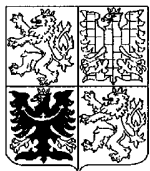


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.06.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.06.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98110868**
(33) Země priority: **EP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.06.2001**
(Věstník č. 6/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/EP99/04107**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/65879**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4664

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 233/54

(71) Přihlašovatel:

LONZA AG, Gampel/Wallis (Dir.:Basel), CH;

(72) Původce:

Bessard Yves, Basel, CH;

Heveling Josef, Basel, CH;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy formylimidazolů

(57) Anotace:

Je popsán nový způsob katalytické konverze hydroxymethylimidazolů na formylimidazoly. Katalýza probíhá v přítomnosti peroxidu. formylimidazoly jsou důležitými meziprodukty pro farmaceutické látky.

CZ 2000 - 4664 A3

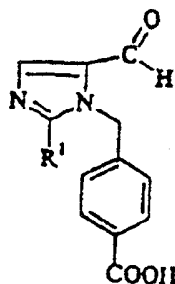
00.03.01

2000-4664

Způsob přípravy formylimidazolů

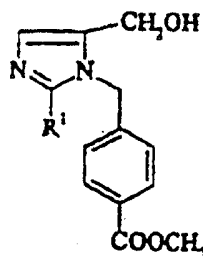
Oblast techniky

Tento vynález se týká nového způsobu přípravy formylimidazolů obecného vzorce I



(I)

ve kterém R¹ představuje alkylovou skupinu, katalytickou oxidací hydroxymethylimidazolů obecného vzorce II



(II)

ve kterém R¹ má výše uvedený význam, v alkalickém prostředí.

Dosavadní stav techniky

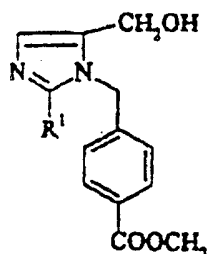
Formylimidazoly jsou důležitými meziprodukty například pro výrobu farmaceutických látek, jako jsou diuretika nebo

antihypertenzní látky (WO-A 92/20651). Z dřívějších jsou známy různé způsoby pro přípravu formylimidazolů. V CH-A 685 496 je popsán způsob, ve kterém se katalytická oxidace hydroxymethylimidazolů na formylimidazoly provádí za přítomnosti katalyzátoru z ušlechtilého kovu, jako jsou platina/bismut, platinová čern, platina nebo palladium na aktivním uhlí za přidávání kyslíku.

Úlohou tohoto vynálezu je tedy umožnit ekonomický, zlepšený způsob přípravy formylimidazolů.

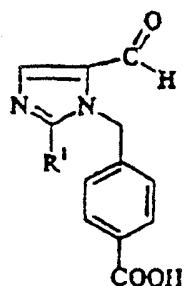
Podstata vynálezu

V tomto vynálezu se úkol řeší způsobem, který je definován v nároku 1. V nároku 1 jsou hydroxymethylimidazoly obecného vzorce II



(II)

ve kterém R^1 má význam uvedený výše, katalyticky oxidovány v alkalickém prostředí za přítomnosti katalyzátoru z ušlechtilého kovu a peroxidu na formylimidazoly obecného vzorce I



(I)

ve kterém R^1 má význam uvedený výše.

R^1 je vodík nebo alkylová skupina, zvláště přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku. Tato skupina může být ve zvláštním případě methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, terc. butyl, pentyl a jeho izomery, stejně jako hexyl a jeho izomery. Upřednostňovaným významem R^1 je butyl.

Hydroxymethylimidazoly mohou být snadno připraveny jako výchozí sloučeniny, jak je uvedeno například ve WO-A 92/20651 nebo jak uvádí E. F. Godefroi a kol., Trav. Chim. Recueil Pays Bas. 91, 1383 (1972).

Jako katalyzátory na bázi ušlechtilých kovů mohou být použity platina, palladium, rhodium nebo zlato. Nejlepší použití ušlechtilého kovu je v kombinaci s kovy, jako jsou například bizmut, olovo, cer nebo indium, jako druhá komponenta. Upřednostňovanými katalyzátory jsou platina/bizmut nebo platina/olovo.

Katalyzátor z ušlechtilého kovu se používá samostatně nebo je nanesen na nosič, jako jsou například aktivní uhlí, oxid křemičitý, oxid hlinitý, směs oxidu křemičitého

a hlinitého, oxid zirkoničitý nebo oxid titaničitý. Přednostně se nanáší na aktivní uhlí.

Katalyzátory z ušlechtilých kovů, nanesené na aktivní uhlí, se mohou komerčně získat například od Degussy.

Vhodné procento ušlechtilého kovu, naneseného na nosič, je mezi 0,1 a 15 % hmotnostními a přednostně mezi 0,5 a 7 % hmotnostními, vztaženo na materiál nosiče.

Katalyzátor z ušlechtilého kovu výhodně využívá množství od 0,05 do 1 % molárního základního ušlechtilého kovu, vztaženo na hydroxymethylimidazol a množství od 0,1 do 0,4 % molárního základního ušlechtilého kovu, vztaženo na hydroxymethylimidazol je zvláště výhodné.

Jako peroxidy se používají organické nebo anorganické peroxidy. Vhodné jsou například peroxid vodíku, peroxyboritany, kyselina peroxykarboxylová, terc.butylhydroperoxid, kumenhydroperoxid, kyselina perbenzoová, kyselina m-chlorperbenzoová, kyselina monoperftalová nebo kyselina peroctová. Zvláště vhodný je peroxid vodíku použitý v 10% až 30% vodném roztoku.

Kromě katalytické oxidace dochází v alkalickém prostředí k hydrolyse methylesteru hydroxymethylimidazolů obecného vzorce II.

Alkalické prostředí se získá nejlépe přidáním hydroxidu alkalického kovu, uhličitanu alkalického kovu nebo octanu alkalického kovu do reakční směsi. Hydroxid alkalického kovu se přednostně používá v poměru 1 : 0,05 až 5 a nejlépe v poměru 1 : 3, vztaženo na použité molární množství hydroxy-

methyylimidazolu obecného vzorce II.

Ke katalytické oxidaci dochází nejlépe v alkalickém prostředí v přítomnosti vody, rozpouštědla mísitelného s vodou nebo jejich směsí.

Zvláště vhodná rozpouštědla mísitelná s vodou jsou například alkoholy, karboxylové kyseliny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo ketony, jako jsou například aceton nebo methyl-ethylketon.

Přednostně se používají směsi vody a s vodou mísitelného rozpouštědla.

Katalytická oxidace se nejlépe provádí při teplotě od 20 °C do 120 °C, přednostně od 50 °C do 100 °C.

Po standardní dávkovací době peroxidu od 0,5 do 3 hodin mohou být sloučeniny obecného vzorce I izolovány po dostatečně sekundární reakční době standardním způsobem.

Produkt se izoluje vhodnou krystalizací a filtrací. Použitý katalyzátor může být použit vícekrát bez ztráty aktivity.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava kyseliny 4-/(2-butyl-5-formyl-1H-imidazol-1-yl)-methyl/benzoové

900 mg (3 mmol) methylesteru kyseliny 4-/(2-butyl-5-hydroxymethyl-1H-imidazol-1-yl)methyl/benzoové, 8 ml roztoku hydroxidu sodného (1M), 0,5 ml methanolu a 107 mg 5% platiny a 5% bizmutu na aktivním uhlí obsahujícím 60 % vody se umístí při teplotě místnosti do 25-mililitrové baňky a zahřeje na 60 °C.

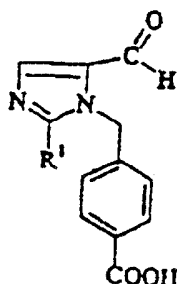
K této suspenzi se přidává 0,8 mg (4,6 mmol) 20% vodného roztoku peroxidu vodíku při teplotě 60 °C po dobu 30 minut a směs poté reaguje při sledování HPLC. Poté se přidává po dobu 10 minut dalších 0,2 g (1,1 mmol) 20% vodného roztoku peroxidu vodíku. Reakční roztok se zahřívá po dobu 2 hodin při teplotě 100 °C. Směs se ochladí na teplotu místnosti. Katalyzátor se odfiltruje přes celit a promyje 5 ml vody. Po okyselení na pH 5,0 kyselinou chlorovodíkovou (15%) se produkt vysráží. Ochladí se na 2 °C, zfiltruje, promyje 2-krát 5 ml vody a suší při teplotě místnosti při tlaku 15 mbar (1500 mPa). Získá se 410 mg (48 %) žluté kyseliny 4-/(2-butyl-5-formyl-1H-imidazol-1-yl)-methyl/benzoové (obsah 96 % podle HPLC).
Teplota tání: 144 až 146 °C.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)δ : 12,9 (1H, s),
9,65 (1H, s),
7,94 (1H, s),
7,90 (2H, d),
7,11 (2H, d),
5,65 (2H, s),
2,63 (2H, t),
1,54 (2H, pent.),
1,36 (2H, hex.),
0,79 (3H, t).

2000-4664

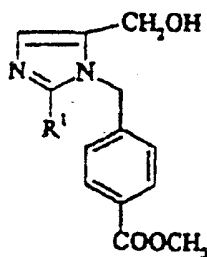
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy formylimidazolů obecného vzorce I



(I)

ve kterém R^1 představuje alkylovou skupinu, katalytickou oxidací hydroxymethylimidazolů obecného vzorce II



(II)

ve kterém R^1 má význam uvedený výše, v přítomnosti katalyzátoru z ušlechtilého kovu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že katalytická oxidace probíhá v přítomnosti peroxidu v alkalickém prostředí.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^1 je butylová skupina.

3. Způsob podle kteréhokoliv v nároků 1 nebo 2, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že katalyzátorem z ušlechtilého kovu je
katalyzátor platina/bismut nebo platina/olovo.
4. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že peroxidem je peroxid vodíku.
5. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že alkalické prostředí se získá přidávkem
hydroxidu alkalického kovu, uhličitanu alkalického kovu nebo
octanu alkalického kovu do reakční směsi.
6. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že katalytická oxidace se provádí za
přítomnosti vody, rozpouštědla mísitelného s vodou nebo
jejich směsí v alkalickém prostředí.
7. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že reakce probíhá při teplotě od 20 °C do
120 °C.