



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **224 547**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 01 00144**

(22) A bejelentés napja: **1998. 10. 27.**

(40) A közzététel napja: **2001. 08. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2005. 10. 28.**

(51) Int. Cl.⁷: **C 07 D 417/12**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 98/06997

(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9923095**

(30) Elsőbbségi adatok:

9723295.3 1997. 11. 04. GB

(72) Feltalálók:

**Giles, Robert Gordon, Tonbridge, Kent (GB);
Lewis, Norman John, Tonbridge, Kent (GB);
Quick, John Kirby, Tonbridge, Kent (GB)**

(73) Jogosult:

**SmithKline Beecham Plc., Brentford,
Middlesex (GB)**

(74) Képviselő:

**Derzsi Katalin, S. B. G. & K. Budapesti
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest**

(54)

Eljárás dioxo-tiazolidin-származékok előállítására

(57) Kivonat

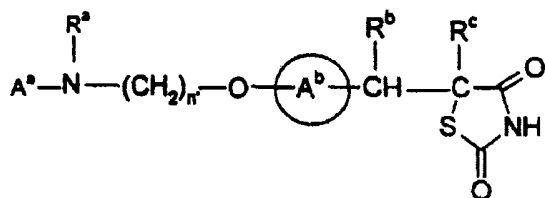
A találmány tárgya eljárás 5-{4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)-amino)-etoxi]-benzil}-2,4-dioxo-tiazolidin, e vegyület tautomer formái, gyógyászatiilag elfogadható sói és gyógyászatiilag elfogadható szolvátjai előállítására, amelynek során 5-{4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)-amino)-etoxi]-benzili-dén}-2,4-dioxo-tiazolidint katalitikusan redukálnak.

Az eljárást az jellemzi, hogy a redukciós reakciót $1,379 \times 10^5$ Pa (20 psi) feletti hidrogénnyomás alkalmazásával hajtják végre, és ezt követően kívánt esetben előállítják a kapott vegyületnek egy gyógyászatiilag elfogadható sóját és/vagy gyógyászatiilag elfogadható szolvátját.

HU 224 547 B1

A találmány új eljárásra, közelebbről bizonyos szubsztituált dioxo-tiazolidin-származékok előállítására vonatkozik.

A 0 306 228 számú európai szabadalmi bejelentés olyan (A) általános képletű dioxo-tiazolidin-származékokra,



(A)

a vegyületek tautomer formáira, gyógyászatilag elfogadható sóira és gyógyászatilag elfogadható szolvátjaira vonatkozik, amelyek képletében

A^a jelentése adott esetben szubsztituált aromás heterociklusos csoport;

R^a jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, acilcsoport, aralkilcsoport, amelyben az arilcsoport adott esetben szubsztituált, vagy adott esetben szubsztituált arilcsoport;

R^b és R^c mindegyikének jelentése hidrogénatom, vagy R^b és R^c együtt kémiai kötést képez;

A^b jelentése adott esetben legfeljebb ötszörösen szubsztituált benzolgyűrű; és n' értéke 2, 3, 4, 5 vagy 6.

A 0 306 228 számú európai szabadalmi bejelentés tárgyát képezi továbbá egy eljárás olyan (A) általános képletű vegyületeknek, amelyekben R^b és R^c együtt kémiai kötést képez (azaz 5-benzilidén-2,4-dioxo-tiazolidineknek), olyan (A) általános képletű vegyületekké történő redukálására, amelyekben R^b és R^c mindegyikének jelentése hidrogénatom (azaz 5-benzil-2,4-dioxo-tiazolidinek előállítására). A 0 306 228 számú európai szabadalmi bejelentésben példaszerűen ismertetett redukációs eljárások oldott fém redukációs eljárások és katalitikus hidrogénezési eljárások.

Azt tapasztaltuk, hogy ha a benzilidén-2,4-dioxo-tiazolidineknek a katalitikus hidrogénezését nagyobb hidrogénnyomás alkalmazásával végezzük, akkor a reakciót meglepően kis katalizátormennyiséggel és reakcióidővel hajthatjuk végre, és ami a legváratlanabb, jelentősen mérséklődik a melléktermék-képződés.

Ennek alapján a jelen találmány tárgya eljárás 5-{4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)-amino)-etoxi]-benzil}-2,4-dioxo-tiazidin és tautomer formái, gyógyászatilag elfogadható sói és gyógyászatilag elfogadható szolvátjai előállítására, amelynek során egy 5-{4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)-amino)-etoxi]-benzilidén}-2,4-dioxo-tiazolidint katalitikusan redukálunk, amely eljárásra az jellemző, hogy a redukációs reakciót 1,379×10⁵ Pa (20 psi) feletti hidrogénnyomás alkalmazásával hajtjuk végre, és ezt követően kívánt esetben előállítjuk a kapott vegyület egy gyógyászatilag elfogadható sóját és/vagy gyógyászatilag elfogadható szolvátját.

A reakciót alkalmasan 3,4475×10⁵ Pa-tól (50 psi) 103,425×10⁵ Pa-ig (1500 psi), például 4,137×10⁵

Pa-tól (60 psi) 103,425×10⁵ Pa-ig (1500 psi), 5,17125×10⁵ Pa-tól (75 psi) 103,425×10⁵ Pa-ig (1500 psi), 13,79×10⁵ Pa-tól (200 psi) 103,425×10⁵ Pa-ig (1500 psi), vagy 4,8265×10⁵ Pa-tól (70 psi) 68,95×10⁵ Pa-ig (1000 psi), vagy 13,79×10⁵ Pa-tól (200 psi) 68,95×10⁵ Pa-ig (1000 psi), alkalmasan 4,8265×10⁵ Pa-tól (70 psi) 68,95×10⁵ Pa-ig (1000 psi) terjedő nyomástartományban hajtjuk végre.

A reakciónyomás például 4,8265×10⁵ Pa (70 psi), 5,17125×10⁵ Pa (75 psi), 5,516×10⁵ Pa (80 psi), 34,475×10⁵ Pa (500 psi) és 68,95×10⁵ Pa (1000 psi).

A hidrogénezőkatalizátor alkalmasan egy nemesfém-katalizátor, például egy palládiumkatalizátor.

Az előnyös katalizátorok hordozós nemesfém-katalizátorok, amilyen például egy palládium/szén katalizátor, amelynek palládiumtartalma jellegzetesen 5–10 tömeg%.

Az egyik előnyös katalizátor a 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátor.

A katalizátornak a szubsztrátra vonatkoztatott tömeg%-os aránya (azaz a katalizátormennyiség) jellegzetesen 5–100 tömeg%, szokásosan 10–50 tömeg%, előnyösen 25–50 tömeg%.

A reakciót bármilyen alkalmas oldószerben végrehajthatjuk, például ecetsavban, vagy egy előnyösen egy vizes ásványi savat, például sósavat is tartalmazó alkanolban, például metanolban vagy etanolban; vagy előnyösen egy vizes ásványi savat, például sósavat is tartalmazó tetrahidrofuránban végezhetjük a reakciót. Előnyösen az oldószer ecetsav vagy vizes ecetsav, például egy 1:2 térfogatarányú ecetsav/víz elegy.

A reakciót olyan hőmérsékleten végezzük, amely biztosítja a kívánt termék megfelelő képződési sebességét. Alkalmasan a reakció-hőmérséklet emelt értékű, előnyösen 70 °C feletti; a reakciót például 80 °C és 115 °C közötti hőmérséklet-tartományban hajthatjuk végre.

Az 5-{4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)-amino)-etoxi]-benzil}-2,4-dioxo-tiazolidint szokásos izolációs és tisztítási módszerekkel, például kromatográfiával és kristályosítással/átkristályosítással izoláljuk a reakciókeverékből, majd tisztítjuk.

A jelen találmány szerinti eljárás reakciókeverékéből kristályos 5-[4-{2-[N-metil-N-(2-piridil)-amino]-etoxi]-benzil}-2,4-dioxo-tiazolidint izolálunk. Az ilyen formák ugyancsak a találmány tárgyát képezik. Alkalmas kristályosítási/átkristályosítási oldószer például az ecetsav/denaturált szesz; a kristályosítást előnyösen refluxáló oldószerből végezzük, amelyből lehűlést követően kiválik a kívánt vegyület.

Az alkalmas sók gyógyászatilag elfogadható sók.

Az alkalmas gyógyászatilag elfogadható sók körébe tartoznak – egyebek mellett – például a következők: fém-sók, így alumínium-, alkálifém-sók, például nátrium- vagy káliumsók, alkáliföldfém-sók, például kalcium- vagy magnéziumsók, valamint ammónium- és szubsztituált ammóniumsók, így rövid szénláncú alkil-aminokkal, például trietil-aminnal, (hidroxi-alkil)-aminokkal, például (2-hidroxi-etil)-aminnal, bisz(2-hidroxi-etil)-aminnal vagy trisz(2-hidroxi-etil)-aminnal, cikloalkil-aminokkal, például diciklohexil-aminnal vagy prokainnal, dibenzil-piperidinnel, N-benzil-fenetil-aminnal,

dehidroabietil-aminnal, *N,N'*-bisz(dehidroabietil)-aminnal, glükaminnal, *N*-metil-glükaminnal, illetve piridin típusú bázisokkal, például piridinnel, kollidinnel vagy kinolinnal képezett sók.

Megemlíthetők ezenkívül a gyógyászatilag elfogadható savakkal, köztük ásványi és szerves savakkal képezett gyógyászatilag elfogadható sók is. Ilyenek – egyebek mellett – például a következők: ásványi savak, például hidrogén-bromid, hidrogén-klorid, kénsav, valamint szerves savak, metánszulfonsav, borkősav és maleinsav, különösen borkősav és maleinsav. Az egyik előnyös só a maleátsó.

Az alkalmas szolvátok gyógyászatilag elfogadható szolvátok, például hidrátok.

Az 5-{4-[2-(*N*-metil-*N*-(2-piridil)-amino)-etoxi]-benzilidén}-2,4-dioxo-tiazolidint ismert eljárásokkal, például a 0 306 228 számú európai szabadalmi bejelentésben ismertetett megfelelő eljárásokkal állíthatjuk elő. Az EP 0 306 228 számú szabadalmi leírás tartalmára referenciaként hivatkozunk jelen leírásban.

Az alábbi példa illusztratív jellegű, a találmány oltalmi körét, illetve terjedelmét nem korlátozza.

Példa

A (Z)-5-{4-[2-(*N*-metil-*N*-(2-piridil)-amino)-etoxi]-benzilidén}-2,4-dioxo-tiazolidin redukálása
5-{4-[2-(*N*-metil-*N*-(2-piridil)-amino)-etoxi]-benzil}-2,4-dioxo-tiazolidinné

123 kg (Z)-5-{4-[2-(*N*-metil-*N*-(2-piridil)-amino)-etoxi]-benzilidén}-2,4-dioxo-tiazolidin 1232 liter jégecettel készített oldatához hozzáadunk 123 kg 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátort (87L Johnson–Matthey-típus; a katalizátor körülbelül 50 tömeg% vizet tartalmaz, azaz a katalizátormennyiség 50 tömeg%). Az így nyert keveréket körülbelül $4,825 \times 10^5$ – $5,516 \times 10^5$ Pa (70–80 psi) hidrogénnyomás alatt körülbelül 95 °C-on hidrogénezük. Miután a kiindulási vegyület elfogyott (15–20 óra), a reakciókeveréket körülbelül 65 °C-ra hűtjük, majd a katalizátort kiszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomás alatt kis térfogatra töményítjük, majd a maradékot 60 °C-on feldolgozzuk 1000 liter denaturált szeszben. Az oldatot refluxhőmérsékletre melegítjük, majd a kristályosodáshoz környezeti hőmérsékletre hűtjük. A terméket, azaz az 5-{4-[2-(*N*-metil-*N*-(2-piridil)-amino)-etoxi]-benzil}-2,4-dioxo-tiazolidint kiszűrjük, és vákuumban 45 °C-on szárítjuk. A kitermelés jellegzetesen 70–80%.

A reakciónyomás változtatásának hatása

Amint az az alábbiakban látható, a fenti reakciót széles nyomáshatások között végrehajthatjuk, amelyek eredményeként szignifikáns mértékben csökkenthető a reakcióidő és a katalizátormennyiség.

A reakció száma	Körülmények	Reakcióidő (óra)
1.	$5,171 \times 10^5$ Pa (75 psi), 100 tömeg% katalizátor	15–20
2.	$68,95 \times 10^5$ Pa (1000 psi), 100 tömeg% katalizátor	<2

5

10

A reakció száma	Körülmények	Reakcióidő (óra)
3.	$68,95 \times 10^5$ Pa (1000 psi), 50 tömeg% katalizátor	7
4.	$34,475 \times 10^5$ Pa (500 psi), 100 tömeg% katalizátor	4
5.	$34,475 \times 10^5$ Pa (500 psi), 50 tömeg% katalizátor	kb. 12

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

1. Eljárás 5-{4-[2-(*N*-metil-*N*-(2-piridil)-amino)-etoxi]-benzil}-2,4-dioxo-tiazolidin, e vegyület tautomer formái, gyógyászatilag elfogadható sói és gyógyászatilag elfogadható szolvátjai előállítására, amelynek során 5-{4-[2-(*N*-metil-*N*-(2-piridil)-amino)-etoxi]-benzilidén}-2,4-dioxo-tiazolidint katalitikusan redukálunk, *azzal jellemezve*, hogy a redukációs reakciót $1,379 \times 10^5$ Pa (20 psi) feletti hidrogénnyomás alkalmazásával hajtjuk végre, és ezt követően kívánt esetben előállítjuk a kapott vegyületnek egy gyógyászatilag elfogadható sóját és/vagy gyógyászatilag elfogadható szolvátját.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót $3,4475 \times 10^5$ Pa-tól (50 psi) $103,425 \times 10^3$ Pa-ig (1500 psi), $4,137 \times 10^5$ Pa-tól (60 psi) $103,425 \times 10^5$ Pa-ig (1500 psi), $5,17125 \times 10^5$ Pa-tól (75 psi) $103,425 \times 10^5$ Pa-ig (1500 psi), $4,8265 \times 10^5$ Pa-tól (70 psi) $68,95 \times 10^5$ Pa-ig (1000 psi) vagy $13,79 \times 10^5$ Pa-tól (200 psi) $103,425 \times 10^5$ Pa-ig (1500 psi) terjedő hidrogénnyomás-tartományban hajtjuk végre.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót $4,8265 \times 10^5$ Pa-tól (70 psi) $68,95 \times 10^5$ Pa-ig (1000 psi) terjedő hidrogénnyomás-tartományban hajtjuk végre.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakció hidrogénnyomása $4,8265 \times 10^5$ Pa (70 psi), $5,17125 \times 10^5$ Pa (75 psi), $5,516 \times 10^5$ Pa (80 psi), $34,475 \times 10^5$ Pa (500 psi) és $68,95 \times 10^5$ Pa (1000 psi).

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidrogénezőkatalizátor egy 10 tömeg%-os palládium/szén katalizátor.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a katalizátornak a szubsztrátra vonatkoztatott tömeg%-os aránya, azaz a katalizátormennyiség 5–100 tömeg%.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakció oldószere ecetsav, vizes ecetsav, alkanol, vizes ásványi savat tartalmazó alkanol, tetrahidrofurán vagy vizes ásványi savat tartalmazó tetrahidrofurán.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakció oldószere ecetsav.

9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 80 °C-tól 115 °C-ig terjedő hőmérséklet-tartományban végezzük.