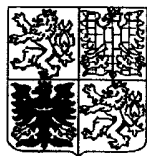


# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 288 042

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 2947

(22) Přihlášeno: 08.10.1996

(30) Právo přednosti:  
13.10.1995 EP 1995/95202765

(40) Zveřejněno: 14.05.1997  
(Věstník č. 5/1997)

(47) Uděleno: 06.02.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11.04.2001  
(Věstník č. 4/2001)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:  
C 07 D 471/06

(73) Majitel patentu:

DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.  
V., Weesp, NL;

(72) Původce vynálezu:

Van Der Meij Paulus Franciscus Cornelis, Weesp, NL;  
Verbeek Jan-Maarten, Weesp, NL;

(74) Zástupce:

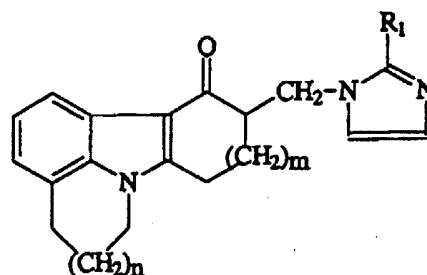
Traplová Jarmila JUDr., Přístavní 24, Praha 7,  
17000;

(54) Název vynálezu:

**Způsob přípravy enantiomerně čistých  
imidazolylových sloučenin a imidazolylová  
sloučenina**

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu přípravy enantiomerně čistých imidazolylových sloučenin obecného vzorce I, ve kterém n znamená 0 nebo 1, m znamená 1 nebo 2, R<sub>1</sub> znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a C\* znamená chirální centrum, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, při kterém se k roztoku racemické směsi výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I přidá karboxylová kyselina v opticky aktivní formě, načež se po první krystalizaci oddělí vykrytalizovaná adiční sůl uvedené směsi enantiomerů sloučeniny obecného vzorce I obohacená jedním enantiomerem od matečného louhu obohaceného druhým enantiomerem, jehož podstata spočívá v tom, že se jako karboxylová kyselina použije kyselina pyroglutamová. Řešení se týká i imidazolylové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n a m znamenají 1, R<sub>1</sub> znamená methylovou skupinu a C\* má konfiguraci R, ve formě hydrochlorid-monohydrátu, mající zejména zlepšenou rezistenci vůči přítomnosti maziv.



CZ 288042 B6

## Způsob přípravy enantiomerně čistých imidazolylových sloučenin a imidazolylová sloučenina

### 5 Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy enantiomerně čistých imidazolylových sloučenin a imidazolylové sloučeniny ve formě hydrochlorid-monohydrátu, která má zlepšenou rezistenci vůči přítomnosti maziv a která je nehygroskopická.

10

### Dosavadní stav techniky

15 4,5,6,8,9,10-Hexahydro-10-[(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl]-11H-pyrido[3,2,1-jk]-karbazol-11-on je známou sloučeninou z evropských patentových dokumentů EP-B-0297651 a EP-A-0601345. V prvním z uvedených dokumentů je popsána obecná skupina sloučenin zahrnujících výše uvedenou imidazolylovou sloučeninu a její homology, jejich příprava a jejich použití jako 5-HT-antagonizujících činidel. Ve druhém z uvedených dokumentů je popsáno použití vybrané skupiny tohoto typu sloučenin pro léčení některých typů nemocí.

20

Různé biologicky účinné látky, které jsou používány ve formě farmaceutických kompozic v humánní nebo veterinární medicíně, obsahují ve své molekule chirální centrum, které je základem jejich chirální izomerie. Z dosavadního stavu techniky je známo, že mnohdy pouze jeden z enantiomerů má požadovanou optimální biologickou účinnost. Přítomnost druhého optického antipodu ve farmaceutické kompozici nebo ve farmaceutickém činidle může způsobit nebo zesílit některé vedlejší účinky a zatížit tak příjemce, kterým je lidské nebo zvířecí tělo. Obecně se považuje za stále více žádoucí podávat biologicky účinnou látku ve formě v podstatě čistého enantiomeru, který specificky vykazuje požadovanou biologickou účinnost. Proto je často štěpení racemátu na jeho enantiomery důležitým reakčním stupněm přípravy farmakologicky účinných látek.

30

Bylo zjištěno, že (R)-(-)-enantiomer výše definované imidazolylové sloučeniny, který je rovněž známý pod generickým označením cilansetron, je obzvláště vhodný pro indikace uvedené v patentovém dokumentu EP-A-0601345. Je proto žádoucí mít k dispozici způsob oddělení uvedeného R-enantiomeru z racemátu.

35

Existují v podstatě tři dostupné způsoby štěpení racemátů na jejich příslušné enantiomery. První z těchto způsobů, kterým je štěpení založené na rozdílu ve fyzikálních vlastnostech obou enantiomerů, například v rozdílu v krystalické struktuře, je použitelný pouze příležitostně.

40

Při novějším způsobu štěpení racemátu se používají enzymy za účelem selektivní chemické modifikace jednoho enantiomeru z racemátu, načež se následně oddělí takto modifikovaný enantiomer od enantiomeru nemodifikovaného.

45

Třetí a daleko nejvíce používaný způsob štěpení racemátů spočívá v reakci s komerčně dostupným opticky aktivním činidlem za vzniku diastereomerů, které mají odlišné fyzikální vlastnosti. Diastereomery získané tímto způsobem mohou být rozděleny například krystalizací, po které může být požadovaný enantiomer izolován následným chemickým zpracováním.

50

Z dosavadního stavu techniky je obecně známo, že štěpení enantiomerů přípravou diastereomerů je velmi obtížným úkolem. Dokonce i velmi zkušení výzkumní pracovníci docházejí k závěru, že některé sloučeniny odolávají chemickému štěpení za použití libovolné z určitého počtu kombinací štěpicích činidel a reakčních podmínek. Je obecným pravidlem, že výzkumní pracovníci, kteří stojí před úkolem dosáhnout rozštěpení dané látky na její enantiomery, začínají plnit tento úkol tím, že ke štěpení uvedené sloučeniny nejdříve použijí činidla a podmínky, které se ukázaly být

55

úspěšnými při štěpení sloučenin, které mají obdobnou chemickou strukturu jako sloučenina, která má být nově štěpena.

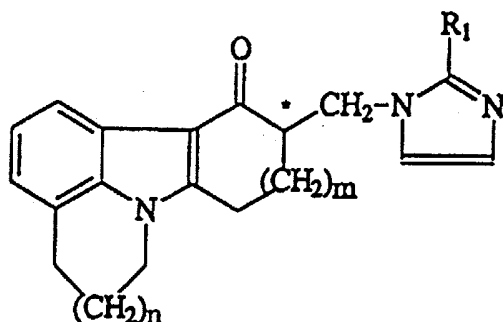
5 Obecně výhodnou metodou štěpení recemátů výše uvedených imidazolylových sloučenin je reakce s opticky aktivní kyselinou, přičemž po provedení této reakce mohou být získané diastereomery rozděleny výhodně krystalizací. V patentovém dokumentu EP 0297651 je popsáno použití kyseliny (+)-di-O,O'-p-toluy-l-D-vinné. Tato opticky aktivní karboxylová kyselina je zjevně výběrovým činidlem pro štěpení takových racemátů, neboť stejná kyselina byla rovněž  
10 použita pro štěpení chemicky velmi blízké sloučeniny, kterou je 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-/(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl-4H-karbazol-4-on neboli ondansetron (například NL-B-190373, příklad XX). To je vskutku pozoruhodné vzhledem ke skutečnosti, že štěpení za použití (+)-di-O,O'-p-toluy-l-D-vinné má četné nedostatky, jakými jsou například použití vysokého zředění a použití méně přijatelného rozpouštědlového systému, jakým je rozpouštědlový systém dimethylformamid-voda. Takový zředěný roztok není z ekonomického hlediska  
15 přitažlivý a dokonce je i obtížně proveditelný. Kromě toho má dimethylformamid velmi dobře známé nedostatky, mezi které patří vysoká teplota varu a výrazná toxicita (toto rozpouštědlo je podezřelé z toho, že způsobuje rakovinu).

Kromě výše uvedené opticky aktivní kyseliny di-O,O'-p-toluy-l-D-vinné je komerčně dostupný  
20 i určitý počet chirálních dikarboxylových kyselin, chirálních sulfonových kyselin nebo chirálních monokarboxylových kyselin, jakými jsou kyselina dibenzoyl-L-vinná, kyselina L-vinná, kyselina L-jablečná, kyselina D-kafr-10-sulfonová, kyselina D-chinová, kyselina 2,3:4,6-di-O-izopropyliden-2-keto-L-gulonová, kyselina L-mandlová, kyselina R-2-(4-hydroxyfenoxi)-propionová a (-)-1,3,2-dioxafosforinan-5,5-dimethyl-2-hydroxy-4-fenyl-2-oxid. Jak však  
25 bude zřejmé z příkladů, tyto kyseliny buď nedosáhnou vysrážení adiční soli s jedním z enantiomerů nebo nejsou schopné dokázat obohacení sraženiny jedním enantiomerů.

Je proto cílem vynálezu poskytnout ekonomicky proveditelný způsob přípravy enantiomerně  
30 čistých imidazolylových sloučenin, který by splňoval následující požadavky: 1) použití neředěných reakčních podmínek a přijatelného rozpouštědla a b) použití snadno recyklovatelné relativně laciné chirální kyseliny.

### Podstata vynálezu

35 Předmětem vynálezu je způsob přípravy enantiomerně čistých imidazolylových sloučenin obecného vzorce I



I,

40 ve kterém n znamená 0 nebo 1, m znamená 1 nebo 2,  $R_1$  znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a  $C^*$  znamená chirální centrum, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, při které se a) k roztoku racemické směsi výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I přidá karboxylová kyselina v opticky aktivní formě, načež se po  
45 první krystalizaci oddělí vykrytalizovaná adiční sůl uvedené směsi enantiomerů sloučeniny

obecného vzorce I, obohacená jedním enantiomerem, od matečného louhu, obohaceného druhým enantiomerem, přičemž b) v případě, že je vykrystalizovaná adiční sůl s kyselinou obohacena nežádoucím enantiomerem, potom se oddělí směs enantiomerů v matečném louhu od uvedené opticky aktivní kyseliny a k roztoku získané směsi izomerů sloučeniny obecného vzorce I se následně přidá racemická směs uvedené karboxylové kyseliny a vykrystalizovaná adiční sůl s kyselinou uvedené směsi obohacená požadovaným enantiomerem se oddělí od matečného louhu, a c) produkt se případně rekrystalizuje až k dosažení požadované enantiomerní čistoty, načež se d) tato adiční sůl s kyselinou požadovaného enantiomeru převede na požadovanou enantiomerně čistou imidazolylovou sloučeninu obecného vzorce I nebo na její farmaceuticky přijatelnou sůl, jehož podstata spočívá v tom, že se jako karboxylová kyselina použije kyselina pyroglutamová.

Výhodnou formu výše uvedeného způsobu podle vynálezu představuje způsob přípravy enantiomerně čistých imidazolylových sloučenin obecného vzorce I, ve kterém n, m, R<sub>1</sub> a C\* mají výše uvedené významy, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí s kyselinami, při kterém se a) k roztoku racemické směsi výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I přidá opticky aktivní karboxylová kyselina, načež se vykrystalizovaná adiční sůl s kyselinou uvedené směsi obohacená požadovaným enantiomerem oddělí od matečného louhu, a b) produkt se případně rekrystalizuje až k dosažení požadované enantiomerní čistoty a c) získaná adiční sůl s kyselinou se převede na požadovanou enantiomerně čistou imidazolylovou sloučeninu obecného vzorce I nebo na její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, jehož podstata spočívá v tom, že se jako opticky aktivní karboxylová kyselina použije kyselina D-pyroglutamová.

Další výhodnou formu výše uvedeného způsobu podle vynálezu představuje způsob přípravy enantiomerně čistých imidazolylových sloučenin obecného vzorce I, ve kterém n, m, R<sub>1</sub> a C\* mají výše uvedené významy, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, při kterém se a) k roztoku racemické směsi výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I přidá karboxylová kyselina v opticky aktivní formě, načež se vykrystalizovaná adiční sůl s kyselinou uvedené směsi obohacená nežádoucím enantiomerem oddělí od matečného louhu a b) směs enantiomerů v matečném louhu se oddělí od uvedené opticky aktivní karboxylové kyseliny, přidá se k ní racemická směs uvedené karboxylové kyseliny a oddělí se vykrystalizovaná adiční sůl s kyselinou uvedené směsi enantiomerů sloučeniny obecného vzorce I obohacená požadovaným enantiomerem od matečného louhu, načež se c) produkt případně rekrystalizuje k dosažení požadované enantiomerní čistoty a d) získaná adiční sůl s kyselinou požadovaného enantiomeru se převede na požadovanou enantiomerně čistou imidazolylovou sloučeninu obecného vzorce I nebo na její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, jehož podstata spočívá v tom, že se jako karboxylová kyselina použije kyselina pyroglutamová a jako opticky aktivní forma se použije L-forma uvedené karboxylové kyseliny.

Výhodně se použije odpovídající výchozí látka pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n znamená 1, m znamená 1, R<sub>1</sub> znamená methylovou skupinu a uhlíkový atom C\* má konfiguraci R.

Výhodně se kyselina pyroglutamová v opticky aktivní formě přidá v množství mezi 0,2 a 1,5 ekvivalentu, vztaženo na výchozí racemickou směs.

Výhodně se první krystalizace provádí v alkoholickém rozpouštědle.

Výhodně se tato krystalizace provádí v methanolu nebo ethanolu.

Výhodně se matečný louh nebo sloučené matečné louhy zbývající po oddělení vykrystalizované adiční soli s kyselinou podrobí dodatečnému zpracování zahrnujícímu postupně i) štěpení rozpuštěné adiční soli s kyselinou za vzniku roztoku směsi enantiomerů imidazolylové sloučeniny obecného vzorce I, přičemž tato směs je ochuzena požadovaným enantiomerem, a potom ii) převedení uvedeného roztoku na racemickou směs působením báze.

Výhodně se při uvedené racemizaci použije anorganická báze, jakou je výhodně hydroxid alkalického kovu.

- 5 Výhodně se při způsobu podle vynálezu použije odpovídající výchozí látka pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I ve formě hydrochlorid–monohydrátu.

Předmětem vynálezu je také nová imidazolylová sloučenina obecného vzorce I, ve kterém n znamená 1, m znamená 1, R<sub>1</sub> znamená methylovou skupinu a uhlíkový atom C\* má konfiguraci R, ve formě hydrochlorid–monohydrátu. Tato sloučenina má zlepšenou rezistenci vůči přítomnosti maziv a je nehygroskopická.

Jak již bylo uvedeno výše, v případě, že je vytvořená adiční sůl s kyselinou obohacena požadovaným enantiomerem, může být tato adiční sůl s kyselinou izolována a potom, co bylo dosaženo požadované enantiomerní čistoty dalším zpracováním, převedena na požadovanou enantiomerně čistou imidazolylovou sloučeninu nebo na její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou. Vzhledem ke snadnějšímu provedení je taková přímá krystalizace požadovaného enantiomeru výhodným provedením vynálezu. V případě, že je adiční sůl s kyselinou vytvořená po přidání opticky aktivní kyseliny pyroglutamové obohacena nežádoucím enantiomerem, potom se použije vzájemné štěpicí techniky známé pod označením „mutual resolution approach“ (Eliel, E.L., Wilen, S.H. a Mander, L.N., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley and Sons, Inc., New York (1994), 325). Při této technice se po prvním štěpicím stupni poskytujícím adiční sůl s kyselinou obohacenou nežádoucím enantiomerem opticky aktivní kyselina pyroglutamová odstraní ze suchého produktu získaného z matečného louhu, například rozpouštědlovou extrakcí v systému dichlormethan/voda. Potom se provede druhý stupeň přidáním racemické kyseliny pyroglutamové k roztoku směsi izomerů sloučeniny obecného vzorce I, který byl takto získán, což vede ke krystalizaci adiční soli s kyselinou požadovaného enantiomeru.

Vzhledem ke zjištění (viz příklady), že chemicky příbuzná imidazolylová sloučenina ondansetron nemůže být rozštěpen na své optické antipody použitím opticky aktivní kyseliny pyroglutamové, je naprosto překvapivé, že výše požadovaný enantiomer sloučeniny obecného vzorce I může být snadno získán použitím kyseliny pyroglutamové v opticky aktivní formě a případným následným přidáním racemické kyseliny pyroglutamové a to při zachování výše vymezených požadavků. Je dále mimo očekávání, že kyselina pyroglutamová má takový příznivý účinek na štěpení racemátu imidazolylové sloučeniny obecného vzorce I a to ve srovnání s nedostatečnými výsledky dosaženými při použití velkého počtu dalších štěpicích činidel.

Pod pojmem „enantiomerně čistá imidazolylová sloučenina podle vynálezu“ je třeba rozumět opticky aktivní sloučeniny mající enantiomerní přebytek (e.e. – enantiomeric excess) vyšší než 90 %. Získaná krystalická adiční sůl s kyselinou požadované enantiomerně čisté imidazolylové sloučeniny může být převedena na samotný čistý enantiomer metodami, které jsou velmi dobře známé v oblasti štěpení solí. Obecně může být použito štěpení působením báze, při kterém dojde k vytvoření požadované volné enantiomerně čisté imidazolylové báze. Takto získaná imidazolylová báze může být potom případně převedena na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou působením na tuto bázi kyselinou, jakou je například kyselina chlorovodíková, kyselina maleinová nebo ostatní vhodné kyseliny, které jsou definované v patentovém dokumentu EP-A-601345.

Vynález se zejména týká způsobu přípravy cilansetronu, což je enantiomerně čistá imidazolylová sloučenina obecného vzorce I, ve kterém m a n oba znamenají 1, R<sub>1</sub> znamená methylovou skupinu a chirální atom uhlíku C\* má konfiguraci R.

Krystalizační proces, tj. oddělení vykrytalizované adiční soli s kyselinou požadovaného enantiomeru, nebo alespoň racemátu obohaceného požadovaným enantiomerem se výhodně provádí v alkoholickém rozpouštědle. Vhodnými příklady alkoholických rozpouštědel pro uvedený

krystalizační proces jsou methanol a ethanol. Při způsobu podle vynálezu se použítá opticky aktivní kyselina, kterou je kyselina D-pyroglutamová (kyselina R-2-pyrrolidon-5-karboxylová) při přímém štěpení a kyselina L-pyroglutamová (kyselina S-2-pyrrolidon-5-karboxylová) při vzájemné štěpicí technice, pro štěpení cilansetronu, výhodně přidá v množství 0,2 až 1,5 ekvi-  
5 valentu, vztaženo na výchozí racemickou směs.

Poměr objemu rozpouštědla k množství enantiomerů ve směsi, která má být štěpena, se může měnit v poměrně širokých mezích. Při přímé technice činí poměr množství rozpouštědla k množství enantiomerů typicky asi 3:1 až 15:1, přičemž tento poměr je vyjádřen jako poměr objemu rozpouštědla vzhledem k hmotnosti enantiomerů v rozpouštědle. Výhodně tento poměr činí asi 5:1 až asi 10:1. Při výhodném provedení činí poměr objemu rozpouštědla k hmotnosti enantio-  
10 merů asi 7:1. Při vzájemné štěpicí technice může být poměr množství rozpouštědla k množství enantiomerů typicky asi 3:1 až 15:1 při prvním stupni a 5:1 až 15:1 ve druhém stupni. Výhodně tento poměr činí asi 5:1 až asi 10:1 v prvním stupni a 7:1 až 12:1 ve druhém stupni. Ve výhod-  
15 ném provedení činí poměr objemu rozpouštědla ke hmotnosti enantiomerů asi 7:1 v prvním stupni a 10:1 ve druhém stupni.

Roztok obsahující enantiomery může být připraven rozpuštěním enantiomerní směsi v roz-  
20 pouštědle. Toto rozpuštění může být typicky provedeno při teplotě asi 25 až asi 80 °C, i když se bude obecně provádět při teplotě asi 50 až asi 60 °C. Krystalizace může být typicky provedena při teplotě asi -20 až 20 °C, i když bude obecně prováděna při teplotě asi -10 až asi 0 °C.

Nicméně zůstává neuspokojivou skutečností, že výtěžek požadovaného enantiomeru je teoreticky nižší než 50 %, vztaženo na výchozí racemát. Jako dodatečný znak vynálezu bylo nyní zjištěno,  
25 že matečný loup nebo sloučené matečné louhy zbývající po krystalizačním procesu mohou být podrobeny dodatečnému zpracování zahrnujícímu racemizační stupeň, což umožňuje dosáhnout celkového výtěžku požadovaného enantiomeru vyššího než 50 % a to po provedení následného výše popsání krystalizačního procesu.

Vzhledem k tomu se vynález rovněž týká výše definovaného způsobu, jehož podstata spočívá v tom, že matečný loup nebo sloučené matečné louhy zbývající po oddělení vykrytalizované  
30 adiční soli s kyselinou se podrobí dodatečnému zpracování, které postupně zahrnuje i) štěpení rozpuštěné adiční soli s kyselinou za vzniku roztoku směsi enantiomerů imidazolylové sloučeniny, přičemž tato směs má snížený obsah požadovaného enantiomeru, a potom ii) převedení  
35 uvedeného roztoku na racemickou směs působením báze. V případě vzájemné štěpicí techniky může být adiční sůl s kyselinou obohacená nežádoucím enantiomerem případně přidána k mateč-  
nému louhu nebo ke sloučeným matečným louhům. Výhodně se pro racemizaci použije anorganická báze, jakou je hydroxid alkalického kovu.

Po provedení výše uvedené racemizace může být izolovaný racemát opětovně podroben krysta-  
40 lizačnímu procesu, který byl popsán výše, za použití opticky aktivní kyseliny pyroglutamové a případně za následného použití racemické kyseliny pyroglutamové, přičemž se získá další podíl enantiomerně čisté imidazolylové sloučeniny. V případě, že je to žádoucí, může být i matečný  
45 loup a popřípadě i sloučené matečné louhy z této poslední krystalizace znovu racemizován, popřípadě racemizovány, atd., atd. Tímto způsobem může být celkový výtěžek takto postupně získaných podílů požadovaného enantiomeru výrazně zvýšen. V rámci technicky a ekonomicky  
přitažlivého provedení způsobu podle vynálezu může být izolovaný racemát přidán k výchozímu racemátu následující šarže, takže v celkově realizovaném procesu nedochází v podstatě ke ztrátě  
50 žádného z materiálů.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí konkrétních příkladů jeho  
provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah  
vynálezu, který je jednoznačně vymezen formulací patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

## Příklad 1

5

Příprava (R)-(–)-4,5,6,8,9,10-hexahydro-10-/(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl/-11H-pyrido-/3,2,1-jk/-karbazol-11-on-hydrochloridu ve formě monohydrátu (cilansetron) přímým štěpením

10

25,00 g (R,S)-4,5,6,8,9,10-hexahydro-10-/(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl/-11H-pyrido-/3,2,1-jk/-karbazol-11-onu a 10,11 g kyseliny R-2-pyrrolidon-5-karboxylové (kyselina D-pyroglutamová) ve 175 ml methanolu se zahřeje na teplotu 50 °C. Takto vytvořená suspenze diastereomerních solí se míchá po dobu jedné hodiny při uvedené teplotě. Směs se potom ochladí na teplotu 0 °C a při této teplotě míchá ještě po dobu jedné hodiny. Pevný podíl se odfiltruje za sání, promyje chladným methanolem a vysuší.

15

Výtěžek: 25,91 g.

20 Tento krystalizační proces se opakuje dvakrát za použití 5 ml methanolu na 1 g získané soli v případě prvního opakování krystalizace a 10 ml methanolu na 1 g získané soli v případě druhého opakování krystalizace.

Výtěžek: 11,91 g.

25 Matečné louhy z těchto tří krystalizací se sloučí a použijí pro získání druhého podílu produktu.

10,00 g výše uvedeným způsobem získané soli se míchá po dobu 15 minut s 200 ml vody, 50 ml dichlormethanu a 6,00 g hydrogenuhličitanu sodného. Po rozdělení obou vrstev se vodná vrstva extrahuje dvakrát vždy 25 ml dichlormethanu. Sloučené dichlormethanové vrstvy se odpaří k suchu.

30

Takto získaný pevný podíl se rozpustí v 60 ml izopropanolu. K získanému roztoku se přidá 2,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové při okolní teplotě. Po jednohodinovém míchání se vytvořený pevný podíl odfiltruje za sání, promyje chladným izopropanolem a petroletherem (rozmezí teploty varu 40 až 65 °C) a vysuší. Výtěžek požadované sloučeniny činí 7,93 g (e.e. = 94 %).

35

Teplota tání: 219 °C,  
/alfa<sup>25</sup><sub>D</sub> = -6,9 (c = 1,8, methanol).

40

## Příklad 2

45 Příprava (R)-(–)-4,5,6,8,9,10-hexahydro-10-/(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl/-11H-pyrido-/3,2,1-jk/-karbazol-11-on-hydrochloridu ve formě monohydrátu (cilansetron) vzájemným štěpením

50 25,00 g (R,S)-4,5,6,8,9,10-hexahydro-10-/(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl/-11H-pyrido-/3,2,1-jk/-karbazol-11-onu a 10,11 g kyseliny S-2-pyrrolidon-5-karboxylové (kyselina L-pyroglutamová) ve 175 ml methanolu se zahřeje na teplotu 50 °C. Takto vytvořená suspenze diastereomerních solí se potom míchá při této teplotě po dobu jedné hodiny. Směs se potom ochladí na teplotu 0 °C a míchá po dobu jedné hodiny při této teplotě. Pevný podíl se odfiltruje za sání, promyje chladným methanolem.

55

Výtěžek: 18,5 g.

Methanol se z matečného louhu odpaří. Zbytek se míchá po dobu 15 minut s 200 ml vody, 50 ml dichlormethanu a 6,00 g hydrogenuhličitanu sodného. Po rozdělení obou vrstev se vodná vrstva dvakrát extrahuje vždy 25 ml dichlormethanu. Sloučené dichlormethanové vrstvy se odpaří k suchu. Takto získaný pevný podíl (11,50 g) a 4,75 g kyseliny R,S-pyrrolidon-5-karboxylové (kyselina D,L-pyroglytamová) se rozpustí ve 115 ml methanolu zahříváním až do teploty zpětného toku. Získaný roztok se potom ochladí na okolní teplotu a míchá při této teplotě po dobu jedné hodiny. Vyloučený pevný podíl se odfiltruje za sání, promyje chladným methanolem a vysuší.

Výtěžek: 6,00 (e.e. = 97 %).

5,00 g výše uvedeným způsobem získané soli se míchá po dobu 15 minut se 100 ml vody, 25 ml dichlormethanu a 3,00 g hydrogenuhličitanu sodného. Po rozdělení obou vrstev se vodná vrstva extrahuje dvakrát vždy 12,5 ml dichlormethanu. Sloučené dichlormethanové vrstvy se potom odpaří k suchu.

Takto získaný pevný podíl se rozpustí ve 30 ml izopropanolu. K získanému roztoku se při okolní teplotě přidá 1,25 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po jednohodinovém míchání se vyloučený pevný podíl odfiltruje za sání, promyje chladným ethanolem a petroletherem (rozmezí teploty varu: 40 až 65 °C) a vysuší. Výtěžek požadované sloučeniny činí 3,95 g (e.e. 98 %).

Teplota tání: 219 °C

### Příklad 3

Racemizace sloučených matečných louhů na (R,S-(-)-4,5,6,8,9,10-hexahydro-10-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl-11-pyrido/3,2,1-jk/-karbazol-11-onu a získání druhého podílu R-enantiomeru přímým štěpením

Ze sloučených matečných louhů z příkladu I se odpaří methanol. Získaný zbytek se míchá po dobu 15 minut s 250 ml vody, 100 ml dichlormethanu a 10,00 g hydrogenuhličitanu sodného. Po rozdělení obou vrstev se vodná vrstva extrahuje 50 ml dichlormethanu. Sloučené dichlormethanové vrstvy se odpaří k suchu. Takto získaný suchý podíl se rozpustí v 90 ml methanolu a 20 ml vody. Za účelem racemizace se přidá roztok 2,0 g hydroxidu draselného v 5 ml vody. Po 30 minutovém míchání se reakční směs neutralizuje 2N kyselinou chlorovodíkovou. K získanému roztoku se přidá 500 ml vody. Methanol-vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem a to jednou 100 ml a dvakrát 50 ml. Sloučené dichlormethanové frakce se potom odpaří k suchu. K takto získanému suchému pevnému podílu se přidá 6,1 g kyseliny R-2-pyrrolidon-5-karboxylové a 75 ml methanolu. Teplota se zvýší na 50 °C. Takto získaná suspenze diastereomerních solí se při uvedené teplotě míchá po dobu jedné hodiny. Směs se potom ochladí na teplotu 0 °C a míchá při této teplotě po dobu jedné hodiny. Pevný podíl se odfiltruje za sání, promyje chladným methanolem a vysuší.

Výtěžek adiční soli: 7,49 g.

Uvedený krystalizační proces se opakuje dvakrát za použití 5 ml methanolu na 1 g získané soli v případě prvního opakování krystalizace a 10 ml methanolu na 1 g soli v případě druhého opakování krystalizace.

Výtěžek: 4,97 g.

Takto získaná sůl se míchá po dobu 15 minut se 100 ml vody, 25 ml dichlormethanu a 3,00 g hydrogenuhličitanu sodného. Po rozdělení obou vrstev se vodná vrstva dvakrát extrahuje vždy

15 ml dichlormethanu. Sloučené dichlormethanové vrstvy se potom odpaří k suchu. Takto získaný suchý pevný podíl se rozpustí ve 30 ml izopropanolu. K získanému roztoku se při okolní teplotě přidá 1,3 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po jednohodinovém míchání se pevný podíl odfiltruje za sání, promyje chladným izopropanolem a petroletherem (rozmezí teploty varu: 40 až 65 °C) a vysuší. Takto se získá dodatečné množství požadované sloučeniny činící 3,12 g (e.e. 95 %).

Teplota tání: 219 °C.

10 Stejným způsobem mohou být racemizovány a krystalizovány matečné louhy z příkladu II sloučené s adiční solí s kyselinou obohacenou nežádoucím enantiomerem (a to přímým štěpením nebo vzájemnou štěpicí technikou).

#### 15 Příklad IV

Pokus o štěpení R,S-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-/(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl/-4H-karbazol-4-onu (ondansetron)

20 0,50 g (R,S)-1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-/(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl/-4H-karbazol-4-onu a 0,22 g kyseliny R-2-pyrrolidon-5-karboxylové v 5 ml methanolu se zahřeje na teplotu 50 °C. Takto získaný čirý roztok se ochladí na teplotu 0 °C v průběhu 30 minut. Po jednohodinovém míchání při teplotě 0 °C se vyloučené krystaly odfiltrují za sání, promyjí chladným methanolem a vysuší.

25 Výtěžek: 0,02 g.

Podle výsledků analýzy provedené vysokotlakou kapalinovou chromatografií činí poměr enantiomerů R/S 1:1, což znamená, že nedošlo k žádnému obohacení. Tento pokus se opakuje ve stejném měřítku, přičemž se však namísto 5,0 ml methanolu použije 1,5 ml methanolu.

30 Výtěžek: 0,12 g,  
přičemž poměr R/S rovněž činí 1:1.

#### 35 Příklad V

##### Srovnávací příklady

40 Stejným způsobem, jaký byl popsán v příkladu 1, bylo zkoumáno oddělení cilansetronu z racemátu za použití určitého počtu komerčně dostupných opticky aktivních kyselin. Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce, přičemž z těchto výsledků je možné učinit pouze jediný závěr a sice ten, že požadované obohacení R-enantiomerem je možné dosáhnout pouze použitím kyseliny D-pyroglutamové (kyseliny R-2-pyrrolidon-5-karboxylové).

45

Tabulka

kyselina	96% ethanol	100% ethanol	100% methanol	voda
kyselina di-O,O'-p-toluy-l-D-vinná	↓, R = S	↓, R < S	↓, R < S	-
kyselina di-O,O'-p-toluy-l-L-vinná	-	-	↓, R > S	-
monohydrát kyseliny dibenzoyl-l-vinné	-	-	↓, R < S	-
kyselina L-vinná	↓, R = S	↓, R = S	-	-
kyselina L-jablečná	-	↓, R = S	-	-
monohydrát kyseliny D-kaft-10-sulfonové	x	↓, R = S	x	x
kyselina D-chinová	x	x	x	x
kyselina 2,3:4,6-di-O-izopropyliden-2-ketogulonová	x	x	x	x
kyselina L-mandlová	-	x	-	x
kyselina (R)-2-(4-hydroxyfenoxi)propionová	x	-	x	-
(-)-1,3,2-dioxafosforinan-5,5-dimethyl-2-hydroxy-4(fenyl)-2-oxid	x	x	x	x
kyselina R-2-pyrrolidon-5-karboxylová	↓, R >> S	↓, R >> S	↓, R >> S	-

5 V uvedené tabulce mají zde uvedené obecné symboly následující významy:

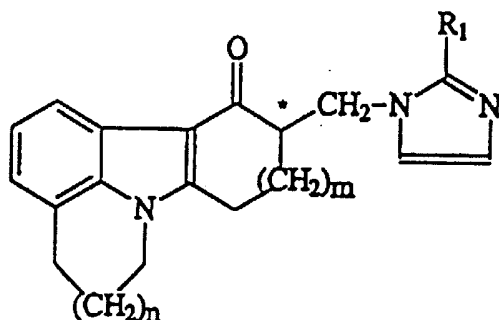
- : pokus nebyl proveden
- x: nedošlo ke srážení
- ↓: srážení
- 10 R=S: žádné obohacení
- R>S: R obohacený v krystalech, malá selektivita (e.e. max. 50%)
- R>>S: R obohacený v krystalech, dobrá selektivita (e.e. > 50%)
- R<S: R obohacený v matečném louhu, nízká selektivita.

15

## PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Způsob přípravy enantiomerně čistých imidazolylových sloučenin obecného vzorce I



I,

10 ve kterém n znamená 0 nebo 1, m znamená 1 nebo 2, R<sub>1</sub> znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a C\* znamená chirální centrum, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, při kterém se a) k roztoku racemické směsi výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I přidá karboxylová kyselina v opticky aktivní formě, načež se po první krystalizaci oddělí vykrytalizovaná adiční sůl uvedené směsi enantiomerů sloučeniny obecného vzorce I obohacená jedním enantiomerem od matečného louhu obohaceného druhým enantiomerem, přičemž b) v případě, že je vykrytalizovaná adiční sůl s kyselinou obohacena nežádoucím enantiomerem, potom se oddělí směs enantiomerů v matečném louhu od uvedené opticky aktivní karboxylové kyseliny a k roztoku získané směsi izomerů sloučeniny obecného vzorce I se následně přidá racemická směs uvedené karboxylové kyseliny a vykrytalizovaná adiční sůl s kyselinou uvedené směsi obohacená požadovaným enantiomerem se oddělí od matečného louhu, a c) produkt se případně rekrystalizuje až k dosažení požadované enantiomerní čistoty, načež se d) tato adiční sůl s kyselinou požadovaného enantiomeru převede na požadovanou enantiomerně čistou imidazolylovou sloučeninu obecného vzorce I nebo na její farmaceuticky přijatelnou sůl, **v y z n a ě n ý t í m**, že se jako karboxylová kyselina použije kyselina pyroglutamová.

2. Způsob podle nároku 1 přípravy enantiomerně čistých imidazolylových sloučenin obecného vzorce I, ve kterém n, m, R<sub>1</sub> a C\* mají významy uvedené v nároku 1, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí s kyselinami, při kterém se a) k roztoku racemické směsi výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I přidá opticky aktivní karboxylová kyselina, načež se vykrytalizovaná adiční sůl s kyselinou uvedené směsi obohacená požadovaným enantiomerem oddělí od matečného louhu, a b) produkt se případně rekrystalizuje až k dosažení požadované enantiomerní čistoty a c) a získaná adiční sůl s kyselinou se převede na požadovanou enantiomerně čistou imidazolylovou sloučeninu obecného vzorce I nebo na její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, **v y z n a ě n ý t í m**, že se jako opticky aktivní karboxylová kyselina použije kyselina D-pyroglutamová.

3. Způsob podle nároku 1 přípravy enantiomerně čistých imidazolylových sloučenin obecného vzorce I, ve kterém n, m, R a C\* mají významy uvedené v nároku 1, jakož i jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, při kterém se k roztoku racemické směsi výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I přidá karboxylová kyselina v opticky aktivní formě, načež se vykrytalizovaná adiční sůl s kyselinou uvedené směsi obohacená nežádoucím enantiomerem oddělí od matečného louhu a b) směs enantiomerů v matečném louhu se oddělí od uvedené opticky aktivní karboxylové kyseliny, přidá se k ní racemická směs uvedené karboxylové kyseliny a oddělí se vykrytalizovaná adiční sůl s kyselinou uvedené směsi enantiomerů sloučení-

- ny obecného vzorce I obohacená požadovaným enantiomerem od matečného louhu, načez se c) produkt případně rekrystalizuje k dosažení požadované enantiomerní čistoty a d) získaná adiční sůl s kyselinou požadovaného enantiomeru se převede na požadovanou enantiomerně čistou imidazolylovou sloučeninu obecného vzorce I nebo na její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, **v y z n a č e n ý t í m**, že se jako karboxylová kyselina použije kyselina pyroglutamová a jako opticky aktivní forma se použije L-forma uvedené karboxylové kyseliny.
- 5
4. Způsob podle nároků 1 až 3, **v y z n a č e n ý t í m**, že se použije odpovídající výchozí látka pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém n znamená 1, m znamená 1, R<sub>1</sub> znamená methylovou skupinu a uhlíkový atom C\* má konfiguraci R.
- 10
5. Způsob podle nároků 1 až 4, **v y z n a č e n ý t í m**, že kyselina pyroglutamová v opticky aktivní formě se přidá v množství mezi 0,2 a 1,5 ekvivalentu, vztaženo na výchozí racemickou směs.
- 15
6. Způsob podle některého z předcházejících nároků, **v y z n a č e n ý t í m**, že první krystalizace se provádí v alkoholickém rozpouštědle.
- 20
7. Způsob podle nároku 6, **v y z n a č e n ý t í m**, že krystalizace se provádí v methanolu nebo ethanolu.
- 25
8. Způsob podle některého z nároků 1 až 7, **v y z n a č e n ý t í m**, že se matečný lough nebo sloučené matečné louhy zbývající po oddělení vykrytalizované adiční soli s kyselinou podrobí dodatečnému zpracování zahrnujícímu postupně i) štěpení rozpuštěné adiční soli s kyselinou za vzniku roztoku směsi enantiomerů imidazolylové sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, přičemž tato směs je ochuzena požadovaným enantiomerem, a potom ii) převedení uvedeného roztoku na racemickou směs působením báze.
- 30
9. Způsob podle nároku 8, **v y z n a č e n ý t í m**, že se při racemizaci použije anorganická báze, jakou je výhodně hydroxid alkalického kovu.
- 35
10. Způsob podle nároků 1 až 9, **v y z n a č e n ý t í m**, že se použije odpovídající výchozí látka pro přípravu sloučeniny obecného vzorce I ve formě hydrochlorid-monohydrátu.
- 40
11. Imidazolylová sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém n, m, R<sub>1</sub> a C\* mají významy uvedené v nároku 4, ve formě hydrochlorid-monohydrátu.

---

Konec dokumentu

---