

[19]中华人民共和国专利局

[11]授权公告号



[12] 发明专利说明书

CN 1023318C

[21] 专利号 ZL 89100185

[51]Int.Cl⁵

C07D 233 / 92

[45]授权公告日 1993年12月29日

[24]颁证日 93.10.17

[21]申请号 89100185.9

[22]申请日 89.1.13

[30]优先权

[32]88.1.15 [33]FR [31]8800415

[73]专利权人 罗纳-布朗克制药公司

地 址 法国安东尼

[72]发明人 维维阿耐·马松尼奥

米切尔·姆尔豪瑟

阿尔布特·布放

伯纳代特·曼达得·沙辛

[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 吴大建

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 1-羟烷基-5-硝基咪唑的制备方法

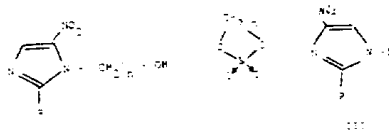
[57]摘要

式(I)的1-羟烷基硝基咪唑制备方法是
将式(II)的硫酸亚烷基酯作用于式(III)的咪唑衍
生物,然后水解或醇解所得产物。

式(I)和(II)中, n 为 2 或 3。

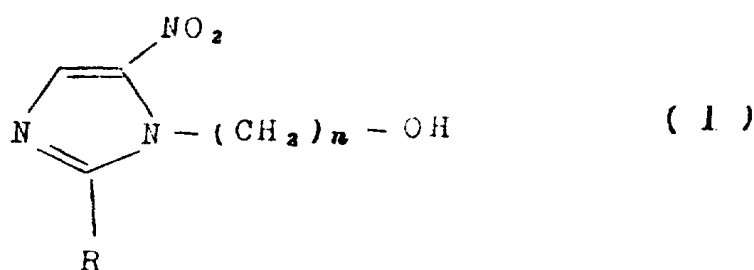
式(I)和(III)中, R 为氢原子或 1-4 碳烷
基。

式(III)中, X 为氢原子或可水解或醇解去除
的基团。



权 利 要 求 书

1. 式(I)的1-羟烷基硝基咪唑的制备方法,其特征是在有机溶剂存在下并于60—120℃用式(II)的硫酸亚烷基酯作用于式(III)的硝基咪唑,然后水解或醇解所得产物并分出1-羟烷基硝基咪唑



其中R为氢原子或1—4碳烷基,n为2或3,



其中n为2或3,



其中 R 定义同前且 X 为乙酰氧甲基

2. 权利要求 1 的方法,其特征是溶剂为二乙酸乙二醇酯,甲基异丁基酮,氯仿,二甲苯和乙腈。

3. 权利要求 1 的方法,其特征是缩合产物的水解在硫酸存在下进行。

4. 权利要求 1 的方法,其特征是醇解在乙醇存在下加热进行。

5. 权利要求 1 的方法,其特征是所得 1-羟烷基硝基咪唑为甲硝唑或塞克硝唑。

说 明 书

1-羟烷基-5-硝基咪唑的制备方法

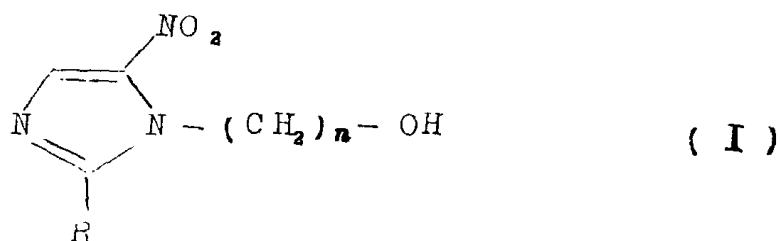
本发明涉及1-羟烷基-5-硝基咪唑的新制备方法。

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FR 1 3 7 9 9 1 5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US 3 7 4 3 6 5 3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-羟烷基硝基咪唑可用式(II)的硫酸亚烷基酯作用于式(III)的硝基咪唑，然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，1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-硝基咪唑和 1-羟乙基-5-硝基咪唑的制

备方法。

一般来说，式(II)的硫酸亚烷基酯与式(III)的咪唑衍生物的缩合可在必要时存在有机溶剂情况下于60~120℃进行，有机溶剂选自酯如乙酸甲酯，乙酸乙酯或二乙酸乙二醇酯，酮如甲基异丙基酮，醚如甲基叔丁基醚，必要时可卤代的脂族或芳族烃如苯，甲苯，二甲苯，氯仿，二氯甲烷或氯苯，或腈如乙腈。

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(II)的硫酸亚烷基酯，更具体说是硫酸亚乙酯可在德国专利DE 1029382所述条件下制得。

式(III)的硝基咪唑衍生物可在英国专利GB 1026631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 I

在装有搅拌器的烧瓶中引入2g(0.01mol)1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑，2.6g(0.02mol)硫酸

亚乙酯和 5 cm^3 二乙酸乙二醇酯，然后于 80 °C 加热 4 小时。滤出白色沉淀并用 5 cm^3 乙酸甲酯洗 2 次。干燥后得 3.4 g 白色固体。

滤液高效液相色谱 (CLHP) 分析表明：

其中含 98.6 mg 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑。
1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑转化率为 95%，

咪唑衍生物的混合物由 98.5% 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑和 0.5% 2-甲基-4-(或 5-)硝基咪唑组成。

将 1.705 g 预先得到的白色固体加入 1 cm^3 浓硫酸的 5 cm^3 水溶液中。所得溶液于 80 °C 加热 10 分钟后加苏打碱化至 $\text{PH}=10$ 。滤除形成的沉淀后进行干燥。从而得到 0.685 g 含 95% 甲硝唑的产物 (由 CLHP 用内校准计量)。

分出的甲硝唑收率以加入的 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为 76.1%。

滤液分析表明其中含 69.6 mg 甲硝唑和 11.3 mg 2-甲基-4-(或 5-)硝基咪唑。甲硝唑总收率以加入的 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为 84.2% 并且以转化的 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为 89%。

实例 2

操作同实例 1，但用 2 g 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑 (0.01 mol) 和 1.3 g 硫酸亚乙酯 (0.01 mol)。于 80 °C 加热 4 小时后，滤出所得沉淀后进行干燥。从而得到 2.85 g 白色产物。

滤液碱化至 $\text{PH}=10$ 后进行 CLHP 分析表明其中含 315 mg

2-甲基-4-(或5-)硝基咪唑。1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑的转化率为75%。

溶液中存在的咪唑衍生物的混合物由96%2-甲基-4-(或5-)硝基咪唑和1.5%甲硝唑组成(由CLHP用内标定计量)。

将0.57g预先得到的白色产物加入5cm³乙醇中。所得混合物在乙醇回流情况下加热4小时直至得到均匀溶液。

反应混合物稀释后得201mg甲硝唑。

所得甲硝唑收率以加入的1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为59%并且以转化的1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为81%。

溶液中存在的咪唑衍生物由94.8%甲硝唑和4.1%2-甲基-4-(或5-)硝基咪唑组成。

实例3

将0.57g实例2所得白色产物加入0.2cm³浓硫酸的2cm³水溶液中。所得溶液于80℃加热1.5小时后加苏打碱化至PH=10。

该溶液中以CLHP计量甲硝唑为260mg。

所得甲硝唑收率以加入的1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为71.6%并且以转化的1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为95%。

溶液中存在的咪唑衍生物混合物由92.8%的甲硝唑和2.5%2-甲基-4-(或5-)硝基咪唑组成。

实例 4

操作同实例 2，只是于 3 cm^3 氯仿中采用 0.603 g (0.003 $\text{m} \cdot \text{l}$) 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑和 0.372 g (0.003 $\text{m} \cdot \text{l}$) 硫酸亚乙酯的 3 cm^3 氯仿溶液。于氯仿沸点下加热 5 小时。滤出出现的沉淀并用氯仿洗涤。干燥后得 0.56 g 白色固体。

滤液中以 C L H P 用外校准计量为 270 $\text{m} \cdot \text{g}$ 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑和 7.35 $\text{m} \cdot \text{g}$ 2-甲基-4-(或 5-)硝基咪唑。

滤液中存在的咪唑衍生物混合物由 94.6% 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑和 3.4% 2-甲基-4-(或 5-)硝基咪唑组成。

将预先得到的白色固体 (0.56 g) 加到 6 cm^3 乙醇中。混合物于乙醇回流温度下加热 4 小时。反应混合物稀释后以 C L H P 计量为 193 $\text{m} \cdot \text{g}$ 甲硝唑。和 16.5 $\text{m} \cdot \text{g}$ 2-甲基-4-(或 5-)硝基咪唑。

所得甲硝唑收率以加入的 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为 38% 并且以转化的 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为 76%。

1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑的转化率为 49%。

该溶液中存在的咪唑衍生物混合物由 89.1% 甲硝唑和 9.6% 2-甲基-4-(或 5-)硝基咪唑组成。

实例 5

操作同实例2，但于2 cm^3 二甲苯中使用0.208 g (0.001 mol) 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑和0.156 g (0.0012 mol) 硫酸亚乙酯。于80°C加热4小时。加入3 cm^3 乙醇后回流加热3小时。所得溶液中以C L H P计量为103 mg 甲硝唑和44 mg 2-甲基-4-(或5-)硝基咪唑。

该溶液中咪唑衍生物混合物由65.2%甲硝唑和33.5% 2-甲基-4-(或5-)硝基咪唑组成。

1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑的转化率为67%。

所得甲硝唑收率以加入的1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为58%并且以转化的1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为87%。

实例6

操作同实例5，只是采用甲基异丁基酮(2 cm^3)作溶剂。于80°C加热4小时后，出现胶状沉淀。加入3 cm^3 乙醇并回流加热4小时。

所得溶液中计量为46.8 mg 甲硝唑和94.9 mg 2-甲基-4-(或5-)硝基咪唑。

1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑的转化率为28%。

所得甲硝唑收率以加入的1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为26%并且以转化的1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为93.5%。

实例7

操作同实例5，但采用乙腈(2 cm^3)作溶剂。于80°C加热4

小时。出现白色沉淀。加 3 cm^3 乙醇后回流加热 4 小时。

溶液中计量为 57.8 mg 甲硝唑， 30.2 mg 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑和 58.3 mg 2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑。

1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑的转化率为 41%。

所得甲硝唑收率以加入的 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为 32.5% 并且以转化的 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为 79%。

实例 8

在装有搅拌器的烧瓶中，引入 0.573 g (0.00288 mol) 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑和 0.4 g (0.00322 mol) 硫酸亚乙酯。反应混合物于 90°C 加热 1 小时。加 5 cm^3 乙醇后回流加热 4 小时。

稀释后所得溶液中计算为 393 mg 甲硝唑和 23.7 mg 2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑。

该溶液中咪唑衍生物混合物由 6.9% 2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑和 91% 甲硝唑组成。

1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑的转化率为 93.5%。

所得甲硝唑收率以加入的 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为 80% 并且以转化的 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为 85.3%。

实例 9

在装有搅拌器的烧瓶中，引入130 mg 2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑(0.001 mol)，130 mg 硫酸亚乙酯(0.001 mol)和0.53 cm³ 二乙酸乙二醇酯。于120℃加热1小时。形成沉淀。加入30 ml 硫酸($d=1.83$)后于120℃将反应混合物加热4小时。冷却后，加入0.2 cm³ 浓硫酸的1 cm³ 水溶液。该溶液于80℃加热1.5小时。

冷却后，将反应混合物稀释。CLHP计量为70 mg 甲硝唑和29 mg 2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑。

2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑的转化率为77%。

所得甲硝唑收率以加入的2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑为41%并且以转化的2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑为53.2%。

实例 10

在装有搅拌器的烧瓶中，引入131 mg 2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑(0.001 mol)，130 mg 硫酸亚乙酯(0.001 mol)和2 cm³ 二甲苯。于80℃加热4小时。加入5 cm³ 乙醇后回流加热4小时。

所得溶液中以CLHP计量为25 mg 甲硝唑和100 mg 2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑。

2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑转化率为23%。

所得甲硝唑收率以加入的2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑计为14%并且以转化的2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑计为60

%。

实例 1 1

在装有搅拌器的烧瓶中，引入 130 mg 2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑 (0.001 mol) 和 130 mg 硫酸亚乙酯 (0.001 mol)。反应混合物于 90 °C 加热 4 小时。加入 5 cm³ 乙醇后回流加热 4 小时。

反应混合物稀释后，以 CLHP 计量为 42.4 mg 甲硝唑和 76.2 mg 2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑。

2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑转化率为 42%。

所得甲硝唑收率以加入的 2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑计为 24% 并且以转化的 2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑计为 58%。

实例 1 2

在装搅拌器的烧瓶中，引入 12 g (0.06 mol) 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑，10 g (0.072 mol) 硫酸亚丙酯和 40 cm³ 二甲苯。

反应混合物于 110 °C 加热 5 小时。从结束加热时起出现胶状沉淀。加入 20 cm³ 水和 1.5 cm³ 浓硫酸 (0.028 mol) 并回流加热 4 小时。

混合物冷却至 20 °C。分出的二甲苯相用 90 cm³ 水萃取。在组合起来的水相中，以 CLHP 计量为 4.32 g 塞克硝唑，0.33 g 1-(1-羟基-2-甲基)乙基-2-甲基-5-硝基咪唑和 3.1 g 2-甲基-4-(或5-)-硝基咪唑。

1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑转化率为 59%。

所得塞克硝唑收率以加入的 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪

唑计为 39% 并且以转化的 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为 64%。

实例 13

在装有搅拌器的烧瓶中，引入 4.65 g (0.025 mol) 1-乙酰氧甲基-4-硝基咪唑，4.16 g (0.0325 mol) 硫酸亚乙酯和 30 cm³ 二甲苯。混合物于 80 °C 加热 6 小时。加入 30 cm³ 水和 2 cm³ 浓硫酸。两相反应混合物回流加热 4 小时。

水相以 C L H P 外校准计量表明：

1-乙酰氧甲基-4-硝基咪唑的转化率为 86%。

1-羟乙基-5-硝基咪唑收率以转化的 1-乙酰氧甲基-4-硝基咪唑计为 73.7%。

实例 14

在装有搅拌器的烧瓶中，引入 2 g (0.01 mol) 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑，1.8 g (0.013 mol) 硫酸亚丙酯 10 g 二甲苯。混合物于 100 °C 加热 6 小时，加入 10 cm³ 水和 1 cm³ 浓硫酸。反应混合物回流加热 3 小时。

水相以 C L H P 外校准计量表明：

1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑的转化率为 43%。

1-(3-羟基丙基)-2-甲基-5-硝基咪唑收率以转化的 1-乙酰氧甲基-2-甲基-4-硝基咪唑计为 95%。