

Octroiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7906109**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Werkwijze voor de bereiding van 4-(5)hydroxyl-5-(4) lager alkyl-imidazolen en hun zuur-additiezouten.**
- ⑤1 Int.Cl.<sup>8</sup>: C07D233/64.
- ⑦1 Aanvrager: DELALANDE S.A. te Courbevoie, Frankrijk.
- ⑦4 Gem.: Ir. H. Mathol c.s.  
Octrooi- en Merkenbureau van Exter  
Willem Witsenplein 3 & 4  
2596 BK 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 7906109.
- ②2 Ingediend 9 augustus 1979.
- ③2 Voorrang vanaf 30 augustus 1978.
- ③3 Land van voorrang: Frankrijk (FR).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 7825051 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

- ④3 Ter inzage gelegd 4 maart 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Aanvraagster: Société anonyme dite: DELALANDE S.A., te Courbevoie,  
Frankrijk.

Titel : Werkwijze voor de bereiding van 4-(5)hydroxyl-5-(4)  
lager alkyl-imidazolen en hun zuur-additiezouten.

5

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor de  
bereiding van 4-(5)hydroxymethyl-5-(4)-lager alkyl-imidazolen met de  
formules 1 en 1' van het formuleblad, waarin R een lagere alkylgroep  
voorstelt, alsmede hun zuur-additiezouten.

10

Zoals aangegeven op het formuleblad bestaan de verbindingen volgens de uitvinding in twee vormen 1 en 1', die met elkaar in evenwicht zijn, waarbij de vorm met formule 1 overeenkomt met de 4-hydroxymethyl-5-lagere alkyl-imidazolen en de vorm met formule 1' overeenkomt met de 5-hydroxymethyl-4-lagere alkyl-imidazolen. De uitvinding heeft betrekking op beide typen verbindingen.

15

De verbindingen volgens de uitvinding zijn tussenprodukten bij de bereiding van geneesmiddelen. In het bijzonder is 4-(5)-hydroxymethyl-5-(4)-methylimidazool een tussenprodukt bij de bereiding van cimetidine, dat een algemeen bekend geneesmiddel tegen zweren is.

20

Volgens een van de tot nu toe bekende werkwijzen voor de bereiding van de verbindingen volgens de uitvinding reduceert men een ester met formule 2 van het formuleblad, waarin  $R_1$  een lagere alkylgroep voorstelt en R dezelfde betekenis bezit als in de formules 1 en 1', tot met elkaar in evenwicht zijnde primaire alcoholen met de formules 1 en 1'.

25

Een dergelijke werkwijze is in het bijzonder beschreven in het Britse octrooischrift 1.341.376 en de Belgische octrooischriften 832.660 en 844.830. Deze werkwijze is in de praktijk echter weinig aantrekkelijk, aangezien deze de twee volgende grote bezwaren bezit:

30

gebruik van dure reductiesystemen, hetzij door de hoge prijs van het toegepaste reductiemiddel ( $AlLiH_4$ ), hetzij op grond van de ingewikkelde apparatuur, waarvan gebruik gemaakt wordt (in het geval van een elektrolytische reductie en de reductie met natrium in vloeibare ammoniak), en

35

de levering van een ruw produkt, dat in het algemeen een aanzienlijke hoeveelheden anorganische zouten bevat, die moeilijk te verwijderen zijn in verband met de grote oplosbaarheden van de verbindingen met formules 1 en 1' en de chloorhydraten daarvan in water.

5 Voorts is door WINDAUS [(Berichte 42, 758-762 (1909))],  
EWINS [J. Chem. Soc. 99, 2052-2055 (1911)] en von ERLLENMEYER et coll.  
[Helv. Chim. Acta, 31, 32-40 (1948)] een werkwijze beschreven voor  
de bereiding van de verbinding met formules 1, 1', waarin R een  
methylgroep voorstelt, door inwerking van formaldehyde in waterige  
10 oplossing op de verbinding met formule 4 van het formuleblad, met een  
opbrengst van ten hoogste ongeveer 43% in het beste geval (in de  
vorm van het picraat) bij 120°C onder druk met een overmaat formalde-  
hyde van meer dan 100% ten opzichte van de theorie en ten koste van  
een kostbare tussenliggende zuivering door neerslaan van het produkt  
15 in de vorm van het picraat, dat vervolgens omgezet wordt in de base  
of in het chloorhydraat. Volgens deze werkwijze zijn slechts enkele  
grammen van de verbinding met formules 1, 1' bereid en het is der-  
halve duidelijk, dat deze werkwijze niet geschikt is voor de produk-  
tie van grote hoeveelheden van de gewenste verbinding.

20 De onderhavige uitvinding beoogt nu een verbetering van  
deze werkwijze te verschaffen, waardoor de verbindingen met formules  
1 en 1' en hun zuur-additiezouten gemakkelijk verkregen kunnen worden  
in een grote hoeveelheid en met een goede kwaliteit. Meer in het bij-  
zonder heeft de uitvinding betrekking op een werkwijze voor de berei-  
ding van de verbindingen met formules 1, 1' en hun zuur-additiezouten  
25 door inwerking van formaldehyde op verbindingen met formule 5 van het  
formuleblad, waarin R dezelfde betekenis bezit als in de formules 1  
en 1', welke werkwijze daardoor gekenmerkt is, dat men de reactie  
uitvoert in aanwezigheid van een sterke base. Deze base speelt een  
30 katalytische rol en versnelt de reactie aanzienlijk, hetgeen het mo-  
gelijk maakt om te werken onder veel mildere omstandigheden, d.w.z.  
bij normale druk en bij aanzienlijk lagere temperaturen dan degene,  
die noodzakelijk zijn bij de bekende werkwijze. De reaktietempera-  
tuur ligt tussen 30 en 95°C en bij voorkeur tussen 50 en 80°C. Boven-  
35 dien biedt deze verbetering het voordeel, dat een schoner reactie-

milieu wordt verkregen en het zuur-additiezout direkt uitgekristalliseerd kan worden in een geschikt kristallisatie-oplosmiddel, waardoor de tussenliggende zuivering van de verbindingen met formules 1 en 1' in de vorm van een niet in water oplosbaar zout, zoals het picraat, wordt vermeden. Opgemerkt wordt, dat het kristallisatie-oplosmiddel bij voorkeur bestaat uit een mengsel van een alcohol, zoals ethanol of isopropanol, en aceton.

Volgens de werkwijze der uitvinding is het mogelijk om zout-opbrengsten van in het algemeen meer dan 60% te verkrijgen.

De reactie volgens de uitvinding wordt uitgevoerd zonder oplosmiddel of in aanwezigheid van een oplosmiddel gekozen uit water, alcoholen met 1-5 koolstofatomen en tertiaire aminen, bij voorkeur met een laag molecuulgewicht.

Wanneer het oplosmiddel een alcohol is, gebruikt men met voordeel ethanol of isopropanol, aangezien deze juist al een van de elementen van het bij voorkeur toegepaste kristallisatie-oplosmiddel vormen. Voor de kristallisatie hoeft men derhalve alleen nog aceton toe te voegen.

De volgens de uitvinding toegepaste sterke base kan een anorganische base zoals bijvoorbeeld natriumhydroxyde of kaliumhydroxyde of een organische base gekozen uit tertiaire aminen, quaternaire ammonium-basen en alkalimetaal-alkanolaten zijn.

Met voordeel bestaat de base uit een vluchtige sterke base zoals een tertiaire amine met laag molecuulgewicht, bijvoorbeeld triethylamine. De toepassing van een dergelijke base maakt het mogelijk om deze na de reactie door eenvoudige destillatie te verwijderen en aldus de verbindingen met formules 1, 1' of hun zouten zonder anorganische verontreinigingen te verkrijgen.

Volgens een bijzondere uitvoeringsvorm van de werkwijze der uitvinding gebruikt men paraldehyde als bron voor formaldehyde. Door de industrie wordt formaldehyde namelijk geleverd in de vorm van waterige oplossingen van formaldehyde (in het algemeen 40%'s oplossingen) of van vast paraldehyde. Door toepassing van paraldehyde wordt de opname van water in het reaktiemengsel en dientengevolge de langdurige en kostbare verdamping van dit water tijdens de

bewerkingen voor het winnen van de verkregen verbindingen vermeden.

Teneinde de vorming van neven-produkten zoveel mogelijk tegen te gaan moet de voor de reactie met de verbindingen met formule 5 toegepaste hoeveelheid formaldehyde bij voorkeur zo dicht mogelijk bij de stoechiometrische hoeveelheid worden gekozen en bijvoorbeeld 1-1,4 mol per mol van de verbinding met formule 5 bedragen.

Tenslotte hangt de toe te passen hoeveelheid van de sterke base af van de sterkte van de gekozen base en de reaktietemperatuur, doch bedraagt deze bij voorkeur veel minder dan de stoechiometrische hoeveelheid en zal een deskundige zeer gemakkelijk de hoeveelheid base kunnen bepalen, die rekening houdend met de aard van de toegepaste base en de gekozen reaktietemperatuur de beste resultaten geeft. Zo kan in het geval van kaliumhydroxyde de toe te passen hoeveelheid bijvoorbeeld tussen ongeveer 0,01 en 1 mol per mol van de verbinding met formule 5 bedragen, bedraagt de reaktietemperatuur bij voorkeur ongeveer 95°C, wanneer de hoeveelheid kaliumhydroxyde 0,01 mol per mol van de verbinding met formule 5 bedraagt, en neemt de reaktietemperatuur af naarmate de hoeveelheid base toeneemt tot ongeveer 30°C voor een hoeveelheid base van 1 mol per mol van de verbinding met formule 5.

De uitvinding zal nader toegelicht worden door de hierna volgende, niet beperkende voorbeelden. De vier voorbeelden hebben betrekking op de vorming van het chloorhydraat van 4-(5)-hydroxymethyl-5-(4)-methylimidazool, waarbij verschillende basen en/of oplosmiddelen toegepast worden.

Voorbeeld I.

Men brengt in een reaktievat 2605 g 4-(5)-methylimidazool, 4725 ml water en 1182 g paraldehyde. Men voegt vervolgens 788 g triethylamine toe en handhaaft de temperatuur 6 uur op 60-65°C onder roeren. Men damp het water en triethylamine onder verminderde druk af, voegt een mengsel van isopropanol en aceton toe en zuurt aan met zoutzuurgas. Vervolgens zuigt men af en droogt het verkregen neerslag. Men verkrijgt aldus 3165 g van de gewenste verbinding (opbrengst 67,1%) waarvan de acidimetrisch bepaalde titer 97,7% bedraagt.

Voorbeeld II.

7906109

Men brengt in een reaktievat 30 g 4-(5)-methylimidazool, 285 ml water, 13,7 g paraldehyde en 13,5 g kaliumhydroxyde. Men verwarmt 1 uur op 50°C en zuurt aan met behulp van een waterige zoutzuuroplossing. Vervolgens dampst men het water af, neemt op in isopropanol en filtreert de anorganische zouten warm. Vervolgens koelt men het filtraat af, filtreert en droogt het neerslag. Men verkrijgt aldus 28 g van het gewenste chloorhydraat (opbrengst 51,5%), waarvan de acidimetrisch bepaalde titer 97,7% bedraagt.

Voorbeeld III.

In een reaktievat brengt men 30 g 4-(5)-methylimidazool, 120 ml water en 13,7 g paraldehyde. Men voegt 32 g 30% natriumhydroxyde-oplossing toe en handhaaft de temperatuur 1 uur op 50°C. Vervolgens zuurt men aan met een waterige zoutzuuroplossing, dampst het water af, neemt op in een groot volume absolute ethanol en filtreert de anorganische zouten koud. Vervolgens dampst men de ethanol af tot een neerslag wordt verkregen, dat men afzuigt en droogt. Men verkrijgt aldus 34,5 g van het gewenste chloorhydraat (opbrengst 63,5%), waarvan de acidimetrisch bepaalde titer 97,4% bedraagt.

Voorbeeld IV.

Men brengt in een reaktievat 266,5 g 4-(5)-methylimidazool, 266,5 ml isopropanol, 97,5 g paraldehyde en 3 g kaliumhydroxyde. Men kookt 5 uur onder toerugvloeiokoeling, koelt af, zuurt aan met zoutzuurgas, voegt aceton toe, filtreert en droogt het neerslag. Men verkrijgt aldus 263 g van het gewenste chloorhydraat (opbrengst 54,5%), waarvan de acidimetrische bepaalde titer 93,5% bedraagt.

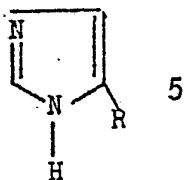
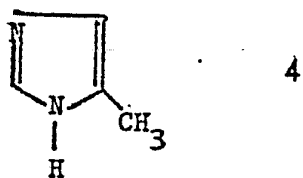
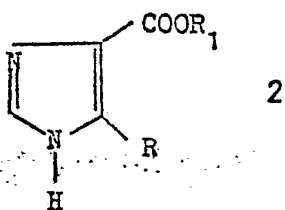
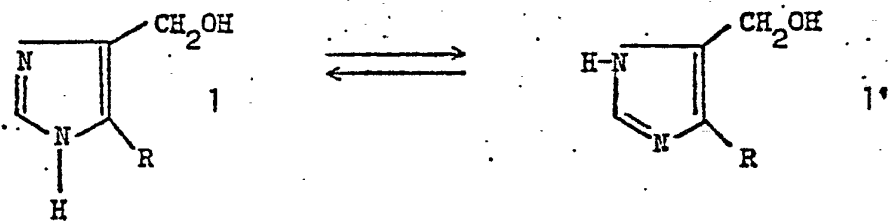
C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor de bereiding van 4-(5)-hydroxymethyl-5-(4)-lager alkyl-imidazolen met formules 1 en 1' van het formuleblad, waarin R een lagere alkylgroep voorstelt, en hun zuur-additiezouten, door inwerking van formaldehyde op verbindingen met formule 5 van het  
5 formuleblad, waarin R dezelfde betekenis bezit als in de formules 1 en 1', m e t h e t k e n m e r k, dat men de reactie uitvoert in aanwezigheid van een sterke base en de verkregen verbindingen met formule 1, 1' eventueel behandelt met een zuur ter verkrijging van  
10 de gewenste zouten.
2. Werkwijze volgens conclusie 1, m e t h e t k e n m e r k, dat R een methylgroep voorstelt.
3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, m e t h e t k e n m e r k, dat het zuur-additiezout het chloorhydraat is.
- 15 4. Werkwijze volgens conclusie 1-3, m e t h e t k e n m e r k, dat men de reactie uitvoert bij een temperatuur tussen 30 en 95°C.
5. Werkwijze volgens conclusie 1-4, m e t h e t k e n m e r k, dat men de reactie uitvoert in aanwezigheid van een oplosmiddel gekozen uit water, alcoholen met 1-5 koolstofatomen en tertiaire aminen met bij voorkeur een gering molecuulgewicht.  
20
6. Werkwijze volgens conclusie 5, m e t h e t k e n m e r k, dat men de alcohol kiest uit ethylalcohol en isopropylalcohol.
7. Werkwijze volgens conclusie 1-6, m e t h e t k e n m e r k, dat de sterke base een anorganische base zoals natriumhydroxyde of kaliumhydroxyde is.  
25
8. Werkwijze volgens conclusie 1-6, m e t h e t k e n m e r k, dat de sterke base een organische base gekozen uit de tertiaire aminen, quarternaire ammoniumbasen en alkalimetaal-alkanolaten is.  
30
9. Werkwijze volgens conclusie 8, m e t h e t k e n m e r k, dat de base een tertiair amine met een gering molecuulgewicht zoals triethylamine is.
10. Werkwijze volgens conclusie 1-9, m e t h e t k e n m e r k, dat men het formaldehyde toepast in de vorm van paraldehyde.  
35

7906109

11.       Werkwijze volgens de conclusie 1-10, m e t h e t k e n -  
m e r k, dat men 1-1,4 mol formaldehyde per mol van de verbinding  
met formule 4 toepast, terwijl de hoeveelheid base bij voorkeur veel  
minder dan de stoechiometrische hoeveelheid bedraagt.

7906109



7906109