



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94988** (13) **C2**
(51) **МПК**
C07D 401/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

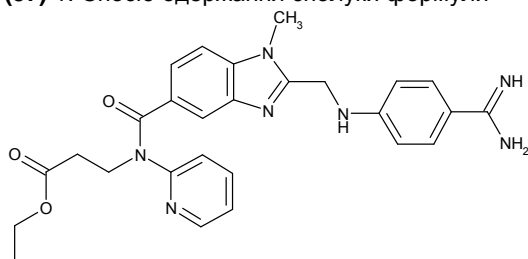
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

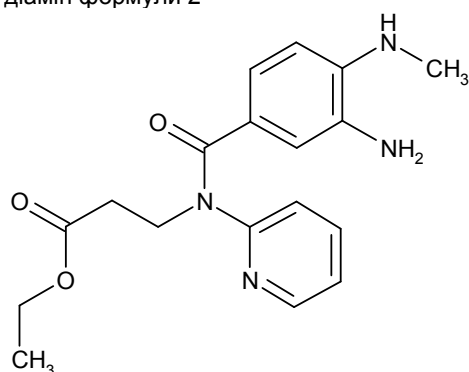
(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНОЇ БЕНЗІМІДАЗОЛУ ТА ПРОМІЖНА СПОЛУКА

1

- (21) a200908939
(22) 05.02.2008
(24) 25.06.2011
(86) PCT/EP2008/051397, 05.02.2008
(31) 07101822.0
(32) 06.02.2007
(33) EP
(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.
(72) БРЬОДЕР ВОЛЬФГАНГ, DE, ЗОБОТТА РАЙ-
НЕР, DE
(73) БЬОРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ
ГМБХ, DE
(56) WO 9837075 A1, 27.08.1998
(57) 1. Спосіб одержання сполуки формули

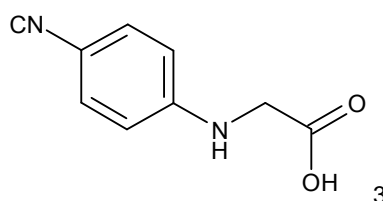


, 1
не обов'язково у формі її адитивних солей з кисло-
тою, який **відрізняється** тим, що на першій стадії
діамін формули 2

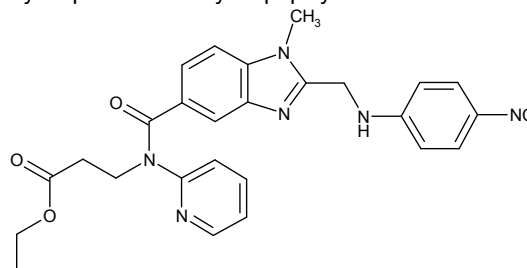


, 2
вводять у реакцію з карбоною кислотою 3

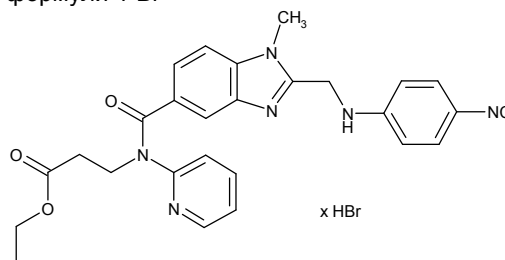
2



в присутності відповідного зв'язувального реагенту
з утворенням сполуки формули 4



, 4
який без виділення перетворюють на гідробромід
формули 4-Br



, 4-Br
який в кінцевому рахунку перетворюють на амідин
формули 1.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що реа-
кцію 2 з 3 проводять у розчиннику, який вибраний з
групи, що включає метиленхлорид, диметилфор-
мамід, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагідрофу-
ран, діоксан та їх суміші.

3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим,
що зв'язувальний реагент вибраний з групи, що
включає N,N'-дициклогексилкарбодіімід, N,N'-
карбонілдіімідазол і карбонілди-(1,2,4-триазол).

4. Спосіб за одним з пп. 1-3, який **відрізняється**
тим, що для одержання сполуки формули 4 дода-
ють оцтову кислоту.

5. Спосіб за одним з пп. 1-4, який **відрізняється**
тим, що сполуку формули 4-Br одержують із спо-

(13) **C2**

(11) **94988**

(19) **UA**

луки формули 4 шляхом додавання водного розчину бромистоводневої кислоти.

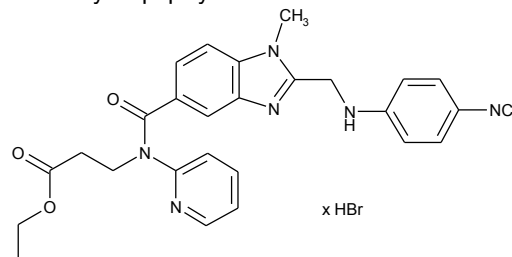
6. Спосіб за одним з пп. 1-5 одержання сполуки формули 1 у вигляді її адитивної солі з п-толуолсульфоною кислотою, який **відрізняється** тим, що перетворення сполуки формули 4-Br в амідин формули 1 у формі його солі приєднання з п-толуолсульфоною кислотою проводять шляхом додавання сполуки формули 4-Br до спирту, що містить кислоту, з додаванням п-толуолсульфонової кислоти і наступним додаванням розчину аміаку.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що повну кількість п-толуолсульфонової кислоти додають

на початку реакції сполуки формули 4-Br зі спиртом, що містить кислоту.

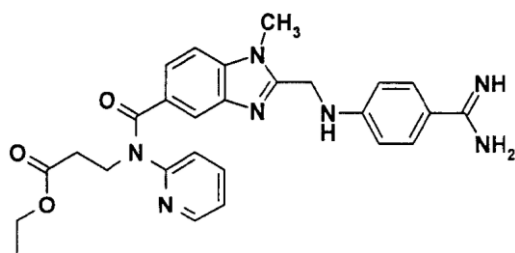
8. Спосіб за одним з пп. 6 або 7, який **відрізняється** тим, що спиртом, що містить кислоту, є етанол, що містить хлористоводневу кислоту.

9. Сполука формули 4-Br



4-Br.

Даний винахід відноситься до способу одержання сполуки формули 1



1,

цінного проміжного продукту для синтезу фармацевтично активної речовини дабігатран етексилату.

Рівень техніки

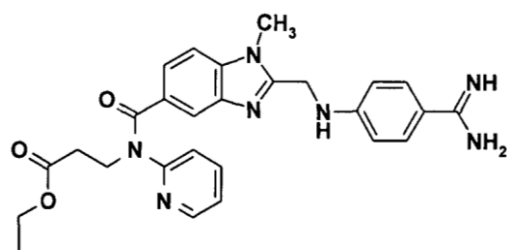
Дабігатран етексилат відомий у попередньому рівні техніки і вперше був розкритий у заявці WO 98/37075. Способи одержання дабігатран етексилату також описані у WO 2006/000353 і в публікації Huel et al. (J. Med. Chem., 2002, 45, 1757 ff).

Як показано в WO 2006/000353, сполука формули 1 є дуже важливим проміжним продуктом для синтезу дабігатран етексилату.

В основу даного винаходу була покладена задача розробки способу, що забезпечує поліпшений великомасштабний промисловий синтез сполуки формули 1.

Детальний опис винаходу

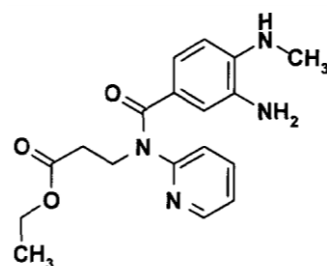
Даний винахід відноситься до способу великомасштабного промислового синтезу сполуки формули



1,

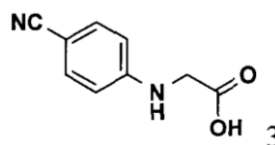
не обов'язково у формі її солей приєднання з кислотою, бажано у формі її солі з паратолуолсульфоною кислотою,

який відрізняється тим, що на першій стадії діамін формули 2



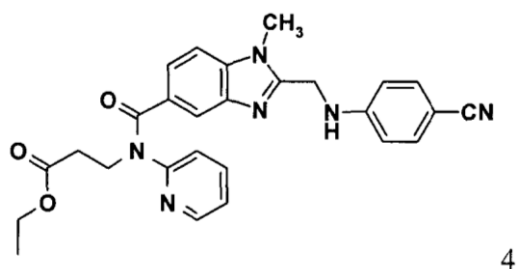
2

вводять у реакцію з карбоною кислотою 3



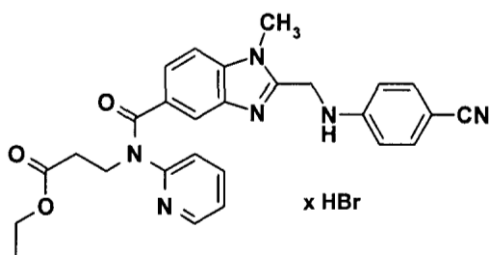
3

за присутності відповідного реагенту поєднання з утворенням сполуки формули 4



4

що без виділення перетворюють на гідробромід формули 4-Br



4-Br

який в кінцевому рахунку перетворюють на амідин формули 1.

Для реакції сполуки формули 2 з утворенням сполуки формули 4 у контексті даного винаходу бажано використовують наступну методику.

Сполуки формули 2 спочатку розчиняють у відповідному розчиннику. Відповідними розчинниками в контексті даного винаходу бажано є розчинники, вибрані з групи, що включає метиленхлорид, диметилформамід, бензол, толуол, хлорбензол, тетрагідрофуран, діоксан та їх суміші, з яких диметилформамід і тетрагідрофуран є бажаними. У контексті даного винаходу на цій стадії в якості розчинника особливо бажано використовувати тетрагідрофуран.

Бажано 0,5-1 л, особливо бажано 0,65-0,85 л, більш бажано 0,7-0,8 л зазначеного вище розчинника використовують на 1 моль сполуки формули 2, що застосовується.

Крім зазначеного вище розчину також готують інший розчин, який містить карбонову кислоту формули 3, а також вказаний вище реагент поєднання. Для цього в контексті даного винаходу реагент поєднання бажано спочатку розчиняють у розчиннику, який бажано вибраний з групи розчинників, зазначеної вище. Бажано використовують той же розчинник, який використовують для розчинення сполуки формули 2. Реагент поєднання бажано вибраний з групи, що включає N,N'-дициклогексилкарбодіїмід, N,N'-карбонілдіімідазол і карбонілди-(1,2,4-триазол), і N,N'-карбонілдіімідазол і карбонілди-(1,2,4-триазол), бажано - карбонілди-(1,2,4-триазол), є особливо важливими в контексті даного винаходу.

Бажано - 1-2 моля, особливо бажано - 1-1,5 моля, більш бажано - 1,05-1,25 моля зазначеного вище реагенту поєднання використовують на 1 моль сполуки формули 2, що застосовується. Для розчинення реагенту поєднання в зазначеному вище розчиннику бажано використовують 1-3 л,

особливо бажано - 1,5-2,5 л, більш бажано - 1,8-2,2 л зазначеного вище розчинника на 1 моль сполуки формули 2, що застосовується.

Приготовлений таким чином розчин реагенту поєднання або перемішують при температурі на вколишнього середовища, або нагрівають при перемішуванні до температури, що дорівнює приблизно 25-50°C, бажано - 30-40°C, особливо бажано - 32-38°C і потім об'єднують з сполукою формули 3. Додавання сполуки формули 3 бажано проводять порціями протягом від 0,25 до 4 год, бажано - протягом від 0,5 до 3 год, особливо бажано - протягом від 1 до 2 год. Додавання сполуки 3 бажано проводять за допомогою наявного розчину при постійній температурі.

Бажано - 1-2 моля, особливо бажано - 1-1,5 моля, більш бажано - 1,05-1,15 моля зазначеної вище сполуки формули 3 використовують на 1 моль сполуки формули 2, що застосовується.

Після додавання сполуки формули 3 одержаний таким чином розчин реагенту поєднання і 3 необов'язково перемішують протягом ще 0,25 до 4 год, бажано - протягом від 0,5 до 3 год, особливо бажано - протягом від 0,5 до 1 год. Протягом цього часу температуру розчину бажано підтримують у одному з зазначених вище температурних діапазонів і особливо бажано, якщо температуру підтримують постійною.

Одержаний таким чином розчин потім додають до вже приготованого розчину сполуки формули 2. Описаний вище розчин сполуки 2 бажано попередньо нагрівають при перемішуванні до температури в діапазоні приблизно 30-65°C, бажано - 40-60°C, особливо бажано - 47-53°C.

Одержаний розчин реагенту поєднання і сполуки 3 бажано додають до розчину сполуки 2 протягом 0,5-5 год, бажано - 1-4 год, особливо бажано - 2-3 год. Протягом цього часу температуру наявного розчину сполуки 2 бажано підтримують постійною.

Після завершення додавання розчину, виготовленого з 3 і реагенту поєднання не обов'язково може бути корисним додаткове розбавлення реакційного розчину шляхом додавання розчинника. Якщо додатково додають розчинник, бажано використовують один із зазначених вище розчинників, а особливо бажано використовувати розчинник, який вже використаний для приготування розчину сполуки 2.

Якщо розчин додатково розбавляють, то бажано використовують 0,1-0,5 л, особливо бажано - 0,2-0,3 л зазначеного вище розчинника на 1 моль сполуки формули 2, що застосовується.

Після завершення додавання розчину, виготовленого з 3, і завершення додавання реагенту поєднання і будь-якого додаткового розчинника, одержаний розчин перемішують протягом ще не менше від 1 до 8 годин, бажано - не менше від 2 до 7 год, особливо бажано - не менше від 3 до 6 год. Температуру розчину бажано підтримують у одному з зазначених вище температурних діапазонів і особливо бажано, якщо температуру підтримують постійною.

Потім великі кількості розчинника необов'язково відганяють при зниженому тиску. Особливо

бажано, якщо на 1 моль сполуки 2, що застосовується, шляхом відгону видаляють 1-1,8 л, більш бажано - 1,2-1,7 л, ще більш бажано - 1,4-1,5 л зазначеного вище розчинника.

Відгін розчинника бажано проводять при температурі в діапазоні приблизно 40-65°C, особливо бажано - в діапазоні 50-60°C. Якщо неможливо відігнати розчинник при нормальному тиску в цьому температурному діапазоні внаслідок вибору розчинника, тиск знижують, поки не відбудеться ефективний відгін у вказаному температурному діапазоні.

Необов'язково може бути корисним захоплення залишкових кількостей розчинника, що використовується на початку, які містяться у залишку після відгону, шляхом додавання іншого розчинника. Якщо, наприклад, в якості розчинника для описаної вище реакції використовують тетрагідрофуран, то встановлено, що доцільно використати н-бутилацетат. Якщо на цій стадії використовують н-бутилацетат, то його відганяють разом з тетрагідрофураном при зниженому тиску при температурі, що дорівнює приблизно 50-85°C. Відгін проводять так, щоб використаний раніше тетрагідрофуран віддався майже повністю і в якості розчинника залишався тільки н-бутилацетат. Після завершення відгону розчин, що залишився, об'єднують з оцтової кислотою. На цій стадії бажано використовують концентровану оцтову кислоту, бажано - крижану оцтову кислоту (приблизно 99% оцтової кислоти).

Бажано, якщо на 1 моль сполуки формули 2, що застосовується, використовують 100-200 г, особливо бажано - 120-170 г, більш бажано - 130-145 г зазначеної вище концентрованої оцтової кислоти.

Потім суміш нагрівають при перемішуванні до температури в діапазоні приблизно 65-100°C, бажано 75-95°C, особливо бажано 85-90°C і перемішують протягом не менше 0,5-5 год, бажано 1-4 год, особливо бажано 2-3 год при постійній температурі.

Потім температуру суміші бажано доводять до значення, що знаходиться в діапазоні приблизно 45-85°C, бажано - 55-80°C, особливо бажано - 65-75°C і її змішують з водою для подальшої обробки. Особливо бажано, якщо на 1 моль сполуки формули 2, що застосовується, додають 0,5-2 л, особливо бажано - 0,75-1,5 л, більш бажано - 0,9-1,1 л води.

Крім води також не обов'язково додають водний розчин NaCl. Якщо також додають NaCl, то бажано використовують 20-80 г, особливо бажано - 30-60 г, більш бажано - 40-50 г NaCl на 1 моль сполуки формули 2, що застосовується. Одержану таким чином суміш фаз ретельно перемішують і водну фазу відокремлюють за звичайними методами. Відокремлену фазу необов'язково повторно екстрагують органічним розчинником, що використовується раніше. Розчинник видаляють з органічних фаз шляхом відгону при зниженому тиску.

Відгін розчинника бажано проводять при температурі в діапазоні нижче 80°C, бажано - приблизно за 60-80°C, особливо бажано - при 70-80°C. Якщо неможливо відігнати розчинник у цьому температурному діапазоні при нормальному тиску внаслідок вибору розчинника, тиск знижують, поки не відбудеться ефективний відгін у вказаному температурному діапазоні.

Залишок після відгону містить сполуки формули 4, які в контексті даного винаходу без виділення додатково вводять у реакцію за методикою, описаною нижче, і одержують сполуку формули 4-Br.

Залишок після відгону об'єднують зі спиртом, бажано - з етанолом або ізопропанол, особливо бажано - ізопропанол, і необов'язково трохи нагрівають. Бажано, якщо на 1 моль сполуки формули 2, що застосовується, використовують 0,5-3 л, особливо бажано - 1-2,5 л, більш бажано - 1,5-2 л зазначеного вище спирту.

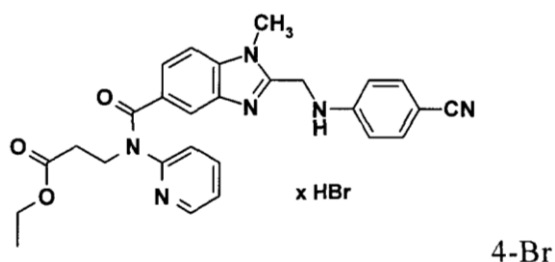
Якщо одержану суміш нагрівають, то вибирають температуру бажано, рівну приблизно 25-50°C, більш бажано - 30-40°C, особливо бажано - 32-38°C.

Потім додають водний розчин бромистоводневої кислоти. Особливо бажано використовувати концентрований водний розчин бромистоводневої кислоти. Наприклад, можна використовувати 48% водний розчин бромистоводневої кислоти. При перемішуванні при постійній температурі додають достатню кількість бромистоводневої кислоти, поки значення pH одержаної суміші не стане рівним менше 3, бажано - менше 2, і особливо бажано коли воно буде перебувати у діапазоні 0,6-1,3.

При використанні 48% бромистоводневої кислоти, зазначеної вище як приклад, на 1 моль сполуки формули 2, що застосовується, можна додати 0,1-0,3 кг, бажано - 0,15-0,25 кг, особливо бажано - 0,17-0,21 кг бромистоводневої кислоти (48%).

Після завершення додавання бромистоводневої кислоти одержану суміш перемішують протягом ще не менше від 5 до 60 хв, бажано - не менше від 10 до 45 хв, особливо бажано - не менше від 20 до 30 хв. Протягом цього часу температуру розчину бажано підтримують у одному з зазначених вище температурних діапазонів і особливо бажано, якщо температуру підтримують постійною. Потім одержану суміш бажано охолоджують до температури в діапазоні від 0 до 20°C, бажано - від 5 до 15°C, особливо бажано - 7-13°C і перемішують при цій температурі протягом ще не менше від 0,5 до 2 год, бажано - не менше від 0,75 до 1,5 год, особливо бажано - не менше 1 год. Потім одержану суспензію 4-Br у спирт звільняють від розчинника шляхом центрифугування і одержаний залишок необов'язково промивають одним із зазначених вище спиртів. Потім одержаний 4-Br сушать у вакуумі при температурі не вище 30-65°C, бажано - не вище 50-60°C.

Даний винахід також відноситься до одержаного таким чином гідробромід формули 4-Br



Згідно винаходу несподівано було встановлено, що цю сіль сполуки формули 4 особливо легко відокремити, що робить особливо простим виділення цього проміжного продукту при реакціях в промисловому масштабі. Легкість відділення в контексті даного винаходу означає можливість відділення одержаного кристалічного продукту від розчинника за допомогою фільтрування, фільтрування з відсмоктуванням або порівнянних методик відділення. Поліпшення якості відділення надає прямий вплив на продуктивність способу і тому є надзвичайно важливим, особливо при проведенні реакцій у промисловому масштабі. Оскільки продукт краще відділяється, його можна швидше виділити, швидше і краще промити і, отже, також швидше висушити.

Сполуку формули 1 можна одержати зі сполуки 4-Br за наступною методикою.

Спочатку 4-Br бажано додають до органічного розчинника, змішаного з подібною кислотою. У контексті даного винаходу кислотою бажано є соляна кислота і розчинником бажано є спирт. Особливо бажано використовувати ізопропанол або етанол, більш бажано - етанол. У контексті даного винаходу показано, що особливо бажано використовувати 5-12 м, більш бажано - 9-11 М етанольний розчин хлористоводневої кислоти. Якщо, що особливо бажано, у контексті даного винаходу, використовують 10 М етанольний розчин хлористоводневої кислоти, то на 1 моль сполуки 4-Br, що застосовується, бажано використовують 0,4-1,5 кг, більш бажано - 0,6-1,0 кг, особливо бажано - 0,75-0,85 кг 10 М етанольний розчин хлористоводневої кислоти.

У контексті даного винаходу 4-Br бажано додають до спирту, що містить кислоту, при температурі в діапазоні приблизно 20-25°C, бажано - в результаті перемішування при температурі навколишнього середовища (23°C). У контексті даного винаходу сполуку формули 1 бажано готують у формі солі приєднання з кислотою. Особливо бажано, якщо сполуку формули 1 готують у формі її солі з пара-толуолсульфоновою кислотою. Показано, що, якщо сполуку формули 1 необхідно одержати у формі солі приєднання з пара-толуолсульфоновою кислотою, то ефективно додавати пара-толуолсульфоновою кислоту на цій стадії. Відповідно до цього, після додавання розчину 4-Br до зазначеного вище, бажано такого, що містить хлористоводневу кислоту, спирту, також додають пара-толуолсульфоновою кислоту. Пара-толуолсульфоновою кислоту бажано додають у вигляді її гідрату.

В якості альтернативи описаної вище методики, всю пара-толуолсульфоновою кислоту можна

додати спочатку, перед додаванням сполуки 4-Br до спирту, що містить кислоту. На 1 моль сполуки формули 4-Br, що застосовується, бажано можна додати 180-300 г, особливо бажано - 200-300 г, більш бажано - 245-255 г зазначеного вище водного розчину пара-толуолсульфоновою кислоти.

Після завершення додавання температуру суміші при перемішуванні бажано доводять до значення в діапазоні приблизно 23-40°C, бажано - 25-35°C, особливо бажано - 28-29°C і перемішують протягом ще не більше 12-36 год, бажано - не більше 20-28 год, особливо бажано - не більше 23-25 год при постійній температурі.

Потім необов'язково може бути доцільним додаткове розбавлення реакційного розчину шляхом додавання розчинника. Якщо додатково додають розчинник, бажано використовувати один із зазначених вище спиртів і особливо бажано використовувати конкретний спирт, який вже використаний для приготування розчину сполуки 4-Br. У цьому випадку також бажано використовувати, етанол.

Якщо розчин додатково розбавляють, то на 1 моль сполуки формули 4-Br, що застосовується, бажано використовують 0,5-1,5 л, особливо бажано - 0,8-1,0 л зазначеного вище розчинника, бажано - спирту, особливо бажано - етанолу.

Потім суміш охолоджують при перемішуванні до температури в діапазоні приблизно від -10 до +15°C, бажано - від -5 до +5°C, особливо бажано - від 1 до 3°C, та об'єднують з водним розчином аміаку. Особливо бажано використовувати 20-30%, бажано - 20-25% розчин аміаку, і в контексті даного винаходу бажано використовують 25% водний розчин аміаку. Якщо використовують 25% водний розчин аміаку, то на 1 моль застосовується сполуки формули 4-Br бажано використовують 0,5-1,5 кг, особливо бажано - 0,6-1,0 кг, більш бажано - 0,7-0,8 кг зазначеного вище 25% водного розчину аміаку.

Водний розчин аміаку бажано додавати так, щоб температура підтримувалася в діапазоні приблизно 0-15°C, бажано - 0-10°C. Особливо бажано регулювати додавання так, щоб температура залишалася постійною. Значення pH розчину бажано підвищують такого, що до знаходиться в діапазоні 9-10,5, бажано до pH 9,3-10.

Після завершення додавання суміш бажано нагрівають при перемішуванні до температури в діапазоні приблизно 20-30°C, бажано 22-27°C, особливо бажано приблизно 25°C і перемішують протягом ще не менше 2-8 годин, бажано не менше 2,4-6 год, особливо бажано не менше 3-5 годин при постійній температурі.

Потім великі кількості розчинника необов'язково відганяють при зниженому тиску. Особливо бажано, якщо на 1 моль сполуки 4-Br, що застосовується, шляхом відгону видаляють 0,2-0,8 л, більш бажано 0,3-0,7 л, ще більш бажано 0,4-0,5 л зазначеного вище розчинника.

Відгін розчинника бажано проводять при температурі в діапазоні приблизно 40-65°C, особливо бажано - при 50-60°C. Якщо неможливо відігнати розчинника при нормальному тиску в цьому температурному діапазоні внаслідок вибору розчинни-

ка, тиск знижують, поки не відбудеться ефективний відгін у вказаному температурному діапазоні.

Потім суміш для наступної обробки змішують з водою при постійній температурі (приблизно 50-60°C). Особливо бажано, якщо на 1 моль сполуки 4-Br, що застосовується, додають 2-8 л, особливо бажано - 4-7 л, більш бажано - 5-6 л води. Крім додавання води також додають водний розчин NaOH, бажано - 30-60%, особливо бажано - 40-50% розчину NaOH. У контексті даного винаходу особливо бажано додавати 50% водний розчин NaOH.

Якщо додають 50% розчин NaOH, то на 1 моль сполуки 4-Br, що застосовується, бажано додають 50-200 мл, особливо бажано - 70-150 мл, більш бажано - 90-110 мл 50% розчину NaOH.

Після завершення додавання температуру суміші при перемішуванні бажано доводять до значення, що знаходиться в діапазоні приблизно 40-70°C, бажано - 50-60°C, особливо бажано - приблизно 55°C і перемішують протягом ще не менше 0,5-1,5 год, бажано - не менше 0,6-1,25 г, особливо бажано - не менше 0,75-1 год при постійній температурі.

Потім суміш необов'язково охолоджують до температури в діапазоні приблизно 0-30°C, бажано - 5-20°C, особливо бажано - 10-15°C і перемішують протягом ще не менше 0,5-2 години, бажано - не менше 0,75-1,5 год, особливо бажано - не менше 1 год при постійній температурі. Одержані кристали відділяють, промивають водою і необов'язково органічним розчинником і потім сушать у вакуумі при температурі не вище 50-90°C, бажано - не вище 60-70°C.

Наведені нижче приклади призначені для ілюстрації способу синтезу, наведеного як приклад. Вони є лише прикладами можливих методик і цей винахід не обмежується їх змістом.

Приклад 1 - Великомасштабний промисловий синтез сполуки формули 4-Br

Використовують 88 кг карбонілди-(1,2,4-тріазолу) і його поєднують з 920 л тетрагідрофурану. Вміст апарату нагрівають до 35°C при перемішуванні. Потім 3 порціями при 35°C протягом від 1 до 2 год додають 90 кг сполуки.

160 кг Сполуки 2 поміщають в другий реактор, потім додають 350 л тетрагідрофурану і суміш при перемішуванні нагрівають до 50°C.

Розчин 3 додають до розчину 2 протягом від 2 до 3 год при 47°C-53°C і одержаний розчин розбавляють за допомогою 115 л тетрагідрофурану.

Потім суміш перемішують протягом ще 4 год при 47°C-53°C (бажано - 50°C). Потім 670 л - 695 л тетрагідрофурану відганяють у вакуумі при 50°C-60°C. Потім до залишку додають 235 л н-бутилацетату. Після цього 600-630 л суміші н-бутилацетат/ТГФ відганяють у вакуумі при 50°C-85°C. Під час відгону вводять 700 л бутилацетату.

До залишку додають 65 кг оцтової кислоти, вміст нагрівають до 85°C-90°C і перемішують протягом не менш ще 2,5 год при цій температурі. Потім суміш охолоджують до 65°C-75°C. До вмісту додають розчин 165 л води і 20 кг хлориду натрію і

суміш промивають за допомогою 300 л води. Потім температуру доводять до 60°C-70°C і суміш перемішують при цій температурі протягом не менше 15 хв. Для розділення фаз перемішування перетворюють і суміші дають відстоятися протягом не менше 15 хв. Водну фазу зливають в інший реактор, який містить 120 л н-бутилацетату. Суміш нагрівають до 60°C-70°C при перемішуванні і перемішують протягом не менше 10 хв. Після розділення фаз водну фазу зливають в систему збору хімічних відходів. Фази, що містять бутилацетат, і 20 л бутилацетату, використаного для промивання, об'єднують. З цієї суміші у вакуумі при максимальній внутрішньої температурі, що дорівнює 80°C, відганяють 590 л - 620 л н-бутилацетату.

До залишку після відгону додають 880 л ізопропанол і температуру вмісту доводять до 32°C-38°C. Потім при 32°C-38°C додають приблизно 90 кг 48% бромистоводневої кислоти, поки значення рН не стане рівним від 0,6 до 1,3. Суміш перемішують протягом не менше 20 хв при 32°C-38°C і потім охолоджують до 7°C-13°C і перемішують при цій температурі протягом не менше 1 год. Одержану суспензію центрифугують, промивають за допомогою всього 840 л ізопропанолу і сушать у вакуумі при температурі не вище 55°C. Вихід: 211 кг - 250 кг. Температура плавлення: 200-215°C (з розкладом).

Сполуку 4-HBr можна виділити за допомогою стандартної наявної в продажу центрифуги.

Приклад 2 - Великомасштабний промисловий синтез сполуки формули 1 (у формі солі приєднання з пара-толуолсульфоновою кислотою)

330 кг Сполуки 4-Br і 147 кг п-толуолсульфоновою кислоти (водного розчину) при перемішуванні при 23°C додають до 470 кг 10 М етанольного розчину хлористоводневої кислоти. Потім суміш нагрівають до 28°C-29°C і перемішують протягом 23 годин при цій температурі. Реакційну суміш розбавляють за допомогою 693 л етанолу і переносять в другий реактор. Вміст цього реактора розбавляють за допомогою ще 536 л етанолу і охолоджують до 2°C. Додають 440 кг 25% розчину аміаку, підтримуючи температуру рівний приблизно 10°C, доки не встановиться значення рН, рівне від 9,3 до 10, і додатково охолоджують і перемішують. Вміст апарату нагрівають до 25°C і перемішують протягом 4 годин при цій температурі. Потім вміст нагрівають до температури, яка дорівнює від 50 до 60°C, і 248 л - 261 л етанолу відганяють у вакуумі. Потім 1220 л води додають при внутрішній температурі, що дорівнює 50°C-60°C. Вміст апарату поділяють на рівні кількості (приблизно 1450 л) між двома реакторами однакового обсягу. Обробку продовжують паралельно (одночасно) в обох апаратах. У кожному випадку додають розчин 950 л води і 31 л розчину гідроксиду натрію (50%). Температуру вмісту цих двох апаратів доводять до рівню від 50 до 60°C (бажано 55°C) і перемішують протягом 45 хв. Потім протягом 3 год суміш охолоджують до 10°C-15°C і перемішують при цій температурі протягом ще 60 хв.

Суспензію кристалів поділяють за допомогою двох центрифуг. Продукт промивають спочатку водою, потім ацетоном і після цього сушать у ва-

куумі при максимальній температурі, що дорівнює 70°C. Вихід: 314 кг - 371 кг; температура плавлення: 209-211°C.