

[19]中华人民共和国专利局

[11]授权公告号

CN 1023220C



[12] 发明专利说明书

[21] 专利号 ZL 89100379

[51]Int.Cl³

C07D 233 / 92

[45]授权公告日 1993 年 12 月 22 日

[24]颁证日 93.10.17

[21]申请号 89100379.7

[22]申请日 89.1.14

[30]优先权

[32]88.1.15 [33]FR [31]8800417

[73]专利权人 罗纳-普兰克制药公司

地 址 法国安东尼

[72]发明人 马索尼·维维安纳 姆尔赫瑟·米歇尔
布方恩·阿尔伯特

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

代理部

代理人 王 杰

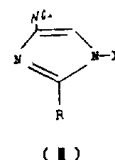
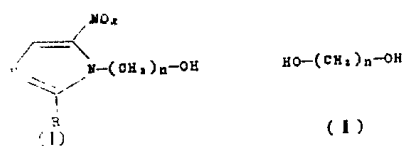
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 1-羟烷基-2-甲基-5-硝基咪唑的制备方法

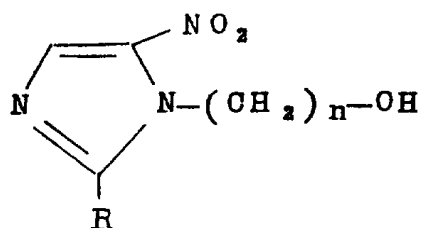
[57]摘要

制备通式 (I) 的 1-羟烷基硝基咪唑的方法是在通式 (II) 的乙二醇亚硫酸酯或二醋酸酯存在下将强酸 (硫酸) 与通式 (III) 的咪唑衍生物反应后将所制得的产物进行水解或醇解, 在式 (I) 和 (III) 中, R 表示氢原子或烷基, 在式 (I) 和 (II) 中, n 等于 2, 在式 (III) 中, X 表示氢原子或可水解或醇解除去的基。



权 利 要 求 书

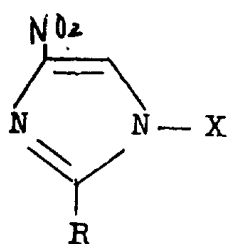
1. 制备下列通式的 1-羟烷基硝基咪唑的方法:



式中 n 等于 2, R 表示氢原子或含 1 至 4 个碳原子的烷基,
其特征在于在硫酸存在下将通式(II)的乙二醇亚硫酸酯或二
醋酸酯



式中 n 等于 2, 与具有下列通式的 4-硝基咪唑衍生物反应:



式中 R 如前所定义, X 代表乙酰氧甲基, 然后在温度 80° 至

140℃下进行水解或醇解得到的缩合产物并分离出 1-羟烷基硝基咪唑。

2. 按照权利要求 1 的方法,其特征在于缩合产物的水解在硫酸存在下进行。

3. 按照权利要求 1 的方法,其特征在于醇解在乙醇存在下加热进行。

4. 按照权利要求 1 的方法,其特征在于所得到的 1-羟烷基硝基咪唑是甲硝唑。

1-羟烷基-2-甲基-5-硝基咪唑

的制备方法

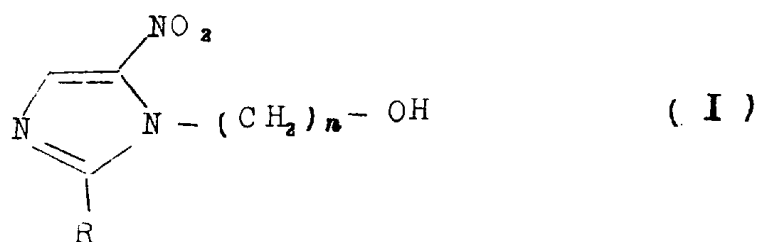
本发明涉及1-羟烷基-5-硝基咪唑的新制备方法。

咪唑衍生物中,1-羟乙基-2-甲基-5-硝基咪唑(或甲硝唑),1-(2-羟基丙基)-2-甲基-5-硝基咪唑(或塞克硝唑)和1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-硝基咪唑(或特硝唑)因其显著的治疗特性而倍受人们的亲睐。

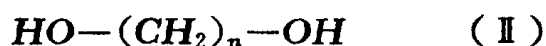
已知可在法国专利 *FR1379915* 所述条件下用过量的环氧乙烷作用于2-甲基-4-(或5-)硝基咪唑而制得甲硝唑。但其收率不够高。

还已知可按美国专利 *US3743653* 所述方法用硫酸亚乙基酯作用于2-(4-氟苯基)-4-(或5-)硝基咪唑而制得2-(4-氟苯基)-1-羟乙基-5-硝基咪唑。但在这种情况下的收率低于10%。

现已发现并因此而成为本发明的目的,式(I)的1-羟烷基硝基咪唑可在式(II)烷二醇亚硫酸酯或二醋酸酯存在下将强酸与式(III)的硝基咪唑反应后酸解或醇解所得缩和产物而高收率地制得,



其中 R 为氢原子或 1—4 碳烷基或 2—4 碳烯基, 烷基和烯基必要时可被一个或多个相同或不同选自苯基, 苯氧基或 5 或 6 圆含氧杂环的基团取代, 或 6—10 碳且必要时可被一个或多个相同或不同选自卤原子和 1—4 碳烷基, 1—4 碳烷氧基, 苯基, 苯氧基或硝基的原子或基团取代的芳基, 或 5—6 碳环烷基, 苯基, 苯氧基或杂环必要时也可被一个或多个相同或不同选自卤原子和 1—4 碳烷基, 1—4 碳烷氧基, 苯基, 苯氧基或硝基的原子或基团取代, n 为 2 或 3 且亚烷基链中碳原子之一可被甲基取代,



其中 n 为 2 或 3 且亚烷基链中碳原子之一可被甲基取代,



其中 R 定义同前且 X 为氢原子或可水解或醇解去除的基团, 如羟甲基, 烷氧甲基, 酰氧甲基, 烷基或直链或支链酰基含 1—4 碳, 或烯丙

族烯基,如烯丙基,或芳甲基,如苯甲基。

更具体地讲,本发明涉及 1-羟乙基-2-甲基-5-硝基咪唑, 1-(2-羟基丙基)-2-甲基-5-硝基咪唑的制备方法。

一般来说,强酸选自硫酸、甲磺酸或对甲苯磺酸。

一般来说,在温度 80℃至 140℃下,按所使用的式(Ⅲ)的每 1 摩尔咪唑衍生物使用 1 摩尔酸和 1 摩尔酯进行缩合反应。

此外,当使用通式(Ⅱ)的烷二醇二醋酸酯时,使用脱水的酸,如使用醋酸酐并蒸馏生成醋酸是特别有利的。

沉淀出的缩合产物可溶于:

强无机酸,如硫酸或盐酸水溶液中,

醇,如甲醇或乙醇中。

当缩合产物溶于酸化水时,可在反应混合物碱化至近于 10 的 PH 后按常规技术萃取出 1-羟烷基硝基咪唑。

当缩合产物溶于醇时,可在不进行反应混合物预处理的情况下按常规技术分出 1-羟烷基硝基咪唑。

本方法实施过程中,不必分出中间缩合产物,水解或醇解即可在同一容器中进行。

式(Ⅲ)中 X 为羟甲基,甲氧甲基或烷氧甲基或酰氧甲基的硝基咪唑衍生物可在英国专利 GB1026631 所述条件下制得。

以下非限制性实例详述本发明如何实施。

实例 1

在装配有搅拌器的园底烧瓶中,加入 0.9 克亚硫酸亚乙基酯(0.0083mol)、0.2 克 1—乙酰氧甲基—2—甲基—4—硝基咪唑 (0.001mol) 和 $60\mu\text{l}$ 浓硫酸($d=1.83$)(0.001mol),该反应混合物在 120°C 加热 4 小时。补充 2cm^3 水中有 $60\mu\text{l}$ 硫酸的溶液,然后在 90°C 加热所得的溶液达 8 小时,进行水解。

反应混合物稀释之后,利用具有外部定标的高效液相色谱分析法(CLHP),对 60mg 甲硝唑作定量分析。

1—乙酰氧甲基—2—甲基—4—硝基咪唑的转化率是 74%。

甲硝唑的产率,相对于使用的 1—乙酰氧甲基—2—甲基—4—硝基咪唑为 35%,相对于转化的 1—乙酰氧甲基—2—甲基—4—硝基咪唑则为 47%。

实例 2

在装配有搅拌器的园底烧瓶中,加入 0.46 克 1—乙酰氧甲基—2—甲基—4—硝基咪唑 (0.023mol)、 0.25cm^3 乙二醇二醋酸酯和 0.30cm^3 浓硫酸($d=1.83$)(0.0028mol)。该反应混合物在 140°C 加热 2 小时。补充 2.5cm^3 水中有 0.13cm^3 硫酸的溶液,然后在 80°C 加热所制得的溶液达 4 小时,进行水解。

稀释后,利用具有外部定标的 CLHP 对反应混合物中 0.21 克甲硝唑进行定量分析。

1—乙酰氧甲基—2—甲基—4—硝基咪唑的转化率是 92%。

甲硝唑的产率,相对于使用的 1—乙酰氧甲基—2—甲基—4—

硝基咪唑为 55%，相对于转化的 1—乙酰氧甲基—2—甲基—4—硝基咪唑则为 60%。

实例 3

在装配有搅拌器的园底烧瓶中，加入 0.334 克 2—甲基—4—硝基（或 5—硝基）咪唑（0.0026mol），2.5cm³ 乙二醇二醋酸酯和 0.15cm³ 浓硫酸（ $d=1.83$ ）（0.0028mol），该反应混合物在 140℃ 加热 3 小时。补充 2.5cm³ 水中有 0.15cm³ 硫酸的溶液，然后在 80℃ 加热所制得的溶液达 4 小时，进行水解。

稀释后，采用具有外部定标的 CLHP 将反应混合物中 185mg 的甲硝唑进行定量分析。

2—甲基—4—硝基（或 5—硝基）咪唑的转化率是 61%。

甲硝唑的产率，相对于使用的 2—甲基—4—硝基（或 5—硝基）咪唑为 41%，相对于转化的 2—甲基—4—硝基（或 5—硝基）咪唑则为 68%。

实例 4

在其接受器浸在丙酮—干冰浴中的蒸馏器中，加入 4.38 克乙二醇二醋酸酯（0.03mol），2 克 1—乙酰氧甲基—2—甲基—4—硝基咪唑（0.02mol），1.56 克浓硫酸（ $d=1.83$ ）（0.016mol）和 0.45cm³ 旨在除去硫酸中存在的水的醋酸酐。让该蒸馏器中的压力达到 150mmHg（20kPa），然后在 95℃ 加热其反应混合物达 8 小时，加热蒸馏出 0.94 克醋酸。使蒸馏器恢复到大气压，并在反应物冷却后，

在沸腾器中补充 15cm^3 乙醇。用一冷却器取代蒸馏器将加乙醇后所得到的溶液加热回流 4 小时。

冷却后,采用具有外部定标的 *CLHP* 将反应混合物中的 1 克甲硝唑进行定量分析。

1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑的转化率是 71%。

甲硝唑的产率,相对于使用的 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑是 59%,相对于转化的 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑则是 83%。

实例 5

在装配有搅拌器的园底烧瓶中,加入 12 克 1-乙酰氧甲基-4-硝基咪唑 (0.06mol)、26 克乙二醇二醋酸酯 (0.18mol) 和 9.4 克浓硫酸 (0.09mol),该混合物在 150mmHg (20kPa) 压力下加热 6 小时。加热蒸馏出醋酸和乙二醇二醋酸酯的混合物。补充 30cm^3 水,然后加热回流 4 小时。

在稀释后,采用具有外部定标的高效液相色谱分析法 (*CLHP*) 进行的定量分析表明:

1-乙酰氧甲基-4-硝基咪唑的转化率为 87.8%,

相对于已转化的乙酰氧甲基-4-硝基咪唑,1-羟乙基-5-硝基咪唑的产率为 85%。