〔19〕中华人民共和国专利局

〔51〕Int.Cl.⁴
C07C 121/78

〔12〕发明专利申请公开说明书

〔11〕CN 85 1 06400 A

CN 85 1 06400 A

〔43〕公开日 1987年3月18日

〔21〕申请号 85 1 06400
〔22〕申请日 85.8.26
〔71〕申请人 伊莱利利公司
地址 美国印第安纳州印第安纳波利斯
〔72〕发明人 威廉·喏赖恩特·莱西菲尔德
威廉·法伊弗

〔74〕专利代理机构 中国专利代理有限公司
代理人 刘元金 罗 宏

〔54〕发明名称 改进了的9－氨基甲酰－9－(3－氨丙基)芴之合成方法

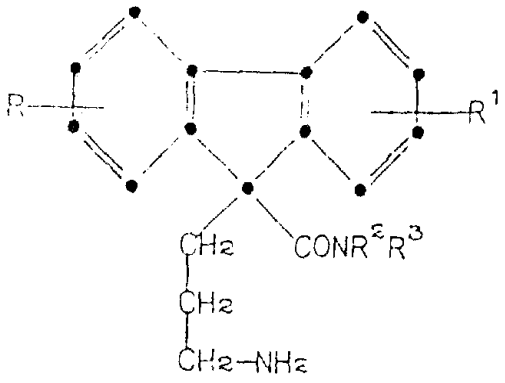
〔57〕摘要

本强酸存在的情况下，通过催化氢化的方法使9－氨基甲酰－9－(2－氰乙基)芴转变成9－氨基甲酰－9－(3－氨丙基)芴。

242/87103058/20

权　利　要　求　书

1. 制备具如下分子式之化合物的一种方法：

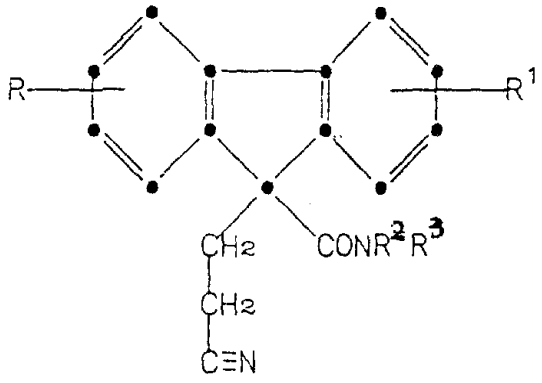


(I)

在这里：R和R^1分别为氢，C_1-C_4烷基，氟化或氯化；而

R^2和R^3分别为氢或C_1-C_6烷基；

其方法包括下列分子式的化合物之催化氢化。



其特点是，该氢化是在比冰醋酸还要强的酸性介质中进行。

2. 如权利要求1之方法，其中酸性介质之离解常数的倒数之对数（PKa）小于2。

3. 如权利要求1之方法，其中酸性介质的PKa小于1。

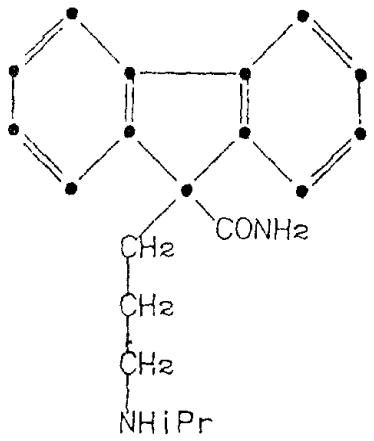
4. 如权利要求1之方法，使用二氟乙酸作酸性介质。

5. 如权利要求 1 － 4 中之任一种方法，使用一种无机酸。

6. 如权利要求 1 － 5 中之任一种方法，其中之R和 R^1 都是氢。

7. 如权利要求 1 － 5 中之任一种方法，其中之 R^2 和 R^3 都是氢。

8. 制备下列分子式之化合物的一种方法。



包括，利用权利要求 1 － 7 中之任一种方法制备分子式为（ I ）之化合物，而后，适当地将该产品烷基化。

9. 如权利要求 8 之方法，其中，用丙酮使初始的胺发生烷化反应，随之，使形成的席夫碱还原。

10. 如权利要求 9 之方法，其中之烷化是先中和任何来自腈的催化性氢化之过量的酸之后，使烷基化反应在原位（即氨基）进行。

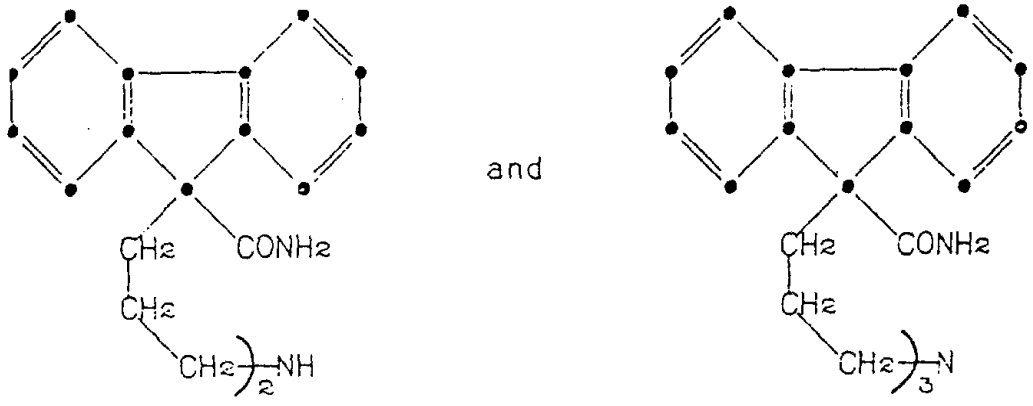
说　　明　　书

改进了的9－氨基甲酰－9－（3－氨丙基）芴之合成方法

近来已经公开，一组9－氨烷基芴是具有抗心律失常作用的价值；见美国专利，第4，197，313号和第4，277，495号。9－氨基甲酰－9－氨烷基芴是其中最有趣味的化合物，而此组中之一种化合物，叫做9－氨基－9－（3－异丙基氨丙基）－芴，目前已通称为indecainide。

美国专利，第4，282，170号，公开了制造9－氨基甲酰－9－（3－氨丙基）芴的一种方法，该　是制造indecainide的一种中间产物，其方法包括9－氨基甲酰－9－（2－氰乙基）芴之氢化。所述之氢化反应最好是在一种酸性介质中进行，优先用冰醋酸，虽然如果需要的话，也可以用如乙醇之类之有机溶剂。

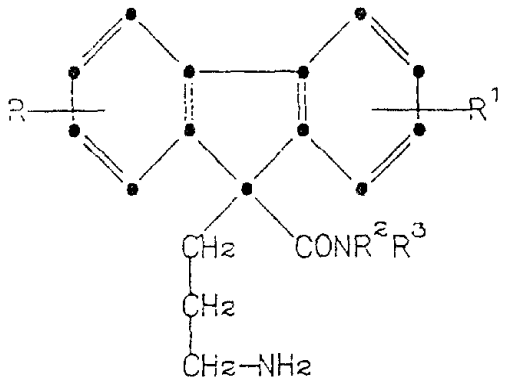
目前，我们已经发现，美国专利，第4，282，170号所述之氢化反应会引起值得注意的芴的二聚物和芴的三聚物产生，这些副产品的分子式为：



要除掉这些副产品，已经证明是极其困难的，而且，在一般的情况下，它们会被带到一连串随后的反应中，同时会在最后的产品中出现。

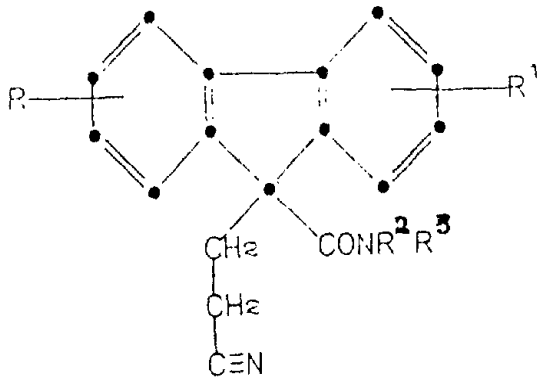
本发明的目的是提供一种方法来改进9－氨基甲酰－9（2－氰乙基）芴之氢化。本发明所提供的改进方法，可降低前面提及之付产品，即芴的二聚物及芴的三聚物之生成量，因此可以制成更纯的药剂。

本发明是关于一种改进的方法，用来改进将一种氰乙基芴转变成一种氨丙基芴之方法。本发明较特别地提供了，在制备具下列分子式（Ⅰ）之化合物的方法中。



（Ⅰ）

此处，R和R'分别为氢，C_1-C_4烷基，氟化或氯化；而R^2和R^3分别是氢或C_1-C_6烷基，需要将如下分子式之化合物进行催化氢化，



此改进包括，使反应在此醋酸还要强的酸性介质中进行。

本发明较好的体现是，氢化反应是在三氟乙酸存在的情况下进行的。另一个较好的体现，氢化反应是在无机酸，例如块酸存在的情况下进行。

本发明所提供的方法是将一种9－氨基甲酰－9－（2－氰乙基）芴在此冰醋酸还要强的酸性介质中进行催化氢化。根据美国专利，第4，282，170的论点，氰乙基芴中之氰基团，可以用任一种普通的氢化催化剂，包括铂、钯、镍、铑和钌来完成氢化。氢化过程一般应在氢压约为1－4大气压，而标准温度约为20℃－70℃之条件下进行。

本发明之氢化方法，基本上可以在任一种有机溶剂中进行；但必需要求反应混合物中存在一种一个摩尔当量或以上的比冰醋酸还强的酸。可以使用的有机溶剂包括醇类、醚类、芳（香）族化合物、氨化物之有机或无机酸，以及这些酸之混合物。例如，这种方法可以在一种醇（如甲醇或乙醇）及相于需还原的氰乙基芴至少为一个摩尔或以上的强酸（例如12N盐酸或其他的强酸），同时存在的情况下，顺利地进行。

按照本发明之方法，可以使用任一种比醋酸还要强的酸。那些酸包括其PKa 比冰醋酸在25℃时之PKa约小4.75之酸。PKa小于2.0的酸较好，最好是小于1.0。本发明可以使用的典型的强酸包括：苯并磺酸，氨基苯并磺酸，正或间一溴苯甲酸，三氯乙酸，一些氯化苯甲酸，2－氯苯氧基乙酸，3－氯苯氧基乙酸，二甲基丙二酸，烟碱二酸（吡啶二甲酸），二苯基乙酸，氟苯甲酸，甲酸，氟乙酸，乙醇酸，苯甲酰氨基乙酸，2－羟基苯甲酸，2－碘苯甲酸，衣康酸（亚甲基丁二酸），卢剔啶酸，马来酸，丙二酸，中康酸，甲基

丙二酸，萘磺酸，α—萘甲酸，草酸，邻苯二甲酸，喹啉酸，磺胺酸，X—酒石酸，二氯乙酸，三氯乙酸，三氟乙酸，2，4，6—三羟基苯甲酸以及有类似强度之有机酸。同样可以使用无机酸，这些典型的无机酸是砷酸、铬酸、氢氟酸、氢氯酸、碘酸、亚硝酸、高碘酸、磷酸、焦磷酸、硒酸、硫酸以及一些有关之无机酸。

然而，本方法之反应原理并未完全理解，相信，根据本发明的要求，需要使用强酸的目的是当9—(3—氨丙基)芴形成时，强酸可以与其中最初形成的氨基反应而生成一种酸式加成盐。一旦初始之氨基被质子化成一种酸式加成盐的话，就不可能与其他的反应中间体反应而生成所述芴之二聚物和三聚物为副产品。

本发明之氢化过程，一般来讲，当氢化是在相当于室温的温度下，氢压约为1—4个大气压的情况下，大体上需要在二至二十四小时之时间内完成。如果需要的话，可以采用确定的方法，轻易地将按照本方法所制成的9—氨基甲酰—9—(3—氨丙基)芴进行离析。例如，可以采用过滤之方法，将氢化催化剂从反应生成的混合物中除去，而反应所用的溶剂可以从滤液中除掉，例如，采用减压蒸发的方法。可以对这种氨丙基芴产品进行离析和结晶，使其形成一种酸式加成盐，或者是，如果需要的话，可以用碱，例如氢氧化钠或氢氧化铵来中和这些盐，使其反应而生成所需要的原始的胺。此胺或其酸式加成盐，可以用普通的方法来进行烷基化，例如那些叙述关于美国专利第4，197，313号和第4，282，170号中之方法。

本发明之另一个较好的体现是，并不是将9—氨基甲酰—9—(3—氨丙基)芴进行离析，但使其稍微进一步在原位(氨基)反应

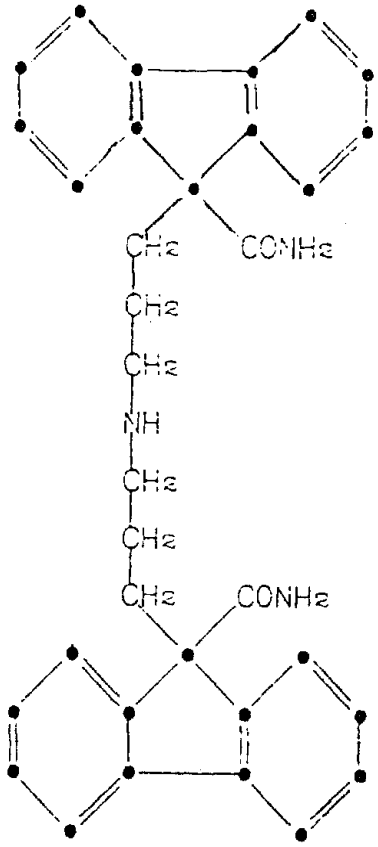
而生成一种N－烷基之衍生物，例如9－氨基甲酰－9－（3－异丙基氨丙基）芴。可以采用先中和过量的酸的方法来使该烷化尽可能地完成，例如，可以通过加入类似碳酸氢钠之类的碱，来中和氢化反应混合物中过量的酸，而后简单地加入一种醛或酮，再使混合物进一步氢化。此醛或酮与9－氨基甲酰－9－（3－氨丙基）芴中最初的氨基反应而生成对应的席夫碱，经过进一步氢化，使其被还原成所需要的N－烷基衍生物。例如，根据本发明，可以利用如氧化铂之类之催化剂，以及如三氯乙酸之类之强酸来使9－氨基甲酰－9－（2－氰乙基）芴与氢气发生氢化反应，生成基本上没有二聚物或三聚物副产品的9－氨基甲酰－9－（3－氨丙基）芴。加碱中和此反应混合物，例如可用一个摩尔或过量的氢氧化钠或其他类似的碱。可将酮，例如丙酮，加入已经中和的反应混合物中，同时可使此混合物进一步氢化而生成9－氨基甲酰－9－（3－异丙基氨丙基）芴。按这方法所得之产品，基本上没有不希望得到的付产品产生，同时可以采用常规的方法进行离析和净化。

通过下列详述的例子，使本发明所提供的改进方法得到更进一步地解释。从任一方面来看，并不想使这些例子来限制本发明，同时不应该那样分析。

例　1

将100g之9－氨基甲酰－9－（2－氰乙基）芴和20g之含钯5%之碳，560ML之四氢呋喃和50ML之水之混合物，在100℃时，在1000磅/平方英寸之氢气中搅拌二十四个小时。将反应混合物过滤，将

滤液浓缩、干燥成获得93.5g之白色固体，经验明证明，为初始的二聚物和三聚物的产品。这些固体悬浮于500ML之丙酮中，将此混合物在25℃之温度下搅拌一个小时，然后将其过滤，得到34克之白色固体。将滤液浓缩，可得50g之白色固体。将这些固体混合并研制在675ML之热的四氢呋喃溶液中。将此混合物过滤，同时使溶剂从滤液中除去，结果得到熔点在162.5—165℃之间之白色固体。此固体经过两次的硅胶色层分离之后，用四氢呋喃洗提，可得一种基本上纯的，结构式如下之样品。



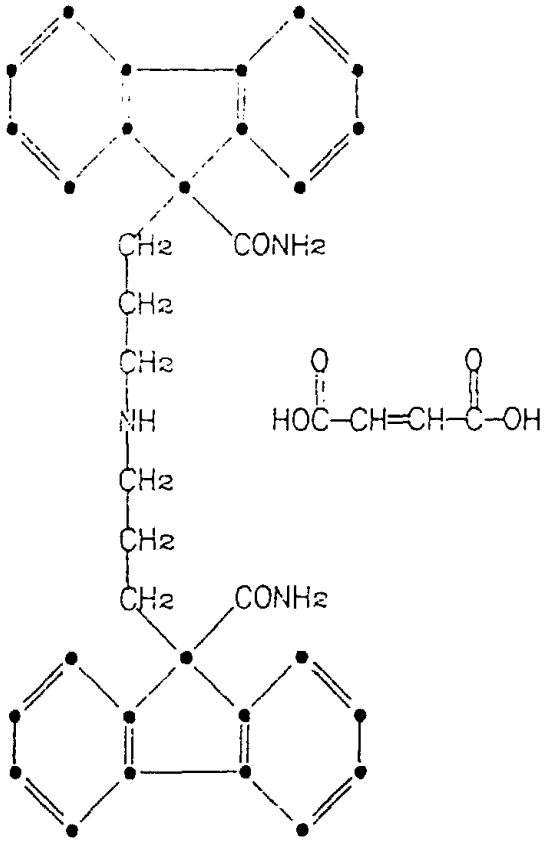
对 $C_{34}H_{33}N_3O_2$ 所作的分析计算

理论： C, 79.19; H, 6.45; N, 8.15

理论： C_f 77.17; H, 6.33; N, 7.39.

将上述二聚物（8克）加入200ML之乙酸乙酯及含有1.8g

马来酸之150ML甲醇中。在100℃的温度下将此反应混合物加热一个小时，然后使其冷却。滤出晶状的沉淀物并风干之，得到9.8g之9，9'－（亚氨二－3，1－丙二基）二〔9氢－芴－9－氨基甲酰(2)〕－2－丁二烯二酯（1：1）〔9，9'－（iminodi－3，1－Propanediyl）bis〔9H－fluorene－9－carboxamide(Z)－2－butene－dioate（1：1）〕其分式如下：



熔点为185－187℃。

对$C_{38}H_{37}N_3O_6$所作的分析计算。

理论：C，72.25；H，5.90；N，6.65

理论：C，71.97；H，6.00；N，6.40.

例　2

15.02g（57.2毫克分子）之9－氨基甲酰－9－（2－氰

乙基）芴和4.08氧化铂之混合物在氢气压为四个大气压下，在200ML之冰醋酸中摇动三个小时。将反应混合物过滤，在减压的情况下，利用使溶剂蒸发的方法使溶剂蒸发的方法使滤液浓缩和干燥成得到32.0g的棕色的粘性油。将此油加入200ML的乙酸乙酯和200ML的冰水中，通过加入400ML之6N盐酸，使此混合物得到稀释。将含水的酸层分离，加入110ML之50%的氢氧化钠溶液，使之显碱性。用(二)乙醚将此碱性水溶液萃取数次，并将此乙醚萃取物合并，用水洗涤之后，使其干燥，利用蒸发的方法将溶剂除掉，得到13.4g（76.1%产量）的产品。利用高性能之液相色谱，显示出此产品的组成包括83.4%之9－氨基甲酰－9－（3－异丙基氨丙基）－芴和8.2%之二聚物，N，N－二－〔3－（9－氨基甲酰－芴－9－基）丙基〕胺，此二聚物与例1中所述之制备方法和特性相同。

例　3

含10.1g（38毫克分子）9－氨基甲酰－9－（2－氯乙基）芴之190ML冰醋酸和含有2.0g氧化铂的3.3ML之12N盐酸所组成的溶液，在25℃时，在四个大气压之氢气压下的帕尔氢化器内，摇荡六个小时，用3.1g（38mM）之乙酸钠来中和此反应混合物，继之，加入8.34ML之丙酮。再使此反应混合物在四个大气压之氢压下摇荡十六个小时。再往反应混合物中加入2.75ML丙酮，同时使其在氢气中再摇荡两个小时。将此反应混合物过滤，所得滤液经浓缩可得36.0g之粘性液。将此粘液溶于200ML之水中，并用(二)乙醚洗涤此水溶液，然后加入50%（重量或体积）之氢氧化钠溶液，使其显碱性。用(二)乙醚将此碱性溶液萃取数次并将

此乙醚萃取物合并，用水洗涤并干燥之。在减压的情况下，利用蒸发除去溶剂，能得到9．6g（82%产量）之褐色固体。

将含有9．4g之（该）褐色固体的110ML丙酮溶液冷却至0－5℃，加入3ML之12N盐酸溶液，将其稀释。将此反应混合物在0－5℃的温度中搅拌一个小时，随后用过滤的方法将所形成的白色沉淀收集，用空气干燥之，得到7．6g之产品，其熔点在191－194℃之间。

用90ML之热（80℃）的异丙醇，将所得之产品晶化，得出4．8g的9－氨基甲酰－9－（3－异丙基氨丙基）芴之氢氯化物，其熔点在205－207℃之间。高性能液相色谱显示此产品至少有97．6%的纯度，所含之二聚物小于1%。

对$C_{20}H_2$，CLN_2O所作的分析计算

理论：C，69．65；　H，7．31；　N，8．12

发现：C，69．84；　H，7．47；　N，7．92

核磁共振（二甲基甲亚砜d_6）：δ1.1（d，6H）；2．1－3．3（M，6H）；3．42（S，1H）；6．3（S，1H）；7．0（S，1H）；7．4－8．2（M，8H）；8．6－9．0（宽S，2H）。

例　4

含9－氨基甲酰－9－（2－氰乙基）芴10.1g之193ML的冰醋酸和含有2．0g氧化铂之8．66g的三氟乙酸所组成的溶液，在一个帕尔氨化瓶内，在四个大气压的氢气中摇荡六个小时。将此反应混合物过滤，然后将滤液浓缩成28．6g之粘液。将此粘液加入200ML之冲水中，再用二氯甲烷将这会水混合物洗涤。加入50%（重量或体积）之氢氧化钠溶液，使水层呈碱性，并用二氯甲烷将此碱性水

溶液萃取数次。将有机萃取物合并，用水洗涤、干燥，在减压的情况下，利用蒸发的方法除掉溶剂，得到9．9g（97%　产量）的褐色固体，利用薄层谱法鉴定其为9－氨基甲酰－9－（3－氨丙基）－芴。

将含有上述产品9．1克之190ML乙醇，以及含有2．0g含钯5%的碳的8．34ML（6．66克，114毫克分子）丙酮所组成的溶液在25℃时，在四个大气压的氢气中摇荡二十个小时。将此反应混合物过滤，再将所得的滤液浓缩成13．1g的粘性液。将此粘性液加入200ML水和200ML㈡乙醚所组成的混合溶剂中。将水层分离，加入50%之氢氧化钠溶液，使之显碱性，同时用㈡乙醚萃取数次。将乙醚萃取物合并，并用300ML之6N盐酸和200ML之水来萃取。将含水的酸性萃取物合并，加硷，使其显碱性，然后用新鲜的㈡乙醚萃取。将此乙醚萃取物合并，用水洗涤、干燥和浓缩，得到9．9g（84．6%产量）的白色固体。将此白色固体溶解在100ML之冷（0－5℃）丙酮中，同时通入氯化氢气体使溶液饱和。将此混合物搅拌四十五分钟，然后过滤，得到8．0g（77．8%）的9－氨基甲酰－9－（3－异丙基氨丙基）之氢氯化物。使产品从异丙醇中晶化，得到4．7g（58．7%产量）的盐酸化盐，其熔点在206－208℃之间。

高压液相色谱法确定该产品几乎是100%的盐酸化9－氨基甲酰－9－（3－异丙基氨丙基），而没有探测出丝毫的二聚物或三聚物。

对$C_{20}H_{25}ClN_2O$所作的分析计算

理论：C，69.65；　H，7.31；　N，8.12

发现：C，69.90；　H，7.44；　N，8.03

核磁共振（二甲基亚砜d6）：　1.1（d，6H）；2.1—3.4（M，7H）；6.22（S，1H）；7.0（S，1H）；7.4—8.2（M，8H）；8.5—9.1（宽S，2H）。

例　　5

由10.1g（38毫克分子）9—氨基甲酰—9—（2—氰乙基）芴溶于190ML乙醇和含有2.0g氧化铂之8.66g的三苏乙酸组成的溶液，在25℃时，在四个大气压的氢气中摇荡四个半小时。然后将此反应混合物加到20ML的乙醇混合物中，该乙醇中含有2.0g含钯5%之碳，以及8.34ML的丙酮和6.3g的乙酸钠。在25℃时，在四个大气压的氢气中，使此反应混合物摇荡二十个小时。将反应混合物过滤，并将滤液浓缩成32.2g之粘性油加入200ML之冰水中，利用加入50%（重量或体积）的氢氧化钠溶液的方法，使此含水混合物变成碱性。用㈡乙醚将此含水的碱性混合物萃取数次。将乙醚萃取物合并，并用300ML的6N盐酸和200ML的水萃取。将含水的酸性萃取物合并，加入新鲜的氢氧化钠使其显碱性，同时用新鲜的㈡乙醚萃取。将乙醚萃取物合并，并用水洗涤，经干燥和浓缩，使其产生11.1g（94.8%产量）的产品。将此产品溶解在80ML的丙酮中，同时用氯化氢气体使溶液饱和而产生10.2g（91.8%）的白色固体。使此固体从105ML的异丙醇中晶化，产生6.8g（66.5%）的盐酸化9—氨基甲酰—9—（3—异丙基氨丙基）—芴。熔点为205—208℃。交性能液相色谱法显示此产品不含有丝毫可探测的二聚物或三聚物。

基本的分析和核磁共振与例 3 和例 4 中对产品所作的分析一致。