

(19)



(10) **LT 5382 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **5382** (51) Int. Cl. (2006): **C07D 401/00**
C07D 471/00
- (21) Paraiškos numeris: **2005 107**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2005 12 12**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2006 06 27**
- (45) Patento paskelbimo data: **2006 11 27**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/EP2004/051357**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2004 07 05**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2005 12 12**
- (30) Prioritetas: **20030102095, 2003 07 10, NL**
- (72) Išradėjas:
Johannes Hubertus WIERINGA, NL
Adrianus Antonius Martinus VAN DE VEN, NL
Gerardus Johannes KEMPERMAN, NL
- (73) Patento savininkas:
AKZO NOBEL N. V., Velperweg 76, 6824 BM Arnhem, NL
- (74) Patentinis patikėtinis:
Reda ŽABOLIENĖ, Advokatės Redos Žabalienės kontora METIDA, Gedimino pr. 45-6, LT-01109 Vilnius, LT

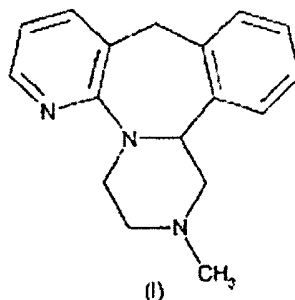
- (54) Pavadinimas:
Enantiomeriškai gryno mirtazapino gavimo būdas

- (57) Referatas:

Išradimas pateikia enantiomeriškai gryno mirtazapino gavimo būdą, kur minėtas būdas apima junginio, kurio formulė (II), kurioje X yra paliekanti grupė, žiedo uždarymo pakopą, kur minėta pakopa apima poveikį rūgštimi, pagal kurį mirtazapinas su enantiomeriniu pertekliumi yra sudaromas (II) formulės junginio su enantiomeriniu pertekliumi žiedo uždarymu, veikiant tinkama rūgštimi be tirpiklio arba tinkamu rūgšties ir organinio tirpiklio deriniu.

Šis išradimas susijęs su enantiomeriškai gryno mirtazapino gavimo būdu, apimančiu žiedo uždarymą su rūgštimi.

Mirtazapinas, 1,2,3,4,10,14b-heksahidro-2-metil-pirazino[2,1-a]pirido[2,3-c][2]benzazepinas yra tetraciklinis junginys, kurio formulė I:



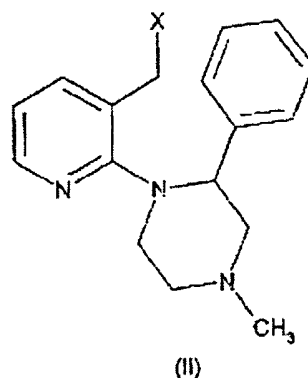
Junginys yra chiralinis ir raceminis mišinys plačiai paplitęs kaip vaistas, skirtas depresijos gydymui. Taip pat buvo aprašyti kiti mirtazapino medicininiai panaudojimai, pvz. WO 99/25356 ir WO 01/58453 atskleidžia jo panaudojimą miego sutrikimų ir apnėjos gydymui. Mirtazapino enantiomerų biologinių poveikių tyrinėjimai (pvz. O'Connor and Leonard, Neuropharmacology, 1986, vol, 25, pp. 267-270; Kooyman et al., 1994, vol. 33, pp. 501-507; De Boer et. al., Neuropharmacology, 1988, vol. 27, pp. 399-408; Gower et.al., 1988, vol. 291, pp. 185-201) remiasi junginių grynų enantiomerinių formų panaudojimu, kuris patenkina enantiomeriškai gryno mirtazapino didelių kiekių efektyvios gamybos poreikius. Šis išradimas pateikia tokios gamybos būdo patobulinimą.

Yra žinoma įvairiausių būdų mirtazapino gamybos srityje. US 4062848 aprašo variantus su keturių pakopų sintetinio schema, pagal kurią mirtazapino sintezė gali būti atliekama, pradedant nuo 2-pakeistojo nikotinnitrilo. Vėliau kitos šio būdo įvairių pakopų modifikacijos buvo aprašytos WO 00/62782, WO 01/23345 ir US 6376668.

Enantiomeriškai gryno mirtazapino gavimui buvo skiriamas dėmesys US 4062848, WO 00/62782 ir Selditz et. al., 1998 (J. Chromatography, 1998, vol 803, pp. 169-177). Remiantis US 4062848 aprašytu būdu, enantiomeriškai grynas mirtazapinas yra gaunamas

diastereoizomerinių druskų, gaunamų raceminio mirtazapino reakcija su enantiomeriškai gryna dibenzoilvyno rūgštimi etanolyje, frakcine kristalizacija, po ko seka laisvos bazės atgaminimas, veikiant vandeniniu amoniaku. Kiti gryno mirtazapino sudarymo būdai neperdirbto mirtazapino rekristalizacija yra aprašyti WO 00/62782. Selditz et. al. aprašo chromatografinį būdą, skirtą enantiomerų atskyrimui. Šiuose būduose susiskaidymas vyksta sintetinio proceso gale, įgalinančio pasigaminti mirtazapino raceminiam mišiniui. Taigi, iš to seka, kad kiekvieno gauto enantiomeriškai gryno junginio bendra išeiga yra santykinai mažesnė ir niekada negali būti didesnė, negu 50%. Būtų naudinga surasti ekonomiškesnį būdą, kuriame enantiomeriškai grynas mirtazapinas galėtų būti gaunamas didesnės bendros išeigos.

Remiantis būdu, aprašytu US 4062848, mirtazapinas gali būti gaunamas kaip junginio, kurio formulė (II):



kurioje X gali būti paliekanti grupė, tokia kaip hidroksilo grupė, esterinta arba eterinta hidroksilo grupė arba halogenas, žiedo uždarymo rezultatas, naudojant įvairius žiedo uždarymo reagentus. Tokių reagentų pavyzdžiai apima rūgštis, tokias kaip sieros rūgštis, koncentruota druskos rūgštis, pikro rūgštis, trifluoracto rūgštis, fosforo rūgštis, polifosforo rūgštis (PPA), fosforo oksichloridas, fosforo trioksidas, fosforo pentoksidas ir Luiso rūgštys, tokios kaip aliuminio chloridas, geležies chloridas, cinko chloridas, alavo chloridas, titano chloridas, boro trifluoridas, stibio pentachloridas ir cirkonio tetrachloridas. US 4062848 mirtazapino gavimas yra paremtas žiedo uždarymo, naudojant koncentruotą sieros rūgštį, pavyzdžiu. WO 00/62782 yra pažymėta, kad labiausiai pirmenybė teikiama koncentruotai sieros rūgščiai. US 4062848 yra pažymėta, kad mirtazapino gryni enantiomerai gali būti

gaunami sintetiniu būdu, paskutinėje žiedo uždarymo pakopoje naudojant enantiomeriškai gryną pradinę medžiagą. Tačiau, būdas aprašytas WO 00/62782 su koncentruota sieros rūgštimi nepakankamai išlaiko optinį grynumą. Akivaizdu, kad tokios reakcijos sąlygos sudaro sąlygas pernelyg didelei racemizacijai.

Netikėtai dabar buvo atrasta, kad enantiomeriškai gryno mirtazapino sintezei enantiomeriškai gryno (II) formulės junginio žiedo uždarymu, stereocheminis vientisumas pradinėje medžiagoje vis dėlto gali būti išlaikomas, darant specifinę atranką iš aukščiau paminėtų žiedo uždarymo reagentų.

Taigi, šis išradimas pateikia būdą, apimantį junginio, kurio formulė (II), kurioje X yra paliekanti grupė, žiedo uždarymo pakopą, kur minėta pakopa apima poveikį, kur mirtazapinas su enantiomeriniu pertekliumi yra gaunamas (II) formulės junginio žiedo uždarymu, su enantiomeriniu pertekliumi, veikiant tinkama rūgštimi be tirpiklio arba rūgšties ir organinio tirpiklio tinkamu deriniu. (II) formulės alkoholis geriau naudojamas kaip kristalinė druska arba solvatas, toks kaip (S) arba (R) 1-(3-hidroksimetil-2-piridil)-4-metil-2-fenilpiperazino oksalato druska. Pasirinktinai į reakcijos mišinį yra pridedama diatominės žemės, siekiant užkirsti kelią gumulų susidarymui.

Terminas mirtazapinas čia yra naudojamas bendra jo reikšme, paprastai naudojama nurodyti cheminį junginį kaip bazę, ir, priklausomai nuo konteksto, jo druskas ir solvatus ir prie junginio enantiomerų pridedami priešėliai (R) arba (S) ir/arba (+) arba (-). (S) konfigūracija sąlygoja pozityvią optinę rotaciją įprastuose tirpikliuose.

Terminas enantiomerinis perteklius junginyje nurodo skirtumus tarp kiekvieno iš mišinyje esančių enantiomerų kiekių santykyje su bendru junginio kiekiu mišinyje, išreikštas procentais. Pavyzdžiui, 10 g mišinio, turinčio 9 g mirtazapino (90%), iš kurių 4g yra (R)-mirtazapino ir 5g yra (S)-mirtazapino, (S)-enantiomero enantiomerinis perteklius yra maždaug 11%. Trumpiau tariant, terminas mirtazapinas arba junginys su enantiomeriniu pertekliumi nurodo mišinį, turintį mirtazapino arba junginio su enantiomeriniu pertekliumi.

Išradimas gali pateikti enantiomeriškai gryną mirtazapiną, jeigu yra naudojama enantiomeriškai gryna pradinė medžiaga ir žiedo uždarymas yra

atliekamas, veikiant tinkama rūgštimi be tirpiklio arba tinkamu rūgšties ir organinio tirpiklio deriniu.

Enantiomeriškai grynas junginys yra toks, kuris turi mažiau negu 20% kito enantiomero, kuris yra 60% enantiomerinis perteklius. Priklausomai nuo išradimo būdo specifinių sąlygų, taip pat gali būti gaunamas enantiomeriškai grynas junginys, turintis mažiau negu 10% kito enantiomero arba mažiau negu 1% kito enantiomero. Atskirto enantiomeriškai gryno mirtazapino kiekiai paprastai yra ne mažesni negu 50%, bet taip pat gali būti gaunami ne mažesni negu 70% kiekiai.

Paliekanti grupė yra prie molekulės reaktyvioji funkcija, kuri pasislenka nuo molekulės, kai susidaro nauja jungtis, kas yra bendrai žinoma šios srities specialistui. Konkrečiau paliekančioji grupė gali būti hidroksilo grupė, jos aktyvintas esteris, toks kaip karboksilastas, sultonatas arba fosfonatas, arba halogenas. Grupės su šia funkcija yra paprastai žinomos šios srities specialistui ir jų sąrašas gali būti išplėstas, remiantis bendrai prieinamais organinės sintezės vadovėliais.

Šio išradimo būdo tinkama rūgštis yra apibūdinama kaip specifinė rūgštis arba rūgšties/tirpiklio darinys, kaip paminėta toliau, arba rūgšties arba rūgšties/tirpiklio darinys nepaminėtas toliau, bet kuris yra gaunamas, atliekant tokį kaip rūgšties tinkamumo bandymą. Bandymas yra skitas atlikti žiedo uždarymą su rūgštimi, bandomąja rūgštimi, ir pradine medžiaga, kuri yra junginys II, kaip nurodyta aukščiau, arba jo druska arba solvatas su iš anksto nustatytu enantiomeriniu grynumu ir po reakcijos nustatyti susidariusio mirtazapino enantiomerinį perteklių. Enantiomerinio grynumo praradimo kiekybinis laipsnis gali būti nustatomas paprastu skaičiavimu ir išreikštas kaip skirtumas tarp enantiomerinio pertekliaus pradinėje medžiagoje prieš reakciją ir gauto mirtazapino enantiomerinio pertekliaus po reakcijos. Jeigu praradimas yra mažesnis negu 40%, rūgšties arba rūgšties/tirpiklio darinys yra tinkamas rūgšties arba rūgšties/tirpiklio derinys. Tikslusis kriterijus tinkamam rūgšties arba rūgšties/tirpiklio deriniui gali būti taikomas, atrenkant tuos, kurie sąlygoja praradimą, mažesnį negu bet kuris skaičius tarp 0% ir 40%, toks kaip 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0,5% ir 0,3%. Todėl išradimo aspektas yra pateikti būdą, skirtą atrinkti rūgštį arba rūgšties/tirpiklio derinį, tinkamą stereospecifiniam žiedo uždarymui,

vedančiam į enantiomeriškai gryno mertazapino gavimą. Būdas apima enantiomeriškai gryno junginio, kurio formulė II, kurioje X reikšmė yra tokia, kaip nurodyta anksčiau, arba jo druskos arba solvato žiedo uždarymo reakcijos vykdymą su bandomąja rūgštimi arba bandomuoju rūgšties/tirpiklio deriniu ir reakcijos pagalba enantiomerinio pertekliaus praradimo nustatymą ir rūgšties arba rūgšties/tirpiklio derinio identifikavimą kaip tinkamo, jeigu jis duoda praradimą, mažesnę negu 40%. Pasirinktinai, tikslesnis kriterijus, kaip nurodyta aukščiau, gali būti taikomas tinkamesnėms rūgštims arba rūgšties/tirpiklio deriniams.

Be tirpiklio naudojama tinkama rūgštis gali būti protolitinė rūgštis arba protolitinės rūgšties darinys, toks kaip protolitinės rūgšties anhidridas. Koncentruota sieros rūgštis, anksčiau žinomas šioje srityje alternatyvus raceminio mirtazapino gavimo būdas arba aliuminio trichloridas yra netinkami.

Žiedo uždarymui naudojant tinkamą rūgštį be tirpiklio, ypatingai pirmenybė teikiama polifosforo rūgščiai arba fosforo pentoksido fosforo rūgštyje. Rekomenduojama naudoti polifosforo rūgšties arba fosforo pentoksido fosforo rūgštyje mažesnio pertekliaus kiekį palyginti su pradiniu alkoholiu, apibūdintu aukščiau kaip junginys II. Reakcija duotų geresnį enantiomerinio pertekliaus kiekį ir geresnį enantiomerinio pertekliaus išsaugojimą, jeigu polifosforo rūgšties santykis (m/m) su alkoholiu (junginio II bazės masė) yra mažesnis negu 10 su 1 (m/m) arba geriau 5 su 1, dar geriau jeigu mažesnis negu 2,5 su 1. Kai polifosforo rūgštis yra įvedama į pentoksido ir fosforo rūgšties kiekius (įmanoma pentoksido su fosforo rūgštimi masės (m/m) santykiu nuo 1:1 iki 1:9), fosforo pentoksido ir fosforo rūgšties kiekiai yra dedami iki bendros polifosforo rūgšties kiekio išraiškos.

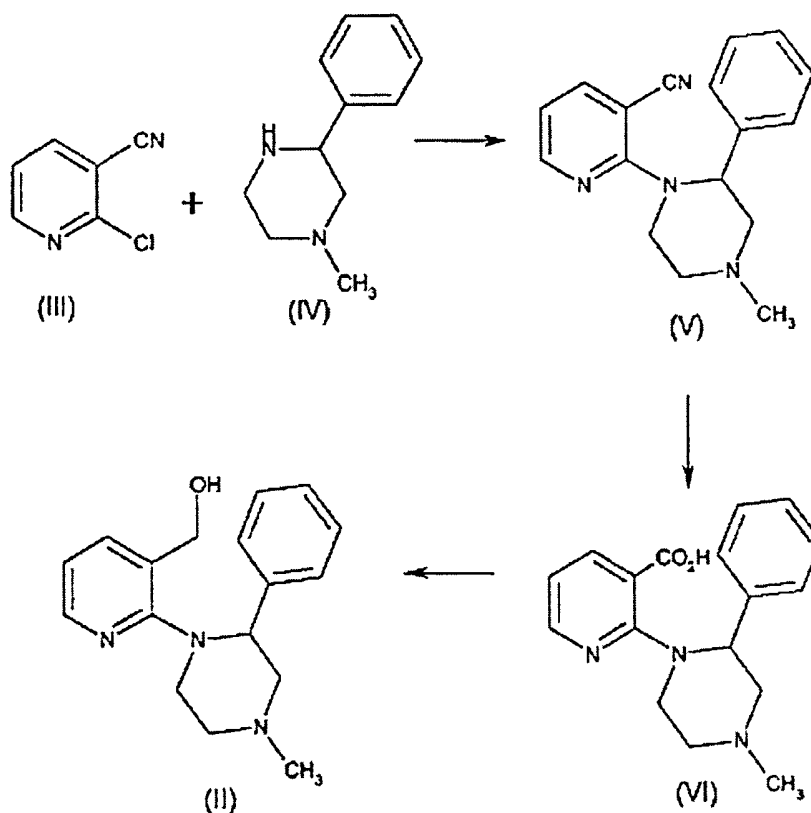
Tinkamas rūgšties ir organinio tirpiklio darinys gali būti protolitinės rūgšties arba protolitinės rūgšties darinio darinys, toks kaip protolitinės rūgšties anhidridas arba neorganinė rūgštis ir polinis koordinacinis tirpiklis, toks kaip etanolis arba aukštesnieji alkoholiai, DMF, DMA arba *N*-metilpirolidinonas. Labiau tinkamas naudoti yra protolitinės rūgšties darinio ir *N*-metilpirolidinono arba DMF darinys. Konkrečiau pirmenybė teikiama polifosforo rūgščiai ir *N*-metilpirolidinonui arba DMF.

Rūgšties/tirpiklio deriniai fosforo pentoksidas arba polifosforo rūgštis arba sieros rūgštis ir ksilenas; fosforo pentoksidas arba fosforo rūgštis ir

chlorbenzenas; fosforo pentoksidas arba polifosforo rūgštis ir toluenas; ir sieros rūgštis ir dichlormetanas yra netinkami.

Nors žiedo uždarymo reakcija gali vykti kambario temperatūroje, reakcija taip pat gali būti palengvinama papildomai šildant. Taigi, tai yra dar kitas šio išradimo aspektas, apimantis žiedo uždarymą pagal šio išradimo būdus, įskaitant papildomą šildymą.

(II) formulės junginys gali būti gaunamas sintetinimo keliu, parodytu schemoje I, kuris yra aprašytas US4062848.



Schema I

Taigi, (V) junginys gali būti gaunamas (IV) junginio reakcija su (III) chlornikotinnitrilu organiniame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas arba dimetilformamidas ir esant bazės, tokios kaip kalio fluoridas, ekvivalentui. Tada (IV) junginys gali būti gaunamas (V) junginio hidrolize, naudojant vandeningą bazę, tokią kaip kalio hidroksidas alkoholyje, tokiame kaip etanolis, paprastai grįžtamajame šaldytuve. WO 00/62782 yra nurodyta, kad bazės, naudojamos nitrilo hidrolizės įvykdymui, molis santykis gali būti sumažintas nuo 25 molių bazės (kaip aprašyta US patente 4062848) iki maždaug 12

molių bazės. Galiausiai (II) junginys gali būti gaunamas (VI) junginio redukcija, naudojant metalo hidridą, tokį kaip ličio aliuminio hidridas organiniame tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas. Alkoholio funkcijos konversija į kitą paliekančią grupę, tokią kaip karboksilato or sultonato esteriai ir į halogenus lengvai gali būti pasiekiami būdais, kurie yra gerai žinomi šios srities specialistui.

Enantiomeriškai gryno junginio (II) gavimas gali būti pasiekiamas, naudojant šioje srityje gerai žinomus būdus. Pavyzdžiui, asimetrinės sintezės būdai, t.y. sintezė su chiraline indukcija, diastereoizomerinių druskų, susidariusių reakcija su chiraline rūgštimi, frakcinė kristalizacija arba chromatografinis atskyrimas chiralinėje terpėje normalios arba grįžtamos fazės chromatografiniais būdais. Tokie būdai, pavyzdžiui, yra aprašyti „Chirališkumas pramonėje“ (redaguota A.N. Collins, G.N. Sheldrake ir J. Crosby, 1992; John Wiley).

Išradimas taip pat apima enantiomeriškai gryną mirtazapiną, gaunamą šio išradimo būdu, ir farmacinės kompozicijas, skistas panaudoti terapijoje. Tokios kompozicijos gali turėti enantiomeriškai gryno mirtazapino terapiškai veiksmingą kiekį derinyje su farmaciškai priimtinais nešikliais ir užpildais, kurie yra gerai žinomi šioje srityje.

Išradimas yra iliustruojamas sekančiais pavyzdžiais:

Pavyzdys 1a

[S]-mirtazapino gavimas

(S)-1-(3-hidroksimetil-2-piridil)-4-metil-2-fenilpiperizinas (0,23 g, 1,03 mmol) buvo ištirpintas *N*-metilpirolidinone (10 ml). Gauta tirpalo buvo įlašinta į polifosforo rūgštį (1,46 g) *N*-metilpirolidone (5 ml), maišant 81°C. Reakcijos mišinys buvo maišomas 100°C 72 h. Po to jis buvo atskiedžiamas natrio hidroksido tirpalu ir dietilo eteriu. Organinis sluoksnis buvo atskirtas ir du kartus plaunamas vandeniu. Buvo pridėta magnio sulfato, pašalinta filtravimu ir filtratas buvo garinamas. Antraštėje nurodytas junginys (0,19 g, 68%) buvo gautas kaip aliejinis produktas. Produkto enantiomerinis perteklius (e. p.) buvo 99,2%.

Pavyzdys 1b

Į polifosforo rūgštis (41,8 g) ir *N*-metilpirolidino (10,5 ml) mišinį buvo pridėta (S)-1-(3-hidroksimetil-2-piridil)-4-metil-2-fenilpiperazino (7,02 g, 24,7 mmol) tirpalas *N*-metilpirolidinone (10 ml). Reakcijos mišinys buvo kaitinamas iki 130°C 1 valandą. Į reakcijos mišinį buvo pridėta vandens (152 ml), diatominės žemės (8,8 g), tolueno (76 ml) ir 33% natrio hidroksido tirpalo (128 ml). Vandeninis sluoksnis buvo atskirtas ir du kartus ekstrahuotas su toluenu (76 ml). Sujungtieji tolueno sluoksniai tris kartus buvo plaunami vandeniu (76 ml), džiovinami su MgSO₄ ir garinami. Taip buvo gauta 4,63 g (S)-mirtazapino (70%) su e. p. 99%.

Pavyzdys 2

(S)-mirtazapino gavimas

(S)-1-(3-hidroksimetil-2-piridil)-4-metil-2-fenilpiperazinas (0,30 g, 1,0587 mmol) buvo ištirpinta 18,75 ml dimetilformamide. Į tirpalą buvo pridėta 0,75 g diatominės žemės ir 1,5 g polifosforo rūgštis. Reakcijos mišinys buvo maišomas vieną dieną 100°C. Po to jis buvo praskiestas natrio hidroksidu ir ekstrahuotas dietilo eteriu. Organinis sluoksnis du kartus buvo plaunamas vandeniu, džiovinamas magnio sulfatu, filtruojamas ir filtratas buvo garinamas. Antraštėje nurodytas junginys (0,19 g, 68%) buvo gautas kaip aliejinis produktas. Produkto e. p. buvo 99,2%.

Pavyzdys 3

(S)-mirtazapino gavimas

(S)-1-(3-hidroksimetil-2-piridil)-4-metil-2-fenilpiperazinas (0,50 g, 1,76 mmol) buvo ištirpintas *N*-metilpirolidone (7,5 ml) ir kaitinamas iki 100°C. Į šį mišinį buvo pridėta diatominės žemės (0,62 g) ir fosforo pentoksido (1,26 g). Po 66 valandų reakcija buvo baigta. Į reakcijos mišinį buvo pridėta vandens. Po to jis buvo filtruojamas. Ph buvo sureguliuotas iki 14, pridant 4N natrio hidroksido tirpalo. Vandeninis tirpalas buvo ekstrahuotas su dietilo eteriu. Organinis sluoksnis buvo džiovinamas su magnio sulfatu ir garinamas. Tai leido gauti antraštėje nurodytą junginį (0,24 g, 51%) su e. p. 99,7%.

Pavyzdys 4

(S)-mirtazapino gavimas

[[S]-1-(3-hidroksimetil-2-piridil)-4-metil-2-fenilpiperaziną (0,5 g, 1,77 mmol) buvo pridėta polifosforo rūgšties (9,6 g). Reakcijos mišinys buvo kaitinamas iki 100°C 20 valandų. Reakcijos mišinys buvo praskiestas vandeniu (6,5 ml) ir pH buvo pakeltas iki 8, pridėtant 4 N natrio hidroksido tirpalo. Vandens sluoksnis buvo ekstrahuotas su etilo acetatu. Organinis sluoksnis buvo plaunamas vandeniu, džiovinamas su magnio sulfatu ir garinamas. Tai leido gauti antraštėje nurodytą junginį (0,29 g, 62%) su e. p. 76%.

Pavyzdys 5

[[S]-1-(3-hidroksimetil-2-piridil)-4-metil-2-fenilpiperaziną (1,0 g, 3,53 mmol) buvo pridėta polifosforo rūgšties (2 g). Reakcijos mišinys buvo kaitinamas iki 130°C 18 valandų. Reakcijos mišinys buvo praskiestas vandeniu (6,5 ml) ir pH buvo pakeltas iki 8, pridėtant 4 N natrio hidroksido tirpalo. Vandens sluoksnis buvo ekstrahuotas su etilo acetatu. Organinis sluoksnis buvo plaunamas vandeniu, džiovinamas su magnio sulfatu ir garinamas. Tai leido gauti antraštėje nurodytą junginį (0,71 g, 76%) su e. p. 98%.

Pavyzdys 6

[S]-1-(3-hidroksimetil-2-piridil)-4-metil-2-fenilpiperazino (1,0 g, 3,53 mmol) dichlormetane tirpalo buvo pridėta [polifosforo rūgštį, paruoštą iš 85% fosforo rūgšties (2,8 g) ir fosforo pentoksido (1,3 g). Reakcijos mišinys buvo kaitinamas iki 130°C 18 valandų. Reakcijos mišinys buvo praskiestas vandeniu (6,5 ml) ir pH buvo pakeltas iki 8, pridėtant 4 N natrio hidroksido tirpalo. Vandens sluoksnis buvo ekstrahuotas su etilo acetatu. Organinis sluoksnis buvo plaunamas vandeniu, džiovinamas su magnio sulfatu ir garinamas. Tai leido gauti antraštėje nurodytą junginį (0,79 g, 84%) su e. p. 83%.

Pavyzdys 7

[polifosforo rūgštį (20 gramų) buvo pridėta (S)-1-(3-hidroksimetil-2-piridil)-4-metil-2-fenilpiperazino oksalo rūgšties druskos (13,2 g, 35,3 mmol). Reakcijos mišinys buvo maišomas 130°C 18 valandų. [reakcijos mišinį buvo

pridėta vandens (220 ml), etilo acetato (220 ml) ir 33% natrio hidroksido tirpalo (65 ml). Vandens sluoksnis buvo atskirtas ir du kartus ekstrahuotas su etilo acetatu (220 ml). Surištos organinės frakcijos tris kartus buvo plaunamos vandeniu (220 ml) ir garinamos. Tai davė 7,9 g (S)-mirtazapino (84%) su e. p. 99,2%.

Pavyzdys 8

Į polifosforo rūgštį (4 gramai) buvo pridėta (S)-1-(3-hidroksimetil-2-piridil)-4-metil-2-fenilpiperazino oksalo rūgšties druskos (1,32 g, 3,53 mmol). Reakcijos mišinys buvo maišomas 130°C 18 valandų. Į reakcijos mišinį buvo pridėta vandens (22 ml), etilo acetato (22 ml) ir 33% natrio hidroksido tirpalo (6,5 ml). Vandens sluoksnis buvo atskirtas ir du kartus ekstrahuotas su etilo acetatu (22 ml). Surištos organinės frakcijos tris kartus buvo plaunamos vandeniu (22 ml), džiovinamos $MgSO_4$ ir garinamos. Tai davė 0,79 g (S)-mirtazapino (84%) su e. p. 83%.

Pavyzdys 9

(S)-mirtazapino gavimas

Į sieros rūgštį (30,36 ml) 48°C temperatūroje buvo pridėta (S)-1-(3-hidroksimetil-2-piridil)-4-metil-2-fenilpiperazino (15,18 g, 51,05 mmol) etanolyje (30 ml) tirpalo. Po 1 nakties buvo pridėta papildomas kiekis sieros rūgšties (30 ml). Po 4 valandų reakcija buvo baigta. Buvo pridėta vandens (195 ml), po to natrio hidroksido tirpalo (8,3 M), kol susidarys nuosėdos. Vandens sluoksnis buvo ekstrahuotas su etilo acetatu. Vėliau organinis sluoksnis buvo plaunamas su natrio hidroksido tirpalu, po to natrio chlorido tirpalu, džiovinamas su magnio sulfatu ir garinamas. Tai davė antraštėje nurodytą junginį (7,97 g, 59%) su e. p. 62%.

Pavyzdys 10

Atliktas palyginamajam tikslui su netinkamu rūgšties/tirpiklio deriniu

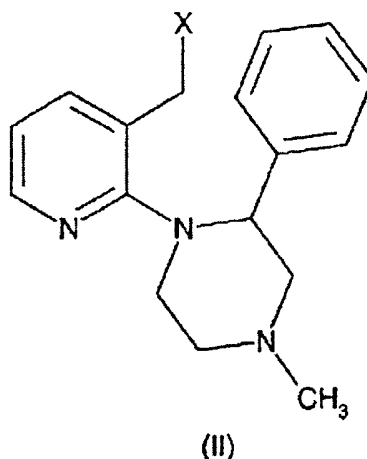
(S)-mirtazapino gavimas

Koncentruotos sieros rūgšties (2,2 ml) buvo pridėta į (S)-1-(3-hidroksimetil-2-piridil)-4-metil-2-fenilpiperaziną (0,29 g, 1,03 mmol). Buvo pridėta dichlormetano, siekiant sudaryti skaidrų tirpalą. Dichlormetanas buvo

garinamas sumažintame slėgyje 40°C. Reakcijos mišinys buvo maišomas 48°C. Po 4 valandų reakcija buvo baigta. Natrio hidroksido tirpalo (4N) buvo dedama kol susidarė emulsija. Vandens sluoksnis buvo ekstrahuotas su dietilo eteriu. Dietilo eteris buvo plaunamas vandeniu, džiovinamas su magnio sulfatu ir garinamas. Tai davė antraštėje nurodytą junginį (0,17 g, 62%) su e. p. 36%.

APIBRĖŽTIS

1. Enantiomeriškai gryno mirtazapino gavimo būdas, kur minėtas būdas apima junginio, kurio formulė (II):



- kurioje X yra paliekanti grupė, žiedo uždarymo pakopą, kur minėta pakopa apima poveikį rūgštimi, besiskiriantis tuo, kad mirtazapinas su enantiomeriniu pertekliumi yra sudaromas (II) formulės junginio su enantiomeriniu pertekliumi žiedo uždarymu, veikiant tinkama rūgštimi be tirpiklio arba tinkamu rūgštis ir organinio tirpiklio deriniu.
2. Būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad žiedo uždarymas įvyksta, naudojant tinkamą rūgštį be tirpiklio.
3. Būdas pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad rūgštis yra protolitinė rūgštis arba protolitinės rūgštis darinys.
4. Būdas pagal 3 punktą, besiskiriantis tuo, kad rūgštis yra polifosforo rūgštis arba fosforo pentoksidas fosforo rūgštyje.
5. Būdas pagal 4 punktą, besiskiriantis tuo, kad masių santykis tarp polifosforo rūgštis ir II formulės junginio yra mažesnis negu 5 su 1.
6. Būdas pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad žiedo uždarymas įvyksta, naudojant tinkamą rūgštis ir organinio tirpiklio derinį.

7. Būdas pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad tinkamas rūgštis ir organinio tirpiklio darinys yra protolitinės rūgštis arba protolitinės rūgštis darinys derinyje su poliniu koordinaciniu tirpikliu.
8. Būdas pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad tinkamas rūgštis ir organinio tirpiklio darinys yra neorganinė rūgštis derinyje su poliniu koordinaciniu tirpikliu.
9. Būdas pagal 7 punktą, besiskiriantis tuo, kad tinkamas rūgštis ir organinio tirpiklio darinys yra polifosforo rūgštis derinyje su *N*-metilpirolidinonu arba DMF.
10. Rūgštis arba rūgštis/tirpiklio derinio, tinkamo enantiomeriškai gryno junginio, kurio formulė II, kurioje X reikšmė nurodyta 1 punkte, stereospecifinio žiedo uždarymo reakcijai, vedančiai į enantiomeriškai gryno mirtazapino gavimą, atrankos būdas, apimantis reakcijos bandymą, veikiant enantiomeriškai gryną junginį su bandomąja rūgštimi arba bandomuoju rūgštis/tirpiklio deriniu ir enantiomerinio pertekliaus praradimo nustatymą reakcijos būdu ir rūgštis arba rūgštis/tirpiklio derinio identifikavimą, kaip tinkamo, jeigu ji baigiasi praradimu, mažesniu, negu 40%.