



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107434786 A

(43)申请公布日 2017.12.05

(21)申请号 201610373961.6

(22)申请日 2016.05.27

(71)申请人 广东东阳光药业有限公司

地址 523000 广东省东莞市松山湖科技产业园区(松山湖北部工业园工业北路1号)

(72)发明人 罗忠华 罗勇峰 肖毅 漆春辉
杨凤智 蓝英

(74)专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事务所(普通合伙) 11201

代理人 李志东

(51)Int.Cl.

C07D 235/18(2006.01)

权利要求书2页 说明书10页

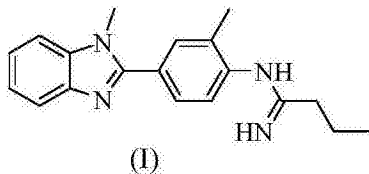
(54)发明名称

苯并咪唑化合物及其制备方法

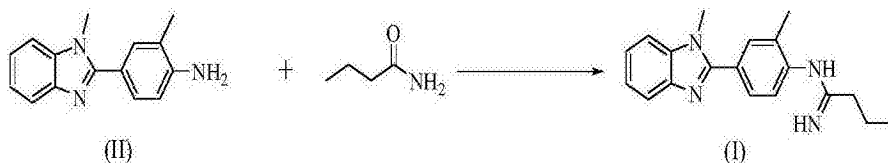
(57)摘要

本发明公开了一种苯并咪唑化合物及其制备方法,同时还公开了该苯并咪唑化合物在制备替米沙坦中的应用。本发明所提供的苯并咪唑化合物可以用于制备替米沙坦,提供的制备方法原料成本低,操作简单,安全可控,产品纯度较高,总收率高,适合工业生产。

1. 一种式(I)所示化合物:



2. 一种制备权利要求1所述式(I)所示化合物的方法,包括:将式(II)所示化合物与正丁酰胺经过脱水反应,得到式(I)所示化合物,反应式如下所示:



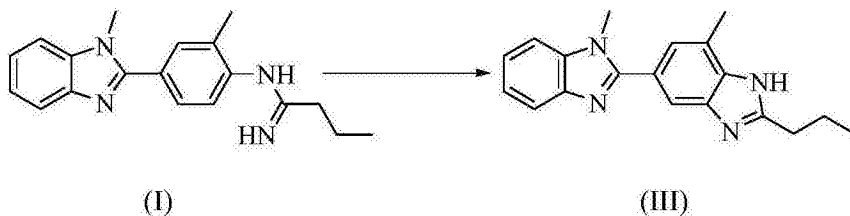
3. 根据权利要求2所述的方法,所述脱水反应是在100℃~160℃进行的;所述脱水反应时间为12h~24h。

4. 根据权利要求2所述的方法,所述脱水反应是在脱水试剂中进行的,所述脱水试剂包括五氧化二磷-甲磺酸混合液、多聚磷酸溶液或POCl₃溶液。

5. 根据权利要求4所述的方法,所述脱水试剂为五氧化二磷-甲磺酸混合液,所述五氧化二磷-甲磺酸混合液中五氧化二磷与甲磺酸的质量比为1:5~1:12。

6. 根据权利要求2所述的方法,所述式(II)所示化合物与所述正丁酰胺的摩尔比为1:3~1:36。

7. 一种制备式(III)所示化合物的方法,包括:将式(I)所示化合物经过关环反应,得到式(III)所示化合物:



8. 根据权利要求7所述的方法,所述关环反应是在氯代试剂的存在下进行的,所述氯代试剂包括:NaClO、Ca(ClO)₂以及N-溴代丁二酰亚胺的至少一种;所述式(I)所示化合物与所述氯代试剂的摩尔比为1:1.1~1:1.4。

9. 根据权利要求8所述的方法,所述氯代试剂为NaClO固体或质量分数不低于1.0%的NaClO溶液。

10. 根据权利要求7所述的方法,所述关环反应是在碱的存在下进行的,所述碱包括NaOH、KOH、Ca(OH)₂、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇锂、三乙胺、二异丙基乙胺以及1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯的至少一种;所述式(I)所示化合物与所述碱的摩尔比为1:1~1:6。

11. 根据权利要求7所述的方法,所述关环反应是在反应溶剂中进行的,所述反应溶剂包括水、乙腈、乙醇、甲醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺以及N,N-二甲基乙酰胺的至少一种;基于1g所述式(I)所示化合物,所述反应溶剂的用量为10mL~40mL。

12. 根据权利要求7所述的方法,所述关环反应是在15℃~30℃进行的;所述关环反应时间为1h~4h。

13. 根据权利要求11所述的方法,包括:

将经过所述关环反应所得到的反应体系降温至 $-5^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$,向所述反应体系中加入所述反应溶剂用量的0.5~4倍体积的水,并在 $-5^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 搅拌1h~4h,得到混合物;以及

从所述混合物中分离固体,任选用水、乙腈、乙醇、甲醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、或其组合溶剂洗涤所述固体并除去溶剂,得到所述式(III)所示化合物。

苯并咪唑化合物及其制备方法

技术领域

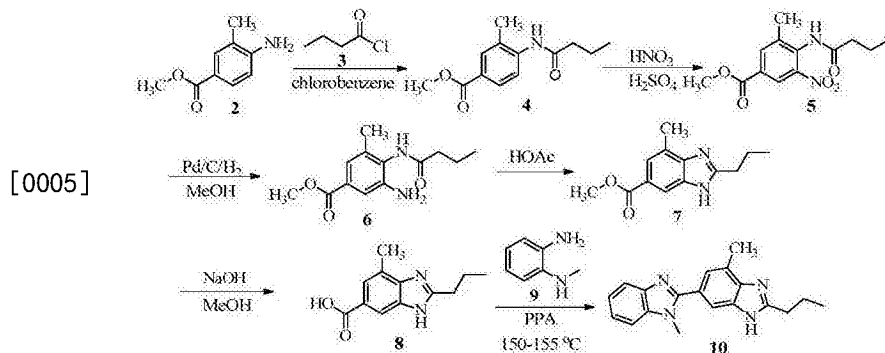
[0001] 本发明涉及药物化学领域,具体地,本发明涉及苯并咪唑化合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 替米沙坦是一种新型的降血压药物,是一种特异性血管紧张素II受体(AT1型)拮抗剂。替米沙坦替代血管紧张素II受体与AT1受体亚型(已知的血管紧张素II作用位点)高亲和性结合。替米沙坦选择性与AT1受体结合,该结合作用持久。具有降压稳定且不引起咳嗽的特点。

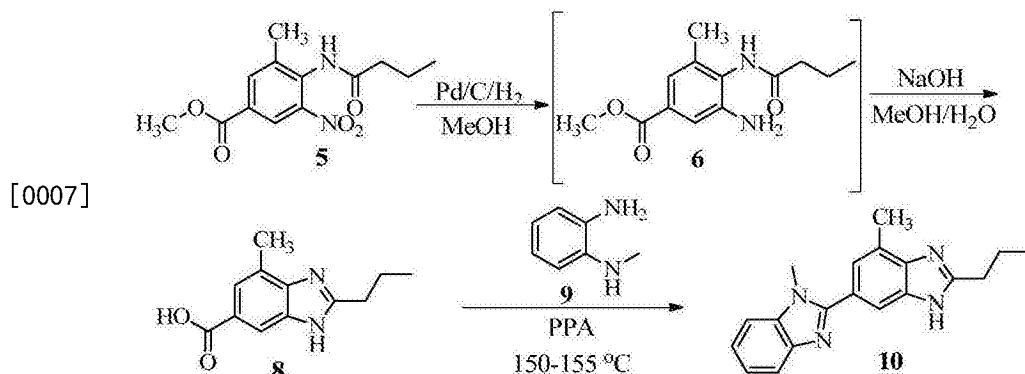
[0003] Ries U.J.等以氯苯作反应溶剂,4-氨基-3-甲基苯甲酸甲酯(化合物2)与正丁酰氯在100℃反应合成4-丁酰胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(化合物4);4-丁酰胺基-3-甲基苯甲酸甲酯(化合物4)在H₂SO₄(60%)中0℃经发烟硝酸硝化后合成4-丁酰胺基-3-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(化合物5);4-丁酰胺基-3-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(化合物5)在甲醇中经Pd/C催化氢气(5bar)氢化还原合成3-胺基-4-丁酰胺基-5-甲基苯甲酸甲酯(化合物6);3-胺基-4-丁酰胺基-5-甲基苯甲酸甲酯(化合物6)在冰醋酸中加热回流脱水关环合成4-甲基-2-丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯(化合物7);4-甲基-2-丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸甲酯(化合物7)在甲醇中加热回流经NaOH水溶液水解合成4-甲基-2-丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物8);4-甲基-2-丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物8)与N-甲基邻苯二胺在多聚磷酸中150~155℃脱水关环合成1,7'-二甲基-2'-丙基-1H,3'H-2,5'-二苯并[d]咪唑(化合物10)(Ries U.J.,Mihm G.,Narr B..6-Substituted Benzimidazoles as New Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonists:Synthesis,Biological Activity, and Structure-Activity Relationships.J.Med.Chem.1993,36,4040-4051)。

[0004] 该方法中使用到发烟硝酸与硫酸硝化反应后处理麻烦,对环境污染大,硝基还原使用到价格昂贵的Pd/C,造成整个路线的成本很高,而且使用到非常粘的多聚磷酸作为脱水关环试剂,反应后需要处理过量的多聚磷酸,操作繁琐,整个工艺复杂、合成路线太长。



[0006] Reddy K.S.等以4-丁酰胺基-3-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(化合物5)在甲醇中经Pd/C催化氢气(3.4kg/cm²)氢化还原合成3-胺基-4-丁酰胺基-5-甲基苯甲酸甲酯(化合物6);3-胺基-4-丁酰胺基-5-甲基苯甲酸甲酯(化合物6)在NaOH水溶液中加热回流关环、水解合成4-甲基-2-丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸(化合物8);4-甲基-2-丙基-1H-苯并[d]咪

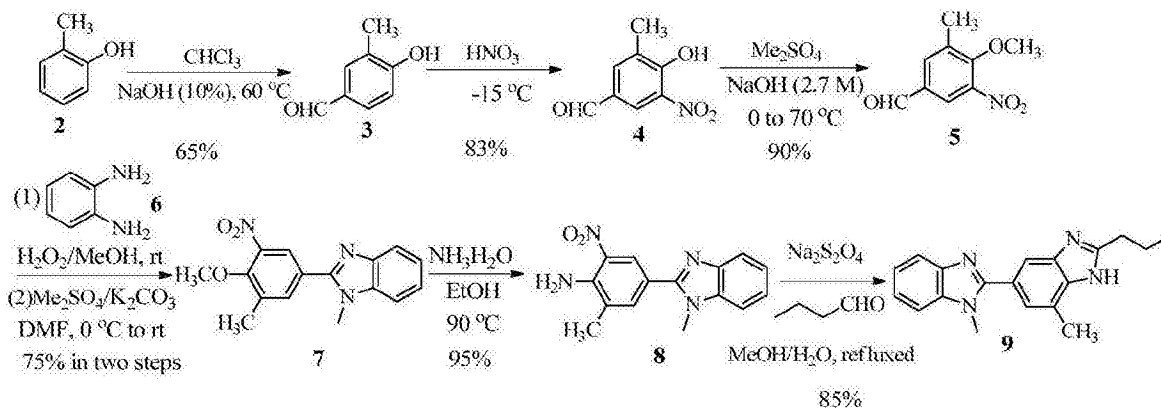
唑-6-羧酸(化合物8)与N-甲基邻苯二胺在多聚磷酸中150~155℃脱水关环合成1,7'-二甲基-2'-丙基-1H,3'H-2,5'-二苯并[d]咪唑(化合物10)(Reddy K.S.,Srinivasan N.,Reddy C.R.,et.al.An Efficient and Impurity-Free Process for Telmisartan:An Antihypertensive.Drug,Org.Process Res.Dev.,2007,11,81-8)。



[0008] 该方法中硝基还原使用到价格昂贵的Pd/C,造成整个路线的成本很高,而且使用到非常粘的多聚磷酸作为脱水关环试剂,反应后需要处理过量的多聚磷酸,操作繁琐。

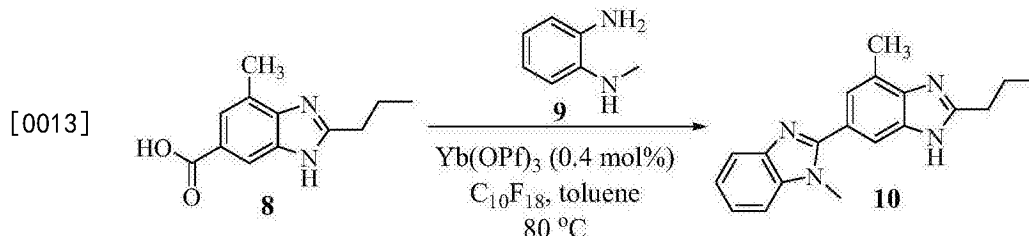
[0009] Wang Ping等以2-甲基苯酚(化合物2)为原料经Reimer-Tiemann反应合成4-羟基-3-甲基苯甲醛(化合物3);4-羟基-3-甲基苯甲醛(化合物3)在-15℃经发烟硝酸硝化合成4-羟基-3-甲基-5-硝基苯甲醛(化合物4);4-羟基-3-甲基-5-硝基苯甲醛(化合物4)在NaOH溶液中经硫酸二甲酯甲基化合成4-甲氧基-3-甲基-5-硝基苯甲醛(化合物5);4-甲氧基-3-甲基-5-硝基苯甲醛(化合物5)加入到N-甲基邻苯二胺(化合物6)的甲醇溶液中反应混合在5~10℃与H₂O₂反应合成2-(4-甲氧基-3-甲基-5-硝基苯基)-1H-苯并[d]咪唑中间体,2-(4-甲氧基-3-甲基-5-硝基苯基)-1H-苯并[d]咪唑中间体在DMF中,K₂CO₃作为碱与硫酸二甲酯反应合成2-(4-甲氧基-3-甲基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(化合物7);2-(4-甲氧基-3-甲基-5-硝基苯基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(化合物7)在乙醇与浓氨水的混合物中、在90℃高压反应釜中反应合成2-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-6-硝基苯胺(化合物8);2-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-6-硝基苯胺(化合物8)在甲醇与水的混合溶剂中与正丁醛与连二亚硫酸钠加热回流反应合成1,7'-二甲基-2'-丙基-1H,3'H-2,5'-二苯并[d]咪唑(化合物9)(Wang Ping,Zheng Guo-jun,Wang Ya-ping.Highly practical and cost-efficient synthesis of telmisartan:an antihypertensive drug.Tetrahedron.2012,68,2509-2512.)。

[0010]



[0011] 该方法中硝化反应步骤对环境的污染大,且两次使用到毒性较大的甲基化试剂硫酸二甲酯。

[0012] 陶锋等在甲苯和全氟萘烷组成的氟两相体系中,以4-甲基-2-丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-羧酸和N-甲基邻苯二胺为原料,用0.4mol%全氟辛磺酸铽[Yb(OSO₂C₈F₁₇)₃,简写Yb(OPf)₃]作催化剂,合成2-丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑(陶锋,易文斌.2-丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑的合成.中国医药工业杂志,2007,38(6):407-408.)。



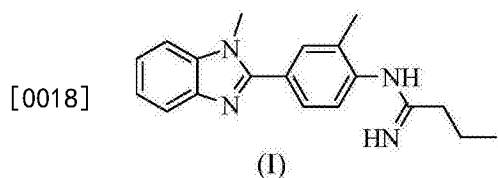
[0014] 该方法中溶剂全氟萘烷以及稀土金属催化剂全氟辛磺酸铽价格昂贵,造成整个路线的成本很高。

[0015] 目前制备替米沙坦的方法仍有待改进。

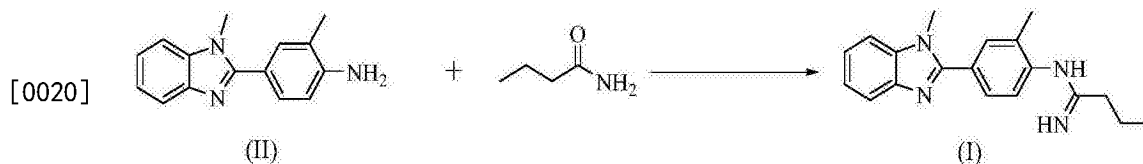
发明内容

[0016] 本发明旨在至少在一定程度上解决现有技术中存在的技术问题之一。为此,本发明提出了一种制备1,7'-二甲基-2'-丙基-1H,3'H-2,5'-二苯并[d]咪唑的方法。具体地,本发明提出了一种1,7'-二甲基-2'-丙基-1H,3'H-2,5'-二苯并[d]咪唑中间体,该中间体的制备方法,该中间体在制备1,7'-二甲基-2'-丙基-1H,3'H-2,5'-二苯并[d]咪唑中的用途以及制备1,7'-二甲基-2'-丙基-1H,3'H-2,5'-二苯并[d]咪唑的方法。

[0017] 在本发明的一个方面,本发明提出了式(I)所示化合物:



[0019] 在本发明的另一方面,本发明提出了制备式(I)所示化合物的方法。所述方法包括:将式(II)所示化合物与正丁酰胺经过脱水反应,得到式(I)所示化合物,反应式如下所示:



[0021] 根据本发明的实施方案,以2-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯胺(式(II)所示)与正丁酰胺经过脱水反应,得到N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)丁脒(式(I)所示)。本发明的方法反应过程简单,操作简便,产物纯度及收率较高,且原料容易获得,成本低,适于工业化生产。

[0022] 本发明对脱水反应的温度不作严格限定,只要能够保证脱水反应发生,生成式(I)

所示化合物即可。在一些实施例中,所述脱水反应是在100℃~160℃进行的。在一些实施例中,所述脱水反应在120℃~160℃进行。在另一些实施例中,所述脱水反应是在150℃~160℃进行的,在此条件下脱水反应充分,且得到的式(I)所示化合物纯度及收率进一步提高。

[0023] 本发明对脱水反应的时间不作严格限定,只要能够保证脱水反应发生,生成式(I)所示化合物即可。在一些实施例中,所述脱水反应时间为12h~24h。在此条件下脱水反应充分,且得到的式(I)所示化合物纯度及收率进一步提高。若时间过短,未反应完全,产物的收率较低。若时间过长,容易有副产物生成,使得式(I)所示化合物的纯度下降。

[0024] 在一些实施例中,所述脱水反应是在脱水试剂中进行的,所述脱水试剂包括五氧化二磷-甲磺酸混合液、多聚磷酸溶液或POCl₃溶液。发明人意外地发现,采用五氧化二磷-甲磺酸混合液、多聚磷酸溶液或POCl₃溶液作为脱水试剂,脱水反应较充分,且得到的式(I)所示化合物纯度及收率较高。在另一些实施例中,所述脱水试剂为五氧化二磷-甲磺酸混合液。发明人发现,以五氧化二磷-甲磺酸混合液作为脱水试剂,所得到的式(I)所示化合物纯度及收率较高。

[0025] 在实际生产中,五氧化二磷与甲磺酸可以任意比例进行混合,只要能够起到脱水作用,使得脱水反应发生,生成式(I)所示化合物即可。在一些实施例中,发明人意外地发现,五氧化二磷与甲磺酸的混合比例不同,将影响反应过程中搅拌难易程度。当所述五氧化二磷-甲磺酸混合液中五氧化二磷与甲磺酸的质量比为1:5~1:12时,容易搅拌,有利于反应进行。在一些实施方式中,所述五氧化二磷-甲磺酸混合液中五氧化二磷与甲磺酸的质量比为1:5、1:7、1:10或1:12,容易搅拌,反应充分,所得到的式(I)所示化合物纯度及收率较高。在另一些实施例中,所述五氧化二磷-甲磺酸混合液中五氧化二磷与甲磺酸的质量比为1:10,所得到的式(I)所示化合物纯度及收率较高。

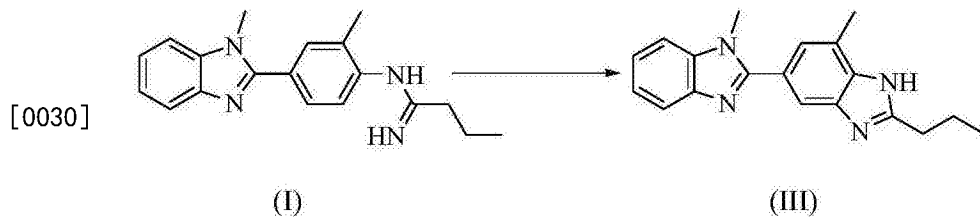
[0026] 本发明对反应底物之间的比例关系不作严格限定,只要能够保证脱水反应发生,生成式(I)所示化合物即可,所述式(II)所示化合物与所述正丁酰胺的摩尔比可为1:3~1:36。在一些实施例中,所述式(II)所示化合物与所述正丁酰胺的摩尔比为1:5~1:25。发明人发现,在此条件下能够使脱水反应充分发生,且得到的式(I)所示化合物纯度及收率进一步提高。在另一些实施例中,所述式(II)所示化合物与所述正丁酰胺的摩尔比为1:12,得到的式(I)所示化合物纯度及收率较高。

[0027] 在一些实施方式中,所述制备式(I)所示化合物的方法进一步包括将脱水反应后的反应体系进行后处理,所述后处理包括:将反应体系降温至40℃~70℃,加入水,然后降温至室温,加入丙酮;再用氢氧化钠调节体系的pH至10~12;然后将所得混合物在室温搅拌3h~6h,分离,除去溶剂,得到式(I)所示化合物。所得的式(I)所示化合物可以进一步进行洗涤、打浆、结晶、重结晶等纯化操作。在一些实施方式中,将反应体系与丙酮混合,在室温搅拌2h~16h,然后分离固体,除去溶剂,得到式(I)所示化合物产物。

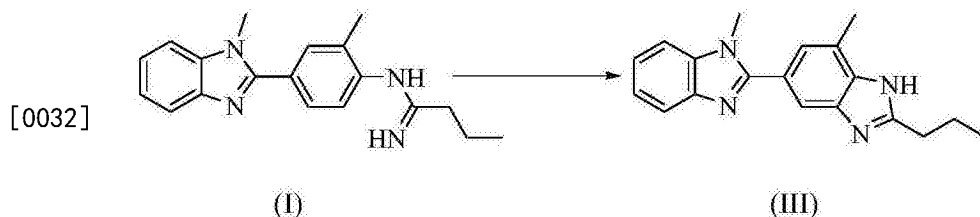
[0028] 在一些实施方式中,一种制备式(I)所示化合物的方法包括:在五氧化二磷-甲磺酸混合液中,将式(II)所示化合物与正丁酰胺在120℃~160℃经过脱水反应12h~24h,然后经过后处理,制得式(I)所示化合物。其中,式(II)所示化合物与正丁酰胺的摩尔比为1:5~1:20;五氧化二磷-甲磺酸混合液中五氧化二磷与甲磺酸的质量比为1:5~1:12。

[0029] 在本发明的又一个方面,本发明提出了式(I)所示化合物在制备式(III)所示化合物中的用途。所述用途包括:将所述式(I)所示化合物经过关环反应,得到式(III)所示化合

物：



[0031] 在本发明的又一方面,本发明提出了制备式(III)所示化合物的方法。所述方法包括:将式(I)所示化合物经过关环反应,得到式(III)所示化合物:



[0033] 根据本发明的实施方案,以N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)丁脒(式(I)所示化合物)为反应底物,经过关环反应,合成式(III)所示化合物。本发明的方法反应过程简单,操作简便,产物纯度及收率较高,且原料容易获得,成本低,适于工业化生产。

[0034] 本发明对关环反应的温度不作严格限定,只要能够保证关环反应发生,生成式(III)所示化合物即可。在一些实施例中,所述关环反应是在8℃~50℃进行的。在此条件下关环反应充分,且得到的式(III)所示化合物纯度及收率进一步提高。在另一些实施例中,所述关环反应是在15℃~30℃进行的,所得到的式(III)所示化合物纯度及收率较高。若温度过低,未反应完全,产物的收率较低。若温度过高,容易有副产物生成,使得式(III)所示化合物的纯度下降。

[0035] 本发明对关环反应的时间不作严格限定,只要能够保证关环反应发生,生成式(III)所示化合物即可。在一些实施例中,所述关环反应时间为1h~4h。在此条件下关环反应充分进行,且得到的式(III)所示化合物纯度及收率进一步提高。在另一些实施例中,所述关环反应时间为1h。由此,所得到的式(III)所示化合物纯度及收率较高。若时间过短,未反应完全,产物的收率较低。若时间过长,容易有副产物生成,使得式(III)所示化合物的纯度下降。

[0036] 在一些实施例中,所述关环反应是在氯代试剂中进行的,所述氯代试剂包括NaClO、Ca(ClO)₂以及N-溴代丁二酰亚胺的至少一种。发明人发现,氯代试剂的存在能够促使关环反应的发生,主要原因可能是氯代试剂首先取代式(I)所示化合物中亚胺基与氮原子相连的氢原子,形成中间体,该中间体再进一步经关环得到式(III)所示化合物。在一些实施例中,所述氯代试剂为NaClO固体或含NaClO的溶液。在一些实施例中,所述氯代试剂为NaClO溶液。由此,所得到的式(III)所示化合物纯度及收率较高。

[0037] 在一些实施例中,所述NaClO溶液中NaClO的质量分数不低于1.0%。发明人发现,NaClO的质量分数过低,造成副反应趋势增强,反应中生成的杂质增多,从而导致式(III)所示化合物的纯度及收率较低。

[0038] 本发明对反应底物之间的比例关系不作严格限定,只要能够保证关环反应发生,

生成式(III)所示化合物即可。在一些实施例中,所述式(I)所示化合物与所述氯代试剂的摩尔比为1:1.1~1:1.4。在一些实施例中,所述式(I)所示化合物与所述氯代试剂的摩尔比为1:1.15~1:1.3。在另一些实施例中,所述式(I)所示化合物与所述氯代试剂的摩尔比为1:1.2。发明人发现,在此条件下能够使关环反应充分发生,且有利于避免杂质的生成,得到的式(III)所示化合物纯度及收率进一步提高。

[0039] 在一些实施例中,所述关环反应是在碱的存在下进行的,所述碱包括NaOH、KOH、Ca(OH)₂、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇锂、三乙胺、二异丙基乙胺以及1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯的至少一种。发明人发现,碱可中和或作缚酸剂与关环反应中生成的卤化氢形成盐,从而促进式(I)所示化合物经关环制得式(III)所示化合物,在上述碱的存在下能够保证关环反应充分发生,且得到的式(III)所示化合物纯度及收率进一步提高。在另一些实施例中,所述碱为NaOH、KOH、Ca(OH)₂、叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁醇锂的至少一种。在另一些实施例中,所述碱为NaOH、KOH、Ca(OH)₂、叔丁醇钠的至少一种。在另一些实施例中,所述碱为NaOH。由此,得到的式(III)所示化合物纯度及收率较高。

[0040] 发明人意外地发现,式(I)所示化合物与碱的比例关系显著影响关环反应的发生,进而影响式(III)所示化合物纯度及收率。在一些实施例中,所述式(I)所示化合物与所述碱的摩尔比为1:1~1:6。发明人发现,在此条件下,能够使得关环反应充分发生,且得到的式(III)所示化合物纯度及收率进一步提高。若碱用量不足,可能造成原料不能完全反应或者反应过程中形成的中间体不能完全转化为式(III)所示化合物,从而降低收率;若碱用量过多,不仅会增加生产成本,而且会在反应过程中造成式(I)所示化合物水解成酰胺杂质,导致式(III)所示化合物纯度及收率较低。在另一些实施例中,所述式(I)所示化合物与所述碱的摩尔比为1:3~1:4。由此,得到的式(III)所示化合物纯度及收率较高。

[0041] 在一些实施例中,所述关环反应是在反应溶剂中进行的,所述反应溶剂包括水、乙腈、乙醇、甲醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺以及N,N-二甲基乙酰胺的至少一种。发明人发现,在上述反应溶剂中,式(I)所示化合物能够充分溶解,形成均相反应体系或者液液两相反应体系。相对固液两相反应体系而言,均相反应体系或者液液两相反应体系更有利于反应分子之间的碰撞,从而更有利于化学反应的发生。在另一些实施例中,所述反应溶剂包括:乙腈与水、乙醇与水、甲醇与水。由此,得到的式(III)所示化合物纯度及收率较高。

[0042] 在一些实施例中,基于1g所述式(I)所示化合物,所述反应溶剂的用量为10mL~40mL。发明人发现,在此条件下,能够使得关环反应充分发生,且得到的式(III)所示化合物纯度及收率进一步提高。

[0043] 在一些实施例中,制备式(III)所示化合物的方法进一步包括:将经过所述关环反应所得到的反应体系降温至-5℃~30℃,向所述反应体系中加入所述反应溶剂用量(按照体积计)的0.5~4倍体积的水,并在-5℃~30℃搅拌1h~4h,得到混合物;以及从所述混合物中分离固体,任用水、乙腈、乙醇、甲醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、或其组合溶剂洗涤所述固体并除去溶剂,得到所述式(III)所示化合物。由此,得到的式(III)所示化合物纯度及收率较高。在一些实施方式中,将经过所述关环反应所得到的反应体系降温至0℃~20℃,然后加入反应溶剂用量的0.5~4倍体积的水,在0℃~30℃搅拌1h~2h;然后分离固体,用水、乙醇、或其组合溶剂洗涤所得固体,干燥除去溶剂,得到式(III)所示化合物。由此,得到的式(III)所示化合物纯度及收率较高。

[0044] 在一些实施例中,制得的式(III)所示化合物可进一步进行纯化处理,所述纯化处理包括:将所述式(III)所示化合物与水、乙腈、乙醇、甲醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、或其组合溶剂混合,得到混合液,然后将所述混合液进行打浆,分离固体,任选洗涤所得固体,然后干燥所得固体。其中,混合液的温度控制为 $-5^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

[0045] 定义和一般术语

[0046] 在本发明的上下文中,所有在此公开了的数字均为近似值。每一个数字的数值有可能会出现1%、2%、5%、7%、8%或10%等差异。每当公开一个具有N值的数字时,任何具有 $N\pm 1\%$, $N\pm 2\%$, $N\pm 3\%$, $N\pm 5\%$, $N\pm 7\%$, $N\pm 8\%$ 或 $N\pm 10\%$ 值以内的数字会被明确地公开,其中“+/-”是指加或减。每当公开一个数值范围中的一个下限,DL,和一个上限,DU,时,任何处于该公开了的范围之内数值会被明确地公开。

[0047] 本发明所述的所有反应步骤反应到一定程度如原料消耗大约大于70%,大于80%,大于90%,大于95%,或经检测反应原料已经消耗完毕后进行后处理,如冷却,收集,提取,过滤,分离,净化处理或其组合。可以通过常规的方法如薄层层析法(TLC)、高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱法(GC)等方法检测反应程度。可以采用常规的方法对反应溶液进行后处理,例如,通过减压蒸发或常规蒸馏反应溶剂后收集粗产物,直接投入下一步反应;或直接过滤得到粗产物,直接投入下一步反应;或静置后,倾倒入上层清液得到粗产物,直接投入下一步反应;或选择适当的有机溶剂或其组合进行萃取,蒸馏,结晶,柱层析,润洗,打浆等纯化步骤。

[0048] 本发明中,“室温”指温度为 $10^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ 或者 $15^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ 。

[0049] 一般合成方法

[0050] 在本说明书中,如果在化学名称和化学结构间存在任何差异,结构是占优的。

[0051] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明所有的温度定为 $^{\circ}\text{C}$ (摄氏度)。除非其他方面表明,试剂购买于商品供应商如阿拉丁试剂(上海)有限公司,上海凌凯医药科技有限公司,上海德默医药科技有限公司,北京偶合科技有限公司,使用时都没有经过进一步纯化。一般的试剂从成都科龙化工试剂厂,台州海川化工有限公司,四川伟博科技发展有限公司,浙江普康化工有限公司购买得到。

[0052] 核磁共振光谱数据通过Bruker核磁共振谱仪来测定,以 CDCl_3 或 $\text{d}_6\text{-DMSO}$ 为溶剂(报导以ppm为单位),用TMS(0ppm)或氯仿(7.26ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写:s(singlet,单峰),d(doublet,双峰),t(triplet,三重峰),m(multiplet,多重峰)。偶合常数,用赫兹(Hz)表示。

[0053] 低分辨率质谱采用液相质谱联用仪(LC-MS),仪器型号:HPLC1260MSD6120,色谱柱为Agilent Zorbax SB-C18($2.1\times 30\text{mm}$, $3.5\mu\text{m}$)。

[0054] 化合物纯度/含量是通过Agilent 1200高效液相色谱(HPLC)评价的,色谱柱为:Zorbax Eclipse Plus C18($4.6\times 100\text{mm}$, $3.5\mu\text{m}$)。

[0055] 下面简写词的使用贯穿本发明:

[0056] MsOH 甲磺酸

[0057] D_2O 重水

[0058] DMSO-d_6 氘代二甲亚砜

[0059] P_2O_5 五氧化二磷

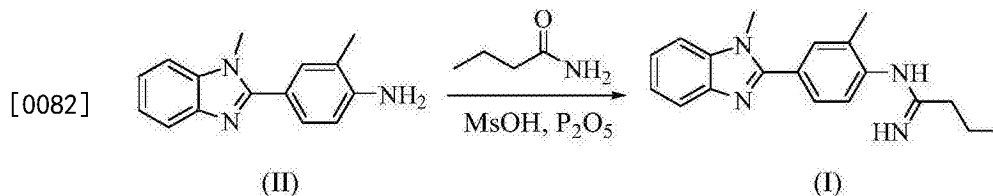
- [0060] CH₃CN 乙腈
 [0061] NaClO 次氯酸钠
 [0062] NaOH 氢氧化钠
 [0063] kg 千克
 [0064] g 克
 [0065] mg 毫克
 [0066] mol 摩尔
 [0067] mmol或mM 毫摩尔
 [0068] L 升
 [0069] mL 毫升
 [0070] μL 微升
 [0071] equiv 当量
 [0072] HPLC 高效液相色谱法
 [0073] mm 毫米
 [0074] μm 微米
 [0075] nm 纳米
 [0076] h 小时
 [0077] min 分钟
 [0078] 具体实施方法

[0079] 本发明实施例公开了替米沙坦中间体、其制备方法及替米沙坦的制备方法。本领域技术人员可以借鉴本发明内容,适当改进工艺参数来实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明中。本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

[0080] 为了进一步理解本发明,下面结合实施例对本发明进行详细说明。

实施例

[0081] 实施例1 N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)丁脒的合成(式(I)所示化合物)

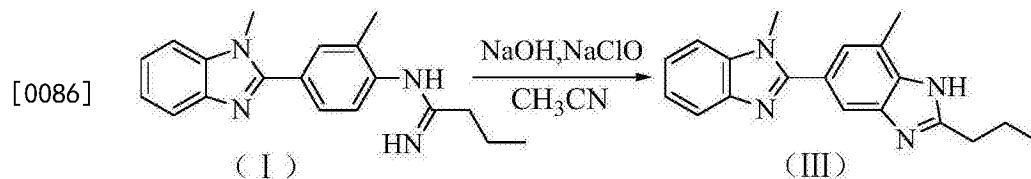


[0083] 将P₂O₅(4.5g, 31.5mmol)与MsOH(45.0g, 468mmol)加入到装有磁子和温度计的500mL反应瓶中,反应混合物加热升温至150℃。待反应液变澄清后依次加入正丁酰胺(22g, 252mmol,)与2-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯胺(式(II)所示化合物)(5g, 21mmol)。反应液在150℃搅拌反应21h后,反应混合物降温至60℃并加入100mL水,反应液降至室温后,向反应液中加入25mL丙酮,然后用20wt%的氢氧化钠水溶液将反应液的pH调节至11~12,反应液中有大量固体析出,将反应液在室温下搅拌反应5h后抽滤。滤饼在70℃真

空干燥24h后得到11.28g粗产品。将粗产品(11.28g)加入丙酮(44mL)中,混合物在室温搅拌反应12小时后抽滤,滤饼在50℃下真空干燥24h得到N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)丁脒(5.63g,收率:87.2%,纯度:97.63%)(式(I)所示化合物)。

[0084] 结构表征数据:¹H NMR(CDCl₃,600MHz)δ7.78(d,J=6.0Hz,1H),7.62(s,1H),7.48(d,J=12.0Hz,1H),7.36(d,J=6.0Hz,1H),7.28-7.30(m,2H),6.91(d,J=12.0Hz,1H),4.42(s,2H),3.86(s,3H),2.34(t,J=6.0Hz,2H),2.21(s,3H),1.77-1.81(m,2H),1.07(t,J=6.0Hz,3H).LC-MS:(ESI)m/z=[M+H]⁺=307.10。

[0085] 实施例2 1,7'-二甲基-2'-丙基-1H,3'H-2,5'-苯并[d]咪唑的合成(式(III)所示化合物)



[0087] 室温下(17℃),N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)丁脒(5.33g,17.40mmol,式(I)所示化合物)与NaOH(2.78g,69.58mmol)悬浮在乙腈(200mL)中,NaClO水溶液(65.83g,2.42wt%,21.40mmol)加至反应混合物中。将反应混合物加热至30℃,恒温搅拌反应2.5h。反应混合物降至室温,向反应混合物中滴加水(154mL),水滴加结束后反应混合物在室温搅拌2h,抽滤、滤饼用水(3×20mL)洗涤后置于真空干燥箱中,60℃真空干燥24h得到1,7'-二甲基-2'-丙基-1H,3'H-2,5'-苯并[d]咪唑白色固体(4.94g,收率:93.30%,纯度:99.84%)(式(III)所示化合物)。

[0088] 结构表征数据:¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)δ12.39(s,1H),7.73(s,1H),7.65(d,J=4.0Hz,1H),7.58(d,J=8.0Hz,1H),7.42(s,1H),7.21-7.29(m,2H),3.89(s,3H),2.84(t,J=8.0Hz,2H),2.58(s,3H),1.79-1.88(m,2H),0.98(t,J=8.0Hz,3H).LCMS:(ESI)m/z=[M+H]⁺=305.20。

[0089] 实施例3 N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)丁脒的合成(式(I)所示化合物)

[0090] 将P₂O₅(0.9g,6.3mmol)与MsOH(9.0g,93.6mmol)加入到装有磁子和温度计的50mL反应瓶中,反应混合物加热升温至150℃。待反应液变澄清后依次加入正丁酰胺(按照下表1中投料比例)与2-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯胺(式(II)所示化合物)(1.0g,4.2mmol)。反应液在150℃搅拌反应21h后,然后取反应液送样检测,HPLC结果如表1所示。

[0091] 可以看出,式(II)所示化合物与正丁酰胺的摩尔比为1:12时,反应液中式(I)所示化合物含量最多,进而说明式(I)所示化合物产量高。正丁酰胺用量过少,反应不完全;正丁酰胺用量过多,杂质增多。

[0092] 表1:正丁酰胺用量的影响

[0093]

投料比例 式(II)所示化合物与正丁酰胺 摩尔比	反应液中		
	式(I)所示化合物 含量	式(II)所示化合物 含量	较大杂质含量
1:3	38.0%	4.6%	1.4%

[0094]

1:6	64.4%	2.7%	7.3%
1:12	83.1%	1.7%	7%
1:24	57.7%	1.6%	34.8%
1:36	43.5%	0.6%	49.6%

[0095] 实施例4 1,7'-二甲基-2'-丙基-1H,3'H-2,5'-苯并[d]咪唑的合成(式(III)所示化合物)

[0096] 室温下(19℃),N-(2-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并[D]咪唑-2-基)苯基)丁脒(式(I)所示化合物)(1.5334g,5.00mmol)与NaOH(400.6mg,10.02mmol)悬浮在乙醇(30.6mL)中,反应混合物加热至30℃并搅拌,NaClO溶液(18.98g,2.42wt%,6.17mmol)加至反应混合物中,反应混合物在30℃搅拌反应1.0h。反应混合物降温至室温,向反应混合中滴加水(30.6mL),5min滴加结束,反应混合物在室温搅拌2h,抽滤反应混合物,滤饼用水(3×15mL)洗涤后置于60℃真空干燥24h得到1,7'-二甲基-2'-丙基-1H,3'H-2,5'-苯并[D]咪唑(式(III)所示化合物)白色固体类白色固体(1.1379g,收率:74.35%,纯度:99.44%)。