(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 296 348**

(51) Int. Cl.:
C07D 233/68 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **98956918 .1**
(86) Fecha de presentación : **10.11.1998**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1051401**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **15.11.2000**

(54) Título: **Procedimiento de producción de formilimidazoles.**

(30) Prioridad: **14.11.1997 CH 2638/97**
27.11.1997 CH 2738/97

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

(73) Titular/es: **Lonza AG.**
(Geschaftsleitung: 4002 Basel)
CH-3945 Gampel/Wallis, CH

(72) Inventor/es: **Bessard, Yves y**
Heveling, Josef

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

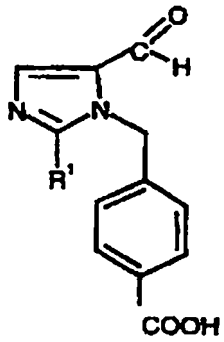
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

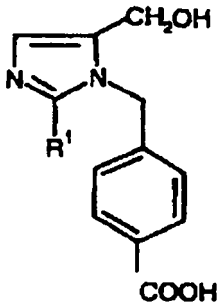
Procedimiento de producción de formilidazoles.

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento de producción de formilimidazoles de fórmula general



(I)

en la que R^1 es alquilo C_{1-6}, por oxidación catalítica de hidroximetilimidazoles de fórmula general



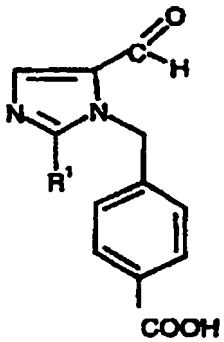
(II)

en la que R^1 tiene el significado dado antes.

Los formilimidazoles son productos intermedios importantes, por ejemplo, para la producción de sustancias farmacéuticas tales como diuréticos o antihipertensores (documento WO-A 92/20651). Se conocen varios procedimientos previos para producir formilimidazoles. En el documento CH-A 685496, se describe un procedimiento en el que la oxidación catalítica de hidroximetilimidazoles a formilimidazoles se lleva a cabo en presencia de catalizadores de metales nobles tales como platino-bismuto, platino negro, platino o paladio activado sobre carbón activado con inyección de oxígeno.

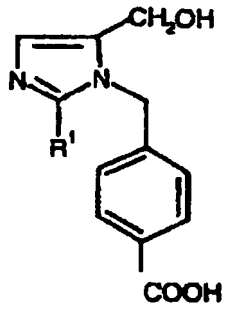
Por lo tanto, la tarea de la invención era por lo tanto hacer que estuviera disponible un procedimiento económico mejorado para producir formilimidazoles.

En esta invención la tarea se resuelve por el procedimiento definido en la reivindicación 1. Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para producir formilimidazoles de fórmula (I):



(I)

en la que R^1 es alquilo C_{1-6}, que comprende la oxidación catalítica de hidroximetilimidazoles de fórmula general (II):



(II)

en la que R^1 es como se ha definido antes, en presencia de un catalizador de metal noble seleccionado de un catalizador de platino/bismuto o un catalizados de platino/plomo,

en el que la oxidación catalítica tiene lugar en presencia de un peróxido seleccionado de peróxido de hidrógeno y en presencia de agua, un disolvente miscible con agua o mezclas de los mismos, en un medio alcalino,

en el que el medio alcalino se obtiene por adición de un hidróxido alcalino, un carbonato alcalino o un acetato alcalino a la mezcla de reacción; y

en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 20º a 120ºC.

R^1 es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado, con 1 a 6 átomos de C. Específicamente, este puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y sus isómeros, así como hexilo y sus isómeros. El significado preferido de R^1 es butilo.

Los hidroximetilimidazoles se pueden producir fácilmente como compuestos de partida como se especifica, por ejemplo, en el documento WO-A 92/20651 o en E.F. Godefroi y col., *Trav. Chim. Receuil Pays-Bas*, 91, 1383 (1972).

El catalizador de metal noble se usa por sí mismo o unido a un vehículo tal como, por ejemplo, carbón activado, dióxido de silicio, dióxido de aluminio, silicio-dióxido de aluminio, óxido de circonio u óxido de titanio. Preferiblemente se une a carbón activado.

Los catalizadores de metal noble unidos a carbón activado se pueden obtener en el comercio, por ejemplo, en Degussa.

El porcentaje adecuado de metal noble unido a un vehículo es entre 0,1 y 15% en peso, y preferiblemente entre 0,5 y 7% en peso, respecto al material vehículo.

El catalizador de metal noble se usa preferiblemente en una cantidad de 0,05 a 1,0% en moles de base de metal noble respecto al hidroximetilimidazol, y se prefiere en especial en una cantidad de 0,1 a 0,4% en moles de base de metal noble respecto al hidroximetilimidazol. Es particularmente adecuado el peróxido de hidrógeno usado en una solución acuosa de 10% a 30%.

La oxidación catalítica tiene lugar de forma adecuada en presencia de agua, un disolvente miscible con agua o mezclas de los mismos, en un medio alcalino.

Los disolventes miscibles con agua particularmente adecuados son, por ejemplo, alcoholes o ácidos carboxílicos con 1 a 6 átomos de C o cetonas tales como, por ejemplo, acetona o metil etil cetona.

Se usan preferiblemente las mezclas de agua y disolventes miscibles con agua. Se ha demostrado que es ventajoso si el agua usada se ajusta para que sea alcalina, mediante la adición adecuada de un hidróxido alcalino, un carbonato alcalino o un acetato alcalino. El hidróxido alcalino preferiblemente se usa en una relación de 1:0,05 a 5, y preferiblemente de 1:1 a 3, respecto a la cantidad de moles usados del hidroximetilimidazol de fórmula general II.

La oxidación catalítica se lleva a cabo de forma adecuada a una temperatura de 20ºC a 120ºC, preferiblemente a 50 - 80ºC.

Después del tiempo de administración de peróxido estándar de 2-3 horas, se puede aislar el compuesto de fórmula general I de la forma estándar después de un tiempo de reacción secundaria suficiente.

El producto se aísla por cristalización y filtración adecuadas. El catalizador usado se puede usar varias veces sin pérdida de actividad.

Ejemplos

Ejemplo 1

Producción de ácido 4-[(2-butil-5-formil-1H-imidazo-1-il)metil]benzoico

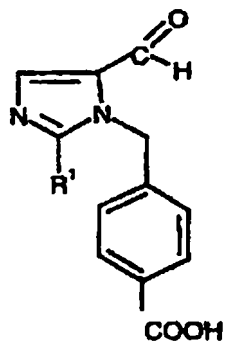
Se pusieron 9,5 g (33 mmol) de ácido 4-[(2-butil-5-hidroximetil-1H-imidazo-1-il)metil]benzoico, 40 ml de agua, 10 ml de metanol, 4,2 g (105 mmol) de NaOH y 0,92 g de platino al 5% y bismuto al 5% sobre carbón activado (que contiene 60% de agua) en un matraz de 100 ml a temperatura ambiente, y se calentaron a 60ºC. Se añadieron 6,6 g (39 mmol) de solución acuosa de H_2O_2 al 20% a esta suspensión a 60ºC en el transcurso de 60 minutos y después se calculó la conversión de la mezcla con HPLC. Se añadieron otra vez 6,6 g (39 mmol) de solución acuosa de H_2O_2 al 20% en el transcurso de 60 minutos. Después se añadieron 1,7 g (10 mmol) de solución acuosa de H_2O_2 al 20% en el transcurso de 20 minutos (conversión >90%). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después de acidificar a pH 6,0 con 17,6 ml de HCl (al 15%) precipitó el producto. Se enfrió a 2ºC, se filtró, se lavó con 2 x 20 ml de agua, y se secó a temperatura ambiente a 1,5 kPa. Se obtuvieron 7,2 g (70%) de ácido 4-[(2-butil-5-formil-1H-imidazo-1-il) metil]benzoico amarillo (contenido por HPLC 95%).

Punto de fusión: 144 - 146ºC.

RMN ^1H (DMSO-d_6, 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).

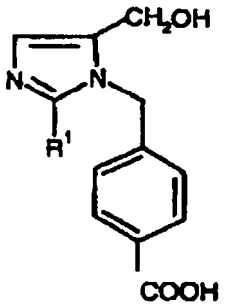
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir formilimidazoles de fórmula (I):



(I)

en la que R^1 es alquilo C_{1-6}, que comprende la oxidación catalítica de hidroximetilimidazoles de fórmula general (II):



(II)

en la que R^1 es como se ha definido antes, en presencia de un catalizador de metal noble seleccionado de un catalizador de platino/bismuto o un catalizador de platino/plomo,

en el que la oxidación catalítica tiene lugar en presencia de un peróxido seleccionado de peróxido de hidrógeno y en presencia de agua, un disolvente miscible con agua o mezclas de los mismos, en un medio alcalino,

en el que el medio alcalino se obtiene por adición de un hidróxido alcalino, un carbonato alcalino o un acetato alcalino a la mezcla de reacción; y

en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 20º a 120ºC.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R^1 es butilo.