



19



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

11 CH 691 301 A5

51 Int. Cl.⁷: C 07 C 235/56
C 07 C 231/02
C 07 C 231/14

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

21 Gesuchsnummer: 01617/96

22 Anmeldungsdatum: 27.06.1996

30 Priorität: 29.06.1995 JP 7/163551

24 Patent erteilt: 29.06.2001

45 Patentschrift
veröffentlicht: 29.06.2001

73 Inhaber:
Sumitomo Chemical Company, Limited,
5-33 Kitahama 4-chome, Chuo-ku/Osaka (JP)

72 Erfinder:
Hirokazu Murata, 2-1-144, Kuwata-cho,
Ibaraki-shi/Osaka (JP)
Hideki Ushio, 1-9-1-104, Tamagawa,
Takatsuki-shi/Osaka (JP)
Atsushi Furutani, 1-9-1-303, Tamagawa,
Takatsuki-shi/Osaka (JP)
Etsuko Fukuda, 280-9, Tsutsui-cho,
Yamatokoriyama-shi/Nara (JP)

74 Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG
Patentanwälte, Holbeinstrasse 36-38,
4051 Basel (CH)

54 Verfahren zur Herstellung von 2-Acetyl-6-[4-(4-phenylbutoxy)benzoyl]aminophenol.

57 2-Acetyl-6-[4-(4-phenylbutoxy)benzoyl]aminophenol wird hergestellt, indem ein Benzoessäureester mit einem Halogenalkylbenzol in Gegenwart einer basischen Verbindung und einer aprotischen polaren Verbindung in einem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel umgesetzt wird, wodurch ein entsprechender Ether erhalten wird, der Ether in einem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel alkalisch hydrolysiert und das Hydrolysat mit einer Säure ausgefällt wird, wodurch 4-(4-Phenyl-i-butoxy)benzoessäure erhalten wird, dieses Benzoessäurederivat mit einem Halogenierungsmittel in einem aromatischen Kohlenwasserstoff umgesetzt wird, wodurch ein Säurehalogenid erhalten wird, und das Säurehalogenid in einem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel mit dem entsprechenden aromatischen Amin umgesetzt wird.



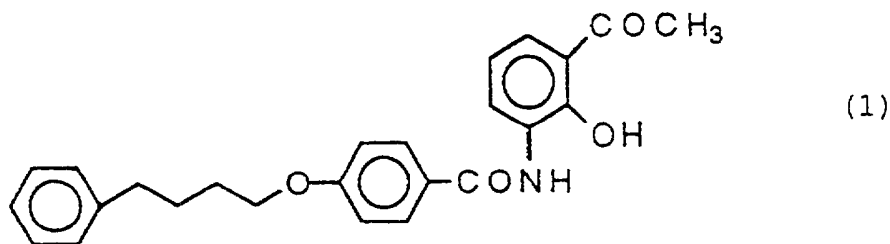
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein industriell vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung eines aromatischen Amides, das als Zwischenprodukt in der Synthese eines medizinischen Wirkstoffes nützlich ist.

JP-A-3-95 144 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von 2-Acetyl-6-[4-(4-phenylbutoxy)benzoyl]aminophenol aus einem p-Hydroxybenzoesäureester, einem 1-Halogen-4-phenylbutan und einem Acetylaminophenol. Die Ausbeute an gewünschtem Produkt ist in dem offenbarten Ausführungsbeispiel jedoch nicht genügend hoch. Ausserdem sind die in jedem Schritt verwendeten Bedingungen für ein industrielles Verfahren nicht unbedingt geeignet. Daher wurde eine Verbesserung dieses Verfahrens angestrebt.

Der Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines industriell vorteilhaften Verfahrens zur Herstellung eines bestimmten aromatischen Amids.

Gemäss der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (1):

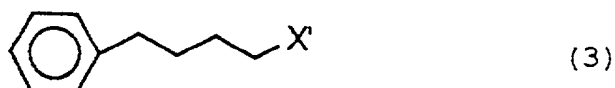


bereitgestellt, das die folgenden Schritte beinhaltet:

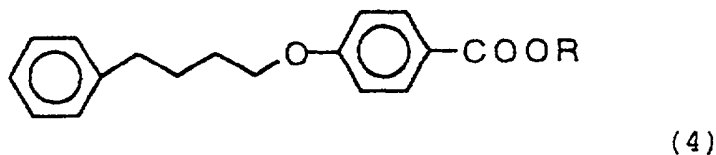
a) Umsetzung eines Benzoessäureesters der Formel (2):



wobei R ein geradkettiger oder verzweigter niederer Alkylrest ist, mit einem Halogenalkylbenzol der Formel (3):

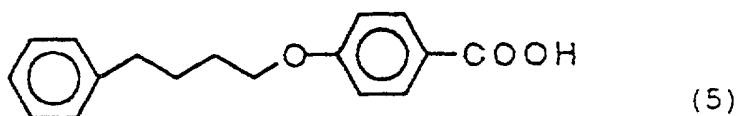


wobei X¹ ein Halogenatom bedeutet, in einem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel und in Gegenwart einer basischen Verbindung und einer aprotischen polaren Verbindung, wodurch ein Ether der Formel (4):



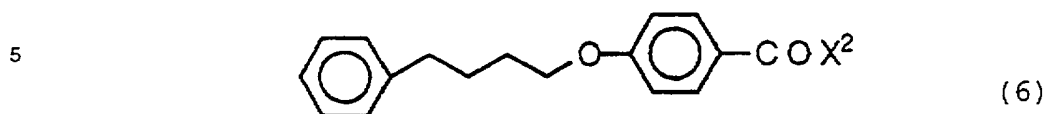
erhalten wird, in der R dieselbe Bedeutung hat wie oben;

b) alkalische Hydrolyse des besagten Ethers (4) in einem aromatischen Kohlenwasserstoff als Lösungsmittel und Fällung des Hydrolysates mittels einer Säure, wodurch ein Benzoessäurederivat der Formel (5):



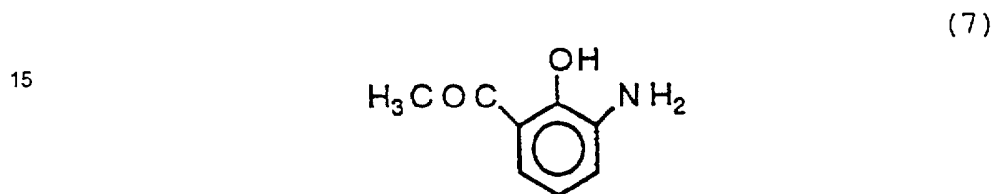
erhalten wird;

c) Umsetzung des besagten Benzoesäurederivates (5) in einem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel mit einem Halogenierungsmittel, wobei ein Säurehalogenid der Formel (6):



10 erhalten wird, in der X^2 ein Halogenatom bedeutet; und

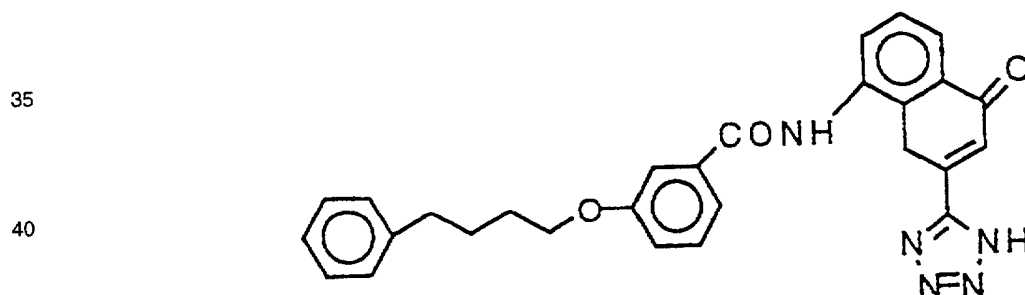
d) Umsetzung des besagten Säurehalogenides (6) mit einem aromatischen Amin der Formel (7):



in einem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel.

Die vorliegende Erfindung fusst auf dem Befund, dass bei der Herstellung von 2-Acetyl-6-[4-(4-phenylbutoxy)benzoyl]aminophenol aus einem p-Hydroxybenzoesäureester, einem 1-Halogen-4-phenylbutan und einem Acetylaminophenol das gewünschte Endprodukt in einer hohen Ausbeute erhalten und die Aufarbeitung nach jedem Schritt stark vereinfacht wird, wenn ein aromatisches Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel für alle Schritte des Verfahrens verwendet wird und bei der Herstellung des Ethers (4) die besagten Verbindungen anwesend sind.

Das durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellte aromatische Amid kann mittels vorbekannter Verfahren, z.B. dem in JP-A-3-95 144 beschriebenen Verfahren, in eine Verbindung der Formel:



überführt werden. Diese Verbindung dient als Wirkstoff zur Behandlung verschiedener Allergien.
Die vorliegende Erfindung wird nun in Einzelheiten beschrieben werden.

Herstellung des Ethers (4)

Der Ether (4) wird durch Umsetzen des Benzoesäureesters (2) und des Halogenalkylbenzols (3) in Gegenwart der basischen Verbindung und der aprotischen polaren Verbindung in einem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel erhalten.

Der Rest R in dem Benzoesäureester (2) und dem Ether (4) ist ein geradkettiger oder verzweigter niedriger Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, so zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl usw.

Beispiele für das Halogenatom X^1 des Halogenalkylbenzols (3) sind das Chloratom, das Bromatom, das Iodatom usw.

Das aromatische Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel umfasst einen aromatischen Kohlenwasserstoff als haupt­sächlichen oder einzigen Bestandteil, in einer Menge von mindestens 50 Gewichtsprozenten, be­vorzugt mindestens 80 Gewichtsprozenten, eher bevorzugt mindestens 90 Gewichtsprozenten.

Bevorzugte Beispiele für den aromatischen Kohlenwasserstoff, der als Lösungsmittel verwendet wird, sind Benzol, Toluol, Xylol, Monochlorbenzol, Dichlorbenzol usw.

65 Wegen der Einfachheit des Arbeitsablaufs ist das für die einzelnen Schritte des erfindungsgemässen Verfahrens verwendete aromatische Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel bevorzugt stets dasselbe.

Das Volumen des Lösungsmittels beträgt in der Regel das 1- bis 10fache des Volumens des Halogenalkylbenzols (3), bevorzugt das 1- bis 5fache.

Beispiele für die basische Verbindung sind Hydride von Alkali- und Erdalkalimetallen wie Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Calciumhydrid usw.; Hydroxide von Alkali- und Erdalkalimetallen wie zum Beispiel Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Bariumhydroxid usw.; Eisenhydroxid; Carbonate von Alkali- und Erdalkalimetallen wie zum Beispiel Lithiumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat, Bariumcarbonat usw.; Hydrogencarbonate von Alkalimetallen wie Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat usw.

Unter diesen sind die Carbonate der Alkali- und Erdalkalimetalle bevorzugt.

Die Menge an basischer Verbindung beträgt in der Regel 1 bis 5 Mol, bevorzugt 1 bis 3 Mol, pro Mol des Benzoessäureesters (2).

Bei diesem Schritt wird, zusammen mit obiger basischer Verbindung, die aprotische polare Verbindung verwendet, wodurch die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich erhöht werden kann.

Beispiele für die aprotische polare Verbindung sind Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid; Sulfone wie Sulfolan; Amide wie N-Methyl-2-pyrrolidon; Nitrile wie Acetonitril; Formamide wie N,N-Dimethylformamid; Phosphorylamide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid; Ketone wie Aceton, Methyläthylketon und Methylisobutylketon; Ether wie Tetrahydrofuran, Ethylenglykol-dimethylether und Polyethylenglykol; usw. Unter diesen sind Dimethylsulfoxid, Sulfolan und N-Methyl-2-pyrrolidon bevorzugt. Diese Verbindungen können einzeln oder gemischt mit einer oder mehreren anderen eingesetzt werden.

Die Menge der aprotischen polaren Verbindung beträgt im Hinblick auf die Reaktionsgeschwindigkeit in der Regel mindestens 0,1 Mol, bevorzugt mindestens 0,2 Mol, eher bevorzugt mindestens 0,4 Mol pro Mol des Halogenalkylbenzols (3). Die Menge an aprotischer polarer Verbindung beträgt im Hinblick auf die Phasentrennung zwischen wässriger Phase und organischer Phase, wenn bei der Aufarbeitung in diesem Schritt oder bei den weiteren Reaktionsschritten mit Wasser gewaschen wird, in der Regel höchstens 5 Mole, bevorzugt 3 Mole, eher bevorzugt 2 Mole pro Mol des Halogenalkylbenzols (3).

Die Reaktionstemperatur im obigen Schritt liegt in der Regel zwischen -50 und $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt zwischen -30 und 110°C , wobei der obere Grenzwert durch den Siedepunkt des Lösungsmittels bestimmt sein kann.

Die Reaktionszeit ist nicht begrenzt, und die Reaktion kann abgebrochen werden, wenn der Benzoessäureester (2) oder das Halogenalkylbenzol (3) verschwindet.

Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in der Regel mit Wasser gewaschen, um die basische Verbindung, gebildete Salze und/oder die aprotische polare Verbindung zu entfernen, und im nächsten Reaktionsschritt verwendet, obwohl auch das rohe Reaktionsgemisch für den nächsten Reaktionsschritt verwendet werden kann. In der Regel wird der Ether (4) nicht isoliert und wird im nächsten Reaktionsschritt in Form einer Lösung in dem aromatischen Kohlenwasserstoff eingesetzt, obwohl der Ether (4) für den Einsatz in dem nächsten Schritt auch isoliert werden kann.

Herstellung des Benzoessäurederivates (5)

Der Ether (4) im aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel wird alkalisch hydrolysiert, und das sich ergebende Hydrolysat wird mit einer Säure ausgefällt, um das Benzoessäurederivat (5) zu erhalten.

Beispiele für zu verwendende Alkalien sind anorganische Basen wie Alkalimetallhydroxide (z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid usw.), Erdalkalimetallhydroxide (z.B. Calciumhydroxid, Bariumhydroxid usw.) und Ähnliches.

Das Alkali wird in mindestens äquimolarer Menge bezüglich des Ethers (4) eingesetzt.

In der Regel wird das für die Hydrolyse benötigte Wasser in Form einer wässrigen Lösung des Alkalis zugegeben. Die Menge Wasser beträgt in der Regel zwischen 0,2 und 10 Gewichtsteilen, bevorzugt zwischen 0,5 und 5 Gewichtsteilen pro Gewichtsteil des Ethers (4).

Bei diesem Schritt wird die Zugabe eines Alkohols wie Methanol, Ethanol, Propanol usw. die Reaktion stark beschleunigen.

Die Menge Alkohol beträgt in der Regel zwischen 0,1 und 5 Gewichtsteilen pro Gewichtsteil des Ethers (4).

Beim obigen Schritt liegt die Reaktionstemperatur in der Regel zwischen -30 und $+200^{\circ}\text{C}$, bevorzugt zwischen -20 und $+150^{\circ}\text{C}$, wobei der obere Grenzwert durch den Siedepunkt des Lösungsmittels bestimmt sein kann.

Die Reaktionszeit ist nicht beschränkt, und die Reaktion kann beim Verschwinden des Ethers (4) abgebrochen werden.

Wird Alkohol verwendet, kann die Hydrolyse während des Abdestillierens des Alkohols erfolgen, oder der Alkohol kann nach Vervollständigung der Hydrolyse abdestilliert werden. Es ist auch möglich, die rohe Reaktionsmischung, ohne Entfernung des Alkohols, für den nächsten Schritt zu verwenden.

Das Salz des Benzoessäurederivates (5), das Hydrolysat, wird in die organische Phase überführt, indem die wässrige Phase mit einer Säure wie Schwefelsäure, Salzsäure usw. angesäuert wird. In der Regel wird die organische Phase durch azeotrope Destillation oder durch Einsatz eines Trocknungsmittels entwässert, und die Lösung des Benzoessäurederivates (5) in dem aromatischen Kohlenwasserstoff-

Lösungsmittel wird für den nächsten Reaktionsschritt verwendet, obwohl das Benzoessäurederivat (5) zum Einsatz im nächsten Schritt auch isoliert werden kann.

Herstellung des Säurehalogenides (6)

Das Benzoessäurederivat (5) im aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel wird mit einem Halogenierungsmittel umgesetzt, um das Säurehalogenid (6) zu erhalten.

Das X^2 des Säurehalogenides (6) ist ein Halogenatom wie das Chloratom, das Bromatom, das Iodatom usw.

Die Halogenierung des Benzoessäurederivates (5) kann durch irgendeine der bekannten Halogenierungsreaktionen vorgenommen werden.

Beispiele für das in dieser Reaktion verwendete Halogenierungsmittel sind Thionylhalogenide und Sulfurylhalogenide (z.B. Thionylchlorid, Thionylbromid, Sulfurylchlorid usw.), Phosphorhalogenide (z.B. Phosphorpentachlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentabromid, Phosphortribromid, Phosphortriiodid usw.) und Phosgenverbindungen (z.B. Phosgen, Diphosgen, Triphosgen usw.) und Ähnliches.

Das Halogenierungsmittel wird in mindestens äquimolarer Menge zum Benzoessäurederivat (5) eingesetzt.

Bevorzugt wird eine katalytische Menge einer organischen Base in der Halogenierungsreaktion eingesetzt. Beispiele für die organische Base sind Dimethylformamid und Pyridine. Spezielle Beispiele für die Pyridine sind Pyridin, monoalkylsubstituierte Pyridine, (z.B. Picolin, Ethylpyridin, Propylpyridin, Butylpyridin, tert-Butylpyridin usw.) und dialkylsubstituierte Pyridine (z.B. 2,3-Dimethylpyridin, 2,4-Dimethylpyridin, 2,5-Dimethylpyridin, 2,6-Dimethylpyridin, 3,5-Dimethylpyridin, 2-Methyl-5-ethylpyridin, 2,6-Diisopropylpyridin, 2,6-Di-tert-butylpyridin usw.).

Die organische Base wird in Mengen von 0,005 bis 0,5 Äquivalenten, bevorzugt von 0,005 bis 0,1 Äquivalenten, bezüglich des Benzoessäurederivates (5) eingesetzt.

Die Reaktionstemperatur in der Halogenierungsreaktion beträgt in der Regel zwischen -80 und $+150^\circ\text{C}$, bevorzugt zwischen -30 und $+100^\circ\text{C}$, wobei der obere Grenzwert durch den Siedepunkt des Lösungsmittels bestimmt sein kann.

Die Reaktionszeit ist nicht beschränkt, und die Reaktion kann beim Verschwinden des Benzoessäurederivates (5) abgebrochen werden.

Die Lösung des Säurehalogenides (6) im aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel wird im nächsten Schritt, der Amidierungsreaktion, eingesetzt, ohne das Säurehalogenid (6) zu isolieren, wobei fakultativ der Überschuss Halogenierungsmittel z.B. durch Destillation entfernt wird, obwohl das Säurehalogenid (6) für die Amidierungsreaktion auch isoliert werden kann.

Herstellung des aromatischen Amids (1)

Das Säurehalogenid (6) in dem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel wird mit dem aromatischen Amin (7) umgesetzt, um das aromatische Amid (1) zu erhalten.

Das aromatische Amin (7) kann in Form des freienamins oder in Form eines sauren Additionssalzes eingesetzt werden. Hier werden das freie Amin und sein saures Additionssalz als «aromatisches Amin (7)» bezeichnet.

Beispiele für das saure Additionssalz sind Salze mit anorganischen Säuren, so das Hydrochlorid, das Sulfat, das Nitrat, das Phosphat, das Hydrobromid, das Hydroiodid usw.; oder Salze mit organischen Säuren wie das Acetat, das Lactat, das Tartrat, das Benzoat, das Citrat, das Methansulfonat, das Ethansulfonat, das Benzolsulfonat, das Toluolsulfonat, das Isethionat, das Glucuronat, das Gluconat usw.

Das organische Amin (7) wird in Mengen von zwischen 0,2 und 5 Molen, bevorzugt zwischen 0,5 und 2 Molen pro Mol des Säurehalogenides (6) eingesetzt.

Die Reaktion des Säurehalogenides (6) mit dem aromatischen Amin (7) kann durchgeführt werden, (i) indem das aromatische Amin (7) oder seine Lösung in einem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel zur Lösung des Säurehalogenides (6) in dem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel zugegeben wird, (ii) indem die Lösung des Säurehalogenides (6) in dem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel zum aromatischen Amin (7) oder zu seiner Lösung in dem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel zugegeben wird, oder (iii) indem die Lösung des Säurehalogenides (6) in dem aromatischen Kohlenwasserstoff und das aromatische Amin (7) oder seine Lösung in einem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel gleichzeitig in einem Reaktionsgefäß zusammengeführt werden. Unter diesen Verfahren sind die letzten beiden, (ii) und (iii), bevorzugt, da Nebenreaktionen unterdrückt werden.

In dieser Reaktion kann, falls notwendig, ein säureneutralisierendes Agens eingesetzt werden. Beispiele für das neutralisierende Agens sind Alkalimetallhydroxide (z.B. Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid usw.), Erdalkalimetallhydroxide (z.B. Calciumhydroxid, Bariumhydroxid usw.) Hydroxide von Metallen aus der Gruppe des Eisens (z.B. Eisenhydroxid usw.), Alkalimetallcarbonate (z.B. Lithiumcarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat usw.), Erdalkalimetallcarbonate (z.B. Magnesiumcarbonat, Calciumcarbonat, Bariumcarbonat usw.), Alkalimetallhydrogencarbonate (z.B. Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat usw.) und Ähnliches.

Das säureneutralisierende Agens wird in Mengen von 1 bis 10 Äquivalenten, bevorzugt von 1 bis 5 Äquivalenten, bezüglich des Benzoesäurederivates (5) eingesetzt.

Wird ein säureneutralisierendes Agens eingesetzt, wird die Reaktion durchgeführt, indem die Lösung des Säurehalogenides (6) in dem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel und das säureneutralisierende Agens zur Lösung des aromatischen Amins (7) in dem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel gegeben werden. Das säureneutralisierende Agens kann vor, während oder nach der Zugabe der Lösung des Säurehalogenides (6) zur Lösung des aromatischen Amins (7) zugegeben werden.

Das säureneutralisierende Agens kann auch in Form einer wässrigen Lösung eingesetzt werden, der pH des Reaktionssystems darf nur nicht zu hoch werden. Das Säurehalogenid (6) und die wässrige Lösung des säureneutralisierenden Agens werden zum Beispiel gleichzeitig zugegeben, um den pH des Reaktionssystems bei 7 oder weniger zu halten, oder die wässrige Lösung wird nach dem Säurehalogenid (6) zugegeben.

Die Reaktionstemperatur in der Amidierungsreaktion beträgt in der Regel zwischen -80 und $+200^{\circ}\text{C}$, bevorzugt zwischen -30 und $+100^{\circ}\text{C}$, eher bevorzugt zwischen 30 und 60°C , wobei der obere Grenzwert durch den Siedepunkt des Lösungsmittels bestimmt sein kann.

Die Reaktionszeit ist nicht beschränkt, und die Reaktion kann beim Verschwinden des Säurehalogenides (6) oder des aromatischen Amins (7) abgebrochen werden.

Nach Vervollständigung der Reaktion kann das aromatische Amid (1) in guter Ausbeute mittels irgendeiner der bekannten Trennoperationen wie Extraktion, Phasentrennung, Aufkonzentrieren usw. gewonnen werden. Falls nötig kann das gewonnene aromatische Amid über irgendeine der bekannten Reinigungsoperationen, wie die Umkristallisation, gereinigt werden. Das aromatische Amid (1) in dem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel kann auch ohne Isolierung als Zwischenprodukt zur Herstellung des gewünschten Wirkstoffes eingesetzt werden.

Das aromatische Amid (1) ist ein nützliches Zwischenprodukt in der Synthese des Wirkstoffes, und kann durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung in hoher Ausbeute und in industriellem Massstab vorteilhaft hergestellt werden.

BEISPIELE

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht werden, wobei diese keinesfalls als Abgrenzung des Schutzbereichs der vorliegenden Erfindung dienen sollen.

Das Ende der Reaktion wurde in jedem Schritt durch das Verschwinden eines der Edukte, das durch HPLC-Analyse (Messung der prozentualen Flächen) festgestellt wurde, bestätigt.

Die Reinheit des Produktes wurde bei jedem Schritt durch HPLC gemessen (Messung mit internem Standard). Das Säurehalogenid (6) wurde vor der Analyse durch Flüssigchromatographie in ein Anilinderivat umgewandelt.

Beispiel 1

1) In ein Reaktionsgefäß wurden 4-Phenyl-1-brombutan (50,0 g), p-Hydroxybenzoesäure-methylester (39,3 g), wasserfreies Kaliumcarbonat (48,7 g), Sulfolan (42,2 g) und Toluol (100 g) eingefüllt und während 9 Stunden bei 95°C umgesetzt.

Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser gewaschen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase entfernt. Zur organischen Phase wurde Methanol (50 g) und 27%ige wässrige Natriumhydroxidlösung (82,0 g) zugegeben und während 2 Stunden bei Rückflusstemperatur (70 bis 75°C) umgesetzt.

Nach Vervollständigung der Reaktion wurde zur wässrigen Phase Schwefelsäure zugegeben, um sie anzusäuern. Nach Entfernung der wässrigen Phase wurde ein Teil des Toluols aus der organischen Phase abgedampft, wodurch eine Lösung von 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure in Toluol (123,5 g, entsprechend 62,4 g bei Umrechnung auf 100%ige Reinheit) erhalten wurde. Ausbeute an reinem Produkt 98,4%.

2) Zu der Lösung von 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure in Toluol, die in obigem Schritt 1) erhalten worden war (92,8 g, entsprechend 46,9 g bei Umrechnung auf 100%ige Reinheit), wurde Dimethylformamid (0,2 g) zugegeben, und die Mischung wurde auf 65 bis 75°C erhitzt. Zu der erhaltenen Lösung wurde Thionylchlorid (22,5 g) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 Minuten bei derselben Temperatur zugegeben.

Nach Vervollständigung der Reaktion wurde überschüssiges Thionylchlorid unter vermindertem Druck abgedampft, wodurch eine Lösung von 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoylchlorid in Toluol (79,3 g) erhalten wurde. Diese Lösung wurde im nächsten Schritt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

3) In ein Reaktionsgefäß wurden Toluol (160 g) und 3-Amino-2-hydroxyacetophenon (im Folgenden als «AHA» bezeichnet) als Sulfat (42,3 g; das Molekulargewicht ist 249,3 g) eingefüllt und es wurde auf 40°C aufgewärmt. Bei derselben Temperatur wurden zu dieser Lösung gleichzeitig die Lösung des 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoylchlorid in Toluol (79,3 g), die im obigen Schritt 2) erhalten worden war, und eine wässrige Lösung von Natriumcarbonat (1,6 Äquivalente bezogen auf 4-(4-Phenyl-1-butoxy)ben-

zoensäure) tropfenweise über einen Zeitraum von einer Stunde zugegeben, worauf sie für 2 Stunden auf derselben Temperatur gehalten wurde.

Nach der Vervollständigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit Salzsäure neutralisiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und die Phasen wurden getrennt. Dann wurde die organische Phase auf 0°C abgekühlt und bei der Temperatur zur Kristallisation des Produktes belassen, wodurch 3-[4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoyl]amino-2-hydroxyacetophenon (66,8 g) erhalten wurde. Ausbeute an reinem Produkt 97,3% (bezogen auf das Sulfat des AHA). Reinheit 99,8%.

Beispiel 2

1) In einem Reaktionsgefäß wurden 4-Phenyl-1-brombutan (30,1 g), p-Hydroxybenzoesäure-methylester (27,8 g), wasserfreies Kaliumcarbonat (29,1 g), Dimethylsulfoxid (11,0 g) und Toluol (120 g) eingefüllt und während 6 Stunden bei Rückflusstemperatur (115° bis 120°C) umgesetzt.

Danach wurde die Reaktionsmischung mit Wasser gewaschen und die Phasen wurden getrennt, gefolgt von der Entfernung der wässrigen Phase. Zu der organischen Phase wurden Methanol (30 g) und 27%ige wässrige Natriumhydroxidlösung (41,8 g) zugegeben und während 3 Stunden bei Rückflusstemperatur (70° bis 75°C) umgesetzt.

Nach Vervollständigung der Reaktion wurde Schwefelsäure zur wässrigen Phase gegeben, um sie anzusäuern. Nach Entfernung der wässrigen Phase wurde ein Teil des Toluols aus der organischen Phase abgedampft, wodurch eine Lösung von 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure in Toluol (74,2 g entsprechend 37,1 g bei Umrechnung auf 100%ige Reinheit) erhalten wurde. Ausbeute an reinem Produkt 97,2%.

2) Zu der Lösung von 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure in Toluol, die in obigem Schritt 1) erhalten worden war (46,6 g, entsprechend 23,3 g bei Umrechnung auf 100%ige Reinheit) wurde Dimethylformamid (0,1 g) zugegeben, und die Mischung wurde auf 65 bis 75°C erhitzt. Zu der erhaltenen Lösung wurde Thionylchlorid (11,2 g) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 Minuten bei derselben Temperatur zugegeben, und die Mischung wurde für 30 Minuten bei derselben Temperatur gehalten.

Nach Vervollständigung der Reaktion wurde überschüssiges Thionylchlorid unter vermindertem Druck abgedampft, worauf eine Lösung von 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoylchlorid in Toluol (41,1 g) erhalten wurde. Diese Lösung wurde ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet.

3) In ein Reaktionsgefäß wurden Toluol (80 g) und AHA-Hydrochlorid (15,9 g, das Molekulargewicht ist 187,6) eingefüllt, und es wurde auf 40°C erwärmt. Bei derselben Temperatur wurden zu dieser Lösung gleichzeitig die Lösung des 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoylchlorid in Toluol (41,1 g), die im obigen Schritt 2) erhalten worden war, und eine wässrige Lösung von Natriumcarbonat (1,2 Äquivalente bezogen auf 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure) tropfenweise über einen Zeitraum von einer Stunde zugegeben, worauf sie während 2 Stunden auf derselben Temperatur gehalten wurde.

Nach der Vervollständigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit Salzsäure neutralisiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und die Phasen wurden getrennt. Dann wurde die organische Phase auf 0°C abgekühlt und bei der Temperatur zur Kristallisation des Produktes belassen, wodurch 3-[4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoyl]amino-2-hydroxyacetophenon (33,4 g) erhalten wurde. Ausbeute an reinem Produkt 96,9% (bezogen auf das Hydrochlorid des AHA). Reinheit 99,6%.

Beispiel 3

1) In einem Reaktionsgefäß wurden 4-Phenyl-1-brombutan (30,0 g), p-Hydroxybenzoesäure-methylester (23,7 g), wasserfreies Kaliumcarbonat (29,3 g), Dimethylsulfoxid (5,5 g) und Toluol (60 g) eingefüllt und während 6,5 Stunden bei Rückflusstemperatur (115° bis 120°C) umgesetzt.

Danach wurde die Reaktionsmischung mit Wasser gewaschen und die Phasen wurden getrennt, gefolgt von der Entfernung der wässrigen Phase. Zu der organischen Phase wurden Methanol (30,6 g) und 27%ige wässrige Natriumhydroxidlösung (41,8 g) zugegeben und während eine Stunde bei Rückflusstemperatur (70° bis 75°C) umgesetzt.

Nach Vervollständigung der Reaktion wurde Schwefelsäure zur wässrigen Phase gegeben, um sie anzusäuern. Nach Entfernung der wässrigen Phase wurde ein Teil des Toluols aus der organischen Phase abgedampft, wodurch eine Lösung von 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure in Toluol (73,8 g entsprechend 36,5 g bei Umrechnung auf 100%ige Reinheit) erhalten wurde. Ausbeute an reinem Produkt 95,8%.

2) Zu der Lösung von 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure in Toluol, die in obigem Schritt 1) erhalten worden war (46,8 g, entsprechend 23,1 g bei Umrechnung auf 100%ige Reinheit) wurde Dimethylformamid (0,1 g) zugegeben, und die Mischung wurde auf 65 bis 75°C aufgeheizt. Zu der erhaltenen Lösung wurde Thionylchlorid (11,0 g) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 Minuten bei derselben Temperatur zugegeben und die Mischung wurde für 30 Minuten bei derselben Temperatur gehalten.

Nach Vervollständigung der Reaktion wurde überschüssiges Thionylchlorid unter vermindertem Druck abgedampft, worauf eine Lösung von 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoylchlorid in Toluol (40,7 g) erhalten wurde. Diese Lösung wurde ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet.

3) In ein Reaktionsgefäß wurden Toluol (80 g) und AHA-Sulfat (21,3 g) eingefüllt, und es wurde auf

40°C erwärmt. Bei derselben Temperatur wurden zu dieser Lösung gleichzeitig die Lösung des 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoylchlorids in Toluol (40,7 g), die im obigen Schritt 2) erhalten worden war, und eine wässrige Lösung von Natriumcarbonat (1,6 Äquivalente bezogen auf 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure) tropfenweise über einen Zeitraum von einer Stunde zugegeben, worauf sie für 2 Stunden bei derselben Temperatur gehalten wurde.

Nach der Vervollständigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit Salzsäure neutralisiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und die Phasen wurden getrennt. Dann wurde die organische Phase auf 0°C abgekühlt und bei der Temperatur zur Kristallisation des Produktes belassen, wodurch 3-[4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoyl]amino-2-hydroxyacetophenon (33,6 g) erhalten wurde. Ausbeute an reinem Produkt 95,2% (bezogen auf die 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure). Reinheit 98,5%.

Beispiel 4

1) In ein Reaktionsgefäß wurden 4-Phenyl-1-brombutan (30,0 g), p-Hydroxybenzoesäure-methylester (27,7 g), wasserfreies Kaliumcarbonat (29,3 g), N-Methyl-2-pyrrolidon (14 g) und Toluol (120 g) eingefüllt und während 10 Stunden bei Rückflusstemperatur (115° bis 120°C) umgesetzt.

Danach wurde die Reaktionsmischung mit Wasser gewaschen und die Phasen wurden getrennt, gefolgt von der Entfernung der wässrigen Phase. Zu der organischen Phase wurden Methanol (30 g) und 27%ige wässrige Natriumhydroxidlösung (41,9 g) zugegeben und während 3 Stunden bei Rückflusstemperatur (70° bis 75°C) umgesetzt.

Nach Vervollständigung der Reaktion wurde Schwefelsäure zur wässrigen Phase gegeben, um sie anzusäuern. Nach Entfernung der wässrigen Phase wurde ein Teil des Toluols aus der organischen Phase abgedampft, wodurch eine Lösung von 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure in Toluol (76,0 g, entsprechend 37,6 g bei Umrechnung auf 100%ige Reinheit) erhalten wurde. Ausbeute an reinem Produkt 98,9%.

2) Zu der Lösung von 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure in Toluol, die in obigem Schritt 1) erhalten worden war (46,6 g, entsprechend 23,1 g bei Umrechnung auf 100%ige Reinheit) wurde Dimethylformamid (0,1 g) zugegeben, und die Mischung wurde auf 65 bis 75°C erhitzt. Zu der erhaltenen Lösung wurde Thionylchlorid (11,3 g) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 Minuten bei derselben Temperatur zugegeben, und die Mischung wurde für 30 Minuten bei derselben Temperatur gehalten.

Nach Vervollständigung der Reaktion wurde überschüssiges Thionylchlorid unter vermindertem Druck abgedampft, worauf eine Lösung von 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoylchlorid in Toluol (41,1 g) erhalten wurde. Diese Lösung wurde ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet.

3) In ein Reaktionsgefäß wurden Toluol (80 g) und AHA-Hydrochlorid (16,0 g) eingefüllt und auf 40°C erwärmt. Bei derselben Temperatur wurden zu dieser Lösung gleichzeitig die Lösung des 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoylchlorids in Toluol (41,4 g), die im obigen Schritt 2) erhalten worden war, und eine wässrige Lösung von Natriumcarbonat (1,3 Äquivalente bezogen auf 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure) tropfenweise über einen Zeitraum von einer Stunde zugegeben, worauf sie während 2 Stunden bei derselben Temperatur gehalten wurde.

Nach der Vervollständigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit Salzsäure neutralisiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und die Phasen wurden getrennt. Dann wurde die organische Phase auf 0°C abgekühlt und bei der Temperatur zur Kristallisation des Produktes belassen, wodurch 3-[4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoyl]amino-2-hydroxyacetophenon (32,1 g) erhalten wurde. Ausbeute an reinem Produkt 93,3% (bezogen auf das Hydrochlorid des AHA). Reinheit 99,1%.

Beispiel 5

1) In einem Reaktionsgefäß wurden 4-Phenyl-1-brombutan (38,2 g), p-Hydroxybenzoesäure-Methylester (29,9 g), wasserfreies Kaliumcarbonat (37,1 g), Sulfolan (12,9 g) und Toluol (76,2 g) eingefüllt und während 8 Stunden bei Rückflusstemperatur (115° bis 120°C) umgesetzt.

Danach wurde die Reaktionsmischung mit Wasser gewaschen und die Phasen getrennt, gefolgt von der Entfernung der wässrigen Phase. Zu der organischen Phase wurden Methanol (19,1 g) und 27%ige wässrige Natriumhydroxidlösung (39,6 g) zugegeben und während 1,5 Stunden bei Rückflusstemperatur (70° bis 75°C) umgesetzt.

Nach Vervollständigung der Reaktion wurde Schwefelsäure zur wässrigen Phase gegeben, um sie anzusäuern. Nach Entfernung der wässrigen Phase wurde ein Teil des Toluols aus der organischen Phase abgedampft, wodurch eine Lösung von 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure in Toluol (216,0 g entsprechend 47,3 g bei Umrechnung auf 100%ige Reinheit) erhalten wurde. Ausbeute an reinem Produkt 97,6%.

2) Zu der Lösung von 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure in Toluol, die in obigem Schritt 1) erhalten worden war (216,0 g, entsprechend 47,3 g bei Umrechnung auf 100%ige Reinheit) wurde Dimethylformamid (0,2 g) zugegeben, und die Mischung wurde auf 65 bis 75°C erhitzt. Zu der erhaltenen Lösung wurde Thionylchlorid (22,4 g) tropfenweise über einen Zeitraum von 15 Minuten bei derselben Temperatur zugegeben, und die Mischung wurde während einer Stunde bei derselben Temperatur gehalten.

Nach Vervollständigung der Reaktion wurde überschüssiges Thionylchlorid unter vermindertem Druck

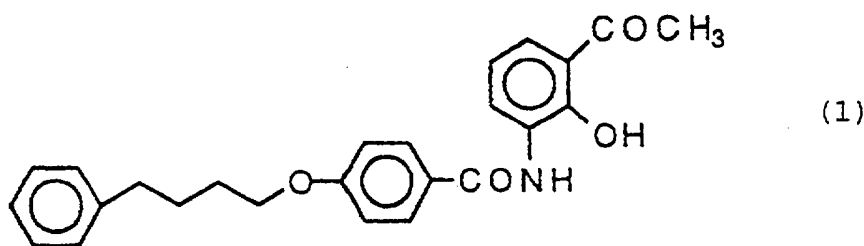
abgedampft, worauf eine Lösung von 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoylchlorid in Toluol (146,5 g) erhalten wurde. Diese Lösung wurde ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet.

3) In ein Reaktionsgefäß wurden Toluol (162,0 g) und AHA-Sulfat (43,3 g) eingefüllt, und es wurde auf 45°C erwärmt. Bei derselben Temperatur wurden zu dieser Lösung gleichzeitig die Lösung des 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoylchlorids in Toluol (146,5 g), die im obigen Schritt 2) erhalten worden war, und eine wässrige Lösung von Natriumcarbonat (1,6 Äquivalente bezogen auf 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure) tropfenweise über einen Zeitraum von einer Stunde zugegeben, worauf sie während 2 Stunden bei derselben Temperatur gehalten wurde.

Nach der Vervollständigung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch mit Salzsäure neutralisiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und die Phasen wurden getrennt. Dann wurde die organische Phase auf 0°C abgekühlt und bei der Temperatur zur Kristallisation des Produktes belassen, wodurch 3-[4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoyl]amino-2-hydroxyacetophenon (68,8 g) erhalten wurde. Ausbeute an reinem Produkt 96,7% (bezogen auf die 4-(4-Phenyl-1-butoxy)benzoesäure von Schritt 2). Reinheit 99,6%.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (1):

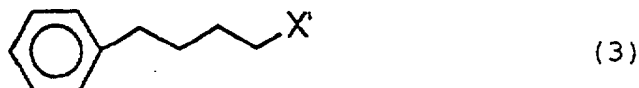


das die folgenden Schritte beinhaltet:

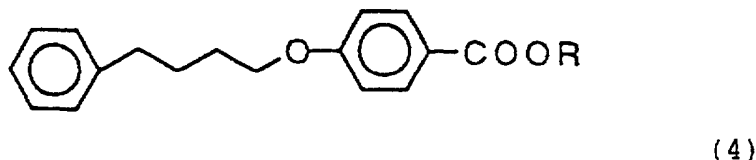
a) Umsetzung eines Benzoessäureesters der Formel (2):



wobei R ein geradkettiger oder verzweigter niederer Alkylrest ist, mit einem Halogenalkylbenzol der Formel (3):

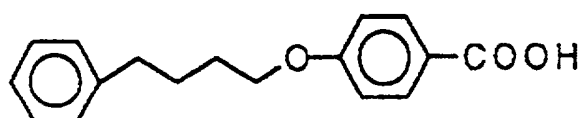


in welcher X' ein Halogenatom bedeutet, in einem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel und in Gegenwart einer basischen Verbindung und einer aprotischen polaren Verbindung, wodurch ein Ether der Formel (4):



erhalten wird, in welcher R dieselbe Bedeutung hat wie oben;

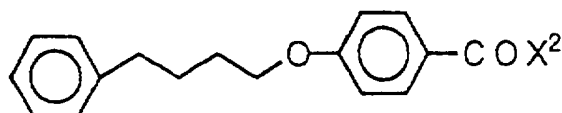
b) alkalische Hydrolyse des besagten Ethers (4) in einem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel und Fällung des Hydrolysates mittels einer Säure, wodurch ein Benzoessäurederivat der Formel (5):



(5)

erhalten wird;

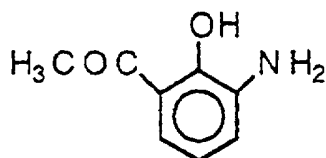
c) Umsetzung des besagten Benzoessäurederivates (5) in einem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel mit einem Halogenierungsmittel, wobei ein Säurehalogenid der Formel (6):



(6)

erhalten wird, in der X^2 ein Halogenatom bedeutet; und

d) Umsetzung des besagten Säurehalogenides (6) mit einem aromatischen Amin der Formel (7) in einem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel.



(7)

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die besagte aprotische polare Verbindung mindestens eine aus der Gruppe bestehend aus Dimethylsulfoxid, Sulfolan und N-Methyl-2-pyrrolidon ausgewählte Verbindung ist.

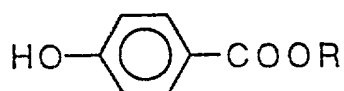
3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das besagte Säurehalogenid (6) und das besagte aromatische Amin (7) bei einer Temperatur umgesetzt werden, die im Bereich von 30° bis 60°C liegt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der besagte Ether (4) in dem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel nach Waschen mit Wasser hydrolysiert wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die besagte Hydrolyse in Anwesenheit eines Alkohols durchgeführt wird.

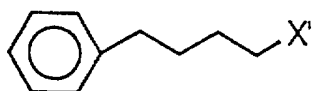
6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei in allen Schritten dasselbe aromatische Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel verwendet wird.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (4) wie in Anspruch 1 definiert als Zwischenprodukt im Verfahren nach Anspruch 1, wobei ein Benzoessäureester der Formel (2):



(2)

worin R ein geradkettiger oder verzweigter niederer Alkylrest ist, mit einem Halogenalkylbenzol der Formel (3):



(3)

worin X^1 ein Halogenatom bedeutet, in einem aromatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel und in Gegenwart einer basischen Verbindung und einer aprotischen polaren Verbindung umgesetzt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die besagte aprotische polare Verbindung mindestens eine aus der Gruppe bestehend aus Dimethylsulfoxid, Sulfolan und N-Methyl-2-pyrrolidon ausgewählte Verbindung ist.