



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 10 083 T2 2005.03.31**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 196 381 B1**

(51) Int Cl.7: **C07D 209/96**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 10 083.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/HU00/00078**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 949 822.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/005791**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.07.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **25.01.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.04.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **21.04.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.03.2005**

(30) Unionspriorität:

9902376 15.07.1999 HU

(73) Patentinhaber:

Sanofi-Synthélabo, Paris, FR

(74) Vertreter:

**TER MEER STEINMEISTER & Partner GbR
Patentanwälte, 81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**HEJA, Gergely, H-1131 Budapest, HU; CSIKOS,
Eva; , H-1038 Budapest, HU; EROSNE; TAKACSY,
Tünde, H-1149 Budapest, HU; GÖNCZI, Csaba,
H-1016 Budapest, HU; HALASZ, Judit; , H-1046
Budapest, HU; HERMECZ, István, H-1092
Budapest, HU; MAJLATH, Csilla, H-1204
Budapest, HU; NAGY, Lajos, H-2000 Szentendre,
HU; SANTANE CSUTOR, Andrea, H-1023
Budapest, HU; SAROSI, Peter, H-1154 Budapest,
HU; SIMON, Kálmán, H-1118 Budapest, HU;
SZOMOR, Tiborne, H-1013 Budapest, HU;
SZVOBODA, Györgyne, H-2120 Dunakeszi, HU**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON**

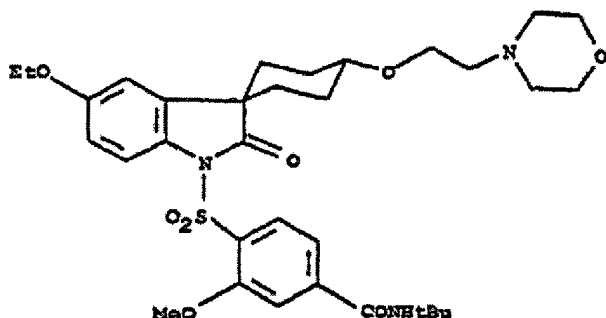
N-(1,1-DIMETHYLETHYL)-4-((5'-ETHOXY-4-CIS-(2-(4-MORPHOLINO)-ETHOXY)-2'-OXOSPIRO(CYCLOHEXAN-1,3'-(3H)INDOL-1'(2H)-YL-SULFONYL)-3-METHOXYBENZAMID UND DEREN SALZEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

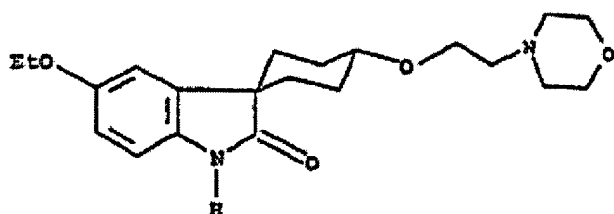
Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von N-(1,1-Dimethylethyl)-4-[[5'-ethoxy-4-cis-[2-(4-morpholino)-ethoxy]-2'oxospiro[cyclohexan-1,3'-[3H]indol]-1'-(2'H-yl)]-sulfonyl]-3-methoxybenzamid (SR 121463) der Formel I

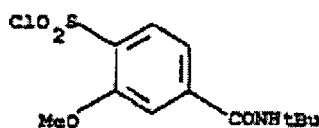


. und deren Salzen, welche Verbindungen eine vasopressive V_2 -antagonistische Wirkung besitzen.

[0002] Gemäß der Patentanmeldung WO 97/ 15556 erhält man die Verbindung der Formel I durch Umsetzen von spiro/cis-4-(Beta-morpholino-ethyloxy)-cyclohexan-1,3'-(5'-ethoxy)-[3H]indol-2'[1'H]on der Formel II



. mit 2-Methoxy-4-(N-t-butylaminocarbonyl)-benzolsulfonylchlorid der Formel III

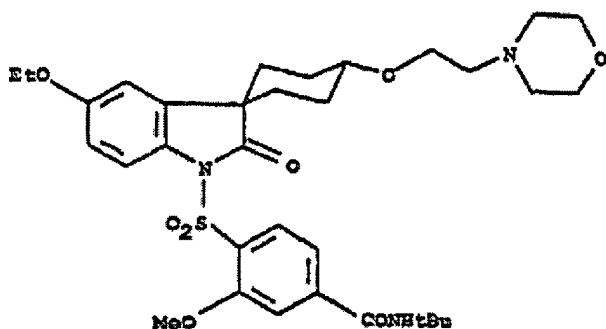


unter Verwendung von Kalium-t-butylat in Tetrahydrofuran.

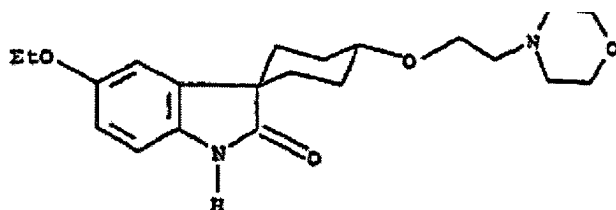
[0003] Wegen des verwendeten Lösungsmittels (Tetrahydrofuran) und der angewandten Reaktionstemperatur (zwischen -60°C und 40°C) ist es nicht einfach, das Verfahren unter industriellen Bedingungen durchzuführen, die Ausbeute ist gering und das Produkt ist verunreinigt, wobei seine Reinigung wiederholte Kristallisation erforderlich macht.

[0004] Überraschenderweise wurde gefunden, daß durch Rühren in Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur die Reaktion mit sehr guter Ausbeute abläuft (85 – 92 %). Das Aufarbeitungsverfahren ist sehr einfach, während nämlich bei dem ursprünglichen Verfahren das Produkt durch Extraktion erhalten wird, fällt bei dem vorliegenden Verfahren die Base beim Verdünnen der Reaktionsmischung mit Wasser aus und kann abfiltriert werden. Die Reinheit der gebildeten Base beträgt 93 – 96 % und das daraus gebildete Salz ist entsprechend rein.

[0005] Im Einklang damit ist Gegenstand der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I

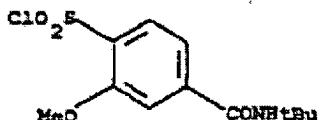


und deren Salzen durch Umsetzen der Verbindungen der Formeln II



II.

und III



III.

welches darin besteht, die Reaktion in Dimethylsulfoxid bei einer Temperatur zwischen 10°C und 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durchzuführen und die erhaltene Base der Formel I mit Hilfe eines an sich bekannten Verfahrens in ihr Salz umzuwandeln.

[0006] Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Beispiele verdeutlicht.

Beispiel 1

[0007] Man löst 26,7 g Kalium-t-butylat in 180 ml Dimethylsulfoxid. Nach dem Rühren während 10 Minuten gibt man 74,9 g der Verbindung II zu der Mischung und rührt die Mischung bei 20 – 25°C bis zur vollständigen Auflösung. Dann gibt man schnell die Verbindung der Formel I zu der Mischung, wobei man die Temperatur unterhalb 25°C hält. Man rührt die gebildete hellbraune Suspension während 1,5 Stunden bei 25°C und zersetzt sie dann mit 700 ml Eiswasser. Nach dem Rühren während 1 Stunde filtriert man den Niederschlag ab, suspendiert und wäscht ihn mit 2 x 500 ml Wasser, saugt gut ab und wäscht mit 2 x 100 ml 96 %-igem Ethanol. Man erhält 117 g der Verbindung der Formel I, Reinheit (HPLC): 95,2 %. Ausbeute: 90,8 %.

Beispiel 2

[0008] [0008] Man suspendiert 1 Mol der Base der Verbindung I in der 3- bis 5-fachen Menge Ethanol und gibt 0,5 bis 1 Mol Säure zu. Nach dem Auflösen klärt man die Lösung mit Aktivkohle und filtriert. Beim Abkühlen fällt das Salz aus, welches abfiltriert, mit einer geringen Menge kalten Ethanols gewaschen und getrocknet wird. Die Ausbeuten liegen zwischen 87 – 95 %.

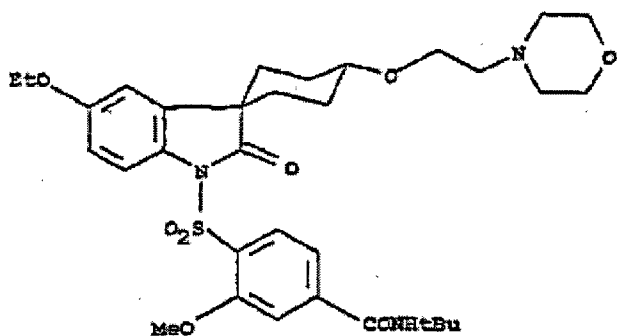
Dihydrogenphosphat-Monohydratsalz: Schmelzpunkt: 164,5°C

Hydrogenmaleatsalz: Schmelzpunkt: 184 – 185 °C

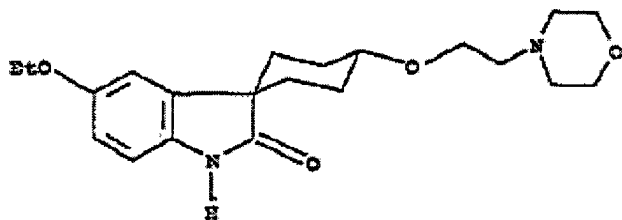
Hydrogenfumaratsalz: Schmelzpunkt: 182 – 183°C

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



und deren Salze durch Umsetzen der Verbindung der Formel II



mit der Verbindung der Formel III



welches darin besteht, die Reaktion in Dimethylsulfoxid bei einer Temperatur zwischen 10°C und 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durchzuführen und die erhaltene Base der Formel I gewünschtenfalls mit Hilfe eines an sich bekannten Verfahrens in ihr Salz umzuwandeln.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIGUR 1

