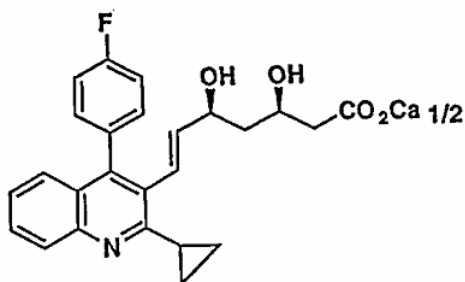
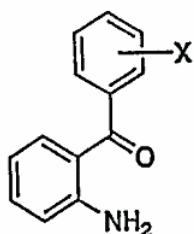


Даний винахід відноситься до способу одержання 2-амінобензофенонів, які доцільно використовувати як агентів, що знижують зміст холестерину (інгібітори редуктази HMG-CoA), засобів проти розумових розладів і протизапальних засобів.

У JP-A-1-279866, EP-A-304063 і USP 5,011,930 розкрито хінолінову сполуку, представлену формулою (3), яку доцільно використовувати як агента, що знижує зміст холестерину (інгібітор редуктази HMG-CoA), а в Tetrahedron Letters, 1993, vol. 34, p. 8267 повідомляється, що 2-амінобензофенони, представлені формулою (2) (де X = 4 - F), доцільно використовувати в якості його похідного.

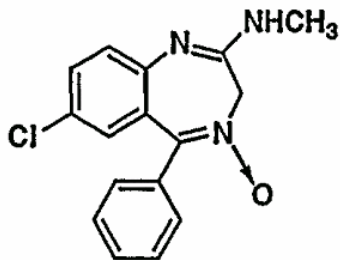


[3]

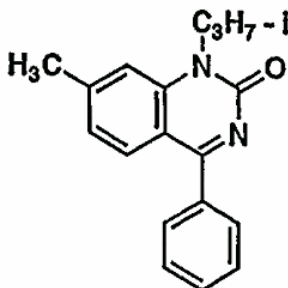


[2]

Аналогічним чином засіб проти розумових розладів, представлений формулою (4), і протизапальний засіб, представлений формулою (5), також синтезуються за допомогою 2-амінобензофенона. Таким чином, створення промислово доцільного способу їхнього одержання має величезне значення.



[4]



[5]

Повідомлялося про деякі способи одержання 2-амінобензофенонів [огляд: Synthesis, 677 (1980)]. Спосіб, у якому як вихідний матеріал використовується антранілова кислота і який включає утворення кислого хлориду після захисту аміногрупи тозіловою групою і проведення реакції Фріделя-Крафтса, здійснюваної після зняття захисту, відомий давно (Org. Synth. Coll., Vol. IV, 34 (1963), схема 1) і цінується через низьку вартість сировинних матеріалів і його надійності. Однак унаслідок використання концентрованої сірчаної кислоти як розчинника, істотного для останнього етапу детозилювання, даний спосіб відразу ж зіштовхується із серйозною, з промислової точки зору, проблемою видалення стічних вод. І навпаки, це означає, що промисловий шлях є дуже гарним, якщо ця проблема вирішена.

Схема 1

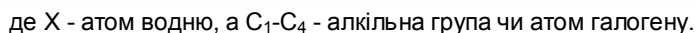
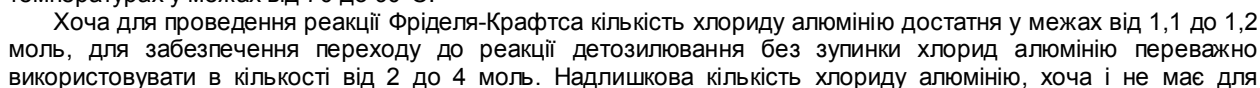
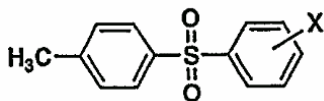


Схема 2



проведення реакцій важливого значення, могла б привести до небажаних наслідків при наступній обробці. І навпаки, недостатня кількість хлориду алюмінію могла б стати перешкодою для завершення цих реакцій.

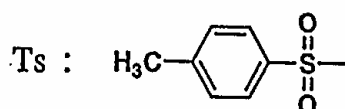
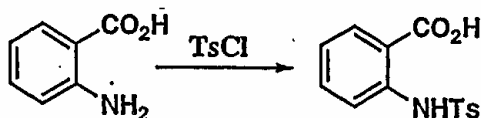
Тим часом, з погляду ефективності, доцільно виділити й одержати 2-амінобензофенон у чистому виді у формі метансульфонатної солі в тому випадку, коли має місце забруднення наступними побічними продуктами.



Нижче надано більш докладний опис даного винаходу з посиланнями на приклади. Однак даний винахід ні в якій мірі не обмежується цими конкретними прикладами.

Посилальний приклад 1

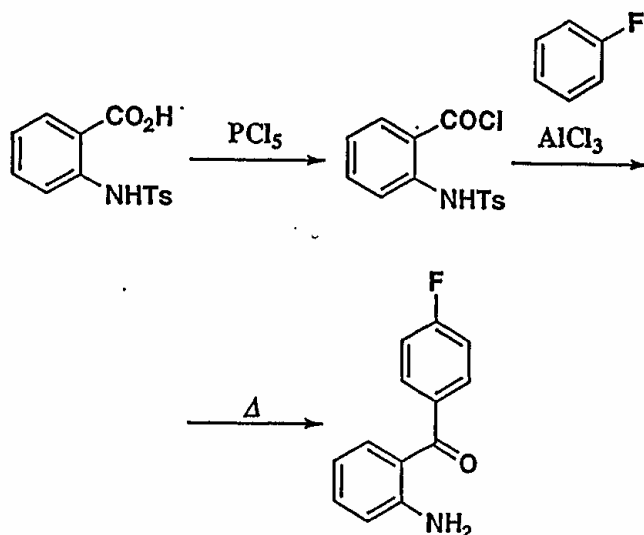
Одержання тозилантранілової кислоти



У реакційній колбі ємністю 1л, оснащеної холодильником, були піддані нагріванню 34,25г (0,25 моль) антранілової кислоти, 411г води і 63,59г (0,6 моль) карбонату натрію. Отриманий реакційний розчин був залишений на 30 хвилин при температурі 78°C і потім охолоджений до 67°C, після чого до нього в два заходи було додано 57,2г (0,3 моль) тозилхлориду. При додаванні тозилхлориду реакційний розчин поступово виділяв тепло і став гомогенним при температурі 78°C. Потім реакційний розчин був підданий старінню при 80°C протягом 1 години. Кристали почали виділятися в перші десять хвилин чи щось біля того після початку процесу старіння. Завершення реакції було підтверджено рідинною хроматографією, після чого реакційний розчин був ретельно нейтралізований концентрованою сірчаною кислотою і залишений для охолодження. Кристали були зібрані шляхом фільтрації при кімнатній температурі і промиті 100мл розведеної хлористоводневої кислоти при pH 3 і 125мл води. Перекристалізація з 247г n-пропанолу дозволила одержати 56,97г тозилантранілової кислоти з виходом 78,3%.

Приклад 1

Одержання 2-аміно-4'-фторбензофенону



У реакційній колбі ємністю 1л, оснащеної холодильником, 56,97г (0,196 моль) тозилантранілової кислоти були суспендовані в 372,0г о-дихлорбензолу, після чого було в один захід додано 42,81г (0,206 моль) пентаоксихлориду фосфору. Реакційний розчин був підданий перемішуванню при кімнатній температурі протягом 1,5 години з виділенням помітного слабкого тепла. Потім реакційний розчин був підданий нагріванню до внутрішньої температури 85°C і витримці при цій температурі протягом однієї години. Після миттєвого нагрівання реакційний розчин став гомогенним, і по мірі протікання реакції спостерігалось виділення газоподібного хлориду водню. Після цього реакційний розчин був підданий старінню при внутрішній температурі 85°C протягом 1 години, потім залишений для охолодження, після чого в умовах зниженого тиску були відігнані оксихлорид фосфору й о-дихлорбензол у загальній кількості 90г. Інша частина була залишена для охолодження до кімнатної температури, після чого було додано 78,5г хлориду алюмінію і 47г фторбензолу. Було відзначено виділення слабкого тепла, а гомогенний розчин утворився при розплавлюванні

хлориду алюмінію при 50°C. Потім реакційний розчин був нагрітий до внутрішньої температури 80°C і витримувався при цій температурі протягом 3 годин. Завершення реакції було підтверджено рідинною хроматографією, після чого реакційний розчин був залишений для охолодження і підданий очищенню в крижаній воді при ретельному дотриманні умови, щоб температура рідини не перевищувала 30°C. Потім розчин був нагрітий до внутрішньої температури в межах від 70 до 80°C до досягнення гомогенного стану і залишений для поділу, поки залишався гарячим. Водяний шар був підданий екстрагуванню 150г о-дихлорбензола при 70°C, а органічні шари були об'єднані і промиті 250г води. Після відгону в умовах зниженого тиску 250г о-дихлорбензола органічний шар був залишений для охолодження. Було встановлено, що кристали почали виділятися при температурі приблизно 40°C. Старіння кристалів при температурі в межах від 0 до 5°C протягом 3 годин з наступними фільтрацією, промиванням 25г охолодженого о-дихлорбензола і просушуванням при 60°C в умовах зниженого тиску дозволило одержати 26,9г необхідного продукту з виходом 63,8%. Температура плавлення 129 - 130°C.