HU 000022662 0 B 1

(19) HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: 226 620 (13) B1

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 96 02778
(22) A bejelentés napja: 1996. 10. 09.

(51) Int. Cl.: C07D 471/06 (2006.01)

(40) A közzététel napja: 1997. 05. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítőben: 2009. 04. 28.

(30) Elsőbbségi adatok:
95202765.4 1995. 10. 13. EP

(72) Feltalálók:
Verbeek, Jan-Maarten, Weesp (NL);
van der Meij, Paulus Franciscus Cornelis, Weesp (NL)

(73) Jogosult:
Duphar International Research B. V., Weesp (NL)

(74) Képviselő:
S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Eljárás tiszta enantiomer imidazolilszármazékok előállítására és ezek savaddíciós sói**

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű enantiomertisztaságú imidazolilszármazékok és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására, valamint a savaddíciós sók, amely általános képletben

n értéke 0 vagy 1,
m értéke 1 vagy 2,
R_1 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport és
C* jelentése királis centrum –,
oly módon, hogy

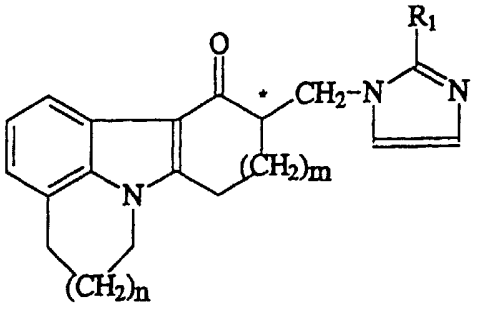
i) optikailag aktív karbonsavat adnak az (I) általános képletű vegyület racém keverékének oldatához, majd az (I) általános képletű vegyület enantiomerjei keverékéből kapott kristályos savaddíciós sót – amelyben az egyik enantiomer feldúsult – elválasztják a másik izomert nagyobb mennyiségben tartalmazó anyalúgtól;

ii) ha a kristályos savaddíciós sóban a nem kívánt enantiomer dúsult fel, az anyalúgban jelen levő enantiomerkeveréket elkülönítik az optikailag aktív karbonsavtól, majd a karbonsav racém keverékét hozzáadják az (I) általános képletű izomerek kapott keverékét tartalmazó oldathoz, és a keresett izomert nagyobb mennyiségben tartalmazó kristályos savaddíciós só keveréket elkülönítik az anyalúgtól;

iii) adott esetben a terméket a kívánt enantiomertisztaság eléréséig átkristályosítják; és

iv) a keresett enantiomer ezen savaddíciós sóját az (I) általános képletű enantiomertisztaságú keresett imidazolilszármazékká vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sójává alakítják,

azzal jellemezve, hogy karbonsavként piroglutaminsavat alkalmaznak.



(I)

HU 226 620 B1

A találmány tárgya eljárás enantiomertisztaságú imidazolilszármazékok és ezek savaddíciós sóinak előállítására, valamint a savaddíciós sók.

Az EP–B–0297651 számú és az EP–A–0601345 számú irat ismerteti a 4,5,6,8,9,10-hexahidro-10-/(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil/-11H-pirido/3,2,1-jk/karbazol-11-ont. Az elsőként megnevezett közleményben a vegyületek általános osztályát, ideértve az előbbi imidazolilszármazékot és homológ vegyületeket, ezek előállítását és 5-HT antagonistaként való alkalmazását írják le. A második közleményben néhány ilyen típusú vegyület egyes betegségek kezelésére való alkalmazását tárgyalják.

A humán- és az állatgyógyászatban alkalmazott különböző biológiailag aktív anyagok molekulaszerkezetében egy királis centrum fordul elő, aminek következtében optikai izoméria lép fel. A szakember számára általánosan ismert, hogy gyakran csak az izomerek egyike rendelkezik a keresett optimális biológiai aktivitással. A másik optikai antipód jelenléte egy készítményben vagy hatóanyagban bizonyos mellékhatásokat válthat ki vagy erősíthet, amelyek terhelik a befogadót, azaz az emberi vagy állati testet. Egyre általánosabb az az igény, hogy a biológiailag aktív anyagot lényegében tiszta enantiomer alakjában vigyük be, amely specifikusan a keresett biológiai hatást fejti ki. A racemátok enentiomerekre való rezolválása ezért gyakran fontos lépést jelent a farmakológiailag aktív anyagok előállítási folyamatában.

Azt találtuk, hogy az előbbi imidazolilszármazék (amely a cilaszetron generikus néven is ismert) R-(–)-enantiomerje különösen hasznos az EP–A–0601345-ben említett indikációs területen. Kívánatos tehát, hogy rendelkezésre álljon egy módszer az R-enantiomernek a racemátból való elkülönítésére.

Lényegében három módszer ismeretes racemátok enantiomerekre való szétválasztására. Ezek közül az első, nevezetesen a rezolválás – amely a fizikai tulajdonságok, például a kristályszerkezet különbségein alapul – csak esetenként alkalmazható.

Egy újabb rezolválási módszer szerint enzimeket alkalmaznak a racemátban jelen levő egyik enantiomer átalakítására, majd a módosított alakot elválasztják a nem módosított enantiomertől.

A harmadik és messze legáltalánosabban alkalmazott rezolválási módszer szerint reakciót hajtanak végre egy – a kereskedelemben hozzáférhető – optikailag aktív reagenssel olyan diasztereomerek előállítására, amelyek fizikai tulajdonságaik tekintetében különböznek. Az ily módon kapott diasztereomerek például kristályosítással szétválaszthatók, majd kémiai utókezeléssel a keresett enantiomer izolálható.

A szakember számára általánosan ismert, hogy az enantiomerek diasztereomerek előállításával történő rezolválása nagyon bonyolult feladat. Még tapasztalt kutatók is úgy találhatják, hogy bizonyos vegyületek kémiailag nem rezolválhatók számos rezolválószer és reakciókörülmény egyik kombinációjával sem. Általános szabály, hogy az enantiomerek szétválasztása területén célszerű a vizsgálatokat olyan reagensek és körülmények felhasználásával kezdeni, amelyeket a múltban hasonló vegyületek rezolválásához hasznosnak találtak. Az előbbi imidazolilszármazékok racemátjainak rezolválásához általánosan kitüntetett módszer egy optikailag aktív savval végzett reagáltatás, amely után a kapott diasztereomerek – előnyösen kristályosítással – elkülöníthetők. Az EP–B–0297651 a (+)-di-O-O'-p-toluil-D-borkősav alkalmazását írja le. Nyilvánvaló, hogy ez az optikailag aktív karbonsav a választandó reagens, mivel ezt a savat alkalmazták egy kémiailag közeli rokon imidazolilvegyület, az 1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-/(2-1H-imidazol-1-il)-metil/-4H-karbazol-4-on vagy ondanszetron rezolválásához is (lásd például: NL–B–190373, XX. példa). Az előbbi körülmény figyelemre méltó, mivel ismert az a tény, hogy a (+)-di-O-O'-p-toluil-D-borkősavval végzett rezolválás különböző hátrányokkal jár, amilyen a nagy hígítás és egy kevésbé elfogadható oldószerrendszer (DMF-víz) alkalmazása. Egy ilyen híg oldat gazdaságossági szempontból nem előnyös, vagy éppen meg sem valósítható. A DMF oldószert ezenkívül jól ismert hátrányok jellemzik, amilyen a magas forráspont és a jelentős toxicitás (feltehetően rákkeltő hatás).

Az előbb említett optikailag aktív (+)-di-O-O'-p-toluil-D-borkősav mellett a kereskedelemben számos királis dikarbonsav vagy királis monokarbonsav hozzáférhető, amilyenek például a következők:
dibenzoil-L-borkősav; L-borkősav; L-almasav; D-kámfor-10-szulfonsav; D-kínasav; 2,3:4,6-di-O-izopropilidén-2-keto-L-gulonsav; L-mandulasav; R-2-/4-hidroxifenoxi/-propionsav és a
(–)-1,3,2-dioxa-foszforinán-5,5-dimetil-2-hidroxi-4-fenil-2-oxid.

Mint azonban a példákból ki fog tűnni, ezek a savak vagy nem eredményezik az enantiomerek egyikével képezett savaddíciós só kicsapódását, vagy nem vezetnek az enantiomerek valamelyikének a csapadékban való feldúsításához.

A találmány szerinti feladat egy gazdaságosan alkalmazható eljárás kidolgozása enantiomertisztaságú imidazolilszármazékok előállítására, amely kielégíti a következő igényeket: (a) hígításmentes reakciókörülmények és elfogadható oldószer alkalmazhatósága; (b) a viszonylag drága királis sav könnyű reciklizálhatósága.

Ez a célkitűzés kielégíthető egy olyan eljárás segítségével – (I) általános képletű enantiomertisztaságú imidazolilszármazékok és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására, amely általános képletben
n értéke 0 vagy 1,
m értéke 1 vagy 2,
R_1 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport és
C* jelentése királis centrum –,
amelynek során

i) optikailag aktív karbonsavat adunk az (I) általános képletű vegyület racém keverékének oldatához, majd az (I) általános képletű vegyület enantiomerjei keverékéből kapott kristályos savaddíciós sót – amelyben az egyik enantiomer feldúsult – elválasztjuk a másik izomert nagyobb mennyiségben tartalmazó anyalúgtól;

ii) ha a kristályos savaddíciós sóban a nem kívánt enantiomer dúsult fel, az anyalúgban jelen levő enantiomerkeveréket elkülönítjük az optikailag aktív karbonsavtól, majd a karbonsav racém keverékét hozzáadjuk az (I) általános képletű izomerek kapott keverékét tartalmazó oldathoz, és a keresett izomert nagyobb mennyiségben tartalmazó kristályos savaddíciós só keveréket elkülönítjük az anyalúgtól;

iii) adott esetben a terméket a kívánt enantiomertisztaság eléréséig átkristályosítjuk; és

iv) a keresett enantiomer ezen savaddíciós sóját az (I) általános képletű enantiomertisztaságú keresett imidazolilszármazékká vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sójává alakítjuk,

azzal jellemezve, hogy karbonsavként piroglutaminsavat alkalmazunk.

Ha a kapott savaddíciós só a keresett izomerben feldúsult, elkülöníthető, és miután – további kezelés hatására – elérte a kívánt enantiomertisztaságot, átalakítható a keresett, enantiomertisztaságú imidazolilszármazékká vagy ennek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sójává. Egyszerűség kedvéért előnyben részesítjük a keresett enantiomer közvetlen kristályosítását.

Ha az optikailag aktív piroglutaminsav hozzáadásakor képződött savaddíciós só a nem kívánt izomert tartalmazza nagyobb mennyiségben, a kölcsönös rezolválási megközelítést (E. L. Eliel et al., Stereochemistry of Organic Compounds, J. Wiley & Sons, Inc., New York, 1994) alkalmazzuk. Ennek értelmében az első rezolválási lépés után – amely a nem kívánt enantiomerben feldúsult savaddíciós sót eredményezi – az optikailag aktív piroglutaminsavat az anyalúgból kinyert száraz anyagból eltávolítjuk, például diklór-metán/víz rendszerrel végzett oldószeres extrakcióval. Ezt követően hajtjuk végre a második lépést úgy, hogy racém piroglutaminsavat adunk a kapott (I) izomerek keverékét tartalmazó oldathoz: ez a keresett enantiomer savaddíciós sójának kikristályosodásához vezet.

Annak a megállapításnak az ismeretében (lásd a példákat), hogy a kémiailag közeli rokon imidazolilszármazék, az ondanszetron optikailag aktív piroglutaminsav alkalmazásával nem rezolválható optikai antipódjaira, meglepő, hogy az előbbi (I) általános képletű keresett enantiomer olyan könnyen előállítható optikailag aktív alakban piroglutaminsav alkalmazásával – amelyet adott esetben racém piroglutaminsav hozzáadása követ – az előbbiekben meghatározott körülmények között. Az sem volt továbbá várható, hogy a piroglutaminsav ilyen előnyösen befolyásolja az (I) általános képletű imidazolilszármazék racemátjának rezolválását, tekintettel arra, hogy számos más rezolválószerrel rossz eredményeket kaptunk.

A találmány szerinti enantiomertisztaságú imidazolilszármazék fogalmát úgy kell értelmezni, hogy az 90% fölötti enantiomerfeleslegben (e.e.) tartalmaz optikailag aktív vegyületeket. A keresett enantiomertisztaságú imidazolilszármazék kapott kristályos savaddíciós sója a szakterületen jól ismert sóelbontási módszerekkel a tiszta enantiomerré alakítható át. Általában a bázis hatására végbemenő bomlást alkalmazzuk, amelynek eredményeként a keresett szabad, enantiomertisztaságú imidazolilbázis képződik. Kívánt esetben ez az imidazolilbázis gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítható át savval – amilyen például a HCl, maleinsav és más megfelelő savak, lásd az EPA 601345-ben leírtakat – végzett kezeléssel.

A találmány tárgya közelebbről eljárás a cilanszetron, azaz az (I) általános képlet körébe tartozó, enantiomertisztaságú imidazolilszármazék előállítására, amelyben m és n jelentése 1, R_1 metilcsoport és a C* atom R-konfigurációjú. A kristályosítási eljárást, azaz a keresett enantiomer – vagy legalább a keresett enantiomerben feldúsult racemát – kristályos savaddíciós sójának elkülönítését előnyösen alkoholos oldószerben végezzük. A kristályosítási eljáráshoz használt alkoholos oldószerekre megfelelő példa a metanol és az etanol. A találmány szerinti eljárásban a cilanszetron rezolválásához felhasznált optikailag aktív savat – azaz a direkt megközelítés esetében a D-piroglutaminsavat (R-2-pirrolidon-5-karbonsavat), illetve a kölcsönös rezolválási megközelítés esetében az L-piroglutaminsavat (S-2-pirrolidon-5-karbonsavat) – előnyösen a kiindulási racém keverékre számítva körülbelül 0,2–1,5 egyenértéknyi mennyiségben adagoljuk.

Az oldószertérfogat/a rezolválandó keverékben levő enantiomermennyiség arány viszonylag tág tartományban változhat. A direkt megközelítés esetében az oldószermennyiség/enantiomermennyiség arány jellegzetesen körülbelül 3:1–15:1, amikor is az arányt „oldószertérfogat/az oldószerben jelen levő enantiomertömeg" alakban fejezzük ki. Az arány előnyösen körülbelül 5:1–körülbelül 10:1. Egy kitüntetett megvalósítási mód esetében az oldószertérfogat/enantiomertömeg arány körülbelül 7:1. A kölcsönös rezolválási megközelítés esetében az oldószermennyiség/enantiomermennyiség arány az első lépésben általában körülbelül 3:1–15:1 és a második lépésben 5:1–15:1. Az első lépésben az arány előnyösen körülbelül 5:1–körülbelül 10:1 és a második lépésben 7:1–12:1. Egy kitüntetett megvalósítási mód esetében az oldószertérfogat/enantiomertömeg arány az első lépésben körülbelül 7:1 és a második lépésben 10:1.

Az enantiomereket tartalmazó oldat úgy állítható elő, hogy az enantiomerkeveréket feloldjuk az oldószerben. Az oldás jellemző módon körülbelül 25 °C–körülbelül 80 °C hőmérsékleten hajtható végre, de általában körülbelül 50 °C–körülbelül 60 °C hőmérsékleten végezzük el. A kristályosítás jellemző módon körülbelül –20 °C–körülbelül +20 °C hőmérsékleten hajtható végre, de általában körülbelül –10 °C–körülbelül 0 °C hőmérsékleten végezzük el.

Továbbra sem kielégítő azonban, hogy a keresett enantiomer kitermelése – a kiindulási racemátra számítva – elméletileg 50% alatti. A találmány egy további jellemzőjeként azt találtuk, hogy a kristályosítási eljárás után visszamaradó anyalúg vagy egyesített anyalúgok utókezelésnek vethetők alá – amely tartalmaz egy racemizálási lépést –, és így lehetővé válik, hogy a keresett enantiomer kitermelése 50% fölé emelkedjék az előbbiekben leírt kristályosítási eljárást követően.

A találmány tárgya tehát egy, az előbbiekben meghatározott olyan eljárás, amelyre jellemző, hogy a kristályosított savaddíciós só elkülönítése után visszamaradó anyalúgot vagy egyesített anyalúgokat utókezelésnek vetjük alá, amelynek során

(i) elbontjuk az oldott savaddíciós sót az előbbiekben meghatározott (I) általános képletű imidazolilszármazék enantiomerkeveréke oldatának előállítására, amely keverék a keresett enantiomert csökkentett mennyiségben tartalmazza, és

(ii) ezt az oldatot bázis segítségével racém keverékké alakítjuk.

A kölcsönös rezolválási megközelítés esetében a nem kívánt enantiomerben feldúsult savaddíciós só adott esetben hozzáadható az (egyesített) anyalúg(ok)hoz. A racemizáláshoz előnyösen egy szervetlen bázist, például egy alkálifém-hidroxidot alkalmazunk.

Az előbbiekben leírt racemizálás után a kinyert racemátot ismét alávethetjük az előbbi kristályosítási eljárásnak – optikailag aktív piroglutaminsav alkalmazásával –, majd adott esetben racém piroglutaminsavat adagolhatunk, további mennyiségű enantiomertisztaságú imidazolilszármazék előállítására. Kívánt esetben az ebből az utóbbi kristályosítási eljárásból származó (egyesített) anyalúg(ok) újra racemizálható(k) stb. Ily módon eljárva jelentősen növelhető a keresett izomert tartalmazó anyag összmennyisége.

Egy műszaki és gazdaságossági szempontból vonzó megvalósítási mód esetében a kinyert racemát hozzáadható a következő sarzs kiindulási anyagát képező racemáthoz, és így a teljes reakciófolyamatban nem vész el anyag.

Az (I) általános képletű enantiomertisztaságú imidazolilszármazék – közelebbről a cilanszetron – D-piroglutaminsavval képezett savaddíciós sója új. A találmány tárgyát képezi tehát ez a savaddíciós só is, amely az előbbiekben leírt kristályosítási eljárással állítható elő.

A találmányt részletesebben a következő konkrét példák segítségével mutatjuk be.

I. példa

Az (R)-(–)-4,5,6,8,9,10-hexahidro-10-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-11H-piridо[3,2,1-jk]karbazol-11-on-hidroklorid-monohidrát (cilanszteron) előállítása közvetlen rezolválással

25,00 g (R,S)-4,5,6,8,9,10-hexahidro-10-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-11H-piridо[3,2,1-jk]karbazol-11-ont és 10,11 g R-2-pirrolidon-5-karbonsavat (D-piroglutaminsavat) 175 ml metanolban oldunk, és az oldatot 50 °C-ra melegítjük. A diasztereomer sók így képezett szuszpenzióját 1 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük.

A keveréket 0 °C-ra hűtjük, és 1 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. A szilárd anyagot leszívatjuk, hideg metanollal mossuk és szárítjuk. Kitermelés: 25,91 g.

Ezt a kristályosítási eljárást kétszer megismételjük úgy, hogy az első ismétlés során 1 g kapott sóra számítva 5 ml metanolt, míg a második ismétléshez 1 g sóra számítva 10 ml metanolt veszünk. Kitermelés 11,91 g. A három kristályosítás során kapott anyalúgokat egyesítjük és további anyagmennyiség kinyeréséhez használjuk fel.

10,00 g kapott sót 200 ml víz, 50 ml diklór-metán és 6,00 g nátrium-hidrogén-karbonát elegyében 15 percen át keverünk. A két réteg elkülönítése után a vizes réteget 2×25 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános rétegeket szárazra pároljuk.

Az így kapott száraz anyagot 60 ml izopropanolban oldjuk. Ehhez az oldathoz szobahőmérsékleten 2,5 g cc. sósavat adunk. 1 órán át végzett keverés után a képződött szilárd anyagot leszívatjuk, 40:65 hideg izopropanol:petroléter eleggyel mossuk és szárítjuk. A cím szerinti vegyület kitermelése 7,93 g (e.e. 94%). Olvadáspont: 219 °C. $[\alpha]_D^{25}$=–6,9 (c=1,8; metanol).

II. példa

Az (R)-(–)-4,5,6,8,9,10-hexahidro-10-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-11H-piridо[3,2,1-jk]karbazol-11-on-hidroklorid-monohidrát (cilanszteron) előállítása kölcsönös rezolválással

25,00 g (R,S)-4,5,6,8,9,10-hexahidro-10-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-piridо[3,2,1-jk]karbazol-11-ont és 10,11 g S-2-pirrolidon-5-karbonsavat (L-piroglutaminsavat) 175 ml metanolban oldunk, és az oldatot 50 °C-ra melegítjük. A diasztereomer sók így képezett szuszpenzióját 1 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük.

A keveréket 0 °C-ra hűtjük, és 1 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. A szilárd anyagot leszívatjuk, hideg metanollal mossuk és szárítjuk. Kitermelés: 18,5 g.

Az anyalúgból desztilláljuk a metanolt. A maradékot 15 percen át 200 ml víz, 50 ml diklór-metán és 6,00 g nátrium-hidrogén-karbonát elegyében keverjük. A két réteg elkülönítése után a vizes réteget 25 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános rétegeket szárazra pároljuk. Az így kapott száraz anyagot (11,50 g) és 4,75 g R,S-pirrolidon-5-karbonsavat (D,L-piroglutaminsavat) visszafolyatásig való melegítéssel 115 ml metanolban oldunk. Az oldatot szobahőmérsékletre hűtjük, és 1 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. A szilárd anyagot leszívatjuk, hideg metanollal mossuk és szárítjuk. Kitermelés: 6,00 g (e.e. 97%).

5,00 g kapott sót 100 ml víz, 25 ml diklór-metán és 3,00 g nátrium-hidrogén-karbonát elegyében 15 percen át keverünk. A két réteg elkülönítése után a vizes réteget 2×12,5 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános rétegeket szárazra pároljuk.

Az így kapott száraz anyagot 30 ml izopropanolban oldjuk. Ehhez az oldathoz szobahőmérsékleten 1,25 g cc. sósavat adunk. 1 órán át végzett keverés után a képződött szilárd anyagot leszívatjuk, 40:65 hideg izopropanol:petroléter eleggyel mossuk és szárítjuk. A cím szerinti vegyület kitermelése 3,95 g (e.e. 98%). Olvadáspont: 219 °C.

III. példa

Az egyesített anyalúgok racemizálása (R,S)-(–)-4,5,6,8,9,10-hexahidro-10-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-11H-pirido[3,2,1-jk]karbazol-11-on keletkezése közben és az R-enantiomer egy második frakciójának kinyerése közvetlen rezolválással

Az I. példa szerinti egyesített anyalúgokból desztillálással eltávolítjuk a metanolt. A maradékot 250 ml víz, 100 ml diklór-metán és 10,00 g nátrium-hidrogén-karbonát elegyében 15 percen át keverjük.

A két réteg elkülönítése után a vizes réteget 50 ml diklór-metánnal extraháljuk.

Az egyesített diklór-metános rétegeket szárazra pároljuk. Az így kapott száraz anyagot 90 ml metanol és 20 ml víz elegyében oldjuk. A racemizáláshoz 2,0 g kálium-hidroxidot – 5 ml vízben oldva – adagolunk. 30 percen át való keverés után a reakcióelegyet 2 N sósavval semlegesítjük.

Ehhez az oldathoz 500 ml vizet adunk. A metanolos/vizes réteget 1×100 ml és 2×50 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános rétegeket szárazra pároljuk.

Az így kapott száraz anyaghoz 6,1 g R-2-pirrolidon-5-karbonsavat és 75 ml metanolt adunk. A hőmérsékletet 50 °C-ra emeljük. A diasztereomer sók így kapott szuszpenzióját 1 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük. A keveréket 0 °C-ra hűtjük, és 1 órán át ezen a hőmérsékleten keverjük.

A szilárd anyagot leszívatjuk, hideg metanollal mossuk és szárítjuk. A savaddíciós só kitermelése: 7,49 g.

Ezt a kristályosítási eljárást kétszer megismételjük úgy, hogy az első ismétlés során 1 g kapott sóra számítva 5 ml metanolt, míg a második ismétléshez 1 g sóra számítva 10 ml metanolt veszünk. Kitermelés: 4,97 g. Az így kapott sót 100 ml víz, 25 ml diklór-metán és 3,00 g nátrium-hidrogén-karbonát elegyében 15 percen át keverjük. A két réteg szétválasztása után a vizes réteget 2×15 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített diklór-metános rétegeket szárazra pároljuk.

Az így kapott száraz anyagot 30 ml izopropanolban oldjuk. Ehhez az oldathoz szobahőmérsékleten 1,5 ml cc. sósavat adunk. 1 órán át végzett keverés után a képződött szilárd anyagot leszívatjuk, 40:65 hideg izopropanol:petroléter eleggyel mossuk és szárítjuk.

A cím szerinti vegyület további kinyert mennyisége 3,12 g (e.e. 95%). Olvadáspont: 219 °C.

A II. példa szerinti anyalúgok hasonló módon, a nem kívánt enantiomerben feldúsult savaddíciós sóval reagáltatva racemizálhatók és kristályosíthatók (a direkt közelítéssel vagy a kölcsönös rezolválási megközelítéssel).

IV. példa

Kísérlet az R,S-1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-on (ondanszetron) rezolválására

0,50 g (R,S)-1,2,3,9-tetrahidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-karbazol-4-ont és 0,22 g R-2-pirrolidon-5-karbonsavat 5,0 ml metanolban 50 °C-ra melegítünk. Az így kapott tiszta oldatot 30 perc alatt 0 °C-ra hűtjük le. 1 órán át 0 °C-on végzett keverés után a képződött kristályokat leszívatjuk, hideg metanollal mossuk és szárítjuk. Kitermelés: 0,02 g. A HPLC szerint az R/S arány 1:1. Ez azt jelenti, hogy nem következett be dúsulás. Ezt a kísérletet ugyanebben a léptékben megismételjük, azzal a különbséggel, hogy 5,0 ml metanol helyett 1,5 ml-t veszünk. Kitermelés: 0,12 g. Az R/S arány ugyancsak 1:1.

V. példa: Összehasonlító kísérletek

Az I. példában leírt módon számos, a kereskedelemben hozzáférhető optikailag aktív sav alkalmazásával vizsgáljuk a cilanszetronnak a racemátból való elkülönítését. A kapott eredményeket a következő táblázatban foglaljuk össze. Ezekből az eredményekből az alábbi következtetés vonható le.

Az R-enantiomer kívánt feldúsulása csak D-piroglutaminsav (R-2-pirrolidon-5-karbonsav) alkalmazása esetén érhető el.

Sav	96% etanol	100% etanol	100% metanol	Víz
Di-O,O'-p-toluil-D-borkősav	↓, R=S	↓, R<S	↓, R<S	–
Di-O,O'-toluil-L-borkősav	–	–	↓, R>S	–
Dibenzoil-borkősav-monohidrát	–	–	↓, R<S	–
L-Borkősav	↓, R=S	↓, R=S	–	–
L-Almasav	–	↓, R=S	–	–
D-Kámfor-10-szulfonsav-monohidrát	X	↓, R=S	X	X
D-Kinasav	X	X	X	X
2,3:4,6-Di-O-izopropilidén-2-keto-L-gulonsav	X	X	X	X
L-Mandulasav	–	X	–	X
(R)-2-(4-Hidroxi-fenoxi)-propionsav	X	–	X	–
(–)-1,3,2-Dioxafoszforinán-5,5-dimetil-2-hidroxi-4-(fenil)-2-oxid	X	X	X	X
R-2-Pirrolidon-5-karbonsav	↓, R>>S	↓, R>>S	↓, R>>S	–

–: nem végeztünk kísérletet
X: nincs csapadék
↓: csapadék
R=S: nincs dúsulás
R>S: R dúsulás a kristályban; alacsony szelektivitás (e.e. max. 50%)
R>>S: R dúsulás a kristályban; jó szelektivitás (e.e. 50% fölött)
R<S: R dúsulás az anyalúgban; alacsony szelektivitás

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű enantiomertisztaságú imidazolilszármazékok és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására, amely általános képletben

n értéke 0 vagy 1,

m értéke 1 vagy 2,

R_1 jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport és

C* jelentése királis centrum –,

oly módon, hogy

i) optikailag aktív karbonsavat adunk az (I) általános képletű vegyület racém keverékének oldatához, majd az (I) általános képletű vegyület enantiomerjei keverékéből kapott kristályos savaddíciós sót – amelyben az egyik enantiomer feldúsult – elválasztjuk a másik izomert nagyobb mennyiségben tartalmazó anyalúgtól;

ii) ha a kristályos savaddíciós sóban a nem kívánt enantiomer dúsult fel, az anyalúgban jelen levő enantiomerkeveréket elkülönítjük az optikailag aktív karbonsavtól, majd a karbonsav racém keverékét hozzáadjuk az (I) általános képletű izomerek kapott keverékét tartalmazó oldathoz, és a keresett izomert nagyobb mennyiségben tartalmazó kristályos savaddíciós só keveréket elkülönítjük az anyalúgtól;

iii) adott esetben a terméket a kívánt enantiomertisztaság eléréséig átkristályosítjuk; és

iv) a keresett enantiomer ezen savaddíciós sóját az (I) általános képletű enantiomertisztaságú keresett imidazolilszármazékká vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sójává alakítjuk,

azzal jellemezve, hogy karbonsavként piroglutaminsavat alkalmazunk, és kívánt esetben

a kristályos savaddíciós só elkülönítése után visszamaradó anyalúgot vagy egyesített anyalúgokat utókezelésnek vetjük alá, amelynek során

(i) az oldott savaddíciós sót elbontjuk, az előbbiekben meghatározott (I) általános képletű imidazolilszármazék enantiomerjei keverékének oldata előállítására, és ezt a keveréket a keresett enantiomerré alakítjuk, majd (ii) az oldatot bázis alkalmazásával racém keverékké alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű enantiomertisztaságú imidazolilszármazékok és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására, amely általános képletben n, m, R_1 és C* jelentése az 1. igénypontban megadott, amelynek során

i) optikailag aktív karbonsavat adunk az (I) általános képletű vegyület racém keverékének oldatához, majd az (I) általános képletű vegyület enantiomerjei keverékéből kapott kristályos savaddíciós sót – amelyben az egyik enantiomer feldúsult – elválasztjuk az anyalúgtól;

ii) adott esetben a terméket a kívánt enantiomertisztaság eléréséig átkristályosítjuk; és

iii) a kapott savaddíciós sót az (I) általános képletű enantiomertisztaságú keresett imidazolilszármazékká vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sójává alakítjuk,

azzal jellemezve, hogy optikailag aktív karbonsavként D-piroglutaminsavat alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás (I) általános képletű enantiomertisztaságú imidazolilszármazékok és gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóik előállítására, amely általános képletben n, m, R_1 és C* jelentése az 1. igénypontban megadott, amelynek során

i) optikailag aktív karbonsavat adunk az (I) általános képletű vegyület racém keverékének oldatához, majd a keverékből kapott kristályos savaddíciós sót – amelyben az egyik enantiomer feldúsult – elválasztjuk az anyalúgtól;

ii) az anyalúgban jelen levő enantiomerkeveréket elkülönítjük az optikailag aktív karbonsavtól, majd a karbonsav racém keverékét hozzáadjuk, az (I) általános képletű vegyület enantiomerjei keverékének kristályos savaddíciós sóját – amely a keresett izomert nagyobb mennyiségben tartalmazza – elkülönítjük az anyalúgtól;

iii) adott esetben a terméket a kívánt enantiomertisztaság eléréséig átkristályosítjuk; és

iv) a keresett enantiomer savaddíciós sóját az (I) általános képletű enantiomertisztaságú keresett imidazolilszármazékká vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sójává alakítjuk,

azzal jellemezve, hogy karbonsavként piroglutaminsavat és optikailag aktív alakként e karbonsav L-alakját alkalmazzuk.

4. Az 1–3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű származék előállítására, amelyben

n értéke 1,

m értéke 1,

R_1 jelentése metilcsoport és

a C* atom R-konfigurációjú,

azzal jellemezve, hogy a kiindulási anyagokat megfelelően választjuk meg.

5. Az 1–4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy az optikailag aktív piroglutaminsavat a kiindulási racém keverékre számítva 0,2–1,5 egyenértéknyi mennyiségben adagoljuk.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a kristályosítást alkoholos oldószerben végezzük.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a kristályosítást metanolban vagy etanolban végezzük.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy a racemizáláshoz egy szervetlen bázist, előnyösen egy alkálifém-hidroxidot alkalmazunk.

9. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű enantiomertisztaságú imidazolilszármazékok – amely általános képletben n, m, R_1 és C* jelentése az 1. igénypontban megadott – D-piroglutaminsavval képezett savaddíciós sói.

10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű enantiomertisztaságú imidazolilszármazék – amelyben n, m, R_1 és C* jelentése a 4. igénypontban megadott – D-piroglutaminsavval képezett savaddíciós sója.

11. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű enantiomertisztaságú imidazolilszármazékok – amely

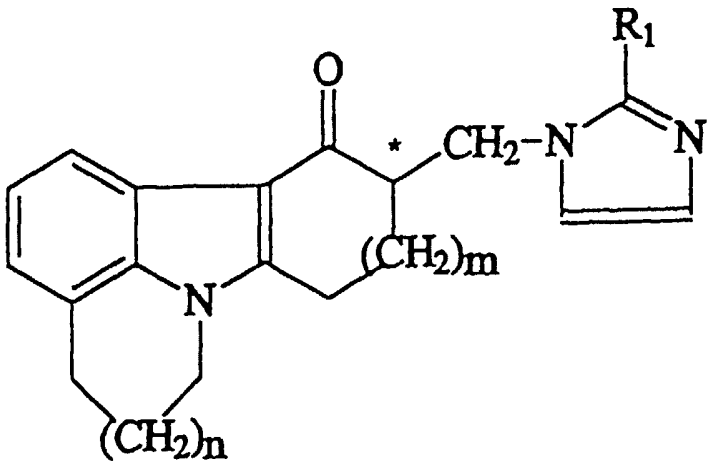
általános képletben n, m, R_1 és C* jelentése az 1. igénypontban megadott – L-piroglutaminsavval képezett savaddíciós sói.

12. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű enantiomertisztaságú imidazolilszármazék – amelyben n, m, R_1 és C* jelentése a 4. igénypontban megadott – L-piroglutaminsavval képezett savaddíciós sója.

13. Az 1–8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve,* hogy az (I) általános képletű vegyületet – amelyben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – hidroklorid-monohidrát alakban különítjük el.

14. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület – amelyben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – hidroklorid-monohidrátja.

15. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület – amelyben a helyettesítők jelentése a 4. igénypontban megadott – hidroklorid-monohidrátja.



(I)

Kiadja a Magyar Szabadalmi Hivatal, Budapest
Felelős vezető: Törőcsik Zsuzsanna
Windor Bt., Budapest