyert, el nem hasított diasztereomert tetrahydrofuranban oldunk fel, és az oldatot 3 ml morfolinnal reagáltatjuk és a továbbiakban a reakcióelegyet a 2. példával analóg módon dolgozzuk fel. Az oldószer eltávolítása után a maradékot etilalkoholból átkristályosítjuk. (+)-5-[1-(3,4-(metilén-dioxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-kinolil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-tiadiazin-2-ont kapunk, op.: 181 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +541,5^\circ$ ; ee > 99%.

#### 4. példa

20 g, a 2. példa szerint előállított, el nem hasított diasztereomert 400 ml metil-alkoholban oldunk fel és az oldatot 24 órán át forraljuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot etil-alkoholból átkristályosítjuk, (+)-5-[1-(3,4-(metilén-dioxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-kinolil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-tiadiazin-2-ont nyerünk, op.: 181 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +541,5^\circ$ ; ee > 99%.

#### 5. példa

Az 1. példával analóg módon 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-6-kinolil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-tiadiazin-2-on (op. 177 °C) racém keverékét (+)-kamfánsav-kloriddal reagáltatjuk. Diasztereomer-keverékként 3-[(+)-kamfanoil]-5-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-6-kinolil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-tiadiazin-2-ont nyerünk.

#### 6. példa

Az 5. példában nyert diasztereomer-keveréket a 2. példával analóg módon morfolinnal reagáltatjuk. (+)-5-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-6-kinolil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-tiadiazin-2-ont, valamint a megfelelő, el nem hasított diasztereomert kapjuk, melynek további feldolgozását a 7. példában írjuk le.

#### 7. példa

A 6. példa szerint kapott, el nem hasított diasztereomert a 4. példával analóg módon metanolban feloldjuk és az oldatot 20 órán át forraljuk. Az oldószer eltávolítása után a maradékot etil-alkoholból átkristályosítjuk, (-)-5-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-6-kinolil)-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-tiadiazin-2-ont kapunk.

#### 8. példa

Az 1. példával analóg módon racém 5-[1-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-kinolil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-tiadiazin-2-ont (-)-kamfánsav-kloriddal reagáltatunk. Diasztereomer-keverékként 3-[(+)-kamfanoil]-5-[1-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahydro-6-kinolil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-tiadiazin-2-ont kapunk.

Analóg módon állítjuk elő a

3-[(+)-kamfanoil]-5-[1-izonikotinoil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-7-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-tiadiazin-2-ont.

## 9. példa

A 8. példa szerint nyert diasztereomer-keveréket a 2. példával analóg módon morfolinnal reagáltatjuk (-)-5-[1-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-kinolil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-tiadiazin-2-ont és a megfelelő, el nem hasított diasztereomert nyerjük, amely további feldolgozásra kerül a 10. példában leírtak szerint.

Analóg módon állítjuk elő a

(-)-5-[1-izonikotinoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-tiadiazin-2-ont.

## 10. példa

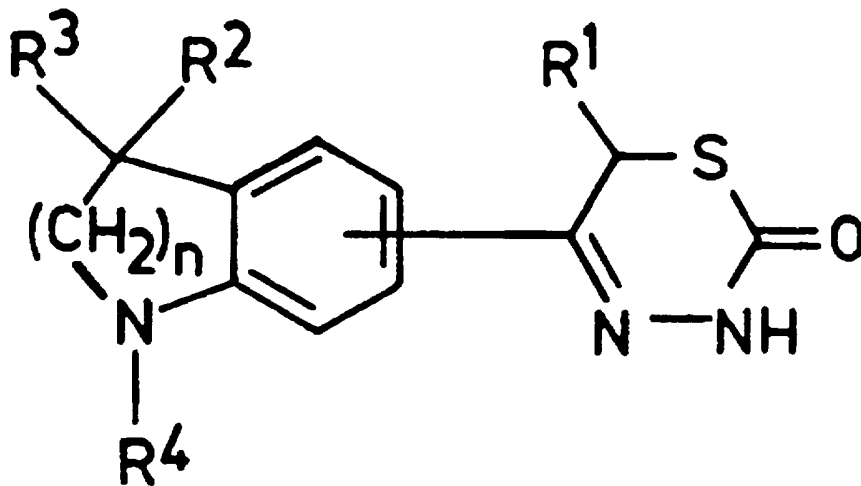
A 9. példa szerint nyert, el nem hasított diasztereomerekből kiindulva a 3. példával analóg módon (+)-5-[1-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-6-kinolil]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,3,4-tiadiazin-2-ont nyerünk,  $[\alpha]_D^{20} = +476,2^\circ$ .

Analóg módon állítjuk elő a

(+)-5-[1-izonikotinoil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-7-il]-6-metil-3,6-dihidro-2H-1,2,3,4-tiadiazin-2-ont,  $[\alpha]_D^{20} = +478,2^\circ$ .

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű 5-heteroaril-1,3,4-tiadiazinon-származékok, mely képletben
- 5  $R^1$  jelentése A-csoport,  
 $R^2$  és  $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy A-csoport,  
 $R^4$  jelentése hidrogénatom, A- vagy 1–15 szénatomos acilcsoport,  
A jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport és
- 10 n jelentése 1, 2 vagy 3,  
enantiomerjeinek szétválasztására a racemát kinetikai szétválasztása útján, *azzal jellemezve*, hogy (I) általános képletű racém vegyületet közömbös oldószerben vagy oldószerkeverékben oldunk, királis savkloriddal acilezünk,
- 15 a képződött diasztereomer-keveréket aminnal reagáltatjuk, amikor is az egyik diasztereomer teljesen, a másik csak kis mértékben bomlik az alapul szolgáló (megfelelő) enantiomerré, majd a hasadási termékeket elválasztjuk, a megmaradt tiszta diasztereomert aminnal vagy alkohollal
- 20 reagáltatva a megfelelő tiszta enantiomerré alakítjuk.  
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a diasztereomerek szétválasztásához alkoholt alkalmazunk.



( I )