

9903000

1. 2. 3. 4. 5.

69.026/SZE

KIVONAT

ÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Eljárás β_3 -adrenergikus receptor
agonista hatóanyag peridain származékok
előállítására és ezek intermediárisjai

A jelen találmány tárgya (II) általános képletű köz-
benső termékek, ahol R^1 R^2 és R^3 jelentését a szabadalmi le-
írásban meghatározzuk, továbbá eljárások a szóban forgó köz-
benső termékek előállítására. A találmánynak tárgya továbbá
eljárások (III) általános képletű vegyületek és enantiomerjeik
előállítására, ahol R^1 R^2 és R^3 jelentését a szabadalmi leírás-
ban meghatározzuk. A (II) és (III) általános képletű vegyületek
közbenső termékek hatásos β_3 -adrenerg receptor agonista ve-
gyületek előállításában. A jelen találmánynak tárgya továbbá a
 β_3 -adrenerg receptor agonista vegyületek előállítása a (II) és
(III) általános képletű közbenső termékek felhasználásával.

Jelentő adatai: (II), (III)
Tudós neve

9903602

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrassy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323



69.026/SZE

ÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

beta3
Eljárás és közbelső termékek β_3 -adrenerg receptor
Kus
agonista vegyületek előállítására *u a + a'su*
piridin nárma'kon elő állit a'sa'ra is
220 X i'utera'cien'el

A jelen találmány tárgya az alábbi, (II) általános képletű vegyületek, melyek hasznos közbelső termékként szolgálnak bizonyos, (I) általános képletű β_3 -adrenerg receptor agonista vegyületek előállításához, ahol R^3 jelentését az alábbiakban meghatározzuk, Y^2 pedig (A) képletű csoport. Az ilyen helyettesítő csoportok, és a megfelelő β_3 -adrenerg receptor agonista vegyületek megtalálhatók a nyilvánosságra hozott WO 94/35671 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben. A jelen találmánynak tárgya továbbá eljárások a (II) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek hasznos közbelső termékek (I) általános képletű vegyületek előállításában. A találmánynak tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárások. A β_3 -adrenerg receptor agonista vegyületek hasznosak még ehető húsup állatokban a sovány hús termelésének fokozására, valamint a sovány/kövér arány javítására.

A (4-(2-(2-(6-amino-piridin-3-il)-2(R)-hidroxietil-amino)etoxi)fenil)ecetsav szerkezeti képlete (XII).

A (4-(2-(2-(6-Amino-piridin-3-il)-2(R)-hidroxietil-amino)etoxi)fenil)ecetsavat a WO 96/35671 számú, nyilvánosságra hozott nemzetközi szabadalmi bejelentésben írták le, amely szabadalmi bejelentésre a jelen találmány részeként hivatkozunk, mint egy β -adrenerg hatóanyagra. Ennek megfelelően, a



(4-(2-(2-(6-Amino-piridin-3-il)-2(R)-hidroxi-etil-amino)etoxi)fenil)ecetsavat alkalmazzák az elhízás kezelésében.

A β -adrenerg receptor agonista vegyületeket ezenkívül alkalmazzák a bélrendszer mozgékonyságának rendellenességeiben, a depresszióban, a prosztatata betegségeiben, a diszlipidémiában (a zsír anyagcsere rendellenessége), valamint a légutak gyulladásos rendellenességeiben, mint például az asztma és a elzáródásos tüdőbetegség.

A β_3 -receptor az emberi prosztatában is expre-szálódik. Tekintettel arra, hogy a β_3 -receptor serkentése a re-cetort tartalmazó simaizmok elernyedését okozza (például a belek esetében), a szakember számára előre látható, hogy ezek a vegyületek a prosztatata simaizmat is elernyesztik. Ezért a β_3 -agonista vegyületek hatásosak a prosztatata betegségei gyógyító és megelőző kezelésében.

A jelen találmány tárgya (II) általános képletű vegyü-letek, azok enantiomerjei és gyógyászatilag elfogadható sói, amelyekben

R^1 jelentése távozó csoport, valamelyik a következők közül:
halogénatom, metán-szulfoniloxi-, benzol-szulfoniloxi-, p-to-luol-szulfoniloxi, m-nitro-benzol-szulfoniloxi-, és p-nitroben-zol-szulfoniloxi-csoport;

R^2 jelentése tetrahydro-furanil-, tetrahydro-piranil- vagy szilil-védőcsoport; és

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal.

A vegyületek egy kedvező, „A”-val jelölt csoportja a fenti, (II) általános képletű vegyületekből, azok enantio-



merjeiből, és gyógyászatilag elfogadható sóiból áll, amelyekben R^2 jelentése $SiR^5R^6R^7$ képletű csoport, ahol R^5 , R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil- vagy aril-csoport.

Az „A” jelű csoporton belül kedvező a „B”-vel jelölt csoport, amely azokból a vegyületekből, enantiomerjeikből és gyógyászatilag elfogadható sóikból áll, ahol R^3 jelentése acetil-csoport, R^1 jelentése toluol-szulfoniloxi-csoport, és a szóban forgó szilil védőcsoport tercier-butil-dimetil-szilil-, tri-etil-szilil- vagy tri-izopropil-szilil-csoport.

A „B” jelű csoporton belül kedvező a „C”-vel jelölt csoport, amelyben azok a vegyületek, enantiomerjeik, és gyógyászatilag elfogadható sóik tartoznak, amelyekben R^2 jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-csoport.

A „C” jelű csoporton belül kedvező az (R) sztereokémiájú vegyület, valamint gyógyászatilag elfogadható sói.

A jelen találmány szerinti kedvező vegyület a toluol-4-szulfonsav 2-(6-acetilamino-piridin-3-il)-2(R)-(tercier-butil-dimetil-szililoxi)-etil-észter.

A jelen találmánynak tárgya továbbá a (III) általános képletű vegyületek, azok enantiomerjei és gyógyászatilag elfogadható sói, ahol

R^2 jelentése tetrahydro-furanil-, tetrahydro-piranil- vagy szilil-védőcsoport;

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet egymástól függetlenül legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal; és

R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport.

A vegyületek egy kedvező, „D”-vel jelölt csoportja a fenti, (III) általános képletű vegyületekből, azok enantiomerjeiből, és



gyógyászati lag elfogadható sóiból áll, amelyekben a szóbanforgó hidroxil-védőcsoport tercier-butil-dimetil-szilil-, trietil-szilil-, trimetil-szilil-, tri-izopropil-szilil- vagy tetrahydro-piranil-csoport.

A „D” jelű csoporton belül kedvező az „E”-vel jelölt csoport, amelybe azok a vegyületek, enantiomerjeik, és gyógyászati lag elfogadható sóik tartoznak, amelyekben R^3 jelentése acetyl-csoport, R^2 jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-csoport, és R^4 jelentése metil-csoport.

Az „E” jelű csoporton belül kedvező az (R) sztereokémiájú vegyület, valamint gyógyászati lag elfogadható sói.

A jelen találmány szerinti kedvező vegyület a 2-(4-(2-(2-(6-acetyl-amino-piridin-3-il)-2(R)-(tercier-butil-dimetil-szilil-oxi)etil-amino)etoxi)fenil-N-metyl-acetamid.

Másik, a jelen találmány szerinti kedvező vegyület a (4-(2-(2-(6-amino-piridin-3-il)-2(R)-hidroxietil-amino)etoxi)fenil)ecetsav monohidroklorid sója.

Jelen találmánynak tárgya továbbá az „A”-val jelölt eljárás (II) általános képletű vegyületek, vagy azok enantiomerjei előállítására, ahol

R^1 jelentése távozó csoport, valamelyik a következők közül:

halogénatom, metán-szulfoniloxi-, benzol-szulfoniloxi-, p-toluol-szulfoniloxi, m-nitro-benzol-szulfoniloxi-, és p-nitrobenzol-szulfoniloxi-csoport;

R^2 jelentése tetrahydro-furanil-, tetrahydro-piranil- vagy szilil-védőcsoport; és

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal;



amely eljárás abból áll, hogy (IV) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 és R^2 jelentése a fentebb meghatározott, reagáltatunk egy szililező reagenssel és megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben körülbelül 12 és körülbelül 18 óra közötti ideig, körülbelül 20°C és körülbelül 50°C közötti hőmérsékleten.

Az „A” jelű eljárásból kedvező a „B”-vel jelölt eljárás, amelyben a szóban forgó, megfelelő bázis imidazol.

A „B” jelű eljárásokból kedvező a „C”-vel jelölt eljárás, amelyben R^1 jelentése p-toluol-szulfoniloxi-csoport, R^3 jelentése acetyl-csoport, és a szóban forgó szililező reagens tercier-butyl-dimethyl-klor-szilán.

A „C” jelű eljárásból kedvező az az eljárás, amelyben az (V) képletű vegyületet a (VI) képletű vegyületből állítjuk elő.

A jelen találmány tárgya továbbá „D”-vel jelölt eljárás (III) általános képletű vegyületek, és enantiomerjeik előállítására, ahol

R^2 jelentése tetrahydro-furanil-, tetrahydro-piranil- vagy szilil-védőcsoport;

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet egymástól függetlenül legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal; és

R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport;

amely eljárás abból áll, hogy (II) általános képletű vegyületet vagy enantiomerjeit, amelyben R^1 , R^2 és R^3 a fentebb meghatározott, reagáltatunk (VII) általános képletű vegyülettel, amelyben R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport, és megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben körül-

belül 6 és körülbelül 24 óra közötti ideig, körülbelül 60°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten.

A „D” jelű eljáráson belül kedvező, „E”-vel jelölt eljárásban a szóban forgó reakcióidő körülbelül 18 óra, a szóban forgó hőmérséklet körülbelül 80 °C, és ez az eljárás magában foglalja azt az eljárást, amelyben R^2 jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-, trietil-szilil-, trimetil-szilil-, tri-izopropil-szilil- vagy tetrahydro-piranil-csoport, és a szóban forgó megfelelő bázis N,N-diizopropil-etil-amin, trietil-amin, N-metil-morfolin vagy 1,4-diaza-biciklo[2.2.2]oktán.

Az „E” jelű eljáráson belül kedvező, „F”-el jelölt eljárásban R^1 jelentése toluol-szulfoniloxi-, R^2 jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-, R^3 jelentése acetyl-, R^4 jelentése pedig metil-csoport.

Az „F” jelű eljáráson belüli kedvező eljárásban a (VIII) képletű vegyületet az (V) képletű vegyületből állítjuk elő.

A jelen találmánynak tárgya továbbá „G”-vel jelölt eljárás (IX) általános képletű vegyület, vagy enantiomerjei előállítására, ahol

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet egymástól függetlenül legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal; és

R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport;

amely eljárás abból áll, hogy (III) általános képletű vegyületet vagy enantiomerjeit, amelyben R^2 jelentése tetrahydro-furanil-, tetrahydro-piranil- vagy szilil-védőcsoport, R^3 és R^4 jelentése pedig a fentebb meghatározott, reagáltatunk fluorid-forrással, a reakció szempontjából semleges oldószerben körülbelül 6 és



körülbelül 12 óra közötti ideig, körülbelül 0°C és körülbelül 50°C közötti hőmérsékleten.

A „G” jelű eljárásból kedvező, „H” jelű eljárásban a szóban forgó hőmérséklet körülbelül szobahőmérséklet, és magában foglalja azt az eljárást, amelyben R^2 jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-csoport, és a szóban forgó fluorid-forrás tetrabutil-ammónium-fluorid.

A „H” jelű eljárásból kedvező, „I” jelű eljárásban R^3 jelentése acetyl-, R^4 jelentése pedig metil-csoport.

Az „I” jelű eljárásból kedvező, „J”-vel jelölt eljárásban a (X) képletű vegyületet a (VIII) képletű vegyületből állítjuk elő.

A jelen találmánynak tárgya továbbá „K”-val jelölt eljárás (IX-a) általános képletű vegyület vagy enantiomerjei előállítására, ahol

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet egymástól függetlenül legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal; és

R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport; amely eljárás abból áll, hogy

(a) (III) általános képletű vegyületet vagy enantiomerjeit, amelyben R^2 jelentése tetrahydro-furanil-, tetrahydro-piranil- vagy szilil-védőcsoport, R^3 és R^4 jelentése pedig a fentebb meghatározott, reagáltatunk fluorid-forrással, a reakció szempontjából semleges oldószerben körülbelül 6 és körülbelül 12 óra közötti ideig, körülbelül 0°C és körülbelül 50°C közötti hőmérsékleten (IX) általános képletű vegyület, vagy enantiomerje előállítása céljából, amelyben R^3 és R^4 jelentése a fentebb meghatározott, és

(b) a szóban forgó, (IX) általános képletű vegyületet a reakció szempontjából semleges oldószerben reagáltatjuk két egyenértéknyi sósavval.

A „K” jelű eljárásen belül kedvező, „L”-el jelölt eljárásban a szóban forgó hőmérséklet körülbelül szobahőmérséklet, és ez magában foglalja azt az eljárást, amelyben R^2 jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-csoport, és a szóban forgó fluoridforrás tetrabutyl-ammonium-fluorid.

Az „L”jelű eljárásen belül kedvező, „M”-el jelölt eljárásban R^3 jelentése acetyl-, R^4 jelentése metil-csoport.

Az „M” jelű eljárásen belül kedvező, „N”-el jelölt eljárásban a szóban forgó, (IX-a) általános képletű vegyületet (VIII) általános képletű vegyületből állítjuk elő.

A jelen találmánynak tárgya továbbá „O”-val jelölt eljárás (XII) képletű vegyület előállítására, amely eljárás szerint (III-a) képletű vegyületet, amelyben R^2 jelentése szilil-védőcsoport;

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet egymástól függetlenül legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal; és

R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport, reagáltatunk vizes bázissal körülbelül hat óra és körülbelül harminc óra közötti ideig, körülbelül 90°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten. A szakmában járatosak számára nyilvánvaló, hogy a hidrolízis lefolyásához szükséges reakcióidő és hőmérséklet függ az eltávolítani kívánt védőcsoporttól. Különösen kedvező, ha R^3 jelentése acetyl-, és R^4 jelentése metil-csoport, a 24 órás reakcióidő és 100°C hőmérséklet.



Az „O” jelű eljárásen belül kedvező az az eljárás, amelyben a (XII) képletű vegyületet (VIII) képletű vegyületből állítjuk elő.

A jelen találmánynak tárgya továbbá „P”-vel jelölt eljárás (XII) képletű vegyület előállítására, amely eljárás szerint

(a) (XIII) általános képletű vegyületet, amelyben

R^1 jelentése távozó csoport, valamelyik a következők közül:

halogénatom, p-toluol-szulfoniloxi vagy metán-szulfoniloxi-csoport;

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal,

reagáltatunk szililező reagenssel és egy első, megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül 12 óra és körülbelül 18 óra közötti ideig, körülbelül 20°C és körülbelül 50°C közötti hőmérsékleten, (XIV) általános képletű vegyület előállítása céljából, amelyben R^2 jelentése szililvédőcsoport, R^1 és R^3 jelentését fentebb meghatároztuk;

(b) a szóban forgó (XIV) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport, reagáltatjuk egy második megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül hat óra és körülbelül 24 óra közötti ideig, körülbelül 60°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten, (XV) általános képletű vegyület előállítása céljából, amelyben R^2 , R^3 és R^4 jelentését fentebb meghatároztuk;

(c) a szóban forgó (XV) általános képletű vegyületet reagáltatjuk fluorid-forrással, a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül 6 óra és körülbelül 12 óra közötti ideig, körülbelül 0°C és körülbelül 50°C közötti hőmérsékleten, (XVI)

általános képletű vegyület előállítása céljából, amelyben R^3 és R^4 jelentését fentebb meghatároztuk; és

(d) a szóban forgó (XVI) általános képletű vegyületet reagáltatjuk vizes bázissal, körülbelül hat óra és körülbelül harminc óra közötti ideig, körülbelül 90°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten, a szóban forgó, (XII) képletű vegyület előállítása céljából.

„P” jelű eljárásen belül kedvező a „Q”-val jelölt eljárás, amelyben R^1 jelentése toluol-szulfoniloxi-, R^2 jelentése tercier-butyl-dimetil-szilil-, R^3 jelentése acetyl-, R^4 jelentése pedig methyl-csoport.

A „Q”-val jelölt eljárásen belül kedvező az az eljárás, amelyben az (a) reakciólépésben a szóban forgó szililezőszer tercier-butyl-dimetil-klórszilán, és a szóban forgó első megfelelő bázis imidazol; a (b) reakciólépésben a szóban forgó hőmérséklet körülbelül 80°C , a szóban forgó reakcióidő körülbelül 18 óra, és a szóban forgó második megfelelő bázis diizopropil-etyl-amin; a (c) reakciólépésben a szóban forgó hőmérséklet körülbelül szobahőmérséklet és a szóban forgó fluorid-forrás tetra-butyl-ammonium-fluorid; és a (d) reakciólépésben a szóban forgó reakcióidő körülbelül 24 óra, a szóban forgó hőmérséklet körülbelül 100°C , és a szóban forgó vizes bázis nátrium-hidroxid.

A jelen találmány tárgya továbbá „R”-el jelölt eljárás (XII) képletű vegyület előállítására, amely eljárás szerint

(a) (XIII) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 jelentése távozó csoport, valamelyik a következők közül: halogénatom, metán-szulfoniloxi-, benzol-szulfoniloxi-, p-toluol-szulfoniloxi, m-nitro-benzol-szulfoniloxi-, és p-nitrobenzol-szulfoniloxi-csoport; és

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal,

reagáltatunk szililező reagenssel és egy első, megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül 12 óra és körülbelül 18 óra közötti ideig, körülbelül 20°C és körülbelül 50°C közötti hőmérsékleten, (XIV) általános képletű vegyület előállítása céljából, amelyben R^2 jelentése szililvédőcsoport, R^1 és R^3 jelentését fentebb meghatároztuk;

(b) a szóban forgó (XIV) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport, reagáltatjuk egy második megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül 12 óra és körülbelül 18 óra közötti ideig, körülbelül 60°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten, (XV) általános képletű vegyület előállítása céljából, amelyben R^2 , R^3 és R^4 jelentését fentebb meghatároztuk;

(c) a szóban forgó (XV) általános képletű vegyületet reagáltatjuk vizes bázissal, körülbelül hat óra és körülbelül 24 óra közötti ideig, körülbelül 90°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten, a szóban forgó, (XII) képletű vegyület előállítása céljából.

Az „R” jelű eljárásen belül kedvező, „S”-el jelölt eljárásban R^1 jelentése toluol-szulfoniloxi-, R^2 jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-, R^3 jelentése acetil-, R^4 jelentése pedig metil-csoport.

Az „S” jelű eljárásen belül kedvező az az eljárás, amelyben az (a) reakciólépésben a szóban forgó szililezőszer tercier-butil-dimetil-klórszilán, és a szóban forgó első megfelelő bázis imidazol; a (b) reakciólépésben a szóban forgó hőmér-

séklet körülbelül 80°C, a szóban forgó reakcióidő körülbelül 18 óra, és a szóban forgó második megfelelő bázis diizopropil-etil-amin; a (c) reakciólépésben a szóban forgó reakcióidő körülbelül 24 óra, a szóban forgó hőmérséklet körülbelül 100°C, és a szóban forgó vizes bázis nátrium-hidroxid.

A jelen találmánynak tárgya továbbá „T”-vel jelölt eljárás (XIIa) képletű vegyület előállítására, amely eljárás szerint

(a) (XIII) általános képletű vegyületet, amelyben

R^1 jelentése távozó csoport, valamelyik a következők közül:

halogénatom, metán-szulfoniloxi-, benzol-szulfoniloxi-, p-toluol-szulfoniloxi, m-nitro-benzol-szulfoniloxi-, és p-nitrobenzol-szulfoniloxi-csoport; és

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport,

amely tetszőlegesen helyettesített lehet legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal,

reagáltatunk szililező reagenssel és egy első, megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül 12 óra és körülbelül 18 óra közötti ideig, körülbelül 20°C és körülbelül 50°C közötti hőmérsékleten, (XIV) általános képletű vegyület előállítása céljából, amelyben R^2 jelentése szililvédőcsoport, R^1 és R^3 jelentését fentebb meghatároztuk;

(b) a szóban forgó (XIV) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport, reagáltatjuk (VII) általános képletű vegülettel, amelyben R^4 jelentése 1-8- szénatomos alkil-csoport, és egy második megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül 12 óra és körülbelül 18 óra közötti ideig, körülbelül 60°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten, (XV) általános

képletű vegyület előállítása céljából, amelyben R^2 , R^3 és R^4 jelentését fentebb meghatároztuk; és

(c) a szóban forgó (XV) általános képletű vegyületet reagáltatjuk vizes bázissal, körülbelül hat óra és körülbelül 30 óra közötti ideig, körülbelül 90°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten, a szóban forgó, (XII) képletű vegyület előállítása céljából; és

(d) a szóban forgó (XII) képletű vegyületet reagáltatjuk sósavval.

A „T” jelű eljárásen belül kedvező az „U”-val jelölt eljárás, amelyben R^1 jelentése toluol-szulfoniloxi-, R^2 jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-, R^3 jelentése acetyl-, R^4 jelentése pedig metil-csoport.

Az „U” jelű eljárásen belül kedvező az az eljárás, amelyben az (a) reakciólépésben a szóban forgó szililezőszer tercier-butil-dimetil-klórszilán, és a szóban forgó első megfelelő bázis imidazol; a (b) reakciólépésben a szóban forgó hőmérséklet körülbelül 80°C , a szóban forgó reakcióidő körülbelül 18 óra, és a szóban forgó második megfelelő bázis diizopropil-etylamin; a (c) reakciólépésben a szóban forgó reakcióidő körülbelül 24 óra, a szóban forgó hőmérséklet körülbelül 100°C , és a szóban forgó vizes bázis nátrium-hidroxid.

A jelen találmánynak tárgya továbbá eljárás a (XII) képletű vegyület ikerionos alakjának tisztítására, amely eljárás szerint

(a) elkészítjük a szóban forgó vegyület sav-addíciós sójának oldatát;

(b) a szóban forgó oldat pH-ját a körülbelül 7,0 és körülbelül 7,5 közötti tartományban állítjuk be; és



(c) összegyűjtjük a szóban forgó (XII) képletű vegyület ikerionos alakjának kristályait, amelyek a szóban forgó pH-tartományban keletkeznek.

Megjegyzendő, hogy a (XII) képletű vegyület ikerionos alakban való elválaszthatósága jelentős előnyt jelent, tekintettel a (XII) képletű vegyület sóinak (akár a sav-addíciós, akár a bázis-addíciós sóknak) vízben való viszonylag nagy oldhatóságára. Vagyis, az ilyen sók nagy vízdékonysága miatt azokat nehéz átkristályosítással magas hozammal elválasztani, a bepárlással való elválasztás pedig nagyon energiaigényes. A (XII) képletű vegyület ikerionos alakban való elválasztásakor könnyen elérhető viszonylag magas hozam (jellemzően 90% vagy nagyobb), az előzőleg említett eljárások nehézségei nélkül.

Sav-addíciós só előállítására bármely, gyógyászatilag elfogadható ásványi vagy szerves sav alkalmazható. Ilyen savak például különféle ásványi és szerves savak, például sósav, brómhidrogénsav, jódhidrogénsav, kénsav, foszforsav, ecetsav, trifluoro-ecetsav, tejsav, maleinsav, fumársav, citromsav, borkősav, borostyánkősav és glukonsav. A savat hagyományosan úgy állítjuk elő, hogy az ikerionos alakhoz egyenértéknyi mennyiségű savat adunk, vagyis

(a) a szóban forgó, (XII) képletű vegyületből (annak ikerionos alakjában) vizes oldatot és/vagy szuszpenziót készítünk; és

(b) a szóban forgó vizes oldatot vagy szuszpenziót legalább egy egyenértéknyi (és legfeljebb két egyenértéknyi) gyógyászatilag elfogadható savval reagltatunk, ezáltal előállítva a termék gyógyászati só szuszpenzióját/oldatát. Két savat tartalmazó sók is előállíthatók, bár a mono-savas sók szintén használatosak. Amikor a (XII) képletű vegyületből oldatot készítünk (vagy szuszpenziót, mivel az ikerionos alaknak kicsi a

vízben való oldhatósága), a ikerionos vegyület túlnyomó része rendszerint szuszpenzióban marad a sav hozzáadása során, mivel az ikerionos alakú vegyületnek viszonylag kicsi a vízben való oldékonysága. Miközben a savat hozzáadjuk az oldathoz, a kezdetben feloldatlan ikerionos vegyület oldódik.

Amikor elkészítjük a (XII) képletű vegyület sav-addíciós sójának vizes oldatát, az oldat savas lesz. Ezután az oldatot megtráálhatjuk, a körülbelül 7,0 és 7,5 közötti pH-tartományig, amely ponton a (XII) képletű vegyület ikerionos alakja kristályos csapadék formájában kiválik az oldatból. A titrálást szokásosan bázissal végezzük, jellemzően vizes alkálifém-hidroxiddal, mint például lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid.

Szükség esetén a (XII) képletű vegyület sav-addíciós sójának vizes oldata közvetlenül a 7,0 - 7,5 pH-tartományig tráálható. Másik lehetőség, hogy a kívánt, 7,0 - 7,5 pH-tartományt „túllöhetjük”, vagyis a titrálás során a kívánt 7 - 7,5 tartomány fölé juthatunk. Jellemzően 9 - 12 közötti pH-ér-tékeket nyerünk, és ezáltal biztosítjuk a semlegesítési reakció teljessé tételét. Ezután az oldatot visszatitrálhatjuk a 7,0 - 7,5 közötti pH-tartományig, ahol összegyűjthető az ikerion kristályos csapadéka.

A jelen találmány egy kedvező megvalósítása eljárás a (XII) képletű vegyület ikerionos alakjának tisztítására, amely eljárás szerint

(a) a (XII) képletű vegyület ikerionos alakját vízben egy egyenértéknyi sósavval reagáltatjuk, előállítva a (XII) képletű vegyület hidroklorid sójának szuszpenzióját;

(b) a (XII) képletű vegyület szóban forgó sósavas sója szóban forgó szuszpenzióját szűrjük;

- (c) a szóban forgó sósavas sót vízben szuszpendáljuk; és
- (d) a szóban forgó szuszpenzió pH-ját bázis hozzáadásával 9 - 12 érték közé állítjuk be, és a szóban forgó oldatot savval pH 7 értékre titráljuk.

Az ikerion tisztításának különösen kedvező megvalósításában előállítjuk a (XII) képletű vegyület sósavas sóját oly módon, hogy a (XII) képletű vegyület ikerionos alakjához vizes sósavat adunk, amíg körülbelül pH 3 értéket érünk el, ezáltal sósav-addíciós sót képezve (valószínűleg mono- és di-sósavas sók keveréke). Ezután az oldat pH-ját vizes nátrium-hidroxiddal való titrálással 7,0 - 7,5 közé állítjuk be. Az egyik lehetőség szerint ezen a ponton a 7,0 - 7,5 pH-tartományban képződött ikerion kristályok a következő eljárással dolgozhatók fel: (i) a kristályokat szűrhetjük, és a szűrletet eldobhatjuk; (ii) az (i) lépésben kapott, szűrt kristályokhoz további vizes bázist adhatunk, amíg az oldat pH-ja eléri a körülbelül 11 - 12 értéket; (iii) a (ii) lépésben kapott oldatot vizes savval (például sósavval) visszatitrálhatjuk, a 7,0 - 7,5 közötti pH-tartományba; és (iv) a keletkező oldatot szűrve kapjuk az ikerionos vegyületet, a szűrletet pedig eldobjuk. Ezután egy további egyenértéknyi vizes nátrium-hidroxidot adunk az ikerionhoz (kristályok vagy oldat), ezáltal a pH-t körülbelül 11 - 12 értékre változtatjuk. Utána az oldatot vizes sósavval visszatitráljuk körülbelül 7,0 - 7,5 közötti pH értékre, ezáltal képződnek a (XII) képletű vegyület ikerionos kristályai, és az oldat csapadékos, vagy szuszpenzióvá alakul, ami tartalmazza a gyengén oldható ikerionos alkot.

Ezután végrehajtható egy végső tisztítási lépés, amelyben a csapadékos oldathoz vagy szuszpenzióhoz egy egyenértéknyi sósavat adunk, a sósavas só ismételt képzése céljából. Ezután a sóoldatot vizes nátrium-hidroxiddal körülbe-

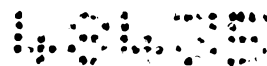
lül 9 - 12 közötti pH-ra titráljuk, majd vizes sósavval visszatitráljuk körülbelül 7,0 - 7,5 közötti pH-ra. A kristályokat hagyományos szűréssel gyűjtjük össze.

A leírt eljárással előállított ikerionos kristályok a jelen találmány szerinti kedvező polimorf alakban képződnek, amit a jelen leírásban és a szabadalmi igénypontokban „B kristályformának” nevezünk, és ezt a kristályformát a röntgen-diffrakciós kép következő főbb csúcsai jellemzik:

csúcs száma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2 Θ (°) Cu	13,2	18,5	20,1	20,4	21,1	25,0	25,2	25,7	29,6	30,2
I (rel)	24,1	22,0	100	83,0	51,9	28,8	30,2	36,4	19,0	11,4
d térbeli (Å)	6,7	4,8	4,4	4,3	4,2	3,6	3,5	3,5	3,0	3,0

ahol a kényelem kedvéért a relatív intenzitásokat is közöljük (I(rel)). A differenciális pásztázó kalorimetriás vizsgálatban (DSC) a B kristályformát, az alábbiakban tárgyalt A kristályformához képest tovább jellemzi a 205°C hőmérsékletnél megfigyelhető különálló, egyetlen olvadáspont.

A B polimorf kristályformából gyógyszerkészítmény állítható elő, amellyel emlősök kezelhetők, beleértve az embert, az 1996. november 14-én közzétett, és a jelen találmány részeként hivatkozott PCT/IB95/0034 számú PCT szabadalmi bejelentésben leírt bármely kóros állapot esetén. A polimorf kristályalakból bármely, az előbb idézett szabadalmi közleményben leírt bármely, egységnyi adagolású gyógyszerforma elkészíthető, amely tartalmazhat a gyógyszertechnológiában hagyományosan alkalmazott töltőanyagokat. Az ilyen, egység-



nyi adagolású gyógyszerformák olyan gyógyszerkészítmények, amelyek a szóban forgó kóros állapot kezelésére hatásos mennyiségű B polimorf kristályformát, ezenkívül gyógyászati lag elfogadható vivőanyagot vagy hígítószer t tartalmaznak. Hatásos mennyiségű B polimorf kristályforma a fent említett WO96/35671 nemzetközi szabadalmi bejelentésben közölt mennyiség, ez általában 0,01 és 100 mg/testsúly kg közötti mennyiséget jelent.

A (XII) képletű vegyületnek létezik egy másik polimorf módosulata is, amit itt „A” kristályformával jelölünk, és ami az 1997. november 3-án WO 98/21184 számon közzétett PCT/IB97/01367 számú nyilvános szabadalmi bejelentésben leírt előállítási eljárásokban keletkezik. E kristálymódosulatot röntgendiffrakciós képének következő fő csúcsai jellemzik:

csúcs száma	1	2	3	4	5	6
2 Θ (°) Cu	20,0	21,1	22,0	25,2	25,8	29,8
I (rel)	100	55,9	13,6	34,3	44,6	14,1
d térbeli (Å)	4,4	4,2	4,4	3,4	3,4	3,0

Az „A” kristálymódosulatot ezenkívül a B kristályformánál alacsonyabb DSC (differenciális pásztázó kalorimetriás) olvadás jellemzi. A DSC görbén 170°C hőmérsékleten olvadás figyelhető meg, amit 195°C-on egy második változás követ.

Ily módon, a (XII) képletű vegyület polimorf módosulatai a röntgendiffrakciós képük és a DSC olvadási görbéik alapján könnyen megkülönböztethetők.

A jelen találmánynak tárgya eljárás a fentebb meghatározott (XII) képletű vegyület előállítására, amit az 1. reakcióvázlat szemléltet, amelyben - hacsak másként nem jelöljük - az általános képletű csoportok jelentése a fentebb meghatározott.

A fenti, (XII) képletű vegyület előállítására szolgáló eljárásokat a következőkben szemléltetjük.

A (XII) képletű vegyületet (XVI) képletű vegyületekből állítjuk elő oly módon, hogy a két amid-csoportot vizes alkálifém-hidroxiddal való, megfelelő ideig tartó reakcióban hidrolizáljuk. A szakemberek számára nyilvánvaló, hogy a hidrolízis reakciójának ideje és hőmérséklete függ az eltávolítandó védőcsoportoktól. Ezt a reakciót jellemzően úgy hajtjuk végre, hogy a (XVI) általános képletű vegyület sósavas sóját körülbelül 90°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten, vagy kényelmesen a forrás hőmérsékletén, vízben, körülbelül hat óra és körülbelül harminc óra közötti ideig fölös nátrium-hidroxiddal reagáltatjuk. Abban az esetben, ha R^3 jelentése acetil és R^4 jelentése metil-csoport, különösen kedvező, ha a reakcióelegyet körülbelül 100°C hőmérsékleten körülbelül 24 órán át melegítjük. A (XII) képletű vegyület például ikerionos alakban választható el [(XIb) képletű vegyület], vagy a vizes oldat pH-jának megfelelő beállításával mono-sósavas só alakjában. Az utóbbi eljárásnak az az előnye, hogy a terméktől elválaszthatók az ikerionos csapadékkal esetenként együtt leváló nyomszennyezők.

Másik lehetséges eljárás szerint a (XII) képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy (XV) képletű vegyületet, amelyben R^2 jelentése trialkil-szilil-csoport, vizes alkálifém-hidroxidban melegítünk. Ebben az esetben a kezdetben bázikus



reakcióelegyből szűréssel távolítjuk el a reakció folyamán csapadékként kiváló, szilícium tartalmú szilárd anyag nagy részét.

A (XVI) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy (XV) általános képletű vegyületet, amelyben R^2 jelentése trialkil-szilil-csoport, a reakció szempontjából semleges oldószerben fluorid tartalmú reagenssel reagáltatunk. Ez a reakció körülbelül 0°C és körülbelül 50°C közötti hőmérsékleten, körülbelül hat óra és körülbelül tizenkét óra közötti idő alatt hajtható végre. A reakciót kényelmesen szobahőmérsékleten tetrahidrofuránban hajtjuk végre. A (XVI) általános képletű vegyületeket a reakcióelegyből úgy nyerjük ki, hogy ele-gendő sósavat viszünk be, hogy a termék sósavas só alakjában kicsapódjék. Ez kényelmes eljárást biztosít a (XVI) általános képletű vegyületek tisztítására. A kedvező fluorid-tartalmú reagens a tetrabutilammónium-fluorid.

A (XV) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy (XIV) általános képletű vegyületet fölös mennyiségű (általában két egyenértéknyi) (VII) általános képletű primer aminnal reagáltatunk, a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül hat óra és körülbelül 24 óra közötti ideig, körülbelül 60°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten. E reakció optimális hőmérséklete 80°C . A reakciót általában megfelelő tercier amin bázis jelenlétében hajtjuk végre. Megfelelő bázisok többek között: trietil-amin, N-metil-morfolin, piridin, 2,6-lutidin, N,N-diizopropil-etilamin, vagy fölös mennyiségű (például három egyenértéknyi) (VII) általános képletű vegyület. Kedvező bázis az N,N-diizopropil-etilamin. Ebben a reakcióban kedvező, ha az oldószer poláris, hidroxil-csoportot nem tartalmazó oldószer, mint például dimetil-formamid, dimetil-acetamid, N-metil-pirrolidinon vagy dimetil-szulfoxid.



A jelen találmány szerinti (XV) általános képletű vegyületeknek különleges előnyük, hogy szerves oldószerekben oldódnak. A korábbi eljárásokban a (XII) képletű vegyület előállításához használt közbenső termékek nagy vízdékonysága szükségessé tette, hogy a szekunder nitrogénatomjukon lipofil védőcsoporttal védjük meg, ami lehetővé teszi a kívánt közbenső terméknek a nyers reakcióelegyből való kirázását. Ehhez egy védőcsoport felviteli és egy eltávolítási lépésre van szükség, ami az egész előállítási eljárásban két további reakciólépés. A jelen találmány szerinti (XV) általános képletű vegyületek könnyen kinyerhetők, ezért a könnyű kinyerhetőséghez és a további feldolgozásukhoz ebben az esetben nincs szükség további reakciólépésekre. Ezenkívül, a (XII) képletű vegyület előállítására alkalmazott korábbi eljárásokban epoxid közbenső termékeket használtak, amikről kiderült, hogy az optikailag aktív szénatomon hajlamosak a racemizálódásra, továbbá arra, hogy az epoxidnak a nem kívánatos benziles atomjánál nyíljanak fel. Ezek a folyamatok különösen nagyobb méretekben váltak megfigyelhetővé. Azt tapasztalták továbbá, hogy a (XII) képletű vegyület előállítására alkalmazott korábbi eljárásokban a savas hidrolízis meglepő módon racemizálódást okoz a királis alkoholos szénatomon, különösen nagy méretben. A jelen találmány szerinti eljárásban sem a (VII) általános képletű amin reakciója a benziles szénatomon, sem pedig a királis szénatom racemizációja nem figyelhető meg.

A (XIV) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy (XIII) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 jelentése a fentebb meghatározott, megfelelő bázis jelenlétében szililező reagenssel reagáltatunk a reakció szempontjából semleges oldószerekben, körülbelül 0°C és körülbelül 50°C közötti hőmér-



sékleten, körülbelül 12 óra és körülbelül 18 óra közötti ideig. A kedvező R^1 csoport p-toluol-szulfoniloxi-csoport. Megfelelő szililező reagensek többek között, de nem kizárólag: trietil-klór-szilán, tercier-butil-dimetil-klór-szilán, triizopropil-klór-szilán és alkil-aril-klór-szilánok, mint például difenil-metil-klór-szilán. Kedvező szililező reagens a tercier-butil-dimetil-klór-szilán. Megfelelő bázis többek között, de nem kizárólag: trietil-amin, N,N-diizopropil-etil-amin, imidazol, piridin, 2,6-lutidin és N-metil-morfolin. Kedvező bázis az imidazol. A reakció szempontjából semleges kedvező oldószerek többek között: dimetil-acetamid, tetrahydro-furán, dimetil-formamid, metilén-klorid és kloroform. Kedvező oldószer a dimetil-formamid. A szililezési reakciók leírása megtalálható E. J. Corey és J. O. Link [J. Organic Chemistry, 56, 443 (1991)] valamint P. R. Brodfuerer és mások [Organic Process Research és Development, 1, 176 (1997)] közleményeiben.

Másik eljárás szerint (XIV) általános képletű vegyületek, amelyekben R^2 jelentése tetrahydro-piranil-csoport, úgy állíthatók elő, hogy (XIII) általános képletű vegyületet reagáltatunk dihydro-piránnal a reakció szempontjából semleges oldószerben, mint például metilén-kloridban, savas katalizátor, mint például toluol-szulfonsav jelenlétében.

Abban az esetben, ha a (XIII) általános képletű vegyületek szerves szulfoniloxi származékok, a szóban forgó vegyületek úgy állíthatók elő, hogy megfelelő, (XVII) általános képletű vegyületet megfelelő bázis jelenlétében reagáltatunk szerves szulfonil-kloriddal. Ennek az átalakításnak a végrehajtására használható megfelelő bázisok többek között kis szénatomszámú trialkil-aminok, piridin és piridin származékok. E vegyületcsoportokon belül kedvező bázisok többek között, de nem kizárólag: trietil-amin, diizopropil-etil-amin, piridin, 2,4,6-



-kollidin és 2,6-lutidin. A legkedvezőbb bázis a piridin. Megfelelő szerves szulfonil-kloridok többek között: metán-szulfonil-klorid, p-nitro-benzol-szulfonil-klorid, m-nitro-benzol-szulfonil-klorid, p-toluol-szulfonil-klorid és benzol-szulfonil-klorid. Az általában kedvező szerves szulfonil-klorid a p-toluol-szulfonil-klorid. A reakciót kényelmesen úgy hajtjuk végre, hogy a kívánt (XVII) általános képletű vegyületet a megfelelő szerves szulfonil-kloriddal a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül 20°C és körülbelül 50°C közötti hő-mérsékleten keverjük. Kedvező esetben az oldószer poláris oldószer, mint például éter származék, többek között, de nem kizárólag tetrahydro-furán, dioxán és dimetoxi-etán; klórozott szénhidrogén, például széntetraklorid, kloroform és metilén-klorid; aro-más szénhidrogének, többek között, de nem kizárólag benzol, toluol és xilol; dimetil-formamid; N-metil-2-pir-rolidon; dimetil-acetamid; piridin, vagy ezen oldószerek bármely elegye. Általában a leginkább kedvező oldószer a piridin.

A (XIII) általános képletű vegyületeket, amelyekben R^1 jelentése halogénatom, úgy állítjuk elő, hogy a (XIII) általános képletű, 2-helyzetben szerves szulfoniloxi-csoportot tartalmazó származékokat, vagy 2-kloro származékot is tartalmazó elegyeiket a reakció szempontjából semleges oldószerben reagáltatjuk halogénező szerrel. A reakció kényelmesen körülbelül 25°C és az alkalmazott oldószer forrása közötti hőmérsékleten hajtható végre. Általában kedvező, ha a reakciót a forrás hő-mérsékletén hajtjuk végre. A halogénező szerek olyan anyagok, amelyek szerves vegyületre halogénatomot képesek rávinni, ahol a szóban forgó szerves vegyület olyan távozó csoportot tartalmaz, ami kicserélődik a szóban forgó halid-ionnal. Kedvező halogénező szerek a lítium-halogenidek. A (XVII) általános



képletű vegyületek előállításában különösen kedvező klórozó anyag a lítium-klorid. Kedvező oldószer az etanol.

A (XVII) általános képletű vegyületek, és a (VII) általános képletű vegyület előállítását leírták a WO98/21184 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben. Ezek a vegyületek előállíthatók az alábbi, előállítási részben található eljárásokkal. Közelebbről, a (XVII) képletű vegyület, amelyben R^3 jelentése acetil-csoport, az alábbi 2. előállítás szerint állítható elő. Például, a (VII) képletű vegyület, amelyben R^4 jelentése metil-csoport, az alábbi, 7. előállítás szerint állítható elő. Egyéb, (VII) általános képletű vegyületek ahhoz hasonló eljárásokkal állíthatók elő.

A szakemberek számára nyilvánvaló, hogy a (IX) általános képletű vegyület két bázikus nitrogénatomot tartalmaz, és bizonyos körülmények között, amikor a (IX) általános képletű vegyületet só alakjában választjuk el, ha például kettőnél több egyenértéknyi savat használunk, a (IX) általános képletű vegyület dihidro-klorid sót képezhet. A szóban forgó dihidro-klorid só felhasználható a jelen találmány szerinti eljárás további lépéseiben, és az beletartozik a jelen találmány szerinti eljárások oltalmi körébe.

A szakemberek számára nyilvánvaló, hogy a (XII), (XIII), (XIV), (XV) és (XVI) általános képletű vegyületek legalább egy királis szénatomot tartalmaznak. Ennek megfelelően ezek a vegyületek előfordulhatnak, és elválaszthatók optikailag aktív, vagy racém alakban. Bizonyos vegyületek polimorfizmust is mutathatnak. Nyilvánvaló, hogy a jelen találmány magába foglal bármely racém, optikailag aktív, polimorf vagy sztereoizomer alakot, vagy azok bármely keverékét, amely forma hasznos tulajdonságokkal rendelkezik a jelen találmányban felsorolt betegségek vagy kóros állapotok kezelésében, vagy al-



kalmazható bármely, a szóban forgó betegségek vagy kóros állapotok kezelésében hatásos vegyület előállításának köz-benső termékeként. A szakmában jól ismertek az optikailag aktív formák előállítási eljárásai (például a racem alak szétválasztása átkristályosítási eljárásokkal, előállítás optikailag aktív kiindulási anyagokból királis szintézissel vagy királis állófázisú kromatográfiás elválasztással), valamint a szóban forgó betegségek kezelésében mutatott hatásosság meghatározási eljárásai. Általánosságban, a jelen találmány szerinti vegyületekben kedvező, ha valamennyi királis szénatom (R)-konfigurációjú.

A jelen találmány szerinti vegyületek elkülönítése a szakemberek számára ismert, hagyományos tisztítási és elválasztási módszerekkel és eljárásokkal végezhető. Ilyen eljárások például a kromatográfia valamennyi válfaja, többek között, de nem kizárólag a nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia, a közönséges adszorbenseket, például szilikagélt alkalmazó oszlopkromatográfia, a vékonyrétegkromatográfia, és hasonló eljárások; továbbá az átkristályosítás; valamint a differenciális (azaz folyadék-folyadék) kirázási eljárások.

A jelen szabadalmi leírásban és a hozzá csatolt szabadalmi igénypontokban a következő kifejezések jelentése az alábbiakban meghatározott. Az „alkil-”, „alkiloxi-” és „alkanoil-csoport” kifejezés jelentése tartalmazza az egyenes és elágazó szénláncú gyököket, azonban az egyes gyökök megnevezése, mint például propil- vagy propiloxi-, csak az egyenes szénláncú csoportot jelenti, hacsak külön nem jelezzük, hogy például izopropil- vagy izopropiloxi-, amely esetben az elágazó szénláncú izomerről van szó.

A „halogénatom” kifejezés, hacsak másként nem jelezzük, klór-, fluoro-, bróm- és jódatomot jelent.



A „megfelelő távozó csoport” kifejezés olyan csoportot jelent, amelyik könnyen helyettesíthető a szóban forgó távozó csoport pozitív töltésű kapcsolódási szénatomjához a szóban-forgó távozó csoportnál nagyobb affinitással kötődő nukleofil csoporttal. Kedvező távozó csoportok a klóratom és a szerves szulfoniloxi-csoportok. Különösen kedvező távozó csoportok a szerves szulfoniloxi-csoportok. Különösen kedvező szerves szulfoniloxi-csoportok a metánszulfoniloxi-, a benzol-szulfoniloxi-, a p-toluol-szulfoniloxi-, a p-nitro-benzol-szulfoniloxi- vagy a m-nitro-benzol-szulfoniloxi-csoport.

A „megfelelő bázis” kifejezés olyan bázist jelent, amelyik a kívánt reakcióelegyhez hozzáadva növeli a reakcióelegy pH-ját, vagy valamely reagáló vegyülettel kölcsönhatásba lépve protont távolít el a szóban forgó vegyületről, vagy más módon érzékennyé teszi a szóban forgó vegyületet elektrofil támadással szemben, anélkül, hogy a szóban forgó vegyület egyéb reakcióképes funkciós csoportjait befolyásolná.

A „szilil-védőcsoport” kifejezés olyan szilícium tartalmú csoportot jelent, amelyik a reagáló vegyület oxigénatomjához kapcsolódik szililoxi vegyület keletkezése közben, amely vegyületben a szilícium- és az oxigénatomok közötti kötés a szokásos védőcsoport-eltávolítási körülmények között könnyen megszüntethető. Kedvező szililező reagensek a szilil-kloridok.

A „reakció szempontjából semleges oldószer” és a „semleges oldószer” kifejezés olyan oldószert jelent, amelyik nem lép kölcsönhatásba a kiindulási anyagokkal, a reagensekkel, a közbenső termékekkel vagy a termékekkel olyan módon, ami károsan befolyásolná a kívánt termék hozamát. Továbbá, a reakció szempontjából semleges oldószer kifejezés a reakció természetétől, illetve a szóban forgó vegyület és/vagy reagen-



sek oldhatóságától függően jelenthet egyetlen oldószert, illetve két vagy több oldószerből álló rendszert.

A „gyógyászati lag elfogadható só” kifejezés jelentése többek között, de nem kizárólag olyan só, mint például hidroklorid, hidrogén-bromid, szulfát, hidrogén-szulfát, foszfát, hidrogén-foszfát, dihidrogén-foszfát, acetát, szukcinát, citrát, metán-szulfonát (mezilát) és p-toluol-szulfonát (tozilát) só.

A jelen találmány szerinti vegyületek sav-addíciós sói könnyen előállíthatók, ha a jelen találmányban leírt vegyületek bázikus alakját a megfelelő savval reagáltatjuk. Ha egybázisú sav (mint például hidroklorid, hidrobromid, p-toluol-szulfonát, acetát), kétbázisú sav hidrogénes alakjáról (például hidrogén-szulfát, szukcinát), vagy hárombázisú sav dihidrogén-sójáról van szó (például dihidrogén-foszfát, citrát), a savból legalább egy mólegyenértéknyit, és rendszerint moláris fölösleget használunk. Ha azonban olyan sókra van szükség, mint a szulfát, a hemiszukcinát, a hidrogénfoszfát vagy a foszfát, általában a sav pontos kémiai egyenértéknyi mennyiségét használjuk. A szabad bázis és a sav kényelmesen egy oldószerben elegyíthetők, amelyből a kívánt só csapadék alakjában kiválik, vagy más módon elválasztható, a vegyületet nem oldó másik oldószer hozzáadásával, töményítéssel vagy anélkül, vagy a szóban forgó só vizes oldatának liofilizálásával.

A jelen találmányban szereplő kémiai reakciókhoz szükséges kiindulási anyagok vagy a kereskedelemben kaphatók, vagy előállíthatók a szokásos szerves kémiai kézikönyvekben található szokásos szerves kémiai eljárások felhasználásával. Az ott található eljárások közvetlenül alkalmazhatók közvetlenül a kézikönyvben leírt, ismert kiindulási vegyületek előállítására, vagy hasonló funkciós csoportokat tartalmazó ve-



gyületek előállítására használhatók analóg módon, előre látható eredményekkel.

A jelen szabadalmi leírásban a következő rövidítéseket és betűszavakat használjuk:

Ts,	jelentése toluol-szulfonil-;
TBDMS,	jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-;
THF,	jelentése tetrahidro-furán;
DMF,	jelentése N,N-dimetil-formamid;
NMP,	jelentése N-metil-2-pirrolidinon;
DMAC,	jelentése N,N-dimetil-acetamid;
DMSO,	jelentése dimetil-szulfoxid; és
TFA,	jelentése trifluorecetsav.

A jelen találmányt a következő példákkal szemléltetjük. Nyilvánvaló azonban, hogy ezek a példák nem jelentik a szabadalom oltalmi körének szűkítését.

Első példa

[(P1) képletű vegyület]

Toluol-4-szulfonsav 2(R)-(6-acetilamino-piridin-3-il)-2-(tercier-butil-dimetil-szilil)-etil-észter

Jeges vizes hűtés mellett, nitrogénpárna alatt 1 liter dimetil-formamidban oldunk 1000 g (2,85 mól) toluol-4-szulfonsav 2(R)-(6-acetilamino-piridin-3-il)-2-(hidroxi)etil-észtert (a harmadik előállítás terméke), és 388,5 g (5,7 mól) imidazolt. A keletkező, borostyánszínű oldathoz 10 perc alatt hozzáadunk 559 g (3,7 mól) tercier-butil-dimetil-klór-szilánt. A következő 40 perc alatt a reakcióelegy hőmérséklete lassan 35°C-ra emelkedik. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük, majd hozzáadunk 8 l etil-acetátot és 4 l vizet. A rétegeket el-



választjuk, és az etil-acetátos réteget egyszer 4 l vízzel mosuk. A szerves réteget elválasztjuk, és csökkentett nyomáson történő desztillálással 2 l-nél kisebb térfogatra bepároljuk, amikor is szuszpenzió keletkezik. A meleg szuszpenzióhoz 4 l hexánt adunk, az elegyet 5°C hőmérsékletre hűtjük, és 3 órán át keverjük. A kristályos terméket szűréssel elválasztjuk, és hideg hexánnal mossuk. A csökkentett nyomáson történő szárítás után kapott 1059 g, fehérszínű szilárd anyag hozama 80%.

Olvadáspont 121-124°C.

$[\alpha]_D - 48,9$ (c = 1,01, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 10.42 (s, 1), 8.16 (s, 1), 7.93 (d, 1, 8,7 Hz), 7,7 - 7,59 (m, 3), 7,37 (d, 2), 4,93 (t, 1), 4,00 (s, 2), 3,28 (s, 1), 2,35 (s, 3), 2,03 (s, 3), 0,73 (s, 9), -0,04 (s, 3), -0,19 (s, 3).

Második példa

[(P2) képletű vegyület]

2-(4-{2-[2-(6-Acetilamino-piridin-3-il)-2(R)-(tercier-butyl-dimetil-szililoxi)-etilamino]etoxi}fenil)-N-metil-acetamid.

200 g (0,43 mól) toluol-4-szulfonsav 2(R)-(6-acetilamino-piridin-3-il)-2-(tercier-butyl-dimetil-szilil)-etil-észtert az első példa termékét, és 179,1 g (0,86 mól) 4-(2-amino-et-oxi)-N-metil-benzol-acetamidot oldunk 130 ml száraz dimetil-szulfidban. Ehhez az elegyhez nitrogénpárna alatt egy részletben hozzáadunk 55,6 g (0,43 mól) N,N-diizopropil-etilamint. A reakcióelegyet 80°C hőmérsékletre melegítjük, miközben az oldat színe borostyánszínre változik. A reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten 17 órán át melegítjük, majd 35°C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadunk 784 ml vizet, majd 874 ml

etil-acetátot. Ezt az elegyet 10 percig keverjük, majd a rétegeket elválasztjuk és a szerves réteget még kétszer mossuk 200 - 200 ml vízzel. A szerves réteget nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és bepárlással kapjuk a nyers 2-(4-{2-[2-(6-acetil-amino-piridin-3-il)-2(R)-(tercier-butyl-dimetil-szililoxi)-etil-amino]etoxi)fenil)-N-metilacetamidot. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, 5% MeOH/CHCl₃).

$[\alpha]_D -52,3$ (c = 1,04, CHCl₃).

¹H-NMR spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ): 8,64 (s, 1), 8,23 (s, 1), 8,17 (d, 1), 7,69 (d, 1), 7,14 (d, 2), 6,86 (d, 2), 5,48 (bs, 1), 4,86 (m, 1), 4,06 (t, 2), 3,50 (s, 2), 3,01 (t, 2), 2,90 (t, 1), 2,74 (m, 4), 2,20 (s, 3), 0,90 (s, 9), 0,1 (s, 3), -0,4 (s, 3).

Tömegspektrum: m/e: 500 (M⁺).

Harmadik példa

[(P3) képletű vegyület]

2-(4-{2-[2-(6-acetil-amino-piridin-3-il)-2(R)-(tercier-butyl-dimetil-szililoxi)-etil-amino]etoxi)fenil)-N-metilacetamid
hidroklorid

A 2. példa terméke etil-acetátos oldatát csökkentett nyomáson bepároljuk, de nem szárítjuk, így nyers olajat kapunk. Ezt az olajat oldjuk 336 ml toluolban, az etil-acetát eltávolítása céljából ismét bepároljuk, és a keletkező olajat oldjuk 1400 ml száraz tetrahidro-furánban. A THF-oldathoz keverés közben, nitrogénpárna alatt, 15 perc alatt hozzáadjuk tetra-butyl-ammónium-fluorid 1 mólos oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet 10°C hőmérséklet alá hűtjük, és etanolos sósavat adunk hozzá, amit egy külön reaktorban úgy állítunk elő, hogy 250 ml etanolhoz óvatosan, hűtés közben hozzáadunk 91,75 ml acetyl-kloridot. A

sósav hozzáadása után a szuszpenziót 10°C alatti hőmérsékleten 1 órán át keverjük. A keletkező szilárd anyagot a nedveség felvétel elkerülése céljából nitrogénpárna alatt szűrővel összegyűjtjük, és 500 ml THF-nal, majd kétszer 1 l izopropil-éterrel mossuk. A szilárd anyagot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, és egy tiszta lombikba áthelyezve szobahőmérsékleten 1792 ml acetonitrillel éjszakán át keverjük. A szilárd anyagot szűrővel összegyűjtjük, és 1 l acetonitrillel, majd kétszer 500 ml izopropil-éterrel mossuk. A fehérszínű szilárd anyagot csökkentett nyomáson, 45°C és 50°C közötti hőmérsékleten szárítva kapjuk a cím szerinti vegyület sósavas sóját (hozam: 164 g, 83%).

Negyedik példa

[(P4) képletű vegyület]

(4-{2-[2[(6-Amino-piridin-3-il)-2(R)-hidroxi-etilamino]-etoxi]-fenil)ecetsav

50 g 0,11 mól 2-(4-{2-[2-(6-Acetil-amino-piridin-3-il)-2(R)-(tercier-butyl-dimetil-szililoxi)-etil-amino]etoxi)fenil)-N-metilacetamid hidrokloridot (a harmadik példában kapott vegyületet) oldunk 236 ml vízben, és keverés közben, 10 perc alatt hozzáadunk 98 ml vízben oldott 21,8 g (0,545 mól) nátrium-hidroxidot. A reakcióelegyet 98-100°C hőmérsékleten, forrásban lévő vízfürdőn 24 órán át melegítjük. A meleg reakcióelegyhez hozzáadunk 5 g Darco® G-60-at, 30 percig keverjük, majd a Darco® eltávolítása céljából Celitet tartalmazó szűrőágyon szűrjük. A szűrőn összegyűlt szilárd anyagot 50 ml forró vízzel mossuk. A vizes szűrletet 10°C hőmérsékletre hűtjük, és pH-ját tömény sósavval (körülbelül 19 ml) 12,5-ről 7,0-re állítjuk be. A keletkező szuszpenziót 3 órán át keverjük. A szilárd

anyagot szűréssel összegyűjtjük, vízzel, majd 100 ml THF-nal alaposan mossuk. A nyers termék csökkentett nyomáson történő szárításával 26,4 g anyagot kapunk (hozam 73%). A nyers szilárd anyagot savas/lúgos kezeléssel tisztítjuk. A bázikus hidrolízisnél leírt eljárással kapott 50 g (0,15 mól) anyagot 200 ml vízben szuszpendáljuk. Ehhez a szuszpenzióhoz hozzáadva 24,9 ml (0,3 mól) tömény sósavat zavaros oldatot kapunk. Az oldatot Celitet tartalmazó szűrőágyon szűrjük, és a szűrőm maradt szilárd anyagot vízzel mossuk. A szűrlet pH-ját 10%-os nátrium-hidroxiddal 8,0 értékre állítjuk be, és éjszakán át keverjük. Reggelre az oldat pH-ja 6,7-ig savanyodik. További nátrim-hidroxidot adunk hozzá, amíg a pH stabilan 7,0 marad. Összesen körülbelül 135 ml 10%-os nátrium-hidroxidot használunk fel. A pH végső beállítása előtti, éjszakán át tartó keverésre azért van szükség mert a termék nagy pufferkapacitású, és különösen azért, mert a nagymértékben kristályos monohidroklorid só lassan alakul át az ikerionos alakká. A szilárd anyagokat szűrjük és ismét feloldjuk 6 g (0,15 mól) nátrium-hidroxidot tartalmazó 250 ml vízben. A keletkező zavaros oldatot Celitet tartalmazó szűrőágyon szűrjük. A szűrlet pH-ját 3 N sósavval (körülbelül 44 ml) 7,0-re állítva kapjuk a tisztított ikerionos alakot, amit szűrünk, és csökkentett nyomáson, 45°C hőmérsékleten szárítunk. A tisztítás hozama 71,6% (35,8 g).

Olvadáspont: 207-208°C (bomlás)

^1H -NMR spektrum (300 MHz, D_2O + DCl, δ): 7,93 (d, 1), 7,86 (s, 1), 7,28 (d, 2), 7,05 (d, 1), 7,00 (d, 2), 5,10 (dd, 1), 4,34 (t, 2), 3,69 (s, 2), 3,60 (t, 2), 3,40 (m, 2).

Ötödik példa

[(P5) képletű vegyület]

4-{2-[2-(6-Amino-piridin-3-il)-2(R)-hidroxi-etilamino]-etoxi}fenil)ecetsav

19,6 g (39 mmól) 2-(4-{2-[2-(6-Acetil-amino-piridin-3-il)-2(R)-(tercier-butil-dimetil-szililoxi)-etil-amino]etoxi})fenil)-N-metilacetamid (a második példában kapott termék) 60 ml toluolban készült oldatához hozzáadunk 196 ml vizet, és csökkentett nyomáson eltávolítjuk a toluol nagy részét. Az olaj-szerű szilil-éter vizes szuszpenziójához hozzáadunk 8,7 g (21,8 mmól) nátrium-hidroxidot. A reakcióelegyet forrásig melegítjük, eltávolítjuk a maradék toluolt, és az elegy térfogatát körülbelül 120 ml-re csökkentjük. Miután a reakció (szilika-gélen, 10% metanolt tartalmazó kloroform oldószerrel végzett) vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint teljesen végbe ment, hozzáadunk 4,5 g Darco® G-60-at, és a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük. A szuszpenziót a vizes elegyből csapadék alakjában kiváló, szilícium tartalmú melléktermékek eltávolítása céljából Celitet tartalmazó szűrőágyon szűrjük. A szűrletet a nyers termék csapadékának leválasztása céljából tömény sósavval pH 7,0 értékre savanyítjuk. A terméket oly módon tisztítjuk, hogy először pH 1-2 értéken, vizes sósavban oldjuk, és az oldhatatlan maradékot szűrjük. A terméket nátrium-hidroxid hozzáadásával csapadék formájában választjuk el, pH 7,0 értéken. Ezután következik a bázikus feloldás, majd szűrés és kristályosítás pH 7,0 értéken. Ebben az eljárásban tíz gramm nyers aminosavból 4,13 g tisztított terméket kapunk (41,3% hozam). Ha további tisztításra van szükség, az anyagot forró vízből vagy dimetil-formamidból átkristályosítjuk. Az ebben a példában kapott termék azonos a 4. példa termékével.

Hatodik példa

[(P6) képletű vegyület]

4-{2-[2-(6-Amino-piridin-3-il)-2(R)-hidroxi-etilamino]-etoxi}fenil)ecetsav monohidroklorid só

1035 g (3,123 mól), az ötödik példa eljárása szerint előál-
lított 4-{2-[2-(6-Amino-piridin-3-il)-2(R)-hidroxi-etilamino]-
-etoxi}fenil)ecetsavat szobahőmérsékleten szuszpendálunk
5,175 l vízben. 5-10 perc alatt hozzáadunk 258 ml tömény
(36%-os) sósavat (3,123 mól), amitől az elegy hőmérséklete
kissé emelkedik. Ekkor az ikerionos alak részben oldódik, és
csapadék alakjában kiválik a monohidroklorid só. Éjszakán át
történő keverés után a szilárd anyagot összegyűjtjük, tetra-
hidro-furánnal mossuk, és szárítással kapunk 988 g, cím sze-
rinti sőt (hozam 86,1%). A sósavas só 983 g-ját (2,67 mól)
szuszpendáljuk 9,83 l vízben. A pH-t 10%-os nátrium-hidroxid
oldattal (1 l) 9,1 értékre beállítva oldatot kapunk. Ezután az ol-
dat pH-ját tömény sósavval körülbelül 7,0-re állítjuk be. A ve-
gyület ikerionos alakja így keletkező csapadékát szűrőssel ösz-
szegyűjtjük, vízzel és tetrahidro-furánnal mossuk. Csökkentett
nyomáson történő szárítás után 823 g vegyületet kapunk (78%
hozam). A vegyület spektruma alapján azonos az ötödik példá-
ban kapott anyaggal.

Ezzel az eljárással távolíthatjuk el a nyers termékből
az ikerionos alakkal együtt leváló nyomszennyezéseket.

7. példa

Ez a példa szemlélteti a (XII) képletű vegyületet tar-
talmazó gyógyszerkészítményeket.

A (XII) képletű vegyület „B” kristálmódosulata 25, 100
és 200 mg-ját tartalmazó, filmbevonatú tablettákat készítünk. A
tabletták összetétele az I. táblázatban található.

A tabletták készítéséhez a (XII) képletű vegyületet, a mikrokristályos cellulózt (2. alkotórész), és a térhálósított nátrium-karboximetil-cellulózt (4. alkotórész) 40 nyílásméretű szitán bocsátjuk át, majd a keveréket S/S kettőshéjú V-keverőgéppel 10 percig alaposan összekeverjük. Ekkor szükség esetén hozzáadjuk a mikrokristályos cellulóz második részletét (3. alkotórész), és a keverést további 10 percig folytatjuk. Magnézium-sztearátot adunk hozzá, és a keverést még 5 percig folytatjuk. Ezután a keletkező keveréket 40 kg/cm^3 nyomáson hengeres préssel tömörítjük, és forgó granulálóval, 20-as szitaméret és 16 fordulat/perc auger sebesség mellett granuláljuk, majd 10 percig folytatjuk a keverést. Ezután Killian T-100 tablettaprésben (300,000 tablett/óra) 0,25"x0,5625" méretű prés-mintában tablettákat készítünk. Ezután a tablettákat HCT30 filmbevonó serpenyőben bevonattal látjuk el, vizes Opadry® I YS-1-18027-A fehérszínű bevonat permet 15%-os

I. táblázat

alkotórész	mg/tabletta (25 mg-os)	mg/tabletta (100 mg-os)	mg/tabletta (200 mg-os)
1. (XII) képletű vegyület	25	100	200
2. mikrokristályos cellulóz (Avicel® PH200)	200	367,5	267,5
3. mikrokristályos cellulóz (Avicel® PH200)	245	--	--
4. térhálósított nátrium karboxi- -metil-cellulóz	25	25	25
5. magnézium- -sztearát	2,5	5,0	5,0
6. magnézium- -sztearát	2,5	2,5	2,5
7. fehér Opadry® I (YS-1-18027-A)	15	15	15
8. átlátszó Opadry® I (YS-1-19025-A)	1,25	1,25	1,25
összsúly (bevonat)	500 mg	500 mg	500 mg
összsúly (tabletta)	516,25 mg	516,25 mg	516,15 mg

oldatával (7. alkotórész), a következő körülmények mellett: serpenyő sebessége 20 fordulat/perc; bemeneti hőmérséklet 58°C; kimenő hőmérséklet 40°C; permetezési sebesség 5,5 - 5,8 g/perc. Ezután felviszünk egy további, átlátszó film bevo-

natot, Opadry® YS-1-19025-A (8. alkotórész) 5%-os vizes oldatával, a következő körülmények mellett: serpenyő sebesség 20 fordulat/perc; bemeneti hőmérséklet 60°C; kimenő hőmérséklet 40°C; permetezési sebesség 5,7 - 5,9 g/perc.

Első előállítás

[(E1) képletű vegyület]

N-(5-Vinil-piridin-2-il)acetamid. 4,30 g (20 mmól) N-(5-bróm-piridin-2-il)-acetamidot oldunk 15 ml acetonitrilben és 5,04 ml trietil-aminban, majd hozzáadunk 45 mg (0,2 mmól) palládium-acetátot és 203 mg (0,66 mmól) tri-o-tolil-foszfint. A reakcióelegyet 50 pszig nyomású etilént tartalmazó reaktorban 85°C hőmérsékleten 66 órán át melegítjük. A reakcióelegyet lehűtjük, a nyomást légköri nyomásra csökkentjük, és megosztjuk 0,1 mólos, 6,6 pH-jú puffer és etil-acetát között. A vizes részt még kétszer kirázzuk etil-acetáttal. Az egyesített etil-acetátos részeket további foszfát pufferel, és telített vizes nátrium-klorid oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Etil-acetát/ciklohexán oldószerből való átkristályosítással kapunk 2,06 g (63%) cím szerinti terméket, pelyhes kristályos alakjában. Etil-acetát/ciklohexánból való átkristályosítással szintelen, pelyhes anyagot kapunk.

Olvadáspont: 120 - 121°C.

¹H-NMR spektrum (CDCl₃, δ): 8,55 (br, 1H); 8,24 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,76 (dd, 1H); 6,64 (dd, 1H); 5,73 (d, 1H); 5,28 (d, 1H); 2,19 (s, 3H).

Tömegspektrum (CI): m/z= 163 (M+H⁺).



Második előállítás

[(E2) képletű vegyület]

(R)-N-(5-(1,2-Dihidroxi-etil)-piridin-2-il)-acetamid 56,33 AD-Mix-B® 200 ml vízben és 200 ml tercier-butanolban készült szuszpenzióját 5°C hőmérsékletre hűtjük, és hozzáadunk 6,52 g (40,1 mmól) (az első előállítási eljárás szerint készült) N-(5-vinil-piridin-2-il)acetamidot, majd 400 ml 2-propanolt. A reakcióelegyet 5°C hőmérsékleten 12 órán át, majd 20°C hőmérsékleten 12 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 60,4 g nátrium-szulfidot adunk, 30 percig keverjük, majd 500 ml 2-propanollal hígítjuk, és további egy órán át keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, az alkoholos részt elválasztjuk és szárazra pároljuk. A maradékot 500 ml 2-propanollal szuszpendáljuk, és ismét bepároljuk. A maradék szárításával kapunk 6,35 g (80%) cím szerinti terméket, színtelen kristályok alakjában. A kristályos anyagot forró jégcetben oldva, 2-propanollal 7-szeresére hígítva, lehűtve, és az oldatot beoltva átkristályosítjuk, így kapjuk a cím szerinti vegyület kristályait.

Olvadáspont 184-185°C.

¹H-NMR spektrum (dmso-d₆, δ): 8,22 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 7,68 (dd, 1H); 4,52 (t, 1H); 3,44 (m, 2H); 2,07 (s, 3H).

Tömegspektrum (CI): m/z = 197 (M+H⁺).

Optikai forgatóképesség: -4,52° (c=0,05, ecetsav).

Elemanalízis C₉H₁₂N₂O₃ összegképlet alapján

számított: C 55,09 H 6,17 N 14,28%;

talált: C 55,43 H 5,97 N 13,96%.



Harmadik előállítás

[(E3) képletű vegyület]

(R)-Toluol-4-szulfonsav 2-(6acetilamino-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil-észter.

71,2 g (362 mmól) (a második előállítási eljárás szerint készült) (R)-N-(5-(1,2-Dihidroxi-etil)-piridin-2-il)-acetamid 362 ml vízmentes piridinben készült oldatát 5°C hőmérsékletre hűtjük, és egy részletben hozzáadunk 69,18 g (362 mmól) p-toluol-szulfonil-kloridot. A reakcióelegyet 5°C hőmérsékleten 20 percig keverjük, majd eltávolítjuk a hűtőfürdőt, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten két órán át keverjük. Ezután az elegyet bepároljuk, oldjuk 30 ml metanolban, bepároljuk, oldjuk 300 ml toluolban, és ismét bepároljuk. A maradékot ismét metanollal és toluollal kezeljük, majd a maradékot etil-acetátban oldjuk, és egymást követően mossuk először félig telített nátrium-klorid és nátrium-karbonát keverékével, majd telített nátrium-kloriddal, és nátrium-szulfáton szárítjuk. A szűrlet bepárlásával kapunk 102,2 g (80%) cím szerint terméket, halvány piszkossárga színű kristályok alakjában. Etanol-ciklohexánból való átkristályosítással a cím szerinti termék szintelen kristályait kapjuk.

Olvadáspont: 124 - 126°C.

¹H-NMR spektrum (dmso-d₆, δ): 10,5 (br, 1H); 8,21 (d, 1H); 7,94 (d, 1H); 7,68 (d, 2H); 7,51 (dd, 1H); 7,41 (d, 1H); 5,87 (d, 1H); 4,76 (dd, 1H); 4,05 (d, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,10 (s, 3H).

Tömegspektrum (CI): m/z = 351, (M+H⁺).

[α]_D -36,2° (c=1,19, aceton).

Elemanalízis C₁₆H₁₈N₂O₅S összegképlet alapján

számított: C 54,85 H 5,18 N 7,99%;

talált: C 54,91 H 5,34 N 8,06%.



Negyedik előállítás

[(E4) képletű vegyület]

N-Metil 4-hidroxi-fenil-acetamid. 22,43 kg (722,15 mól, 6 egyenértéknyi) monometil-amint 7 óra alatt hozzáadunk 20,0 kg (120,35 mól, 1,0 egyenértéknyi) metil-4-hidroxi-fenil-acetát 120 l metanolban készült oldatához, és szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük. Ezután a metanolt csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, és etil-acetátra cseréljük. A keletkező, körülbelül 75,5 l szuszpenziót +10°C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd szűrjük, csökkentett nyomáson, 45°C hőmérsékleten szárítjuk, így kapunk 18,68 kg (az elméleti mennyiség 94%-a) cím szerinti vegyületet.

Olvadáspont: 124-125°C.

¹H-NMR spektrum (300 MHz, d₆-DMSO, δ): 9,26 (s, 1H), 8,00-7,65 (br s, 1H), 7,21-6,90 (m, 2H), 6,86-6,55 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,75-2,45 (m, 3H).

Ötödik előállítás

[(E5) képletű vegyület]

N-Benziloxi-karbonil-2-amino-etanol.

44,95 kg (263,5 mól, 1,0 egyenértéknyi) Benzil-kloroformátot szobahőmérsékleten 2 óra alatt hozzáadunk 16,0 kg (263,5 mól, 1,0 egyenértéknyi) etanolamin 129 l vízben készült oldatához. 30 perces keverés után ezt az elegyet 30 perc alatt hozzáadjuk 33,2 kg (395,25 mól, 1,5 egyenértéknyi) nátrium-hidrogén-karbonát 330 l vízben készült oldatához, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Hozzáadunk 83 l etil-acetátot, a rétegeket elválasztjuk és a vizes réteget újabb 83 l etil-acetáttal kirázzuk. Az egyesített szerves részeket csökkentett nyomáson 38 l térfogatra bepároljuk, és a maradékot



izopropil-éterrel cseréljük. A keletkező zavaros oldatot keverés közben 2 órán át 10°C hőmérsékletre hűtjük, majd szűrjük. A szilárd anyagokat izopropil-éterrel mossuk, majd csökkentett nyomáson szárítva kapunk 39,1 kg (71,1%) cím szerinti vegyületet.

Olvadáspont: 61-63°C.

¹H-NMR spektrum (300 MHz, d₆-DMSO, δ): 7,50-7,37 (m, 5H), 7,37-7,16 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,70-4,63 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,13-3,03 (m, 2H).

Hatodik előállítás

[(E6) képletű vegyület]

Metil 4-(2-(N-benziloxi-karbonil-amino)-etoxi)fenil-acetamid.

18,68 kg (113,14 mól, 1,0 egyenértéknyi) a Negyedik előállításban kapott terméket és 33,13 kg (169,75 mól, 1,5 egyenértéknyi) az ötödik előállításban kapott terméket 150 l THF-ban oldunk. Hozzáadunk 44,5 kg (169,75 mól, 1,5 egyenértéknyi) trifenil-foszfint, és a reakcióelegyet -5°C hőmérsékletre hűtjük. 8 óra alatt hozzáadunk 34,3 kg (169,75 mól, 1,5 egyenértéknyi) diizopropil-azodikarboxilátot, és a reakcióelegyet éjszakán át hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre. A keletkező fehérszínű, zavaros oldathoz 75 l etil-acetátot adunk, a keverést 6 órán át folytatjuk, a szilárd anyagokat szűrjük, és szárítással 29,6 kg (az elméleti mennyiség 76,5%-a) nyers cím szerinti terméket kapunk. A nyers terméket 148 l etil-acetátban 3 órán át 10°C hőmérsékleten szuszpendáljuk, majd szűrjük, 14 gallon 10°C hőmérsékletű etil-acetáttal mossuk, és csökkentett nyomáson szárítva kapunk 26,1 kg (88,2% visszanyerés, bruttó hozam 67,5%) cím szerinti vegyületet.

Olvadáspont: 134 - 136°C.

^1H -NMR spektrum (300 MHz, d_6 -DMSO, δ): 7,98-7,82 (m, 1 H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 7,20-7,10 (d, 2H), 6,90-6,80 (d, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,47-3,29 (m, 4H), 2,62-2,54 (d, 3H).

Hetedik előállítás

[(E7) képletű vegyület]

Metil 4-(2-amino-etoxi)-fenil-acetamid.

18,4 kg (53,73 mól), a hatodik előállításban kapott vegyületet és 1,84 kg 10% palládiumot tartalmazó csontszenet (50%-os víztartalmú) nitrogénpárna alatt szuszpendálunk 276 l metanolban, és a reaktort 340 kPa nyomású hidrogén gázzal töltjük fel. Ezt a hidrogén nyomást további hidrogén adagolásával mindaddig fenntartjuk (körülbelül 20 óra), amíg a reakció vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint teljesen végbe ment. Ezután a reaktort nitrogénnel átöblítjük, a reakcióelegyet 45°C hőmérsékletre melegítjük, és ezen a hőmérsékleten, Celitet tartalmazó szűrőágyon szűrjük. Az oldószert 30 l térfogat eléréséig toluolra cseréljük. A keletkező szilárd anyagokat 5°C hőmérsékletre lehűtve kiszűrjük, hideg toluollal mossuk, és csökkentett nyomáson szárítva kapunk 9,95 kg (az elméleti mennyiség 88,9%-a) cím szerinti vegyületet.

^1H -NMR spektrum (300 MHz, d_6 -DMSO, δ): 7,99-7,57 (m, 1H), 7,20-7,10 (d, 2H), 6,90-6,80 (d, 2H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,00-2,62 (m, 4H), 2,57 (d, 2H).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (II) Általános képletű vegyület, vagy enantiomerje vagy gyógyászatilag elfogadható sója, amelyben

R^1 jelentése távozó csoport, valamelyik a következők közül:

halogénatom, metán-szulfoniloxi-, benzol-szulfoniloxi-, p-toluol-szulfoniloxi, m-nitro-benzol-szulfoniloxi-, és p-nitrobenzol-szulfoniloxi-csoport;

R^2 jelentése tetrahidro-furanil-, tetrahidro-piranil- vagy szilil-védőcsoport; és

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, annak enantiomerje, vagy gyógyászatilag elfogadható sója, amelyben R^2 jelentése

$SiR^5R^6R^7$ képletű csoport, ahol R^5 , R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil- vagy aril-csoport.

3. A 2. igénypont szerinti vegyület, annak enantiomerje vagy gyógyászatilag elfogadható sója, amelyben R^3 jelentése acetil-csoport, R^1 jelentése toluol-szulfoniloxi-csoport, és a szóban forgó szilil védőcsoport tercier-butil-dimetil-szilil-, trietil-szilil- vagy tri-izopropil-szilil-csoport.

4. A 3. igénypont szerinti vegyület, enantiomerje vagy gyógyászatilag elfogadható sója, amelyben R^2 jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-csoport.

5. A 4. igénypont szerinti, (R) sztereokémiájú vegyület, valamint gyógyászatilag elfogadható sója.

6. A 4. igénypont szerinti vegyület, ami toluol-4-szulfonsav 2-(6-acetilamino-piridin-3-il)-2(R)-(tercier-butil-dimetil-szililoxi)-etil-észter.

7. (III) Általános képletű vegyület vagy enantiomerje vagy gyógyászatilag elfogadható sója, ahol

R^2 jelentése tetrahydro-furanil-, tetrahydro-piranil- vagy szilil-védőcsoport;

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet egymástól függetlenül legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal; és

R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport.

8. A 7. igénypont szerinti vegyület, annak enantiomerje vagy gyógyászatilag elfogadható sója, amelyben a szóban forgó hidroxil-védőcsoport terciér-butil-dimetil-szilil-, trietil-szilil-, trimetil-szilil-, tri-izopropil-szilil- vagy tetrahydro-piranil-csoport.

9. A 8. igénypont szerinti vegyület, enantiomerje vagy gyógyászatilag elfogadható sója, amelyben R^3 jelentése acetyl-csoport, R^2 jelentése terciér-butil-dimetil-szilil-csoport, és R^4 jelentése metil-csoport.

10. A 9. igénypont szerinti, (R) sztereokémiájú vegyület, valamint gyógyászatilag elfogadható sója.

11. A 9. igénypont szerinti vegyület, ami 2-(4-(2-(2-(6-acetyl-amino-piridin-3-il)-2(R)-(tercier-butil-dimetil-szililoxi)etilamino)etoxi)fenil-N-metil-acetamid.

12. A 9. igénypont szerinti vegyület, ami a (4-(2-(2-(6-amino-piridin-3-il)-2(R)-hidroxietil-amino)etoxi)fenil)ecetsav mono-hidroklorid sója.

13. Eljárás (II) általános képletű vegyület, vagy enantio-merje előállítására, ahol

R^1 jelentése távozó csoport, valamelyik a következők közül:

halogénatom, metán-szulfoniloxi-, benzol-szulfoniloxi-, p-toluol-szulfoniloxi, m-nitro-benzol-szulfoniloxi-, és p-nitrobenzol-szulfoniloxi-csoport;

R^2 jelentése tetrahydro-furanil-, tetrahydro-piranil- vagy szilil-védőcsoport; és

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal;

amely eljárás abból áll, hogy (IV) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 és R^2 jelentése a fentebb meghatározott, reagáltatunk egy szililező reagenssel és megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben körülbelül 12 és körülbelül 18 óra közötti ideig, körülbelül 20°C és körülbelül 50°C közötti hőmérsékleten.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, amelyben a szóban forgó, megfelelő bázis imidazol.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, amelyben R^1 jelentése p-toluol-szulfoniloxi-csoport, R^3 jelentése acetil-csoport, és a szóban forgó szililező reagens tercier-butil-dimetil-klór-szilán.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, amelyben az (V) képletű vegyületet a (VI) képletű vegyületből állítjuk elő.

17. Eljárás (III) általános képletű vegyület és enantiomerje előállítására, ahol

R^2 jelentése tetrahydro-furanil-, tetrahydro-piranil- vagy szilil-védőcsoport;

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet egymástól függetlenül legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal; és

R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport;

amely eljárás abból áll, hogy (II) általános képletű vegyületet vagy enantiomerjét, amelyben R^1 , R^2 és R^3 a fentebb meghatározott, reagáltatunk (VII) általános képletű vegyülettel, amelyben R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport, és megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben körülbelül 6 és körülbelül 24 óra közötti ideig, körülbelül 60°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, amelyben a szóban forgó reakcióidő körülbelül 18 óra, a szóban forgó hőmérséklet körülbelül 80°C; R^2 jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-, trietil-szilil-, trimetil-szilil-, tri-izopropil-szilil- vagy tetrahydro-piranil-csoport, és a szóban forgó megfelelő bázis N,N-diizopropil-etil-amin, trietil-amin, N-metil-morfolin vagy 1,4-diaza-biciklo[2.2.2]oktán.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás, amelyben R^1 jelentése toluol-szulfoniloxi-, R^2 jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-, R^3 jelentése acetil-, R^4 jelentése metil-csoport.

20. A 19. igénypont szerinti eljárás, amelyben a (VIII) képletű vegyületet az (V) képletű vegyületből állítjuk elő.

21. Eljárás (IX) általános képletű vegyület, vagy enantiomerje előállítására, ahol

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet egymástól függetlenül legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal; és

R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport;

amely eljárás abból áll, hogy (III) általános képletű vegyületet vagy enantiomerjét, amelyben R^2 jelentése tetrahydro-furanil-, tetrahydro-piranil- vagy szilil-védőcsoport, R^3 és R^4 jelentése pedig a fentebb meghatározott, reagáltatunk fluorid-forrással, a reakció szempontjából semleges oldószerben körülbelül 6 és körülbelül 12 óra közötti ideig, körülbelül 0°C és körülbelül 50°C közötti hőmérsékleten.

22. A 21. igénypont szerinti eljárás, amelyben a szóban forgó hőmérséklet körülbelül szobahőmérséklet, R^2 jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-csoport, és a szóban forgó fluorid-forrás tetrabutyl-ammonium-fluorid.

23. A 22. igénypont szerinti eljárás, amelyben R^3 jelentése acetil-, R^4 jelentése pedig metil-csoport.

24. A 23. igénypont szerinti eljárás, amelyben a (X) képletű vegyületet a (VIII) képletű vegyületből állítjuk elő.

25. Eljárás (IX-a) általános képletű vegyület vagy enantiomerje előállítására, ahol

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet egymástól függetlenül legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal; és

R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport;

amely eljárás abból áll, hogy

(a) (III) általános képletű vegyületet vagy enantiomerjét, amelyben R^2 jelentése tetrahidro-furanil-, tetrahidro-piranil- vagy szilil-védőcsoport, R^3 és R^4 jelentése pedig a fentebb meghatározott, reagáltatunk fluorid-forrással, a reakció szempontjából semleges oldószerben körülbelül 6 és körülbelül 12 óra közötti ideig, körülbelül 0°C és körülbelül 50°C közötti hőmérsékleten (IX) általános képletű vegyület, vagy enantiomerje előállítása céljából, amelyben R^3 és R^4 jelentése a fentebb meghatározott, és

(b) a szóban forgó, (IX) általános képletű vegyületet a reakció szempontjából semleges oldószerben reagáltatjuk két egyenértéknyi sósavval.

26. A 25. igénypont szerinti eljárás, amelyben a szóban forgó hőmérséklet körülbelül szobahőmérséklet, R^2 jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-csoport, és a szóban forgó fluorid-forrás tetrabutyl-ammónium-fluorid.

27. A 26. igénypont szerinti eljárás, amelyben R^3 jelentése acetyl-, R^4 jelentése metil-csoport.

28. A 27. igénypont szerinti eljárás, amelyben a szóbanforgó, (IX-a) általános képletű vegyületet (VIII) képletű vegyületből állítjuk elő.

29. Eljárás (XII) képletű vegyület előállítására, amely eljárás szerint (III-a) képletű vegyületet, amelyben R^2 jelentése szilil-védőcsoport; R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet egymástól függetlenül legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal; és R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport, reagáltatunk vizes bázissal körülbelül hat óra és körülbelül harminc óra közötti ideig, körülbelül 90°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten.

30. A 29. igénypont szerinti eljárás, amelyben a szóbanforgó reakcióidő körülbelül 24 óra, a szóban forgó hőmérséklet körülbelül 100°C, és amelyben a (XII) képletű vegyületet (VIII) képletű vegyületből állítjuk elő.

30. Eljárás (XII) képletű vegyület előállítására, amely eljárás szerint

(a) (XIII) Általános képletű vegyületet, amelyben R^1 jelentése távozó csoport, valamelyik a következők közül: halogénatom, p-toluol-szulfoniloxi vagy metán-szulfoniloxi-csoport;

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal,

reagáltatunk szililező reagenssel és egy első, megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül 12 óra és körülbelül 18 óra közötti ideig, körülbelül 20°C és körülbelül 50°C közötti hőmérsékleten, (XIV) általános képletű vegyület előállítása céljából, amelyben R^2 jelentése szililvédőcsoport, R^1 és R^3 jelentését fentebb meghatároztuk;

(b) a szóban forgó (XIV) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport, reagáltatjuk egy második megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül hat óra és körülbelül 24 óra közötti ideig, körülbelül 60°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten, (XV) általános képletű vegyület előállítása céljából, amelyben R^2 , R^3 és R^4 jelentését fentebb meghatároztuk;

(c) a szóban forgó (XV) általános képletű vegyületet reagáltatjuk fluorid-forrással, a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül 6 óra és körülbelül 12 óra közötti ideig, körülbelül 0°C és körülbelül 50°C közötti hőmérsékleten, (XVI) általános képletű vegyület előállítása céljából, amelyben R^3 és R^4 jelentése a fentebb meghatározott; és

(d) a szóban forgó (XVI) általános képletű vegyületet reagáltatjuk vizes bázissal, körülbelül hat óra és körülbelül harminc óra közötti ideig, körülbelül 90°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten, a szóban forgó, (XII) képletű vegyület előállítása céljából.

32. A 31. igénypont szerinti eljárás, amelyben R^1 jelentése toluol-szulfoniloxi-, R^2 jelentése tercier-butyl-dimetil-szilil-, R^3 jelentése acetyl-, R^4 jelentése pedig metil-csoport.

33. A 32. igénypont szerinti eljárás, amelyben az (a) reakciólépésben a szóban forgó szililezőszer tercier-butyl-dimetil-klórszilán, és a szóban forgó első megfelelő bázis imidazol; a (b) reakciólépésben a szóban forgó reakcióidő körülbelül 18 óra, a szóban forgó hőmérséklet körülbelül 80°C , és a szóban forgó második megfelelő bázis diizopropil-etyl-amin; a (c) reakciólépésben a szóban forgó hőmérséklet körülbelül szobahőmérséklet és a szóban forgó fluorid-forrás tetra-butyl-ammónium-fluorid; és a (d) reakciólépésben a szóban forgó reakcióidő körülbelül 24 óra, a szóban forgó hőmérséklet körülbelül 100°C , és a szóban forgó vizes bázis nátrium-hidroxid.

34. Eljárás (XII) képletű vegyület előállítására, amely eljárás szerint

(a) (XIII) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 jelentése távozó csoport, valamelyik a következők közül: halogénatom, metán-szulfoniloxi-, benzol-szulfoniloxi-, p-toluol-szulfoniloxi, m-nitro-benzol-szulfoniloxi-, és p-nitrobenzol-szulfoniloxi-csoport; és R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport, amely tetszőlegesen helyettesített lehet legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal, reagáltatunk szililező reagenssel és egy első, megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül 12 óra és körülbelül 18 óra közötti ideig, körülbelül 20°C és kö-

rülbelül 50°C közötti hőmérsékleten, (XIV) általános képletű vegyület előállítása céljából, amelyben R^2 jelentése szilil-védőcsoport, R^1 és R^3 jelentését fentebb meghatároztuk;

(b) a szóban forgó (XIV) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport, reagáltatjuk egy második megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül 12 óra és körülbelül 18 óra közötti ideig, körülbelül 60°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten, (XV) általános képletű vegyület előállítása céljából, amelyben R^2 , R^3 és R^4 jelentését fentebb meghatároztuk;

(c) a szóban forgó (XV) általános képletű vegyületet reagáltatjuk vizes bázissal, körülbelül hat óra és körülbelül 24 óra közötti ideig, körülbelül 90°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten, a szóban forgó, (XII) képletű vegyület előállítása céljából.

35. A 34. igénypont szerinti eljárás, amelyben R^1 jelentése toluol-szulfoniloxi-, R^2 jelentése tercier-butyl-dimetil-szilil-, R^3 jelentése acetyl-, R^4 jelentése pedig metil-csoport.

36. A 35. igénypont szerinti eljárás, amelyben az (a) reakciólépésben a szóban forgó szililezőszer tercier-butyl-dimetil-klórszilán, és a szóban forgó első megfelelő bázis imidazol; a (b) reakciólépésben a szóban forgó hőmérséklet körülbelül 80°C, és a szóban forgó második megfelelő bázis diizopropil-etyl-amin; a (c) reakciólépésben a szóban forgó reakcióidő körülbelül 24 óra, a szóban forgó hőmérséklet körülbelül 100°C, és a szóban forgó vizes bázis nátrium-hidroxid.

37. Eljárás (XIIa) képletű vegyület előállítására, amely eljárás szerint

(a) (XIII) általános képletű vegyületet, amelyben

R^1 jelentése távozó csoport, valamelyik a következők közül:

halogénatom, metán-szulfoniloxi-, benzol-szulfoniloxi-, p-toluol-szulfoniloxi-, m-nitro-benzol-szulfoniloxi-, és p-nitrobenzol-szulfoniloxi-csoport; és

R^3 jelentése 1-5 szénatomos alkanoil- vagy benzoil-csoport,

amely tetszőlegesen helyettesített lehet legfeljebb három 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiloxi-csoporttal, vagy halogénatommal,

reagáltatunk szililező reagenssel és egy első, megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül 12 óra és körülbelül 18 óra közötti ideig, körülbelül 20°C és körülbelül 50°C közötti hőmérsékleten, (XIV) általános képletű vegyület előállítása céljából, amelyben R^2 jelentése szililvédőcsoport, R^1 és R^3 jelentését fentebb meghatároztuk;

(b) a szóban forgó (XIV) általános képletű vegyületet, amelyben R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport, reagáltatjuk (VII) általános képletű vegyülettel, amelyben R^4 jelentése 1-8 szénatomos alkil-csoport, és egy második megfelelő bázissal, a reakció szempontjából semleges oldószerben, körülbelül 12 óra és körülbelül 18 óra közötti ideig, körülbelül 60°C és körülbelül 100°C közötti hőmérsékleten, (XV) általános képletű vegyület előállítása céljából, amelyben R^2 , R^3 és R^4 jelentését fentebb meghatároztuk; és

(c) a szóban forgó (XV) általános képletű vegyületet reagáltatjuk vizes bázissal, körülbelül hat óra és körülbelül 30 óra közötti ideig, körülbelül 90°C és körülbelül 100°C közötti

hőmérsékleten, a szóban forgó, (XII) képletű vegyület előállítása céljából; és

(d) a szóban forgó (XII) képletű vegyületet reagáltatjuk sósavval.

38. A 37. igénypont szerinti eljárás, amelyben R^1 jelentése toluol-szulfoniloxi-, R^2 jelentése tercier-butil-dimetil-szilil-, R^3 jelentése acetyl-, R^4 jelentése metil-csoport.

39. A 38. igénypont szerinti eljárás, amelyben az (a) reakciólépésben a szóban forgó szililezőszer tercier-butil-dimetil-klórszilán, és a szóban forgó első megfelelő bázis imidazol; a (b) reakciólépésben a szóban forgó hőmérséklet körülbelül 80°C és a szóban forgó második megfelelő bázis diizopropil-etil-amin; a (c) reakciólépésben a szóban forgó reakcióidő körülbelül 24 óra, a szóban forgó hőmérséklet körülbelül 100°C , és a szóban forgó vizes bázis nátrium-hidroxid.

40. Eljárás a (XII) képletű vegyület ikerionos alakjának tisztítására, amely eljárás szerint

(a) elkészítjük a szóban forgó vegyület sav-addíciós sójának oldatát;

(b) a szóban forgó oldat pH-át a körülbelül 7,0 és körülbelül 7,5 közötti tartományban állítjuk be; és

(c) összegyűjtjük a szóban forgó (XII) képletű vegyület ikerionos alakjának kristályait, amelyek a szóban forgó pH-tartományban keletkeznek.

41. Eljárás a (XII) képletű vegyület ikerionos alakjának tisztítására, amely eljárás szerint

(a) a (XII) képletű vegyület ikerionos alakját vízben egy egyenértéknyi sósavval reagáltatjuk, előállítva a (XII) képletű vegyület hidroklorid sójának szuszpenzióját;

(b) a (XII) képletű vegyület szóban forgó sósavas sója szóban forgó szuszpenzióját szűrjük;

(c) a szóban forgó sósavas sót vízben szuszpendáljuk; és

(d) a szóban forgó szuszpenzió pH-ját bázis hozzáadásával 9 értékre állítjuk be, és a szóban forgó oldatot savval pH 7 értékre titráljuk.

42. Eljárás a (XII) képletű vegyület ikerionos alakjának tisztítására, amely eljárás szerint

(a) a (XII) képletű vegyület ikerionos alakjához vizes sósavat adunk, amíg az oldat pH-ja a körülbelül 3 értéket eléri;

(b) a szóban forgó oldat pH-ját 7,0 - 7,5 közé állítjuk be;

(c) az egyik lehetőség szerint

(i) a (b) lépésben kapott ikerion kristályokat szűrhetjük, és a szűrletet eldobhatjuk;

(ii) az (i) lépésben kapott, szűrt kristályokhoz további vizes bázist adhatunk, amíg az oldat pH-ja eléri a körülbelül 11 értéket;

(iii) a (ii) lépésben kapott oldat pH-ját körülbelül a 7,0 - 7,5 közötti tartományba; állítjuk be, és

(iv) a (iii) lépésben kapott oldatot szűrjük, a szűrletet pedig eldobjuk

(d) további egy egyenértéknyi vizes nátrium-hidroxidot adunk az ikerionhoz

(e) a (d) lépésben kapott oldat pH-ját körülbelül 7,0 - 7,5 közötti értékre állítjuk be.

43. A (XII) általános képletű vegyület „B” kristályformája, amit a röntgen-diffrakciós kép következő főbb csúcsai jellemeznek:

csúcs száma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$2\theta(^{\circ})$ Cu 13,2	18,5	20,1	20,4	21,1	25,0	25,2	25,7	29,6	30,2	
I (rel) 24,1	22,0	100	83,0	51,9	28,8	30,2	36,4	19,0	11,4	
d térbeli (Å) 6,7	4,8	4,4	4,3	4,2	3,6	3,5	3,5	3,0	3,0	

44. A „B” kristálymódosulatot, és gyógyászatilag elfogadható vivőanyagot tartalmazó gyógyászati készítmény.

+6 lap rajz
Feltérési díj

A meghatalmazott

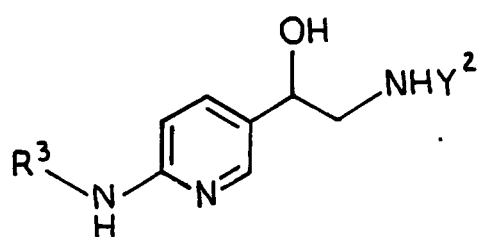
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Nemzetközi
Szabadalmi Iroda tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 143.
Telefon: 34-24-950; Fax: 34-24-323

P 9903602

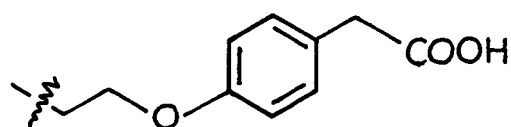
4.04.03

1/6

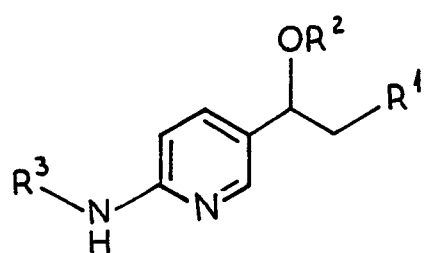
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



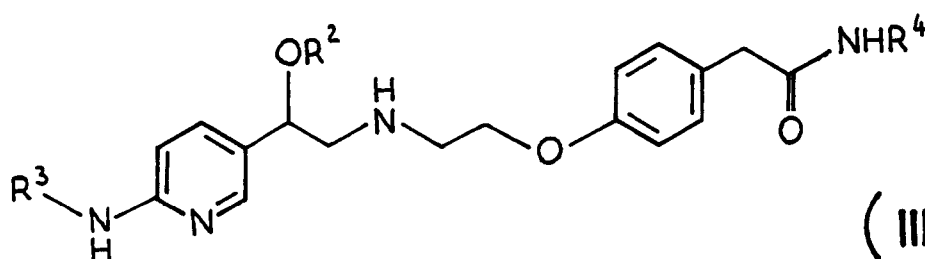
(I)



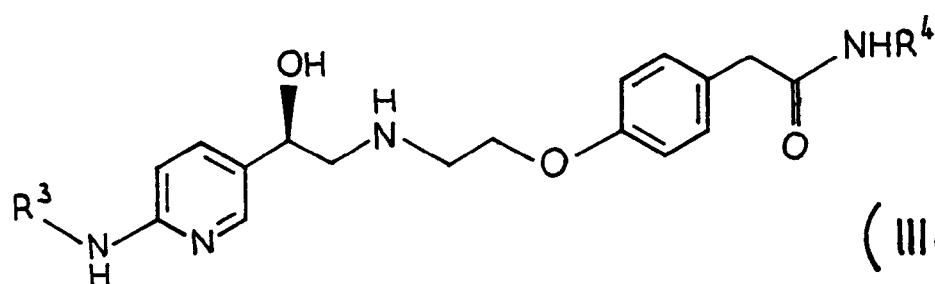
(A)



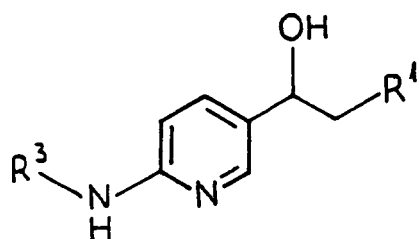
(II)



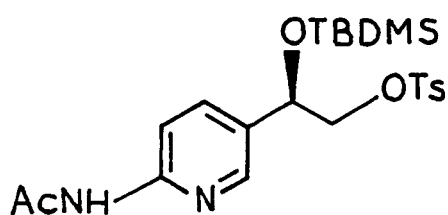
(III)



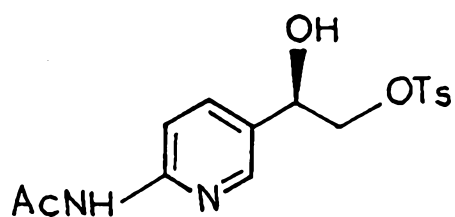
(IIIa)



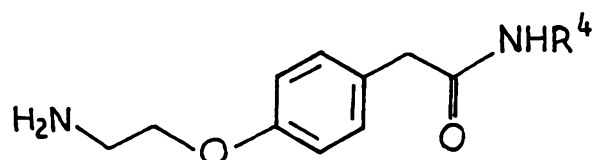
(IV)



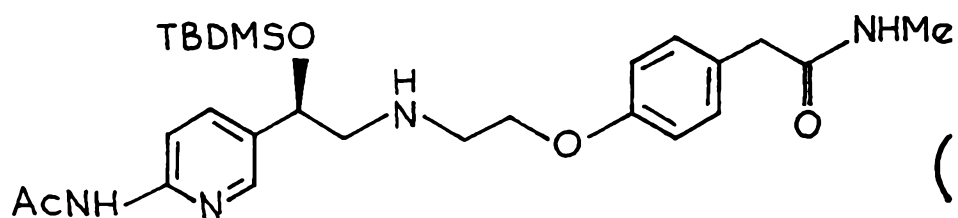
(V)



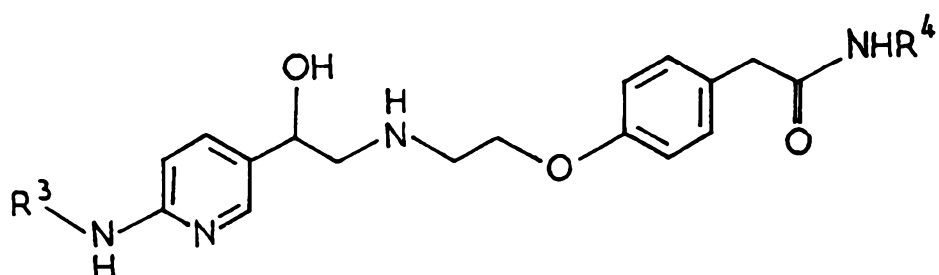
(VI)



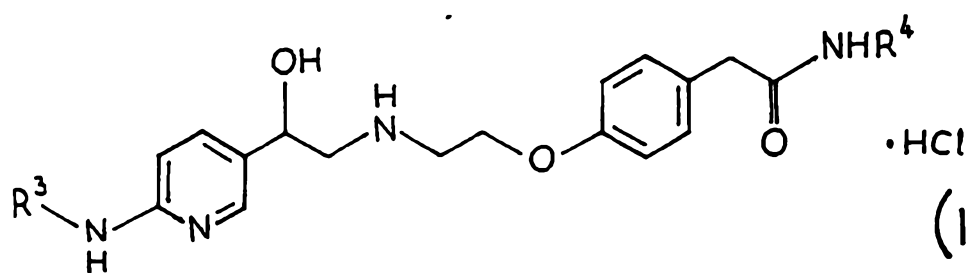
(VII)



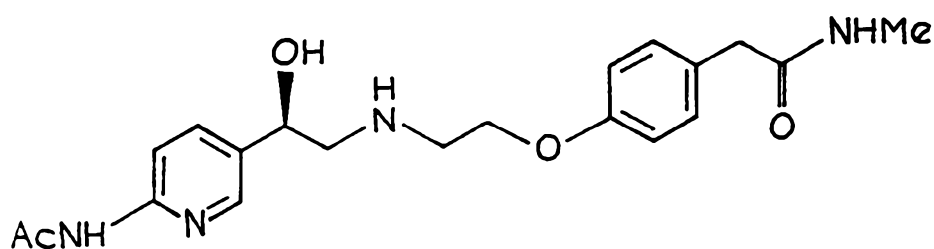
(VIII)



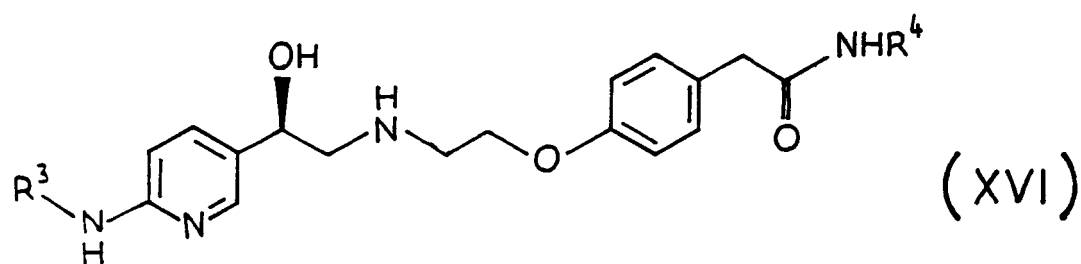
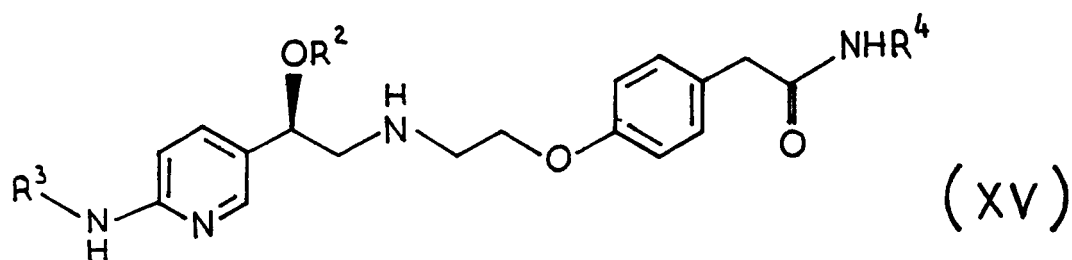
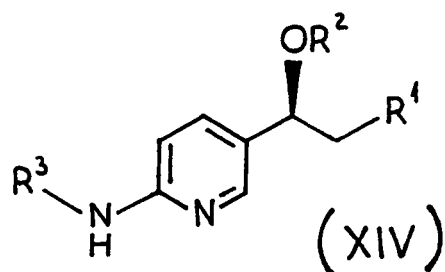
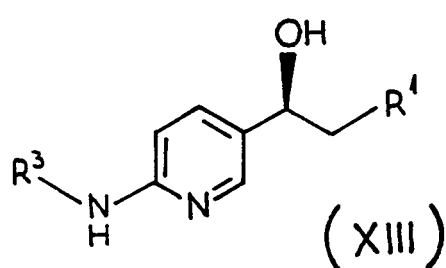
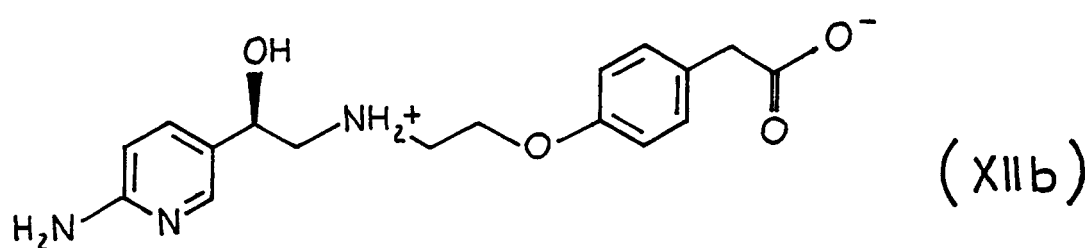
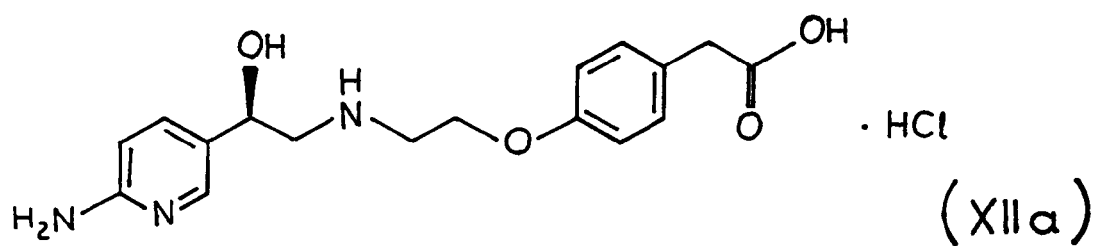
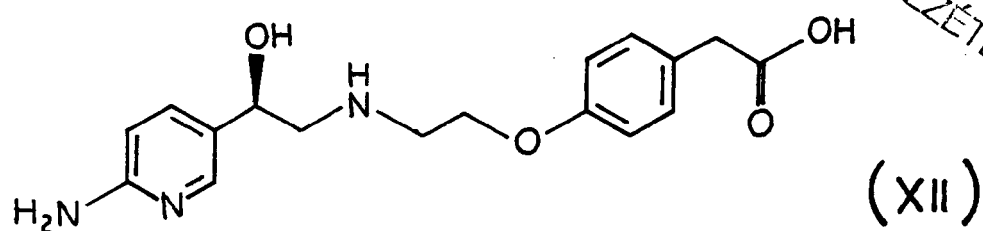
(IX)

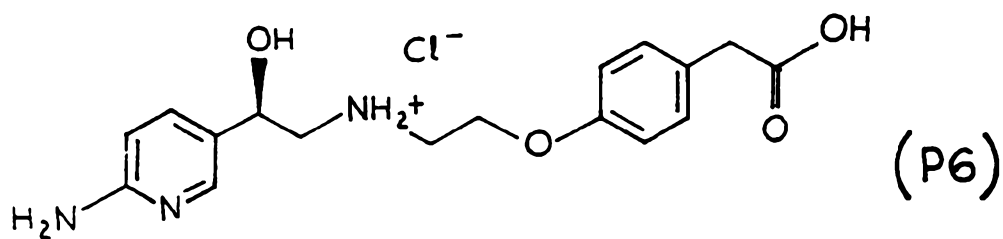
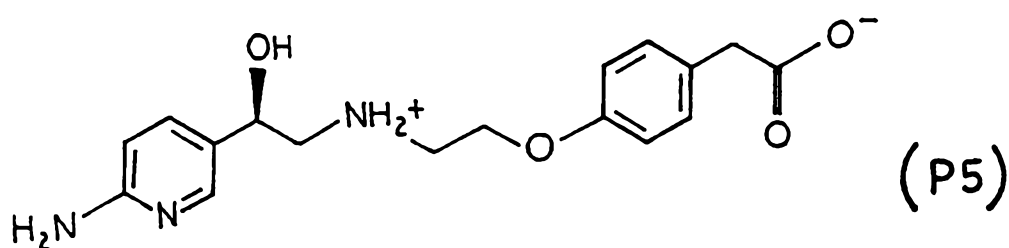
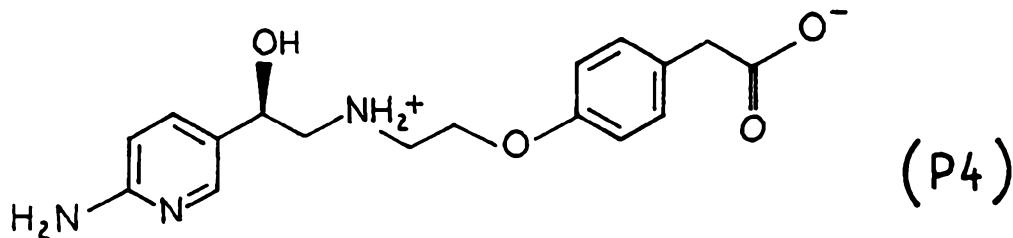
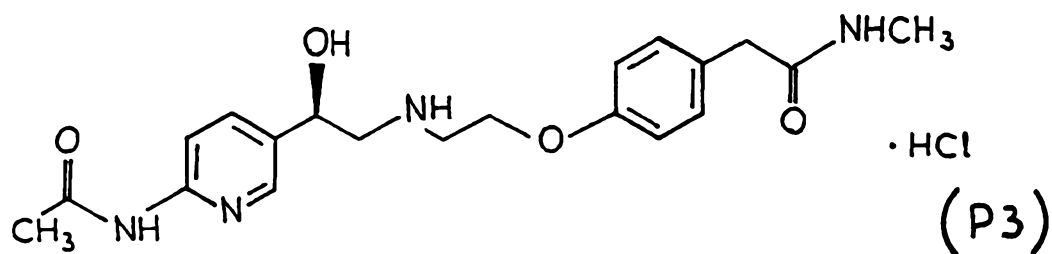
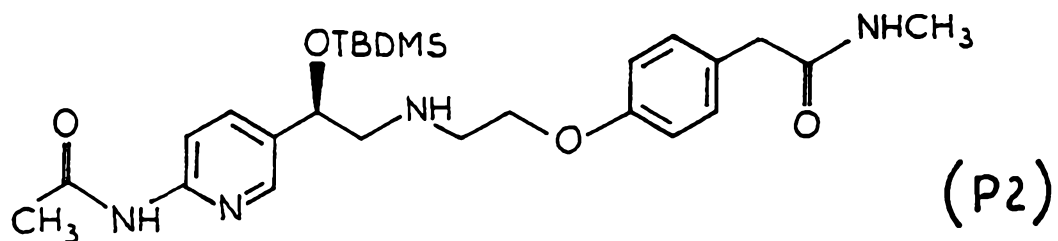
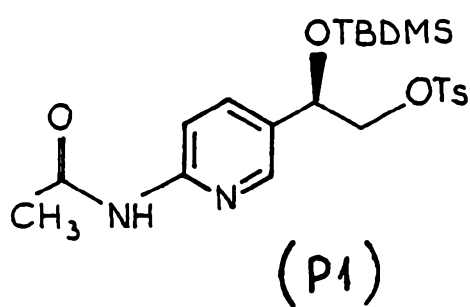
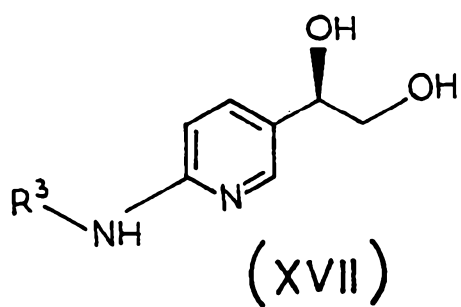


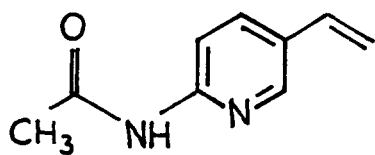
(IXa)



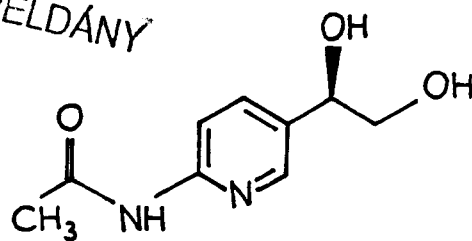
(X)



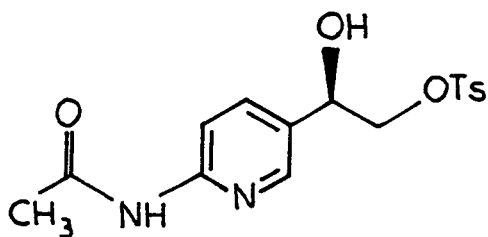




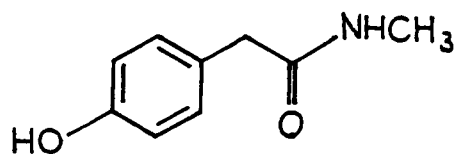
(E1)



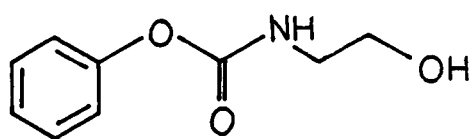
(E2)



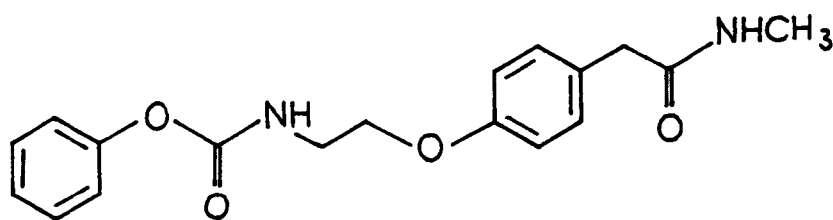
(E3)



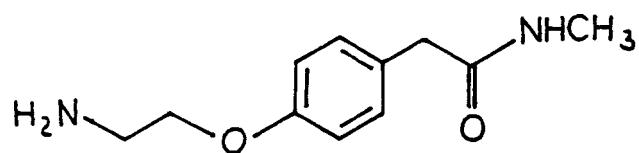
(E4)



(E5)



(E6)



(E7)

1.04.35

6/6

P 9903602

1. reakcióvázlat

ÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

