



P 0 2 0 1 5 4 8

2376/99

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

^E
~~Új~~ eljárás N-(1,1-dimetiletíl)-4-[[5'-etoxi-4-cis-[2-(4-morfolino)-etoxi]-2'-oxospiro[ciklohexán-1,3'-[3H]indol]-1'(2'H)-il]-szulfonil]-3-metoxi-benzamid és sói előállítására

~~Bejelentő: Sanofi-Synthelabo Párizs, Franciaország~~

Unió elsőbbség: 1999. július 15. (1999.07.15.)
P9902376 (HU)

Nemzetközi bejelentés: PCT/HU00/00078 (2000.07.13.)
közzététel: WO/00/05791 (2001.01.25.)

KIVONAT

A találmány tárgya ^{új} eljárás I képletű vegyület és ^a sói előállítására ^{II} és ^{III} képletű vegyület reagáltatásával ^{oly módon, hogy} azzal ~~jellemezve, hogy~~ a reakciót dimetil-szulfoxidban, 10-40 °C-on, előnyösen szobahőmérsékleten ²⁰ végezzük, majd a kapott I képletű bázist ismert módon ^a sójává alakítjuk.

Jelölés a képletekben: (I), (II), (III)

Jelölés a képletekben

P 0 2 - 0 1 5 4 8



A2

E
Új eljárás N-(1,1-dimetiletíl)-4-[[5'-etoxi-4-cis-[2-(4-morfolino)-etoxi]-2'-

oxospiro[ciklohexán-1,3'-[3H]indol]-1'(2'H)-il]-szulfonil]-3-metoxi-benzamid és sói

előállítására

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Bejelentő: SANOFI-SYNTHELABO
174, avenue de France
F-75013 Paris
France

Feltalálók:

- HÉJA, Gergely, H-1131 Budapest (HU)
- CSIKÓS, Éva, H-1038 Budapest (HU)
- ERŐSNÉ TAKÁCSY, Tünde, H-1149 Budapest (HU)
- GÖNCZI, Csaba, H-1016 Budapest (HU)
- HALÁSZ, Judit, H-1046 Budapest (HU)
- HERMECZ, István, H-1092 Budapest (HU)
- MAJLÁTH, Csilla, H-1204 Budapest (HU)
- NAGY, Lajos, H-2000 Szentendre (HU)
- SÁNTÁNE CSUTOR, Andrea, H-1023 Budapest (HU)
- SÁROSI, Péter, H-1154 Budapest (HU)
- SIMON, Kálmán, H-1118 Budapest (HU)
- SZOMOR, Tiborné, H-1013 Budapest (HU)
- SZVOBODA, Györgyné, H-2120 Dunakeszi (HU)

Unió elsőbbség: 1999. július 15. (1999.07.15.)
P9902376 (HU)

Nemzetközi bejelentés: PCT/HU00/00078 (2000.07.13.)
közzététel: WO/00/05791 (2001.01.25.)

Képviselő: Mármaros Tamásné
CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., Budapest
(a Szabadalmi Ügyvivői törvény 12 § (1) bekezdése alapján)

Case 868/MK



Találmányunk tárgya új eljárás az I képletű N-(1,1-dimetiletil)-4-[[5'-etoxi-4-*cis*-[2-(4-morfolino)-etoxi]-2'-oxospiro[ciklohexán-1,3'-[3*H*]indol]-1'(2'*H*)-yl]-szulfonil]-3-metoxi-benzamid (SR 121463) és sói előállítására, mely anyag, vazopresszin V₂ antagonistá hatású. A WO 9715556 számú szabadalmi leírás szerint az I képletű vegyület előállítására a II képletű spiro/*cis*-4-(beta-morfolino-etiloxi)-ciklohexán-1,3'-(5'-etoxi)-[3*H*]indol-2'[1'*H*]-ont III képletű 2-metoxi-4-(N-*t*-butilamino-karbonil)-benzolszulfokloriddal reagáltatják kálium-*t*-butilát alkalmazásával tetrahydrofuranban.

Az eljárás a felhasznált oldószer (tetrahydrofuran) és az alkalmazott hőmérséklet (-60 °C -40 °C között) miatt üzemi körülmények között csak nehezen valósítható meg, a termelés gyenge, a termék szennyezett, tisztítása többszöri átkristályosítást igényel.

Meglepő módon azt találtuk, hogy a reakció dimetil-szulfoxidban szobahőmérsékleten való keveréssel igen jó termeléssel (85 - 92%) végrehajtható. A reakcióelegy feldolgozása egyszerű, míg az eredeti eljárásban a terméket extrahálással nyerték ki, addig ezen eljárásban vízzel hígítva a reakcióelegyet a bázis csapadék formájában kiszűrhető. Az így nyert bázis tisztasága 93 - 96 %-os, belőle a kívánalmaknak megfelelő tisztaságú só képezhető.

Fentieknek megfelelően találmányunk tárgya eljárás I képletű vegyület és sói előállítására II és III képletű vegyület reagáltatásával azzal jellemezve, hogy a reakciót dimetil-szulfoxidban, 10-40 °C-on, előnyösen szobahőmérsékleten végezzük, majd a kapott I képletű bázist ismert módon sójává alakítjuk.



A találmányunk szerinti eljárást az alábbi példákkal illusztráljuk.

1.példa:

180 ml dimetil-szulfoxidban 26,7 g kálium-*t*-butilátot oldunk. 10 perc keverés után 74,9 g II képletű vegyületet adunk 20 - 25 °C között az elegyhez, majd teljes oldódásig keverjük. Ezután gyors ütemben 25 °C alatt III képletű vegyületet adagolunk az elegyhez. A kapott világosbarna szuszpenziót 1,5 órán át keverjük 25 °C-on, majd 700 ml jeges vízzel megbontjuk. A csapadékot 1 óra keverés után szűrjük, 2x500 ml vízzel felszuszpendálva mossuk. Alapos leszívás után 2x 100 ml 96 %-os etanollal mossuk. 117 g 95,2 %-os hatóanyag tartalmú (HPLC) I. képletű vegyületet kapunk. A termelés 90,8 %.

2. példa

1 Mól I. képletű bázist 3-5-szörös mennyiségű etanolban szuszpendálunk és 1.05- 1 mól savat adunk a rendszerhez. Oldódás után az oldatot csontszénnel derítjük, szűrjük. Az oldatból lehűtésre kivált sót szűrjük, kevés hideg alkohollal fedjük, szárítjuk. Termelés 87-95% között mozog.

Dihidrogén-foszfát-monohidrát-só: Op.: 164.5°C

Hidrogén-maleát-só: Op.: 184-185°C

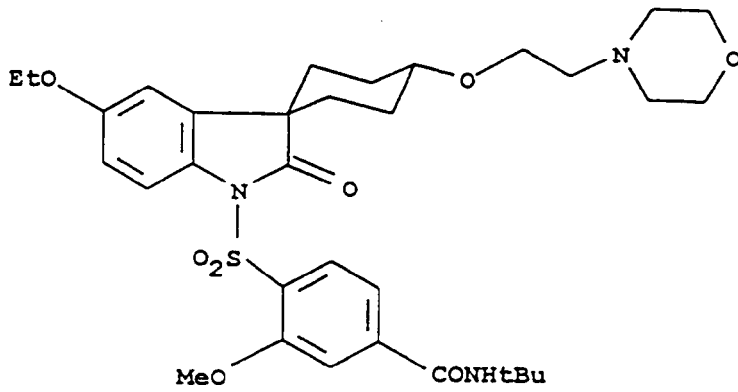
Hidrogén-fumarát-só: Op.: 182-183°C

P02 01548

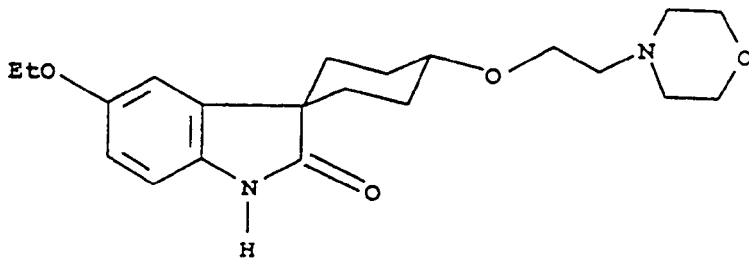
1/1

G. J. Károlyi

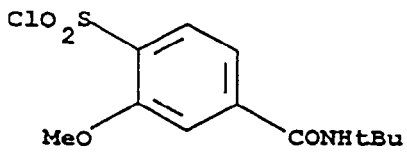
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



I.



II.



III.