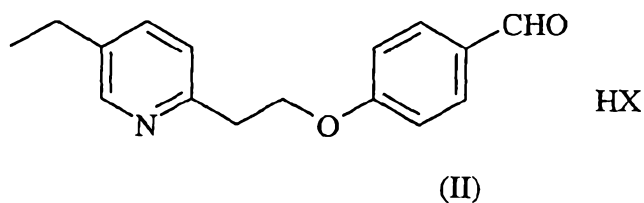


KIVONAT

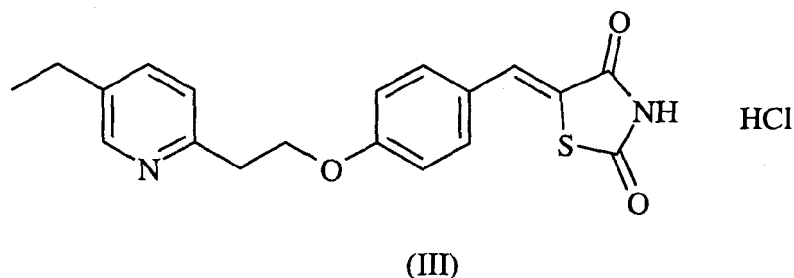
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya eljárás antidiabetikus hatású pioglitazon hidrogénklorid előállítására új intermediereken keresztül, oly módon, hogy a (II) képletű, 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehyd só



ahol HX jelentése: HCl, CF₃COOH, C₄H₄O₄, (COOH)₂

bázissal, majd tiazolidin-2,4-dionnal reagáltatjuk, és a kapott 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metilén]-2,4-tiazolidindion bázist sósavval kezeljük majd az így kapott (III) képletű 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metilén]-2,4-tiazolidindion hidrogénkloridot



katalitikusan hidrogénezzük. A találmány tárgya továbbá a (II) általános képletű sók és a (III) képletű benzilidén származék.

P03 04096

LEADER A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Eljárás pioglitazon hidroklorid előállítására és intermedi- erjei

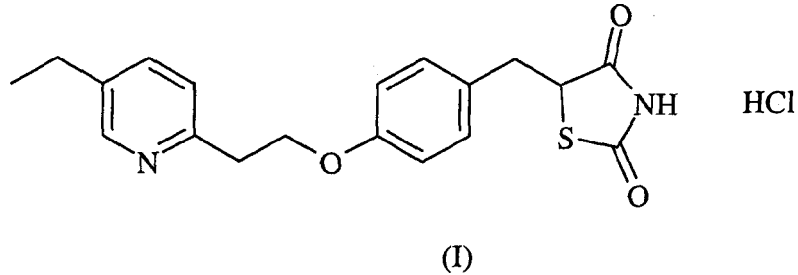
Feltalálók:	Dr. FISCHER János okl. vegyészmérnök	30 %,
	Dr. FODOR Tamás okl. vegyész	40 %,
	LÉVAI Sándor okl. vegyészmérnök	20 %,
	PETÉNYI Endréné vegyésztechnikus	5 %,
	PERÉNYI Éva vegyésztechnikus	5 %.

Bejelentő: Richter Gedeon Rt.

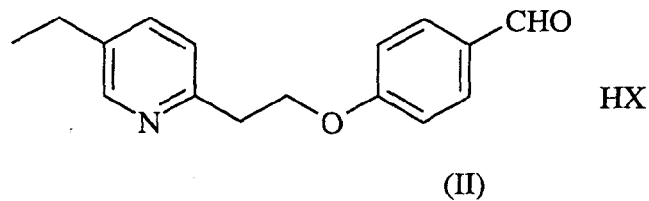
Budapest, 2003. december

Eljárás pioglitazon hidrogénklorid előállítására

A találmány tárgya antidiabetikus hatású gyógyszeralapanyagként szolgáló (I) képletű pioglitazon hidrogénklorid:

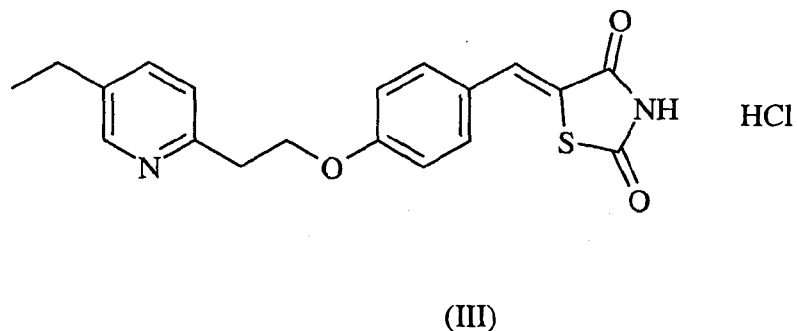


előállítási eljárása, (II) képletű 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehyd só:



ahol HX jelentése: HCl, CF₃COOH, C₄H₄O₄, (COOH)₂

felhasználásával, melyet kívánt esetben bázissal, majd tiazolidin-2,4-dionnal reagáltatunk és a kapott terméket sósavval kezeljük és az így előállított (III) képletű, 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metilén]-2,4-tiazolidindion hidrogénkloridot:



katalitikusan hidrogénezzük. A találmány tárgya továbbá a (II) általános képletű sók és a (III) képletű benzilidén származék.



Az (I) képletű pioglitazon hidrogénkloridot (kémiai neve: (R,S)-5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindion hidrogénklorid) elsőként az EP 193 256 sz. szabadalmi leírás ismerteti. A pioglitazon hidrogénkloridot 2-imino-5-[4-[2-(5-metil-2-piridinil)-etoxi]-benzil]-4-tiazolidinonból állítják elő 2N sósav-oldattal történő tizenhat órás forralással. A kapott anyagot színtelen prizmákban kristályosodó terméként jellemzik, melynek olvadáspontja 192-193°C. Az itt ismertetett eljárás nem tesz említést a (II) képletű intermedierről, és maga az eljárás méretnövelésre nem alkalmas, mivel az imino-vegyület előállítására olyan Meerwein-reakció szolgál, melynek alacsony a hozama és melléktermékei károsak a környezetre.

Az EP 257 781 sz. szabadalmi leírás a fentitől eltérő előállítási eljárást alkalmaz. A 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehyd intermedier előállítása során éterképzési reakciót végez 4-hidroxi-benzaldehyd és 5-etil-2-piridinil-etanol-alkil- vagy arilszulfonátja között lúggal és fázistranszfer katalizátorral. Közegként víz és diklórmetán keverékét alkalmazzák. A reakció azonban nehezen eltávolítható melléktermékeket ad és az olajként keletkező 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehydet szilikagélen oszloppromatográfiával tisztítják. Ily módon nyerik 32,5-62,0 % közötti termeléssel az előbbi benzaldehyd-komponenst, amelyből 2,4-tiazolidindionnal történő kondenzációval 57,6-78,5 % közötti termeléssel állítják elő az un. „benzilidén”-származékot (továbbiakban: „benzilidén”-komponenst), melynek kémiai neve: 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metilén]-2,4-tiazolidindion. Ennek katalitikus hidrogénezését többféle oldószerben végezték, pl. dioxánban, dimetilformamidban vagy ecetsavban. Jellemző a reakciókra, hogy nagy mennyiségű katalizátort igényelnek. A leírás 3. példája 400 mg „benzilidén”-komponensre 1,2 g 5 %-os csontszenes palládiumot alkalmaz. A katalitikus hidrogénezést 6 óra alatt atmoszférikus nyomás mellett végezve, majd a nyersterméket etanolból átkristályosítva 54,2 %-ban nyertek ki pioglitazon-bázist. Viszonylag jobb eredményt adott az a katalitikus hidrogénezés, amelynek közege ecetsav volt. Itt a „benzilidén”-komponens tömegével megegyező 5 %-os csontszenes palládiumot alkalmaztak. A katalizátor eltávolítása, az ecetsav lepárlása után acetont alkalmazva nyerték ki a pioglitazon-bázist, 67,7 %-os termeléssel. Ez a szabadalmi leírás nem tesz említést a pioglitazon hidrogénklorid sójáról.

Az EP 506 273 sz. szabadalmi leírásban a 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehyd bázis előállítását 5-etil-2-piridin-etanol metánszulfonát származékának és 4-



hidroxi-benzaldehid alkáli- vagy alkáli-földfém sójának etanolban történő reagáltatásával végzik. A kapott reakcióelegyből a poláros oldószer eltávolításával egy olyan olajos maradékhoz jutottak, mely HPLC vizsgálat alapján csak 70,0-75,3 %-ban (3 a)-c) referencia példák szerint) tartalmazta a fenti bázist. A következő lépésben a 4-[2-(5-metil-2-piridinil)etoxi]benzaldehyd és 2,4-tiazolidindion Knoevenagel-reakciójával állítják elő a fenti „benzilidén”-komponenst 73 %-os termeléssel. A „benzilidén”-komponensből 30 g katalitikus hidrogénezéséhez 20 g 5 %-os csontszemes palládium-katalizátort alkalmaztak. Erélyes körülmények között, azaz 110 °C-on és 100 kg/cm² nyomáson végezve a hidrogénezést, 72 %-os hozammal nyerték ki a pioglitazon-bázist. Pioglitazon hidrogénklorid sójának előállítását itt sem említik.

Az EP 816 340 sz. szabadalmi leírás szerint a 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehyd bázist 62,0-79,8 %-os termeléssel állították elő, de tiszta terméket csak oszlopkromatográfiával tudtak előállítani. A „benzilidén”-komponenst 77,0-95,0 %-os hozammal állítják elő a fenti Knoevenagel-reakció optimalizálásával, majd ebből katalitikus hidrogénezéssel dioxánban vagy tetrahidrofuránban pioglitazon-bázist állítanak elő 63-73 %-os hozammal. Az így kapott pioglitazon-bázisból a pioglitazon hidrogénkloridot sósavas etanollal választják le és átkristályosítással 80-85 %-os termeléssel kapják a kristályos pioglitazon hidrogénkloridot. Az aldehid-komponensre számolva az össztermelési értékek 38,8-58,9 % között vannak.

A WO 93/13095 sz. szabadalmi bejelentés a „benzilidén”-komponens redukcióját nátriumborohidriddel, kobalt(II)klorid katalizátor jelenlétében végzi. Maga a katalizátor igen toxikus, gátolja a vörösvértestek képződését. A termék tisztasága nem kielégítő (97,7 %) és a redukciós lépés után - mint fentiekben - külön lépésre van szükség a pioglitazon hidrogénklorid sójának előállítására, melyre 85 %-os termelést adtak meg.

A WO 02/064577 sz. szabadalmi bejelentésben a „benzilidén”-komponens redukcióját kb. tízszeres mennyiségű 95-97 %-os hangyasavban végzett katalitikus hidrogénezéssel végzik. A hidrogénezés reakciókörülményei enyhébbek: 75-80 °C és 8 atm. A redukció hozama 97,4 %, de a termék minőségét nem jellemzik, és nem állítják elő a pioglitazon hidrogénklorid sóját, mely a gyógyszer alapanyaga.

A WO 03/053367 sz. szabadalmi leírásban ismertetett eljárásban a „benzilidén”-komponens katalitikus hidrogénezését szintén hangyasavban végzik, és a redukcióra csak szerényebb, 84 %-os termelést adnak meg. A gyógyszeralapanyag, azaz a pioglitazon hidrogénklorid sójának előállítását szintén nem említik.



Az eddigi eljárások közös jellemzője, hogy a 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehyd intermediert és a „benzilidén”-komponenst (utolsó intermediert) is bázisként alkalmazták. A gyógyszeralapanyagok megfelelő tisztaságát nagymértékben meghatározzák a köztitermékek és legfőképpen a záróintermediert tisztasága. A „benzilidén”-komponens, mint záróintermediert tisztaságát korábbi eljárások nem ismertetik.

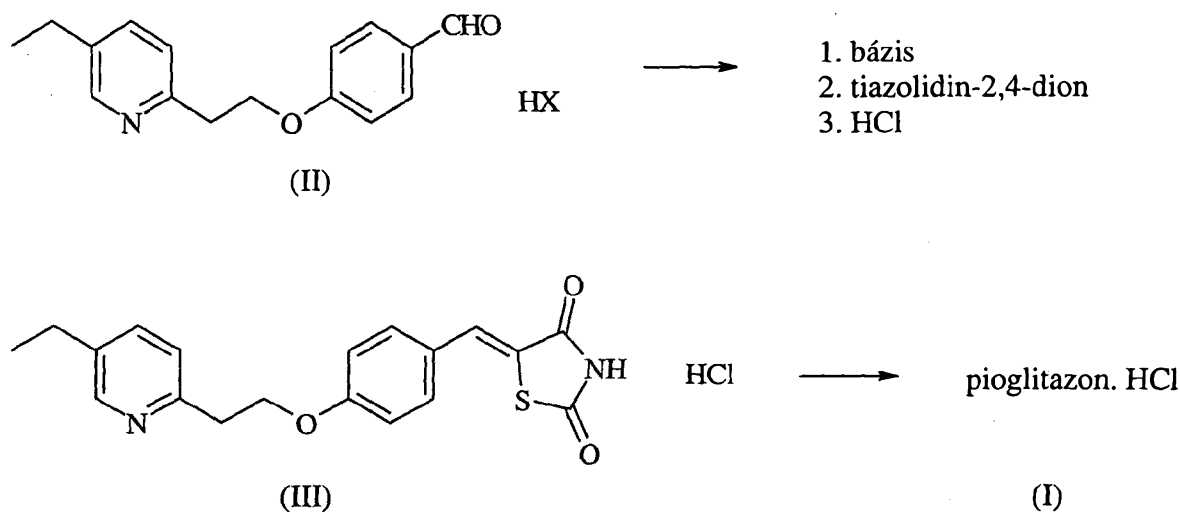
A fentiek alapján célul tűztük ki olyan eljárás kidolgozását, mely az eddigiéknél egyszerűbb módon, eddig nem ismertetett köztitermékeken keresztül, jó kitermeléssel eredményez gyógyszeralapanyag tisztaságú végterméket.

Kísérleteink során meglepő módon azt találtuk, hogy a gyorsan és jól kristályosodó 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehyd-oxalát só („benzaldehyd-oxalát”) leválasztásával olyan tiszta és jól kezelhető intermedierthez jutunk, mely kiválóan alkalmas gyógyszeralapanyag tisztaságú pioglitazon hidrogénklorid előállítására. Az így kapott „benzaldehyd-oxalát”-ot kívánt esetben bázissal kezeljük, majd tiazolidin-2,4-dionnal kondenzálva és sósavat hozzáadva nyerjük ki a „benzilidén”-komponens hidrogénklorid sóját, melynek katalitikus hidrogénezésével egy lépésben, nagy tisztasággal állíthatjuk elő a gyógyszeralapanyagként szolgáló pioglitazon hidrogénklorid sóját.

Találmányunk tárgya tehát olyan eljárás, melyben a 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehyd-oxalát só intermediert felhasználásával előállított 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metilén]-2,4-tiazolidindion hidrogénklorid sóját (továbbiakban „benzilidén hidrogénklorid”-ot) katalitikusan hidrogénezve egy lépésben, nagy tisztasággal és magas kihozattal kapjuk a pioglitazon hidrogénkloridot.

Találmányunk tárgya továbbá a (II) képlet szerinti 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehyd sók, előnyösen az oxalát só és a (III) képlet szerinti 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metilén]-2,4-tiazolidindion hidrogénklorid intermedierek.

A találmány szerinti eljárás reakció vázlat:



A találmányunk szerinti eljárás során először az 5-etil-2-(2-meziloxi-etil)-piridin és 4-hidroxi-benzaldehid reakciójával kapott nyerstermékből, a 4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]benzaldehidből inert szerves oldószerben (pl. dietil-éter, etil-acetát, aceton) különböző savakkal a (II) általános képletű 4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]benzaldehid sóit (pl. hidrogénklorid, trifluoracetát, maleát, oxalát), előnyösen a nagy tisztaságú oxalát sót állítjuk elő (lásd 3. ábra). A (II) képletű sóból, kívánt esetben a bázis felszabadítása után 2,4-tiazolidindionnal inert szerves oldószerben az 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metilén]-tiazolidin-2,4-diont állítjuk elő. A reakcióelegyhez sósavat adva a (III) képletű sósavas sót izoláljuk, mely ezáltal egy tisztítási folyamatot is jelent és így módon az 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metilén]-2,4-tiazolidindion hidrogénklorid 73 %-os termeléssel állítható elő. Ennek tisztasága 99,7 % vagy nagyobb, HPLC-vizsgálatok alapján (lásd 2. ábra), tehát kiválóan alkalmas záróintermedier gyógyszeralapanyag előállítására.

A (III) képletű „benzilidén hidrogénklorid”-ból egy lépésben katalitikus hidrogénezéssel, előnyösen csontszenes palládium jelenlétében végzett hidrogénezéssel, inert szerves oldószerben, előnyösen vizes metanolban, enyhe melegítés közben, előnyösen 50-60 °C-on, nyomás alatt, előnyösen 5-6 bar nyomáson, 84 %-os termeléssel állítható elő pioglitazon hidrogénklorid, melynek tisztasága HPLC-vizsgálataink alapján meghaladja a 99,7 %-ot (lásd 1. ábra).



Eljárásunk további előnye, hogy nem szükséges a korábbi szabadalmi leírásokban ismertetett, relatív nagy mennyiségű, drága, heterogén katalizátor alkalmazása. Kísérleteink alapján, a „benzilidén-hidrogénklorid”-ra számolva, 10-15 % 10 %-os csontszenes palládium elegendő a hidrogénezéshez. A reakció közege neutrális, tehát a fenti két szabadalmi leírásban említett korrozív hatású hangyasav alkalmazása sem szükséges.

Ábrák:

Az ábrákon a „benzilidén”-komponens illetve a pioglitazon hidroklorid végtermék HPLC-s kromatogramjai láthatóak.

Az 1. ábra a pioglitazon hidroklorid HPLC-s kromatogramját mutatja be.

A 2. ábra a „benzilidén”-komponens HPLC-s kromatogramját mutatja be.

A 3. ábra a „benzaldehyd-oxalát” HPLC-s kromatogramját mutatja be.

Az alkalmazott HPLC-s tisztaság vizsgálati módszer jellemzői:

Oszlop: pioglitazon hidroklorid esetén: Chromolit RP18e 100x4,6

„benzilidén”-komponens és „benzaldehyd-oxalát” esetén: Lichrospher RP8

5 μ 250x4 mm

A eluens: 0,03 mol / l KH₂PO₄ pH=2,2

B eluens: Acetonitril

Gradiens:

pioglitazon hidroklorid esetén:				„benzilidén”-komponens és „benzaldehyd-oxalát” esetén:			
Idő (perc)	A (%)	B (%)	Folyadékáram (ml/perc)	Idő (perc)	A (%)	B (%)	Folyadékáram (ml/perc)
0	100	0	3	0	100	0	1
10	30	70	3	30	30	70	1
15	30	70	3	60	30	70	1

Detektálás: 215 nm

Hőmérséklet: 30 °C

Minták előkészítése: a mintákat ecetsavban oldjuk

Várható retenciós idők:	pioglitazon hidroklorid:	5,88 perc
	benzilidén komponens:	6,26 perc
	„benzaldehyd-oxalát:	19,68 perc

Az 1. ábra alapján a pioglitazon hidroklorid tisztasága területsszázalékos kiértékelés alapján: 99,853 %. Benzilidén komponens nem mutatható ki.



A 2. ábra alapján a benzilidén komponens tisztasága terület százalékos kiértékelés alapján: 99,881 %.

A 3. ábra alapján a „benzaldehyd-oxalát” terület százalékos kiértékelés alapján: 99,875 %.

Az alábbi példák a találmány szerinti termékek és a találmány szerinti eljárás szemléletes bemutatására szolgálnak anélkül azonban, hogy korlátoznák a találmány szerinti megoldás oltalmi körét, melyet az igénypontok határoznak meg.

Példák

1. 4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]-benzaldehyd sók előállítása

1.a) 4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]-benzaldehyd-hidroklorid előállítása

15,1 g (0,1 mól) 5-etil-2-(2-hidroxi-etil)-piridint 150 ml toluolban oldunk, hozzáadunk 16,8 ml (0,12 mól) trietil-amint. Az oldatot 0-5 °C-ra hűtjük és 30 perc alatt 11,84 g (0,1 mól) metán-szulfonsav-kloridot csepegtetünk bele. Négy órán át 20 °C-on kevertetjük, majd 100 ml vízzel extraháljuk. A vizes-fázist 20 ml toluollal extraháljuk, az egyesített toluolos oldatot izz. Na₂SO₄-on szárítjuk.

A szűrt toluolos oldathoz 70 ml etanolt, 17,3 g (0,14 mól) 4-hidroxi-benzaldehydet és 15 g (0,14 mól) K₂CO₃-ot adunk és inert atmoszférában 5 órán át 75-78 °C-on kevertetjük. 20 °C-ra történő hűtés után 2 x 100 ml vízzel extraháljuk. A vizes fázist 30 ml toluollal, az egyesített szerves fázist 2 x 50 ml 0,5 N NaOH-oldattal, 50 ml vízzel extraháljuk, izz. Na₂SO₄-on szárítjuk, majd aktív szénnel derítjük. A toluolt vákuumban lepároljuk, a maradékot 80 ml etil-acetátban oldjuk és jeges-hűtés közben 25 ml 4 N sósavas-etil-acetátot csepegtetünk hozzá. A kivált sót 2 órás kevertetés után szűrjük, etil-acetáttal mossuk. Szárítás után 15,1 g (52 %), 72-74 °C-on olvadó cím szerinti terméket kapunk, mely HPLC alapján 96 %-os tisztaságú.

1.b) 4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]-benzaldehyd-trifluor-acetát előállítása:

15,1 g (0,1 mól) 5-etil-2-(2-hidroxi-etil)-piridint 150 ml toluolban oldunk, hozzáadunk 16,8 ml (0,12 mól) trietil-amint. Az oldatot 0-5 °C-ra hűtjük és 30 perc alatt 11,84 g (0,1 mól) metán-szulfonsav-kloridot csepegtetünk bele. Négy órán át 20 °C-on kevertetjük, majd 100 ml vízzel extraháljuk. A vizes-fázist 20 ml toluollal extraháljuk, az egyesített toluolos oldatot izz. Na₂SO₄-on szárítjuk.



A szűrt toluolos oldathoz 70 ml etanolt, 17,3 g (0,14 mól) 4-hidroxi-benzaldehydet és 15 g (0,14 mól) K_2CO_3 -ot adunk és inert atmoszférában 5 órán át 75-78 °C-on kevertetjük. 20 °C-ra történő hűtés után 2 x 100 ml vízzel extraháljuk. A vizes fázist 30 ml toluollal, az egyesített szerves fázist 2 x 50 ml 0,5 N NaOH-oldattal, 50 ml vízzel extraháljuk, izz. Na_2SO_4 -on szárítjuk, majd aktív szénnel derítjük. A toluolt vákuumban lepároljuk, a maradékot 80 ml dietil-éterben oldjuk és jeges hűtés közben 7,4 ml (0,1 mól) trifluor-ecetsavat csepegtetünk hozzá. A kivált sót 2 óras kevertetés után szűrjük, dietil-éterrel mossuk. Szárítás után 21,3 g (57,7 %) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja: 48-49 °C, tisztasága HPLC alapján 98 %.

1.c) 4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]-benzaldehyd-maleát előállítása

15,1 g (0,1 mól) 5-etil-2-(2-hidroxi-etil)-piridint 150 ml toluolban oldunk, hozzáadunk 16,8 ml (0,12 mól) trietil-amint. Az oldatot 0-5 °C-ra hűtjük és 30 perc alatt 11,84 g (0,1 mól) metán-szulfonsav-kloridot csepegtetünk be. Négy órán át 20 °C-on kevertetjük, majd 100 ml vízzel extraháljuk. A vizes-fázist 20 ml toluollal extraháljuk, az egyesített toluolos oldatot izz. Na_2SO_4 -on szárítjuk.

A szűrt toluolos oldathoz 70 ml etanolt, 17,3 g (0,14 mól) 4-hidroxi-benzaldehydet és 15 g (0,14 mól) K_2CO_3 -ot adunk és inert atmoszférában 5 órán át 75-78 °C-on kevertetjük. 20 °C-ra történő hűtés után 2 x 100 ml vízzel extraháljuk. A vizes fázist 30 ml toluollal, az egyesített szerves fázist 2 x 50 ml 0,5 N NaOH-oldattal, 50 /ml vízzel extraháljuk, izz. Na_2SO_4 -on szárítjuk, majd aktív szénnel derítjük. A toluolt vákuumban lepároljuk, a maradékot 100 ml dietil-éterben oldjuk, adunk hozzá 11,6 g (0,1 mól) maleinsavat. A szuszpenziót 5 órán keresztül kevertetjük, szűrjük, dietil-éterrel mossuk.

Szárítás után 25,2 g, 78-79 °C-on olvadó cím szerinti terméket kapunk. HPLC alapján 97 %-os tisztaságú.

1.d) 4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]-benzaldehyd-oxalát előállítása

15,1 g (0,1 mól) 5-etil-2-(2-hidroxi-etil)-piridint 150 ml toluolban oldunk, hozzáadunk 16,8 ml (0,12 mól) trietil-amint. Az oldatot 0-5 °C -ra hűtjük és 30 perc alatt 11,84 g (0,1 mól) metán-szulfonsav-kloridot csepegtetünk be. Négy órán át



20°C-on kevertetjük, majd 100 ml vízzel extraháljuk. A vizes-fázist 20 ml toluollal extraháljuk, az egyesített toluolos oldatot izz. Na₂SO₄-on szárítjuk.

A szűrt toluolos-oldathoz 70 ml etanolt, 17,3 g (0,14 mól) 4-hidroxi-benzaldehidet és 15 g (0,14 mól) K₂CO₃-ot adunk és inert atmoszférában 5 órán át 75-78 °C-on kevertetjük. 20 °C-ra történő hűtés után 2 x 100 ml vízzel extraháljuk. A vizes-fázist 30 ml toluollal, az egyesített szerves-fázist 2 x 50 ml 0,5 N NaOH-oldattal, 50 ml vízzel extraháljuk, izz. Na₂SO₄-on szárítjuk, majd aktív szénnel derítjük. A toluolt vákuumban lepároljuk, a maradék olajat 150 ml acetonban oldjuk és hozzáadunk 10 g (0,08 mól) oxálsav-dihidrátot. A termék rögtön kristályosan kiválik. Öt órán át 20 °C-on, majd 2 órán át 0 °C-on kevertetjük, szűrjük, 0 °C-os acetonnal mossuk, majd 50 °C-on szárítjuk.

Az így kapott 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehyd-oxalát tömege: 25,5 g (kitermelés: 74 %), olvadáspontja: 120-122 °C

A termék HPLC mérés alapján 99,7 %-os tisztaságú.

2. 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metilén]-tiazolidin-2,4-dion

hidrogénklorid előállítás:

15 g (43,4 mmól) az 1.d) példában előállított terméket 100 ml etilacetátban szuszpendálunk és 90 ml 10 %-os K₂CO₃-oldattal extraháljuk. A vizes-fázist 2 x 50 ml etilacetáttal extraháljuk, izz. Na₂SO₄-on szárítjuk, majd az etilacetátot vákuumban lepároljuk. A kapott olajat 150 ml etanolban oldjuk, hozzáadunk 6 g (51 mmól) tiazolidin-2,4-diont, 0,9 ml piperidint és 5 órán keresztül forraljuk. (kb. 1,5-2 óra után megkezdődik a termék kristályosodása.). A reakcióelegyet 70 ml etanollal hígítjuk és 50-60 °C-on hozzáadunk 19 ml 3N sósav-oldatot. 1 órás kevertetés után +5 °C-ra hűtjük, majd 2 órás kevertetés után szűrjük, 0 °C-os etanollal mossuk és 60 °C-on szárítjuk.

A nyers termék tömege 13,7 g (81 %), melyet 180 ml jégecetből átkristályosítunk.

Kitermelés: 12,4 g (73 %), olvadáspontja 232-234 °C

HPLC alapján 99,6 %-os tisztaságú.

¹-NMR:

1,24 (t, *J*=7,5 Hz, 3H, -CH₂CH₃); 2,79 (q, *J*=7,5 Hz, 2H, -CH₂CH₃); 3,53 (t, *J*=6,0



Hz, 2H, -OCH₂CH₂-); 4,52 (t, $J=6,0$ Hz, 2H, -OCH₂CH₂-); 7,06-7,14 (m, 2H, ArH); 7,52-7,58 (m, 2H, ArH); 7,74 (s, 1H, -CH=); 7,97 (d, $J=8,1$ Hz, 1H, Pyr-3); 8,40 (dd, $J=8,1$ Hz és 2,1 Hz, 1H, Pyr-4); 8,72 (d, $J=2,1$ Hz, 1H, Pyr-6); 12,50 (br s, 1H, HCl)

3. 5-[4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindion-hidrogénklorid előállítása

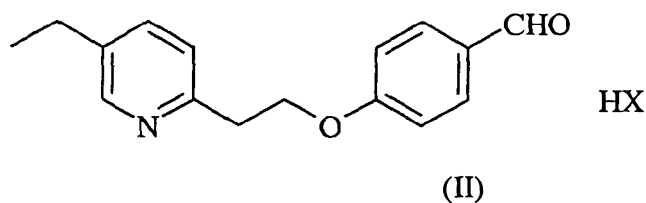
9,77 g (25 mmól) a 2.) példában előállított terméket 220 ml metanol és 30 ml víz elegyében 60 °C-on feloldunk és 1,5 g 10 %-os csontszenes Pd katalizátor jelenlétében 50-60 °C-on 5-6 bar nyomáson hidrogénezzük. Kb. 15 órás reakció után a katalizátort kiszűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot 100 ml 1 N sósav-oldatban feloldjuk, melyből kevertetés közben a termék kristályosan kiválik. 3 órán át 0-5 °C-on kevertetjük, szűrjük, 20 ml 0 °C-os etanollal mossuk, majd vákuumban súlyállandóságig szárítjuk.

Kitermelés: 8,25 g (84 %), olvadáspont: 196-198 °C.

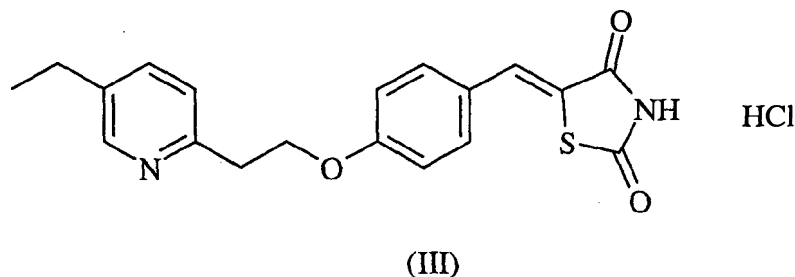
HPLC tisztasága 99,7 %.

IGÉNYPONTOK:

1. A (II) képlet szerinti 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehyd sók, ahol HX jelentése: HCl, CF₃COOH, C₄H₄O₄, (COOH)₂.
2. A 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehyd oxalát só.
3. A (III) képlet szerinti 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metilén]-2,4-tiazolidindion hidrogénklorid.
4. Eljárás az (I) képlet szerinti pioglitazon hidrogénklorid (kémiai néven: (R,S)-5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindion hidrogénklorid) előállítására, azzal jellemezve, hogy
 - a.) a (II) képletű, 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehyd sót



kívánt esetben bázissal, majd tiazolidin-2,4-dionnal reagáltatjuk, és a kapott 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metilén]-2,4-tiazolidindion bázist sósavval kezeljük majd az így kapott (III) képletű 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metilén]-2,4-tiazolidindion hidrogénkloridot

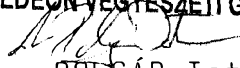


hidrogénezzük;

- b.) a (III) képletű 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metilén]-2,4-tiazolidindion hidrogénkloridot hidrogénezzük.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a (II) képletű, 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehyd sók közül a 4-[2-(5-etil-2-piridinil)-etoxi]-benzaldehyd oxalát sóját alkalmazzuk.
6. A 4. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy a (III) képletű 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil)etoxi]fenil]metilén]-2,4-tiazolidindion hidrogénkloridot katalitikusan hidrogénezzük, előnyösen csontszén-palládium jelenlétében.

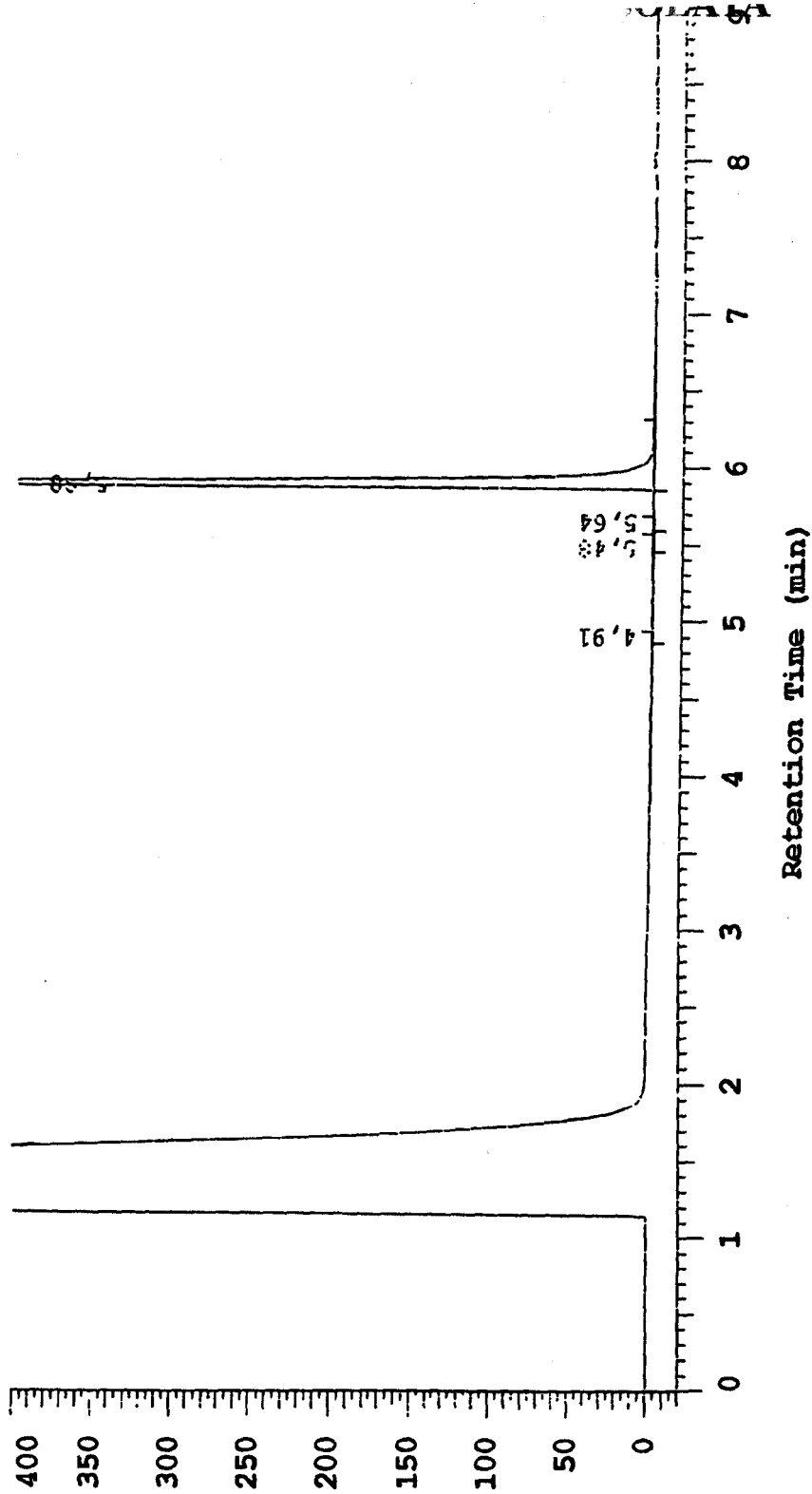
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.


Dr. PULGÁR István
osztályvezető

Fuzsóni

7 3 lép rajz

1/3



1. ábra:

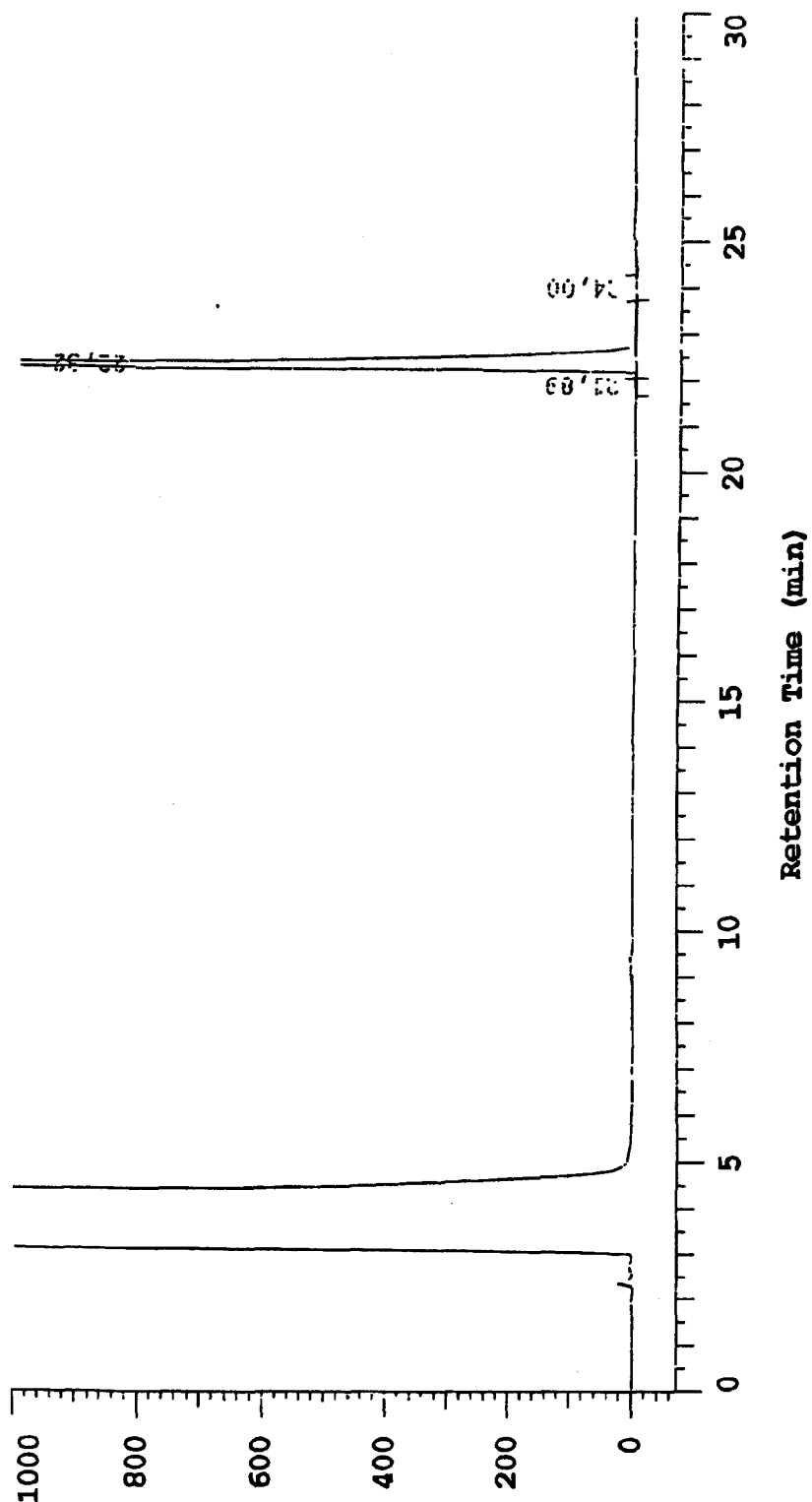
Intensitás (mV)

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

István Polgár
Dr. POLGÁR István
osztályvezető

NYOMDAPÉLDÁNY

2/3



2. ábra:

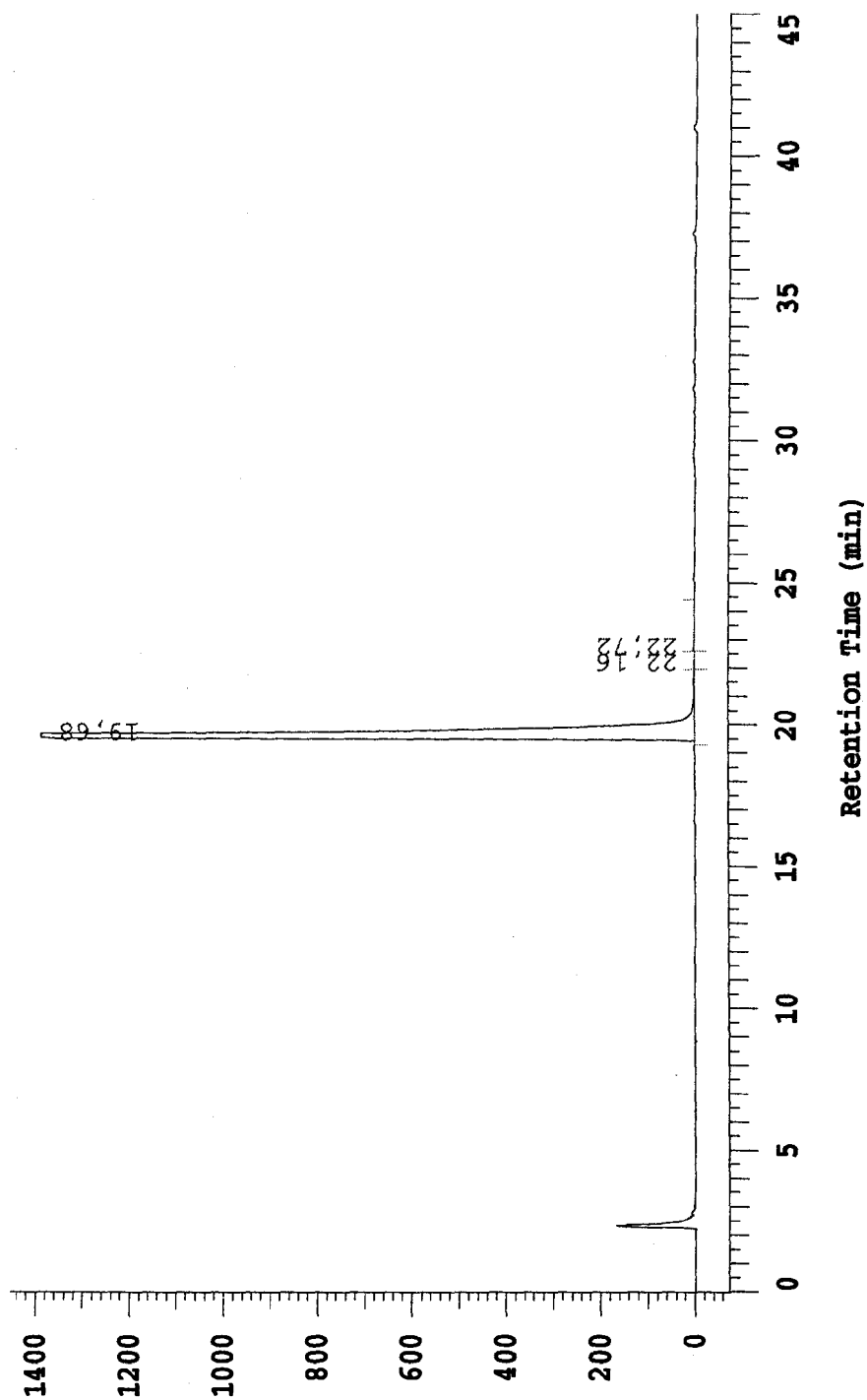
Intensitás (mV)

RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

Dr. POLGÁR István
osztályvezető

NYOMDAPÉLDÁNY

3/3



3. ábra:

Intensity (mV)

RICHTER GEDFON VEGYÉSZETI GYÁR RT.

Dr. POLGÁR István
osztályvezető