

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D233/32

C07D235/02



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97102520.7

[43]公开日 1997年10月22日

[11] 公开号 CN 1162595A

[22]申请日 97.2.5

[30]优先权

[32]96.2.9 [33]CH[31]00332/96

[71]申请人 隆萨股份公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 B·杰克森

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈文青

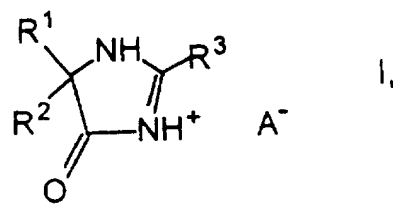
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 4-氧代咪唑啉盐的制备方法

[57]摘要

本发明涉及下式 4-氧代咪唑啉盐的制备方法:

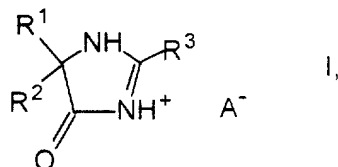
其中 R¹ 和 R² 各自是 C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₃₋₇ 环烷基或任意取代的芳基、芳烷基、芳杂基或芳杂基烷基, 或 R¹ 和 R² 与相连的碳原子结合在一起形成三-到七元饱和或不饱和的碳环或杂环, R³ 是 C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₃₋₇ 环烷基或任意取代的芳基、芳烷基或芳杂基, A⁻ 是强酸的阴离子, 通过低级醇和强酸的存在下, 在非水溶剂中环化 α-酰基氨基腈而制得。该化合物是药物活性物质, 如血管紧张肽 II 拮抗剂的中间体。



(BJ)第 1456 号

权 利 要 求 书

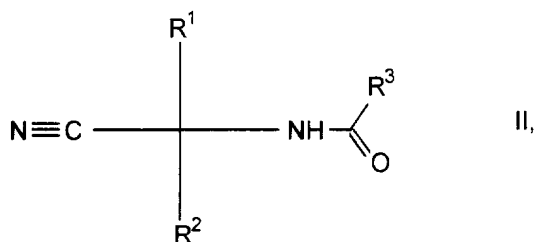
1.一种制备下式 4-氧代咪唑啉盐的方法:



5 其中 R^1 和 R^2 各自是 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{3-7} 环烷基或任意取代的芳基、芳烷基、芳杂基或芳杂基烷基，或 R^1 和 R^2 与相连的碳原子结合在一起形成三-到七元饱和或不饱和的碳环或杂环， R^3 是 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{3-7} 环烷基或任意取代的芳基、芳烷基或芳杂基，

A^- 是强酸的阴离子，

10 其特征在于，该方法包括下式的 α -酰基氨基腈在非水溶剂中环化



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 的定义同上，在低级醇和式 HA 的强酸存在下，其中 A 定义如上。

15 2.根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于用作强酸 HA 的酸选自氢卤酸、硫酸、甲酸、甲磺酸和三氟乙酸。

3.根据权利要求 2 所述的方法，其特征在于盐酸用作强酸 HA。

4.根据权利要求 1-3 之一所述的方法，其特征在于选自芳烃或卤代烃的溶剂被用作非水溶剂。

20 5.根据权利要求 1-3 之一所述的方法，其特征在于甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或异丙醇被用作低级醇和非水溶剂。

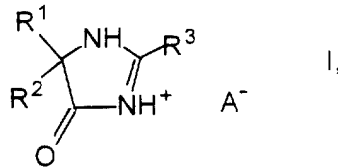
6.根据权利要求 1-5 之一所述的方法，其特征在于用作 α -酰基氨基腈(II)的化合物中， R^1 和 R^2 与相连的碳原子一起形成环戊烷或环己烷环。

7.根据权利要求 1-6 之一所述的方法，其特征在于用作 α -酰基氨基腈(II)的化合物中， R^3 是 C_{1-6} 烷基。

说明书

4-氧代咪唑啉盐的制备方法

5 本发明涉及下式：4-氧代咪唑啉盐的制备方法：



其中 R¹ 和 R² 各自是 C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₃₋₇ 环烷基或任意取代的芳基、芳烷基、芳杂基或芳杂基烷基，或 R¹ 和 R² 与相连的碳原子结合在一起形成三-到七元饱和或不饱和的碳环或杂环，R³ 是 C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₃₋₇ 环烷基或任意取代的芳基、芳烷基或芳杂基，
10 A⁻ 是强酸的阴离子。

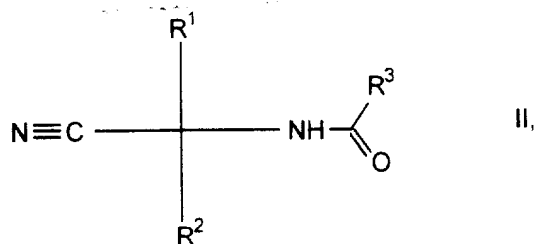
上述和下述的 C₁₋₁₀ 烷基被理解成有 1 到 10 个碳原子的直链和支链的伯、仲和叔烷基。相应的是，C₂₋₁₀ 烷基被理解成在任何位置上有一个或多个双键的直链和支链的伯、仲和叔烷基。芳基被理解成单环或多环的芳基，特别是苯基和萘基。芳烷基被理解成被芳基取代的低级烷基，特别是苄基和苯乙基。芳杂基被理解成诸如咪唑基或噻吩基(苯硫基)的特殊基团，相应的是，芳杂基烷基被理解成诸如糠基(咪唑基甲基)或噻吩基甲基(苯硫基甲基)的基团。芳基、芳烷基、芳杂基或芳杂基烷基可任意地带有一个或多个取代基，例如带有 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或卤素。

20 该类化合物或基于这些盐的 2-咪唑啉-4-酮(1H-咪唑-5(4H)-酮)在药物活性物，如血管紧张肽 II 拮抗剂(WO-A91/14679, US-A5424450)的合成中是重要的中间体。迄今为止它们可这样制备：例如通过将 α-氨基腈酰化为相应的酰氨基腈(= α-酰基氨基腈，也称为“脂族 Reissert 化合物”)，将腈基团水解成氨基甲酰基，接着碱催化环化所得的酰氨基酰胺(US-A 5424450, 流程 3)。酰化和水解的次序也可互换(WO-A 91/14679, 25-26 页)。这些方法的一个缺点是需要
25 在酸性和碱性反应条件之间改变，这要求每次中和，导致形成大量相应的废物盐。

本发明的目的是提供产生较少废物的简单的方法。

该目的可用权利要求 1 所述的方法得到。

30 现已令人惊奇地发现，在非水溶剂中，在低级醇和式 HA 的强酸存在下，其中 A 或阴离子 A⁻ 定义如上，4-氧代咪唑啉盐(I)可直接从下式的 α-酰基氨基腈一步得到，无需分离中间体，无需中和步骤。



其中 R^1 、 R^2 和 R^3 的定义同上。

可用已知的方法, 如将相应的羰基化合物 $R^1-C(=O)-R^2$ 与羟基氰酸和氨水进行 Strecker 反应, 接着用酰氯 R^3COCl 酰化所得的 α -氨基腈可制得 α -酰基氨基腈(II)。

5

无机酸和有机酸, 如磺酸, 都适合用作强酸 HA。

较好的是使用选自氢卤酸、硫酸、甲酸、三氟乙酸和甲磺酸的酸。最好的是盐酸。

酸的用量对于每摩尔起始物质为 1-2 当量, 较好的是 1.1-1.5 当量。

10

作为非水溶剂, 较好的是使用选自芳烃, 如苯、甲苯或二甲苯的溶剂或选自卤代烃, 如二氯甲烷的溶剂。

特别好的技术方案是其中低级醇同时作为非水溶剂。甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和异丙醇都可达到这样的目的。

本发明的方法较好地用来制备螺环化合物 4-氧代咪唑啉盐(I), 其中 R^1 和 R^2 与相连的碳原子结合在一起形成环戊烷或环己烷环。

15

较好的也可制备 4-氧代咪唑啉盐(I), 其中 R^3 是 C1-6 烷基。

反应温度有利的是 0-120 °C, 较好的是 20-100 °C。

当然, 将 4-氧代咪唑啉盐(I)用碱转化为咪唑啉-4-酮也在本发明的范围里。

下列实施例阐述了本发明方法的实施, 并非用于限定。

20

实施例 1

2-丁基-1, 3-二氮杂螺[4,4]壬-2-烯-4-酮单氢氯化物

(I, $R^1 + R^2 = -(CH_2)_4$, $R^3 = \text{正丁基}$)

25

将 9.39 克(39 毫摩尔)新鲜制备的盐酸乙醇溶液(15.15wt%)加入 6.80 克(30 毫摩尔)在 28 克无水乙醇中的 N-(1-氰基环戊基)戊酰胺内(通过 Strecker 合成从环戊酮中制得 1-氨基环戊腈, 用戊酰氯酰化, 含量 85.7%)。在氮气下将混合物加热到 50 °C, 在该温度下搅拌 3.1 小时。然后冷却到 1 °C, 在该温度下静置 1 小时。过滤沉淀出的产物, 用 10 毫升冰冷却乙醇洗涤, 在 40 °C/24 毫巴下干燥。

得率: 4.05 克(58%)无色晶体, 含量 98.3%(HPLC)。

30

实施例 2

2-丁基-1, 3-二氮杂螺[4,4]壬-2-烯-4-酮单氢氯化物

(I, $R^1 + R^2 = -(CH_2)_4$, $R^3 = \text{正丁基}$)

在氮气下, 70 °C 时 15 分钟内将 6.88 克(30 毫摩尔)N-(1-氰基环戊基)戊酰胺溶液(含量 84.7wt%)滴加入 9.84 克(45 毫摩尔)16.7%盐酸丙醇溶液和 11.71 克无水丙醇的混合物内, 有固体析出。再将混合物在 70 °C 下搅拌 1.7 小时, 冷却到 1 °C, 在该温度下静置 1 小时。然后过滤沉淀出的产物, 用 10 毫升冰冷却丙醇洗涤, 在 40 °C/24 毫巴下干燥。

得率: 5.74 克(79 %), 含量 95.4%(滴定分析)。

IR(KBr): $\nu=1779;1642;1517\text{cm}^{-1}$ 。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: $\delta=13.64(\text{s},2\text{H});2.80(\text{m},2\text{H});1.7-2.0(\text{m},10\text{H});$

10 $1.34(\text{m},2\text{H});0.91(\text{t},J=7.3\text{Hz},3\text{H})$ 。

$^{15}\text{N NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: $\delta=-211.8;-219.6$ (标准: N-乙酰苯胺)。

实施例 3

2-丁基-1, 3-二氮杂螺[4,4]壬-2-烯-4-酮单氢氯化物

15 (I, $R^1 + R^2 = -(CH_2)_4$, $R^3 = \text{正丁基}$)

在氮气和室温下, 将 6.88 克(30 毫摩尔)N-(1-氰基环戊基)戊酰胺溶液(含量 84.7wt%), 27.3 克无水异丙醇和 9.92 克(39 毫摩尔)新鲜制备的 14.33%盐酸异丙醇溶液搅拌 44 小时。将混合物冷却到 1 °C, 在该温度下静置 1/2 小时。然后过滤沉淀出的产物, 用 10 毫升冰冷却异丙醇洗涤, 在 40 °C/24 毫巴下干燥。

20 得率: 3.04 克(44 %), 含量 99.7%(HPLC)。

实施例 4

2-丁基-1, 3-二氮杂螺[4,4]壬-2-烯-4-酮单氢氯化物

(I, $R^1 + R^2 = -(CH_2)_4$, $R^3 = \text{正丁基}$)

25 在氮气下, 将 6.88 克(30 毫摩尔)N-(1-氰基环戊基)戊酰胺溶液(含量 84.7wt%), 16.66 克无水丁醇和 10.06 克(39 毫摩尔)新鲜制备的 14.13%盐酸丁醇溶液搅拌加热到回流温度(预热油浴), 内部温度一达到约 100 °C 就有产物析出。(115 °C)回流 2.9 小时后将混合物冷却到 1 °C, 在该温度下静置 1 小时。然后过滤沉淀出的产物, 用 10 毫升冰冷却丁醇洗涤, 在 40 °C/24 毫巴下干燥。

30 得率: 4.93 克(66 %), 含量 92.7%(HPLC)。

实施例 5

2-氨基-2-甲基丁腈

35 将 40.0 克(800 毫摩尔)氰化钠溶于 78 毫升水。在室温和氮气下, 将所述的氰化钠溶液加入 47.5 克(880 毫摩尔)氯化铵在 70 毫升浓氨水溶液(0.92 摩尔 NH_3)和 118 毫升水的混合物中的溶液。接着在 20-25 °C(水浴)下滴加入 51.8 克(714

毫摩尔)丁酮和 76 毫升甲醇(经分子筛干燥)的混合物。让反应混合物在室温下搅拌约 2 小时, 然后加热到 60 °C, 在该温度下保持约 1 小时。冷却后, 反应混合物用 200 毫升二氯甲烷萃取一次, 然后用 100 毫升二氯甲烷萃取两次。合并的有机相经 20 克硫酸钠干燥, 过滤, 用二氯甲烷稀释成 700 克溶液。所得的溶液可直接用于酰化, 无需进一步的精制。

得率: 94 % (GC)。

实施例 6

N-(1-氰基-1-甲基丙基)戊酰胺

(II, $R^1 = \text{乙基}$, $R^2 = \text{甲基}$, $R^3 = \text{正丁基}$)

在室温和氮气下将 39.6 克(389 毫摩尔)三乙胺加入到 350 克 2-氨基-2-甲基丁腈的二氯甲烷溶液(实施例 5 制得, 最多 357 毫摩尔)。然后在 10-25 °C (冷却)下于 1 小时内滴加入戊酰氯, 有固体析出(三乙基氯化铵)。当加料完成后, 将反应混合物在室温下再搅拌 2 小时。然后加入 100 毫升水, 分离各相。有机相用 100 毫升 1N 盐酸洗涤, 然后用 100 毫升水洗涤, 经 20 克硫酸钠干燥, 最后在水喷射真空下浓缩。

得率: 50.2 克油, 含量(GC)86 % (相应于理论值 66 %)。

IR(膜): $\nu = 3305$; 2230 ; 1656 ; 1535 cm^{-1} 。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 8.13(\text{s}, 1\text{H})$; $2.14(\text{t}, J=7.3\text{Hz}, 2\text{H})$;

$1.8(\text{m}, 2\text{H})$; $1.52(\text{s}, 3\text{H})$; $1.4-1.5(\text{m}, 2\text{H})$; $1.29(\text{m}, 2\text{H})$;

$1.29(\text{m}, 2\text{H})$; $0.98(\text{t}, J=7.3\text{Hz}, 3\text{H})$; $0.88(\text{t}, J=7.2\text{Hz}, 3\text{H})$ 。

实施例 7

2-丁基-4-乙基-4-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮氢氯化物

(I, $R^1 = \text{乙基}$, $R^2 = \text{甲基}$, $R^3 = \text{正丁基}$, $A^- = \text{Cl}^-$)

在氮气下将在 25.6 克 16.7% 盐酸丙醇溶液(117 毫摩尔 HCl)和 53.8 克丙醇(经分子筛干燥)混合物中的实施例 6 制备的 19.05 克(90 毫摩尔)N-(1-氰基-1-甲基丙基)戊酰胺在 30 °C 下搅拌 6.5 小时。所得的澄清黄色溶液放在冰箱中过夜。过滤已析出的晶体, 用 10 毫升冰冷却的丙醇洗涤, 在 40 °C / 24 毫巴下干燥。

得率: 5.38 克(27 %)白色晶体, 含量(HPLC)99.5%。

IR(KBr): $\nu = 1779$; 1638 ; 1519 cm^{-1} 。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 13.71(\text{s}, 1\text{H})$; $2.87(\text{m}, 2\text{H})$; $1.7-1.8(\text{m}, 4\text{H})$;

$1.43(\text{s}, 3\text{H})$; $1.37(\text{m}, 2\text{H})$; $0.92(\text{t}, J=7.4\text{Hz}, 3\text{H})$;

$0.83(\text{t}, J=7.3\text{Hz}, 3\text{H})$ 。

$^{15}\text{N NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: $\delta = -215.4$; -217.7 。

实施例 8

2-氨基-2-苯基丙腈

在氮气下将 40.0 克(800 毫摩尔)氰化钠和 47.5 克(880 毫摩尔)氯化铵悬浮于 196 毫升甲醇。然后在室温下于 15 分钟内滴加入 87.5 克(714 毫摩尔)乙酰苯和 76 毫升甲醇(经分子筛干燥)混合物。让反应混合物在室温下再搅拌 1 小时，然后加热到 40 °C，在该温度下保持 5.5 小时，再在 22 °C 下搅拌 2 天。所得的有机橙色悬液通过玻璃料过滤，在真空和最高 35 °C 下将滤液浓缩到 1/4 体积，再过滤。该滤液(约 100 克)用乙醚稀释到 400 克，再过滤一次。然后在 70 分钟内向所得的澄清桔红色溶液中加入 11.4 克(1.1 当量)盐酸，析出亮色固体。让混合物在冰箱中静置过夜，从沉淀中倒出上清液。沉淀物用 50 毫升乙醚洗涤，并溶于 100 毫升水。用氢氧化钠浓溶液将该水溶液(pH≈2.5)调节到 pH8.7，然后用 3 × 100 毫升乙醚萃取。合并的醚萃取物用 20 克硫酸钠干燥，然后真空蒸发。将残留物悬浮于两次 15 毫升甲苯，然后再真空浓缩至干。

得率: 56.2 克, 含量(¹H NMR)83 % (基于乙酰苯, 相应于 45 % 的理论值)。

IR(NaCl): $\nu=3378;3313;2224\text{cm}^{-1}$.

¹H NMR(CDCl₃): $\delta=7.63-7.68(\text{m},2\text{H});$

$7.30-7.43(\text{m},3\text{H});2.08(\text{s},2\text{H});1.74(\text{s},3\text{H}).$

实施例 9

N-(1-氰基-1-苯乙基)戊酰胺

(II, R¹ = 苯基, R² = 甲基, R³ = 正丁基)

在氮气、12-23 °C 下, 于 55 分钟内向 55.8 克 2-氨基-2-苯基丙腈(实施例 8 制得, 约 0.34 摩尔)和 38.1 克(375 毫摩尔)三乙胺在 280 克二氯甲烷中的物质内滴加入 46.1 克(375 毫摩尔)戊酰氯, 有固体(三乙基氯化铵)析出。当加料完成后, 再让反应混合物在室温下搅拌 2 小时。然后加入 100 毫升水, 分离各相。有机相用 100 毫升 1N 盐酸和 100 毫升水洗涤, 用 20 克硫酸钠干燥, 最后在水喷射真空下与 50 °C 下浓缩。为了纯化 40.0 克残留物(米色固体总量为 84.1 克), 用 230 毫升沸腾的乙酸乙酯/环己烷(70: 30)重结晶, 冷却到室温, 经过玻璃料过滤, 用 50 毫升环己烷洗涤, 在 40 °C/30 毫巴下干燥。

得率: 31.71 克白色晶体(基于氨基腈, 相应于 84 % 的理论值, 外推到粗产品的总量: 66.7 克)。

IR(KBr): $\nu=2228; 1657; 1539\text{cm}^{-1}$.

¹H NMR(DMSO-d₆): $\delta=7.3-7.4(\text{m},5\text{H});7.03(\text{s},1\text{H});2.15(\text{t},J=7.6\text{Hz},2\text{H});$

$1.77(\text{s},3\text{H});1.55(\text{m},2\text{H});1.30(\text{m},2\text{H});$

$0.89(\text{t},J=7.3\text{Hz},3\text{H}).$

实施例 10

2-丁基-4-甲基-4-苯基-1H-咪唑-5(4H)-酮氢氯化物

(I, $R^1 = \text{苯基}$, $R^2 = \text{甲基}$, $R^3 = \text{正丁基}$, $A^- = \text{Cl}^-$)

5 在氮气下将 8.49 克(30 毫摩尔)实施例 9 制得的 N-(1-氰基-1-苯乙基)戊酰胺
在 9.2 克 15.5% 盐酸丙醇溶液(30 毫摩尔 HCl)和 33.3 克丙醇(经分子筛干燥)混合
物中的物质加热到 50 °C, 在该温度下搅拌 3.25 小时。然后将所得的澄清黄色溶
液在室温下静置过夜, 接着在 50 °C/16 毫巴下蒸发至干。将残留物(17.76 克)在
室温下悬浮于 30 毫升丙酮达 1.25 小时。悬浮液通过玻璃料过滤, 滤饼用 10 毫
升丙酮洗涤, 在 40 °C/24 毫巴下干燥。

10 得率: 5.47 克白色固体, 含量(滴定分析)98 % (基于氨基脒, 相应于 67 %
的理论值)。

IR(KBr): $\nu = 1787; 1633; 1517 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 14.0(\text{s}, 2\text{H}); 7.3-7.6(\text{m}, 5\text{H});$

2.99(t, $J = 7.5 \text{ Hz}, 2\text{H}); 1.7-2.0(\text{m}, 2\text{H}); 1.85(\text{s}, 3\text{H});$

15

1.38(m, 2H); 0.93(t, $J = 7.5 \text{ Hz}, 3\text{H}$).

$^{15}\text{N NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: $\delta = -213.5; -220.0$.