

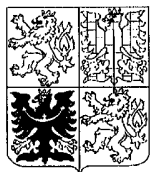
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 3960

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.05.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.05.1997 09.05.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/0536 1997/046011**

(33) Země priority: **DK US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/DK98/00183**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/51685**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 401/14

C 07 D 401/04

C 07 C 229/20

(71) Přihlašovatel:

H. LUNDBECK A/S,
Valby-Copenhagen, DK;

(72) Původce:

Bech Sommer Michael, Bagsvaerd, DK;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob výroby N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxy-2-chlorfenyl)-glycinu

(57) Anotace:

Způsob výroby sertindolu zahrnující výrobu N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxy-4-chlorfenyl)glycinu reakcí soli kyseliny 2,5-dichlorbenzoové s alkalickým kovem se solí N-(4-fluorfenyl)glycinu s alkalickým kovem ve vodném alkalickém prostředí v přítomnosti mědi jako katalyzátoru; cyklizaci N-(4-fluorfenyl)-N2-karboxy-4-chlorfenyl)glycinu na odpovídající 3-acetoxyindol; redukci tohoto 3-acetoxyindolu a následné odstranění vody za získání 5-chlor-1-(fluorfenyl)indolu, který reaguje s 4-piperidinem ve směsi kyseliny octové a koncentrované kyseliny chlorovodíkové; redukci získaného 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indolu a reakcí této sloučeniny s 1-(2-chlorethyl)-2-imidazolidinonem pro získání sertindolu. Alternativně může 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indol nejprve reagovat s 1-(2-chlorethyl)-2-imidazolidinonem a potom se provede redukce za získání sertindolu. Způsob používá reakčních činidel a rozpouštědel, která jsou vhodná a povolená pro výrobu v průmyslovém měřítku a vykazují dobré výtěžky.

Způsob výroby N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxy-2-chlorfenyl)-glycinu

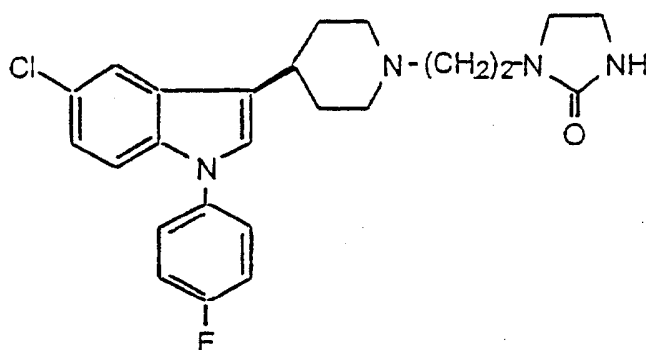
Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nového způsobu výroby sloučeniny
 5 1-[2-[4-[5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-1-H-indol-3-yl]-1-piperidiny]-ethyl]-2-imidazolidinonu, jehož doporučený název INN je sertindol, a nového způsobu výroby meziproduktů, N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxy-4-chlorfenyl)glycinu a 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)indolu používaných při uvedeném způsobu.

10

Dosavadní stav techniky

Sertindol je dobře známé antipsychotické léčivo vzorce



15

Sloučenina se popisuje v US patentu No. 4,710,500 a její
 20 antipsychotické účinky byly popsány v US patentu No. 5,112,838. Sertindol je in vivo silný centrálně působící antagonist receptoru 5-HT₂ a ukázalo se také, že účinkuje v modelech ukazujících na účinky při léčení úzkosti, hypertenze, nadměrného používání léčiv a kognitivních poruch. Nedávno bylo oznámeno, že má v klinických
 25 studiích také antipsychotické účinky, *Psychopharmacology* (1996) 124: 168 - 175.

US patent No. 4,710,500 pokrýval třídu 1-aryl-3-(piperazinyl-, tetrahydropyridyl nebo piperidyl)indolových sloučenin včetně sertindolu. Obecně byla popsána řada způsobů výroby těchto sloučenin, z nichž některé by mohly být použity při výrobě sertindolu.

5 Šlo o následující metody:

- a) reakce příslušně substituovaného 1-arylindolu s příslušně 1-substituovaným 4-piperidonem a následná redukce získané tetrahydropyridinylové sloučeniny;
- b) arylace odpovídající 1-nesubstituované indolové sloučeniny;
- 10 c) redukce odpovídající sloučeniny, která má v poloze 2 indolového kruhu oxoskupinu.

Sertindol byl uveden jako příklad, avšak nebyl uveden žádný experimentální způsob jeho výroby.

Perregaard a další, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1092 - 1101,
15 popsali nový způsob výroby sertindolu. Tento způsob zahrnuje reakci meziproductu 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu s 4-piperidonem ve směsi kyseliny trifluoroctové a octové, redukci získaného 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indolu pro dosažení 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(piperidin-4-yl)indolu, který reaguje s 1-(2-chlorethyl)-2-imidazolidinonem v přítomnosti K_2CO_3 a KI
20 v methylozobutylketonu (MIBK). 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indol byl získán z odpovídajícího 3-acetoxyindolu redukcí $NaBH_4$ v methanolu a následným odstraněním H_2O za kyselých podmínek. 3-acetoxyindol byl připraven z N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxy-4-chlorfenyl)glycinu podle
25 postupů uvedených v literatuře.

Způsob výroby N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxy-4-chlorfenyl)glycinu se popisuje v publikaci Perregaard a další, *Dansk Kemi*, **93**, 3, str. 6 - 9. Použitím této metody se glycin získá reakcí kyseliny 2,5-dichlorbenzoové s N-(4-fluorfenyl)glycinem za katalytického působení

mědi. V přítomnosti K_2CO_3 se používají draselné soli těchto dvou kyselin v rozpouštědle N-methylpyrrolidonu (NMP).

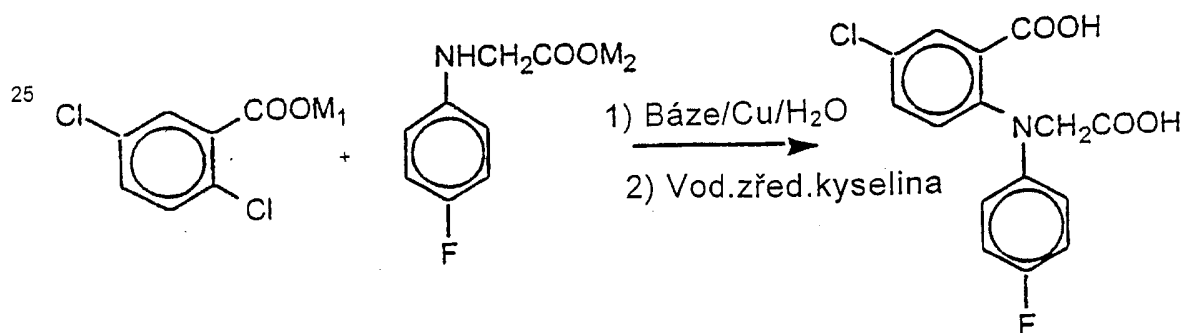
Bylo však zjištěno, že výše uvedené způsoby nejsou v technickém měřítku použitelné. Celkové výtěžky jsou příliš nízké a způsoby zahrnují použití reaktantů nebo rozpouštědel, které nejsou vhodné a v některých případech ani schválené pro použití při výrobě ve velkém měřítku z bezpečnostních důvodů a z důvodů ochrany životního prostředí. Z důvodů rozpustnosti NMP ve vodě je zpracování reakční směsi obtížné a regenerace NMP je nákladná a časově náročná.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se tedy týká nového způsobu použitelného pro výrobu sertindolu v technickém měřítku.

Bylo zjištěno, že hlavní omezující kroky způsobu výroby jsou výroba N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxy-4-chlorfenyl)glycinu a reakce 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu s 4-piperidonem.

Předkládaný vynález tedy poskytuje způsob výroby N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxy-4-chlorfenyl)glycinu, který zahrnuje reakci soli kyseliny 2,5-dichlorbenzoové s alkalickým kovem se solí N-(4-fluorfenyl)glycinu s alkalickým kovem ve vodném, alkalickém prostředí v přítomnosti mědi jako katalyzátoru a následným působením vodnou kyselinou, jak je znázorněno v následujícím reakčním schématu.

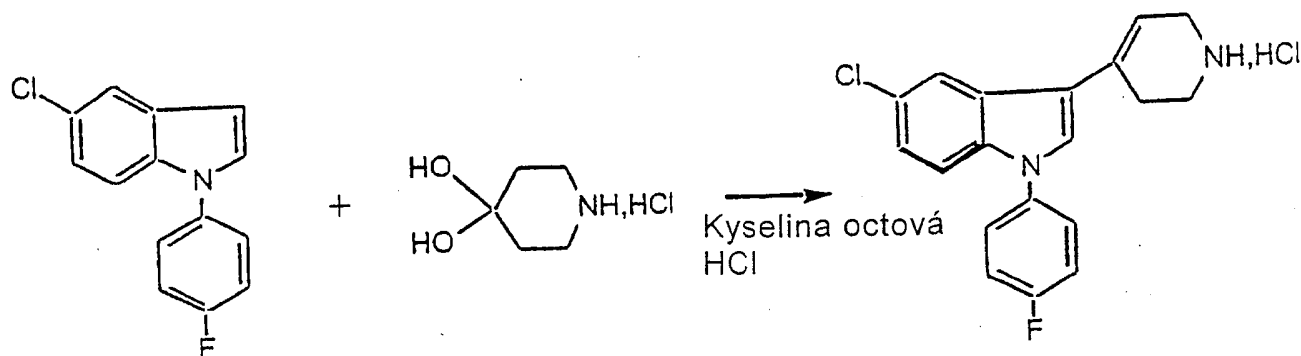


kde M_1 a M_2 jsou ionty alkalického kovu.

Podle publikace Perregaard a další, *Dansk Kemi*, **95**, se reakce používající draselné soli reaktantů provádí v NMP. Při použití NMP je však nutný časově náročný krok zpracování extrakcí a reakce poskytovala podstatná množství dehtovitých vedlejších produktů. Reakční teplota byla 120 až 130 °C.

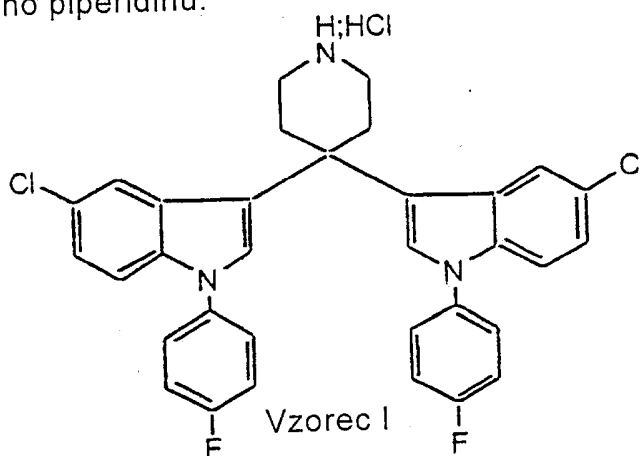
Prováděním reakce ve vodném prostředí namísto NMP se dosáhne vysokého výtěžku a tvoří se pouze nepatrné množství dehtovitých vedlejších produktů. Navíc je zpracování jednoduché a použití vodného prostředí přináší podstatné výhody z hlediska ochrany životního prostředí. Dále se dosáhne toho, že teplota reakce se sníží na teplotu varu vodného prostředí pod zpětným chladičem nebo teplotu nižší.

V dalším provedení vynálezu se poskytuje nový způsob výroby 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indolu, který zahrnuje reakci 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu s 4-piperidonem ve směsi minerální kyseliny a kyseliny octové, jak je ilustrováno na následujícím reakčním schématu:



Použitím směsi kyseliny octové a minerální kyseliny namísto směsi kyseliny trifluorooctové a kyseliny octové se získají podstatné výhody z hlediska ochrany životního prostředí. Kyselina trifluorooctová je navíc velmi těkavá a agresivní a pro výrobu ve velkém měřítku je tedy nevhodná.

Může se také zabránit vytváření nežádoucího bis-substituovaného piperidinu:



10 Další provedení vynálezu poskytuje nový způsob výroby sertindolu, který zahrnuje výrobu N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxy-4-chlorfenyl)glycinu reakcí za katalytického působení mědi soli kyseliny 2,5-dichlorbenzoové s alkalickým kovem se solí N-(4-fluorfenyl)glycinu s alkalickým kovem ve vodném, alkalickém prostředí v přítomnosti katalyzátoru mědi a/nebo při kterém se získá 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-

15 (1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indol reakcí 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu s 4-piperidonem ve směsi minerální kyseliny a kyseliny octové.

20 Reakce soli kyseliny 2,5-dichlorbenzoové s alkalickým kovem se solí N-(4-fluorfenyl)glycinu s alkalickým kovem se provádí při zvýšené teplotě, vhodně při teplotě mezi 80 °C a teplotou varu prostředí pod zpětným chladičem, s výhodou přibližně při teplotě varu pod zpětným chladičem.

25 V předkládaném popisu a nárocích má termín vodné prostředí označovat jako reakční prostředí vodu a vodu, do které se přidá pomocné rozpouštědlo jako ethylenglykol. S výhodou se používá demineralizovaná, deionizovaná nebo destilovaná voda.

Výhodnými solemi reakčních složek s alkalickými kovy jsou soli lithné, sodné nebo draselné a vhodně se používají stejné soli reakčních složek. Nejvýhodnější je použití draselných solí.

Důležité je, aby se HCl vytvořená v průběhu reakce neutralizovala, aby se zabránilo nežádoucím vedlejším reakcím. Reakční prostředí se alkalizuje přidáním báze jako je hydroxid alkalického kovu, octan alkalického kovu, uhličitan alkalického kovu, hydrogenuhličitan alkalického kovu, fosforečnan alkalického kovu nebo citrát alkalického kovu. S výhodou se používá uhličitan alkalického kovu jako je Li_2CO_3 , Na_2CO_3 nebo K_2CO_3 . Vhodně se používá stejného alkalického kovu, který je přítomen v reakčních složkách. Jako báze se s výhodou používá uhličitan draselný. Množství báze je s výhodou větší než stechiometrické množství kyseliny 2,5-dichlorbenzoové. Na druhé straně, zvýšená koncentrace $[\text{OH}^-]$ může způsobovat hydrolýzu kyseliny 2,5-dichlorbenzoové, a tím snižovat výtěžek. Je tedy vhodné přidávat bázi postupně v průběhu procesu.

Katalyzátorem může být jakýkoliv katalyzátor $\text{Cu}(0)$, s výhodou měděný bronz. Přidává se v katalytických množstvích. Konkrétní množství není kritické a odborník v oboru je může snadno určit.

Poměr mezi množstvím alkalické soli N-(4-fluorfenyl)glycinu a alkalické soli kyseliny 2,5-dichlorbenzoové je vhodně od 0,5 do 3,0, s výhodou 1,0 až 2,5 a nejvýhodněji 2,0 až 2,3 mol/mol. Nadbytek N-(4-fluorfenyl)glycinu může být regenerován.

Reakce se vhodně provádí v minimálním množství vodného rozpouštědla, které je ještě technicky přijatelné. Výtěžek se tedy snížením množství rozpouštědla zlepšuje. Množství vody je s výhodou méně než 10 ml/g 2,5-dichlorbenzoové kyseliny, výhodněji méně než 5 ml/g a zvláště méně než 3,5 ml/g, nejvýhodněji méně než 2,5 ml/g.

Doba reakce není příliš kritická a odborník v oboru ji může snadno určit.

Zpracování produktu zředěnou vodnou kyselinou se může jednoduše provádět přidáním zfiltrované reakční směsi do zředěné kyseliny, čímž dojde k vysrážení produktu. Produkt je možno dále čistit

horkým toluenem nebo rekrystalizací z vodného ethanolu. Zředěnou vodnou kyselinou je s výhodou kyselina chlorovodíková.

Při reakci 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu s 4-piperidonem, se jako minerál i kyselina s výhodou použije kyselina fosforečná, kyselina
5 dusičná, kyselina sírová nebo kyselina chlorovodíková, jako například HCl s koncentrací více než 30 % hmotnostních, zvláště koncentrovaná kyselina chlorovodíková. Koncentrovaná kyselina chlorovodíková se předpokládá HCl s koncentrací 37 % hmotnostních.

4-piperidon se s výhodou používá ve formě hydrochloridu 4-
10 piperidonhydrátu.

Reakce by se měla s výhodou provádět v nadbytku hydrochloridu piperidinonhydrátu. S výhodou se používá více než 1,5 ekvivalentů 4-piperidonu na ekvivalent 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu, výhodněji více než 1,75 ekvivalentu. Je vhodné použít 2,0 ekvivalenty.

15 Je důležité, aby bylo přítomné dostatečně velké množství kyseliny pro dosažení dostatečného výtěžku. Pokud se jako minerální kyselina použije kyselina chlorovodíková, používá se s výhodou v množství alespoň 2,5 ml koncentrované HCl na gram 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu. Nejvýhodněji je poměr 3,5 až 5 ml koncentrované
20 HCl na gram 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu.

Množství kyseliny octové musí být dostatečné, aby byla reakce technicky uskutečnitelná. Vhodně se používá alespoň 8 ml kyseliny octové na gram 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu. Množství kyseliny octové je s výhodou více než 10 ml kyseliny octové na gram 5-chlor-1-(4-
25 fluorfenyl)indolu, výhodněji 10 až 14 ml. Poměr mezi kyselinou octovou a koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou je s výhodou 2 : 1 až 4 : 1 objemových.

Reakce se vhodně provádí přidáním roztoku 5-chlor-1-(4-
fluorfenyl)indolu v horké kyselině octové po kapkách k hydrochloridu
30 piperidonhydrátu nebo mícháním těchto dvou reakčních složek ve

směsi kyseliny octové a minerální kyseliny s následným varem pod zpětným chladičem. Dobu reakce může odborník v oboru snadno určit.

Meziprodukty se mohou zpracovávat běžným způsobem. Další způsob vedoucí k sertindolu zahrnuje cyklizaci N-(4-fluorfenyl)-N-(2-
5 karboxy-4-chlorfenyl)glycinu na odpovídající 3-acetoxyindol s použitím například acetanhydridu v přítomnosti octanu alkalického kovu, jako je octan sodný. 5-chlor-1-(4-fluor)indol se potom získá z 3-acetoxyindolu redukcí a následným odstraněním H₂O. Získaný 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indol reaguje s 4-piperidonem podle výše uvedeného
10 postupu, výsledný 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indol se redukuje pro získání 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(piperidin-4-yl)indolu, který zase reaguje s 1-(2-chlorethyl)-2-imidazolidinonem za získání sertindolu. Alternativně může 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indol nejprve reagovat s 1-(2-chlorethyl)-2-imidazolidinon s následnou redukcí, čímž se získá
15 sertindol, který je možno izolovat ve formě adiční soli s kyselinou, například kyselinou vinnou nebo ve formě volné báze.

Sůl kyseliny 2,5-dichlorbenzoové s alkalickým kovem a sůl N-(4-fluorfenyl)glycinu s alkalickým kovem použité jako výchozí látky se
20 snadno připravují z komerčně dostupné kyseliny 2,5-dichlorbenzoové a N-(4-fluorfenyl)glycinu, standardními způsoby.

Sertindol získaný uvedeným způsobem je možno pohodlně formulovat jak se popisuje v US patentu No. 5,112,823.

25 Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Výroba N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxyfenyl)glycinu

Suspenze obsahující 2,5-dichlorbenzoát draselný (100 g, 0,44 mol, 1 ekv.), N-(4-fluorfenyl)glycinát draselný (190 g, 0,92 mol, 2,1

ekv.), uhličitan draselný (36,2 g, 0,26 mol, 0,6 ekv. CO_3^{2-}), měděný bronz (2,8 g, 0,004 mol Cu, 0,1 ekv.) a 250 ml demineralizované vody byla zahřívána pod zpětným chladičem v atmosféře N_2 20,5 hod a potom ochlazena na 50 °C.

5 Do reakční směsi, která byla homogenní s výjimkou Cu-bronzu, bylo přidáno 2,5 ml vody a 5 g aktivního uhlí. Směs byla ponechána ochladit za míchání po dobu 1 hod a zfiltrována. Filtrační koláč byl promyt dvakrát 125 ml vody. Filtrát byl vlit na směs ledu (2 l) a 37 % vodné HCl (300 až 400 ml) za důkladného míchání, čímž došlo ke
10 krystalizaci surového produktu jako jemného krystalického žlutohnědého materiálu. Suspenze byla míchána při 75 až 80 °C 30 min, ochlazena na 15 až 20 °C a zfiltrována, a filtrační koláč byl promyt 500 ml vody a sušen v proudu vzduchu přes noc při 50 °C. Filtrát byl zachycen pro regeneraci N-(4-fluorfenyl)glycinátu.

15 Výtěžek surového produktu: 113 g (80,3 %), teplota tání 170 - 186 °C.

Analýza HPLC: 84,2 % hmotnostních produktu, 10,5 % hmotnostních kyseliny 3-chlorsalicylové.

20 20 g suchého surového produktu připraveného výše bylo dále čištěno suspendováním ve 200 ml toluenu a zahříváno pod zpětným chladičem 30 min. Suspenze byla ponechána ochladit na pokojovou teplotu za míchání a potom byla zfiltrována. Filtrační koláč byl promyt toluenem (20 ml) a sušen přes noc ve vakuu při 50 °C.

25 Výtěžek: 170 g, teplota tání 190 - 192 °C. Čistota > 98 % při stanovení analýzou NMR.

Příklad 2

Výroba N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxyfenyl)glycinu

30 21,0 kg 2,5-dichlorbenzoátu draselného bylo přidáno do 180 l reaktoru a bylo přidáno 36,0 l vody. Směs byla zahřívána za míchání,

dokud se nerozpustily v podstatě všechny pevné látky (teplota 60 - 70 °C) a pomalu bylo přidáno 25,0 kg N-(4-fluorfenyl)glycinátu draselného. Směs byla zahřívána až do rozpuštění všech složek, tj. na přibližně 80 °C a přidána do směsi 7,67 kg K₂CO₃, 582 g Cu-bronzu a 7 l vody. Spojená směs byla zahřívána pod zpětným chladičem přes noc (přibližně 15 hod) a ochlazena na 50 °C. Byl přidán 1 kg aktivního uhlí suspendovaného v 5 l vody a potom 40 l vody. Směs byla míchána za chlazení 1 hod a filtrována na nuči pokryté materiálem usnadňujícím filtraci. Filtrační koláč byl promyt 10 l vody a zelený filtrát byl pomalu v průběhu 2 hod naléván na směs 22,5 l 37 % HCl a 30 l vody za mírného zahřívání (45 - 50 °C) a míchání. Směs byla zahřáta na 72 °C, ochlazena na 25 °C a zfiltrována. Filtrační koláč byl promyt vodou (2 x 10 l) a sušen na tácech přes noc při 60 °C.

Výtěžek 26,7 kg bleděžlutého krystalického surového produktu.

Surový produkt, 26,7 kg, byl převeden do 200 l reaktoru, bylo přidáno 150 l toluenu a směs byla zahřívána na teplotu varu pod zpětným chladičem (90 °C) v atmosféře N₂. Potom byla směs destilována až do dosažení teploty 110 °C (5 l destilátu). Bylo přidáno 5 l toluenu a směs byla zahřívána pod zpětným chladičem při 110 °C 2 hodiny, ochlazena na přibližně 60 °C a ponechána přes noc při 27 °C. Směs byla zfiltrována a filtrační koláč byl promyt toluenem (3 x 15 l) a sušen, za získání 21,0 kg čistého v názvu uvedeného produktu.

Příklad 3

1-(4-fluorfenyl)-3-acetoxy-5-chlorindol

N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxyfenyl)glycin (717,1 g, 2,22 mol, octan sodný (36,4 g, 0,44 mol, 0,2 ekv.) a anhydrid kyseliny octové byly vloženy do 4 l trojhrdlé baňky opatřené mechanickým míchadlem a zpětným chladičem.

Suspenze byla pod zpětným chladičem zahřívána za míchání až k varu. Reakční směs byla vařena pod zpětným chladičem 1 hod a ochlazena na pokojovou teplotu v lázni led/voda. Homogenní suspenze byla za míchání vlita do ledu (2 l) a byla neutralizována koncentrovaným NaOH (přibližně 6 l) až do dosažení pH 6 - 7. V průběhu neutralizace byla teplota udržována pod přibližně 30 °C, což vyžadovalo přidavek dalších 5 až 6 l ledu. Tím došlo k vysrážení produktu, který byl izolován filtrací. Produkt byl důkladně promyt 3 l vody a 2 l n-heptanu a sušen přes noc ve vakuu při 60 °C.

Výtěžek: 600,5 g (89,1 %), teplota tání 109 - 112 °C.

Příklad 4

1-(4-fluorfenyl)-5-chlorindol

1-(4-fluorfenyl)-3-acetoxy-5-chlorindol (100,0 g, 0,33 mol) byl rozpuštěn v 1000 ml EtOH. V průběhu další hodiny byly za varu pod zpětným chladičem po dávkách přidávány pelety borohydridu sodného (18,7 g, 1,5 ekv.). Reakční směs byla míchána přes noc pod zpětným chladičem a ochlazena na pokojovou teplotu. Byla přidána koncentrovaná HCl (přibližně 50 ml až do dosažení pH 1) a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě 1 hod. Bylo přidáno 200 ml demineralizované vody a získaná suspenze byla zfiltrována. Filtrační koláč byl promyt dalšími 50 ml vody a 10 ml EtOH. Produkt byl sušen přes noc ve vakuu při 50 °C.

Výtěžek: 68,4 g (84,7 %), teplota tání 91 - 93 °C.

Příklad 5

Výroba 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indolu

5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indol (6,70 kg) a hydrochlorid 4-piperidonmonohydrátu (8,38 kg) byly převedeny do 200 l reaktoru

v atmosféře N₂. Byla přidána kyselina octová (67 l) a reakční směs byla zahřata na 60 °C. Byla přidána koncentrovaná HCl (37 %, 33,5 l) v průběhu 1/2 hod a potom byla směs zahřata na teplotu varu pod zpětným chladičem (85 °C) a vařena pod zpětným chladičem 1 hod (konečná teplota 95 °C). Po ochlazení na 30 °C bylo přidáno 33,5 l acetonu a směs byla potom ochlazena na 25 °C. Filtrace, promytí (aceton, 20 l) a sušení ve vakuu při 60 °C poskytlo v názvu uvedený produkt jako bílý prášek, výtěžek 8,94 kg.

10 Příklad 6

1-[2-[4-[5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl]ethyl]-2-imidazolidinon

5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indol (6,0 kg, 16,5 mol), 1-(2-chlorethyl)imidazolon (3,19 kg, 1,3 ekv.), uhličitan sodný (bezvodý) a methylizobutylketon (60 l) byly smíchány. Reakční směs byla zahřívána v atmosféře N₂ a míchána do dosažení 90 - 95 °C, a potom byla míchána přes noc při této teplotě. Další den byla reakční směs zfiltrována, dokud byla ještě horká. Aparatura a filtrační koláč byly promyty dalšími 2,5 l methylizobutylketonu. Spojené filtráty byly ponechány přes noc pro krystalizaci. Produkt byl izolován na nuči, promyt 7,5 l n-heptanu a sušen přes noc ve vakuu při 60 °C.

Výtěžek: 5,39 kg (74,3 %), teplota tání 146,4 °C.

25 Příklad 7

Tartrát 1-[2-[4-[5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-imidazolidinonu

1-[2-[4-[5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl]ethyl]-2-imidazolidinon (3,5 kg) byl rozpuštěn v kyselině octové (98 - 100 %, 29 l) při zahřívání až na 40 °C. Bylo přidáno

aktivní uhlí a suspenze byla míchána 1 hod, ponechána přes noc a zfiltrována. Filtrační koláč byl promyt 6 l kyseliny octové. Spojené filtráty byly přidány do 50 l hydrogenačního reaktoru, který byl napuštěn N₂. Bylo přidáno 70 g PtO₂, přístroj byl zavřen a N₂ byl probubláván 5 min. Hydrogenace se prováděla v proudu H₂ (2,5 l/min) 8,25 hod.

Reakční směs byla probublána dusíkem, bylo přidáno aktivní uhlí a směs byla filtrována na uzavřené nuči. Filtrát byl spojen s odpovídajícími filtráty tří dalších hydrogenací (celkem 14,53 kg výchozího materiálu) a odpařen ve vakuu při 50 °C. Filtrát byl promyt 3 x 10 l toluenu při 50 až 60 °C. Zbytek byl rozpuštěn ve 146 l ethanolu a k této suspenzi bylo při 40 °C přidáno za míchání 5,22 kg kyseliny L-(+) vinné v 16 l demineralizované vody. Suspenze byla ponechána přes noc bez chlazení nebo míchání. Vykrytalizovaný tartát byl zfiltrován na nuči a promyt 15 l ethanolu.

Surový tartrát byl rekrystalizován ze 190 l ethanolu a 30 l demineralizované vody zahříváním až k teplotě varu (přibližně 78 °C). Suspenze byla ponechána přes noc krystalizovat bez chlazení nebo míchání. Další den byla suspenze ochlazená na přibližně 18 °C a tartrát byl odfiltrován, promyt 60 l ethanolu a sušen přes noc v proudu vzduchu při 60 °C.

Příklad 8

1-[2-[4-[5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-imidazolidinon

7,96 kg tartrátu 1-[2-[4-[5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-1H-indol-3-yl]-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl]ethyl]-2-imidazolidinonu bylo suspendováno v 25 l demineralizované vody a bylo přidáno 30 l dichlormethanu. Celkem byly k suspenzi za míchání přidány 3 l 27 %

roztoku NaOH, pH = 9. Směs byla 1 hod míchána (hodnota pH byla stále 9) a potom byla dichlormethanová fáze oddělena.

Vodná fáze byla extrahována dalšími 15 l dichlormethanu. Spojené dichlormethanové fáze byly sušeny Na_2SO_4 a byly odpařeny.

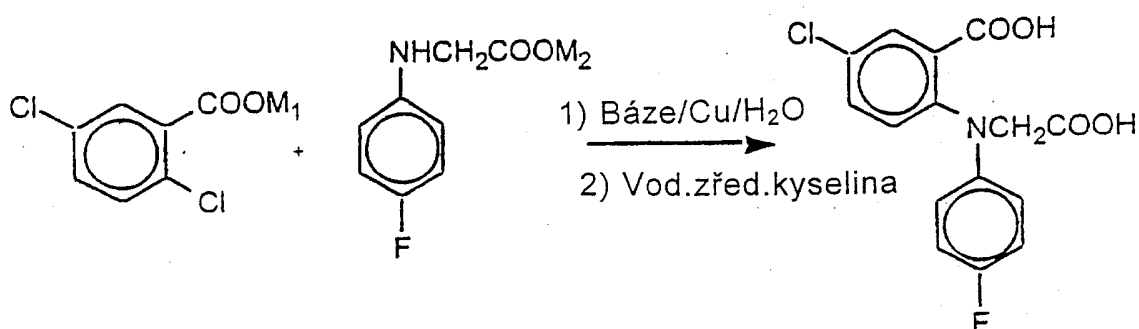
- 5 Produkt byl promyt 5 l acetonu, bylo přidáno 35 l acetonu a suspenze byla zahřívána až k dosažení varu pod zpětným chladičem. Vykrytalizovaný produkt se úplně nerozpustil. Zahřívání bylo přerušeno a směs byla ponechána přes noc za mírného chlazení. Vykrytalizovaný produkt byl izolován na nuči, promyt dalšími 5 l
- 10 acetonu a sušen přes noc v proudu vzduchu při 60 °C.

Výtěžek: 4,90 kg (83,2 %), teplota tání 154,7 °C.

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxy-4-chlorfenyl)-glycinu, vyznačující se tím, že se provádí mědí katalyzovaná arylace kyseliny 2,5-dichlorbenzoové N-(4-fluorfenyl)glycinem, při které se použijí soli kyseliny 2,5-dichlorbenzoové a N-(4-fluorfenyl)glycinu s alkalickými kovy, ve vodném, alkalickém prostředí v přítomnosti mědi jako katalyzátoru, podle následujícího reakčního schématu:



kde M₁ a M₂ jsou ionty alkalického kovu.

2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že reakce se provádí při zvýšené teplotě, s výhodou při teplotě mezi 80 °C a teplotou varu reakčního prostředí pod zpětným chladičem, zvláště přibližně při teplotě varu pod zpětným chladičem.
3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, vyznačující se tím, že jako reakční prostředí se použije voda nebo voda, do které se přidá pomocné rozpouštědlo.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e jako rozpouštědlo se použije voda.
- 5 5. Způsob podle nároku 3 nebo 4, v y z n a č u j í c í s e
t í m , ž e se použije množství vody menší než 10 ml/g
kyseliny 2,5-dichlorbenzoové, s výhodou menší než 5 mg/g.
- 10 6. Způsob podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e se použije množství vody menší než 3,5 ml/g, s výhodou
menší než 2,5 ml/g kyseliny 2,5-dichlorbenzoové.
- 15 7. Způsob podle některého z nároků 1 až 6, v y z n a č u j í c í
s e t í m , ž e jako soli s alkalickými kovy se použijí soli
lithné, sodné nebo draselné.
8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e se použije stejných solí reakčních složek, s výhodou solí
draselných.
- 20 9. Způsob podle některého z nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í
s e t í m , ž e jako báze se použije uhličitán alkalického
kovu, s výhodou Li_2CO_3 , Na_2CO_3 nebo K_2CO_3 .
- 25 10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e v uhličitanu alkalického kovu se použije stejného
alkalického kovu jako je alkalický kov reakčních složek.

11. Způsob podle některého z nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í
s e t í m , ž e jako báze se použije uhličitán draselný.
- 5 12. Způsob podle některého z nároků 1 až 11,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se použije množství
báze větší než je stechiometrické množství kyseliny 2,5-
dichlorbenzoové.
- 10 13. Způsob podle některého z nároků 1 až 12,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e jako katalyzátor se
použije měděný bronz.
- 15 14. Způsob podle některého z nároků 1 až 13,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se použije poměru
množství soli N-(4-fluorfenyl)glycinu s alkalickým kovem a soli
kyseliny 2,5-dichlorbenzoové s alkalickým kovem od 0,5 do 3,0,
s výhodou 2,0 až 2,5, zvláště 2,0 až 2,3 mol/mol.
- 20 15. Způsob výroby 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-
tetrahydropyridin-4-yl)indolu, v y z n a č u j í c í s e
t í m , ž e zahrnuje reakci 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu s 4-
piperidinem ve směsi minerální kyseliny a kyseliny octové.
- 25 16. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e 4-piperidon se použije ve formě hydrochloridu 4-
piperidonhydrátu.
17. Způsob podle nároku 15 nebo 16, v y z n a č u j í c í s e
t í m , ž e jako minerální kyselina se použije kyselina

fosforečná, kyselina dusičná, kyselina sírová nebo kyselina chlorovodíková.

- 5 18. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e jako minerální kyselina se použije koncentrovaná kyselina
chlorovodíková.
- 10 19. Způsob podle nároku 15 nebo 16, v y z n a č u j í c í s e
t í m , ž e se použije alespoň 1,5 ekvivalentu 4-piperidonu
na ekvivalent 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu.
- 15 20. Způsob podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e se použije alespoň 1,75 ekvivalentu 4-piperidonu na
ekvivalent 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu.
- 20 21. Způsob podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e se použije alespoň 2,0 ekvivalentu 4-piperidonu na
ekvivalent 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu.
22. Způsob podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e kyselina chlorovodíková se použije v množství alespoň
2,5 ml koncentrované HCl na gram 5-chlor-1-(4-
fluorfenyl)indolu.
- 25 23. Způsob podle nároku 15 nebo 16, v y z n a č u j í c í s e
t í m , ž e se použije alespoň 8 ml kyseliny octové na gram
5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu.

24. Způsob podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e se použije alespoň 10 ml kyseliny octové na gram 5-chlor-
1-(4-fluorfenyl)indolu.
- 5 25. Způsob podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e se použije 10 až 14 ml kyseliny octové na gram 5-chlor-1-
(4-fluorfenyl)indolu.
- 10 26. Způsob podle nároku 22, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e se použije poměr 3,5 až 5 ml koncentrované HCl na gram
5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu.
- 15 27. Způsob podle nároku 18, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e se použije objemový poměr mezi kyselinou octovou
a koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou 2 : 1 až 4 : 1.
- 20 28. Způsob výroby sertindolu, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e zahrnuje výrobu N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxy-4-
chlorfenyl)glycinu způsobem podle některého z nároků 1 až 14
a/nebo výrobu 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-
tetrahydropyridin-4-yl)indolu podle některého z nároků 15 až
27.
- 25 29. Způsob výroby sertindolu, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
ž e zahrnuje:
a) výrobu N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxy-4-chlorfenyl)glycinu
podle některého z nároků 1 až 14 reakcí soli kyseliny 2,5-
dichlorbenzoové s alkalickým kovem se solí N-(4-

fluorfenyl)glycinu s alkalickým kovem ve vodném, alkalickém prostředí v přítomnosti mědi jako katalyzátoru;

5 b) cyklizaci N-(4-fluorfenyl)-N-(2-karboxy-4-chlorfenyl)glycinu na odpovídající 3-acetoxyindol použitím anhydridu kyseliny octové/octanu alkalického kovu, s výhodou octanu sodného;

c) redukci 3-acetoxyindolu a následující

d) odstranění H_2O za získání 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu;

10 e) reakci 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)indolu s 4-piperidonem podle některého z nároků 15 až 27 ve směsi kyseliny octové a koncentrované kyseliny chlorovodíkové;

f) redukci získaného 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indolu za získání 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(pyridin-4-yl)indolu;

15 g) reakci produktu z kroku f) s 1-(2-chlorethyl)-2-imidazolidinonem, nebo další

h) reakci 5-chlor-1-(4-fluorfenyl)-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)indolu s 1-(2-chlorethyl)-2-imidazolidinonem s následnou redukcí produktu za získání sertindolu.

20

Zastupuje: