



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61105 (13) C2

(51) 7 C07D401/14,401/04,C07C229/20

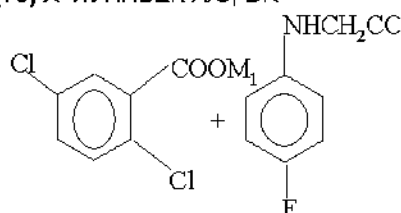
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ СЕРТИНДОЛУ

1

2

(21) 99116293
(22) 07 05 1998
(24) 17 11 2003
(86) PCT/DK98/00183, 07 05 1998
(31) 0536/97
(32) 09 05 1997
(33) DK
(31) 60/046,011
(32) 09 05 1997
(33) US
(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р
(72) Бек Соммер Мікаел, DK
(73) Х. ЛУННБЕК А/С, DK

де M₁ і M₂ - іони лужних металів

2 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що реакцію здійснюють при підвищеній температурі, переважно при температурі між 80°C і температурою флегми середовища, зокрема близької до температури флегми

3 Спосіб за п 1 або п 2, який відрізняється тим, що реакційне середовище є водою або водою, до якої додано співрозчинник

4 Спосіб за п 3, який відрізняється тим, що як реакційне середовище використовують воду

5 Спосіб за п 3 або п 4, який відрізняється тим, що кількість води становить менш ніж 10 мл/г 2,5-дихлорбензойної кислоти, переважно менш ніж 5 мл/г

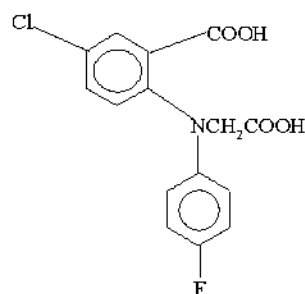
6 Спосіб за п 5, який відрізняється тим, що кількість води менш ніж 3,5 мл/г, переважно менш ніж 2,5 мл/г 2,5-дихлорбензойної кислоти

7 Спосіб за будь-яким з пп 1-6, який відрізняється тим, що солі лужних металів реагентів є солями літію, натрію або калію

8 Спосіб за п 7, який відрізняється тим, що використовують однакові солі лужних металів реагентів, переважно солі калію

(56) US 4710500 A, 01 12 1987
Dansk Kemi, Volume 76, No 3, 1995
J Med Chem, Volume 35, 1992

(57) 1 Спосіб одержання N-(4-фторфеніл)-N-(2-карбокси-4-хлорфеніл)гліцину, при якому здійснюють каталізоване міддю арилування 2,5-дихлорбензойної кислоти за допомогою N-(4-фторфеніл)гліцину, в якому використовують солі лужних металів 2,5-дихлорбензойної кислоти та N-(4-фторфеніл)гліцину у водно-лужному реакційному середовищі в присутності мідного каталізатора у відповідності зі схемою реакції



9 Спосіб за будь-яким з пп 1-8, який відрізняється тим, що основа є карбонатом лужного металу, переважно Li₂CO₃, Na₂CO₃ або K₂CO₃

10 Спосіб за п 9, який відрізняється тим, що лужний метал карбонату лужного металу є тим же, що і лужний метал солей лужного металу реагентів

11 Спосіб за будь-яким з пп 1 - 8, який відрізняється тим, що основа є карбонатом калію

12 Спосіб за будь-яким з пп 1-11, який відрізняється тим, що кількість основи більше ніж стехіометрична кількість 2,5-дихлорбензойної кислоти

13 Спосіб за будь-яким з пп 1-12, який відрізняється тим, що каталізатором є мідь-бронза

14 Спосіб за будь-яким з пп 1-13, який відрізняється тим, що співвідношення кількостей солі лужного металу N-(4-фторфеніл)гліцину і солі лужного металу 2,5-дихлорбензойної кислоти складає від 0,5 до 3,0, переважно від 1,0 до 2,5, зокрема від 2,0 до 2,3 мол/мол

15 Спосіб одержання 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)індолу, при якому здійснюють реакцію 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу з 4-піперидоном у суміші мінеральної кислоти і

(13) C2

(11) 61105

(19) UA

оцтової кислоти

16 Спосіб за п 15, який відрізняється тим, що 4-піперидон використовують у формі гідрохлориду 4-піперидонпдрату

17 Спосіб за п 15 або п 16, який відрізняється тим, що як мінеральну кислоту використовують фосфорну кислоту, азотну кислоту, сірчану кислоту або соляну кислоту

18 Спосіб за п 17, який відрізняється тим, що як мінеральну кислоту використовують концентровану соляну кислоту

19 Спосіб за п 15 або п 16, який відрізняється тим, що використовують принаймні 1,5 еквівалента 4-піперидону на еквівалент 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу

20 Спосіб за п 19, який відрізняється тим, що використовують принаймні 1,75 еквівалента 4-піперидону на еквівалент 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу

21 Спосіб за п 20, який відрізняється тим, що використовують принаймні 2,0 еквівалента 4-піперидону на еквівалент 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу

22 Спосіб за п 18, який відрізняється тим, що соляну кислоту використовують в кількості принаймні 2,5 мл концентрованої HCl на грам 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу

23 Спосіб за п 15 або п 16, який відрізняється тим, що використовують принаймні 8 мл оцтової кислоти на грам 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу

24 Спосіб за п 23, який відрізняється тим, що використовують принаймні 10 мл оцтової кислоти на грам 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу

25 Спосіб за п 24, який відрізняється тим, що використовують 10 -14 мл оцтової кислоти на грам 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу

26 Спосіб за п 22, який відрізняється тим, що

співвідношення концентрованої HCl на грам 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу складає 3,5 - 5 мл

27 Спосіб за п 18, який відрізняється тим, що співвідношення між оцтовою кислотою та концентрованою HCl складає від 2 1 до 4 1 (об'єм/об'єм)

28 Спосіб одержання сертиндолу, при якому здійснюють етапи, в яких

а) одержують N-(4-фторфеніл)-N-(2-карбокси-4-хлорфеніл)гліцин за будь-яким з пп 1-14 шляхом взаємодії солі лужного металу 2,5-дихлорбензойної кислоти з сіллю лужного металу N-(4-фторфеніл)гліцину у водно-лужному реакційному середовищі в присутності мідного катализатора,

б) проводять циклізацію N-(4-фторфеніл)-N-(2-карбокси-4-хлорфеніл)гліцину до відповідного 3-ацетоксііндолу з використанням оцтового ангидриду/ацетату лужного металу, переважно ацетату натрію,

в) відновлюють 3-ацетоксііндол і після цього,

г) вилучають H₂O з одержанням таким чином 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу,

д) здійснюють взаємодію 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу з 4-піперидоном за будь-яким з пп 15-27 в суміші оцтової кислоти та концентрованої HCl,

е) відновлюють одержаний 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)індол для одержання 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(піперидин-4-іл)індолу,

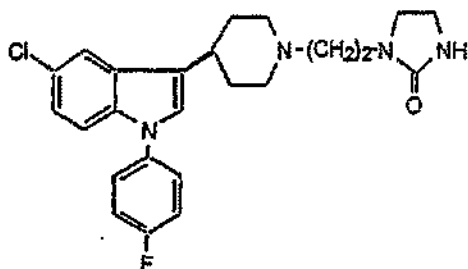
є) здійснюють взаємодію продукту стадії е) з 1-(2-хлоретил)-2-імідазолідиноном, або

ж) здійснюють взаємодію 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)індолу з 1-(2-хлоретил)-2-імідазолідиноном з подальшим відновленням продукту

Цей винахід відноситься до нового способу одержання сполуки

1-[2-[4-[5-хлор-1-(4-фторфеніл)-1-Н-індол-3-іл]-1-піперидиніл]етил]-2-імідазолідинону, яка має рекомендоване INN найменування "сертиндол", і до нового способу одержання проміжних сполук N-(4-фторфеніл)-N-(2-карбокси-4-хлорфеніл)гліцину та 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)індолу, що використовуються в даному способі

Сертиндол є добре відомим антипсихотичним лікарським засобом, що має формулу



Сполуку розкрито в патенті США №4710500, а його антипсихотична дія описана в патенті США №5112638. Сертиндол є сильнотічним антагоністом 5HT₂ рецептора, що оказує дію на центральну нервову систему in vivo, і крім того була розкрита

його активність на моделях, що показує дію цього лікарського засобу при лікуванні неспокою, гіпертензії, зловживання лікарськими засобами і розладів пізнавальної спроможності. Нещодавно повідомлялося про те, що цей препарат показав антипсихотичну дію в клінічних дослідженнях, Psychopharmacology (1996) 124 168-175

Патент США №4710500 охоплює клас 1-арил-3-(піперазиніл-, тетрагідропіридил або піперидил)індолових сполук, який містить сертиндол. Були розкриті деякі загальні способи одержання цих сполук, деякі з яких можна використовувати для одержання сертиндолу. Цими способами були

а) взаємодія підходящим образом заміщеного 1-ариліндолу з підходящим 1-заміщеним 4-піперидоном, і наступне відновлення отриманої тетрагідропіридилової сполуки,

б) арилування відповідної сполуки 1-заміщеного індолу,

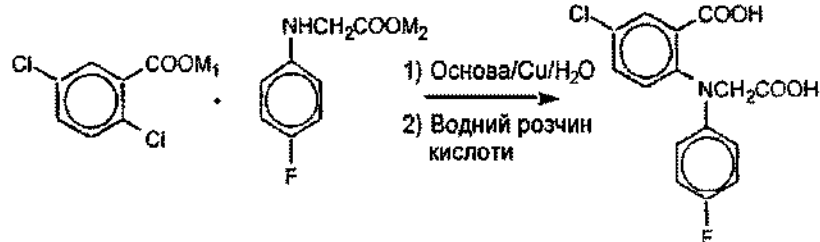
с) відновлення відповідної сполуки, що має оксо групу в положенні 2 індольного кільця

Сертиндол був підтверджений конкретними прикладами, однак, не були наведені приклади експериментального одержання цієї сполуки

Perregaard та інші, J Med Chem, 1992,

35,1092-1101 розкрили новий спосіб одержання сертиндолу. Цей спосіб включає взаємодію проміжної сполуки 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу з 4-піперидином в суміші трифтороцтової кислоти та оцтової кислоти, відновлення отриманого 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)індолу для одержання 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(піперидин-4-іл)індолу, що в свою чергу взаємодіє з 1-(2-хлоретил)-2-імідазопідиноном в присутності K_2CO_3 та KI в метилізобутилкетоні (MIBK). 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індол одержували з відповідного 3-ацетоксиіндолу шляхом відновлення з використанням $NaBH_4$ в метанолі та наступним вилученням H_2O в кислотних умовах. 3-ацетоксиіндол одержували з N-(4-фторфеніл)-N-(2-карбокси-4-хлорфеніл)гліцину, слідуючи процедурі, що описані в літературі.

Процедура одержання N-(4-фторфеніл)-N-(2-карбокси-4-хлорфеніл)гліцину описана в Perregaard та інші, Dansk Kemi, 95, 3, р. 6-8. Згідно з цим способом гліцин одержують реакцією 2,5-дихлорбензойної кислоти та N-(4-фторфеніл)гліцину з використанням мідного катализатора. Солі калію цих двох кислот використовують в присутності K_2CO_3 в розчинникові N-метилпірролідоні (NMP).



де M_1 і M_2 - іони лужних металів.

Як вказано в Perregaard та інші, Dansk Kemi, 95, реакцію з використанням солей калію вищезазначених реагентів здійснюють в NMP. Однак, при використанні NMP необхідна екстракційна обробка, яка займає багато часу, і в результаті реакції утворюється значна кількість смолистих побічних продуктів. Температура реакції 120-130°C.

При заміні середовища NMP водним реакційним середовищем при здійсненні реакції одержують більш високий вихід і незначну кількість смолистих побічних продуктів. Крім того, процедура здійснення способу проста і використання водного

Однак, було виявлено, що вищенаведені способи не можна використати в промисловому виробництві. Загальний вихід продукту в цих способах занадто низький і в них також використовують реагенти або розчинники, що не є підходящими, а в деяких випадках заборонені по екологічним причинам і причинам безпеки. Крім того, із-за того, що NMP є водорозчинними, реакція проходить мляво, а відновлення NMP є тривалим і дорогим.

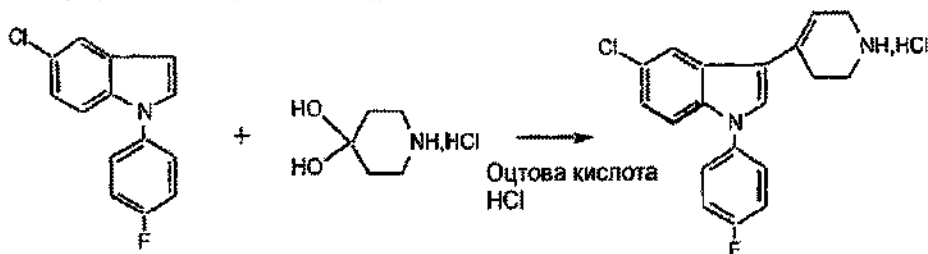
Таким чином, цей винахід відноситься до нового способу, який можна використати для промислового одержання сертиндолу.

Було виявлено, що основними обмежувальними стадіями способу є одержання N-(4-фторфеніл)-N-(2-карбокси-4-хлорфеніл)гліцину та реакція 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу з 4-піперидином.

Цей винахід відноситься до способу одержання N-(4-фторфеніл)-N-(2-карбокси-4-хлорфеніл)гліцину, який містить взаємодію солі лужного металу 2,5-дихлорбензойної кислоти з сіллю лужного металу N-(4-фторфеніл)гліцину у водно-лужному реакційному середовищі в присутності мідного катализатора, з наступною обробкою водним розчином кислоти, як показано на наведеній нижче схемі реакції.

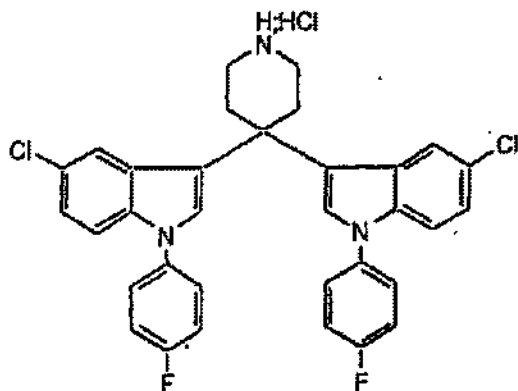
реакційного середовища дає значні переваги з точки зору захисту навколишнього середовища і, нарешті, температуру реакції знижують до температури флегми водного реакційного середовища або нижче.

Об'єктом винаходу є також спосіб одержання 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)індолу, який містить взаємодію 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу з 4-піперидином в суміші мінеральної кислоти та оцтової кислоти, як показано на наступній схемі реакції.



Використання суміші оцтової кислоти і мінеральної кислоти замість суміші трифтороцтової кислоти-оцтової кислоти, забезпечує значні переваги з точки зору захисту навколишнього середовища. Крім того, трифтороцтова кислота є сильно лету-

чою і агресивною сполукою і, отже, вона небажана для використання в промисловому виробництві. При цьому також не утворюються небажані біс-заміщені піперидини.



Формула I

Згідно з ще одним аспектом, об'єктом винаходу є спосіб одержання сертиндолу, який містить одержання N-(4-фторфеніл)-N-(2-карбокси-4-хлорфеніл)гліцину шляхом взаємодії, яка містить каталітичну реакцію на міді солі лужного металу 2,5-дихлорбензойної кислоти з сіллю лужного металу N-(4-фторфеніл)гліцину в водно-лужному середовищі в присутності мідного каталізатора та/або в якій 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)індол одержують шляхом взаємодії, що містить реакцію 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу з 4-піперидоном в суміші мінеральної кислоти та оцтової кислоти.

Реакцію солі лужного металу 2,5-дихлорбензойної кислоти з сіллю лужного металу N-(4-фторфеніл)гліцину здійснюють в умовах підвищеної температури, звичайно в інтервалі від 80°C до температури флегми реакційного середовища, що використовується, переважно при температурі флегми.

В даному описі та в формулі винаходу термін "водне реакційне середовище" включає воду і воду, в яку додано сорозчинник, такий як етиленгліколь, для використання в якості реакційного середовища. Переважно використовують демінералізовану, деіонізовану або дистильовану воду.

Переважно солі лужних металів реагентів є солями літій, натрію або калію, і звичайно використовують такі ж солі речовин, які беруть участь в реакції. Найбільш переважно використовують солі калію.

Важливо для запобігання небажаних побічних реакцій, щоб утворена в ході реакції HCl була нейтралізована. Реакційне середовище підلужують шляхом додавання основи, такої як гідроксид лужного металу, ацетат лужного металу, карбонат лужного металу, гідрокарбонат лужного металу, фосфат лужного металу або цитрат лужного металу. Переважно використовують карбонат лужного металу, такий як Li_2CO_3 , Na_2CO_3 або K_2CO_3 . Зручно, коли такий же лужний метал входить до складу речовин, що беруть участь в реакції. Переважною основою є карбонат калію. Кількість основи переважно більше, ніж стехіометрична кількість 2,5-дихлорбензойної кислоти. З іншого боку, підвищення $[\text{OH}^-]$ може викликати гідроліз 2,5-дихлорбензойної кислоти, при цьому знижується вихід продукту. Таким чином, основу зручно дода-

вати поступово в ході реакції.

Каталізатор може бути будь-яким $\text{Cu}(0)$ -каталізатором, переважно це мідно-бронзовий каталізатор. Його додають в каталітичних кількостях. Конкретна кількість не має критичного значення і легко визначається фахівцем в даній області.

Співвідношення між кількостями солі лужного металу N-(4-фторфеніл)гліцину і солі лужного металу 2,5-дихлорбензойної кислоти звичайно складає від 0,5 до 3,0, переважно 1,0-2,5 і найбільш переважно 2,0-2,3 моль/моль. Надлишок N-(4-фторфеніл)гліцину регенерують.

Звичайно реакцію здійснюють в мінімально можливій кількості водного реакційного середовища, наскільки це технічно може бути досягнуто. Так, поліпшений вихід одержують шляхом зниження кількості реакційного середовища. Кількість води переважно складає менш ніж 10 мл/г 2,5-дихлорбензойної кислоти, більш переважно менш ніж 5 мл/г, зокрема менш ніж 3,5 мл/г, і найбільш переважно менш ніж 2,5 мл/г.

Час реакції не є критичним і його легко визначить фахівець в даній області техніки.

Обробку продукту розбавленням водним розчином кислоти здійснюють просто додаванням відфільтрованої реакційної суміші до розбавленої кислоти, при цьому продукт осаджується. Потім продукт наражають на подальшу очистку гарячим толуолом або шляхом перекристалізації з водного розчину етанолу. Розбавленою у воді кислотою переважно є соляна кислота.

Мінеральною кислотою, що використовується в реакції 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу з 4-піперидоном, переважно є фосфорна кислота, азотна кислота, сірчана кислота або соляна кислота, наприклад, більш ніж 30% вага/вага водний розчин соляної кислоти, зокрема концентрованої соляної кислоти. Під концентрованою соляною кислотою мають на увазі 37% вага/вага розчин HCl.

4-піперидон переважно використовують у вигляді гідрохлориду 4-піперидонгідрату.

Реакцію переважно проводять в надлишковій кількості гідрохлориду піперидонгідрату. Більш переважно використовують більше ніж 1,5 еквіваленту 4-піперидону на еквівалент 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу, більш переважно використовують більше ніж 1,75 еквіваленту. Звичайно використовують 2,0 еквіваленту.

Для одержання значного виходу продукту важливою умовою є присутність достатньої кількості кислоти. Коли в якості мінеральної кислоти використовують соляну кислоту, переважна кількість складає 2,5 мл концентрованої HCl на грам 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу. Більш переважною є кількість 3,5-5 мл концентрованої HCl на грам 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу.

Необхідно, щоб кількість оцтової кислоти була достатньою, щоб реакція була технічно здійснюваною. Звичайно використовують по меншій мірі 8 мл оцтової кислоти на грам 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу. Переважна кількість оцтової кислоти більше ніж 10 мл оцтової кислоти на грам 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу, більш переважно 10-14 мл. Співвідношення оцтової кислоти та концентрованої HCl переважно складає від 2:1 до 4:1.

об'єм/об'єм

Реакцію звичайно здійснюють шляхом додавання по каплям розчину 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу в гарячій оцтовій кислоті до підхлориду піперидонгідрату або шляхом змішування цих двох реагентів у суміші оцтової кислоти і мінеральної кислоти з наступним нагріванням зі зворотним холодильником. Час реакції легко визначається фахівцем в даній області техніки.

Проміжний продукт можна легко обробляти звичайним способом. Подальший процес, що призводить до утворення сертиндолу, включає циклізацію.

N-(4-фторфеніл)-N-(2-карбоксі-4-хлорфеніл)гліцину до відповідного 3-ацетоксиіндолу з використанням, наприклад, оцтового ангідриду в присутності ацетату лужного металу, такого як ацетат натрію. 5-хлор-1-(4-фтор)індол після цього одержують із 3-ацетоксиіндолу шляхом відновлення з наступним випускненням H_2O . Отриманий 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індол наражають на взаємодію з 4-піперидоном у відповідності з вищезазначеною процедурою, отриманий 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)індол відновлюють для одержання 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(піперидин-4-іл)індолу, що, в свою чергу, взаємодіє з 1-(2-хлоретил)-2-імідазолідином з одержанням сертиндолу. Альтернативно, 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)індол спочатку наражають на взаємодію з 1-(2-хлоретил)-2-імідазолідином з наступним відновленням, одержуючи при цьому сертиндол, який можна виділити у вигляді кислотно-адитивної солі, наприклад тартрату, або у вигляді вільної основи.

Сіль лужного металу 2,5-дихлорбензойної кислоти та сіль лужного металу N-(4-фторфеніл)гліцину, які використовуються в якості вихідних матеріалів, можна легко отримати з комерційно доступних 2,5-дихлорбензойної кислоти та N-(4-фторфеніл)гліцину, відповідно, з використанням стандартних процедур.

Отриманий таким способом сертиндол зручно формулюють в композицію, як описано в патенті США №5112838.

Експериментальна частина

Приклад 1

Одержання N-(4-фторфеніл)-N-(2-карбоксіфеніл)гліцину

Суспензію, яка містить 2,5-дихлорбензоат калію (100г, 0,44 мол, 1 екв), N-(4-фторфеніл)гліцинат калію (190г, 0,92 мол, 2,1 екв), карбонат калію (36,2г, 0,26 мол, 0,6 екв CO_3), мідно-бронзовий катализатор (2,8г, 0,04 мол Cu , 0,1 екв) і 250мл демінералізованої води, нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 20,5 годин і після цього охолоджували до $50^\circ C$.

До реакційної суміші додавали 2,5мл води і 5г активованого вугілля, при цьому реакційна суміш, за винятком Cu -бронзи, була гомогенною. Суміш давали охолотитися при перемішуванні протягом 1 години, потім суміш фільтрували. Фільтрувальний осад промивали водою 2×125 мл. Фільтрат виливали на суміш льоду (2л) та 37% водного розчину HCl (3-400мл) при інтенсивному перемішуванні, що сприяє кристалізації неочищеного про-

дукту у вигляді дрібнокристалічної речовини жовто-коричневого кольору. Суспензію перемішували протягом 30 хвилин при температурі $75-80^\circ C$, охолоджували до $15-20^\circ C$ і фільтрували, фільтрувальний осад промивали 500мл води та сушили в струмі повітря при температурі $50^\circ C$ протягом ночі. Фільтрат збирали для регенерації N-(4-фторфеніл)гліцинату.

Вихід неочищеного продукту 113г (80,3%), Т пл $170-86^\circ C$. Дані ВЕЖХ 84,2% вага/вага продукту, 10,5% вага/вага 3-хлорсаліцилової кислоти.

20г зазначеного вище неочищеного сухого продукту наражали на подальшу очистку шляхом суспендування в 200мл толуолу і кип'ятіння зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Суспензію давали охолотити до кімнатної температури при перемішуванні та після цього фільтрувальний осад промивали толуолом (20мл) і сушили у вакуумі протягом ночі при температурі $50^\circ C$.

Вихід 17,0г, Т пл $190-92^\circ C$. Чистота продукту, яка визначена ЯМР-аналізом, $>98\%$.

Приклад 2

Одержання N-(4-фторфеніл)-N-(2-карбоксіфеніл)гліцину

В реактор ємністю 180л додавали 21,0кг 2,5-дихлорбензоату калію, після цього додавали 36,0л води. Цю суміш нагрівали при перемішуванні до практичних повного розчинення всіх твердих речовин (температура $60-70^\circ C$) і поволі додавали 25,0кг N-(4-фторфеніл)гліцинату калію. Суміш нагрівали до повного розчинення всіх речовин, тобто до близько $80^\circ C$ і додавали до суміші 7,67кг K_2CO_3 , 562г Cu -бронзи і 7л води. Об'єднану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі (близько 15 годин) і охолоджували до $50^\circ C$. Додавали 1кг активованого вугілля, суспендованого в 5л води, потім додавали 40л води. Суміш перемішували при охолодженні протягом 1 години і фільтрували на жолобі, покритому допоміжним фільтруючим матеріалом. Фільтрувальний осад промивали 10л води та сирий фільтрат поволі протягом 2 годин виливали на суміш 22,5л 37% HCl і 30л води при обережному нагріванні ($45-50^\circ C$) і перемішуванні. Суміш нагрівали до $72^\circ C$, охолоджували до $25^\circ C$ і фільтрували. Фільтрувальний осад промивали водою (2×10 л) і сушили на піддонах протягом ночі при $60^\circ C$. Вихід неочищеного кристалічного продукту блідо-жовтого кольору складав 26,7кг.

Неочищений продукт (26,7кг) переносили в реактор ємністю 200л та додавали 150л толуолу і суміш нагрівали до температури флегми ($90^\circ C$) під шаром азоту. Після цього суміш наражали на перегонку до досягнення температури $110^\circ C$ (5л дистилату). Додавали 5л толуолу і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при $110^\circ C$ протягом 2 годин, охолоджували до близько $60^\circ C$ і залишали на ніч при $27^\circ C$. Суміш фільтрували і фільтрувальний осад промивали толуолом (3×15 л) та сушили, при цьому одержували 21,0кг чистого означеного в заголовку продукту.

Приклад 3

1-(4-фторфеніл)-3-ацетокси-5-хлоріндол

В тригорлу колбу ємністю 4л, яку обладнано механічним змішувальним приладом і зворотним холодильником, поміщали N-(4-фторфеніл)-N-(2-

карбоксифеніл)гліцин (717,1г, 2,22 мол), ацетат натрію (36,4г, 0,44 мол, 0,2 екв) і оцтовий ангідрид

Суспензію нагрівали при перемішуванні до температури флегми. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години і охолоджували до кімнатної температури на бані лід/вода. Гомогенну суспензію при перемішуванні виливали на лід (2л) і нейтралізували концентрованою NaOH (приблизно 6л) до досягнення pH 6-7. В процесі нейтралізації температуру підтримували біля приблизно 30°C, що вимагало додавання додаткових 5-6л льоду. При цьому отримували осадження продукту і продукт відділяли фільтруванням. Продукт ретельно промивали 3л води та 2л н-гептану та сушили у вакуумі протягом ночі при 60°C.

Вихід 600,5г (89,1%), Т пл 109-12°C

Приклад 4

1-(4-фторфеніл)-5-хлориндол

1-(4-фторфеніл)-3-ацетокси-5-хлориндол (100,0г, 0,33 мол) розчиняли в 1000мл EtOH. Протягом наступної години при кип'ятінні зі зворотним холодильником порціями додавали гранули боропдиду натрію (18,7г, 1,5 екв). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кип'ятінні зі зворотним холодильником і охолоджували до кімнатної температури. Додавали концентровану HCl (приблизно 50мл до досягнення pH 1) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали 200мл демінералізованої води та отриману суспензію фільтрували. Фільтрувальний осад промивали додатковими 50мл води і 10мл EtOH. Продукт сушили у вакуумі протягом ночі при 50°C.

Вихід 88,4г (84,7%), Т пл 91-93°C

Приклад 5

Одержання 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)індолу

В реактор ємністю 200л під шаром азоту перенесли 6,70кг 5-хлор-1-(4-фторфеніл)індолу та 8,38кг гідроклориду 4-піперидон-монодрату. Додавали оцтову кислоту (67л) і реакційну суміш нагрівали до 60°C. Протягом 1/2 години додавали концентровану HCl (37%, 33,5л) і потім суміш нагрівали до температури флегми (85°C) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години (кінцева температура 95°C). Після охолодження до 30°C додавали 33,5л ацетону і потім продовжували охолодження до 25°C. Після фільтрування, промивання (ацетон, 20л) і сушки у вакуумі при 60°C одержували означений в заголовку продукт у вигляді порошку білого кольору з виходом 8,94кг.

Приклад 6

1-[2-[4-[5-хлор-1-(4-фторфеніл)-1Н-індол-3-іл]-1,2,3,6-тетрагідро-1-пиридил]етил]-2-імідазолідинон
Змішували 5-хлор-1-(4-фторфеніл)-3-(1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)індол (6,0кг, 16,5 мол), 1-(2-хлоретил)імідазолон (3,19кг, 1,3 екв), карбонат натрію (безводний) та метилізобутилкетон (60л). Реакційну суміш нагрівали до 90-95°C при перемішуванні під шаром азоту і перемішували при цій температурі протягом ночі. На наступний день ще гарячу реакційну суміш фільтрували. Реактор і фільтрувальний осад промивали додатковими 2,5л метилізобутилкетону. Об'єднані фільтрати

залишали на ніч для кристалізації. Продукт відділяли на жолобі, промивали 7,5л н-гептану і сушили у вакуумі протягом ночі при 60°C.

Вихід 5,39кг (74,3%), Т пл 146,4°C

Приклад 7

Тартрат 1-[2-[4-[5-хлор-1-(4-фторфеніл)-1Н-індол-3-іл]-1-піперидинил]етил]-2-імідазолідинон

1-[2-[4-[5-хлор-1-(4-фторфеніл)-1Н-індол-3-іл]-1,2,3,6-тетрагідро-1-пиридил]етил]-2-імідазолідинон (3,5кг) розчинили в оцтовій кислоті (98-100%, 29л) при нагріванні до 40°C. Додавали активоване вугілля і суспензію перемішували протягом 1 години, залишали на ніч і відфільтрували. Фільтрувальний осад промивали 6л оцтової кислоти. Об'єднані фільтрати додавали в реактор гідрогенізації (ємністю 50л) під шаром азоту. Додавали 70г PtO₂, реактор закрили та продували азотом протягом 5 хвилин. Гідрогенізацію здійснювали в потоці H₂ (2,5л за хвилину) протягом 8,25 годин.

Реакційну суміш продували азотом, додавали активоване вугілля і суміш фільтрували на закритому жолобі. Отриманий фільтрат об'єднували з відповідними фільтратами трьох інших циклів гідрогенізації (всього 14,53кг вихідного матеріалу) і випарювали у вакуумі при близько 50°C. Фільтрат відділяли промиванням 3х10л толуолу при 50-60°C. Речовину, яка залишалася, розчиняли в 146л етанолу і до цієї суспензії при перемішуванні додавали нагріту до 40°C суспензію L-(+)-винної кислоти (5,22кг) в демінералізованій воді (18л). Суспензію залишали на ніч без охолодження або перемішування. Кристалізований тартрат відфільтрували на жолобі та промивали 15л етанолу.

Неочищений тартрат перекристалізували з 190л етанолу та 30л демінералізованої води при нагріванні до кипіння (близько 78°C). Суспензію залишали на ніч для кристалізації без охолодження або перемішування. На наступний день суспензію охолоджували до приблизно 18°C і тартрат відфільтровували, промивали 60л етанолу і сушили протягом ночі в потоці повітря при 60°C.

Приклад 8

1-[2-[4-[5-хлор-1-(4-фторфеніл)-1Н-індол-3-іл]-1-піперидинил]етил]-2-імідазолідинон

7,96кг тартрату 1-[2-[4-[5-хлор-1-(4-фторфеніл)-1Н-індол-3-іл]-1,2,3,6-тетрагідро-1-пиридил]етил]-2-імідазолідинона суспендували в 25л демінералізованої води та додавали 30л дихлорметану. До суспензії при перемішуванні додавали 27% розчин NaOH, pH = 9 (загальна кількість 3л). Суміш перемішували протягом 1 години (при збереженні pH=9), після цього дихлорметанову фазу відділяли.

Водну фазу екстрагували додатковими 15л дихлорметану. Об'єднані дихлорметанові фази сушили NaSO₄ і випарювали. Продукт відділяли промиванням 5л ацетону, додавали 35л ацетону і суспензію нагрівали до температури флегми. Кристалізований продукт не розчинявся повністю. Нагрівання припиняли і суміш залишали на ніч при обережному охолодженні. Кристалізований продукт відділяли на жолобі, промивали додатковими 5л ацетону та сушили в потоці повітря протягом ночі при 60°C. Вихід 4,90кг (83,2%), Т пл 154,7°C.

