

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C225/22

C07C221/00



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99808967.2

[45] 授权公告日 2003 年 12 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1131204C

[22] 申请日 1999.7.22 [21] 申请号 99808967.2

[30] 优先权

[32] 1998.7.23 [33] JP [31] 207910/1998

[86] 国际申请 PCT/JP99/03922 1999.7.22

[87] 国际公布 WO00/05195 日 2000.2.3

[85] 进入国家阶段日期 2001.1.21

[71] 专利权人 日产化学工业株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 松本浩郎 堀内贵

审查员 陈 矛

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

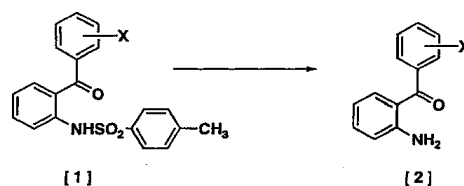
代理人 章鸣玉

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 2-氨基二苯酮类化合物的制备方法

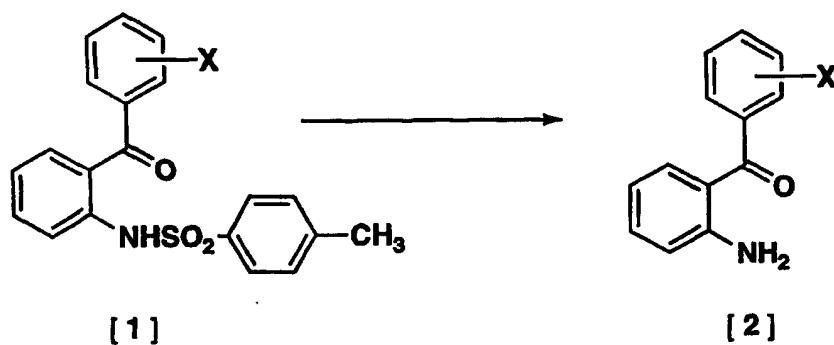
[57] 摘要

在氯化铝存在下加热式(1)所示芳基磺酰胺化合物,可得到式(2)所示2-氨基二苯酮化合物。



ISSN 1008-4274

1. 式(2)所示 2-氨基二苯酮类化合物的制备方法, 其特征在于: 在 1.1~1.2 倍摩尔氯化铝的存在下于 0~100℃加热式(1)所示芳基磺酰胺化合物



5

式中, X 表示氢原子、C₁₋₄ 烷基或卤原子。

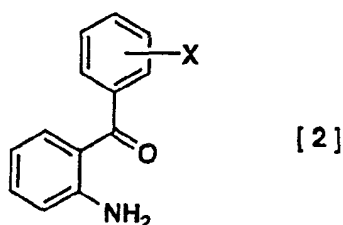
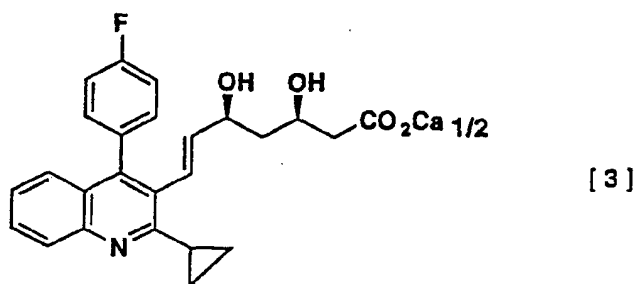
2-氨基二苯酮类化合物的制备方法

5 技术领域

本发明涉及可作为降胆固醇药物(HMG-CoA 还原酶抑制剂)、精神病药物或抗炎药有用中间体的 2-氨基二苯酮类化合物的制备方法。

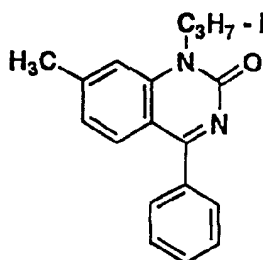
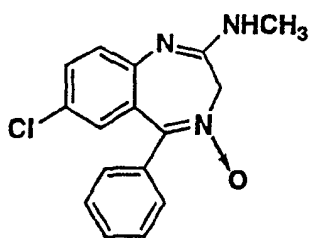
背景技术

10 式(3)所示喹啉化合物是特开平 1-279866 号公报、欧洲专利公开 304063 号公报、美国专利 5011930 号公报中记载的作为降胆固醇药物(HMG-CoA 还原酶抑制剂)有用的化合物,如 Tetrahedron Letters, 1993 年 34 卷 8267 页上所报道的,式(2)所示 2-氨基二苯酮(X=4-F)是其有用的中间体。



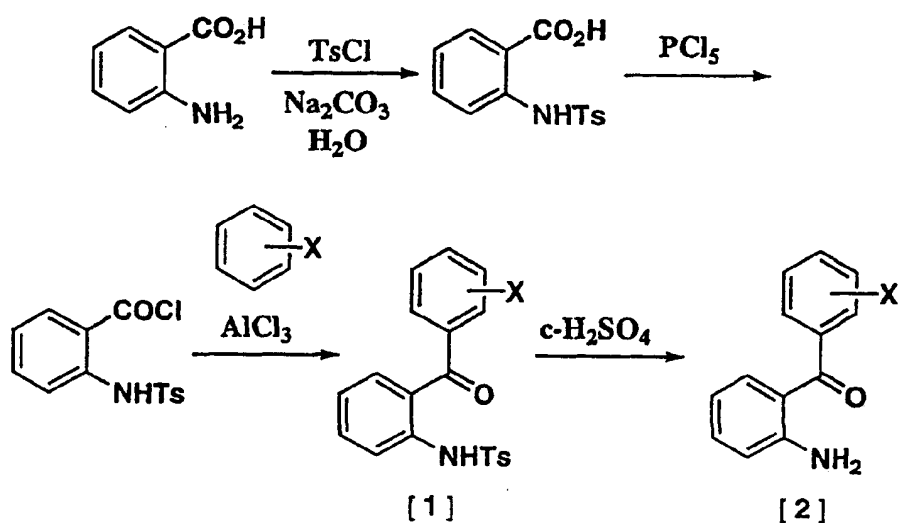
15

同样,式(4)所示精神病药物和式(5)所示抗炎药也是由 2-氨基二苯酮类合成的,因此,确立其优良的工业制备方法是医药品领域中极有意义之事。



2-氨基二苯酮类的制备方法有一些报道(参见综述: Synthesis, 677(1980)), 以邻氨基苯甲酸作为起始原料, 用对甲苯磺酰基保护氨基, 合成酰氯, 在Friedel-Crafts反应后去保护, 这是早已知道的制备方法(参见Org. Synth. Coll. Vol. IV, 34 (1963), 流程 1), 因其原料价廉、方法可靠而得到好评。然而, 在最后步骤的脱对甲苯磺酰基化中必须使用浓硫酸作溶剂, 从工业上来看, 具有废液处理的很大缺点。相反, 此课题如果解决的话, 此制备途径就变得很精简了。

流程 1

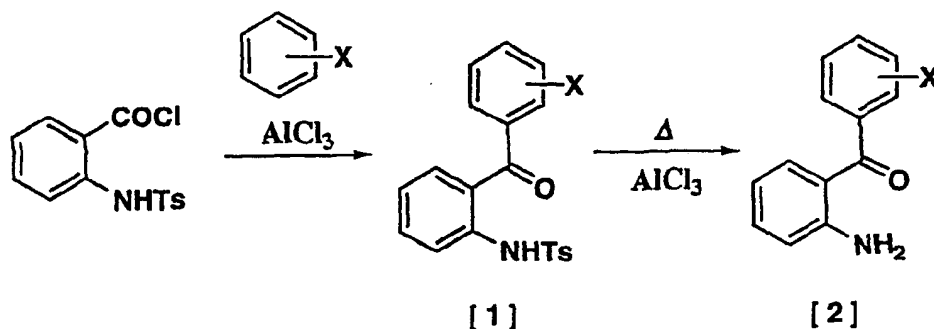


(式中, X 表示氢原子、C₁₋₄ 烷基或卤原子)。

发明的揭示

15 本发明者对上述课题进行了锐意研究后发现，如流程 2 所示，进行 Friedel-Crafts 反应后，仅在过量氯化铝存在下加热即可容易地达到脱对甲
苯磺酰基化，从而完成了本发明。以对甲苯磺酰基保护氨基的邻氨基苯甲酸
计，总收率在例如式(3)所示降胆固醇药物(HMG-CoA 还原酶抑制剂)中间体化
合物(2) (X=4-F)的情况下，与现有技术的 46%相比，本发明的方法提高到 64%。
而且，酰氯合成以后的三个步骤的溶剂统一了，由于连续化操作，可达到材
20 料减少及生产效率大幅度提高。

流程 2



即，本发明涉及以氯化铝存在下加热式(1)所示芳基磺酰胺化合物为特征的式(2)所示 2-氨基二苯酮类化合物的制备方法。

5 本发明不是用现有技术中使用的浓硫酸脱对甲苯磺酰基，在废液处理上是有利的方法。本发明还可连续进行 Friedel-Crafts 反应和脱对甲苯磺酰基反应，作为式(2)所示医药中间体的制备方法，可望削减材料和大幅度提高生产效率。

10 实施发明的最佳状态

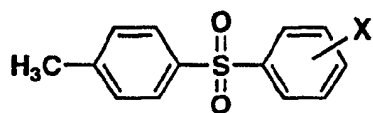
以下，对本发明化合物的制备方法加以说明。

对甲苯磺酰基邻氨基苯甲酸的酰氯合成上使用的反应溶剂可使用上述 Org. Synth. Coll. Vol. IV 中记载的二氯乙烷等卤代脂肪族烃，但使用高沸点的取代芳族烃(取代基为卤原子、硝基)，例如邻二氯苯等，可仅采用减压蒸馏除去反应生成的磷酸氯而留下溶剂，是高效的。下面的 Friedel-Crafts 反应和脱对甲苯磺酰基反应，可直接在酰氯的取代芳族烃溶液中进行。

酰氯合成的反应温度可为 0-100℃，较佳为 15-30℃，加入五氯化磷，最后，升温至 70-90℃完成反应为佳。Friedel-Crafts 反应和脱对甲苯磺酰基反应的连续步骤也是在 15-30℃加入氯化铝，40-60℃反应后，于 70-90℃加热完成脱对甲苯磺酰基反应为佳。

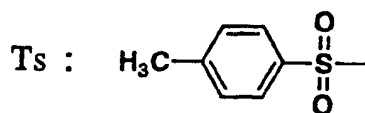
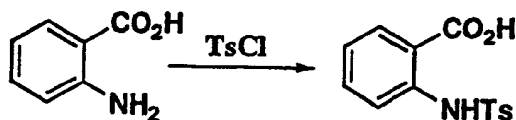
如果仅仅 Friedel-Crafts 反应, 用 1.1-1.2 倍摩尔氯化铝即够了, 为了连续进行至脱对甲苯磺酰基反应, 则使用 2-4 倍摩尔氯化铝为佳。即便氯化铝过量, 对反应也无影响, 但增加了后处理的负担。相反, 氯化铝不足, 将会影响反应的完成。

25 又，如果混入了下面的副产物，这种情况下，在分离、提纯 2-氨基二苯酮类时，形成甲磺酸盐是有效的。



以下，列举实施例对本发明作详细描述，但本发明并不限于这些实施例。

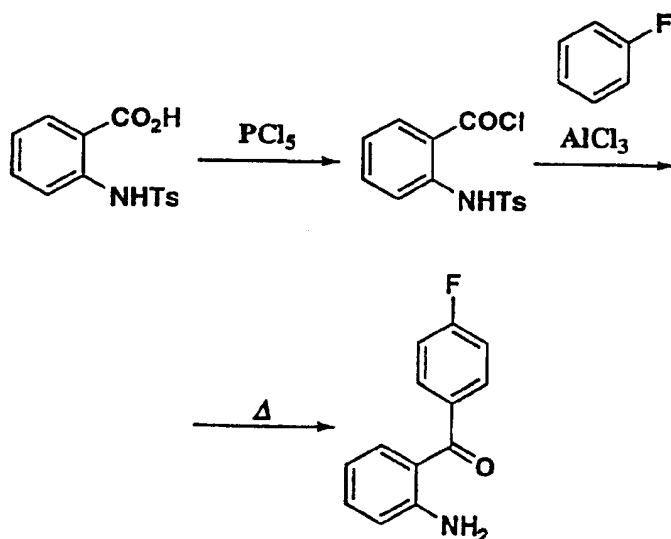
参考例 1 对甲苯磺酰基邻氨基苯甲酸的合成



5

在配有冷却凝管的 1L 反应瓶中，加入邻氨基苯甲酸 34.25g(0.25mol)、水 411g、碳酸钠 63.59g(0.6mol)，加热。内温 78℃下保持 30 分钟后，降温至 67℃，分 2 批添加对甲苯磺酰氯 57.2g(0.3mol)。因添加对甲苯磺酰氯，反应液渐渐发热，于 78℃形成均匀的溶液。80℃保持 1 小时，达到熟化。熟化开始后约 10 分钟，析出结晶。用液相色谱法确认反应结束后，用浓盐酸小心地进行中和。然后，放冷。室温下滤取结晶，用 pH3 的稀盐酸 100ml、再用水 125ml 洗涤结晶，用正丙醇 247g 重结晶，得到对甲苯磺酰基邻氨基苯甲酸 56.97g，收率 78.3%。

15 实施例 1 2-氨基-4'-氟二苯酮的合成



在配有冷凝管的 1L 反应瓶中，加入对甲苯磺酰基邻氨基苯甲酸 56.97g(0.196mol)、邻二氯苯(以下称作 DCB)372.0g，使其混悬。在其中一次加入五氯化磷 42.81g(0.206mol)，室温下搅拌 1.5 小时。此时，可观察到缓缓的发热。然后，将反应液加热，保持内温 85℃ 1 小时。反应液经过加热迅速呈均匀状态，反应进行的同时，见到氯化氢气体的发生。于内热 85℃ 陈化 1 小时，放冷后，将反应生成的氧氯化磷与 DCB 一起减压蒸出共达 90g。然后，放冷至室温，加入氯化铝 78.5g、氟苯 47g。此时，可见渐渐发热，于 50℃ 时氯化铝溶解，形成均匀的溶液。加热使内温升高至 80℃，此温度保持 3 小时。用液相色谱确定反应结束后，放冷，将反应液加入 700g 冰水中。注意此时液温不超过 30℃。将此溶液加热至内温 70-80℃，形成均匀溶液，乘热分层。水层用 70℃DCB 150g 再萃取，合并有机层，用 250g 水洗涤。有机层减压蒸去 DCB 250g，然后放冷。确认于 40℃ 左右结晶开始析出。于 0-5℃ 陈化 3 小时后，过滤，用冷的 DCB 25g 洗涤。60℃ 减压干燥，得到目的物 26.9g，收率 63.8%，熔点 129-130℃。