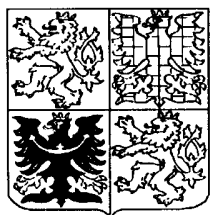


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 26.07.93
(32) 31.07.92
(31) 92/923209
(33) US
(40) 15.11.95

(21) 103-95

(13) A3

6(51)

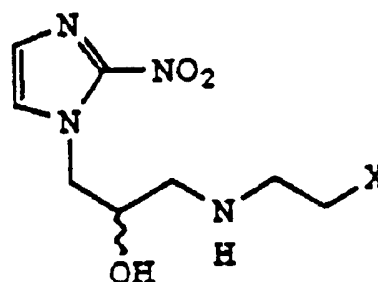
C 07 D 233/91
C 07 D 403/06
A 61 K 31/415
A 61 K 31/42

(71) WARNER LAMBERT COMPANY, Ann Arbor, MI, US;
BRITISH TECHNOLOGY GROUP Ltd., London, GB;

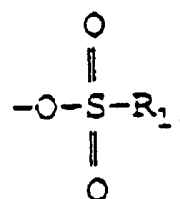
(72) Adams Gerald Edward, Oxford, GB;
Fielden Edward Martin, Oxon, GB;
Naylor Matthew Alexander, Surrey, GB;
Stratford Ian James, Oxon, GB;
Beylin Vladimir, Ann Arbor, MI, US;
Sercel Anthony Denver, Ann Arbor, MI, US;
Showalter Howard Daniel Hollis, Ann Arbor, MI, US;

(54) Chirální deriváty imidazol-1-ethanolu, způsoby
jejich výroby a meziprodukty pro jejich výrobu

(57) Chirální deriváty imidazol-1-ethanolu obecného vzorce I, nabývající (R)- nebo (S)-formu v závislosti na konfiguraci skupiny OH a X představuje halogen nebo skupinu obecného vzorce (a), kde R₁ představuje hydroxyskupinu, methylskupinu, fenylskupinu nebo fenylyskupinu, která je substituována nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, halogenem, nitroskupinou, aminoskupinou nebo trifluormethylskupinou a jejich farmaceuticky vhodných solí. Způsob jejich výroby a meziproductů pro jejich výrobu. Sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečné jako radiosensitizátory nebo chemosensitizátory.



(I)



(a)

Čl. 101184	Došlo 10.1.95
---------------	------------------

PU 103-95

Chirální deriváty imidazol-1-ethanolu, způsoby jejich výroby a meziprodukty pro jejich výrobu

Oblast techniky

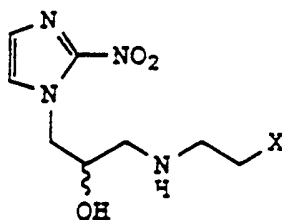
Vynález se týká nového způsobu výroby enantiomerních forem určitých známých racemických derivátů imidazol-1-ethanolu, které jsou užitečné jako radiosensitizační a chemosensitizační činidla. Vynález se také týká nových meziproduktů, kterých se používá při tomto způsobu a dále též výsledných chirálních produktů.

Dosavadní stav techniky

Racemická směs určitých sloučenin podle vynálezu je popsána v US patentu č. 4 954 515 a 5 098 921. Zejména v příkladu 2 obou těchto patentů je popsána racemická směs sloučeniny obecného vzorce I, uvedeného dále, kde X představuje atom bromu. Racemická směs určitých sloučenin podle tohoto vynálezu je také genericky popsána jako výchozí látka nebo meziprodukt v následujících US patentech: 4 596 817, 4 631 289 a 4 757 148. Kromě toho je racemická směs určitých sloučenin obecného vzorce I genericky popsána v US patentu č. 4 241 060, kde jsou tyto látky označeny jako radiosensitizační látky hypoxických buněk.

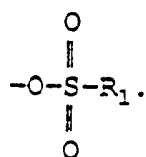
Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu je způsob výroby enantiomerů sloučenin obecného vzorce I



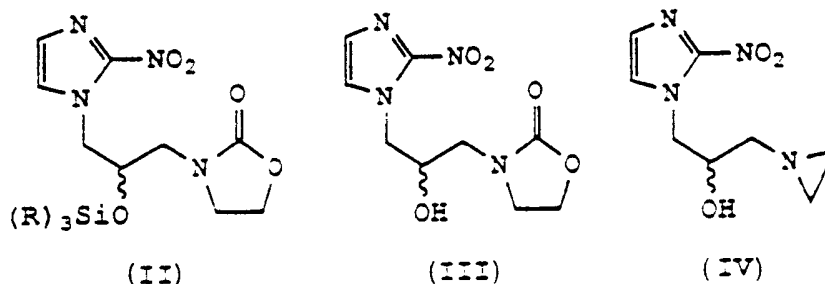
(I)

kde X představuje halogen nebo skupinu obecného vzorce



V obecném vzorci I může X představovat chlor, brom, fluor nebo jod, a s výhodou představuje brom nebo chlor, nejvýhodněji pak brom. R_1 představuje hydroxyskupinu, methylskupinu, fenylskupinu nebo fenylskupinu, která je substituována způsobem uvedeným pro R.

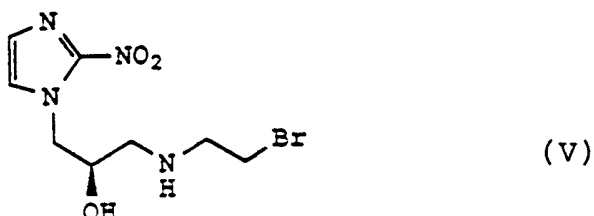
Předmětem vynálezu jsou dále také nové meziprodukty, které jsou užitečné při výrobě enantiomerů sloučenin obecného vzorce I. Struktura těchto nových meziproduktů odpovídá vzorcům II, III nebo IV



Sloučeninou, která je znázorněna obecným vzorcem II je 3-[(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-[(tri-R-silyl)oxy]propyl]-2-oxazolidinon. Sloučeninou, která je znázorněna vzorcem III, je 3-[2-hydroxy-3-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)propyl]-2-oxazolidinon. Sloučeninou, která je znázorněna vzorcem IV je (1-aziridinylmethyl)-2-nitro-1H-imidazol-1-ethanol. Přednostním významem symbolu R ve sloučenině obecného vzorce II je methylskupina.

Sloučeniny obecného vzorce I a všechny sloučeniny vzorců II, III a IV existují v (R)-(+)- nebo (S)-(-)-enantiomerní formě nebo v (R)-(-)- nebo (S)-(+)-enantiomerní

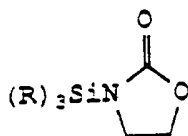
formě. Sloučeninou podle vynálezu, které se dává největší přednost, je (R)-(+)-enantiomer sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje atom bromu, a tuto sloučeninu lze znázornit vzorcem V



Do rozsahu tohoto vynálezu spadají také farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I. Tyto soli zahrnují soli s anorganickými a organickými kyselinami, přednostně anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková a kyselina jodovodíková. Nejvýhodnějšími solemi jsou hydrobromidy.

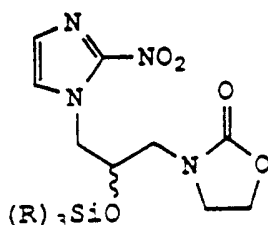
Přednostním enantiomerem sloučeniny obecného vzorce II, kde R představuje methylskupinu, je (S)-(+)-enantiomer. Přednostním enantiomerem sloučeniny vzorce III je (S)-(-)-enantiomer a sloučeniny vzorce IV je (R)-(-)-enantiomer.

Podstata nového způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se chirální 2-nitro-1-(2-oxiranylmethyl)-1H-imidazol nechá reagovat s 2-oxazolidinonem obecného vzorce



kde R představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo fenylskupinu, která je substituována nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, halogenem, jako je chlor, brom nebo fluor, nitroskupinou, aminoskupinou nebo

trifluormethylskupinou, za přítomnosti vhodného katalyzátoru, za vzniku chirální sloučeniny obecného vzorce



kde R má výše uvedený význam, která se

a) hydrolyzuje, například působením fluoridu draselného v methanolu nebo kyseliny octové v methanolu, za vzniku chirálního 3-[2-hydroxy-3-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)-propyl]-2-oxazolidinonu, na který se působí vhodnou kyselinou obecného vzorce HX, kde X má výše uvedený význam, přednostně kyselinou bromovodíkovou a přednostně v prostředí kyseliny octové, nebo se na ni

b) působí takovou kyselinou v jednom stupni, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

Následuje podrobný popis tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I se vyrábějí způsobem znázorněným ve schematu I. Přestože jsou v tomto schematu u všech stupňů uvedena přednostní reakční činidla a rozpouštědla, je zřejmé, že reakční podmínky lze poněkud měnit. Tak například ve stupni 1 zahrnují vhodná rozpouštědla samotný epichlorhydrin, nižší alifatické alkoholy, vodu, ethery, jako je diethylether a diisopropylether nebo tetrahydrofuran a nižší dialkylketony, jako je aceton. Jako typické báze, kterých je možno použít, je možno uvést v podstatě všechny uhličitany kovů, zejména uhličitany kovů ze skupiny I periodické tabulky (sodík, draslík, rubidium, cesium) a dále též obvyklé aminové báze, jako jsou terciární nižší alkylaminy,

jako je triethylamin, diisopropylethylamin, N-methylpyrrolidin atd. Také je k tomuto účelu možno použít obvyklých hydridů kovů, jako je natriumhydrid a kvaterních amoniových bází, jako je tetra-n-butylamoniumhydroxid, tetra-n-butylamoniumchlorid atd. a různých fluoridových bází, jako je tetra-n-butylamoniumfluorid, fluorid draselný, fluorid cesný atd. Teplota v reakčním stupni 1 může ležet v rozmezí teploty místnosti do asi 150°C.

Jako typická rozpouštědla ve stupni 2 postupu znázorněného ve schematu I je možno uvést různé ethery, nižší alkoholy, jiná chlorovaná rozpouštědla, aromatické uhlovodíky, jako je benzen a toluen, dipolární aprotická rozpouštědla, jako je dimethylformamid, nižší dialkylketony a nižší alkylkyanidy. Ve stupni 2 může reakční teplota ležet v rozmezí do -50 do 50°C a jako bází se může použít stejných látek, jako ve stupni 1.

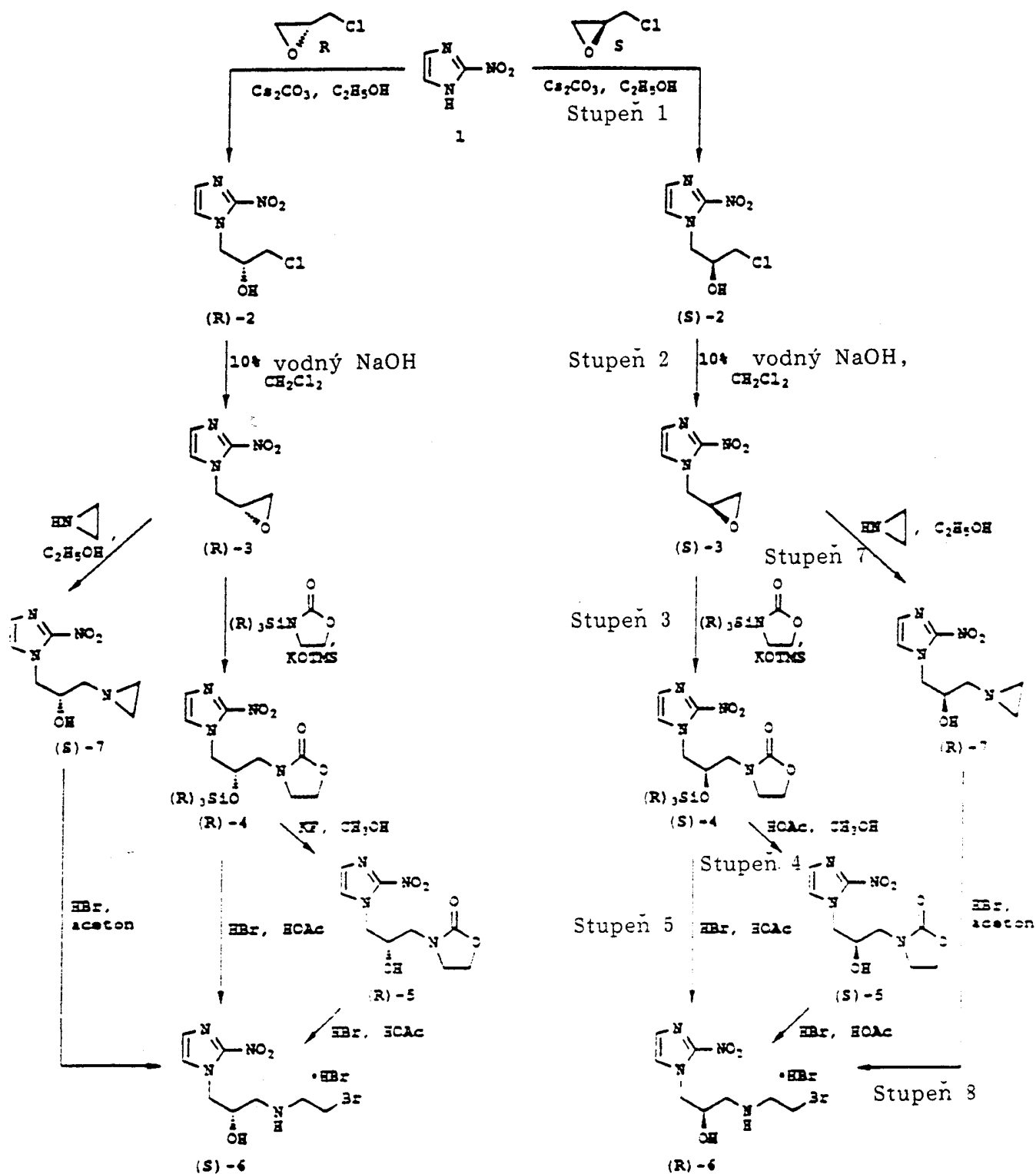
Ve stupni 3 postupu znázorněného ve schematu I se může jako rozpouštědla použít samotné 3-tri-R-silyl-2-oxazolidinonové reakční složky, ale také se může použít jiných rozpouštědel, jako například různých etherů, chlorovaných uhlovodíků, dipolárních aprotických rozpouštědel, jako je dimethylformamid, nižších alkylkyanidů, jako je acetonitril, aromatických uhlovodíků a nižších dialkylketonů, jako je aceton. Z vhodných katalyzátorů je kromě silanolátu draselného možno uvést jiné silanoláty kovů, alkoxidy kovů, různé fluoridy kovů a kvaterního amonia, jako je fluorid draselný, fluorid cesný, tetra-n-butylamoniumfluorid atd. Reakční teplota se může měnit v rozmezí od 0 do 250°C a přednostním oxazolidinonem je 3-trimethylsilyl-2-oxazolidinon. Použití trimethylsilanolátu draselného a 3-tri-R-silyl-2-oxazolidinonu jsou charakterické nové znaky způsobu podle vynálezu.

Ve stupni 4 postupu popsaného ve schematu I lze jako vhodných rozpouštědel použít vody, nižších alkoholů, etherů a nižších alifatických organických kyselin, jako je kyselina octová, přičemž teplota může ležet v rozmezí od 0 do 120°C. Jako vhodné katalyzátory je možno uvést minerální kyseliny, silné organické kyseliny, jako je kyselina tri-fluoroctová a také katalyzátory uvedené ve stupni 3.

Ve stupních 5 a 6 postupu popsaného ve schematu I se jako vhodných rozpouštědel může použít nižších alifatických organických kyselin a nižších alkanolů. Jako kyselin se může použít minerálních kyselin, přednostně kyseliny bromovodíkové.

Ve schematu I jsou také znázorněny stupně 7 a 8, které představují alternativní metodu výroby chirálních sloučeniny obecného vzorce I. Při této metodě se oxiranový meziprodukt ze stupně 2 nechá reagovat s aziridinem v alkoholickém rozpouštědle. Ve výsledném chirálním aziridinovém meziproduktu se otevře kruh působením minerální kyseliny v organickém rozpouštědle, přednostně působením kyseliny bromovodíkové v acetonu.

S c h e m a I



(R)₃Si = tri-R-silyl, přednostně trimethylsilyl

Nové chirální sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečné jako chemosensitizátory nebo radiosensitizátory u pacientů trpících rakovinou. Sloučeniny obecného vzorce I je tedy možno používat u pacientů majících rakovinu sensitivní vůči radiaci nebo chemoterapii a typicky se takovým pacientům podávají před tím, než je na ně aplikováno ozařování nebo chemoterapie. Způsoby zpracování sloučenin obecného vzorce I na farmaceutické prostředky a dávkování těchto sloučenin, kterého je vhodné používat, jsou popsány v US patentech č. 5 098 921, 4 954 515 a 4 241 060 a zvláště pak ve sloupci 5 řádku 36 až sloupci 6 řádku 35 US patentu č. 4 241 060, kterážto část je zde citována náhradou za přenesení jejího celého obsahu do popisu tohoto vynálezu.

Zjistilo se, že (R)-enantiomery sloučenin obecného vzorce I jsou obzvláště užitečné a že v podstatě nemají žádné vedlejší emetické účinky. Pro ilustraci této jedinečné užitečnosti (R)-enantiomerů byly následujícím způsobem provedeny studie na psech Beagle za použití (R)-enantiomeru sloučeniny obecného vzorce I, kde X představuje brom.

Studie emese

Psům Beagle (o přibližné tělesné hmotnosti 10 kg) se formou desetiminutové infuze intravenosně podá 20 ml přípravku obsahujícího zkoušenou sloučeninu v pufru na bázi mléčnanu sodného o pH 4,0. Po dobu 6 hodin po této dávce se psi sledují a zaznamenává se jednak počet emetických epizod a relativní objem. Antiemetická terapie spočívá v pětiminutové infuzi ondansetronu, který se podává v dávce 0,3 mg/kg 30 minut před ošetřením nitroimidazolem. Hodnota ED₅₀ (vyjádřená v mg/kg) je ekvivalentní prahové hodnotě, při níž 50 % zvířat vykazuje emetickou odpověď.

Studie toxicity na myších

Myším $B_6C_3F_1$ se podá různá dávka zkoušeného činidla intraperitoneální, introvenosní nebo orální cestou. Myši se pozorují po dobu 14 dnů a zaznamenávají se klinické známky toxicity a letalita. Za maximální tolerovanou dávku se považuje dávka, která je nižší nebo rovna hodnotě LD_{10} podle stanovení analýzou probit.

Radiosentisizační účinnost u myší

Při zkouškách za použití myší $B_6C_3F_1$ se stanovuje klonogenní přežití fibrosarkomů KHT. Nádory se implantují subkutánně trokarem. 9 dnů po implantaci, když mají nádory velikost od 200 do 400 mg, se myším intraperitoneálně podávají různé dávky léčiv a maximální tolerovaná dávka zkoušeného činidla. Za dalších 30 minut jsou celé myši ozářeny dávkou 10 Gray, která je podávána rychlostí 2 Gray za minutu za použití rentgenu, pracujícího při napětí 320 kV. 24 hodin po ošetření se zvířata usmrtí a nádory se vyříznou. Nádory se enzymaticky rozštěpí na suspenzi jednotlivých buněk a potom se vzniklé buňky nanesou na misky, na nichž se provádí klonogenní zkouška přežití buněk.

Zjišťuje se odklad růstu nádoru u myší $B_6C_3F_1$, kterým byly intramuskulárně implantovány nádorové buňky karcinomu SCC7 (5×10^5). Desátý až třináctý den po implantaci nádoru se myším každých 12 hodin podává maximální tolerovaná dávka zkoušeného činidla (stanovená z desetidenního pokusu s několikanásobným ošetřením). Po 30 minutách jsou myši ozářeny v místě nádoru rentgenovým zářením v dávce 2,5 Gray. Po ukončení 8 frakcí tohoto protokolu se růst nádorů sleduje denně.

Výsledky výše uvedených zkoušek za použití racemické směsi a (S)- a (R)-isomeru jsou uvedeny v následující tabulce. Přestože účinnost a toxicita těchto chirálních sloučenin je srovnatelná s účinností a toxicitou racemické směsi, (R)-isomer s překvapením vykazuje podstatně nižší emesi než (S)-isomer nebo směs.

Porovnání isomerů sloučeniny obecného vzorce I

	Toxicita	(R/S)	(S)	(R)
LD ₁₀ (mg/kg)	i.p.	540	850	850
	i.v.	-	900	900
	p.o.	1 000	1 100	1 100
Účinnost				
Excise (250 mg/kg) ^a	i.p.	14	11	11
Odklad růstu ^b náso- bek zesílení	i.p.	1,8	1,8	2,1
Emese (psi)				
ED ₅₀ (mg/kg)	i.v.	asi 8 (6 až 12)	4	12

^a fibrosarkom KHT

^b karcinom SCC7

Výroba chirálních sloučenin obecného vzorce I, kde X představuje brom, je blíže objasněna v následujících příkladech. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

Monohydrobromid (S)-(-)- α -[[(2-bromomethyl)amino]methyl]-2-nitro-1H-imidazol-1-ethanolu

(a) (R)-(-)- α -(chlormethyl)-2-nitro-1H-imidazol-1-ethanol

K míchané suspenzi 63,4 g (561 mmol) 2-nitroimidazolu, 9,1 g (28,1 mmol) bezvodého uhličitnu cesného a 1,1 litru absolutního ethanolu, která je udržována pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti, se přidá 57 ml (729 mmol) (R)-(-)-epichlorhydrinu. Vzniklá směs se 2 hodiny zahřívá k mírnému zpětnému toku. Roztok se za horka přefiltruje přes předeheřátou filtrační vrstvu celitu navlhčeného ethanolu a potom se filtrační vrstva promyje malým množstvím ethanolu. Filtrát se zředí 170 ml hexanu a 1 den chladí na teplotu 0 až 5°C. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí 120 ml směsí ethylacetátu a diethyletheru v poměru 1 : 1 a vysuší. Získá se 46,7 g produktu ve formě světle hnědých jehliček o teplotě tání 126,6 až 128°C. Čistota tohoto produktu podle HPLC je 93,9 %.

Matečný louh se zkoncentruje na pevný zbytek, který se suspenduje v 500 ml ethylacetátu. Vzniklá suspenze se zahřeje k varu a potom za horka přefiltruje přes předeheřatý vlhký celit. Filtrát se 3 hodiny uchovává při teplotě místnosti a potom 35 hodin při teplotě 0 až 5°C. Výsledné krystaly se odfiltrují výše uvedeným způsobem, a tak se získá 31,5 g druhé frakce o teplotě tání 127 až 128,5°C. Čistota tohoto produktu podle HPLC je 97,4 %.

Matečný louh se dále zpracovává výše uvedeným způsobem, a tak se získá 9,2 g třetí frakce méně čistého

produktu o teplotě tání 124 až 127°C.

Vzorek 1,5 g produktu z druhé frakce se rozpustí ve 30 ml vroucího ethylacetátu. Vzniklý roztok se přečistí aktivním uhlím, za horka přefiltruje a potom uchovává nejprve 16 hodin při teplotě místnosti a potom 48 hodin při 0 až 5°C. Výsledné krystaly se zpracují výše uvedeným způsobem, a tak se získá 0,49 g produktu ve formě světle žlutých destiček o teplotě tání 128 až 129°C; $[\alpha]_D^{25} = -2,57^\circ$ ($c = 1$, methanol).

Alternativně se směs 0,42 g (3,7 mmol) 2-nitroimidazolu, 85 mg (0,62 mmol) bezvodého uhličitanu draselného a 5 ml (R)-(-)-epichlorhydrinu 10 minut vaří pod zpětným chladičem a vzniklá směs se za horka přefiltruje. Filtrát se zkoncentruje a ochladí. Získá se pevná látka, která se překrystaluje z ethanolu a dále zpracuje výše uvedeným způsobem. Získá se 0,56 g produktu.

(b) (R)-(+)-2-nitro-1-(2-oxiranylmethyl)-1H-imidazol

Reakcí 40,2 g (196 mmol) (R)-(-)- α -(chlormethyl)-1H-imidazolu, 400 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a 400 ml dichlormethanu způsobem popsáným v příkladu 2 (b), který je uveden dále, se získá 29,6 g produktu o teplotě tání 42 až 44°C. Předčištěním vzorku tohoto produktu o hmotnosti 1,35 g způsobem popsáným v příkladu 2 (b) se získá 822 mg produktu o teplotě tání 43 až 44°C, jehož čistota podle HPLC je 99,9 %; $[\alpha]_D^{25} = +84,95^\circ$ ($c = 1$, methanol).

Alternativně se tento produkt může získat reakcí (R)-(-)- α -(chlormethyl)-1H-imidazolu a 10% vodného roztoku hydroxidu sodného způsobem popsáným v příkladu 2 (b), který je uveden dále.

(c) (R)-3-[3-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-[(trimethylsilyl)oxy]propyl]-2-oxazolidinon

Reakcí 8,46 g (50 mmol) (R)-(+)-2-nitro-1-(2-oxiranylmethyl)-1H-imidazolu, 9,4 ml (59,8 mmol) 3-trimethylsilyl-2-oxazolidinonu a 64 mg trimethylsilanolátu draselného, po níž následuje zpracování reakční směsi popsané v příkladu 2 (c), uvedeném dále, se získá 8,04 g čistého produktu o teplotě tání 98 až 100°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -14,54^{\circ}$ (c = 1, methanol).

(d) (R)-3-[2-hydroxy-3-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)propyl]-2-oxazolidinon

Reakcí 493 mg (R)-3-[3-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-[(trimethylsilyl)oxy]propyl]-2-oxazolidinonu s 3 ml směsi methanolu a ledové kyseliny octové v poměru 1 : 1 způsobem popsaným v příkladu 2 (d), uvedeném dále, se získá 340 mg produktu o teplotě tání 136 až 137°C; čistota podle HPLC 98 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5,80^{\circ}$ (c = 1, methanol).

(e) (S)-(+)- α -(1-azidirinylmethyl)-2-nitro-1H-imidazol-1-ethanol

Roztok 0,3 g (1,8 mmol) (R)-(+)-2-nitro-1-(2-oxiranylmethyl)-1H-imidazolu, 0,24 g (5,4 mmol) 1H-aziridinu a 3,5 ml směsi absolutního ethanolu a triethylaminu v poměru 99 : 1 se 10 minut zahřívá na teplotu zpětného toku, potom se ochladí a zkoncentruje. Zbytek se nechá vykrystalovat ze směsi absolutního ethanolu a triethylaminu v poměru 99 : 1. Tak se získá 0,22 g produktu o teplotě tání 118,5 až 120°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +23,5^{\circ}$ (c = 0,98, chloroform).

(f) Monohydrobromid (S)-(-)- α -[[2-bromethyl)amino]methyl]-2-nitro-1H-imidazol-1-ethanolu

Směs 257 mg (1 mmol) (R)-3-[2-hydroxy-3-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)propyl]-2-oxazolidinonu a 1 ml 31% bromovodíku v kyselině octové se po dobu 7 dnů míchá při teplotě místnosti. Vysrážená pevná látka se odfiltruje, postupně promyje 10 ml směsí diethyletheru a 2-propanolu v poměru 2 : 1, potom 10 ml diethyletheru a usuší se na vzduchu. Získá se 385 mg produktu. Tento produkt se rozpustí ve 2 ml horkého methanolu a vzniklý roztok se 3 hodiny uchovává při 25°C a potom 19 hodin při 0 až 5°C. Pevná látka se odfiltruje, promyje 5 ml směsí diethyletheru a ethanolu v poměru 1 : 1, 15 hodin suší při 40°C a tlaku 27 kPa. Získá se 209 mg čistého produktu ve formě monohydrobromidové soli o teplotě tání 153 až 154,5°C (za rozkladu); čistota podle HPLC 99,3 %.

Alternativně se reakcí 28,11 g (85,6 mmol) (R)-3-[3-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-[(trimethylsilyl)oxy]propyl]-2-oxazolidinonu, syntetizovaného způsobem popsáným v příkladu 1(c), se 142 ml 31% bromovodíku v kyselině octové při teplotě místnosti po dobu 4 dnů a následujícím zpracováním, které se provádí způsobem popsáným v příkladu 2(f), uvedeném dále, získá 18,12 g čistého produktu ve formě monohydrobromidové soli o teplotě tání 154 až 155,5°C (za rozkladu) ve formě 100% opticky čisté látky (podle chirální HPLC); $[\alpha]_D^{25} = -6,94^\circ$ (c = 1, methanol).

Při jiném alternativním postupu se působí na (S)-(+)- α -(1-azidirinylmethyl)-2-nitro-1H-imidazol-1-ethanol, syntetizovaný způsobem popsáným v příkladu 1(e), vodným bromovodíkem v acetonu způsobem popsáným v The Journal of Medicinal Chemistry 33, 2608 (1990). Získá se produkt o teplotě tání 148 až 149°C (za rozkladu), jehož optická čistota podle chirální HPLC je 97,1 %.

P ř í k l a d 2

Monohydrobromid (R)-(+)- α -[[(2-bromomethyl)amino]methyl]-2-nitro-1H-imidazol-1-ethanolu

(a) (S)-(+)- α -(chlormethyl)-2-nitro-1H-imidazol-1-ethanol

Reakcí směsi 75,6 g (669 mmol) 2-nitroimidazolu, 68 ml (869 mmol) (S)-(+)-epichlorhydrinu, 10,9 g (33,5 mmol) bezvodého uhličitanu cesného a 1,3 litru absolutního ethanolu se způsobem popsaným v příkladu 1 získá 101,5 g produktu o čistotě 92,6 % podle HPLC. Vzorek této látky o hmotnosti 9,87 g se překrystaluje ze 195 ml ethylacetátu, čímž se získá 7,45 g čistého produktu o teplotě tání 128 až 129°C; $[\alpha]^{25}_D = +2,39^\circ$ ($c = 1$, methanol).

Alternativně se tento produkt získá také reakcí 2-nitroimidazolu, bezvodého uhličitanu draselného a (S)-(+)-epichlorhydrinu způsobem popsaným v příkladu 1 (a).

(b) (S)-(-)-2-nitro-1-(2-oxiranylmethyl)-1H-imidazol

K intenzivně míchané ledově chladné suspenzi 100,5 g (489 mmol) (S)-(+)- α -(chlormethyl)-2-nitro-1H-imidazol-1-ethanolu v 1 litru dichlormethanu se během 1 minuty přidá 1 litr 10% vodného roztoku hydroxidu sodného. Vzniklá dvoufázová směs se 7,5 hodiny míchá při 0 až 5°C a potom se zředí vždy 500 ml chloroformu a vody. Oddělí se fáze a vodná fáze se 3 x extrahuje vždy 200 ml chloroformu. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují. Získá se 71,1 g žlutého oleje, který vykřystaluje v průběhu delšího skladování při 0 až 5°C. Krystaly se vysuší osmihodinovým sušením při teplotě 25°C za tlaku 6,7 Pa. Získá se 69,1 g produktu o teplotě tání 42 až 43°C, jehož čistota podle HPLC je 98,4 %.

Část (1,14 g) tohoto produktu se rozpustí ve 20 ml ethylacetátu a vzniklý roztok se nanese na sloupec silikagelu o rozměrech 4 x 13 cm a zrnění 230 až 400 mesh (38 až 64 μm). Sloupec se eluuje směsí ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 1 : 1. Čisté produktové frakce se spojí a odpaří. Získaná pevná látka se překrystaluje ze 14 ml směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 5 : 2. Při tomto postupu se roztok 6 hodin uchovává při -5 až 0°C a potom se pevná látka odfiltruje, promyje 20 ml diethyletheru a vysuší při 25°C za tlaku 33,5 Pa. Získá se 681 mg produktu ve formě světle žlutých krystalů o teplotě tání 43 až 44°C; čistota podle HPLC 99 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -82,18^\circ$ ($c = 1$, methanol).

Alternativně se tento produkt (0,3 g) získá reakcí 0,56 g (S)-(+)- α -(chlormethyl)-2-nitro-1H-imidazol-1-ethanolu a 3 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného při 25°C po dobu 30 minut, načež se provede výše uvedené zpracování.

(c) (S)-3-[3-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-[(trimethylsilyl)-oxy]propyl]-2-oxazolidinon

Pod silným proudem suchého dusíku se za intenzivního míchání zahřeje směs 40,3 ml (256 mmol) 3-trimethylsilyl-2-oxazolidinonu a 274 mg (2,1 mmol) trimethylsilanolátu draselného na 95°C. Ke vzniklému roztoku se v průběhu 10 minut přidá roztok 36,15 g (214 mmol) (S)-(-)-2-nitro-1-(2-oxiranylmethyl)-1H-imidazolu ve 26 ml suchého tetrahydrofuranu, přičemž otvorem v baňce se umožní odpařování rozpouštědla. Dávkovací nálevka se propláchne 5 ml rozpouštědla a baňka se nechá otevřená po dobu dalších 15 minut. Po celkem 1,5 hodině zahřívání na 95°C se k roztoku přidá dalších 3,4 ml 3-trimethylsilyl-2-oxazolidinonu. Směs se dalších 1,5 hodiny zahřívá a potom se zkoncentruje 16-tihodinovým zahříváním na 50°C za tlaku 107 Pa. Získaný olej se rozpustí ve 100 ml směsi ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 2 : 1.

Roztok se nanese na sloupec silikagelu o rozměrech 8 x 16 cm a zrnění 230 až 400 mesh (38 až 64 μm). Sloupec se eluuje asi 5 litry směsi ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 2 : 1. Čisté produktové frakce se spojí a odpaří nejprve za tlaku 2,67 kPa a potom za tlaku 107 Pa. Získá se 71,45 g oleje, který v průběhu stání ztuhne. Vzniklá pevná látka se zředí 200 ml terc.butylmethyletheru a suspenze se 45 minut vaří pod zpětným chladičem a potom se ochladí a přefiltruje. Pevná látka se šetrně promyje terc.butylmethyletherem a vysuší. Získá se 37,18 g čistého produktu ve formě světle žluté pevné látky o teplotě tání 98 až 100°C; $[\alpha]_D^{25} = +15,4^\circ$ (c = 1, methanol).

Terc.butylmethyletherový filtrát se zkoncentruje, a tak se získá asi 30 g viskosního oleje, který se rozpustí ve 100 ml směsi ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 1 : 1. Vzniklý roztok se nanese na sloupec silikagelu o rozměrech 8 x 16 cm, popsany výše a čistý produkt se získá elucí tohoto sloupce směsí ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 1 : 1. Potom se sloupec ještě eluuje asi 3 litry směsi ethylacetátu a cyklohexanu v poměru 2 : 1. Čisté produktové frakce se spojí a zkoncentrují výše popsáním způsobem. Získá se 13 g lepidivé pevné látky, která se trituruje ve směsi diethyletheru a ethylacetátu v poměru 1 : 1. Získá se 5,67 g druhé frakce, která má po vysušení teplotu tání 95 až 98°C.

(d) (S)-3-[2-hydroxy-3-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)propyl]-2-oxazolidinon

Roztok 10,51 g (32 mmol) (S)-3-[3-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-[(trimethylsilyl)oxy]propyl]-2-oxazolidinonu a 32 ml směsi methanolu a ledové kyseliny octové v poměru 1 : 1 se míchá 16 hodin při 25°C a během této doby se utvoří sraženina. Vzniklá suspenze se zředí 30 ml absolutního ethanolu a odfiltrovaná pevná látka se promyje

ethanolem a vysuší. Získá se 6,49 g čistě bílé pevné látky o teplotě tání 134 až 136°C; optická čistota podle chirální HPLC 98,5 %; $[\alpha]^{25}_D = -5,97^\circ$ ($c = 1$, methanol).

Filtrát se zkoncentruje téměř do sucha a pevná látka se rozpustí v methanolu. Vzniklý roztok se odbarví aktivním uhlím a potom přefiltruje přes sloupec silikagelu o zrnění 230 až 400 mesh (38 až 64 μm). Objem filtrátu se sníží na 20 ml a roztok se přes noc uloží do chladničky. Pevná látka se odfiltruje a potom rozpustí asi v 10 ml ethanolu. Roztok se 3 hodiny chladí v chladničce a potom se pevná látka odfiltruje, promyje methanolem a vysuší. Tak se získá druhá frakce světle žluté pevné látky o teplotě tání 134 až 136°C. Spojené filtráty z výše uvedených dvou krystalizací se zkoncentrují a získaná pevná látka se nechá vykrystalovat z methanolu výše uvedeným způsobem, přičemž se získá 3. frakce produktu o teplotě tání 134 až 136°C. Druhá a třetí frakce se spojí a vysuší. Tak se získá 1,18 g produktu, jehož optická čistota podle chirální je HPLC 100 %; $[\alpha]^{25}_D = -5,92^\circ$ ($c = 1$, methanol).

(e) (R)-(-)- α -(1-azidirinylmethyl)-2-nitro-1H-imidazol-1-ethanol

Reakcí (S)-(-)-2-nitro-1-(2-oxiranylmethyl)-1H-imidazolu s 1H-aziridinem způsobem popsáným v příkladu 1(e) se získá produkt o teplotě tání 119,5 až 121°C; $[\alpha]^{24}_D = -28,7^\circ$ ($c = 1,15$, chloroform).

(f) Monohydrobromid (R)-(+)- α -[[(2-bromomethyl)amino]methyl]-2-nitro-1H-imidazol-1-ethanolu

Směs 8,5 g (33,2 mmol) (S)-3-[2-hydroxy-3-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)propyl]-2-oxazolidinonu a 51 ml 31% bromovodíku v kyselině octové se po dobu 7 dnů míchá při teplotě

místnosti. Vysrážená pevná látka se odfiltruje, postupně promyje 70 ml směsi diethyletheru a 2-propanolu v poměru 2 : 1, potom 100 ml diethyletheru a usuší se na vzduchu. Získá se 11,8 g produktu o teplotě tání 149 až 151°C (za rozkladu). Tento produkt se rozpustí ve 100 ml horkého methanolu, roztok se přefiltruje přes celit a filtrát se se 6 hodin uchovává při 25°C a potom 8 hodin při 0 až 5°C. Pevná látka se odfiltruje, promyje 30 ml směsi diethyletheru a methanolu v poměru 1 : 1, 15 hodin suší při 55°C a tlaku 20 kPa. Získá se 7 g čistého produktu ve formě monohydrobromidové soli o teplotě tání 154 až 156°C (za rozkladu); optická čistota podle chirální HPLC 100 %; $[\alpha]^{25}_D = +5,57^\circ$ ($c = 1$, methanol).

Alternativně se k ledově chladnému roztoku 160 ml 31% bromovodíku v kyselině octové přidá 31,2 g (95 mmol) (S)-3-[3-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)-2-[(trimethylsilyl)-oxy]propyl]-2-oxazolidinonu, syntetizovaného způsobem popsáním v příkladu 2(c) a vzniklý roztok se nechá pomalu zahřát na 25°C a potom se při této teplotě 23,5 hodiny míchá. Pevná látka se odfiltruje, promyje 100 ml směsi diethyletheru a 2-propanolu v poměru 2 : 1 a vysuší. Získá se 28,85 g první frakce. Filtrát se pomalu nalije do rychle míchaného roztoku 1,2 litru směsi diethyletheru a 2-propanolu v poměru 2 : 1. Vysrážená pevná látka se odfiltruje, promyje asi 200 ml směsi diethyletheru a 2-propanolu v poměru 2 : 1 a potom rozpustí ve směsi 80 ml 31% bromovodíku v kyselině octové a 2-propanolu v poměru 1 : 1. Roztok se 24 hodiny míchá při 25°C a vzniklá pevná látka se odfiltruje a zpracuje výše uvedeným způsobem. Tak se získá 5,35 g druhé frakce. Frakce se spojí s rozpustí ve 280 ml horkého methanolu. Vzniklý roztok se 2 hodiny udržuje při 25°C a potom se 4 hodiny chladí v lednici. Pevná látka se odfiltruje, promyje methanolem a vysuší. Získá se 17,62 g produktu ve formě monohydrobromidu o teplotě tání 157 až

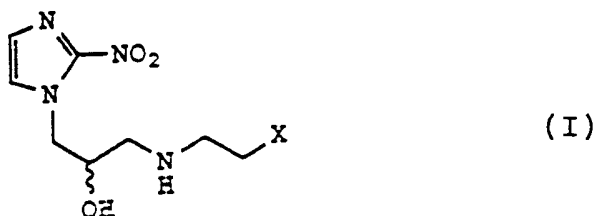
159°C (za rozkladu); optická čistota podle chirální HPLC 100 %; $[\alpha]^{25}_D = +5,55^\circ$ (c = 1, methanol).

Filtrát se zkoncentruje na pevnou látku, která se nechá vykrystalovat výše uvedeným způsobem z asi 60 ml methanolu. Tak se získá 3,8 g druhé frakce o teplotě tání 152 až 154°C (za rozkladu). Dalším zpracováním filtrátu se získá 1,5 g třetí frakce a 0,5 g čtvrté frakce o teplotě tání 145 až 150°C (za rozkladu). Druhá, třetí a čtvrtá frakce se spojí a nechají vykrystalovat ze 60 ml horkého methanolu, přičemž roztok se 7 hodin chladí na -20°C. Dalším zpracováním, které se provádí výše uvedeným způsobem se získá 4,59 g produktu; optická čistota podle chirální HPLC 100 %; $[\alpha]^{25}_D = +5,71^\circ$ (c = 1, methanol).

Při jiném alternativním postupu se na (R)-(-)- α -(1-azidirinylmethyl)-2-nitro-1H-imidazol-1-ethanol, syntetizovaným způsobem popsáným v příkladu 2(e), působí vodným bromovodíkem v acetonu způsobem popsáným v The Journal of Medicinal Chemistry, 33, 2608 (1990). Získá se produkt o teplotě tání 149 až 150,5°C (za rozkladu), jehož optická čistota podle chirální HPLC je 99,3 %.

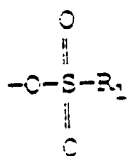
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Chirální derivát imidazol-1-ethanolu obecného vzorce I



nabývající (R)- nebo (S)-formu v závislosti na konfiguraci skupiny $\begin{matrix} \{ & a \\ & \text{OH} \end{matrix}$

X představuje halogen nebo skupinu obecného vzorce



kde R_1 představuje hydroxyskupinu, methylskupinu, fenylskupinu nebo fenylskupinu, která je substituována nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, halogenem, nitroskupinou, aminoskupinou nebo trifluormethylskupinou,

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

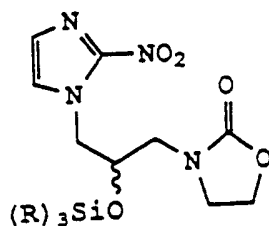
2. Chirální derivát imidazol-1-ethanolu podle nároku 1, kterým je (R)-enantiomer.

3. Chirální derivát imidazol-1-ethanolu obecného vzorce I podle nároku 1, kde X představuje chlor nebo brom.

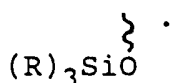
4. Chirální derivát imidazol-1-ethanolu obecného vzorce I podle nároku 3, kde X představuje brom.

5. Chirální derivát imidazol-1-ethanolu podle nároku 4, kterým je monohydrobromid (R)-(+)- α -[[(2-bromoethyl)amino]methyl]-2-nitro-1H-imidazol-1-ethanolu.

6. Chirální sloučenina obecného vzorce

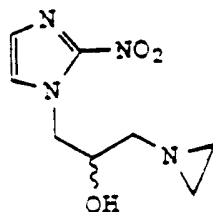


kde R představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo fenylskupinu, která je substituována nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, halogenem, nitroskupinou, aminoskupinou nebo trifluormethylskupinou, přičemž tato sloučenina nabývá (R)- nebo (S)-formy v závislosti na konfiguraci skupiny



7. Chirální sloučenina podle nároku 6, kterou je (S)-(+)-enantiomer, přičemž R v obecném vzorci uvedeném v nároku 6 je methylskupina.

8. Chirální sloučenina obecného vzorce

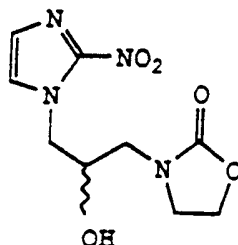


nabývající (R)- nebo (S)-formy v závislosti na konfiguraci skupiny

$$\left. \begin{array}{c} \text{ } \\ \text{OH} \end{array} \right\} \cdot$$

9. Chirální sloučenina podle nároku 8, kterou je (R)-(-)-enantiomer.

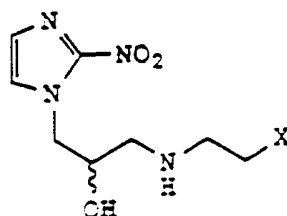
10. Chirální sloučenina obecného vzorce



nabývající (R)- nebo (S)-formy v závislosti na konfiguraci skupiny $\begin{matrix} \{ \\ \text{OH} \end{matrix}$.

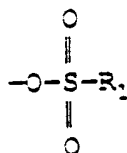
11. Chirální sloučenina podle nároku 10, kterou je (S)-(-)-enantiomer.

12. Způsob výroby chirálního derivátu imidazol-1-ethanolu obecného vzorce I

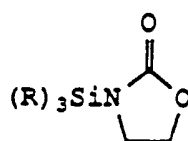


nabývajícího (R)- nebo (S)-formu v závislosti na konfiguraci skupiny $\begin{matrix} \{ \\ \text{OH} \end{matrix}$ a

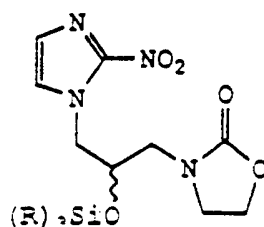
X představuje halogen nebo skupinu obecného vzorce



kde R_1 představuje hydroxyskupinu, methylskupinu, fenylskupinu nebo fenylskupinu, která je substituována nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, halogenem, nitroskupinou, aminoskupinou nebo trifluormethylskupinou, nebo jeho farmaceuticky vhodných solí, v y z n a č u j í - c í s e t í m , že se chirální 2-nitro-1-(2-oxiranylmethyl)-1H-imidazol nechá reagovat s 2-oxazolidinonem obecného vzorce



kde R představuje nižší alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylskupinu nebo fenylskupinu, která je substituována nižší alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nižší alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, halogenem, nitroskupinou, aminoskupinou nebo trifluormethylskupinou, za přítomnosti vhodného katalyzátoru, za vzniku chirální sloučeniny obecného vzorce



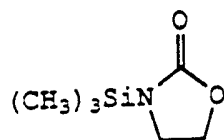
kde R má výše uvedený význam, která se

a) hydrolyzuje za vzniku chirálního 3-[2-hydroxy-3-(2-nitro-1H-imidazol-1-yl)propyl]-2-oxazolidinonu, na který se působí kyselinou obecného vzorce HX, kde X má výše uvedený význam, nebo se na ni

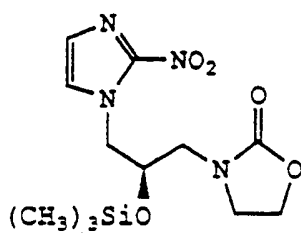
b) působí takovou kyselinou v jednom stupni.

13. Způsob výroby monohydrobromidu (R)-(+)- α -[[(2-bromomethyl)amino]methyl]-2-nitro-1H-imidazol-1-ethanolu,

v y z n a ě u j í c í s e t í m , ž e s e (S)-2-nitro-1-(2-oxiranylmethyl)-1H-imidazol nechá reagovat s 2-oxazolidinonem vzorce



za přítomnosti trimethylsilanolátu draselného, načež se na vzniklý (S)-enantiomer sloučeniny vzorce



půsolí kyselinou bromovodíkovou za přítomnosti kyseliny octové.

MP-2189-94-Če