(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 279 093**

(51) Int. Cl.:
C07D 233/64 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **03703511 .0**
(86) Fecha de presentación : **06.02.2003**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1472232**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2004**

(54) Título: **Procedimiento para preparar derivados imidazólicos y sus sales.**

(30) Prioridad: **08.02.2002 KR 10-2002-0007231**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

(73) Titular/es: **Yuhan Corporation**
49-6, Taebang-dong
Tongjak-gu, Seoul 150-020, KR

(72) Inventor/es: **Chae, Jeong-Seok;**
Lee, Tai-Au;
Park, Sang-Seon;
Lee, Doo-Byung y
Maeng, Beom-Joo

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar derivados imidazólicos y sus sales.

Campo técnico

La presente invención se refiere un procedimiento para preparar un derivado de imidazol o su sal, que es útil como producto intermedio para la preparación de un agente antiviral, antifúngico, o anticanceroso.

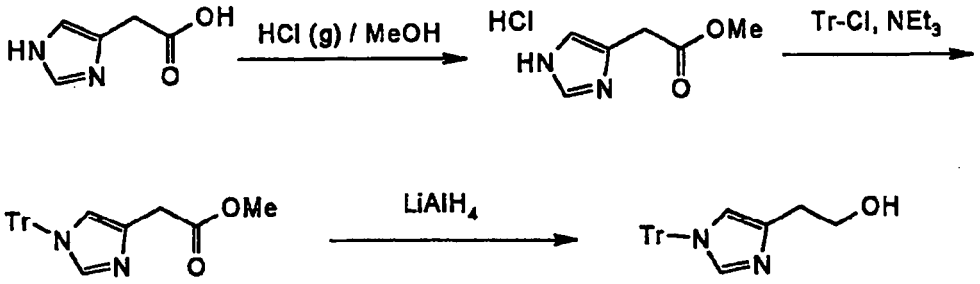
Técnica antecedente

Un derivado de imidazol, más específicamente un derivado de 4(5)-hidroxialquilimidazol, o su sal, es útil como producto intermedio para la preparación de un agente antiviral, antifúngico, o anticanceroso (véanse los documentos, WO 99/28314, WO 99/27928, WO 00/23438 y WO 00/53596). Por ejemplo, 4-(3-hidroxipropil)imidazol es un producto intermedio útil para la preparación de agentes anticancerosos (documento WO 01/09128).

Se pueden preparar derivados de imidazol o sales de los mismos por diversos procedimientos, por ejemplo, según se describe en el documento WO 97/18813; Holger Stark, y col., *J. Med. Chem*., 1996, 39, 1220; G. A. A. Kivits, y col., *Heterocyclic chem*., 1975, 12, 577; Jurg R. Pfister y col., *J. Heterocyclic Chem*., 1981, 831; Arch. Pharm., 1974, 517; y S. W. Fox y col., *J. Am. Chem. Soc*., 1945, 496.

El procedimiento que se describe en el documento WO 97/18813 se puede resumir según se ilustra en el siguiente Esquema de Reacción 1:

Esquema de Reacción 1



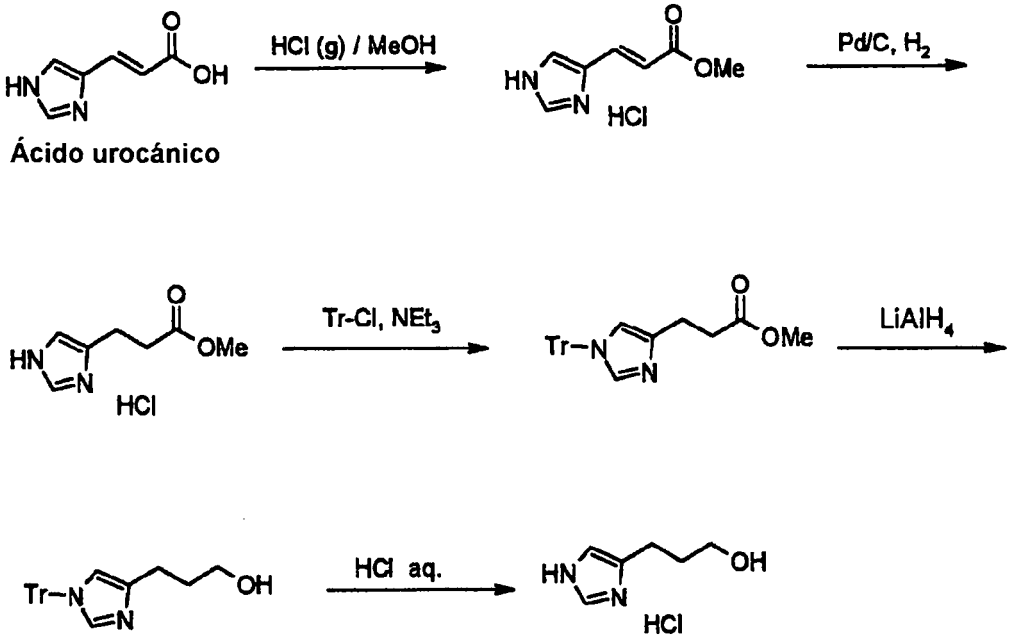
En el anterior Esquema de Reacción 1, Tr es un grupo trifenilmetilo.

En el procedimiento según el Esquema de Reacción 1, el material de partida es relativamente caro y el agente reductor, hidruro de litio aluminio ($LiAlH_4$), necesita ser manejado en condiciones anhidras. Por consiguiente, el procedimiento en conformidad con el Esquema de Reacción 1 tiene dificultades para ser aplicado en una producción masiva a escala industrial.

El procedimiento descrito por Holger Stark, y col., *J. Med. Chem*., 1996, 39, 1220 se puede resumir según se ilustra en el siguiente Esquema de Reacción 2:

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema de Reacción 2

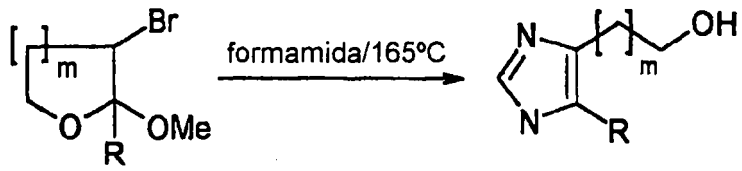


En el anterior Esquema de Reacción 2, Tr es un grupo trifenilmetilo.

El procedimiento anterior emplea ácido urocánico como material de partida, que es un reactivo muy caro, e hidruro de litio aluminio ($LiAlH_4$) como agente reductor, que es desfavorable para producción masiva a escala industrial. Adicionalmente, en el procedimiento hay implicadas varias reacciones complicadas. Por consiguiente, el procedimiento en conformidad con el Esquema de Reacción 2 también tiene dificultades para ser aplicado en una producción masiva a escala industrial.

Los procedimientos descritos por G. A. A. Kivits, y col., *Heterocyclic chem.*, 1975, 12, 577 y Jurg R. Pfister y col., *J. Heterocyclic Chem.*, 1981, 831 se pueden resumir según se ilustra en el siguiente Esquema de Reacción 3:

Esquema de Reacción 3

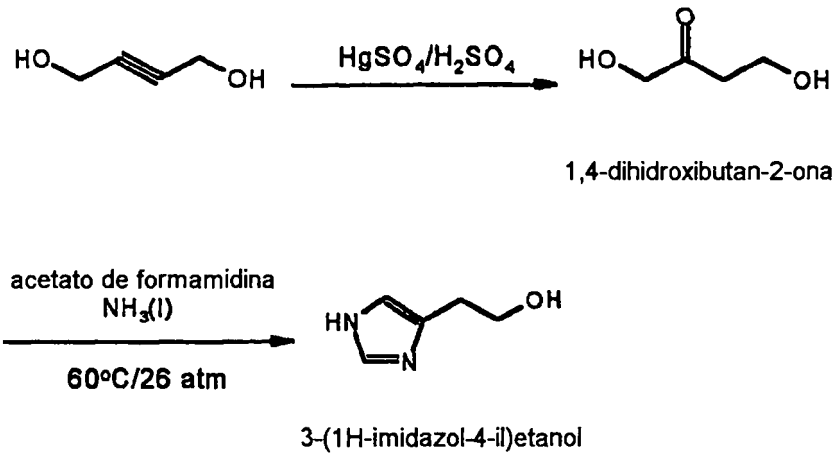


En el anterior Esquema de Reacción 3, R es hidrógeno o metilo; m es 1 ó 2.

La reacción, según se muestra en el Esquema de Reacción 3, se lleva a cabo a una temperatura alta, tal como 165ºC, lo que provoca degradación del reactivo y del producto. Compuestos degradados de este tipo se pueden transformar en un alquitrán, que hace difícil aislar y purificar el producto, haciendo descender con ello el rendimiento del mismo. Adicionalmente, el procedimiento emplea formamida, así que, para retirar la formamida sin reaccionar que queda en el sistema de reacción, se debería realizar un procedimiento de aislamiento multietápico, tal como destilación a vacío, adsorción por intercambio iónico, y cromatografía en columna de gel de sílice. Por consiguiente, el procedimiento en conformidad con el Esquema de Reacción 3 es difícil de aplicar a una producción masiva a escala industrial.

El procedimiento descrito en *Arch. Pharm.*, 1974, 517 se puede resumir según se ilustra en el siguiente Esquema de Reacción 4:

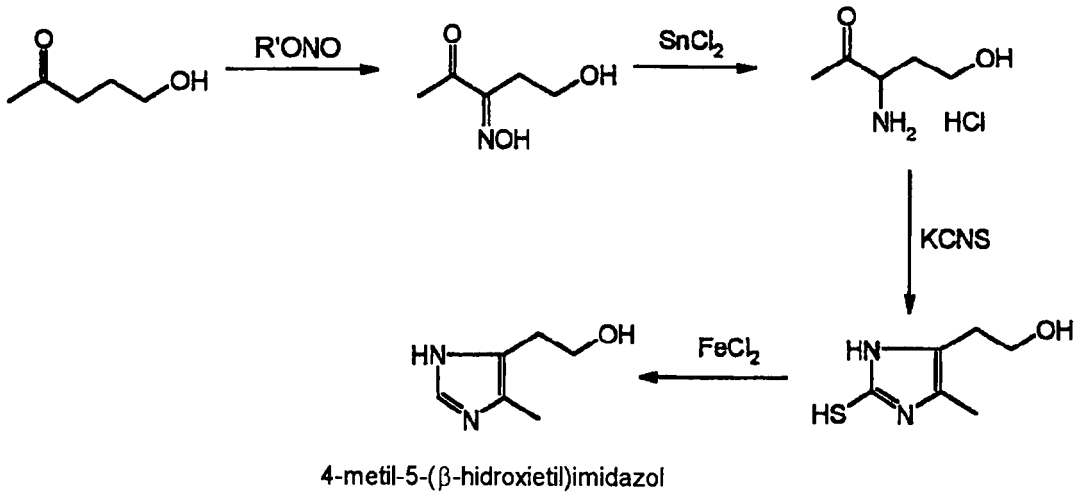
Esquema de Reacción 4



El procedimiento según el Esquema de Reacción 4 es relativamente sencillo y el rendimiento del producto es relativamente moderado. Sin embargo, el sulfato de mercurio (II) ($HgSO_4$) para la preparación de 1,4-dihidroxibutano-2-ona es muy tóxico, lo que provoca un grave problema de postratamiento. Adicionalmente, la etapa de ciclación de imidazol necesita un reactor de alta presión adicional.

El procedimiento descrito por S. W. Fox y col., *J. Am. Chem. Soc*., 1945, 496 se puede resumir según se ilustra en el siguiente Esquema de Reacción 5:

Esquema de Reacción 5

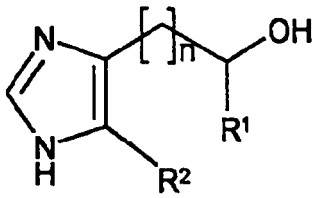


En el procedimiento anterior según el Esquema de Reacción 5, el rendimiento de producto intermedio de oxima es muy bajo (es decir menos de 10%), de modo que el rendimiento del producto final, 4-metil-5-(*β*-hidroxietil)imidazol, también es muy bajo.

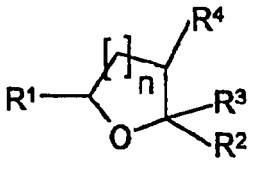
Descripción de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un derivado de imidazol o su sal con pureza y rendimiento altos bajo condiciones suaves, de modo que se aplica favorablemente a una producción masiva a gran escala del mismo.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 1 o su sal, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 con formamidina o su sal en presencia de una base:



1



2

en las que, R^1 y R^2 son respectivamente hidrógeno, alquilo C_1~C_4, o un grupo fenilo; R^3 es un grupo saliente que contiene oxígeno o es un halógeno; R^4 es halógeno y n es 1 ó 2.

Las características y ventajas anteriores y otras de la presente invención llegarán a ser más evidentes describiendo con detalle una realización preferida de la misma.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

En la presente invención, se prepara un derivado de imidazol o su sal con pureza y rendimiento altos haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 2 con formamidina o su sal en presencia de una base. El compuesto resultante se puede aislar y purificar adicionalmente para dar un compuesto de fórmula 1 o su sal.

La sal del compuesto de fórmula 1 se puede producir en las formas de una sal de ácido orgánico o una sal de ácido inorgánico, por ejemplo, en formas de sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico, ácido acético, ácido maleico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido salicílico, ácido p-toluenosulfónico, o ácido metanosulfónico, etc.

El compuesto de fórmula 2, que es un material de partida en el procedimiento de la presente invención, se puede preparar por un procedimiento que es conocido en la técnica (Cecilia H. Marzabadi, y col., *J. Org. Chem*., 1993, 58, 3761~3766; Athelstan L. J. Beckwith, *J. Chem. Soc*. Perkin Trans, 1993, 1673; Emile M. Gaydou, *Tetrahedron Letters* Nº 40, 4055~4058, 1972; M. Smietana, *Tetrahedron Letters*, 193~195, 2000; Shelton J. R., *J. Org. Chem*., 1958, 23).

En el compuesto de formula 2, R^3 es halógeno o un grupo saliente que contiene oxígeno. El grupo saliente que contiene oxígeno es un grupo saliente que contiene átomo de oxígeno, tal como hidroxi, acetoxi, metanosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, y etc.

La sal de formamidina puede ser acetato de formamidina o hidrocloruro de formamidina, que está disponible comercialmente. La cantidad de formamidina o su sal es preferiblemente aproximadamente 1~10 eq., más preferiblemente 2~5 eq., a 1 eq. del compuesto de fórmula 2.

La base se puede seleccionar entre el grupo que consiste en una amina secundaria, una amina terciaria, acetato sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, acetato potásico, carbonato potásico, y bicarbonato potásico. La amina secundaria incluye dietilamina, 1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno, y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-undec-7-eno, y la amina terciaria incluye trietilamina, piridina, y diisopropiletilamina. Entre ellas, considerando la pureza y el rendimiento del producto, es preferible dietilamina o carbonato potásico. La cantidad de la base es preferiblemente aproximadamente 2~5 eq., a 1 eq. del compuesto de fórmula 2.

Aunque la temperatura de reacción en el procedimiento de la presente invención depende del reactivo y del disolvente empleados, la reacción se puede realizar preferiblemente a 70ºC~100ºC, más preferiblemente a 85ºC~95ºC, considerando la pureza y el rendimiento del producto. La reacción se puede completar preferiblemente en aproximadamente 1~20 horas, más preferiblemente aproximadamente 2~6 horas.

La reacción de la presente invención se puede realizar en presencia o ausencia de disolvente. Por ejemplo, cuando se va a usar una base líquida tal como dietilamina, la reacción de la presente invención se puede realizar sin disolvente. Cuando se va a usar un disolvente, ejemplos de disolvente incluyen metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo, 1,4-dioxano, tolueno, 2-etoxietanol, etilenglicol, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido. Entre ellos, considerando la solubilidad de la sal de formamidina y el rendimiento de producto, es preferible N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido. La cantidad de disolvente es preferiblemente aproximadamente 5~20 veces en volumen, más preferiblemente aproximadamente 5~10 veces en volumen, referido al peso del compuesto de fórmula 2.

El procedimiento de la presente invención puede incluir adicionalmente una etapa de destilación bajo presión reducida de modo que se retiren impurezas y disolvente que tengan puntos de ebullición bajos.

El procedimiento de la presente invención puede incluir adicionalmente una etapa de cristalización, por ejemplo añadiendo un ácido en presencia de un disolvente.

El ácido para la cristalización se puede seleccionar según la forma de sal del producto que se va a obtener. Por ejemplo, usando ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido maleico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido salicílico, ácido p-toluenosulfónico, o ácido metanosulfónico, se pueden obtener las correspondientes sales del compuesto de fórmula 1. Por ejemplo, cuando se usa ácido clorhídrico, se obtiene la forma de sal de hidrocloruro del compuesto de fórmula 1.y, cuando se usa ácido oxálico se obtiene la forma de oxalato de la misma.

La cantidad de ácido es preferiblemente aproximadamente 1~10 eq., más preferiblemente 2~5 eq., a 1 eq. del compuesto de fórmula 2.

El disolvente usado en la etapa de cristalización incluye metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dietiléter, acetato de etilo, o una mezcla de los mismos. Entre ellos, es preferible metanol, etanol, isopropanol, o acetona, que es capaz de cristalizar el producto en uso singular. La cantidad de disolvente puede ser la cantidad suficiente para disolver el ácido, por ejemplo aproximadamente 2~20 veces en volumen, más preferiblemente aproximadamente 5~10 veces en volumen, referidas al peso del ácido usado.

La presente invención se ilustra y se describe adicionalmente por los siguientes Ejemplos, que no deberían ser tomados para limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1

Se enfrió a 0ºC la suspensión de N-bromoacetamida (3,3 g) en agua (1 ml). Se añadió gota a gota a la misma la solución de 3,4-dihidro-2-H-pirano (2,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0ºC y se concentró bajo presión reducida para retirar tetrahidrofurano. El residuo resultante se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica y se concentró bajo presión reducida para dar 3,5 g de 3-bromotetrahidropiran-2-ol como un aceite amarillo pálido (rendimiento: 81%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4,93-4,74 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 0,5H), 3,72-3,50 (m, 1H), 4,16-3,96 (m, 2,5H), 2,54-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 2

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 3,2 g de N-clorosuccinimida en lugar de N-bromoacetamida, para dar 2,65 g de 3-clorotetrahidropiran-2-ol (rendimiento: 81%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4,96-4,94 (m, 1H), 4,79-4,77 (m, 0,5H), 4,42-4,01 (m, 2,5H), 3,62-3,57 (m, 1H), 2,33-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 3

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 5,4 g de N-yodosuccinimida en lugar de N-bromoacetamida, para dar 4,65 g de 3-yodotetrahidropiran-2-ol (rendimiento: 85%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4,86-4,80 (d, 1H), 4,33-4,28 (m, 0,5H), 4,08-4,03 (m, 2,5H), 3,63-3,59 (m, 1H), 2,50-1,60 (m, 4H).

Ejemplo 4

A la solución de N-bromosuccinimida (4,5 g) en ácido acético (14,5 ml), se añadieron gota a gota 2,3 ml de 3,4-dihidro-2-H-pirano a 10ºC. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de dietiléter y se lavó con 50 ml de agua tres veces. La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ 1 N, se secó, y se concentró luego bajo presión reducida para dar 4,1 g de 2-acetoxi-3-bromotetrahidropirano como un aceite incoloro (rendimiento 73%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5,87-5,84 (d, 1H), 4,06-3,91 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 2,50-2,32 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,1-1,88 (m, 3H), 1,72-1,50 (m, 1H).

Ejemplo 5

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 2,36 g de 2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano en lugar de 3,4-dihidro-2H-pirano, para dar 3,28 g de 3-bromo-6-metiltetrahidropiran-2-ol (rendimiento: 70%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5,3 (d, 1H), 4,33-4,28 (m, 0,5H), 3,72-3,50 (m, 1H), 4,16-3,96 (m, 2,5H), 2,54-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 6

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 2,69 g de 2-etil-3,4-dihidro-2H-pirano en lugar de 3,4-dihidro-2H-pirano, para dar 4,47 g de 3-bromo-6-etiltetrahidropiran-2-ol (rendimiento: 89%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5,3 (d, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,95-3,93 (m, 1H), 2,43-1,79 (m, 4H), 1,60-1,47 (m, 2H), 0,98-0,88 (m, 3H).

Ejemplo 7

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 1,68 g de 2,3-dihidrofurano en lugar de 3,4-dihidro-2H-pirano, para dar 3,6 g de 3-bromotetrahidrofuran-2-ol (rendimiento: 90%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5,59 (m, 1H), 4,11-4,52 (m, 3H), 2,62-2,74 (m, 1H), 2,21-2,24 (m, 1H).

Ejemplo 8

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 2,02 g de 5-metil-2,3-dihidrofurano en lugar de 3,4-dihidro-2H-pirano, para dar 2,91 g de 3-bromo-2-metiltetrahidrofuran-2-ol (rendimiento: 67%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 4,55-4,58 (m, 1H), 3,74-3,85 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,09-2,12 (m, 1H).

Ejemplo 9

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 2,02 g de 2-metil-2,3-dihidrofurano en lugar de 3,4-dihidro-2H-pirano, para dar 3,04 g de 3-bromo-5-metiltetrahidrofuran-2-ol (rendimiento: 70%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5,56 (d, 1H), 4,60-4,54 (m, 1H), 4,27 (d, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,40 (d, 3H).

Ejemplo 10

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usaron 3,51 g de 2-fenil-2,3-dihidrofurano en lugar de 3,4-dihidro-2H-pirano, para dar 4,90 g de 3-bromo-5-feniltetrahidrofuran-2-ol (rendimiento: 84%).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,43-7,30 (m, 5H), 5,68-5,67 (d, 1H), 5,45-5,41 (m, 1H), 4,34-4,32 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 2,64-2,52 (m, 2H).

Ejemplo 11

5,0 g de 3-bromotetrahidropiran-2-ol preparado en el Ejemplo 1 y 5,75 g de acetato de formamidina se añadieron a 25 ml de N,N-dimetilformamida y se añadieron gota a gota a los mismos 9 ml de dietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 4 horas a 80ºC y se destiló a vacío durante aproximadamente 1 hora a la misma temperatura para retirar el disolvente. El residuo oleoso resultante se diluyó con 25 ml de acetona y se añadieron lentamente al mismo 4,97 g de ácido oxálico para cristalización. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 1 hora, se filtró, y se lavó con acetona para dar 2,5 g de oxalato de 3-(1H-imidazol-4-il)propanol (rendimiento: 42%).

RMN ^{1}H (D_2O, 400 MHz) δ 8,53 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,60 (t, J=6,4 Hz 2H), 2,76 (t, J=7,6 Hz 2H), 1,87 (m, 2H)

Ejemplo 12

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 11, excepto que no se usó N,N-dimetilformamida, para dar 2,39 g de oxalato de 3-(1H-imidazol-4-il)propanol (rendimiento: 40%).

Ejemplo 13

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 11, excepto que se usó carbonato potásico (9,54 g) en lugar de dietilamina, para dar 2,1 g de oxalato de 3-(1H-imidazol-4-il)propanol (rendimiento: 35%).

Ejemplo 14

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 11, excepto que se usó isopropanol (35 ml) en lugar de acetona, para dar 2,15 g de oxalato de 3-(1H-imidazol-4-il)propanol (rendimiento: 36%).

Ejemplo 15

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 11, excepto que se usaron 6,16 g de 2-acetoxi-3-bromotetrahidropirano preparado en el Ejemplo 4 en lugar de 3-bromotetrahidropiran-2-ol, para dar 2,11 g de oxalato de 3-(1H-imidazol-4-il)propanol (rendimiento: 35%).

Ejemplo 16

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 11, excepto que se usaron 3,77 g de 3-clorotetrahidropiran-2-ol preparado en el Ejemplo 2 en lugar de 3-bromotetrahidropiran-2-ol, para dar 2,33 g de oxalato de 3-(1H-imidazol-4-il)propanol (rendimiento: 39%).

Ejemplo 17

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 11, excepto que se usaron 6,29 g de 3-yodotetrahidropiran-2-ol preparado en el Ejemplo 3 en lugar de 3-bromotetrahidropiran-2-ol, para dar 2,04 g de oxalato de 3-(1H-imidazol-4-il)propanol (rendimiento: 34%).

Ejemplo 18

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 11, excepto que se usaron 4,45 g de hidrocloruro de formamidina en lugar de acetato de formamidina, para dar 2,17 g de oxalato de 3-(1H-imidazol-4-il) propanol (rendimiento: 36%).

Ejemplo 19

3,74 g de acetato de formamidina se añadieron a 3,0 g de 3-bromo-tetrahidrofuran-2-ol preparado en el Ejemplo 7. Se añadieron lentamente 3,94 g de dietilamina a la mezcla de reacción, que se agitó luego durante aproximadamente 4 horas a 80ºC y se destiló a vacío durante aproximadamente 1 hora a la misma temperatura. El residuo oleoso resultante se diluyó con 15 ml de etanol y se filtró el material insoluble. Se añadió cloruro de hidrógeno etanólico a la mezcla de reacción, que se agitó luego durante aproximadamente 1 hora. El sólido resultante se filtró y se lavó con etanol para dar 1,02 g de hidrocloruro de 3-(1H-imidazol-4-il)etanol (rendimiento: 38%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,49 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,67 (br, 1H), 3,58 (t, *J*=7,2 Hz 2H), 2,64 (t, *J*=7,2 Hz 2H)

Ejemplo 20

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 11, excepto que se usó N,N-dimetilformamida (15 ml) como disolvente, para dar 0,88 g de hidrocloruro de 3-(1H-imidazol-4-il)etanol (rendimiento: 33%).

Ejemplo 21

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 11, excepto que se usó carbonato potásico (6,18 g) en lugar de dietilamina, para dar 0,99 g de hidrocloruro de 3-(1H-imidazol-4-il)etanol (rendimiento: 37%).

Ejemplo 22

5,0 g de 3-bromo-2-metiltetrahidrofuran-2-ol y 5,75 g de acetato de formamidina se añadieron a 15 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadieron lentamente 5 g de dietilamina a la mezcla de reacción, que se agitó luego durante aproximadamente 4 horas a 80ºC y se destiló a vacío durante aproximadamente 1 hora a la misma temperatura. El residuo oleoso resultante se diluyó con 25 ml de acetona. Se añadieron 4,95 g de ácido oxálico a la mezcla de reacción, que se agitó luego durante aproximadamente 1 hora. El sólido resultante se filtró y se lavó con acetona para dar 2,5 g de oxalato de 2-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etanol (rendimiento: 42%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,83 (s, 1H), 4,85 (br, 1H), 3,59 (t, *J*=6,4 Hz 2H), 2,71 (t, *J*=6,4 Hz 2H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplo 23

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 22, excepto que no se usó N,N-dimetilformamida para dar 2,32 g de oxalato de 2-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etanol (rendimiento: 39%).

Ejemplo 24

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 22, excepto que se usó carbonato potásico (9,54 g) en lugar de dietilamina, para dar 1,95 g de oxalato de 2-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etanol (rendimiento: 33%).

Ejemplo 25

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 22, excepto que se usó isopropanol (35 ml) en lugar de acetona, para dar 2,13 g de oxalato de 2-(5-metil-1H-imidazol-4-il)etanol (rendimiento: 36%).

Ejemplo 26

5,2 g de acetato de formamidina se añadieron a 6,08 g de 3-bromo-5-feniltetrahidrofuran-2-ol preparado en el Ejemplo 10. Se añadieron 16 ml de dietilamina a la mezcla de reacción, que se agitó luego durante aproximadamente 3 horas a 80ºC y se destiló a vacío durante aproximadamente 1 hora a la misma temperatura. El residuo oleoso resultante se diluyó con 30 ml de acetona. Se añadieron 4,5 g de ácido oxálico a la mezcla de reacción, que se agitó luego durante aproximadamente 1 hora. El sólido resultante se filtró y se lavó con acetona para dar 2,9 g de oxalato de 2-(1H-imidazol-4-il)-1-feniletanol (rendimiento: 42%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,53 (s, 1H), 7,11-7,43 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 4,82-4,86 (m, 1H), 2,85-2,97 (m, 2H).

Ejemplo 27

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 26, excepto que se usó N,N-dimetilformamida (20 ml) como disolvente, para dar 2,43 g de oxalato de 2-(1H-imidazol-4-il)-1-feniletanol (rendimiento: 35%).

Ejemplo 28

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 26, excepto que se usó carbonato potásico (8,64 g) en lugar de dietilamina, para dar 2,6 g de oxalato de 2-(1H-imidazol-4-il)-1-feniletanol (rendimiento: 37%).

Ejemplo 29

Se repitieron los mismos procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 26, excepto que se usó isopropanol (32 ml) en lugar de acetona, para dar 2,13 g de oxalato de 2-(1H-imidazol-4-il)-1-feniletanol (rendimiento: 31%).

Ejemplo 30

5,2 g de acetato de formamidina se añadieron a 4,5 g de 3-bromo-5-metiltetrahidrofuran-2-ol preparado en el Ejemplo 9. Se añadieron 16 ml de dietilamina a la mezcla de reacción, que se agitó luego durante aproximadamente 2,5 horas a 80ºC y se destiló a vacío durante aproximadamente 1 hora a la misma temperatura. El residuo oleoso resultante se diluyó con 32 ml de acetona. Se añadieron 13,5 g de ácido oxálico a la mezcla de reacción, que se agitó luego durante aproximadamente 1 hora. El sólido resultante se filtró y se lavó con acetona para dar 2,9 g de oxalato de 1-(1H-imidazol-4-il)propan-2-ol (rendimiento: 54%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,92 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,84-3,89 (m, 1H), 2,58-2,73 (m, 2H), 1,05-1,06 (d, *J*= Hz 3H).

Ejemplo 31

3,2 g de acetato de formamidina se añadieron a 3,0 g de 3-bromo-6-metiltetrahidropirano-2-ol preparado en el Ejemplo 5. Se añadieron 3,29 g de dietilamina a la mezcla de reacción, que se agitó luego durante aproximadamente 3 horas a 80ºC y se destiló a vacío durante aproximadamente 1 hora a la misma temperatura. El residuo oleoso resultante se diluyó con 15 ml de acetona. Se añadieron 4,05 g de ácido oxálico a la mezcla de reacción, que se agitó luego durante aproximadamente 1 hora. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol para dar 1,38 g de oxalato de 4-(1H-imidazol-4-il)butan-2-ol (rendimiento: 40%).

RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400MHz) δ 8,88 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,57-3,76 (m, 1H), 2,62-2,71 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 2H), 1,05-1,07 (d, 3H).

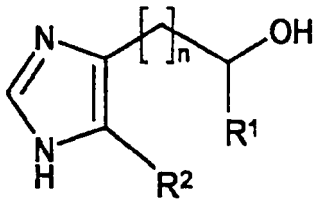
Ejemplo 32

4,48 g de acetato de formamidina se añadieron a 4,5 g de 3-bromo-6-etiltetrahidropiran-2-ol preparado en el Ejemplo 6. Se añadieron 3,9 g de dietilamina a la mezcla de reacción, que se agitó luego durante aproximadamente 3 horas a 80ºC y se destiló a vacío durante aproximadamente 1 hora a la misma temperatura. El residuo oleoso resultante se diluyó con 25 ml de acetona. Se añadieron 5,8 g de ácido oxálico a la mezcla de reacción, que se agitó luego durante aproximadamente 1 hora. El sólido resultante se filtró y se lavó con metanol para dar 1,89 g de oxalato de 1-(1H-imidazol-4-il)pentan-3-ol (rendimiento: 36%).

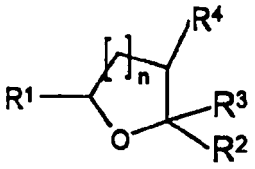
RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,39 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,29-3,35 (m, 1H), 2,55-2,74 (m, 2H), 1,51-1,76 (m, 2H), 1,25-1,42 (m, 2H), 0,82-0,86 (t, 3H).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de formula 1 o su sal, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2 con formamidina o su sal en presencia de una base:



1



2

en las que, R^1 y R^2 son respectivamente hidrógeno, alquilo C_1~C_4, o un grupo fenilo; R^3 es un grupo saliente que contiene oxígeno o es un halógeno; R^4 es halógeno y n es 1 ó 2.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la sal de formamidina es acetato de formamidina o hidrocloruro de formamidina.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la formamidina o su sal se hace reaccionar con el compuesto de fórmula 2 en una relación de equivalentes de 1:1 a 10:1.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la base se selecciona entre el grupo que consiste en una amina secundaria, una amina terciaria, acetato sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, acetato potásico, carbonato potásico y bicarbonato potásico.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la base se añade en 2~5 eq. a 1 eq. del compuesto de fórmula 2.

6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo a 70ºC~100ºC.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, acetato de etilo, 1,4-dioxano, tolueno, 2-etoxietanol, etilenglicol, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido.

9. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además añadir un ácido en presencia de un disolvente.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el ácido se añade en 1~10 eq. a 1 eq. del compuesto de fórmula 2.

11. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dietiléter, acetato de etilo y una mezcla de los mismos.

12. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el ácido es ácido oxálico.