

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D233/64

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95193895.9

[45] 授权公告日 2001 年 6 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1067059C

[22] 申请日 1995.5.4 [24] 颁证日 2001.2.24

[21] 申请号 95193895.9

[30] 优先权

[32] 1994.5.20 [33] US [31] 08/246,431

[86] 国际申请 PCT/US95/05664 1995.5.4

[87] 国际公布 WO95/32189 英 1995.11.30

[85] 进入国家阶段日期 1996.12.30

[73] 专利权人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 R·E·达格尔

审查员 耿文军

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

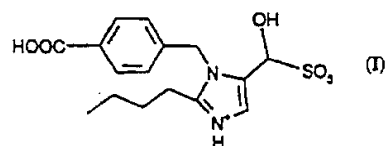
代理人 关立新 王景朝

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用于制备一种药物活性化合物的中间体

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物及其水合物、溶剂化物和其盐。



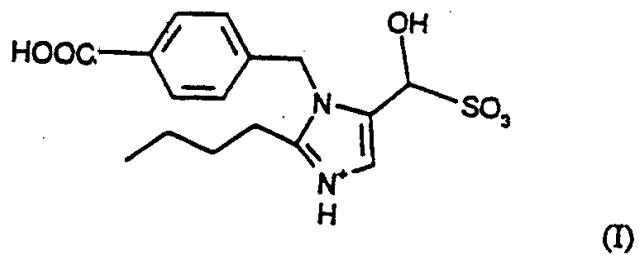
ISSN 1008-4274

00.09.25

权利要求书

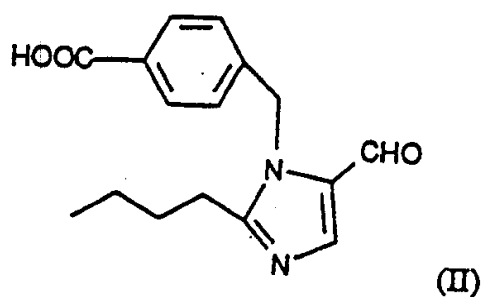
1、式(I)的化合物:

5



10

2、如权利要求 1 定义的式(I)的化合物.
的制备方法, 该方法包括使式(II)的化合物与亚硫酸氢钠反应:



说明书

用于制备一种药物活性化合物的中间体

发明领域

- 5 本发明涉及可用于制备血管紧张肽 II(AII)受体拮抗剂的关键中间体的亚硫酸氢盐加成化合物。

发明背景

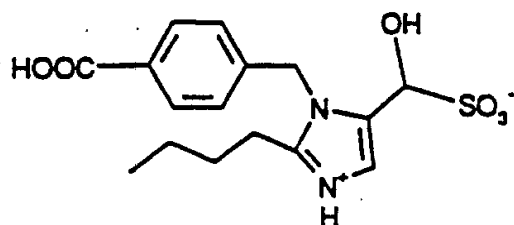
- 公开于 1994 年 3 月 31 日的 PCT 申请 WO 94/06776 叙述了一种制备 1 - 烷芳基 - 2 - 烷基 - 5 - 甲酰咪唑的方法, 包括使 2 - 卤代 - 2 - 丙烯醛 - 3 - 烷基醚, 如 2 - 溴 - 3 - (1 - 甲基乙氧基) - 2 - 丙烯醛, 与 N - (1 - 亚氨基烷基)氨基烷芳基化合物, 如 N - (1 - 亚氨基戊基) - 4 - (氯甲基)苯甲酸反应。尤其该 PCT 申请具体描述 4 - [(2 - 正丁基 - 5 - 甲酰基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基)甲基]苯甲酸的制备, 它是制备(E) - 3 - [2 - 正丁基 - 1 - {(4 - 羧基苯基)甲基 - 1H - 咪唑 - 5 - 基] - 2 - (2 - 噻吩基)甲基 - 2 - 丙烯酸, 一种高效 AII 受体拮抗剂 (Weinstock 等, 药物化学杂志(J. Med. Chem.), 第 34 卷, 1514 - 1517 页(1991 年)的关键中间体。虽然在该 PCT 申请 WO 94/06776 叙述的方法以高产率和高纯度生产该关键中间体, 但分离所述中间体过程包括由多次萃取组成的冗长步骤、用蒙脱土 K - 10 粘土淤浆, 和蒸馏/结晶步骤。因此, 需要有其他方法分离 4 - [(2 - 正丁基 - 5 - 甲酰基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基)甲基]苯甲酸, 尤其是在工业规模制备这一中间体用于合成(E) - 3 - [2 - 正丁基 - 1 - {(4 - 羧基苯基)甲基 - 1H - 咪唑 - 5 - 基] - 2 - (2 - 噻吩基)甲基 - 2 - 丙烯酸时更是如此。

- 现已发现通过将该中间体转化为其亚硫酸氢盐加成化合物, 重结晶该加成化合物及将所述加成化合物再转化为 4 - [(2 - 正丁基 - 5 - 甲酰基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基)甲基]苯甲酸, 可以获得精制的 4 - [(2 - 正丁基 - 5 - 甲酰基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基)甲基]苯甲酸。该亚硫酸氢盐加成化合物本身也可以直接用于(E) - 3 - [2 - 正丁基 - 1 - {(4 - 羧基苯基)甲基 - 1H - 咪唑 - 5 - 基] - 2 - (2 - 噻吩基)甲基 - 2 - 丙烯酸乙酯的制备, 它是(E) - 3 - [2 - 正丁基 - 1 - {(4 - 羧基苯基)甲基 - 1H - 咪唑 - 5 - 基] - 2 - (2 - 噻吩基)甲基 - 2 - 丙烯酸的直接母体。利用 4 - [(2 - 正丁基 - 5 - 甲酰基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基)甲基]苯甲酸的亚

硫酸盐加成化合物达到的后处理容易和分离过程高效化从商业观点考虑是极为有利的。

本发明概述

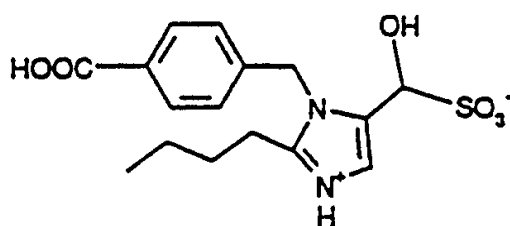
本发明提供了式(I)化合物及水合物、溶剂化物和其盐。



(I)

本发明详述

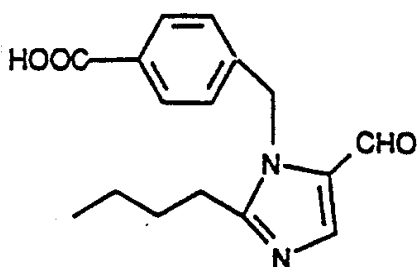
本发明涉及式(I)的化合物及水合物、溶剂化物和其盐。



(I)

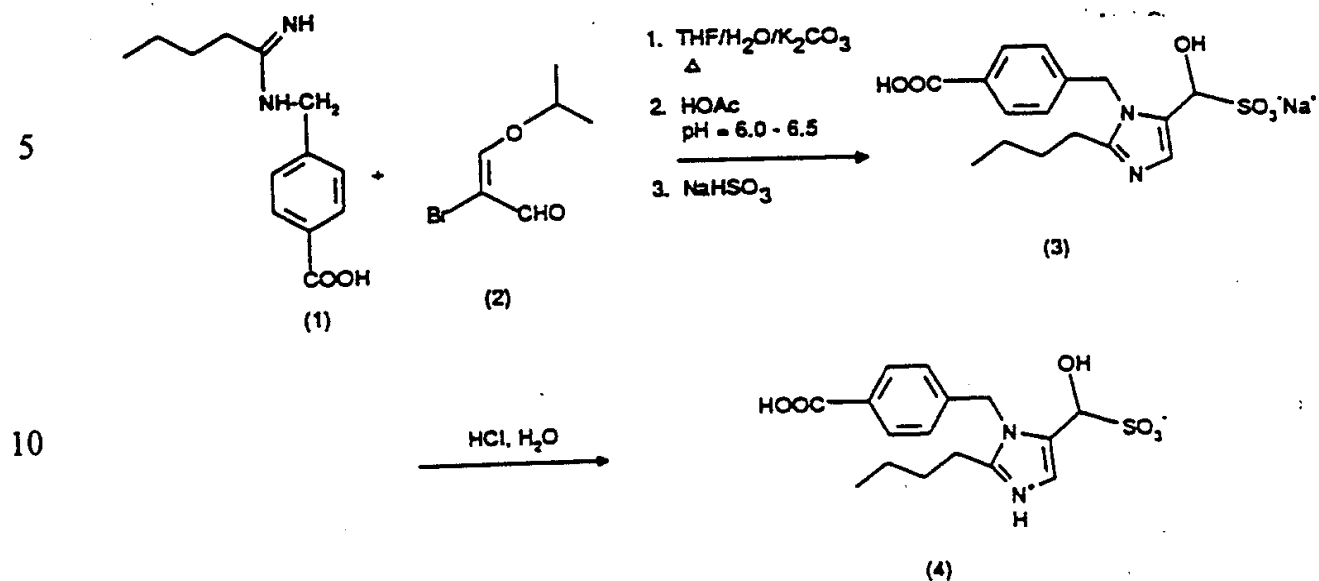
本发明的具体化合物是 4 - [(2 - 正丁基 - 5 - 甲酰基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基)甲基]苯甲酸的亚硫酸氢盐加成化合物及水合物、溶剂化物和其盐。

通常该式(I)的化合物由式(II)的化合物与亚硫酸氢钠反应制备:



具体地说, 该式(I)的化合物由在方案 I 中描述的方法制备。

方案 I



根据方案 I，在碱，例如，碳酸钾存在时，将 N - (1 - 亚氨基戊基) - 4 - (氨基甲基)苯甲酸(方案 I 中的式(I)化合物)与 2 - 溴 - 3 - (1 - 甲基乙氧基) - 2 - 丙烯醛(方案 I 中的式(2)化合物)反应，生成 4 - [2 - 正丁基 - 5 - 甲酰基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基]甲基]苯甲酸。(见 PCT 申请 WO 94/06776)。生成的 5 - 甲酰基咪唑化合物(式(II)化合物)不经分离，然后与亚硫酸氢钠反应，生成该亚硫酸氢盐加成化合物(方案 I 中式(3))中间体钠盐。用盐酸水溶液(pH 1.0 - 1.5)处理式(3)化合物导致形成方案 I 中式(4)的化合物，也即式(I)化合物。4 - [(2 - 正丁基 - 5 - 甲酰基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基)甲基]苯甲酸然后也可以通过在氮气氛中使方案(I)中式(4)化合物与水、醋酸和盐酸的混合物反应而再生。

式(I)的化合物可以以水合的或溶剂化的形式存在。任何和所有这类水合物和溶剂化物都包括在本发明范围内。

从无机碱，包括碱金属和碱土金属碱，如，锂、钠和钾的氢氧化物、碳酸氢盐和碳酸盐和有机碱，如三乙胺、丁胺、哌嗪，胆碱和二乙醇胺用已知方法可制备式(I)化合物的盐类，如方案(I)中式(3)的化合物。

在合成有效的血管紧张肽 II 受体拮抗剂的过程中，使用本发明的化合物提供了分离和提纯关键中间体的新方法。这种通过形成 4 - [(2 - 正丁基 - 5 - 甲酰基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基)甲基]苯甲酸的亚硫酸氢盐加成化合物的分离/纯化方法便于以简化的方式来生产该关键中间体，

这种方法特别适用于在工业规模制备该中间体过程。

通过下面实施例说明本发明，该实施例无意限制本发明以上说明和以下要求保护的范围。

实施例 1

5 4 - [(2 - 丁基 - 5 - 甲酰基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基)甲基]苯甲酸亚硫酸氢盐加成化合物的合成

在氮气氛中将 N - (1 - 亚氨基戊基) - 4 - (氨基甲基)苯甲酸 (80mMol, 19.13g, 80%)、2 - 溴 - 3 - (1 - 甲基乙氧基) - 2 - 丙烯醛 (88m Mol, 18.9g, 90%)、碳酸钾(104m Mol, 14.42g), 四氢呋喃(90ml) 10 和水(10ml)混合, 剧烈搅拌、回流。回流 3 小时后, 再加入 2 - 溴 - 3 - (1 - 甲基乙氧基) - 2 - 丙烯醛(12m Mol, 2.6g, 90%)和碳酸钾(15m Mol, 2.1g)。回流 4.5 小时后, 再加入 2 - 溴 - 3 - (1 - 甲基乙氧基) - 2 - 丙烯醛(6.0m Mol, 1.3g, 90%)和碳酸钾(7.5m Mol, 1.05g)。回流 6 - 7 15 小时后, 反应冷却至环境温度。该混合物用水(25ml)稀释, 用冰醋酸调节 pH 值至 6.0 - 6.5(需要的话)。用叔 - 丁基甲基醚(90ml)稀释该中和的反应体系。亚硫酸氢钠(20g)和氯化钠(16g)加入到充分搅拌的混合物中。该混合物被冷却到 0 - 5 °C, 搅拌 2 小时, 该亚硫酸氢盐加成化合物(方案 I 中式(3)的化合物)的中间体钠盐经过真空过滤分离。将该中间体盐溶解在水(275ml)中, 该生成的溶液用盐酸酸化至 pH1.0 - 1.5。形 20 成的混合物被冷却至 3 - 7 °C 2 - 3 小时, 所需的亚硫酸氢盐加成化合物(方案 I 中式(4)化合物)经真空过滤分离成白色、亲水(water-wet)固体, 粗产率 70 %。在 90 °C 用冰醋酸(40ml)重结晶该湿固体制得真空干燥后为白色固体的标题化合物(29.5g), 产率 60 %。

IR(FT, KBr): 3600 - 3100, N - H 和 O - H(羟基)伸缩; 3300 25 - 2800, O-H(酸)伸缩; 3100 - 2800, - C - H 和 = C-H 伸缩; 2800 - 2400, NH⁺ 伸缩; 1708, C=O(羧酸)伸缩; 1614, C=N 和 C=C 伸缩; 1250 - 1160, C-O 和 O-H(羟基)伸缩, C-O(酸)伸缩, 和 SO₂ 伸缩, 1040 和 1014, C-O 和 O-H(羟基)伸缩和 SO₃ 振动(cm⁻¹)。

应该理解本发明不限于上述实施方案, 并保留对所述实施方案及所 30 有在下面的权利要求书范围内的修改的权利。