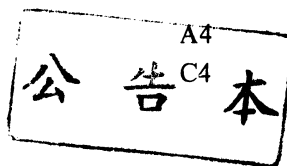


申請日期	88. 8. 18
案 號	88114000
類 別	C07D 233/54

(以上各欄由本局填註)



568906

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	製造甲醯基咪唑類化合物之方法
	英 文	Procedure for producing formyl imidazoles
二、發明 創作人	姓 名	1. 貝貽為 (Yves Bessard) 2. 賀喬夫 (Josef Heveling)
	國 籍	1. 瑞士; 2. 德國
	住、居所	1. 瑞士斯瑞城若松路14號 Rothorn 14, CH-3960 Sierre Switzerland 2. 瑞士那塔城守若路6號 Schlossweg 6, CH-3904 Naters Switzerland
三、申請人	姓 名 (名稱)	隆薩股份有限公司 Lonza AG
	國 籍	瑞 士
	住、居所 (事務所)	瑞士巴索市馬查史坦街38號 Munchensteinerstrasse 38, CH-4002, Basel, Switzerland
	代 表 人 姓 名	史瑞汀(Christian SCHWEIZER) 史蓋比(Gabi SCHILLINGER)

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

歐洲 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☒無主張優先權
西元 1998 年 6 月 15 日 98110868.1

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

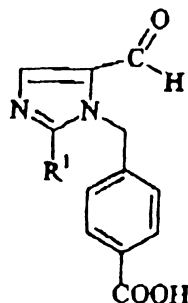
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

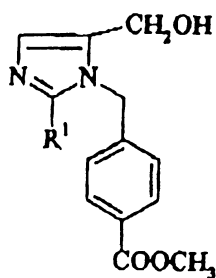
發明內容：

本發明係關於製造如下通式之甲醯基咪唑類化合物之新穎方法，



I

其中R¹係指烷基，其係藉著將如下通式之羥基甲基咪唑類化合物在鹼性環境中進行催化性氧化作用



II

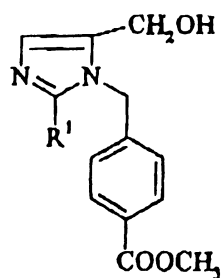
其中R¹具上述定義。

甲醯基咪唑類化合物係製造製藥物質，例如，利尿劑或抗高血壓劑(WO-A 92/20651)之重要中間產物。許多甲醯基咪唑類化合物的製造方法係已知於前。在CH-A 685496中敘述在貴金屬催化劑存在之下，例如鉑/鈹、黑鉑、在活性碳上之鉑或鈹以氧吹氣法進行羥基甲基咪唑類化合物之催化性氧化作用以形成甲醯基咪唑類化合物的方法。

本發明之目的係在於得到經濟的、改良的甲醯基咪唑類化合物的製造方法。

五、發明說明(2)

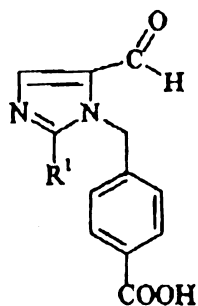
在本發明中，其目的可由如申請專利範圍第1項中所定義之方法完成。在申請專利範圍第1項中具下式之羥基甲基咪唑類化合物：



II



其中 R^1 具上述定義，係在貴金屬催化劑及過氧化物存在之下在鹼性環境中催化性氧化成具下式之甲醯基咪唑類化合物



I



其中 R^1 具上述定義。

R^1 具氫或烷基之意義，且更特別為具有1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基。特別是其可為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基及其異構物型式以及己基及其異構物。 R^1 較佳之意義為丁基。

以羥基甲基咪唑類化合物作為起始化合物，其係如例如在WO-A 92/20651或在E. F. Godefroi等人，Trav. Chim. Recueil Pays Bas, 91, 1383(1972)中所規定者

五、發明說明(3)

可容易地製得。

鉑、鈀、銑或金可用作為貴金屬催化劑。貴金屬最宜與作為第二組份之金屬例如鈹、鉛、銻或銦組合使用。較佳之催化劑為鉑/鈹或鉑/鉛。

貴金屬催化劑可單獨使用或與載體例如活性碳、二氧化矽、氧化鋁、矽-鋁氧化物、鋳氧化物或鈦氧化物結合使用。宜與活性碳結合。

結合在活性碳上之貴金屬催化劑可在商業中獲得，例如自Degussa。

貴金屬催化劑結合到載體之適當比例為介於0.1及15%重量間，且宜為0.5至7%重量間。以載體物質計。

貴金屬催化劑之使用量以羥基甲基咪唑類化合物計宜為0.05至1.0莫耳%之貴金屬，且以羥基甲基咪唑類化合物計以0.1至0.4莫耳%之貴金屬為特別佳。

有機或無機之過氧化物可用作為過氧化物。例如，過氧化氫、過硼酸鹽、過羧酸、第三丁基過氧化氫、對異丙基苯過氧化氫、過苯甲酸、間-氯過苯甲酸、單過二甲酸或過醋酸係很適合。10%至30%之過氧化氫水溶液係特別適合使用。

除了催化性氧化作用之外，通式II之羥基甲基咪唑類化合物之甲基酯之水解作用係在鹼性環境中進行。

最佳之鹼性環境係將鹼性氫氧化物、鹼性碳酸鹽或鹼性醋酸鹽加至反應混合物中所獲得者。鹼性氫氧化物之使用量以通式II之羥基甲基咪唑類化合物之莫耳量計，宜為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(4)

1:0.05至5之比例，且最佳為1:3之比例。

催化性氧化作用最佳係在水、可與水溶混之溶劑或其混合物存在之下之鹼性環境中進行。

特別適當之可與水溶混之溶劑為，例如，醇類或含1至6個碳原子之羧酸或酮類，例如，丙酮或甲基乙基酮。

水及可與水溶混之溶劑之混合物係較佳使用。

催化性氧化作用最佳係在20至120°C之溫度，宜在50至100°C下進行。

經0.5至3小時之標準過氧化物定量時間後，在足夠之第二反應時間後可用標準方法將通式I之化合物分離出來。

將該產物以適當之結晶法及過濾法分離出來。所使用之催化劑可經多次使用而不失其活性。

實例

實例1

4-【(2-丁基-5-甲醯基-1H-咪唑-1-基)甲基】苯甲酸之製造

在室溫下將900毫克(3毫莫耳)之4-【(2-丁基-5-羥基甲基-1H-咪唑-1-基)甲基】苯甲酸甲基酯，8毫升苛性蘇打溶液(1M)，0.5毫升甲醇及107毫克在含60%水之活性碳上之鉑5%與5%鈹置於一25-毫升燒瓶中且加熱至60°C。

在60°C時，以超過30分鐘之時間將0.8克(4.6毫莫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(5)

耳)20% H_2O_2 水溶液加至該懸浮液中且然後將混合物用HPLC反應。然後以超過10分鐘之時間將另外之0.2克(1.1毫莫耳)20% H_2O_2 水溶液加入。然後將0.2克(5毫莫耳)20% NaOH加入。將反應溶液在100°C下加熱2小時。將混合物在室溫下冷卻。將催化劑在寅氏鹽下過濾且用5毫升水清洗。經HCl(15%)酸化至pH5.0後，將產物沉澱出來。再冷卻至2°C，過濾，以2 x 5毫升水清洗且在室溫、15毫巴下乾燥。可獲得410毫克(48%)黃色4-【(2-丁基-5-甲醯基-1H-咪唑-1-基)甲基】苯甲酸(HPLC含量96%)。

熔點：144-146°C

1H -NMR(DMS)- d_6 , 400 Mhz) d: 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);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

）

製造甲醯基咪唑類化合物之方法

本發明係敘述羥基甲基咪唑類之催化性轉換作用以形成甲醯基咪唑類化合物之新穎方法。該催化作用係在過氧化物存在之下進行。甲醯基咪唑類為製藥物質之重要中間產物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

英文發明摘要（發明之名稱：

）

PROCEDURE FOR PRODUCING FORMYL
IMIDAZOLES

A new procedure for the catalytic conversion of hydroxy methyl imidazoles to formyl imidazoles is described. The catalysis takes place in the presence of a peroxide. Formyl imidazoles are important intermediate products for pharmaceutical substances.

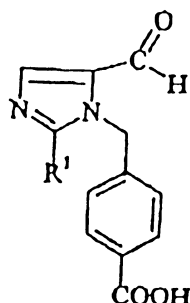
訂

線

六、申請專利範圍

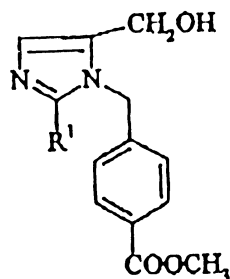
專利申請案第 88114068 號
 ROC Patent Appln. No.88114068
 修正之申請專利範圍中文本—附件(一)
Amended Claims in Chinese - Encl. (I)
 (民國 90 年 5 月 7 日 送呈)
 (Submitted on May 7, 2001)

1. 一種製造如下通式之甲醯基咪唑類化合物之方法，



I

其中 R¹ 係指烷基，其係藉著將如下通式之羥基甲基咪唑類化合物



II

其中 R¹ 具上述定義，在貴金屬催化劑存在之下，進行催化性氧化作用，其特徵在於其催化性氧化作用係在鹼性環境中過氧化物存在之下進行。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於 R¹ 為丁

六、申請專利範圍

基。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其特徵在於貴金屬催化劑係為鉑/鈹催化劑或鉑/鉛催化劑。
4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於過氧化物係為過氧化氫。
5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於該鹼性環境係藉著將鹼性氫氧化物、鹼性碳酸鹽或鹼性醋酸鹽加至反應混合物中而獲得。
6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於該催化性氧化作用係在水，可與水溶混之-溶劑或其混合物存在之下，在鹼性環境中進行。
7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於反應係在 20⁰ 至 120°C 之溫度下進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線