



HU000230282B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **230 282**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

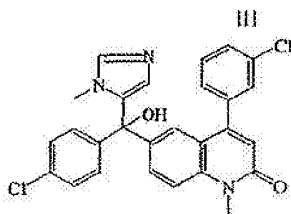
(21) A bejelentés ügyszáma: **P 03 03443**(22) A bejelentés napja: **2002. 03. 05.**(40) A közzététel napja: **2004. 01. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2015. 12. 28.**(51) Int. Cl.: **C07D 403/06** (2006.01)(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:
PCT/EP 02/02459(87) A nemzetközi közzétételi szám:
WO 02072574

(30) Elsőbbségi adatok: 01200928.8 2001. 03. 12. EP	(73) Jogosult(ak): Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse (BE)
(72) Feltaláló(k): Filliers, Walter Ferdinand Maria, Beerse (BE) Broeckx, Rudy Laurent Maria, Beerse (BE) Leurs, Stefan Marcel Herman, Beerse (BE)	(74) Képviselő: DANUBIA Szabadalmi és Jogi Iroda Kft., Budapest, 1051

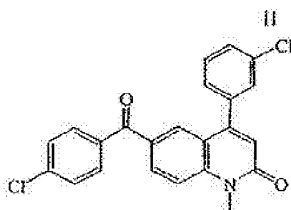
(54) **Eljárás imidazol-származékok előállítására**

(57) Kivonat

A találmány olyan 5-szubsztituált-imidazol-származékok előállítására vonatkozik, amelyeknek farnezil-transzferázt gátló aktivitásuk van, továbbá amelyek felhasználhatók ilyen aktivitást mutató más imidazol-származékok előállításánál mint köztitermékek. Közelebbről a találmány tárgya eljárás a (III) képletű
4-(3-klórphenil)-6-[(4-klórphenil)hidroxi(1-metil-1H-imidazol-5-yl)metil]-1-metil-2(1H)-kinolinon



és gyógyászatiilag elfogadható sói előállítására. A találmány értelmében úgy járnak el, hogy a (II) képletű
6-(4-klórbenzoyl)-4-(3-klórphenil)-1-metil-2(H)-kinolinont



egy hexillítium-származékkal, 1-metylimidazollal és egy tributilszililhalogeniddel reagáltatják -40°C -on vagy ennél magasabb hőmérsékleten.

A találmány szerinti eljárás főbb előnyei a magasabb hozamban, nagyobb tisztaságban és az ipari alkalmazhatóság szempontjából kedvezőbb reakcióparaméterekben rejlenek.

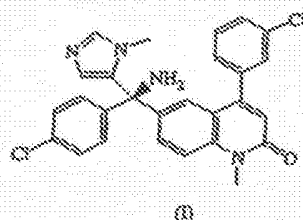
ELJÁRÁS IMIDAZOL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

A találmány olyan 5-szubsztituált-imidazol-származékok előállítására vonatkozik, amelyeknek farnezil-transzferázt gátló aktivitásuk van, továbbá amelyek felhasználhatók ilyen aktivitást mutató más imidazol-származékok előállításánál mint köztermékek.

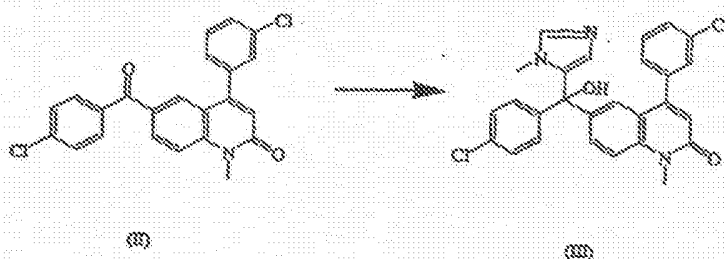
Az onkogének gyakran kódolják az úgynevezett szignál transzdukciós biológiai útvonal fehérje-komponenseit, amelyek a sejtnövekedés stimulálásához és mitogenezishez vezetnek. Tenyésztett sejtekben az onkogének expresszálása sejttátalakuláshoz vezet, amelyre az jellemző, hogy a sejtek lágy agar-agaron növekedni képesek és a sejtek növekedése sűrűn valósul meg, de úgy, hogy a nem-transzformált sejtekre jellemző érintkezési gátlás megszűnik. Bizonyos onkogének mutációja és/vagy túlzott expresszálódása gyakran együtt jár az emberi rákos megbetegedésekkel. Az onkogének egy meghatározott csoportját „*ras*” név alatt ismerik, ezek azonosításra kerültek emlőseknél, madaraknál, rovaroknál, puhatestűeknél, növényeknél, gombáknál és élesztőknél. Az emlős *ras*-onkogének családjába három nagyobb típus („izoformok”) tartozik: H-*ras*, K-*ras* és N-*ras* onkogének. Ezek a *ras* onkogének kódolják az általában p21^{ras} név alatt ismert, erősen rokon szerkezetű fehérjét. Ha már egyszer a plazma membránokhoz kapcsolódik, akkor a p21^{ras} mutánsa vagy onkogén formája jelzést fog adni a transzformációra és a rosszindulatú tumorsejtek ellenőrizhetetlen növekedésére. Ahhoz, hogy ezt az átalakító képességét kifejtse, a p21^{ras} onkoprotein prekurzorjának át kell mennie egy enzimátikusan katalizált farnezilezésen egy karboxilcsoportot végcsoportként hordozó tetrapeptidben elhelyezkedő cisztein-maradék vonatkozásában. Ezért az ezt az átalakulást katalizáló enzimek, azaz farnezil-transzferázok inhibitorai meg fogják előzni azt, hogy a p21^{ras} membránhoz kapcsolódjék és blokkolja a *ras* transzformált tumorok aberráns növekedését. Ezért általában a szakirodalom szerint elfogadott az, hogy a farnezil-transzferáz inhibitorok igen jó eredményekkel használhatók olyan tumorok esetében rák elleni ágensekként, amelyeknél *ras* hozzájárul az átalakuláshoz.

A WO 97/16443, WO 97/21701, WO 98/40383 és WO 98/49157 számú nemzetközi közrebo-csátási iratokban olyan 2-kinolon-származékokat ismertetnek, amelyeknek farnezil-transzferázt gátló hatásuk van. A WO 00/39082 számú nemzetközi közrebo-csátási iratban új, nitrogén- vagy szénatomon át kapcsolódó imidazolgyűrűt tartalmazó 1,2-annellált kinolin-származékokat ismertetnek, amelyeknek farnezil-protein-transzferáz és geranilgeranil-transzferáz gátló hatásuk van. A WO 00/12498, WO 00/12499 és WO 00/47574 számú nemzetközi közrebo-csátási iratokban más, farnezil-transzferáz gátló aktivitású kinolon-származékokat ismertetnek. Az előbb említett WO 97/21701 számú nemzetközi közrebo-csátási iratban részletesen leírt vegyület, éspedig az (R)-(+)-6-[amino-(4-klórifenil)](1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-klórifenil)-1-metil-2(1H)-kinolinon igen hatékony aktivitású daganatos megbetegedések ellen, és jelenleg klinikai kísérletek tárgyát képezi abból a célból, hogy meg lehessen

állapítani terápiás hatékonyságának mértékét különböző rákos megbetegedések ellen. Az előbb említett szabadalmi publikációban ismertetett kísérletek végrehajtása során a vegyület abszolút sztereokémiai konfigurációját nem határozták meg, azonban a vegyületet a „(B)” előtaggal azonosították, ami arra utal, hogy oszlopkromatografálás során a másodszorra elkülönített vegyületről van szó. Az így kapott vegyület esetében (R)-(+)-konfigurációt azonosítottak. Ez a vegyület, amelyet a következőkben az R115777 kódszám alatt fogunk említeni, az (I) képlettel azonosítható.



Az R115777 vegyület előállítását a WO97/21701 számú nemzetközi közrebecsítési iratban mint szintetikus módszert ismertetik, amelynek során a kulcs lépés az alábbi reakcióvázlatban bemutatott módon egy megfelelő oxo-származékba egy 1-metilimidazolilcsoport bevitel.



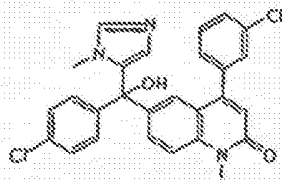
Miként az említett szabadalmi publikáció B1. példájában ismertetésre került, 1-metilimidazol tetrahydrofuránnal készült oldatát összekeverik n-butillítium hexánnal készült oldatával, majd a kapott elegyhez klórtrietilszilánt (trietilszililkloridot), ezt követően pedig további mennyiségű, hexánnal készült n-butillítium-oldatot adnak. Az így kapott reakcióelegyet -78 °C hőmérsékletre lehűtik, mielőtt hozzáadnák a (II) képletű vegyület tetrahydrofuránnal készült oldatát. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre melegítik, majd hidrolízisnek vetik alá, etilacetáttal extrahálják és a kapott szerves fázist feldolgozzák, amikor 52 %-os hozammal a (III) képletű vegyületet kapják kívánt termékként. Az utóbbi vegyület azután R115777 vegyületté alakítható a WO 97/21701 számú nemzetközi közrebecsítési iratban ismertetett módon.

Az R115777 előállítására egy hatékony szintetikus eljárásra van szükség ahhoz, hogy ez a vegyület gazdaságos mennyiségekben rendelkezésre álljon fejlesztési és értékesítési célokra. A WO 97/21701 számú nemzetközi közrebecsítési iratban ismertetett eljárás a (II) képletű vegyület (III) képletű vegyületté történő átalakítására azonban számos hátránnyal bír. Így például az eljárás során nem kívánt módon olyan megfelelő vegyület is képződik, amelyben az imidazolgyűrű a molekula további részéhez a gyűrű 2-helyzetén át kapcsolódik az R115777 számú vegyületben kívánatos 5-helyzet helyett. Abból a célból tehát, hogy az előállítani kívánt 5-izomer gazdaságosan előállítható legyen, fon-

tos a nem kívánatos 2-izomer képződésének csökkentése, ugyanakkor ipari méretekben már például 1 vagy 2 %-os csökkenés fontos előnyt reprezentál. Ugyanakkor szignifikáns mennyiségekben más szennyezések is megjelennek a végtermékben, így például a megfelelő bisz-imidazol-származék. Az n-butillítium használata egy ipari méretekben végrehajtott eljárásnál ugyancsak nem kívánatos, figyelem bevéve az n-butillítium pirofóros jellegét és bután, azaz egy gyúlékony gáz képződését melléktermékként. Végül az eljárás olyan alacsony hőmérsékleten, mint -78°C való végrehajtása ipari szempontból előnytelen és igen költséges, tekintettel arra, hogy különleges berendezésekre van szükség ilyen alacsony hőmérsékleten nagyüzemi méretekben dolgozni. Fennáll tehát az igény a fentiekben bemutatott reakcióvázlat szerinti reagáltatás továbbfejlesztésére úgy, hogy az ipari méretekben hatékonyan és gazdaságosan végrehajtható legyen.

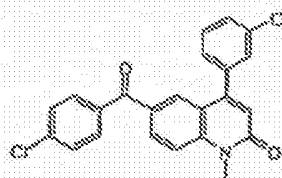
A találmány kidolgozásakor tehát célul tűztük ki olyan új és javított eljárás kidolgozását a (III) képletű vegyület előállítására a (II) képletű vegyületből, amelynél az előbb említett vegyület hozama megjavított, ugyanakkor minimalizálható a nem kívánatos izomerek képződése, illetve maga az eljárás végrehajtható olyan reakciókörülmények között, amelyek nagyüzemi méretekben gazdaságos termelést tesznek lehetővé. Felismertük, hogy a hozamban, a szennyeződés-profilban és a művelet gazdaságosságában jelentős javulások érhetők el akkor, ha n-butillítium helyett n-hexillítiumot, illetve trietilszililklorid helyett triizobutilszililkloridot használunk, és különösen előnyös eredményeket kapunk akkor, ha legalább -40°C hőmérsékletet alkalmazunk a reagáltatásnál.

A találmány egyik aspektusában tehát eljárás a (III) képletű vegyület, azaz 4-(3-klórfenil)-6-[[4-(4-klórfenil)hidroxi(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-metil-2(1H)-kinolinon



(III)

és gyógyászatilag elfogadható sói előállítására. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy a (II) képletű vegyületet, azaz 6-(4-klórbenzoi)-4-(3-klórfenil)-1-metil-2(H)-kinolinont



(II)

egy hexillítium-származékkal, 1-metilimidazollal és egy tributilszililhalogeniddel reagáltatjuk legalább -40°C hőmérsékleten.

A hexillítium-származék előnyösen n-hexillítium. A tributilszililhalogenidek közül előnyösek a szililkloridok, a triizobutilszililhalogenidek. Szililhalogenidként előnyösek a szililkloridok.

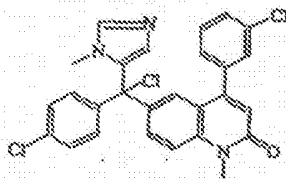
A fenti reagáltatást legalább $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, különösen előnyösen $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, a leginkább előnyösen $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ körüli hőmérsékleten hajtjuk végre. A magasabb hőmérsékletek javított C5-/C2-izomer arányt biztosítanak, azaz a molekula további részéhez a C5-helyzetben kapcsolódó imidazolilcsoportot tartalmazó vegyület és a megfelelő, C2-helyzetben imidazolilcsoportot tartalmazó vegyület közötti arány javul. Ez a szelektivitás ilyen viszonylag magas hőmérsékleteken figyelemre méltó, ha tekintettel vagyunk a szakirodalom azon kitanításaira, hogy a szililcsoport nem alkalmas mint védőcsoport a 2-(trialkilszilil)-szubsztituált 5-lítio-1-metilimidazol-származékok esetén a 2-helyzetből az 5-helyzetbe való migrálásra tekintettel [Shapiro, G. és Marzi, M.: Tetrahedron Letters, 34(21), 3401-3404 (1993); Shapiro, G. és Gomez-Lor, B.: J. Organic Chemistry, 59, 5524-5526 (1994)].

A reagáltatást célszerűen éter-típusú szerves oldószerben, így például dietiléterben, terc-butilmetiléterben vagy még előnyösebben tetrahidrofuránban hajtjuk végre.

Részletesebben a reagáltatást célszerűen hajthatjuk így végre, hogy először előállítjuk 1-metilimidazol oldatát, oldószerként például tetrahidrofuránt használva, majd az így kapott oldathoz hozzáadjuk a hexillítium egy részének oldószerként például n-hexánnal készült oldatát. Az így kapott reakcióelegyhez ezután adjuk hozzá a szililhalogenidet, majd a hexillítium további mennyiségének például n-hexánnal mint oldószerrel készült oldatát. Végül a reakcióelegyhez hozzáadjuk a (II) képletű vegyület oldószerként például tetrahidrofuránnal készült oldatát, az adagolás során a reakcióelegy hőmérsékletét $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ között tartva.

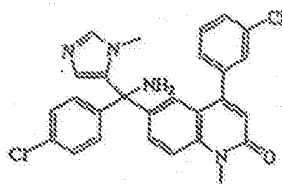
Az így kapott (III) képletű termék célszerűen különíthető el a megfelelő bázis kristályosítása útján vagy sóképzés útján. A reakcióelegy betűményítése után a maradékhoz egy célszerűen megválasztott oldószert, előnyösen izopropilacetátot adunk, amikor a termék kicsapódik. Sóképzés céljából a tetrahidrofuránnal képzett reakcióelegyhez közvetlenül adunk hozzá gáz alakú hidrogénkloridot vagy előnyösen 2-propanollal készült sósavoldatot, amikor a só kicsapódik. Alternatív módon a sósavat hozzáadhatjuk a reakció maradékának egy alkalmas oldószerrel, előnyösen acetonnal készült oldatához, amikor só csapódik ki. Az így kapott (III) képletű vegyület ezután R115777 vegyületté alakítható át a WO 97/21701 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módon vagy - még részletebben - a következőkben leírt módon.

Így például a (III) képletű vegyületet klórozhatjuk, amikor a (IV) képletű vegyületet,



(IV)

azaz 4-(3-klórfenil)-6-[klór-(4-klórfenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-metil-2(1H)-kinolinont kapunk. Ezt a klórozási reakciót végrehajthatjuk például úgy, hogy a (III) képletű vegyületet tionilkloriddal vagy foszfortrikloriddal kezeljük egy közömbös oldószerben, így például toluolban, N,N-dimetilacetamidban vagy - még előnyösebben - N,N-dimetilimidazolidinonban, például 0 °C és a reakcióelegy forráspontjának megfelelő hőmérséklet közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten. Az így kapott (IV) képletű klórvegyületet ezután - célszerűen *in situ*, azaz a vegyület elkülönítése nélkül - egy aminálószerrel kezeljük az (V) képletű aminovegyület,



(V)

azaz 6-[amino-(4-klórfenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-klórfenil)-1-metil-2(1H)-kinolinon előállítása céljából. Az aminálási reakciót célszerűen úgy hajtjuk végre, hogy a (IV) képletű vegyületet ammóniagázzal vagy ammóniumhidroxid egy alkalmas oldószerrel, előnyösen metanollal készült oldatával kezeljük, a reagáltatást általában egy közömbös oldószerben, így például toluolban végrehajthatva, vagy pedig a (IV) képletű vegyület N,N-dimetilacetamiddal vagy előnyösen N,N-dimetilimidazolidinonnal készült oldatához hozzáadunk ammóniát. A reagáltatást 0 °C és 40 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten hajtjuk végre. Ha oldószerként N,N-dimetilimidazolidinont használunk, akkor a képződött vegyület elkülöníthető víz adagolása útján, amikor az (V) képletű vegyület kicsapódik és ezután szűréssel elkülöníthető, vízzel mosható és szárítható. Az így kapott (V) képletű vegyület nem rezolvált formában van, így az ezt alkotó enantiomerekre szeparálható hagyományos módszerekkel, például úgy, hogy először egy királis savval végzünk kezelést, majd a képződött megfelelő diasztereomersókat egymástól elválasztjuk és a kívánt R-konfigurációval bíró sót a megfelelő R115777 számú parens vegyületté átalakítjuk. Így például eljárhatunk úgy, hogy az (V) képletű vegyületet L-(-)-dibenzoilborkósavval (angolszász rövidítéssel: DBTA) reagáltatjuk, majd a képződött diasztereomer tartarátsókat egy bázissal, előnyösen vizes ammóniumhidroxiddal kezeljük, ezután az így kapott nyers (R)-(+)-R115777 vegyületet tisztítjuk etanolból végzett átkristályosítás útján. A fentiekben említett, köztiterméként képződő tartarátsó, azaz R-(-)-6-[amino(4-klórfenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-klórfenil)-1-metil-2(1H)-kinolinon [R-(R*,R*)]-2,3-bisz(benzoil-oxi)butándikarbonsavval 2:3 molarányban alkotott sója új vegyület és a találmány egy további aspektusát jelenti. Az így kapott (R)-(+)-R115777 vegyület a WO 97/21701 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módon rákos megbetegedések kezelésére hasznosítható. A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként használt (II) képletű vegyület előállítható ugyancsak a WO 97/21701 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módon.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani.

A (III) képletű vegyület előállítása

7,6 ml (0,0946 mol) 1-metilimidazolhoz hozzáadunk 110 ml vízmentes tetrahydrofuránt, majd az így kapott oldatot lehűtjük -15 °C hőmérsékletre. Ezután beadagolunk 37,8 ml, n-hexánnal készült 2,5 M n-hexillítium-oldatot (0,0946 mol), az adagolás során a reakcióelegy hőmérsékletét -5 °C és 0 °C között tartva. Az adagolás után a reakcióelegyet 15 percen át keverjük, majd -12 °C hőmérsékletre lehűtjük. Ekkor beadagolunk 26,2 ml (0,0964 mol) triizobutilszilikloridot, az adagolás során a reakcióelegy hőmérsékletét -5 °C és 0 °C között tartva. A adagolás befejezése után 15 percen át keverést végzünk, miközben a reakcióelegy hőmérsékletét -13 °C-ra lehűtjük. Ezután beadagolunk 37,2 ml, n-hexánnal készült 2,5 M n-hexillítium-oldatot (0,0930 mol), az adagolás során a reakcióelegy hőmérsékletét -5 °C és 0 °C között tartva (bizonyos mértékű kicsapódás megy végbe). Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 15 percen át keverjük, miközben -14 °C hőmérsékletre lehűtjük. 26,22 g (0,0642 mol) (II) képletű 6-(4-klórbenzonil)-4-(3-klórfenil)-1-metil-2(1H)-kinolinonhoz hozzáadunk 128 ml vízmentes tetrahydrofuránt, majd addig végzünk keverést, míg az oldódás be nem fejeződik. Az így kapott oldatot ezután hozzáadjuk a reakcióelegyhez, az adagolás során az utóbbi hőmérsékletét -5 °C és 0 °C között tartva. Az adagolása útján a reakcióelegyet -5 °C és 0 °C közötti hőmérsékleten 15 percen át keverjük, majd 128 ml vizet és ezután 10,6 ml ecetsavat adunk hozzá. Ezt követően a reakcióelegyet 40 °C hőmérsékletre felmelegítjük, majd két órán át keverjük. A fázisokat szétválasztjuk, majd a szerves fázist 32 ml vízzel mossuk. A szerves fázishoz 64 ml vizet és 7,8 ml 50 %-os vizes nátriumhidroxid-oldatot adunk, majd a környezet hőmérsékletén 1 órán át keverést végzünk. Ezután a fázisokat szétválasztjuk, majd a szerves fázist csökkentett nyomáson bepároljuk. Így 51,08 g (75,6 %) mennyiségben 46,6 tömeg%-os barna olajként a (III) képletű 4-(3-klórfenil)-6-((4-klórfenil)hidroxil)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-metil-2(1H)-kinolinont kapjuk.

A termék a fentiekben ismertetett módszerekkel különíthető el. A kapott terméket nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás elemzésnek vetjük alá a következő körülmények között:

Oszlop: Hypersil C18-BD nevű, töltet szemcsmérete 3 µm, oszlopméret: 100 mm · 4 mm (belső átmérő).

Mobil fázis:

A oldószer: 0,5 %-os vizes ammóniumacetát-oldat

B oldószer: aceton

Gradiens:

idő (perc):	A %	B%
0	100	0
15	0	100
18	0	100
19	100	0
23	100	0

detektor: 254 nm hullámhosszú ibolyántúli fény

oldószer: dimetilformamid

A mérés szerint a termékben a C5 : C2 arány = 99,8 : 0,2. Ha n-hexillítium helyett n-butillítiumot, triizobutilsziliklorid helyett trietilszilikloridot használunk és a reagáltatást -78 °C hőmérsékleten hajtjuk végre, azaz lényegében a technika állása szerint ismert módszerek alapján járunk el, akkor a kapott termékben a C5:C2 arány 95:5, ami szignifikáns különbség nagyüzemi gyártás szempontjából

(IV) képletű vegyület előállítása

1 l térfogatú reakcióedénybe bemérünk 105,4 g (III) képletű 4-(3-klórfenil)-6-[(4-klórfenil)-hidroxi(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-metil-2(1H)-kinolinon-hidrokloridot, majd 22 °C hőmérsékleten 400 ml N,N-dimetilimidazolidinont adagolunk. Az így kapott keveréket 22 °C hőmérsékleten 15 percen át intenzíven keverjük, amikor az homogénné válik. Ezután a reakcióelegyhez 10 perc leforgása alatt 32,1 ml tionilkloridot adunk, amikor annak hőmérséklete 22 °C-ról 40 °C-ra nő. A tionilklorid adagolása után a reakcióelegyet 40 °C-ról 22 °C-ra lehűtjük, majd az utóbbi hőmérsékleten három órán át keverjük. Így a (IV) képletű 4-(3-klórfenil)-6-[klór-(4-klórfenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-1-metil-2(1H)-kinolinon oldatát kapjuk.

Nem rezolvált (I) képletű vegyület előállítása

3 l térfogatú reakcióedényben 429 ml, metanollal készült 7 mol/l koncentrációjú ammónium-hidroxid-oldatot 5 °C hőmérsékletre lehűtünk, majd keverés közben 10 perc leforgása alatt beadagoljuk a (IV) képletű vegyületnek az előző lépésben ismertetett módon előállított oldatát, amikor exoterm reakció megy végbe, a hőmérséklet 5 °C értékről 37 °C-ra emelkedik. Az adagolás befejezése után a reakcióelegyet 22 °C-ra lehűtjük, majd 20 órán át keverjük. Ezután 20 perc leforgása alatt beadagolunk 1000 ml vizet, az adagolás során enyhén exoterm reakció megy végbe úgy, hogy a reakcióelegyet hűtjük abból a célból, hogy hőmérséklete 30 °C alatt maradjon. Ezután 22 °C hőmérsékleten 22 órán át keverést végzünk, majd a kivált csapadékot kiszűrjük, ezt követően pedig 100-100 ml vízzel háromszor mossuk. Így 70-75 %-os hozammal 6-[amino(4-klórfenil)-1-metil-1H-imidazol-5-ilmetil]-4-(3-klórfenil)-1-metil-2(1H)-kinolinont kapunk.

(I) képletű vegyület rezolválása

a) 3 l térfogatú reakcióedénybe bemérünk 146,8 g 6-[amino(4-klórfenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-klórfenil)-1-metil-2(1H)-kinolinont és 301,1 g L-(-)-dibenzoilborkósav-monohidrátot, majd ezt követően 1200 ml acetont adagolunk, és az így kapott reakcióelegyet 22 °C hőmérsékleten 10 percen át intenzíven keverjük. Az így kapott oldatot ezután beojtjuk egy korábbi kísérlethől kapott tartarátso mint termék 100 mg-nyi mennyiségével, majd 22 órán át 22 °C hőmérsékleten keverést végzünk. A kivált csapadékot kiszűrjük, majd 75-75 ml acetonnal kétszer mossuk és vákuumban 50 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 114,7 g mennyiségben R-(-)-6-[amino(4-klórfenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-klórfenil)-1-metil-2(1H)-kinolinon-[R-(R*,R*)]-2,3-bisz(benzoiloxi)butándikarboxilátot (mólarány: 2 : 3) kapunk.

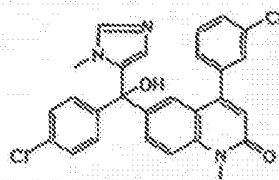
b) A fenti a) lépésben ismertetett módon előállított termékből 41,08 g és 80 ml etanol keverékét 22 °C hőmérsékleten 15 percen át keverjük, majd 2 perc leforgása alatt hozzáadunk 12,0 ml tömény vizes ammóniumhidroxid-oldatot. Az így kapott reakcióelegyet 25 °C hőmérsékleten egy órán át keverjük, majd ugyanezen a hőmérsékleten 10 perc leforgása alatt 160 ml vizet adunk hozzá. Ezután az így kapott vizes elegyet keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazásával egy órán át forraljuk, majd 20 °C hőmérsékletre lehűtjük és ezen a hőmérsékleten 16 órán át keverjük. A képződött terméket kiszűrjük, 8-8 ml vízzel kétszer mossuk és vákuumban 50 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 16,87 g mennyiségben az (I) képletű (R)-(+)-6-[amino(4-klórphenil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]-4-(3-klórphenil)-1-metil-2(1H)-kinolinont kapjuk.

(I) képletű vegyület tisztítása

19,9 g, az előző lépésben ismertetett módon előállított (I) képletű vegyülethez hozzáadunk 265 ml etanolt, majd az így kapott keveréket keverés közben visszafolyató hűtő alkalmazásával 78 °C hőmérsékletre felmelegítjük. Ezután ugyanezen a hőmérsékleten 15 percen át keverést végzünk, majd a reakcióelegyet 75 °C hőmérsékletre lehűtjük. Ekkor 1,0 g Norit A Supra márkanevű aktív szenet adagolunk, majd visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralás közben egy órán át keverést végzünk. A reakcióelegyet még forrón szűrjük, majd a szűrőt 20 ml meleg etanollal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük (a termék magától kristályosodik 48 °C hőmérsékleten), majd visszafolyató hűtő alkalmazásával forrásba hozzuk és betöményítjük úgy, hogy 203 ml etanolt eltávolítunk. A kapott szuszpenziót 22 °C hőmérsékletre lehűtjük, ezen a hőmérsékleten 18 órán át keverjük, ezután 2 °C hőmérsékletre lehűtjük és ezen a hőmérsékleten további 5 órán át keverjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, majd 4 ml etanollal mossuk és vákuumban 50 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 17,25 g mennyiségben tisztított (I) képletű vegyületet kapunk, amelynek infravörös spektrum azonos a referenciaanyag spektrumával.

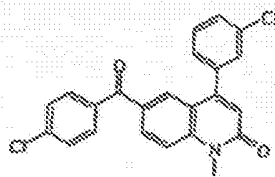
Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás a (III) képletű 4-(3-klórphenil)-6-[(4-klórphenil)hidroxil(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-1-metil-2(1H)-kinolinon



III)

és gyógyászatiilag elfogadható sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a (II) képletű 6-(4-klórbenzoi)-4-(3-klórphenil)-1-metil-2(1H)-kinolinont



on

egy hexillítium-származékkal, 1-metilimidazollal és egy tributilszililhalogeniddel reagáltatjuk $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on vagy ennél magasabb hőmérsékleten.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hexillítium-származékként *n*-hexillítiumot használunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy tributilszililhalogenidként egy triizobutilszililhalogenidet használunk.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy tributilszililhalogenidként tributilszililkloridot használunk.

5. Az előző igénypontok szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on vagy ennél magasabb hőmérsékleten hajtjuk végre.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $+5\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

7. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a kapott (III) képletű vegyületet (R)-(+)-6-[amino-(4-klórfeńil)(1-metil-1H-imidazol-5-il)-metil]-4-(3-klórfeńil)-1-metil-2(1H)-kinolinon előállításához közftérmékként használjuk.