



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **41903** (13) **C2**

(51) **7 C07D233/90**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ ІМІДАЗОЛУ АБО ЇХ ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТ-
НИХ СОЛЕЙ**

(21) 95048355

(22) 07 09 1993

(24) 15 10 2001

(31) 9220068 2

(32) 23 09 1992

(33) GB

(86) PCT/US93/08390, 07 09 1993

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р.

(72) Мохаллалаті Мохамед Хейр, US, Норвуд Лен-
дон Пріджен, US, Сьюзен Шилкрет, US, Джозеф
Вайнсток, US

(73) СМІТКЛАЙН БІЧЕМ КОРПОРЕЙШН, US

(56) US, 4 340 598, 20 07 1982, кл. C07D 233/64

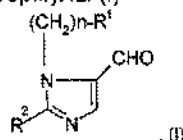
US, 4482723, 13 11 1984, кл. C07D 233/64

US, 4602093, 22 07 1988, кл. C07D 409/10

US, 5075452, 24 12 1991, кл. C07D 233/90

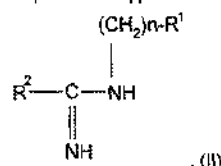
US, 5234917, 10 08 1993, кл. C07D 233/54

(57) 1 Способ получения замещенных производ-
ных имидазола формулы (I)

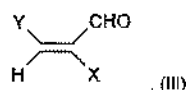


где R¹ является фенилом или нафтилом, заме-
щенным CO₂R³,
R² - C₂-C₆-алкил,
R³ - водород или C₁-C₆-алкил,
n=1,

или их фармацевтически приемлемых солей, от-
личающийся тем, что соединение формулы (II)



где R¹, R² и n определены выше, подвергают
взаимодействию с соединением формулы (III)



где X является Cl, Br, F или I,

Y является -OR⁴, где R⁴ - C₁-C₆-алкил,

в присутствии основания, в среде растворителя с
выделением целевого продукта в свободном виде
или в виде фармацевтически приемлемой соли

2 Способ по п. 1, отличающийся тем, что полу-
ченное соединение является 4-[(2-н-бутил-5-
формил-1Н-имидазол-1-ил)метил]бензойной ки-
слотой

3 Способ по любому из пп. 1 или 2, отличающий-
ся тем, что основанием является карбонат калия
и растворителем является вода и тетрагидрофу-
ран

Настоящее изобретение относится к спо-
собу получения пригодных промежуточных про-
дуктов синтеза замещенных производных имида-
зола. Такие соединения описаны в заявке на EP
№ 90306204 0 в качестве антагонистов рецептора
ангиотензина II, применяемых при лечении гипер-
тензии, застойной сердечной недостаточности, по-
чечной недостаточности и глаукомы.

В EP № 90306204 0 описан способ получе-
ния имидазоловых промежуточных продуктов, по
которому конденсацию алкилалкилимидаата с ди-
гидроксиацетоном проводят с жидким аммиаком
под высоким давлением для образования 2-алкил-
5-гидроксиметилимидазолов. Последующим N-ал-
киларилрованием и окислением получают 1-ал-

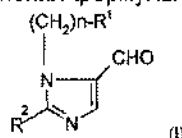
киларил-2-алкил-5-формилимидазолы. Хотя этот
способ позволяет получить ключевые имидазоло-
вые промежуточные продукты, необходимые для
получения описанных в нем имидазолов, являю-
щиеся антагонистами рецептора ангиотензина II,
проводимая при высоком давлении стадия огра-
ничивает количество соединения, которое можно
получить этим способом. Следовательно, имеется
необходимость альтернативного способа получе-
ния имидазоловых промежуточных продуктов в
промышленных масштабах.

Другой причиной разработки альтернативно-
го способа является тот факт, региоспецифичес-
кий синтез N-замещенных имидазолов не являет-
ся простой операцией. Существует немного синте-

зов, которые приводят к исключительному образованию 1,2,3-замещения на ядре имидазола

Теперь найдено, что замещенные 5-формилимидазоловые промежуточные продукты можно получить реакцией 2-галоген-2-пропеналь-3-алкилового простого эфира, -3-алкилового простого тиоэфира или -3-амина с N-(1-иминоалкил)аминоалкиларилсоединением эффективно с высоким выходом и высокой чистотой. Эффективность способа, качество и выход имидазоловых промежуточных продуктов особенно имеют большое значение, когда соединения получают в промышленном масштабе для терапевтического применения.

Настоящее изобретение предлагает способ получения соединения формулы (1)



в которой R^1 представляет собой водород, фенил, дифенил или нафтил, причем каждая такая группа не замещена или замещена от одного до трех заместителями, выбранными из Cl, Br, F, I, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, нитрогруппы, $\text{A-CO}_2\text{R}^6$, тетразол-5-ила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, SO_2NHR^6 , NHSO_2R^6 , SO_3H , CONR^6R^6 , CN, $\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, гидроксигруппы, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, NHSO_2R^6 , $\text{PO}(\text{OR}^6)_2$, NR^6R^6 , NR^6COH , $\text{NR}^6\text{COC}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{NR}^6\text{CON}(\text{R}^6)_2$, NR^6COW , W, SO_2W ,

R^2 представляет собой водород, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкил или группа $(\text{CH}_2)_{0-8}$ фенил, незамещенная или имеющая от одного до трех заместителей, выбранных из $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, нитрогруппы, Cl, Br, F, I, гидрокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкоксигруппы, NR^6R^6 , CO_2R^6 , CN, CONR^6R^6 , W, тетразол-5-ила, $\text{NR}^6\text{COC}_1\text{-C}_6$ -алкила, NR^6COW , $\text{SC}_1\text{-C}_6$ -алкила, SO_2W или $\text{SO}_2\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила,

W является группой $\text{C}_q\text{F}_{2q+1}$, где q является числом 1-3,

A является группой $-(\text{CH}_2)_m$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{O}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$ или $-\text{S}(\text{CR}^4\text{R}^5)_m$,

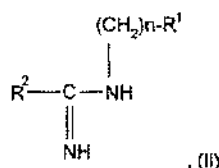
каждая из R^4 и R^5 независимо является водородом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом (незамещенным или замещенным фенилом, дифенилом, нафтилом или $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкилом), фенилом, дифенилом или нафтилом (каждый из которых незамещен или имеет от одного до трех заместителей, выбранных из Cl, Br, F, I, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ -алкинил) CH_2 , $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ -алкинил) CH_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси-, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилтиогруппы, NO_2 , CF_3 , CO_2R^6 или OH), $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкилом или фенил($\text{C}_1\text{-C}_2$ -алкилом), незамещенным или замещенным фенилом,

каждый R^6 независимо представляет собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил или $-(\text{CH}_2)_n$ фенил,

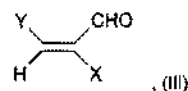
каждый n является числом 0-4,

каждый m является числом 1-4,

или фармацевтически пригодной соли его, который предусматривает реакцию соединения формулы (II)



в которой R^1 , R^2 и n имеют значения, указанные выше для формулы (I) с соединением формулы (III)



в которой X представляет собой Cl, Br, F или I и

Y представляет собой группу $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$ или $\text{N}(\text{R}^3)_2$, в которой R^3 является $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилом, в условиях основного характера и в растворителе и последующее возможное образование фармацевтически пригодной соли

Предпочтительно этот способ можно применять для получения соединений формулы (1), у которых

R^1 является фенилом, дифенилом или нафтилом, причем каждая группа незамещена или имеет от одного до трех заместителей, выбранных из Cl, Br, F, CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, нитрогруппы, CO_2R^6 , $\text{OCR}^4\text{R}^5\text{CO}_2\text{R}^6$, тетразол-5-ила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, гидроксигруппы, CN или SO_2NHR^6 , n является 1 или 2 и

R^2 представляет собой $\text{C}_2\text{-C}_8$ -алкил

Следует отметить, что применяемые в описании термины алкил, фенил, алкинил, алкоксигруппа и алкинил обозначают углеродные цепи, которые разветвленные или неразветвленные и имеют длину, определенную предшествующим ему определением (число атомов углерода). Термин алкиларил обозначает группу $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^1$, в которой R^1 и n имеют значения, указанные для соединений формулы (I)

В частности, способ можно применять для получения соединений формулы (I)

В частности, способ можно применять для получения соединений формулы (I), у которых R^1 представляет собой фенил или нафтил, замещенный CO_2R^6 , предпочтительно CO_2H , n является 1, и R^2 является $\text{C}_2\text{-C}_8$ -алкилом, предпочтительно н-бутилом. Наиболее способ пригоден для получения 4-[(2-н-бутил-5-формил-1Н-имидазол-1-ил)метил] бензойной кислоты и 4-[(2-н-бутил-5-формил-1Н-имидазол-1-ил)метил] нафтойной кислоты

Для реакции пригодны соединения формулы (II), у которых R^1 , R^2 и n имеют значения, требуемые для получения целевого продукта формулы (1). Предпочтительно способ проводят с соединениями формулы (II), у которых R^1 представляет собой фенил или нафтил, замещенный CO_2R^6 , предпочтительно CO_2H , n является 1, и R^2 является $\text{C}_2\text{-C}_8$ -алкилом, предпочтительно н-бутилом

Для реакции пригодны соединения формулы (III), у которых X представляет собой Cl, Br, F или I, предпочтительно Br, и Y представляет собой O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, предпочтительно изопропилокси-группу

Предпочтительно реакцию проводят путем реакции 2-галоген-2-пропеналь-3-алкилового простого эфира, например 2-бром-3-(1-метилэтокси)-2-пропеналь, с N-(1-иминоалкил)аминоалкиларилсоединением, например, N-(1-иминопентил)-4-(аминометил) бензойной кислотой или N-(1-иминопентил)-4-(аминометил) нафтойной кислотой, в присутствии основания, например, неорганического основания, например, карбоната натрия или калия, гидроксида натрия или калия, предпочтитель-

но карбоната калия, в растворителе, например, смеси вода/органический растворитель, например, воды и тетрагидрофурана, воды и ацетонитрила или воды и хлороформа, содержащей 4, 7, 10, 13, 16-гексаоксациклооктадекан (18-краун-эфир-6), предпочтительно смеси воды и тетрагидрофурана. Реакцию можно проводить при температуре между около 10°C и около 80°C, предпочтительно между около 25 °C и около 65°C.

Альтернативно реакцию проводят в присутствии органического основания и в органическом растворителе. Например, 2-галоген-2-пропеналь-3-алкиловый простой эфир, такой как 2-бром-3-(1-метилэтокси)-2-пропеналь, реагирует с N-(1-иминоалкил)-аминалкиларил соединением, таким, как этил-N-(1-иминопентил)-4-(аминометил) бензоат или этил-N-(1-иминопентил)-4-(аминометил)нафтоат, в присутствии органического основания, например, триэтиламина, диизопропиламина или диметиламинпиридина, предпочтительно триэтиламина, в органическом растворителе, таком, как хлорированные углеводороды, например, хлороформе, дихлорметане или 1,2-дихлорэтаноле, предпочтительно хлороформе. Реакцию можно проводить при температуре между около 10°C и около 80°C, предпочтительно между около 25°C и около 65°C.

Альтернативно реакцию проводят с применением N-(1-иминоалкил)аминоалкиларил соединений формулы (II) в качестве основания. Например, 2-галоген-2-пропеналь-3-алкиловый простой эфир, например, 2-бром-3-(1-метилэтокси)-2-пропеналь, реагирует с N-(1-иминоалкил)аминоалкиларил соединением, например, этил-N-(1-иминопентил)-4-(аминометил) бензоатом или этил-N-(1-иминопентил)-4-(аминометил) нафтоатом, в присутствии каталитического количества уксусной кислоты в органическом растворителе, например, хлорированных углеводородах, например, хлороформе, дихлорметане или 1,2-дихлорметане, предпочтительно хлороформе. Реакцию проводят при подходящей температуре между около 10°C и около 80°C, предпочтительно между около 25°C и около 65°C.

Исходные N-(1-иминоалкил)аминоалкиларил соединения формулы (II) получают реакцией алкилалкилимидата, $R^2C(=NH)-O-C_1-C_6$ -алкил, например, метилвалеримидата, с аминоалкиларил соединением, например, 4-(аминометил) бензойной кислотой.

Исходные 2-гало-2-пропеналь-3-алкиловые простые эфиры формулы (III) получают галогенированием и удалением защитных групп у бисдиалкилацетата малонового альдегида с последующим O-алкилированием промежуточного 2-галогенмалонового альдегида.

Изобретение иллюстрируется следующим примером. Этот пример не предполагает ограничения изобретения, как определенного выше и заявленного ниже.

Пример 1

Получение 4-[(2-н-бутил-5-формил-1 Н-имидазол-1-ил)метил] бензойной кислоты

i) Получение гидрохлорида метилвалеримидата

В закрепленный реактор объемом 37,85 л, футерованный стеклом, загрузили 7,0 кг (84,6 мо-

ля) валеронитрата и 2,96 кг (92,2 моля, 1,1 экв) метанола. Раствор перемешивали при охлаждении до около 5°C в атмосфере азота. Струю газообразного хлористого водорода из баллона для сжатого газа барботировали в раствор ниже поверхности смеси с такой скоростью, чтобы температура реакции не превышала 15°C. Примерно через 1 час после того, как из баллона для сжатого газа было израсходовано 3,67 кг (101 моля, 1,19 экв) хлористого водорода, добавление прекратили. Перемешивание продолжали в течение дополнительных 18 часов при 0°C. В суспензию добавили трет-бутилметилловый простой эфир (9,7 кг) и перемешивание продолжали в течение 3 часов при 0°C. Суспензию затем центрифугировали в атмосфере азота. После сушки в течение ночи в атмосфере азота и в течение нескольких часов при пониженном давлении при комнатной температуре продукт весил 9,66 кг (выход 76%, некорректированный на чистоту) и имел t пл 91-92°C. Неочищенный продукт был гигроскопичен, его хранили в герметичных склянках в атмосфере азота при -5°C.

ii) Получение N-(1-иминопентил)-4-(аминометил) бензойной кислоты

Трехгорлую круглодонную колбу объемом 22 л, снабженную механической мешалкой, приводимой в движение воздухом, заполнили азотом. В колбу загрузили гидрохлорид метилвалеримидата (2,5 кг, 16 моля) и диметилформамид (9,2 л). Установили термометр и суспензию охладили до 0-15°C охлаждающей баней. В реакционную смесь добавили триэтиламин (2,3 л) с такой скоростью, чтобы внутри температура не превышала 25°C. Охлаждение прекратили и реакционную смесь перемешивали 1 час. Реакционную смесь фильтровали в вакууме, применяя воронку Бюхнера и стеклянную бутылку (20 л). Фильтровальный осадок промыли дополнительным диметилформамидом (1,0 л) и сушили с нагревом на воздухе в течение 15 минут. Объединенный фильтрат сохранили. Другую чистую трехгорлую круглодонную колбу объемом 22 л, снабженную приспособлениями как предыдущая, заполнили азотом. В колбу загрузили указанный выше объединенный фильтрат и затем триэтиламин (1,6 л) и 4-(аминометил) бензойную кислоту (1,7 кг, 11,5 моля). В колбе установили термометр и суспензию нагревали до температуры 65°C при помощи нагревающего устройства и терморегулятора. Нагревание продолжали в течение 20 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали, получая 2,5 кг продукта. Некорректированный выход 92%.

iii) Получение 2-броммалонового альдегида

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 12 л, снабженную приводимой в движение воздухом механической мешалкой с валом, лопастью и соединительным устройством и термометром, загрузили 2,75 л воды и 110 мл 12N соляной кислоты (1,32 моля). В капельную воронку загрузили 2,5 кг бис(диметилацетата) малонового альдегида (15,24 моля), который затем добавили в перемешиваемую водную смесь в виде одной порции. Перемешивание продолжали 30 минут. Образовался прозрачный раствор, который затем охладили до 5°C на бане со льдом и водой. В капельную воронку на 1 л загрузили 790 мл брома (15,34 моля) и

добавили его в реакционную смесь с такой скоростью, чтобы температура не превышала 25°C (приблизительно 30 минут). Охлаждающую баню удалили и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В это время реакционная смесь была бесцветной или слабо желтой. Раствор перенесли в 10 л круглодонную колбу и концентрировали в роторном испарителе с отсасыванием (водяная баня с температурой 40°C) до достижения приблизительно половины первоначального объема. Реакционную суспензию вылили из реакционного испарителя и выдержали при 10°C в течение 18 часов. С применением установленной наверху воронки Бюхнера и стеклянной склянки (20 л) суспензию фильтровали в вакууме. Твердую часть промыли 50%-ным водным метанолом (0,50 л) и сушили 2 часа на воздухе с нагревом. Маточную жидкость перенесли в круглодонную колбу на 10 л и концентрировали приблизительно до половины первоначального объема. Колбу удалили из роторного испарителя и выдерживали при охлаждении (10°C) в течение 18 часов, в результате чего образовалось дополнительное количество продукта (331 г). Объединенный высушенный продукт перенесли в лабораторный стеклянный стакан для хранения без контактирования с металлом и хранили при охлаждении. Этот материал непосредственно применяли для следующей стадии (2,0 кг, выход 86% без коррекции).

iv) Получение 2-бром-3-(1-метилэтоксид)-2-пропеналя

При умеренном перемешивании в реакционную систему объемом 76,7 л загрузили циклогексан (29,12 л), 2-броммалоновый альдегид (2,33 кг), моногидрат *n*-толуолсульфокислоты (43,94 г) и 2-пропанол (4,65 л). Содержимое реактора нагрели для удаления дистиллята при атмосферном давлении (температура рубашки 95°C и температура дистиллята 66,4 °C). Из реактора через башенный холодильник удалили всего 16 л дистиллята. Объем этого дистиллята составляет приблизительно 47% общего объема смеси циклогексан/2-пропанол (33,77 л), которую нужно удалить из реактора. Реакционный раствор охладили почти до комнатной температуры и перенесли в реакционную систему объемом 37,85 л при 40 °C. Дополнительно 6 л дистиллята удалили в вакууме (около 64 мм рт. ст., температура рубашки 62°C и температура реакции 25°C). Подвижное темно-оранжевое масло перенесли из реакционной колбы в колбу роторного испарителя и далее концентрировали в вакууме приблизительно при 30°C при помощи роторного испарителя. Удалили более 0,2 л растворителя. Всего получили 3,072 кг продукта (16 молей, выход 103%). Этот продукт применяли непосредственно на следующей стадии. Этот продукт нестабилен, его нужно хранить в охлажденном состоянии (ниже -5°C, в атмосфере азота). Срок хранения его около 2 недель.

v) Получение 4-[(2-бутил-5-формил-1*H*-имидазол-1-ил)метил]бензойной кислоты

В закрепленный реактор объемом 37,85 л, футерованный стеклом, загрузили в атмосфере азота последовательно тетрагидрофуран (17,96 л), *N*-(1-иминопентил)-4-(аминометил) бензойную кислоту (2,2 кг, 9,4 моля), карбонат калия (1,94 кг)

и воду (2,19 л). Суспензию затем перемешивали. Добавили в виде одной порции 2-бром-3-(1-метилэтоксид)-2-пропеналя (1,99 кг, 10,3 моля) и затем добавили около 0,3 л тетрагидрофурана для споласкивания. Перемешиваемую смесь нагрели до кипения (63°C). Кипячение продолжали в течение 3 часов и добавили в реактор дополнительное количество 2-бром-3-(1-метилэтоксид)-2-пропеналя (0,36 кг, 0,2 моля) с применением 0,1 л тетрагидрофурана для споласкивания. После 4,0 часов кипячения в реактор добавили дополнительное количество 2-бром-3-(1-метилэтоксид)-2-пропеналя (0,18 кг, 0,1 моля), применяя 0,1 л тетрагидрофурана для споласкивания. После 7,0 часов общего времени кипячения реакционную смесь охладили до 25°C и выдерживали в этих условиях в течение ночи при перемешивании. Для растворения присутствующей в реакционной смеси твердой части добавили воду (3,6 л) и раствор перемешивали 15 минут. Раствор перенесли в закрепленный реактор объемом 75,7 л, футерованный стеклом, сполоснув предыдущий реактор 0,36 л воды, которую затем также добавили в реактор объемом 75,7 л. В этот реактор загрузили этилацетат (21,5 л) и суспензию перемешивали 5 минут и затем оставили для остывания. Слой темного водного щелочного продукта перенесли в стеклянную бутылку (20 л), затем добавили в сосуд. В сосуд объемом 75,7 л загрузили воду (2,9 л) и суспензию перемешивали 5 минут и затем оставили для остывания. Нижний водный слой отобрали и добавили в сосуд на 37,85 л, тогда как верхний слой этилацетата отобрали для ликвидации. Щелочной водный раствор (pH 10,05) подкислили 6*N* соляной кислотой (2,51 л) до pH 5,2, затем перенесли в сосуд на 75,7 л. Сосуд на 37,85 л сполоснули хлористым метиленом (26 л) и промывную часть добавили в сосуд на 75,7 л. Содержимое сосуда перемешивали 10 минут и оставили стоять для разделения на слои. Нижний органический слой перенесли в стеклянную бутылку (20 л). В сосуд на 75,7 л загрузили 4,3 л хлористого метилена и перемешивали 5 минут и затем оставили для отстаивания. После разделения фаз нижнюю фазу отобрали в стеклянную бутылку. Процедуру повторили еще раз с 4,3 л хлористого метилена. Объединенный экстракт в хлористом метилене добавили в сосуд на 37,85 л и туда же добавили воду (2,9 л). Суспензию перемешивали 5 минут, затем оставили для отстаивания. Нижний органический слой отобрали и поместили в переносной стеклянный резервуар. При быстром перемешивании добавили 0,67 кг сульфата магния и 0,13 кг активированного угля и суспензию фильтровали в вакууме через воронку Бюхнера, содержащую целит®. В сосуд на 37,85 л загрузили раствор в хлористом метилене и растворитель удаляли в вакууме до остатка около 5 л. В реактор загрузили 2-бутанол (5,17 л) и растворитель удаляли в вакууме до остаточного объема 4-5 л. Добавили этилацетат (13 л) и суспензию перемешивали 16 часов. В это время твердую часть удалили фильтрованием на воронке Бюхнера в вакууме. Отделенную твердую часть промыли смесью 2-бутанол, этилацетат (10/90) и сушили ночь в вакууме. Выход продукта был 1457 г (5,08 моля, чистота 94,0%).

Должно быть понятно, что настоящее изобретение не ограничивается приведенным выше

примером его осуществления, и резервируется
право на приведенный пример и все модификации

в пределах объема следующих пунктов формулы
изобретения

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03
