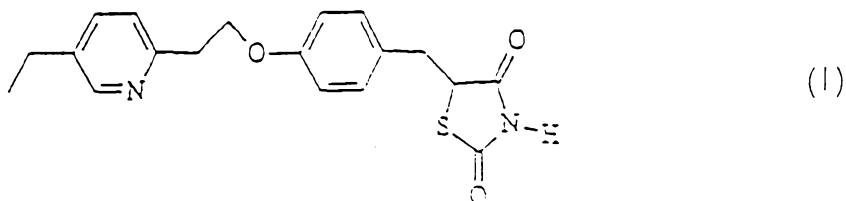


ELJÁRÁS ANTIDIABETIKUS HATÁSÚ PIOCLITAZON ELŐÁLLÍTÁSÁRA

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az alábbi (I) képletű



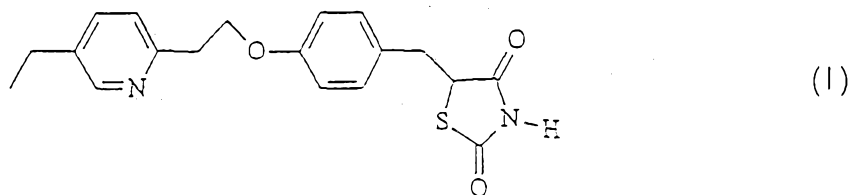
diabeteszellenes hatóanyag előállítására. Az eljárás értelmében egy alábbi (II) általános képletű, 4-es helyzetben helyettesített fenolt vagy fenolátot



- ahol R jelentése aminocsoportot tartalmazó szerves maradék, amely vagy egy -NHR^a általános képletű csoport, ahol R^a jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, amelyet a további reagáltatás előtt eltávolítunk, vagy egy alábbi (i) általános képletű maradék

Eljárás . antidiabetikus hatású pioglitazon előállítására

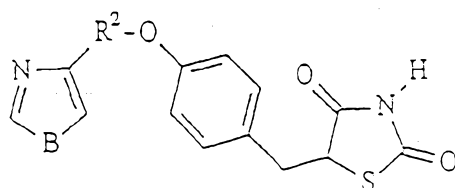
A találmány tárgya eljárás közbenső termék előállítására. A közbenső termék felhasználható az (I) képletű **KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**



(±)-5-[[4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-fenil]-metil]-2,4-tiazolidin-dion (a vegyületet a továbbiakban pioglitazon néven említjük) szintézisének.

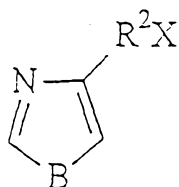
A pioglitazon a diabeteszellenes hatóanyagok tiazolidin-dion-származékokból álló csoportjába tartozik. A vegyületet és diabeteszellenes hatását a 193 256 sz. európai szabadalmi leírás ismerteti. Később azt tapasztalták, hogy a pioglitazon diabeteszellenes hatása az inzulinrezisztencia csökkentésében nyilvánul meg. A legtöbb egyéb diabeteszellenes hatóanyagtól eltérően a vegyület ezáltal javítja a glukóz hozzáférhetőségét anélkül, hogy növelné az inzulinkiválasztást. E rendkívüli jellemzői következtében a termék igen nagy fontosságú a nem inzulinfüggő diabetes mellitus kezelésénél. A hatása tovább növelhető inzulinnal vagy egyéb diabeteszellenes hatóanyaggal kombinálva.

A tiazolidin-dion-származékok szintézisét a 117 353 sz. európai szabadalmi leírásban ismertették. Közelebbről a (VII) általános képletű vegyület



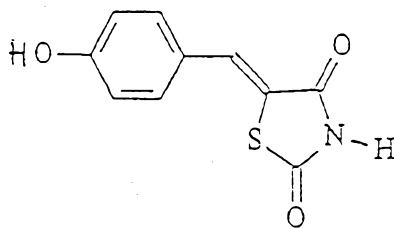
(VII)

ahol B jelentése oxigénatom vagy kénatom, R^2 jelentése alkil-csoport, acilcsoport vagy hidroxi-alkil-csoport, előállítását írták le egy (VIII) általános képletű vegyület



(VIII)

ahol X jelentése halogénatom, R^2 jelentése a fenti, és a (VI) képletű fenol-tiazolidin-dion



(VI)

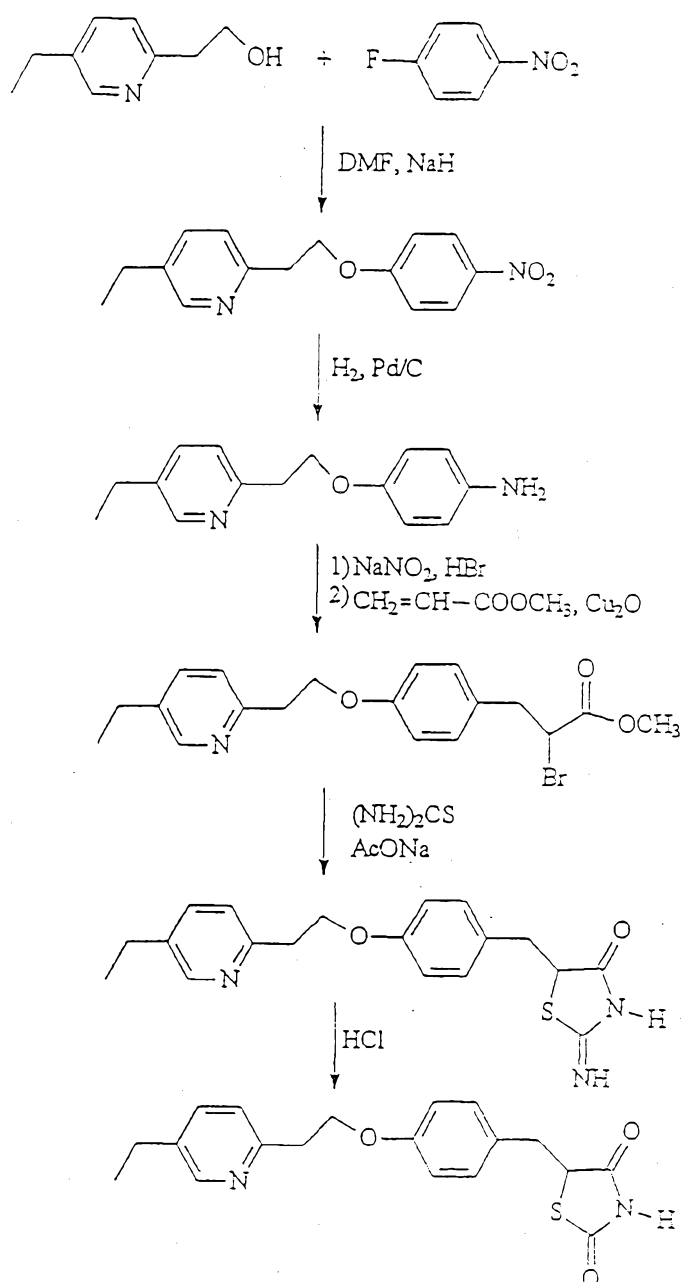
reakciójával. A reagáltatást lúgos körülmények között szerves oldószerekben (például dimetil-formamidban) folytatják le.

A 177 353 sz. európai szabadalmi leírásban ismertetett módszer nem használható fel minden további nélkül pioglitazon szintézisére, mivel egy 5-etil-2-piridil-etil-halogenid és a megfelelő fenol lúgos közegben kivitelezett reakciója folyamán túlnyomó-

részt eliminációs reakció megy végbe, amelyben vinil-piridin képződik.

Ezért a 193 256 sz. európai szabadalmi leírás egy másik reakciót ismertet, amely az 1. reakcióvázlattal jellemezhető.

1. reakcióvázlat

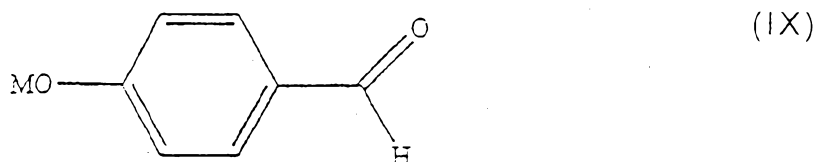


Ez utóbbi eljárás jelentős hátránya az, hogy a nitrocsoport redukciója palládium katalizátor alkalmazásával nem a szokásos lefolyású (a reakcióidő 3 óra és több nap között lehet), ami kétségtelenül a kiindulási vegyület és az oldószer szennyeződés-tartalmától függ. A szennyező anyagok nyilvánvalóan mint katalizátormérgek hatnak, ezért a reakció folyamán fokozatosan további mennyiségeket kell adagolni a katalizátorból. Minél hosszabb a reakcióidő, annál nagyobb mennyiségben képződnek szennyező anyagok, és annál kisebb a termelés.

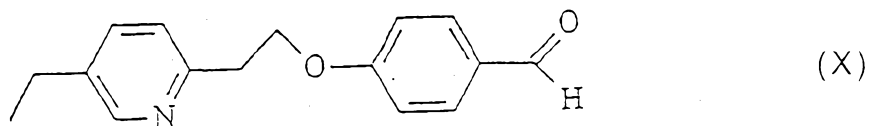
A fenti probléma megoldására további eljárásokat dolgoztak ki, ezek a 257 781 sz. európai szabadalmi leírásból, a Chem. Pharm. Bull., 39, 1440-1445 (1991) szakcikkből, valamint az 506 273 és a 816 340 sz. európai szabadalmi leírásból ismertek. Ezeknek az eljárásoknak közös vonása, hogy egy (III) általános képletű vegyületet



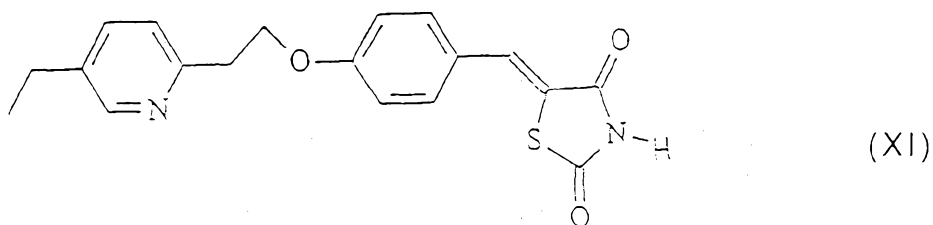
ahol Z jelentése egy R^3SO_3 általános képletű távozó csoport, ahol R^3 jelentése alkilcsoport vagy arilcsoport, p-hidroxi-benzaldehid alkálifémsójával vagy alkálifém-p-formil-fenoláttal, azaz egy (IX) általános képletű vegyülettel



ahol M jelentése alkálifématom vagy hidrogénatom, reagáltatnak.
A (X) általános képletű termék



tovább reagál tiazolidin-dionnal, amikor is a (XI) általános képletű



benzilidén vegyület képződik. Ez utóbbit palládium jelenlétében kivitelezett redukcióval alakítják át az (I) képletű pioglitazonná.

A fenti szabadalmi leírásokból ismert eljárások különösen abban különböznek egymástól, hogy a (IX) képletű vegyület és a (III) általános képletű vegyület közötti reakciót milyen közegben vitelezik ki. A 257 781 sz. európai szabadalmi leírásban és a Chem. Pharm. Bull., 39(6), 1440-1445 (1991) szakcikkben metilén-kloridból és vízből álló heterogén rendszerben fázis-transzfer katalizátor jelenlétében kivitelezett reakciókat ismertettek. Ekkor a nehézséget főként a fázistranszfer okozza. Az 506 273 sz. európai szabadalmi leírás szerinti eljárásnál az alkálifém-4-formil-fenolátot először elkülönítik, majd kiindulási anyagként használják az eljárás későbbi lépéseihez. A reakciót vízmentes körülmények között, előnyösen etanolban folytatják le. A 816 340 sz. európai szabadalmi leírásban vízmentes oldószer-

elegyet ismertetnek, amely kismolekulájú alkoholt és egy másik szerves oldószert (például toluolt) tartalmaz.

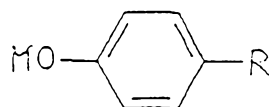
A fentebb leírt eljárások hátránya az, hogy a (XI) képletű 5-{4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-benzilidén}-2,4-tiazolidin-dion kettőskötését nyomás alatti redukcióval kell telíteni. Az alábbiakban felsorolt eljárások ismertek:

- A 257 781 sz. európai szabadalmi leírás szerint a redukciót hidrogénnel végzik katalizátorként az eléggé költséges palládium alkalmazásával 50 kg/cm^2 (4903 kPa) nyomáson és 50°C hőmérsékleten, 64 %-os termeléssel.

- Az 506 273 sz. európai szabadalmi leírás szerint 100 kg/cm^2 (9806 kPa) nyomáson és 110°C -on kivitelezett hidrogénezés esetén a termelés 72 %. Nagyobb termelés érhető el a nyomás növelése esetén, ekkor azonban fokozott biztonsági követelményeknek kell eleget tenni. Magasabb hőmérsékletek alkalmazásakor általában nagyobb a nem kívánt termékek képződésének a kockázata.

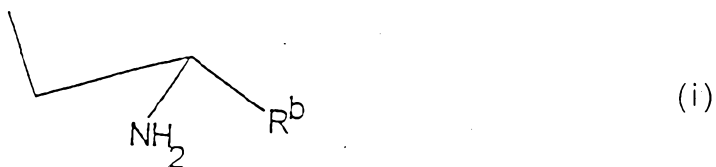
- A felsorolt nehézségek megoldására tesznek kísérletet a WO 93/13095 sz. PCT szabadalmi bejelentésben. Itt a redukció nátrium-tetrahidroboráttal történik kobalt-klorid katalizátor jelenlétében.

Az ismert eljárásokkal kapcsolatos problémákat a találmány szerint úgy oldjuk meg, hogy egy 4-es helyzetben helyettesített fenolt vagy fenolátot egy (III) általános képletű piridin bázissal, ahol Z jelentése halogénatomtól eltérő távozó csoport, kondenzálunk, és a (II) általános képletű kiindulási vegyületet



(II)

ahol R jelentése aminocsoportot tartalmazó szerves maradék, amely vagy egy -NHR^a általános képletű csoport, ahol R^a jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, amelyet a további reagáltatás előtt eltávolítunk, vagy egy (i) általános képletű maradék

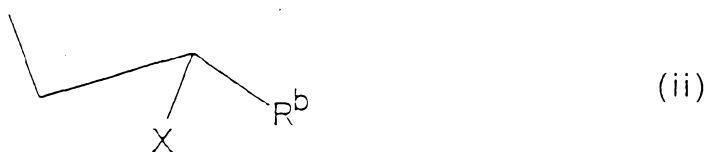


ahol R^b jelentése karboxilcsoport, amely a szabad sav alakjában vagy só, észter vagy egyéb funkcionális származék alakjában van jelen, vagy -CN nitrilcsoport,

M jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom, a kondenzálás kivitelezése előtt vagy után a következő reakciólépéseknek vetjük alá:

a) az R szerves maradékban jelenlevő aminocsoportot diazotáljuk,

b) a diazotált R maradékot a (ii) általános képletű 2-halogén-propionát- vagy 2-halogén-propionitril-származékká



ahol R^b jelentése a fenti, X jelentése halogénatom, alakítjuk,

c) a (ii) általános képletű 2-halogén-propionát- vagy 2-halogén-propionitril-származékot tiokarbamiddal ciklizáljuk,

d) a képződő imint hidrolizáljuk, és ilyen módon kialakítjuk a tiazolidin-dion gyűrűt.

A diazotálást úgy vitelezzük ki, hogy a megfelelő anilinszár-

mazék vagy aminosav bróm-hidridjéhez hozzácsepegtetjük nátrium-nitrit vizes oldatát 5 °C körüli hőmérsékleten.

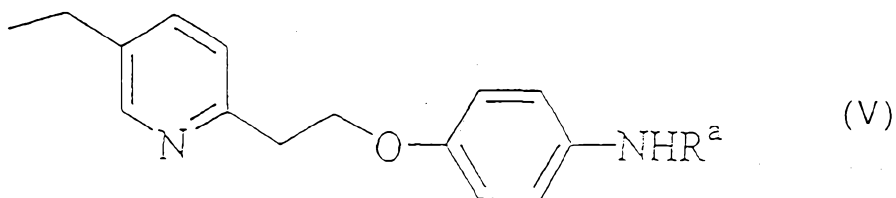
A diazotált terméket a (II) általános képletű kiindulási vegyülettől függően vagy közvetlenül a diazotálás folyamán alakítjuk át az (ii) általános képletű halogénszármazékká halogénidionok feleslegének jelenlétében, vagy oly módon, hogy a diazóniumsó oldatához akrilátot vagy akril-nitrilt és réz(I)-oxidot adunk.

A tiokarbamiddal való ciklizálást etanolban végezzük el annak forráspontján, majd a terméket elkülönítjük.

Az ezt követő hidrolízist, amely a tiazolidin-dion gyűrűt eredményezi, sósavval annak forráspontján folytatjuk le.

Magával a 2-(5-etil-2-piridil)-etil-származékkal a kondenzálást bázis (alkálifém-karbonát, -hidroxid vagy -hidrid) jelenlétében, szerves oldószerben vagy szerves oldószerből és vízből álló heterogén elegyben vitelezzük ki. Szerves oldószerben történő reagáltatás esetén a reakcióhőmérséklet 50 és 130 °C között van. A reakció befejeződése után az oldószert lepárolhatjuk, vagy abban az esetben, ha az oldószer magas forráspontú, vizet adunk az elegyhez. A terméket etil-acetáttal extraháljuk.

Ha R jelentése egy -NHR^a általános képletű csoport, akkor a (II) és (III) általános képletű vegyületek kondenzálása egy (V) általános képletű vegyületet

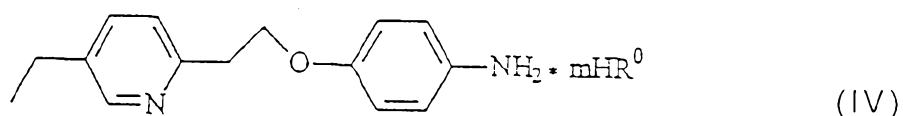


eredményez, ahol R^a jelentése a fenti. Ha R^a jelentése távozó

csoport, akkor az (V) általános képlet egy még eddig le nem írt vegyületet képvisel. A további reakciólépések szempontjából nem lényeges az R^a távozó csoport megválasztása. Ez lehet például acilcsoport, n-alkoxi-karbonil-csoport, terc.-butoxi-karbonil-csoport, benziloxi-karbonil-csoport, 9-fluorenil-metoxi-karbonil-csoport, alliloxi-karbonil-csoport, 2-ciano-etoxi-karbonil-csoport, dimetil-amino-metilénil-csoport vagy hexa-2,4-dién-2,5-diil-csoport.

Előnyösen R^a jelentése kisszénatomszámú (1-4 szénatomos) alifás karbonsavakból vagy kisszénatomszámú aromás karbonsavakból levezethető acilcsoport, például acetilcsoport vagy benzilcsoport.

Az (V) általános képletű vegyület elbontása a (IV) általános képletű vegyületet



eredményezi, amely előnyösen használható fel pioglitazon előállításához. A képletben m értéke 0 (szabad amin esetén) vagy 1 (ammóniumsó esetén), R^0 jelentése egy ásványi sav vagy szerves sav maradéka, például halogénatom, HSO_4^- , NO_3^- , R^1COO^- vagy R^1SO_3^- , ahol R^1 jelentése hidrogénatom vagy szénhidrogén-csoport.

Magát a hidrolízist egy HR^0 általános képletű ásványi savval vagy szerves savval vagy bázissal vitelezzük ki.

Bázikus hidrolízis esetén, amelyet például kálium-hidroxid és etanol elegyében forrásponton folytatunk le, a (IV) általános képlet 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-anilinnak, azaz a szabad

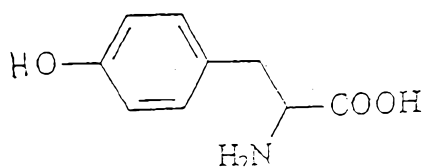
bázisnak (m értéke 0) felel meg.

Savas hidrolízishez például halogénsavakat, így sósavat használhatunk. A reakció során képződő (IV) általános képletű vegyület 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-anilin-hidroklorid, amelyet az elkülönítés során a szabad bázissá ($m=0$) alakítunk át. A pioglitazon szintézisének következő lépése (a diazotálás) szempontjából a bróm-hidrogénsav különösen előnyös az (V) általános képletű vegyület hidrolíziséhez, ekkor R^o jelentése brómatom, és a (IV) általános képletű vegyületet, a 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-anilin-hidrobromidot nem kell elkülönítenünk. Oxigéntartalmú ásványi savakat, például kénsavat is használhatunk a hidrolízishez. A használható szerves savak közé tartoznak az alkil- vagy aril-szulfonsavak (például a metán-szulfonsav). Számos karbonsav, így a hangyasav vagy az ecetsav alkalmas a hidrolízishez.

A (IV) általános képletű vegyületet ismert módon alakítjuk át további reakciókkal, azaz diazotálással, Meerwein-reakcióval, tiokarbamiddal történő ciklizálással és az imin hidrolízisével. Ezt az eljárást a 193 256 sz. európai szabadalmi leírás ismerteti, itt pedig az 1. reakcióvázlaton mutattuk be.

Ha R jelentése egy (i) általános képletű csoport, ahol R^b jelentése karboxilcsoport vagy nitrilcsoport, akkor előnyös a diazotálás, a halogénszármazékká alakítás, gyűrűzárás és a hidrolízis kivitelezése a kondenzálási lépés előtt. Ebben az esetben a (VI) képletű közbenső termék képződik, amellyel a későbbiekben végezzük el a kondenzálást. Ekkor a kiindulási vegyület a (XII) általános képletű tirozin nevű aminosav

(XII)



lehet, amely a természetben előforduló olcsó anyag.

A (VI) képletű közbenső termék kondenzálását a (III) általános képletű bázissal poláros szerves oldószerben, például dimetil-formamidban vagy dimetil-szulfoxidban folytatjuk le. A reakcióhőmérsékletet az alkalmazott bázistól függően választjuk meg a 70-130 °C közötti tartományban. A reakcióidő, szintén az alkalmazott bázistól függően, 0,5 és 3 óra között van. Az eljárás szokásos kivitelezése során úgy járunk el, hogy amikor a reakció befejeződik, a reakcióelegyhez vizet adunk, majd a terméket extraháljuk, rendszerint ecetsav-észter alkalmazásával.

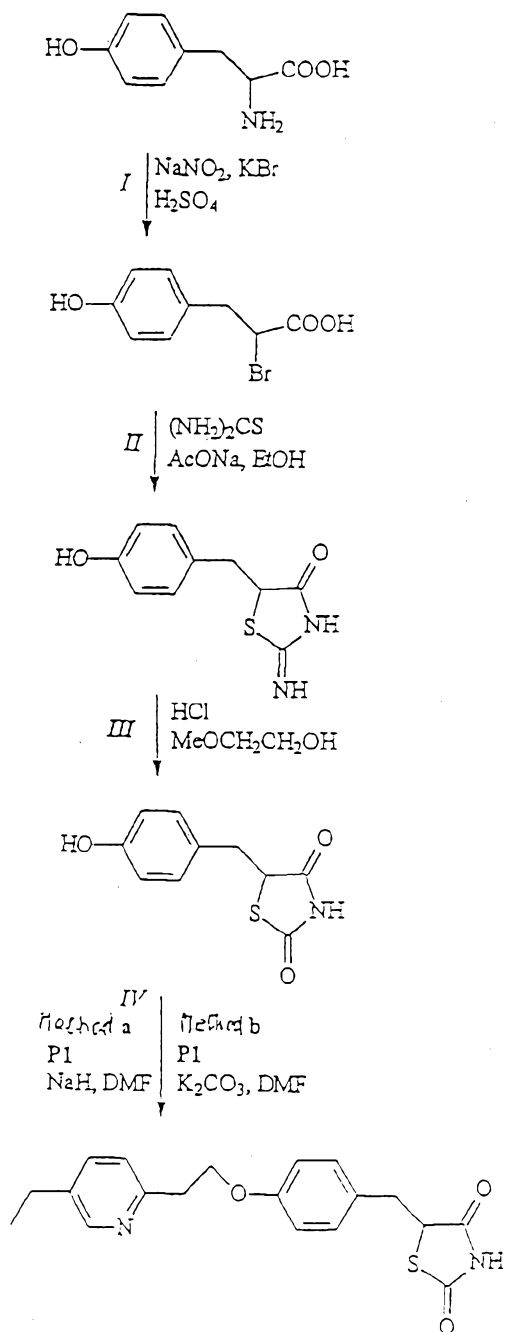
A fentebb ismertetett speciális esetben a pioglitazon teljes szintézisét vázlatosan a 2. reakcióvázlattal mutathatjuk be.

Ha R jelentése egy $-NHR^a$ általános képletű, védőcsoporttal ellátott amin, a leginkább előnyös eset az, amikor R^a jelentése acetyl csoport, és a (II) általános képletű vegyület a kiterjedten használt paracetamol.

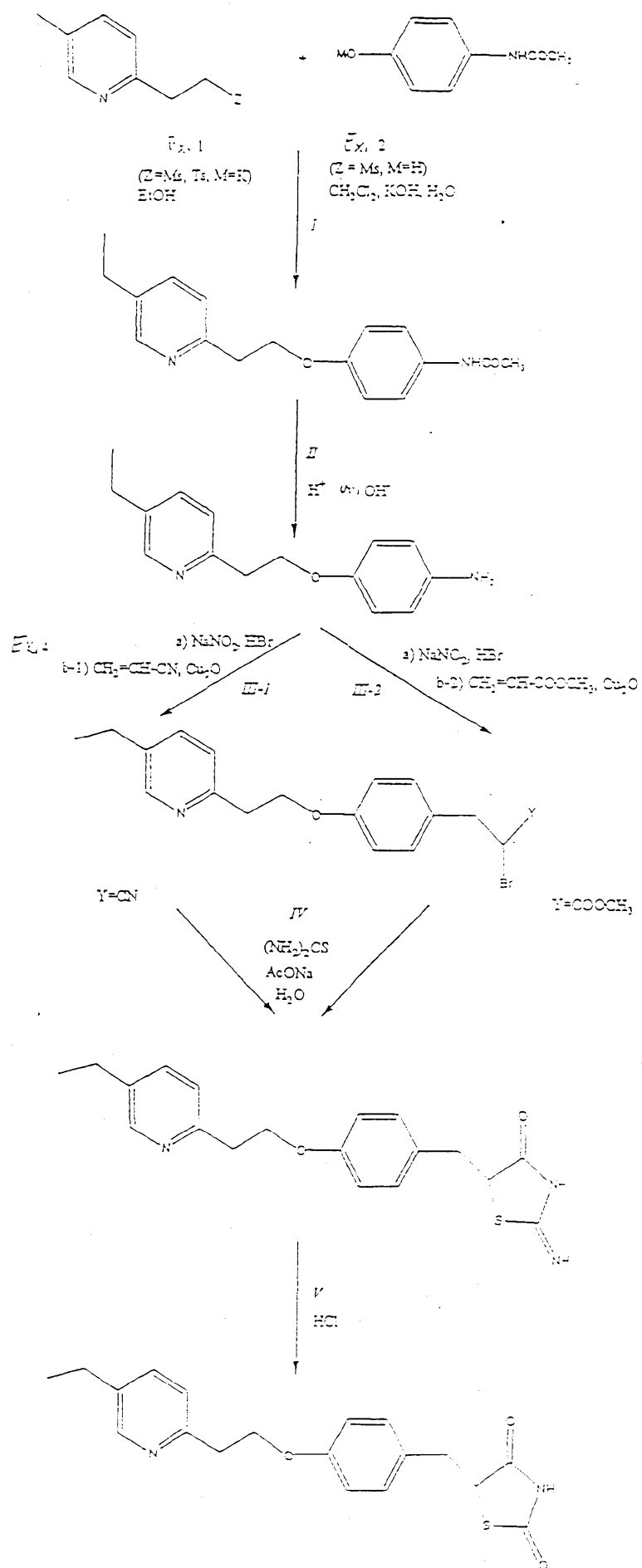
Ebben az esetben a kondenzálást etanolban 50 °C-on folytatjuk le. A reakció befejeződése után az etanolt lepároljuk, és a terméket etil-acetáttal extraháljuk.

Ezt az előnyös eljárást, különös tekintettel a kiviteli példákra, a 3. reakcióvázlaton mutatjuk be.

2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat



A találmányt az alábbi példák segítségével részletesen ismertetjük.

Összehasonlító példa – pioglitazon előállítása a 193 256 sz. európai szabadalmi leírás szerint

a) 4-[2-(5-Etil-2-piridil)-etoxi]-nitro-benzol előállítása

12 g 2-(5-etil-2-piridil)-etanol és 11,2 g 4-fluor-nitro-benzol 80 ml dimetil-formamiddal készült oldatához részletekben 3,9 g nátrium-hidridet adunk jeges hűtés közben. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük jeges hűtés közben, 30 percig szobahőmérsékleten, majd jeges vízbe öntjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítva és az oldószert lepárolva 21,4 g (98,2 %) 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-nitro-benzolt kapunk sárga szilárd anyag alakjában. Éter és hexán elegyből átkristályosítva halvány-sárga kristályokat kapunk, op.: 45-47 °C.

NMR-spektrum, δ -értékek (ppm) CDCl_3 -ban: 1,25 (3H, t, $J=7,6$), 2,65 (2H, q, $J=7,6$), 3,28 (2H, t, $J=6,7$), 4,47 (2H, t, $J=6,7$), 6,95 (2H, m), 7,19 (1H, d, $J=7,9$), 7,49 (1H, dd, $J=2,4; 8,0$), 8,17 (2H, m), 8,41 (1H, d, $J=2,2$).

b) 4-[2-(5-Etil-2-piridil)-etoxi]-anilin előállítása

23 g 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-nitro-benzol metanollal készült oldatát légköri nyomáson hidrogénezzük 2,5 g 10 %-os palladium/szén katalizátor jelenlétében, ahol a katalizátor 50 % nedvességet tartalmaz. A katalizátort ezután szűréssel eltávolítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. Ilyen módon 20 g (98 %) nyers 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-anilint kapunk olaj alakjában.

c) 2-Bróm-3-{4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-fenil}-propionsav-metil-észter előállítása

20,4 g 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-anilin 70 ml metanol és 180 ml aceton elegyével készült oldatához 36 ml 47 %-os bróm-

hidrogénsavat adunk. A reakcióelegyet lehűtjük, és 6,12 g nátrium-nitrit 18 ml vízzel készített oldatát csepegtetjük hozzá 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten. A reakcióelegyet további 20 percig keverjük ezen a hőmérsékleten, majd 43,2 ml metil-akrilátot adunk hozzá, és a hőmérsékletet 38 °C-ra emeljük. Ehhez az elegyhez 0,72 g réz(I)-oxidot adagolunk kis részletekben keverés közben. A reakcióelegyet addig keverjük, amíg nitrogén szabadul fel. Ezután csökkentett nyomáson bepároljuk, a koncentrátumot 36 ml tömény vizes ammónium-hidroxid-oldat hozzáadásával meg-lúgosítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Bepárlással olajalakjában kapunk 28,4 g (86,2 %) nyers 2-bróm-3-{4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-fenil}-propionsav-metil-észtert. NMR-spektrum, δ -értékek (ppm) CDCl_3 -ban: 1,21 (3H, t, $J=7$), 2,60 (2H, q, $J=7$), 3,0-3,6 (4H, m), 3,66 (3H, m), 4,30 (2H, t, $J=7$), 4,3 (1H, m), 6,7-7,5 (6H, m), 8,35 (1H, d, $J=2$).

d) 5-{4-[2-(5-Etil-2-piridil)-etoxi]-benzil}-2-imino-4-tiazolidinon előállítása

28,4 g 2-bróm-3-{4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-fenil}-propionsav-metil-észter, 5,5 g tiokarbamid, 6 g nátrium-acetát és 200 ml etanol elegyét 3 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Az elegyet betöményítjük, és a koncentrátumot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük. 80 ml víz és 40 ml éter hozzáadásával kicsapjuk a szilárd anyagot, amelyet szűrünk. Ilyen módon 21,4 g (85,9 %) bézs színű kristályos 5-{4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-benzil}-2-imino-4-tiazolidinont kapunk, op.: 178-182 °C. NMR-spektrum, δ -értékek (ppm) CDCl_3 -ban: 1,2 (3H, t, $J=7,6$), 2,61 (2H, q, $J=7,6$), 2,85 (1H, dd, $J=9,4$; 14,3), 3,14 (2H, t, $J=6,7$), 3,31 (1H, dd, $J=4,1$; 14,2), 4,31 (2H, t, $J=6,7$), 4,52 (1H, dd, $J=4,1$; 9,4), 6,84 (2H, m), 7,14 (2H, m), 7,27 (1H, 6d,

J=7,9), 7,57 (1H, 6 dd, J=2,3; 7,9), 8,38 (1H, 6d, J=2,2), 8,7 (2H, 6s).

e) 5-{4-[2-(5-Etil-2-piridil)-etoxi]-benzil}-2,4-tiazolidin-dion előállítása

21,4 g 5-{4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-benzil}-2-imino-4-tiazolidinon 200 ml 2M sósavval készült oldatát 6 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A bepárlási maradékot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, a nyers terméket szűrjük. Dimetil-formamid és víz elegyéből átkristályosítva 10,6 g (56,1 %) kristályos 5-{4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-benzil}-2,4-tiazolidin-diont kapunk, op.: 170-173 °C. NMR-spektrum, δ -értékek (ppm) CDCl_3 -ban: 1,24 (3H, t, J=7,6), 2,64 (2H, q, J=7,6), 3,04 (1H, dd, J=9,4; 14,3), 3,21 (2H, t, J=6,6), 3,39 (1H, dd, J=4,0; 14,2), 4,33 (2H, t, J=6,6), 4,48 (1H, dd, J=4,0; 9,3), 6,83 (2H, m), 7,12 (2H, m), 7,27 (1H, d, J=8,0), 7,50 (1H, dd, J=2,3; 8,0), 8,37 (1H, d, J=1,9).

1. példa: 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-anilin előállítása

4-[2-(5-Etil-2-piridil)-etoxi]-acetanilid előállítása (kondenzáció – két különböző kiindulási só)

a) 3,64 g 2-(5-etil-2-piridil)-etil-mezilát és 3,32 g kálium-4-acetamido-fenolát és 18 ml etanol elegyét hat órán át keverjük 60 °C-on. Az elegyet betöményítjük, a koncentrátumot etil-acetáttal és vízzel extraháljuk. A szerves fázist háromszor mossuk 0,2 M nátrium-hidroxid-oldattal, kétszer vízzel, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert lepárolva és a maradékot mosva 2,32 g (51,3 %) kristályos 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-acetanilidet kapunk, op. 85-87 °C.

b) 15,27 g 2-(5-etil-2-piridil)-etil-tozilát 50 ml etanollal készült oldatához 9,47 g kálium-4-acetamido-fenolát 40 ml etanollal készített oldatát adjuk hozzá 50-60 °C-on 1,5 óra alatt. A

reakcióelegyet ezen a hőmérsékleten keverjük további 6 órán át, majd betöményítjük, és a koncentrátumot 150 ml etil-acetáttal és vízzel extraháljuk. A szerves fázist 4 x 100 ml 0,2 M nátrium-hidroxid-oldattal és 2 x 100 ml vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert lepárolva és a maradékot mosva 6 g (42,3 %) kristályos 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-acetanilidet kapunk, op. 85,5-87 °C.

4-[2-(5-Etil-2-piridil)-etoxi]-anilin (három különféle módosítás)

a) 13 g 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-acetanilid 80 ml etanol és 80 ml tömény sósav elegyével készült oldatát 2,5 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet vizes nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítjük, és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, és vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk. Az etil-acetát lepárlásával 9,6 g (88,1 %) olajos 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-anilint kapunk.

b) 15,5 g 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-acetanilid, 150 ml 4 M kálium-hidroxid és 150 ml etanol elegyét 20 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd az etanolt lepároljuk. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer lepárlásával 11,03 g (80 %) olajos terméket kapunk, amely 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-anilin.

c) 6 g 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-acetanilid 100 ml etanollal készült oldatához 36 ml tömény bróm-hidrogénsavat adunk. A reakcióelegyet 4 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd az etanolt lepároljuk. A maradékot további elkülönítés nélkül használjuk fel a szintézis következő lépéséhez.

2. példa: 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-anilin

4-[2-(5-Etil-2-piridil)-etoxi]-acetanilid előállítása

1,7 g 2-(5-etil-2-piridil)-etil-mezilát és 0,5 g benzil-tributil-

ammónium-klorid 10 ml diklór-metánnal készült oldatához hozzáadjuk 1,2 g 4-hidroxi-acetanilid és 1,1 g kálium-karbonát 10 ml vízzel készített oldatát. A reakcióelegyet 9 órán át keverjük és 75 °C-on melegítjük, majd a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószeret lepárolva és a maradékot éterrel mosva 1,15 g (54,8 %) kristályos 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-acetanilidet kapunk, op.: 82-85 °C.

4-[2-(5-Etil-2-piridil)-etoxi]-anilin előállítása

4-[2-(5-Etil-2-piridil)-etoxi]-anilint 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-acetanilidből állítunk elő az 1. példában leírt hidrolízis alkalmazásával.

3. példa: 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-fenil]-metil]-2,4-tiazolidin-dion (pioglitazon) előállítása

2-Bróm-3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav előállítása

20 g tirozint 200 ml vízzel előzetesen hígított 100 ml 48 %-os vizes hidrogén-bromid-oldatban oldunk. A lehűtött oldathoz hozzácsepegtetjük nátrium-nitrit 30 ml vízzel készült oldatát. A terméket etil-acetáttal extraháljuk. A szokásos módon eljárva 2-bróm-3-(4-hidroxi-fenil)-propionsavat kapunk, amelyet tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciólépéshez.

5-(4-Hidroxi-benzil)-1,3-tiazolidin-2,4-dion előállítása

A 2-bróm-3-(4-hidroxi-fenil)-propionsav, 150 ml etanol, 14,7 g tiokarbamid és 16,32 g nátrium-acetát elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk. 3,5 óra elteltével az oldószeret lepároljuk, a maradékot vízzel elkeverjük, és éterrel mossuk. 17,15 g terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 180,5-183,6 °C.

A kapott 5-(4-hidroxi-benzil)-2-imino-1,3-tiazolidin-4-on 16 g mennyiségét 150 ml metoxi-etanolban oldjuk, és az oldathoz 27 ml sósavat adunk. A reakcióelegyet 4 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Az oldószer lepárlása után a maradékot vízzel

elkeverjük, és a terméket etil-acetáttal extraháljuk.

A terméket etil-acetát és heptán elegyéből kristályosíthatjuk át. Ilyen módon 9,5 g 5-(4-hidroxi-benzil)-1,3-tiazolidin-2,4-diont kapunk, op.: 150,9-152,5 °C.

5-[[4-[2-(5-Etil-2-piridil)-etoxi]-fenil]-metil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

0,5 g 5-(4-hidroxi-benzil)-1,3-tiazolidin-2,4-diont 0,25 g kálium-hidroxidot tartalmazó 7 ml etanolban oldunk, és az elegyet 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A kapott sóhoz 2-(5-etil-2-piridil)-etil-tozilátot adunk, és a reakcióelegyet 5 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Lehűtés után a kivált sót szűrjük, a pH értékét beállítjuk, és az oldószert lepároljuk. A félig szilárd maradékot vízzel elkeverjük, az 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-fenil]-metil]-2,4-tiazolidin-dion 0,18 g mennyiségű szilárd részét szűrjük, dimetil-formamid és víz elegyéből átkristályosítjuk.

4. példa: 5-[[4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-fenil]-metil]-2,4-tiazolidin-dion (pioglitazon) előállítása – másik módszer

2-Bróm-3-{4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-fenil}-propionsav-nitril előállítása

52,8 mmól 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-fenil-ammónium-bromid bróm-hidrogénsavas oldatához (amelyet 4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-acetanilid 1c) példa szerinti hidrolízisével állítunk elő) 25 ml 48 %-os bróm-hidrogénsavat, 50 ml metanolt és 100 ml acetont adunk, és az elegyet 0 °C-ra hűtjük. 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten hozzácsepegtetünk 10 ml vízben oldott 4,5 g nátrium-nitritet, az elegyet további 20 percig keverjük 5 °C-on, majd 16,8 ml akril-nitrilt adunk hozzá, és a hőmérsékletet 38 °C-ra emeljük. 0,5 g réz(I)-oxidot adunk hozzá kis részletekben, majd a reakció-elegyet addig keverjük, amíg a nitrogén felszabadulása

megáll. Ekkor az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, a koncentrátumot vizes ammónium-hidroxid-oldat hozzáadásával meglúgosítjuk, és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist vízzel mossuk, és vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószer lepárlásával 18,7 g (99 %) nyers 2-bróm-3-{4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-fenil}-propionsav-nitrilt kapunk olaj alakjában.

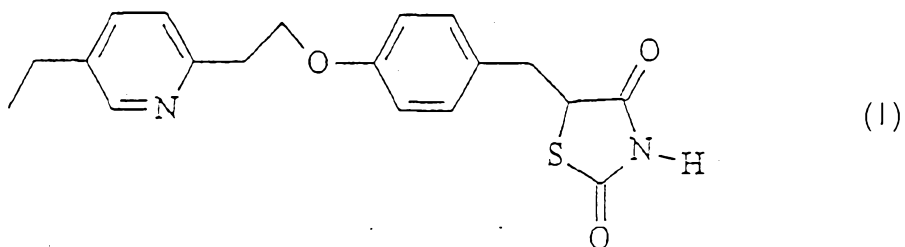
5-{4-[2-(5-Etil-2-piridil)-etoxi]-benzil}-2-imino-4-tiazolidinon előállítása

18,7 g 2-bróm-3-{4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-fenil}-propionsav-nitril, 3,9 g tiokarbamid, 4,2 g nátrium-acetát és 110 ml etanol elegyét 6 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alatt, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, 30 ml etil-acetátot és 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk hozzá. Az elegyet egy éjszakán át állni hagyjuk, majd szűrjük, és a kivált bézs színű szilárd anyagot vízzel mossuk. Ilyen módon 11,2 g (59 %) 5-{4-[2-(5-etil-2-piridil)-etoxi]-benzil}-2-imino-4-tiazolidinont kapunk.

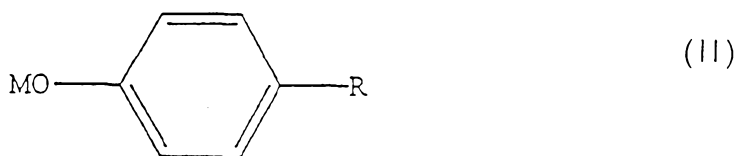
Az 5-{4-[2-(5-Etil-2-piridil)-etoxi]-benzil}-2-imino-4-tiazolidinont a 3. példában megadott módon alakítjuk tovább.

Szabadalmi igénypontok (módosított igénypontok):

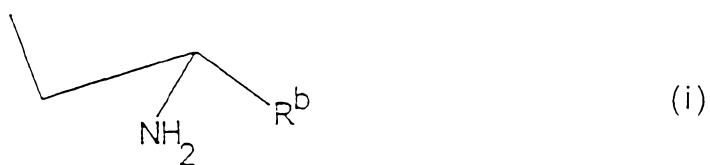
1. Eljárás az (I) képletű diabeteszellenes hatóanyag



előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű, 4-es helyzetben helyettesített fenolt vagy fenolátot

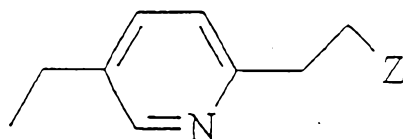


ahol R jelentése aminocsoportot tartalmazó szerves maradék, amely vagy egy -NHR^a általános képletű csoport, ahol R^a jelentése hidrogénatom vagy védőcsoport, amelyet a további reagáltatás előtt eltávolítunk, vagy egy (i) általános képletű maradék



ahol R^b jelentése karboxilcsoport, amely a szabad sav alakjában vagy só, észter vagy egyéb funkcionális származék alakjában van jelen, vagy -CN nitrilcsoport, és

M jelentése hidrogénatom vagy alkálifématom, egy (III) általános képletű piridin bázissal



(III)

ahol Z jelentése távozó csoport, amely halogénatomtól eltérő, kondenzálunk, és ahol a kondenzálás kivitelezése előtt vagy után a következő reakciólépéseket végezzük el:

a) az R szerves maradékban jelenlevő aminocsoportot diazotáljuk,

b) a diazotált R maradékot a (ii) általános képletű 2-halogén-propionát- vagy 2-halogén-propionitril-származékká



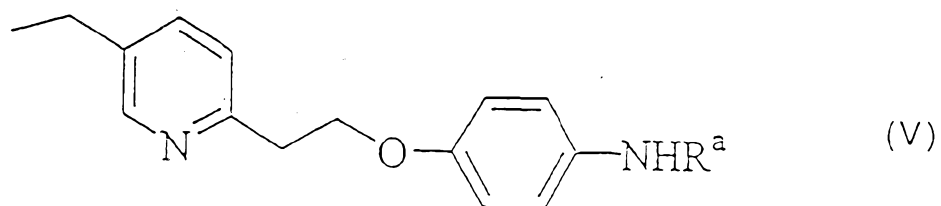
(ii)

ahol R^b jelentése a fenti, X jelentése halogénatom, alakítjuk,

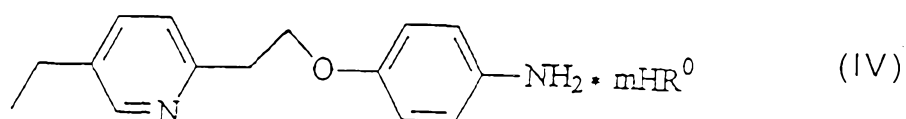
c) a (ii) általános képletű 2-halogén-propionát- vagy 2-halogén-propionitril-származékot tiokarbamiddal ciklizáljuk,

d) a képződő imint hidrolizáljuk, és ilyen módon az (I) képletű pioglitazont kapjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R helyén egy $-NHR^a$ általános képletű csoportot tartalmazó (II) általános képletű kiindulási vegyületet, ahol R^a jelentése az 1. igénypontban megadott, és egy (III) általános képletű kiindulási vegyületet, ahol Z jelentése az 1. igénypontban megadott, alkalmazunk, és a kapott (V) általános képletű vegyületet

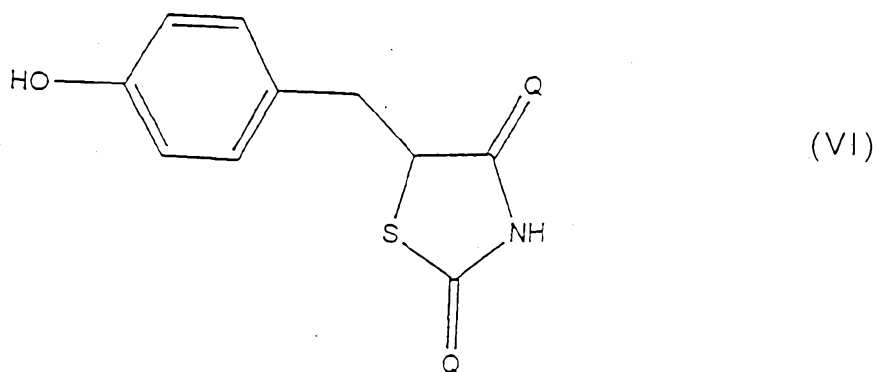


ahol R^a jelentése a fenti, egy (IV) általános képletű vegyületté



hidrolizáljuk, ahol m értéke 0 (a szabad amin esetén) vagy 1 (az ammóniumsó esetén), R^0 jelentése egy ásványi sav vagy szerves sav maradéka, például halogénatom, HSO_4^- , NO_3^- , HCO_3^- , R^1COO^- vagy R^1SO_3^- , ahol R^1 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az R helyén egy (i) általános képletű csoportot tartalmazó (II) általános képletű kiindulási vegyületet alkalmazunk, ahol R^b jelentése az 1. igénypontban megadott, a kondenzálás előtt a (II) általános képletű vegyületet az (a) – (d) reakciólépések szerinti átalakításoknak vetjük alá, és magát a kondenzálást egy (VI) általános képletű vegyülettel



$Q = \text{O}, \text{NH}$

folytatjuk le, ahol Q jelentése oxigénatom vagy NH iminocsoport.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy R^b jelentése nitrilcsoport.

5. Az 1. vagy 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy Z jelentése tozilcsoport vagy mezilcsoport.

6. Az 1.-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (V) általános képletű vegyület hidrolízisét savas közegben folytatjuk le.

7. Az 1.-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (V) általános képletű vegyület hidrolízisét lúgos közegben folytatjuk le.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a hidrolízist etanol és tömény sósav vagy bróm-hidrogénsav 3:1 – 1:1 térfogatarányú elegyében 2-5 órás forralással vitelezzük ki.

9. Az 1. vagy 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) és (III) általános képletű reakcióját egy szerves oldószerből és vízből álló heterogén elegyben, fázistranszfer katalizátor jelenlétében vitelezzük ki.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót metilén-klorid és víz elegyében, benzil-tributil-ammónium-klorid jelenlétében vitelezzük ki.

11. Az 1., 3., 4. vagy 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a kondenzálást poláros szerves oldószerben, 50-130 °C-on, lúgos anyag jelenlétében folytatjuk le.

12. Egy (V) általános képletű vegyület, ahol R^a jelentése védőcsoport, éspedig acilcsoport, n-alkoxi-karbonil-csoport, terc.-butoxi-karbonil-csoport, benziloxi-karbonil-csoport, 9-fluorenil-metoxi-karbonil-csoport, alliloxi-karbonil-csoport, 2-ciano-etoxi-karbonil-csoport, dimetil-amino-metilénil-csoport vagy hexa-2,4-dién-2,5-diil-csoport, mint közbenső termék az 1. igénypont

szerinti vegyület előállításánál.

13. Az (V) általános képletű vegyület, ahol R^a jelentése $-\text{COCH}_3$ képletű csoport.

A meghatalmazott:

ADVOPATENT
SZABADALMI ÉS VÉDELMI IRODA
Budapest
3

sz. nélkül

2004. 03. 31.

R