

Eljárás 2-(szubsztituált fenil)-2-hidroxi-etil-karbamátok előállítására

5

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

10 A találmány tárgya új eljárás (S)-(+)-2-(szubsztituált fenil)-2-hidroxi-etil-karbamátok előállítására, és az eljárásban használt új intermedierek. A találmány tárgya továbbá a karbamátok polimorf formái, és eljárás a polimorf formák előállítására.

15

rajz nélkül



Dr. BOROS ISTVÁN

2005 JAN. 26

Eljárás 2-(szubsztituált fenil)-2-hidroxi-etil-karbamátok előállítására
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya új eljárás (S)-(+)-2-(szubsztituált fenil)-2-hidroxi-etil-karbamátok előállítására, és az eljárásban használt új intermedierek. A találmány
5 kiterjed továbbá a karbamátok polimorf formáira is.

A 2-(szubsztituált fenil)-2-hidroxi-etil-karbamátokat és izomerjeiket az 5,698,588 és 5,854,283 sz. USA szabadalmi leírásokban (mely utóbbi megfelel a WO 97/26241 sz. nemzetközi közzétételi iratnak) írták le, mint olyan vegyületeket, amelyeket a központi idegrendszer rendellenességeinek, különösen görcs, epilep-
10 szia, stroke, izomgörcs, neuropátiás fájdalom és migrén kezelésére lehet használni. Ezek a vegyületek a benzil-helyzetben aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, amely a fenilgyűrűvel szomszédos alifás szénatom. Ez az aszimmetrikus szénatom előnyösen S-konfigurációjú. Ezen karbamátok közül előnyös vegyület az (S)-(+)-2-(2-klór-fenil)-2-hidroxi-etil-karbamát, amelyet RWJ-333369 számmal is
15 jelölnek. Ez és hasonló halogénezett 2-fenil-1,2-etán-diol-karbamátok optikailag tiszta formái szerepelnek a 6,127,412 és 6,103,759 sz. USA szabadalmi leírásokban.

Ezeket a vegyületeket úgy állítják elő, hogy a megfelelően szubsztituált fenil-1,2-etán-diolt dimetil-karbonáttal reagáltatják, és így a megfelelő fenil-1,2-etán-
20 diol-karbonát keletkezik, amelyet ezt követően megfelelő aminnal reagáltatva keletkezik a kapott karbamátok két regioizomer formája, amelyet oszlopkromatográfián kell szétválasztani. Hasonlóképpen állíthatók elő a sztereoizomer-tiszta vegyületek, enantiomer-tiszta kiindulási anyagból. Ezzel az eljárással két regioizomer termék elegyét lehet kapni, melyek közül az egyiket el kell távolítani,
25 és ez negatívan hat ki a termelésre. Mindkét regioizomer végterméket körülményes kromatográfiás eljárással kell szétválasztani, ami különösen ipari méretekben nehézkes.

A találmány célja tehát olyan új eljárás kidolgozása volt, amellyel nem csak el lehet kerülni ezt az elválasztási lépést és a nem kívánatos regioizomer ezzel
30 együttjáró keletkezését, hanem jó termeléssel és nagy tisztaságban lehet a végterméket előállítani, különösen jó enantiomer tisztasággal. További célja a találmánynak olyan eljárás kidolgozása volt, amelyet nagyipari méretekben is fel lehet használni, egy olyan eljárás, amelyben könnyen előállítható vagy a kereskedelem-
ben hozzáférhető kiindulási anyagokat alkalmazhatunk. További célja a talál-

mánynak az volt, hogy egy olyan eljárást dolgozzunk ki, amely költségkímélő, nem eredményez sok mellékterméket, amelyek veszélyesek vagy nehezen távolíthatók el. A találmány további célja volt egy olyan eljárás kidolgozása, amelyben csak korlátozott számban van szükség tisztítási lépésekre, különösen egy olyan eljárás, ahol az intermedierek közül csak néhányat vagy egyet sem kell tisztítani. Még további célja a találmánynak egy olyan eljárás, amelyben el lehet kerülni a kiindulási anyagok és az oldószerek feleslegét.

A gyógyszer hatóanyagok, más néven gyógyászati hatóanyagok, polimorf formákban fordulhatnak elő. Majdnem minden esetben mások egy speciális polimorf forma tulajdonságai, mint a speciális polimorf formát nélkülöző hatóanyagokéi, vagy mint a hatóanyag egy másik polimorf formáéi. A tulajdonságok különbözhetnek az oldékonyságot, stabilitást, folyóképességet, kezelhetőséget, préselhetőséget stb. illetően. Ezekről a különbségekről viszont tudjuk, hogy befolyásolják az ilyen hatóanyagokból előállított készítmények tulajdonságait, valamint ezek végső vagy kisserelt dózisformáját. A gyógyszer-engedélyezési hatóságok sok országban megkívánják az egyes gyógyszertermékekben felhasznált hatóanyag teljes jellemzését, beleértve a polimorf formák azonosítását és szabályozását is. Ha a végtermékben jelen van, akkor a gyógyszer-engedélyező hatóság megkívánja a hatóanyag gyártójától legalábbis azt, hogy szabályozza a szintetikus folyamatokat úgy, hogy a különböző polimorf formák százaléka, ha jelen vannak, megfeleljen az egyes szarzsokban és a hatóanyag engedélyezett leírásában. Ha a szintetikus folyamatok nincsenek irányítva, akkor változhat egy adott polimorf százalékos értéke, és ezért ez kihat a hatóanyag tulajdonságaira, valamint a kisserelt gyógyszertermékre oly módon, hogy már nem felel meg az engedélyezett gyógyszer jellemzőinek. Ezért hatalmas kontrollra van szükség a szintetikus eljárások leírásában és a végtermék előállításánál, különösen ami a polimorf formák konzisztens mennyiségeit illeti.

Sok hatóanyagoknak nincs polimorf formája, és egy kémiai hatóanyag polimorf formájának jelenléte nem könnyen jósolható meg. Az eljárási paraméterek változtatása a végtermékben levő polimorf formák jelenlétének változó fokát eredményezheti, ami, mint fent említettük, nem kívánatos. Ezért igen kívánatos cél, hogy tudjunk a polimorf formák jelenlétéről, és azt azonosítsuk.

Teljesen váratlanul azt találtuk, hogy az (S)-(+)-2-(szubsztituált fenil)-2-hidroxi-etil-karbamátok polimorf formákban fordulnak elő, melyek izolálhatók és

azonosíthatók. Egy további szempontként a találmány kiterjed olyan gyakorlati és reprodukálható eljárásokra, amelyekkel ezen polimorf formák előállíthatók.

A jelen találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyület - ahol

R jelentése halogénatom;

- 5 R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben fenilcsoporttal vagy szubsztituált fenilcsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, ahol a szubsztituált fenilcsoport szubsztituense lehet halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, nitro- vagy cianocsoport;

- 10 előállítására oly módon, hogy

(a) egy (II) általános képletű észtert redukálunk, ahol

P jelentése megfelelő alkohol-védőcsoport;

R³ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

- 15 megfelelő, észterből alkoholt eredményező redukáló szerrel, és így (III) általános képletű alkoholt kapunk;

(b) egy (III) általános képletű alkoholt (IV) általános képletű karbonilvegyülettel reagáltatunk, ahol X és Y jelentése megfelelő kilépőcsoport, majd (V) általános képletű aminnal reagáltatjuk, és így (VI) általános képletű vegyületet kapunk;

- 20 (c) P védőcsoport eltávolításával (I) képletű vegyületet állítunk elő.

Bizonyos esetekben egy vagy több R¹, R² és R³ szubsztituens aszimmetrikus szénatomokat tartalmazhat, és előfordulhat, hogy az (I) általános képletű vegyület sztereoizomer formákban fordul elő. Az ilyen sztereoizomer formák is a találmányhoz tartoznak.

- 25 Előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, ahol R jelentése 2-klór, R¹ és R² hidrogénatom.

A P csoport előnyösen alkohol-védőcsoport. Az előnyös P csoportok éter típusúak. Különösen előnyös P védőcsoport a 2-(2-metoxi)-propil-csoport.

- 30 Egy előnyös változat szerint a (IV) képletű karbonilvegyület 1,1'-karbonildiimidazol vagy klórhangyasav-fenilészter lehet.

Az eljárás különösen előnyös, ha R³ metilcsoport.

További előnyös eljárásváltozat az, ahol a megfelelő észter-alkohol redukáló szer fémhidrid vagy komplex fémhidrid.

Egy további változat szerint a találmány tárgya (VI) általános képletű vegyületek, ahol R, R¹ és R² jelentése az 1. vagy 2. igénypontban megadott, és P jelentése megfelelő hidroxil-védőcsoport.

5 Egy további változat szerint a találmány (III) képletű vegyületekre vonatkozik, ahol R jelentése a fenti, és P jelentése megfelelő hidroxil-védőcsoport.

Még egy másik változat szerint a találmány tárgya (II) általános képletű vegyület, ahol R jelentése a fenti, R³ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és P jelentése megfelelő hidroxil-védőcsoport.

10 Előnyösek azok a (IV), (III) vagy (II) általános képletű vegyületek, ahol P jelentése 2-(2-metoxi)-propil-csoport.

Előnyösek továbbá azok a (II) általános képletű vegyületek, ahol R³ metilcsoport.

Egy másik változat szerint a találmány tárgya eljárás (VI) általános képletű vegyület előállítására oly módon, hogy a fenti (a) és (b) eljárást hajtjuk végre.

15 Egy további változat szerint a találmány kiterjed a (III) általános képletű vegyületek előállítására, a fenti (a) eljárás segítségével.

Egy további változat szerint a találmány tárgya eljárás (II) általános képletű vegyület előállítására oly módon, hogy az alábbi (d) és (e) eljárási lépéseket hajtjuk végre.

20 Egy további változat szerint a találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyület előállítására az alábbi (d) és (e), valamint a fenti (a), (b) és (c) eljárási lépések végrehajtásával.

25 Egy további változat kiterjed az (S)-(+)-2-(szubsztituált fenil)-2-hidroxi-etil-karbamátok polimorf formáinak jelenlétére. Különösen a 2-(2-klór-fenil)-2-(2-(2-metoxi)-propil)-etil-karbamát két polimorf formájára vonatkozik.

A találmány tárgya továbbá eljárás az új polimorf formák előállítására.

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű fenti vegyületek előállítására, valamint az alábbiakban definiált (II), (III), (IV) és (V) általános képletű intermedie-

30 Előnyösek azok a vegyületek és intermedierek, ahol R jelentése 2-klóratom, R¹ és R² jelentése hidrogénatom. Az (I) általános képletű vegyület, ahol a szubsztituensek vonatkozásában utalunk az RWJ-333369-re, az (I-a) képlettel jellemezhetők.

A "halogén" fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom lehet.

Az "1-4 szénatomos alkil" egyenes vagy elágazó láncú, telített szénhidrogén, amely 1-4 szénatomot tartalmaz, pl. metil-, etil-, 1-propil-, 2-propil-, 1-butil-, 2-butil-, 2-metil-1-propil-, 2-metil-2-propil-csoport.

5 Az "1-4 szénatomos alkoxi" azt jelenti, hogy egy oxigénatomhoz 1-4 szénatomos alkilcsoport kapcsolódik, pl. metoxi-, etoxi-, 1-propoxi-, 2-propoxi-, 1-butoxi-, 2-butoxi-csoport stb.

A "szubsztituált fenil" kifejezés azt jelenti, hogy a fenti szubsztituensekkel lehet a fenilcsoport helyettesítve. Előnyösen a szubsztituált fenilcsoport 1, 2 vagy 3
10 szubsztituenst tartalmaz. Előnyös szubsztituens a halogénatom, még inkább a klóratom.

A fent említett P megfelelő hidroxil-védőcsoportot jelent. Előnyösen úgy választjuk meg, hogy a (II) képletű vegyület (III) képletű vegyületté történő redukciója során stabil legyen, ugyanígy a (III) képletű vegyülettől a (VI) általános képletű
15 vegyületig vezető reakciólépésekben is. Az előnyös redukciós eljárás, amelyet az alábbiakban részletezett módon komplex hidridekkel hajtunk végre, olyan, hogy a P csoport legyen stabil a komplex hidridekkel és az ezekből származó reakciótermékekkel szemben. A komplex hidridekkel végzett redukció bázikus körülményeket igényel, és ezért előnyös, ha a P csoportot nem hasítjuk ezen bázikus feltételek között. A P csoportnak előnyösen eltávolíthatónak kell lenni savas körülmények között úgy, hogy a karbamátcsoport ne bomoljon.
20

Különösen előnyös P védőcsoportok azok, amelyek kb. pH 1 értéknél vagy ennél magasabb értéknél eltávolíthatók.

Különösen alkalmasak az éter típusú P csoportok. P például a következő lehet:
25

metoxi-metil-éterek (MOM): melyek előállíthatók metoxi-metil-kloridból vagy formaldehid-dimetil-acetálból;

dihidropiránból előállított tetrahidropirán-éterek (THP éterek);

dihidrotiopiránból előállított tetrahidrotiopirán-éterek;

30 2-klór-tetrahidrofuranból származó klór-szubsztituált tetrahidrofuran-éterek;

dihidrotiofuranból származó tetrahidrotiofuran-éterek;

1-etoxi-etil-étereket kapunk etil-vinil-éterekből vagy 1-etoxi-etil-kloridból;

1-metil-1-metoxi-etil-étereket kapunk metil-vinil-éterekből, melyek különösen érdekesek;

a megfelelő kloridokból előállíthatunk trifenil-étereket és megfelelő származékaikat is;

a benzil-éterek és megfelelő származékai a megfelelő bromidokból vagy jodidokból állíthatók elő;

- 5 4-metoxi-tetrahidropiránil-étereket kapunk 5,6-dihidro-4-metoxi-2H-piránból;
 4-metoxi-tetrahidrotiopiránil-étereket kapunk 5,6-dihidro-4-metoxi-2H-tio-
 piránból.

Előnyös továbbá olyan P csoportok alkalmazása, amelyek nem vezetnek diasztereomer elegyekhez, azaz a P csoportokban nincs aszimmetrikus centrum.

- 10 Bizonyos körülmények között, például a redukáló szer természetétől függően, különösen szilil-étereket használhatunk megfelelő P csoportként, különösen t-butildimetil-szililt (TBDMS), triizopropil-szililt, tribenzil-szililt stb.

(a) lépés: (III) képletű 2-(szubsztituált fenil)-2-(védett hidroxil)-etanol előállítása

- 15 A találmány szerinti eljárás első lépése szerint a (II) képletű észtert redukálva a megfelelő (III) képletű alkoholt kapjuk megfelelő, észtertől alkoholig terjedő redukáló szer alkalmazásával. Az utóbbi lehet fémhidrid vagy komplex fémhidrid, például lítium-alumínium-hidrid vagy származékai.

- Ehhez a reakcióhoz különös redukáló szerek a trialkil-szilánok, dialkil-
 20 szilánok, trialkoxi-szilánok, előnyösen poli-metil-hidrogén-sziloxán (PMHS), megfelelő katalizátor jelenlétében. Az utóbbi különösen lehet átmeneti fém-halogenid vagy -karboxilát, előnyösen cink-karboxilát, pl. cink-hexanoát vagy származéka, még előnyösebben cink-2-etil-hexanoát, fémhidrid, pl. alkálifém- vagy alkáliföld-
 25 fém-hidrid vagy alumínium-hidrid jelenlétében, pl. alkalmazhatunk lítium-, nátrium-,
 30 kálium-, kalcium-hidridet, vagy komplex hidridet, pl. bórhidridet vagy alumínium-hidridet, különösen alkálifém-bórhidridet vagy alumínium-hidridet, pl. lítium-, nátrium- vagy kálium-bórhidridet vagy alumínium-hidridet. A cink-2-etil-hexanoát és nátrium-bórhidrid kombinációját előnyösen katalizátor elegyként használjuk. Ezeket és hasonló redukáló szereket a WO 96/12694 (1995) sz. nemzetközi közzételti iratban és J. Ulman, The Alembic, 1999, 59, 1ff írták le.

Az eljáráslépés reakciót megfelelő oldószerben, pl. éterben vagy poliéterben, vagy szénhidrogénben, különösen aromás szénhidrogénben végezzük. Oldószer lehet pl. dietil-éter, dipropil-éter, diizopropil-éter, dibutil-éter, diglim vagy toluol.

A redukáló szert kialakíthatjuk úgy is, hogy az ERS A és ERS B elegyet különálló reakcióedényben (ERS = észter redukációs rendszer) (Rohm & Haas) keverve állítjuk elő. Az ERS A nátrium-bórhidrid tetraglimmel képezett oldata, míg az ERS B egy cink-(karboxilát)₂.H₂O oldat, különösen Zn(2-etilhexanoát)₂.H₂O tetraglimben. Az ERS A-t és ERS B-t előnyösen magasabb hőmérsékleten összekeverjük, pl. 50-90 °C-on, különösen 70 °C-on több percen keresztül, pl. 30 percig. Ezt követően ERS A és ERS B elegyet adunk a (II) képletű észterhez, és hozzáadunk ERS C-t. Az ERS C poli-metil-hidrogén-sziloxán.

A redukáló szert in situ is generálhatjuk a reakcióedényben, mely különösen vonzó. Ebben a változatban a (II) képletű intermediert megfelelő oldószerben, előnyösen toluolban feloldjuk megnövelt hőmérsékleten, azaz 80-90 °C-on. Először az ERS B-t adjuk hozzá egy részletben, majd hozzáadjuk szintén egy részletben az ERS A-t. Ezután azonnal ERS C-t adunk hozzá egy órán belül, miközben a hőmérsékletet magasabb hőmérsékleten szabályozzuk, különösen 95 °C körül.

A (II) képletű kiindulási mandulasav-észtert az alábbiak szerint állítjuk elő és izolálhatjuk, adott esetben tisztíthatjuk, és önmagában is, tisztítás nélkül felhasználhatjuk a redukációs lépésben. A (II) képletű észtert oldott állapotban is tarthatjuk az oldószerben, amelyben előállítottuk, és így használhatjuk fel a redukációs lépésben.

A (II) képletű szubsztituált mandulasav-észter előnyösen metilészter.

Egy speciális megvalósítási mód szerint a (II) képletű kiindulási észtert vagy az előző reakciólépés oldószerében oldva használjuk, vagy feloldhatjuk megfelelő oldószerben, pl. éterben, pl. di-n-butil-éterben, vagy előnyösen toluolban is. A fent leírt redukáló szert egy részletben adjuk az oldathoz, majd egy órán belül hozzáadjuk az ERS C-t. A reakcióelegyet adott esetben 90 °C-ra melegítjük az ERS C hozzáadása előtt. Ezt követően a hőmérsékletet 90 °C-ra növeljük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk addig, amíg egy folyamatszabályzás azt nem mutatja, hogy a konverzió legalább 99 %-os. A reakcióidő kb. 1 óra. Teljes redukció után az elegyet 15-20 °C-ra lehűtjük, óvatosan először metanollal, majd vizes alkálifém-hidroxid oldattal hidrolizáljuk, mely utóbbi előnyösen nátrium-hidroxid oldat enyhe feleslegben (pl. 1,3 mól/ekvivalens 30 %-os oldatot használunk).

Ezt követően az elegyet kb. 1 órát visszafolyató hűtő alatt forraljuk kb. 50 °C-on, és a fázisokat szobahőmérsékleten szétválasztjuk. A szerves fázist vízzel, majd telített vizes nátrium-kloriddal mossuk szobahőmérsékleten.

Az ERS C mennyisége 2-4 között, különösen 2,2-3 mól ekvivalens, előnyösen 2,3 mól ekvivalens között mozog.

A reakció rendszerint 1 órán belül befejeződik.

A redukciós reakció befejezése után az ERS C feleslegét megfelelő észterrel, különösen etil-acetáttal elbonthatjuk. Az észter hozzáadása után az elegyet 1 óra hosszat keverjük, 90 °C-on vizes bázikus oldat hozzáadásával hidrolizáljuk, ez a bázikus oldat előnyösen nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid oldat (pl. 33 %-os), és előnyösen még metanolt alkalmazunk. A további feldolgozás abból áll, hogy a szerves fázist elválasztjuk, vizes bázikus oldattal, pl. 33 %-os kálium-hidroxid oldattal és vízzel mossuk.

A kapott metilészter egy olaj, amelyet kívánt esetben tisztítás céljából desztillálhatunk.

(b) lépés: (VI) képletű 2-(szubsztituált fenil)-2-(védezt hidroxil)-etil-karbamát előállítása

Ebben a lépésben a (III) képletű alkoholt (IV) képletű karbonilvegyülettel reagáltatjuk, ahol X és Y megfelelő kilépőcsoport. X vagy Y közül előnyösen az egyik reakcióképesebb, mint a másik. X és Y lehet halogénatom, különösen klór- vagy brómatom, de előnyösen X és Y imidazolilcsoportot jelent. Ha X halogénatom, Y előnyösen aril-oxi- vagy alkoxics csoport. Utóbbi esetben az (V) képletű vegyület egy halogén-hangyasav-alkil- vagy arilészter. A (IV) képletben az arilcsoport előnyösen fenil- vagy szubsztituált fenilcsoport, pl. halogén-fenil-, vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport. A (IV) képletű vegyületek közül előnyös a klórhangyasav-fenilészter vagy 1,1'-karbonil-diimidazol.

A reakciót megfelelő oldószerben, pl. szénhidrogénben, különösen aromás szénhidrogénben, pl. toluolban, vagy éterben, pl. tetrahidrofuranban hajtjuk végre. A reakció hőmérséklete függ a (IV) képletű reagens reakcióképességétől, de előnyösen szobahőmérsékleten vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten dolgozunk. Ha N,N'-karbonil-diimidazolt használunk reagensként, akkor a reakciót előnyösen szobahőmérsékleten, azaz kb. 25 °C-on hajtjuk végre.

A reakció rendszerint kevesebb, mint 1 óra alatt végbemegy, kb. fél óra múlva lejár szódik. A reakcióterméket rendszerint nem izoláljuk; (IV-a) képlettel jelle-



mezzük, ahol Y jelentése a fenti, különösen imidazolilcsoport, vagy aril-oxi-csoport, pl. fenoxi- vagy szubsztituált fenoxicssoport. A (IV-a) általános képletű intermedierek újak, és a találmány további részét képezik. A (IV-a) általános képletű intermedierek közül előnyösek azok, ahol Y imidazol-1-il-csoportot jelent.

5 Az előző reakció termékét, azaz a (IV-a) képletű intermediert rendszerint nem izoláljuk, és azonnal reagáltatjuk a fent leírt (V) képletű aminnal. Előnyös amin az ammónia, de lehet ammóniumsó is. Ebben az esetben az ammónia vagy ammóniumsó vizes közegben van, és szobahőmérsékleten adagoljuk a (IV-a) képletű intermediert oldatához.

10 Ha a (V) képletű vegyületet vizes közegben alkalmazzuk, akkor a kétfázisú rendszer miatt intenzív keverés ajánlatos. A reakció több óra múlva befejeződik, de különösen kb. 4 óra múlva. A szerves fázist elválasztjuk, a terméket adott esetben izolálhatjuk és tisztíthatjuk. A szerves fázist, melyben (VI) képletű termék van feloldva, alkalmazhatjuk, úgy ahogy van, a következő reakciólépésben.

15 (c) lépés: (I) képletű 2-(szubsztituált fenil)-2-hidroxi-etil-karbamát előállítás

Ez a reakciólépés abból áll, hogy a hidroxilcsoportról a védőcsoportot eltávolítjuk, és függ a P csoport természetétől.

Ha P jelentése 2-metoxi-2-propil-csoport, akkor az eltávolítás megfelelő sav, pl. sósav hozzáadásával történik.

20 Egy előnyös változat szerint a (VI) képletű terméket az előző lépés oldószerében oldva használjuk. Keverés közben vizet és koncentrált sósavat adunk hozzá. A reakció már néhány perc múlva majdnem teljesen lejátszódik, és az (I) képletű végtermék kezd kicsapódni. A reakcióelegyet néhány óra hosszat keverjük, különösen kb. 4 óra hosszat, mert ily módon jobban szűrhető a végtermék. Ezt követően a végterméket leszűrjük és mossuk.

25 Az (I) képletű végterméket megfelelő oldószerből, pl. alkoholból, pl. metanolból, előnyösen megsavanyított víz hozzáadásával átkristályosíthatjuk.

Kiindulási anyagok

A (II) képletű kiindulási anyagokat az alábbi eljárással állíthatjuk elő:

30 (d) a megfelelő (VIII) képletű szubsztituált mandulasavat észterezzük, és így kapjuk a (IX) képletű észtert, ahol a (VIII) és (IX) képletben R és R³ jelentése a fenti, és R előnyösen 2-klóratom és/vagy R³ előnyösen metilcsoport; és



(e) a (IX) képletű észtert megfelelő reagenssel kezeljük, amellyel hidroxil-védőcsoportot állítunk elő, és így kapjuk a (II) általános képletű intermediert, ahol R és P jelentése a fenti.

A (IX) képletű észtert megfelelő olyan reagenssel reagáltatjuk, amely képes
5 hidroxil-védőcsoport bevezetésére. Előnyös ilyen szer a 2-metoxi-propén.

Alternatív megoldásként a fenti lépések sorát megfordíthatjuk, azaz a hidroxil-védőcsoportot bevezethetjük, majd ezt követően alakítjuk ki az észtert.

(d) lépés: (IX) képletű szubsztituált mandulasav-észterek előállítása

Eszerint a reakciólépés szerint a (VIII) képletű kiindulási savat alkoholban re-
10 agáltatjuk, amelyből a (IX) képletű észtert származtatjuk. Rendszerint 1-4 szén-
atomos alkanolt alkalmazunk, előnyösen metanolt, és így kapjuk a megfelelő (VIII)
képletű 1-4 szénatomos alkilésztert, előnyösen a metilésztert.

A reakciót erős sav feleslegével hajtjuk végre, előnyösen sósavat, különösen
1-4 mól ekvivalens, előnyösen 2,5 mól ekvivalens koncentrált sósavat alkalm-
15 zunk. A reakció működik katalitikus mennyiségű kénsavval vagy tionil-kloriddal is.
Utóbbi esetben a reakció igen exoterm, és megfelelő intézkedésekre van szükség
a hőmérséklet szabályzására.

A reakciót előnyösen szobahőmérsékleten vagy enyhén megnövelt hőmér-
sékleten hajtjuk végre, előnyösen kb. 30 °C-nál nem magasabb hőmérsékleten. A
20 reakcióidő rendszerint kevesebb, mint 1 óra, pl. kb. 30 perc. A kapott (IX) képletű
észter rendszerint olajos vegyület, amelyet úgy ahogy van használunk a követke-
ző lépésekben. Egy előnyös változat szerint a (IX) képletű észtert oldószerben
tartjuk, amelyben előállítottuk, és továbbra is ebben az oldószerben oldott állapot-
ban alkalmazzuk.

25 (e) lépés: (II) képletű hidroxil-védett, szubsztituált mandulasav-észterek elő-
állítása

Ezen lépés reakciókörülményei a P védőcsoport természetétől függenek.

Egy előnyös változat szerint P jelentése 2-metoxi-1-propil-csoport, amelyet 2-
metoxi-propénből kapunk. Utóbbi feloldjuk megfelelő oldószerben, különösen
30 olyan oldószerben, amelyben a többi reakciólépést végrehajtjuk. Ezt az oldatot
hozzáadjuk a (IX) képletű intermedier megfelelő oldószerrel képezett oldatához,
melyet megsavanyítottunk, pl. sósav hozzáadásával, különösen az oldatba sósav-
gáz adagolásával. A pH előnyösen alacsony, pl. 1-2. A (IX) képletű intermedier



oldószerre előnyösen azonos azzal, amelyben a 2-metoxi-propént feloldjuk, még előnyösebben ugyanaz, mint az egyéb reakciólépésekben használatos oldószer.

A reakció 1 óránál rövidebb idő alatt, rendszerint fél órán belül befejeződik.

A találmány szerinti eljárás jó termeléssel szolgáltatja az (I) képletű végter-
5 méket megfelelő tisztaságban, és nagyüzemi méretű sarzsokra lehet felosztani. A találmány egyik előnyös vonása, hogy hidroxilcsoportot hordozó szénatomon levő aszimmetrikus centrum sztereokémiai integritása érintetlen marad, azaz az eljárás során elhanyagolható vagy semmilyen racemizáció nem következik be.

A találmány szerinti különböző intermediereket, ideértve a kiindulási anyag
10 előállítási lépéseit is, izolálhatjuk, és kívánt esetben a következő lépésben történő felhasználás előtt tovább tisztítjuk. Egy másik változat szerint kívánt esetben az összes eljárási lépést, beleértve a kiindulási anyagok előállítását is, ugyanabban az oldószerben hajthatjuk végre, azaz izolálás és az intermedierek termékek adott esetben történő tisztítása nélkül. Utóbbi esetben előnyös lehet az oldószer egy
15 részének ledesztillálása vagy egy részének hozzáadása egy vagy több reakciólépés során. Ha oldószerrel hajtjuk végre a reakciót, akkor előnyös oldószer az aromás szénhidrogén, előnyösen toluol. A lépések némelyikét egy oldószerben hajthatjuk végre, a többit pedig egy másikban.

Ha az egész eljárást egy oldószerben végezzük, akkor ennek az az előnye,
20 hogy az eljárás sokkal egyszerűbb, és gyorsabban végre lehet hajtani anélkül, hogy oldószereket el kellene távolítani vagy vissza kellene nyerni, ami mind gazdasági, mind környezetvédelmi szempontból igen előnyös.

Polimorf formák

A jelen találmány tárgya továbbá az (I) általános képletű vegyület új kristá-
25 lyos szerkezetei, ahol R jelentése 2-klóratom, R¹ és R² jelentése hidrogénatom, ez a vegyület a továbbiakban (I-a) képletű vegyület.

Az (I-a) képletű vegyület kristályos formáit az (I-a) vegyület megfelelő átkris-
tályosításával állíthatjuk elő megfelelő szerves oldószerből. Az átkristályosítási
eljárástól függően az A vagy B formát kaphatjuk.

30 Az (I-a) képletű vegyület egyik kristályos formája az A forma, előállítása az (I-a) képletű vegyület megfelelő oldószerből történő átkristályosításával történik. Ebben az átkristályosítási folyamatban a hőmérsékletet 60 °C alatt tartjuk, különösen 50 °C alatt. Oldószerként előnyösek azok, ahol az (I-a) képletű vegyület magasabb hőmérsékleten oldódik, és viszonylag gyengén oldódik alacsonyabb hő-



mérsékleten, pl. 20 °C vagy 10 °C alatti hőmérsékleten, vagy még inkább 0 °C vagy -10 °C alatti hőmérsékleten. A megfelelő oldószerek a rövid szénláncú alkanolok, azaz az 1-4 szénatomos alkanolok, különösen a metanol.

5 Az egyik változat szerint az (I-a) képletű vegyületet feloldhatjuk oly módon, hogy metanolban melegítjük vagy visszafolyató hűtő alatt forraljuk, vagy rövid szénláncú alkanolban melegítjük. Az elegy hőmérséklete nem haladhatja meg a 60 °C-ot. Ezt követően az oldatot lehűtjük, előnyösen lassan, pl. úgy, hogy egyszerűen hagyjuk az oldatot lehűlni. Kb. 50 °C hőmérsékleten beindul a kristályosodás. Az elegyet szobahőmérsékleten 15-20 óra hosszat keverjük, majd hozzáadunk savanyú vizet. A vizet előnyösen erős savval, pl. sósavval vagy hasonló savval kb. 3-4, különösen kb. 3,5 pH értékre savanyítjuk. Az elegyet kb. 0-10 °C-ra tovább hűtjük, különösen kb. 5 °C-ra, és ezen a hőmérsékleten nyújtott ideig, pl. kb. 1 órát keverjük. A kristályos végterméket ezután leszűrjük és szárítjuk.

15 A találmány szerint továbbá az (I-a) képletű vegyület előnyösen A formában fordul elő. A találmány olyan (I-a) képletű vegyületre vonatkozik, amely polimorf elegy formájában fordul elő, és amely túlnyomórészt A formát tartalmaz. A találmány közelebbről olyan (I-a) képletű vegyületre vonatkozik, amely legalább 90 % vagy még több A formát tartalmazó polimorf elegyként fordul elő, amely továbbá különösen 95 % vagy még több A formát tartalmaz, és még inkább különösen 99 % vagy még több A formát tartalmaz.

20 A fenti (I-a) képletű vegyület átkristályosításával új (I-a) képletű kristályformát kapunk, amelyet a továbbiakban "A formá"-nak nevezünk.

Az A formájú (I-a) képletű vegyület különleges kristályformájú, azaz monoklin kristályformájú.

25 Az (I-a) képletű vegyület egyik kristályos formája a "B forma", amelynek előállításához az (I-a) képletű vegyület megfelelő oldószerből történő átkristályosításával történik. Ebben az átkristályosítási folyamatban a hőmérsékletet 60 °C fölé, különösen 70 °C fölé növeljük. Előnyösek azok az oldószerek, ahol az (I-a) képletű vegyület magasabb hőmérsékleten oldódik, és viszonylag gyengén oldódik alacsony hőmérsékleten, pl. 20 °C vagy 10 °C vagy még inkább 0 °C vagy -10 °C alatti hőmérsékleten. Oldószerként alkalmasak a rövid szénláncú alkanolok, pl. a 3-4 szénatomos alkanolok, különösen az n-propanol vagy 2-propanol. Egyéb megfelelő oldószerek az észterek, pl. az etil-acetát vagy hasonló oldószerek vagy



5 ezek alacsonyán forró halogénezett szénhidrogénekkal, pl. triklór-metánnal vagy
 diklór-metánnal képezett elegyei, melyek utóbbiak előnyösek. Ez esetben a kiin-
 dulási anyagot először feloldjuk etil-acetátban, majd hozzáadjuk a halogénezett
 szénhidrogént. A halogénezett szénhidrogén térfogata egyenlő kb. ötszörös térfo-
 10 gattal az etil-acetát térfogatához viszonyítva, előnyösen a térfogatarány kb. 1:2 -
 1:5, pl. lehet 1:3 (etil-acetát:halogénezett szénhidrogén). További előnyös oldósze-
 rek a poliolok, különösen a glikolok, pl. etilén-glikol, mely előnyös, továbbá propi-
 lén-glikol, butilén-glikol stb. Adagolhatunk hozzá vizet, különösen ahol oldószer-
 ként poliolokat használunk. Ha vizet adunk hozzá, akkor ez megfelelő erős savval,
 10 pl. sósavval alacsony pH-ig savanyítható, pl. ahol a pH értéke 2-5, pl. a pH lehet 3
 körül.

Különböző mennyiségű vizet adhatunk hozzá. Így például, ha etilén-glikolt
 vagy hasonló glikolokat használunk, akkor a glikol és a víz térfogataránya 1:1 - kb.
 1:8, vagy 1:2 - 1:5, pl. 1:4 (glikol:víz) térfogatarány lehet.

15 Az egyik változat szerint az (I-a) képletű vegyületet melegítéssel vagy
 visszafolyató hűtő alatt 2-propanolban, etil-acetátban vagy etil-acetát/diklór-metán
 elegyében, még előnyösebben etil-acetát és diklór-metán 1:3 arányú elegyében
 oldjuk. Ezt követően az oldatot hagyjuk lehűlni, ennek hatására a kívánt termék
 kristályosodik.

20 Ezt az eljárást használhatjuk az A forma B formává történő alakítására is,
 azaz például az (I-a) képletű vegyületet a fenti eljárásban A formával helyettesít-
 hetjük.

B formát is kaphatunk igen tiszta formában, ha az A formát 60 percig triklin
 kristályok formájában, DSC kísérletben 130 °C-ra melegítjük.

25 Egy további változat az (I-a) képletű vegyületre vonatkozik, amely túlnyomó-
 részt B forma. A találmány különösen a polimorf elegy formájában előforduló (I-a)
 képletű vegyületre vonatkozik, amely túlnyomórészt B formát tartalmaz. Közelebbről,
 a találmány (I-a) képletű vegyületre vonatkozik, amely legalább 90 % vagy
 még több B formát tartalmazó polimorf elegy formájában fordul elő, amely különö-
 30 sen 95 % vagy még több B formát, még inkább különösen 99 % vagy még több B
 formát tartalmazhat.

Az (I-a) képletű vegyület új kristályos formáit megfelelő röntgensugár por diff-
 rakciós mintáival jellemezhetjük, megfelelő por diffraktométerek alkalmazásával,
 különösen a példákban megadott módszer segítségével.



Egy további változat szerint a találmány kiterjed az (I-a) képletű vegyület A formájának előállítására, vagy a túlnyomórészt A formában levő (I-a) képletű vegyület előállítására oly módon, hogy az (I-a) képletű vegyületet megfelelő oldószerben oldjuk, az oldószert kb. 60 °C alatti és kb. 50 °C feletti hőmérsékletre melegítjük, majd ezt követően az oldatot hagyjuk lehűlni. Oldószerként alkalmasak az alkoholok, különösen az 1-4 szénatomos alkanolok, előnyösen a metanol. Az eljárás végrehajtásakor a melegített oldatot hagyjuk lehűlni, amíg az első kristályok meg nem jelennek, különösen hagyjuk kb. 50 °C-ra hűlni az oldatot, amikor megjelennek az első kristályok, majd hagyjuk tovább hűlni, különösen szobahőmérsékletre.

Egy másik változat szerint a találmány kiterjed az (I-a) képletű vegyület B formájának előállítására vagy a túlnyomórészt B formát tartalmazó (I-a) képletű vegyület előállítására oly módon, hogy az (I-a) képletű vegyületet megfelelő oldószerből 60 °C-on vagy ennél magasabb hőmérsékleten, különösen 70 °C-on vagy ennél magasabb hőmérsékleten átkristályosítjuk. Oldószerként alkalmazhatók például a rövid szénláncú alkanolok, pl. a 3-4 szénatomos alkanolok, különösen a propanol. További előnyös oldószerek az etil-acetát vagy ennek alacsony forráspontú halogénezett szénhidrogénekkel, pl. diklór-metánnal képezett elegyei.

Az alábbi példák a találmány további részleteit világítják meg korlátozó jelleg nélkül.

PÉLDÁK

(I-a) képletű (S)-(+)-2-(2-klór-fenil)-2-hidroxi-etil-karbamát előállítása

1. példa

(S)-(+)-2-Klór-mandulasav-metilészter (1-es intermedier)

100,0 g, 535,9 mmól (S)-(+)-2-klór-mandulasavat feloldunk szobahőmérsékleten 553 g metanolban. 10±5 °C-ra hűtve, az oldatba 55,3 g sósavgázt vezetünk 30 percig, amíg a hőmérsékletet 25±5 °C alatt tartjuk. A reakció folyamatát és ezt követő reakciókat HPLC-vel követjük nyomon. 62,6 g, 589,5 mmól ortohangyasav-trimetilésztert adunk a színtelentől világossárga oldathoz 20±5 °C-on, és oldatot ezen a hőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután az oldószert és a sósavgázt a lehető legjobban vákuumban 40±5 °C-on, 40±10 mbar nyomáson eltávolítjuk. Az olajos maradékot 130 g toluollal hígítjuk, és az oldószert a lehető legtökéletesebb



módon vákuumban eltávolítjuk. Hozzáadunk 261 g toluolt, és az oldatot 15 ± 5 °C-ra hűtjük.

2. példa

5 (S)-(+)-2-Klór-mandulsav-metilészter 2-metoxi-1-propil-származéka (2-es intermedier)

0,55 g, 15 mmól sósavgázt vezetünk az oldatba, melynek pH értéke 3-ról 1-2-re esik. Egy második lombikban 78,0 g, 1081,7 mmól 2-metoxi-propént feloldunk 120 g toluolban 20 ± 5 °C-on, és hozzáadjuk az 1-es intermedier fenti oldatát 25 ± 5 °C-on kb. 30 perc alatt. Az adagolás befejezése után az elegyet 30 percig keverjük. A színtelentől világossárga oldathoz 14,0 g, 138,3 mmól trietil-amint adunk, szobahőmérsékleten 5 percig keverjük, és 402 g toluollal hígítjuk, a $\text{pH} \geq 8$, és ha nem, akkor trietil-amint adunk hozzá. Az elegyet 1x150 g vízzel, 1x150 g, 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 1x150 g vizes telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Kb. 65 nátrium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük, és vákuumban kb. 86 g toluolt távolítunk el, ami a 2-es intermedierhez vezet.

3. példa

2-(2-Klór-fenil)-2-(2-(2-metoxi)-propil)-etanol (3-as intermedier)

Először Venpure™ ERS B-t 13,0 g mennyiségben, majd Venpure™ ERS A-t 13,0 g mennyiségben adagolunk, és az elegyet 45 percen belül 85 ± 5 °C-ra melegítjük. Az oldat külseje tisztáról enyhén zavarosra változik. Az oldatba 73,9 g, kb. 1239,4 mmól Venpure™ ERS C-t csepegtetünk oly módon, hogy a hőmérséklet 95 ± 5 °C legyen, kb. 45 percig (lehetséges, hogy az exoterm reakció beindulása késlekedik). A reakciót a csepegtetés után kb. 15 perccel befejeződik, amit az elegy további, tejszerűtől a szürkéig (a cinktől) történő változása is jelez. Ha ez nem következik be, akkor közvetlenül a reakcióelegyhez adunk még további 7,0-7,0 g Venpure™ ERS B-t és Venpure™ ERS A-t, és az egész elegyet addig melegítjük, amíg az átalakulás teljessé nem válik. Az oldatot lehűtjük 15 ± 5 °C-ra, és hozzáadunk hidrogénfejlődés közben 30 g metanolt. Hozzácsepegtetünk 238,0 g 30 %-os vizes nátrium-hidroxid oldatot, miközben a hőmérsékletet 20 °C alatt tartjuk (kb. 30 perc, 25 °C felett intenzív habzást figyelünk meg). Az adagolás befejezése után a két fázis elegyét 1 órát melegítjük 50 ± 5 °C-on, és az előzőleg kapott csapadék most feloldódik. A fázisokat szobahőmérsékletre való hűtés után szétválasztjuk, és a színtelen szerves fázist 1 x 200 g vízzel és 1 x 200 g vizes



telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Kb. 65 g nátrium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük, a kb. 180 g oldószert vákuumban eltávolítva kapjuk a 3-as intermedier oldatát.

4. példa

2-(2-Klór-fenil)-2-(2-(2-metoxi)-propil)-etil-karbamát (5-ös intermedier)

- 5 A 3. példában kapott oldathoz 30 perc alatt 103,8 g, 641,4 mmól 1,1'-karbonil-diimidazol 180 g toluolos szuszpenzióját adagoljuk 25 ± 5 °C hőmérsékleten. Az átalakulás 1-imidazolil-1'-[2-(2-klór-fenil)-2-[2-(2-metoxi-propil)-etoxi-karbonillá (4-es intermedier) teljes. Hozzáadunk 200 g toluolt és 364 g 25 %-os ammónium-hidroxid oldatot. 3 órán keresztül intenzíven keverjük szobahőmérsékleten, a fázisokat szétválasztjuk, az 5-ös intermediert tartalmazó szerves fázist 10 2x200 g vízzel és 1x200 g vizes telített nátrium-klorid oldattal mossuk.

5. példa

(I-a) képletű vegyület előállítás

- A fent leírt előállított, 5-ös intermediert tartalmazó szerves fázishoz hozzáadunk 15 160 g vizet és 39 g vizes sósavat, amivel a pH értéke < 1 . Az (I-a) képletű vegyület kezd kicsapódni keverés közben 5 perc múlva szobahőmérsékleten. 4 óra múlva a terméket leszűrjük, a szűrési lepenyt 3x75 g vízzel és 3x44 g toluollal mossuk. HPLC-vel meghatározva a termék 96,9 g (I-a) képletű vegyület 99,8 %-os tisztasággal, kísérlet 99,0 %, enantiomer felesleg $> 99,9$ % királis HPLC-vel meghatározva, 20 444,8 mmól, össztermelés 83,0 %, szárítás után (50 ± 5 °C, 40 ± 10 mbar).

6. példa

(I-a) képletű vegyület A formájának előállítás

- Az előző példa szerinti anyagot 115 g metanolban szuszpendáljuk, és 25 refluxig történő melegítés után a keletkező oldatot forrón leszűrjük, szobahőmérsékletre hűtjük, és 15-20 órát ezen a hőmérsékleten keverjük. Kb. 13 mg vizes koncentrált sósavat tartalmazó 577 g vizet adunk hozzá, és az oldat pH-ja $3,7 \pm 0,2$. Az elegyet lehűtjük 5 ± 5 °C-ra, 2 órát ezen a hőmérsékleten keverjük, majd leszűrjük. A szűrési lepenyt 3x30 g vízzel mossuk. 50 ± 5 °C-on, 50 ± 10 mbar nyomáson 30 szárítva 93,0 g, 100 %-os tisztaságú, 99,7 %-os (I-a) képletű vegyület A formáját kapjuk, ahol az enantiomer felesleg 99,9 %-nál több, 430,0 mmól, össztermelés 80,2 %. A terméket szintelen tük formájában kapjuk.



7. példa

Polimorf forma meghatározása por röntgensugár diffraktometrián

Minta előállítása

- 5 Kb. 0,5-1 g mintát mérsékeltten egy porminta tartóba préselünk, hogy jól definiált, sima felületet kapjunk.

Berendezés

Egy komputerrel szabályzott por diffraktometriás rendszert (APD1700, Philips) alkalmazunk automatizált divergencia nyílással, és egy szekunder monokromátort vagy ekvivalens berendezést alkalmazunk.

- 10 Felvételi körülmények

Réz besugárzás: $K\alpha_1 = 0,15406$ és $K\alpha_2 = 0,15444$ nm

Feszültség: 40 kV

Áram: 30 mA

Divergencia nyílás: automatizált

- 15 Átvevő nyílás: $0,1^\circ$

Grafit szekunder monokromátor Cu- $K\alpha_1$ Xe arányos számlálóhoz

A számlálás $1,5^\circ$ 2θ -nál indul, és $0,02^\circ$ 2θ lépésekben éri el a 40° 2θ -t. Az intervallumonkénti számlálási idő 3 mp, és az összes regisztrálási idő 2 óra 50 perc.

- 20 Az (I-a) képletű vegyület A formáját röntgensugár diffrakciós mintájával jellemezhetjük, amely a példákban levő 1. táblázatban felsorolt fő csúcsokat tartalmazza.

1. táblázat: A forma por röntgensugár diffrakciós csúcsai

A forma

Szög 2-teta°	d-érték, Angström	Intenzitás Cps	%
9,217	9,58681	4610	100,0
10,506	8,41395	108	2,3
14,954	5,91952	986	21,4
17,375	5,09990	1501	32,6
18,435	4,80892	3287	71,3
20,028	4,42979	884	19,2
20,720	4,28343	286	6,2
21,045	4,21801	2535	55,0



22,205	4,00026	80,1	1,7
23,257	3,82165	1248	27,1
24,954	3,5644	494	10,7
25,715	3,46166	1776	38,5
26,093	3,41233	684	14,8
27,379	3,25489	3953	85,8
27,689	3,21908	954	20,7
29,339	3,04172	163	3,5
30,134	2,96333	517	11,2
31,480	2,83961	129	2,8
31,780	2,81347	310	6,7
32,139	2,78287	113	2,4
32,880	2,72180	318	6,9
33,097	2,70446	337	7,3
34,664	2,58570	479	10,4
35,170	2,54967	972	21,1
35,500	2,52667	464	10,1
35,995	2,49305	109	2,4
36,700	2,44679	250	5,4
36,958	2,43029	374	8,1
37,314	2,40791	1034	22,4
38,349	2,34527	408	8,9
39,222	2,29508	161	3,5
39,683	2,26945	310	6,7

8. példa

(I-a) képletű vegyület B formájának előállítása

5,0 g, 19,0 mmól nyers RWJ-333369-et, azaz A polimorfot feloldunk 4,75 g 2-propanolban refluxig történő melegítéssel. Ezt az oldatot 30 perc alatt lehűtjük szobahőmérsékletre, ezáltal az anyag kristályosodik. Még 1 órát keverjük 4 °C-on, majd a terméket leszűrjük, és 80 °C-on 20 mbar nyomáson 8 órát szárítjuk. Termelés: 4,0 g (15,2 mmól, 80 %) polimorf B forma.



A (II) képletű vegyület B formáját röntgensugár diffrakciós mintájával jellemezhetjük, melynek fő csúcsait a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat: B forma por röntgensugár diffrakciós csúcsai

2-teta	d-érték	Intenzitás	Relatív intenzitás
9,13	9,686	486,0	0,324
10,38	8,522	198,0	0,132
12,81	6,910	334,0	0,223
15,04	5,890	507,0	0,338
15,92	5,567	153,0	0,102
17,32	5,120	594,0	0,396
18,31	4,845	694,0	0,463
18,58	4,775	282,0	0,188
19,37	4,582	239,0	0,159
20,04	4,431	326,0	0,217
20,81	4,268	864,0	0,576
21,72	4,092	324,0	0,216
22,15	4,013	1500,0	1,000
23,25	3,826	661,0	0,441
24,94	3,570	416,0	0,277
25,64	3,474	516,0	0,344
27,20	3,278	1044,0	0,696
27,59	3,233	506,0	0,337
28,23	3,161	216,0	0,144
28,56	3,125	221,0	0,147
29,44	3,034	208,0	0,139
30,34	2,946	328,0	0,219
30,83	2,900	314,0	0,209
31,77	2,816	259,0	0,173
32,13	2,786	200,0	0,133
32,68	2,740	335,0	0,223
33,04	2,711	276,0	0,184
34,30	2,614	207,0	0,138
34,81	2,577	621,0	0,414



35,29	2,543	244,0	0,163
35,91	2,501	243,0	0,162
36,36	2,471	189,0	0,126
37,08	2,424	412,0	0,275
37,66	2,388	349,0	0,233
38,55	2,335	431,0	0,287
39,09	2,304	321,0	0,214

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 5 1. Eljárás (I) általános képletű vegyület - ahol
R jelentése halogénatom;
R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos
alkilcsoport, amely adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált, vagy
szubsztituált fenilcsoport, ahol a szubsztituált fenilcsoport halogénatommal,
10 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, nitro- vagy ciano-
csoporttal szubsztituált;
előállítására, azzal jellemezve, hogy
(a) egy (II) általános képletű észtert redukálunk, ahol
P jelentése megfelelő alkohol-védőcsoport;
15 R³ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;
megfelelő, észtert alkohollá redukáló szerrel, és így (III) általános képletű alkoholt
kapunk, amelyet
(b) (IV) általános képletű karbonilvegyülettel reagáltatunk, ahol X és Y meg-
felelő kilépőcsoport, majd egy (V) általános képletű aminnal reagáltatva kapjuk a
20 (VI) általános képletű vegyületet;
(c) a P védőcsoportot eltávolítva az (I) általános képletű vegyületet kapjuk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R jelentése
2-klóratom, R¹ és R² jelentése hidrogénatom.
3. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jelle-
25 mezve, hogy az alkohol-védőcsoport 2-(2-metoxi)-propil-csoport.



4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (V) képletű karbonilvegyületet diimidazolil-karbonilból, aril- vagy szubsztituált halogén-hangyasav-arilészterből kapjuk.
5. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R^3 metilcsoport.
6. Az 1. vagy 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a megfelelő, észtert alkohollá redukáló szer fémhidrid vagy komplex fémhidrid.
7. (VI) általános képletű vegyület, ahol R , R^1 , R^2 az 1. vagy 2. igénypontban megadott, és P megfelelő hidroxil-védőcsoport.
8. (III) általános képletű vegyület, ahol R az 1. vagy 2. igénypontban megadott, és P hidroxil-védőcsoport.
9. (II) általános képletű vegyület, ahol R jelentése az 1. vagy 2. igénypontban megadott, R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport, és P megfelelő hidroxil-védőcsoport.
10. A 7-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol P jelentése 2-(2-metoxi)-propil-csoport.
11. A 7. vagy 10. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol R^3 metilcsoport.
12. (I) általános képletű vegyület - ahol
 R jelentése halogénatom;
 R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben fenilcsoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport, vagy szubsztituált fenilcsoport, ahol a fenilcsoport szubsztituálva lehet halogénatommal, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, amino-, nitro- vagy cianocsoport;
 ahol az (I) általános képletű vegyület monoklin kristályos formájú.
13. A 12. igénypont szerinti vegyület, ahol R jelentése 2-klóratom, és R^1 és R^2 jelentése hidrogénatom, és a vegyület az (I-a) képlettel jellemezhető.
14. A 13. igénypont szerinti (I-a) képletű vegyület, amely az alábbi röntgensugár por diffrakciós csúcsokból áll:

Szög 2-teta°	d-érték, Angström	Intenzitás Cps	%
9,217	9,58681	4610	100,0

10,506	8,41395	108	2,3
14,954	5,91952	986	21,4
17,375	5,09990	1501	32,6
18,435	4,80892	3287	71,3
20,028	4,42979	884	19,2
20,720	4,28343	286	6,2
21,045	4,21801	2535	55,0
22,205	4,00026	80,1	1,7
23,257	3,82165	1248	27,1
24,954	3,5644	494	10,7
25,715	3,46166	1776	38,5
26,093	3,41233	684	14,8
27,379	3,25489	3953	85,8
27,689	3,21908	954	20,7
29,339	3,04172	163	3,5
30,134	2,96333	517	11,2
31,480	2,83961	129	2,8
31,780	2,81347	310	6,7
32,139	2,78287	113	2,4
32,880	2,72180	318	6,9
33,097	2,70446	337	7,3
34,664	2,58570	479	10,4
35,170	2,54967	972	21,1
35,500	2,52667	464	10,1
35,995	2,49305	109	2,4
36,700	2,44679	250	5,4
36,958	2,43029	374	8,1
37,314	2,40791	1034	22,4
38,349	2,34527	408	8,9
39,222	2,29508	161	3,5
39,683	2,26945	310	6,7



15. A 13. igénypont szerinti vegyület, amely lényegében az (I-a) képletű vegyület egyéb polimorf formáitól mentes.

16. A 14. igénypont szerinti vegyület, amely lényegében az (I-a) képletű vegyület egyéb polimorf formáitól mentes.

5 17. A 12. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol az (I-a) képlet triklin kristályos formában fordul elő.

18. A 17. igénypont szerinti vegyület, ahol R jelentése 2-klóratom, és R^1 és R^2 hidrogénatom, és a vegyületet az (I-a) képlet jellemzi.

10 19. A 18. igénypont szerinti (I-a) képletű vegyület, amely az alábbi röntgensugár por diffrakciós csúcsokat tartalmazza:

2-teta	d-érték	Intenzitás	Relatív intenzitás
9,13	9,686	486,0	0,324
10,38	8,522	198,0	0,132
12,81	6,910	334,0	0,223
15,04	5,890	507,0	0,338
15,92	5,567	153,0	0,102
17,32	5,120	594,0	0,396
18,31	4,845	694,0	0,463
18,58	4,775	282,0	0,188
19,37	4,582	239,0	0,159
20,04	4,431	326,0	0,217
20,81	4,268	864,0	0,576
21,72	4,092	324,0	0,216
22,15	4,013	1500,0	1,000
23,25	3,826	661,0	0,441
24,94	3,570	416,0	0,277
25,64	3,474	516,0	0,344
27,20	3,278	1044,0	0,696
27,59	3,233	506,0	0,337
28,23	3,161	216,0	0,144
28,56	3,125	221,0	0,147
29,44	3,034	208,0	0,139



30,34	2,946	328,0	0,219
30,83	2,900	314,0	0,209
31,77	2,816	259,0	0,173
32,13	2,786	200,0	0,133
32,68	2,740	335,0	0,223
33,04	2,711	276,0	0,184
34,30	2,614	207,0	0,138
34,81	2,577	621,0	0,414
35,29	2,543	244,0	0,163
35,91	2,501	243,0	0,162
36,36	2,471	189,0	0,126
37,08	2,424	412,0	0,275
37,66	2,388	349,0	0,233
38,55	2,335	431,0	0,287
39,09	2,304	321,0	0,214

20. A 18. igénypont szerinti vegyület, amely lényegében mentes az (I-a) képletű vegyület egyéb polimorf formáitól.

21. A 19. igénypont szerinti vegyület, amely lényegében mentes az (I-a) képletű vegyület egyéb polimorf formáitól.

Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.
helyett a meghatalmazott:

DANUBIA

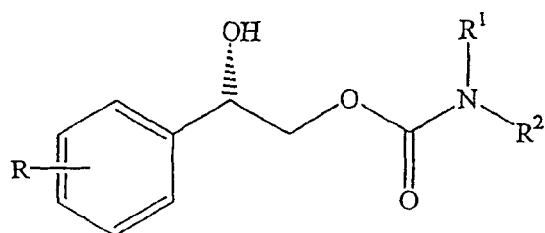
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Kerény Judit

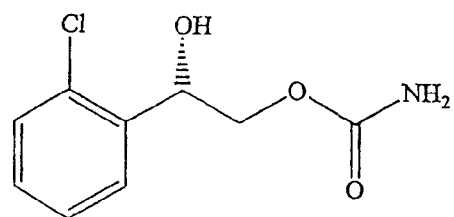
szabadalmi ügyvivő

1 lap rajz

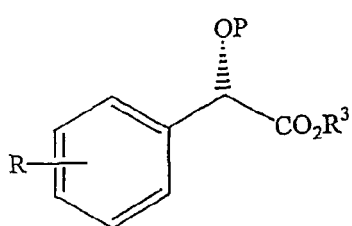

Dr. BÜROS ISTVÁN



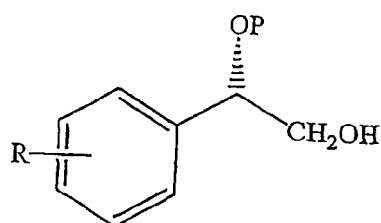
(I)



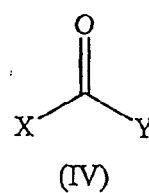
(I-a)



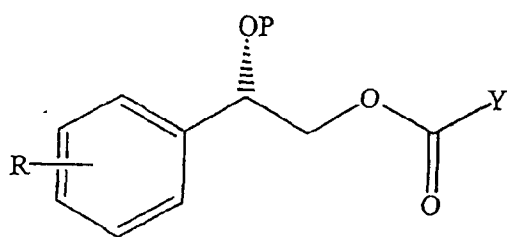
(II)



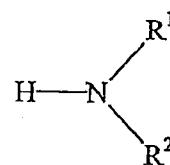
(III)



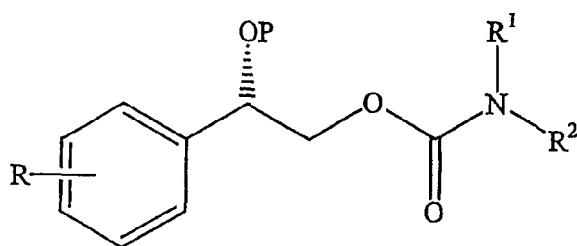
(IV)



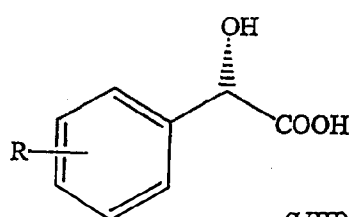
(IV-a)



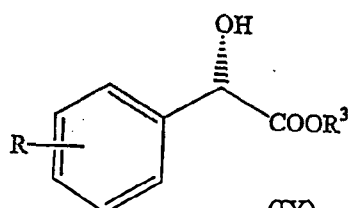
(V)



(VI)



(VIII)



(IX)