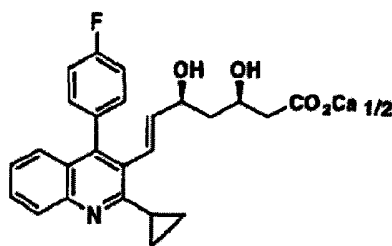


Oblasť techniky

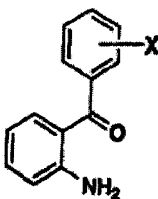
Predkladaný vynález sa týka spôsobu produkcie 2-aminobenzofenónov, ktoré môžu byť užitočnými medzi-
 5 dziproduktmi liekov redukujúcich cholesterol (inhibítory HMG-CoA reductázy), liekov na duševné poruchy
 a protizápalových liekov.

Doterajší stav techniky

- 10 Chinolinová látka znázornená vzorcom (3) je uverejnená v JP-A-1-279866, EP-A-304063 a USP 5 011
 930 ako vhodný liek redukujúci cholesterol (inhibitor HMG-CoA reductázy) a 2-aminobenzofenón znázor-
 nený všeobecným vzorcom (2) (kde X = 4-F) bol uverejnený ako jej vhodný medziprodukt v Tetrahedron
 Letters, 1993, Vol. 34, p. 8267.

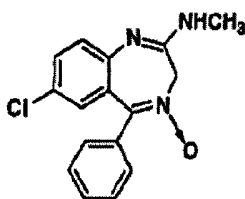


[3]

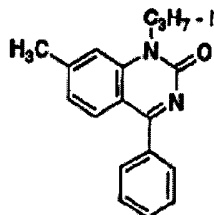


[2]

- 15 Podobne liek na duševné poruchy znázornený vzorcom (4) a protizápalový liek znázornený vzorcom (5)
 sú tiež syntetizované cez 2-aminobenzofenóny. Preto je veľmi významné zavedenie priemyselne vhodného
 spôsobu na ich produkciu.



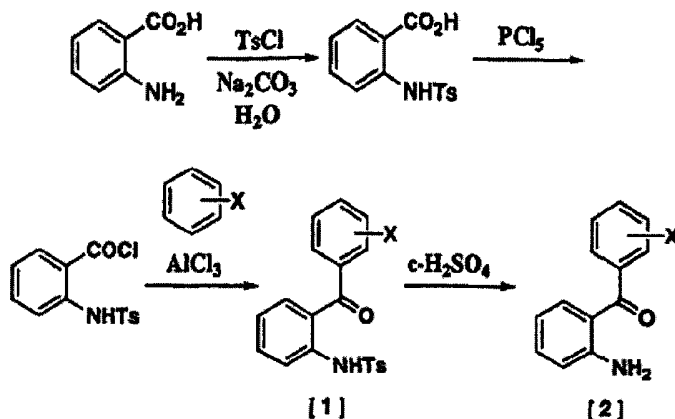
[4]



[5]

- 20 Boli uverejnené niektoré spôsoby produkcie 2-aminobenzofenónov [review: Synthesis, 677 (1980)]. Spô-
 sob využívajúci antranilovú kyselinu ako východiskovú látku, ktorý zahŕňa vytvorenie chloridu kyseliny po
 ochránení aminoskupiny tozylou skupinou a Friedel-Craftsovu reakciu, po ktorej nasleduje ochránenie, je
 známy dlho (Org. Synth. Coll. Vol. IV, 34 (1963), schéma 1) a je cenný pre nízku cenu surovín a spoľahli-
 25 vosť. Pretože je nevyhnutné použitie koncentrovanej kyseliny sírovej ako rozpúšťadla na posledný detozy-
 lačný krok, spôsob z priemyselného pohľadu obsahuje nepochybne vážny problém s likvidáciou odpadových
 vôd. Naopak to znamená, že produkčná cesta je dostatočne dobrá len vtedy, ak bude tento problém vyriešený.

Schéma 1



kde X je atóm vodíka, C₁₋₄ alkylóvá skupina lebo atóm halogénu.

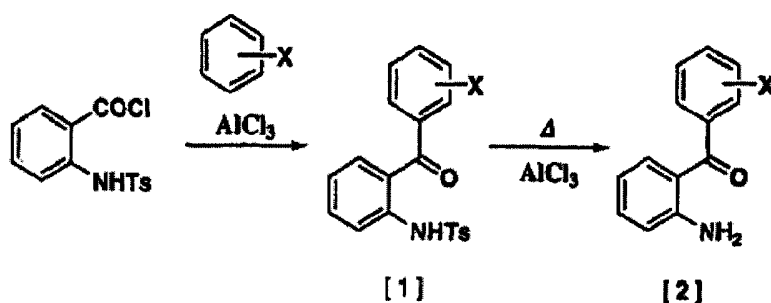
5

Podstata vynálezu

Ako výsledok rozsiahlej rešerše na vyriešenie uvedeného problému, pôvodcovia zistili, že zahrievanie v prítomnosti prebytku chloridu hlinitého, po ktorom nasleduje Friedel-Craftsova reakcia, uľahčuje detozyláciu, ako je ukázané v schéme 2 a uskutočnili predložený vynález na základe tohto zistenia. Spôsob podľa predkladaného vynálezu tiež zlepšuje celkový výťažok, napríklad na 64 %, založený na antranilovej kyseline obsahujúcej aminoskupinu, ktorá je chránená tozylom, v prípade látky 2 (X = 4-F), ktorá je medziproduktom lieku, ktorý redukuje cholesterol (inhibitor HMG-CoA reductázy) znázorneného vzorcom (3). K zníženiu spotreby surovín a zvýšeniu účinnosti produkcie sa môže dôjsť plynulým uskutočnením troch krokov v rovnakom rozpúšťadle, pričom sa začína vytvorením chloridu kyseliny.

15

Schéma 2



Predkladaný vynález sa týka k produkcie 3-aminobenzofenónu znázorneného všeobecným vzorcom (2), ktorá je charakterizovaná zahrievaním arylsulfonamidu znázorneného vzorcom (1) v prítomnosti chloridu hlinitého.

20

Spôsob podľa predkladaného vynálezu sa zaobíde bez zvyčajnej potreby koncentrovanej kyseliny sírovej pre detozyláciu a je vhodný vzhľadom na likvidáciu odpadových vôd. Spôsob podľa predkladaného vynálezu tiež vytvára možnosť uskutočňovať Friedel-Craftsovu reakciu a detozyláciu bez prerušenia a prispieva k zníženiu spotreby surovín a zvýšeniu účinnosti produkcie lekárskeho medziproduktu znázorneného všeobecným vzorcom (2).

25

Ďalej je opísaný spôsob podľa predkladaného vynálezu.

Ako reakčné rozpúšťadlo použité pri tvorbe chloridu kyseliny tozylantranilovej sa odporúča s ohľadom na účinnosť použitia vysokoviaci substituovaný aromatický uhl'ovodík (obsahujúci atóm halogénu alebo nitro skupinu ako substituent), ako je orto-dichlórbenzén, vzhľadom na to, že vznikajúci oxychlorid fosforečný sa môže oddestilovať za zníženého tlaku pred rozpúšťadlom výhodne, aj keď sa môže použiť halogenovaný

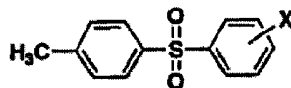
30

alifatický uhlíkovodík, ako je dichlórmetán podľa Org. Synth. Coll. Vol. IV. Následná Friedel-Craftsova reakcia a tozylačná reakcia sa môžu uskutočniť priamo v roztoku chloridu kyseliny v substituovanom aromatickom uhlíkovodíku.

Vytvorenie chloridu kyseliny sa môže uskutočniť pri teplote od 0 do 100 °C, ale uprednostňuje sa prídanie chloridu fosforečného pri teplotách od 15 do 30 °C a potom dokončenie reakcie za zvýšenej teploty od 70 do 90 °C. Následná Friedel-Craftsova reakcia a tozylačná reakcia sa prednostne uskutočňujú za pridávania chloridu hlinitého pri teplotách od 15 do 30 °C, pokračovanie reakcie pri teplotách od 40 do 60 °C a dokončenie reakcie pri zvýšenej teplote od 70 do 90 °C.

Aj keď dostatočné množstvo mólov chloridu hlinitého na Friedel-Craftsovu reakciu je v rozpätí od 1,1 do 1,2, pri použití sa uprednostňuje množstvo mólov chloridu hlinitého v rozpätí od 2 do 4 z dôvodu pokračovania detozylácie bez prerušenia. Prebytok chloridu hlinitého, aj keď nie je na reakciu významný, sa môže prejavovať v priebehu dodatočnej úpravy. Naopak nedostatok chloridu hlinitého môže byť prekážkou na dokončenie reakcie.

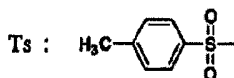
Medzitým je výhodné účinne izolovať a čistiť 2-aminobenzofenón vo forme metánsulfonátovej soli v prípade, že sa vyskytuje kontaminácia nasledujúcim sprievodným produktom



Ďalej je predkladaný vynález opísaný podrobnejšie v príkladoch uskutočnenia. Ale predkladaný vynález nie je obmedzený na tieto podmienky v tomto určitom príklade.

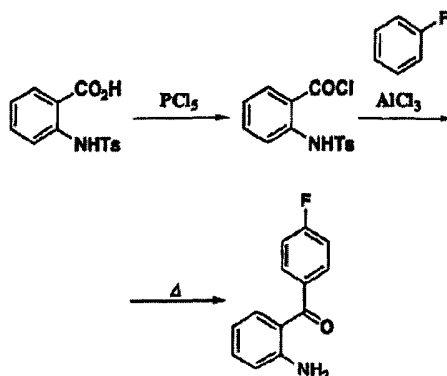
Príklady uskutočnenia vynálezu

Referenčný príklad 1 – Príprava tozylantranilovej kyseliny



V 1 l reakčnej banke s chladičom sa zahrievalo 34,25 g (0,25 mol) kyseliny antranilovej, 411 g vody a 63,59 g (0,6 mol) uhličitanu sodného. Výsledný reakčný roztok sa udržiaval pri stálej teplote 78 °C 30 minút a potom sa ochladil na 67 °C a pridalo sa 57,2 g (0,3 mol) tozylchloridu v dvoch podieloch. Reakčný roztok sa v priebehu prípravy tozylchloridu postupne zahrieval a stal sa homogénnym pri 78 °C. Reakčný roztok sa nechal stáť pri teplote 80 °C 1 hodinu. Kryštály sa začali oddeľovať v prvých približne desiatich minútach státia. Dokončenie reakcie sa potvrdilo kvapalinovou chromatografiou a reakčný roztok sa opatrne neutralizoval koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a ochladil sa. Kryštály sa získali filtráciou pri laboratórnej teplote a premyli sa 100 ml zriedenej kyseliny chlorovodíkovej pri pH 3 a 125 ml vody. Rekryštalizáciou z 247 g n-propanolu sa získalo 56,97 g kyseliny tozylantranilovej vo výťažku 78,3 %.

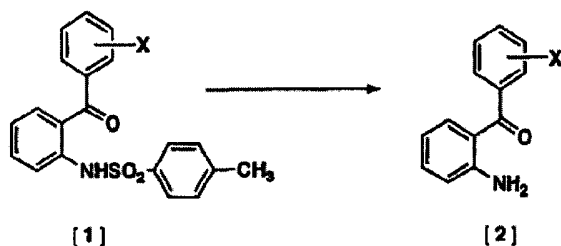
Príprava 2-amino-4'-fluórbenzofenónu



V 1 l reakčnej banke s chladičom, 56,97 g (0,196 mol) kyseliny tozylantranilovej sa suspendovalo v 372 g o-dichlórbenzénu (pozri odkaz nižšie ako na DCB) a 42,81 g (0,206 mol) pentaocykloridu fosfonia, ktorý sa pridával všetok naraz. Reakčný roztok sa miešal pri laboratórnej teplote približne 1,5 hodiny za vzniku zanedbateľného množstva tepla. Potom sa reakčný roztok zahrievал a udržiaval pri stálnej teplote 85 °C 1 hodinu. Reakčný roztok sa zhomogenizoval rýchlym zahriatím a pozoroval sa vznik plynného chlorovodíka ako pokračovanie reakcie. Reakčný roztok sa nechal stáť pri 80 °C 1 hodinu a potom sa ochladil a výsledný oxychlorid fosforečný a DCB sa oddestilovali za zníženého tlaku v celkovom množstve 90 g. Zvyšok sa ochladil na laboratórnu teplotu a pridalo sa 78,5 g chloridu hlinitého a 47 g fluorobenzénu. Zistilo sa uvoľňovanie tepla a roztok sa stal homogénnym, keď sa chlorid hlinitý rozpustil pri 50 °C. Reakčný roztok sa zahrial na stálu teplotu 80 °C a udržiaval sa pri tejto teplote 3 hodiny. Dokončenie reakcie sa zistilo kvapalinovou chromatografiou a reakčný roztok sa ochladil a opatrne nalial do 700 g ľadovej vody tak, že teplota kvapaliny nepresiahla 30 °C. Roztok sa zahrial na stálu teplotu od 70 do 80 °C kvôli zachovaniu homogenity a oddelil sa, kým bol horúci. Vodná vrstva sa ešte extrahovala 150 g DCB pri 70 °C a organické vrstvy sa spojili a premyli 250 g vody. Po oddestilovaní 250 g DCB za zníženého tlaku sa organická vrstva ochladila. Zistilo sa, že kryštály sa začali oddeľovať pri 40 °C. Po kryštalizácii 3 hodiny pri teplote od 0 do 5 °C nasledovala filtrácia, premytie 25 g studeného DCB a sušenie pri teplote 60 °C za zníženého tlaku, pričom sa získalo 26,9 g očakávaného produktu s výťažkom 63,8 %. Teplota topenia produktu bola 129 až 130 °C.

20 PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob produkcie 2-aminobenzofenónu znázorneného všeobecným vzorcom (2), **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa zahrieva arylsulfonamid znázornený všeobecným vzorcom (1) v prítomnosti chloridu hlinitého:



kde X je atóm vodíka, C₁₋₄ alkylová skupina alebo atóm halogénu.

Koniec dokumentu