

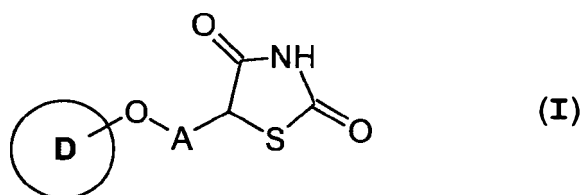
P02 005 85

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

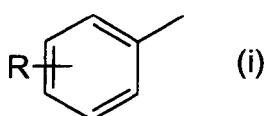
Eljárás tiazolidin-származékok előállítására

A találmány tárgya eljárás az



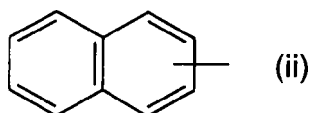
általános képletű tiazolidin-származékok — ahol a

D gyűrű



általános képletű csoport, amelyben

R hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom
vagy ciano-csoport, vagy



általános képletű csoport; és

A 2-6 szénatomos alkilén-csoport —

előállítására.

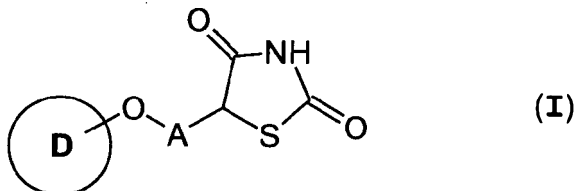
A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületek jobb kitermeléssel kaphatók, mint a korábbi eljárás szerint.

TK

Eljárás tiazolidin-származékok előállítására

P02 005 85

A találmány tárgya eljárás tiazolidin-származékok előállítására. Pontosabban, a találmány tárgyát az

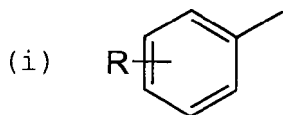


általános képletű (amelyben az összes szimbólum jelentését az alábbiakban definiáljuk) vegyületek előállítására szolgáló eljárás képezi, amelyek hasznos szerek a nem inzulin-függő cukorbetegség kezelésére.

A WO97/47612 számú szabadalmi iratban leírják, hogy a tiazolidin-származékok, köztük egy (I) általános képletű vegyület, csökkentik a vércukor-szintet, és ily módon hasznosak a nem inzulin-függő cukorbetegség kezelésére. A szabadalmi leírásban több eljárást ismertetnek a tiazolidin-származékok előállítására. Az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárások közül néhányat kivonatossan ismertetünk az alábbi 1. és 2. reakcióvázlatban.

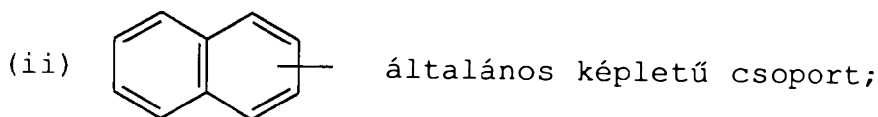
Az 1. reakcióvázlatban a

D gyűrű jelentése



általános képletű csoport, amelyben

R jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy cianocsoport, vagy



A jelentése 2-6 szénatomos alkilén-csoport; és

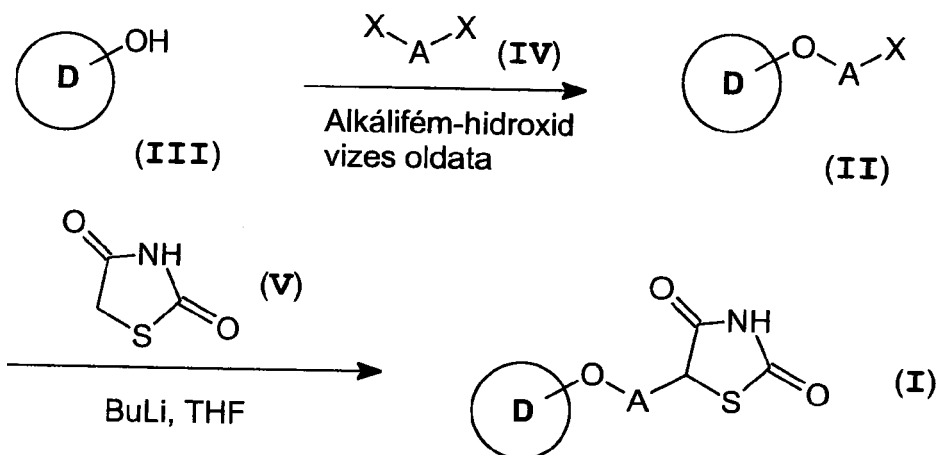
X jelentése halogénatom.

A 2. reakcióvázlatban

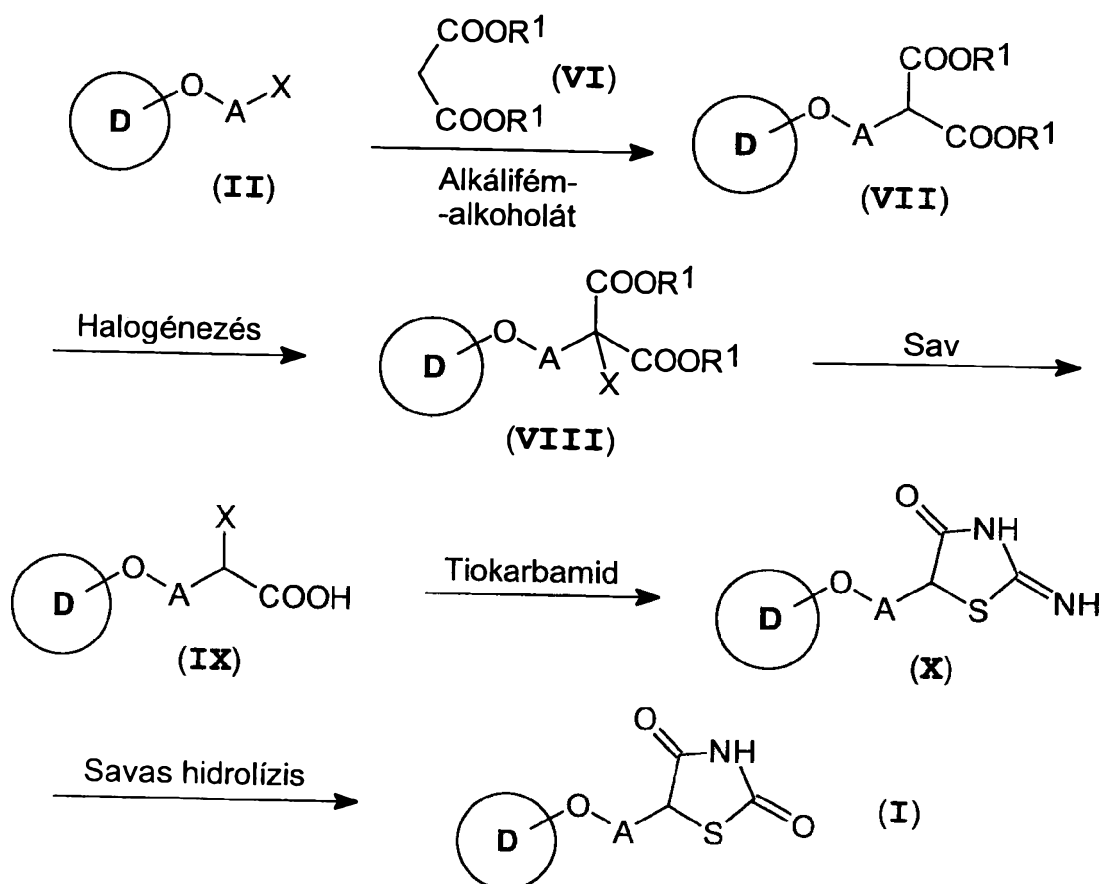
R¹ jelentése alkilcsoport, és

a többi szimbólum jelentése az előbbiekben definiált.

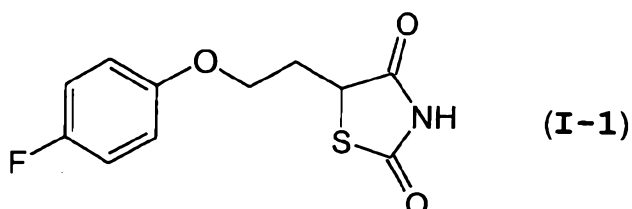
1. reakcióvázlat



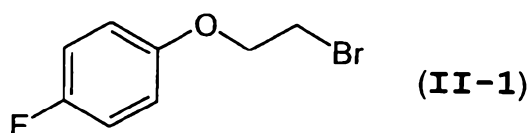
2. reakcióvázlat



Az 1. és 2. reakcióvázlatban leírt eljárások azonban kis kitermeléssel adják az (I) általános képletű vegyületeket, így ezek nem alkalmasak ipari méretű szintézisre. Például a fenti leírás szerint, példaként az 1. reakcióvázlatra, az

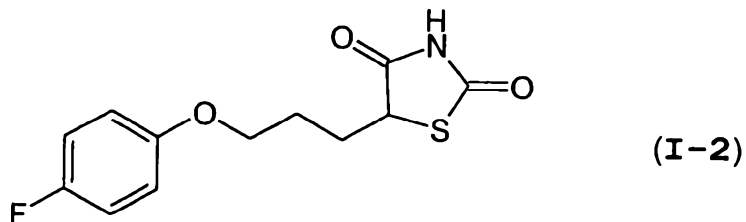


képletű vegyületet körülbelül 23%-os kitermeléssel kapják a

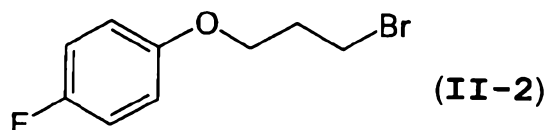


képletű vegyületből.

Példaként a 2. reakcióvázlatra az



képletű vegyületet körülbelül 23%-os kitermeléssel kapják a

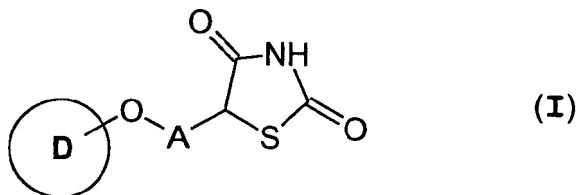


képletű vegyületből.

Ezért reménykedtünk olyan eljárásban, amely javítja a kémiai kitermelést, és alkalmas az ipari méretű szintézisre.

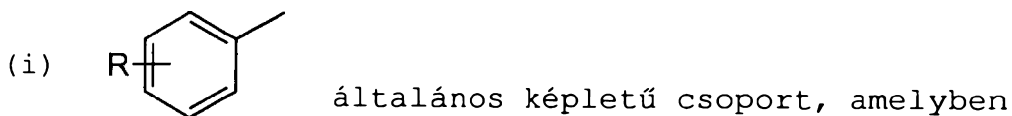
A feltalálók alapos vizsgálatot végeztek a probléma megszüntetése céljából, és így azt találták, hogy ammónia jelenlétében egy alkálifém hozzáadása nagymértékben növeli a kitermelést, és teljessé teszi a találmányt.

A találmány tárgya eljárás az

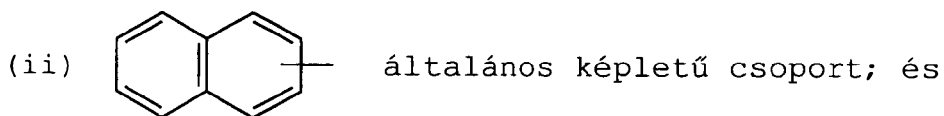


általános képletű vegyületek — amely képletben a

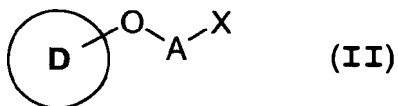
D gyűrű jelentése



R jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy cianocsoport, vagy



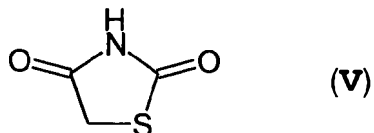
A jelentése 2-6 szénatomos alkilén-csoport — előállítására, amely eljárás pedig abból áll, hogy egy



általános képletű vegyületet — amelyben

X jelentése halogénatom, és

a többi szimbólum jelentése az előbbieken definiált — és egy



képletű vegyületet reagáltatunk egymással alkálifém jelenlétében, folyékony ammóniában.

Például azt a reakciót, amelyben az (I) általános képletű vegyületet egy (II) általános képletű és az (V) képletű vegyületből állítjuk elő, úgy hajtjuk végre, hogy egy (II) általános

képletű vegyületet és az (V) képletű vegyületet folyékony ammónia jelenlétében reagáltatjuk egymással, alkálifémet (lítium, nátrium, stb., előnyösen lítium) és egy katalizátort [vas(II)-nitrát-nonahidrát), stb.] alkalmazva, egy oldószer (tetrahidrofuran, dietil-éter, dioxán, stb.) jelenlétében vagy anélkül -78°C és -60°C , előnyösen -70°C és -60°C között. [A reakciót ismertetik a Synthesis 310, (1971)-ben.

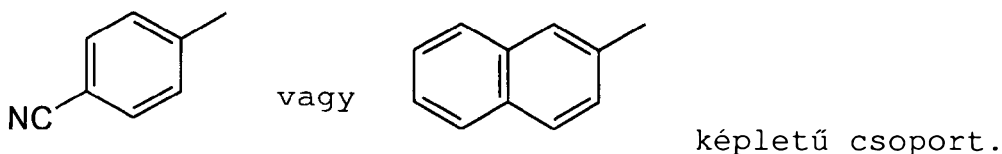
A fenti reakcióban kiindulási anyagként használt (II) általános képletű vegyületek ismertek, és azt például a fenti 1. reakcióvázlat szerint állíthatók elő.

A leírásban az 1-4 szénatomos alkilcsoport lehet metil-, etil-, propil-, butil-csoport és izomereik.

A leírásban a 2-6 szénatomos alkilén-csoport etilén-, propilén-, tetrametilén-, pentametilén-, hexametilén-csoport és izomereik.

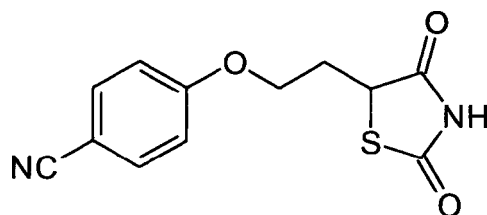
A halogénatom fluor-, klór-, bróm- és jódatom.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületekben a D gyűrű előnyösen

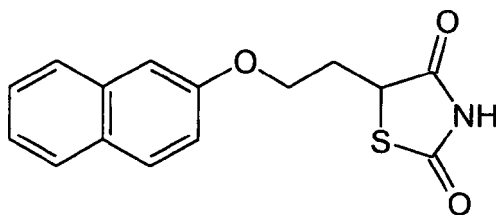


A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületekben A jelentése előnyösen 2-3 szénatomos alkilén-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek közül



vagy



előnyös.

A találmány kitűnő eljárást ad az (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek a célvegyületek. A találmány szerinti eljárás kétszer vagy háromszor jobb kitermeléssel adja az (I) általános képletű vegyületeket, mint a korábban ismert eljárás [vagyis az (I) általános képletű vegyületeket 60-90%-os kitermeléssel kapjuk ezzel az eljárással, a korábbi eljárás szerinti 20-30%-os kitermeléshez viszonyítva].

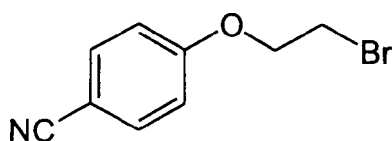
Ezért a találmány szerinti eljárás jobb, mint a korábbi eljárás, és alkalmas az ipari méretű szintézisre.

Az alábbi példák a találmány szemléltetésére szolgálnak semmiképp sem korlátozó értelemben. A zárójelben lévő oldószerek a kifejlesztő vagy eluáló oldószereket jelentik, és az alkalmazott oldószerek mennyiségét térfogatban adjuk meg a kromatográfiás elválasztásoknál.

Az NMR-nél zárójelben lévő oldószerek a mérésnél alkalmazott oldószereket jelentik.

1. hivatkozási példa

1-(2-Bróm-etoxi)-4-ciano-benzol előállítása



622 g kálium-karbonát és 2,5 liter metilén-dibromid szuszpen-

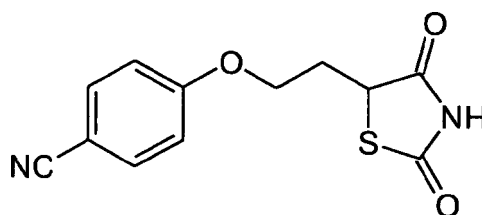
ziójához visszafolyatós hűtő alatt végzett forralás közben, 9 óra alatt cseppenként hozzáadjuk 357 g 4-ciano-fenol 0,7 liter acetonitrillel készült oldatát, és az elegyet 2,5 órán át kevertetjük. Az elegyet környezeti hőmérsékletre hűtjük, és a csapadékot kiszűrjük. A szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékhoz hozzáadunk 1,5 liter 1:2 arányú etil-acetát:hexán elegyet, és az elegyet éjszakán át környezeti hőmérsékleten kevertetjük. A csapadékot kiszűrjük. Az anyalúg oldószerének közelítőleg felét csökkentett nyomáson lepároljuk. A kristályokat kiszűrjük. A képződött kristályokat csökkentett nyomáson szárítva fehér kristályok formájában 386 g (63%) cím szerinti vegyületet kapunk.

TLC: R_f 0,55 (hexán:etil-acetát = 1:1).

NMR ($CDCl_3$): δ 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 5 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5 Hz, 2H).

1. példa

5-[2-(4-Ciano-fenoxi)-etil]-tiazolidin-2,4-dion előállítása



2,5 liter folyékony ammóniához -70°C és -60°C közötti hőmérsékleten hozzáadunk 5,8 g fém lítiumot. Az elegyhez hozzáadunk 150 mg vas(III)-nitrát-nonahidrátot. Az elegyhez hozzáadunk 23,3 g fém lítiumot, és az elegyet addig kevertetjük, amíg a tenge-részkék szín el nem tűnik. Az elegyhez hozzáadunk 150 mg

vas(III)-nitrát-nonahidrátot, és az egészet 20 percen át kevertetjük. Az elegyhez 15 perc alatt hozzáadunk 234 g 1,3-tiazolidin-2,4-diont, és az elegyet 30 percen át kevertetjük. Az elegyhez 5 perc alatt hozzáadjuk 348 g 1. hivatkozási példában előállított vegyület 420 ml tetrahidrofuránnal készült oldatát. A reakcióelegyet 1 órán át kevertetjük -60°C és -50°C közötti hőmérsékleten. Az elegyhez hozzáadunk 269 g ammónium-kloridot, és éjszaka át állni hagyjuk környezeti hőmérsékleten. A maradékhoz hozzáadunk 2 liter vizet és 1,5 liter 1:1 arányú etil-acetát:diethyl-éter elegyet, és a vizes fázist elválasztjuk. Jeges hűtés mellett a vizes fázist 2,5 liter tömény sósavoldat hozzáadásával $\text{pH} = 2-3$ -ra savanyítjuk. A kiváló kristályokat szűrőre gyűjtjük, és egymást követően vízzel és etanollal mossuk, és csökkentett nyomáson szárítva nyers kristályokat kapunk. A nyers kristályokat visszafolyatós hűtő alatt forralva etanolban oldjuk. Az elegyhez hozzáadunk aktív szenet. Az elegyet ugyanezen a hőmérsékleten kevertetjük, és melegítés közben szűrjük. A szűrletet 5 órán át kevertetjük környezeti hőmérsékleten. A képződött kristályokat kiszűrjük, és csökkentett nyomáson szárítva 303 g (75%) találmány szerinti vegyületet kapunk, amelynek az alábbiak a fizikai jellemzői.

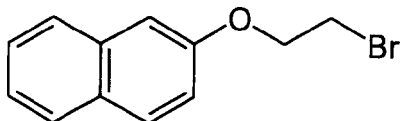
TLC: R_f 0,46 (hexán:etil-acetát = 1:1).

NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,20-11,90 (br.s, 1H), 7,5 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,70 (dd, $J = 5,0, 2,5$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,60-2,30 (m, 2H).

IR (KBr): 3181, 2229, 1746, 1697, 1606, 1509, 1305, 1257, 1180, 1154, 1029, 829, 669, 549 cm^{-1} .

2. hivatkozási példa

2-(2-Bróm-etoxi)-naftalin előállítása.



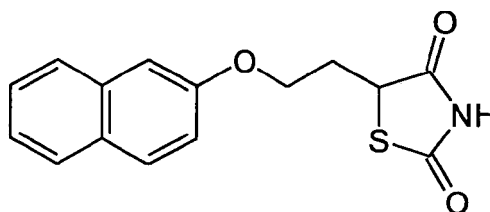
Az 1. hivatkozási példában leírttal azonos eljárással, 4-ciano-fenol helyett β -naftolt alkalmazva, kapjuk a cím szerinti vegyületet az alábbi fizikai jellemzőkkel.

TLC: R_f 0,50 (hexán:etil-acetát = 9:1).

NMR ($CDCl_3$): δ 7,80–7,65 (m, 3H), 7,50–7,05 (m, 4H), 4,40 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3,70 (t, 2H, $J = 7$ Hz).

2. példa

5-[2-(2-Naftil-oxi)-etil]-tiazolin-2,4-dion előállítása



1,5 liter folyékony ammóniához -70°C és -60°C közötti hőmérsékleten egymás után hozzáadunk 1,32 g fém lítiumot, 35 mg vas(III)-nitrát-nonahidrátot és 5,28 g fém lítiumot, és az elegyet addig kevertetjük, amíg a tengerészkék szín el nem tűnik. Az elegyhez hozzáadunk 35 mg vas(III)-nitrát-nonahidrátot, és 20 percen át kevertetjük. Az elegyhez hozzáadunk 52,7 g 1,3-tiazolidin-2,4-diont, és 30 percen át kevertetjük. Az elegyhez hozzáadjuk 75,4 g 2. hivatkozási példában előállított vegyület 250 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készült oldatát, és 2,5 órán át kevertetjük környezeti hőmérsékleten. Az elegyet lehűtjük -70°C -ra, hozzáadunk 50,6 g ammónium-kloridot, és éjszakán át állni hagy-



juk környezeti hőmérsékleten. Az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékoz hozzáadunk 500 ml hexán:etil-acetát (1:1) elegyet és 300 ml 5M vizes nátrium-hidroxid-oldatot. Jeges hűtés mellett a vizes fázist tömény sósavoldat hozzáadásával megsavanyítjuk, és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 2M sósavoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot szilikagélen végzett oszlopkromatográfiával tisztítjuk (metilén-diklorid:etil-acetát = 10:1). A maradékot 400 ml etanolból átkristályosítva 56 g (65 %) cím szerinti vegyületet kapunk, amely az alábbi fizikai jellemzőkkel rendelkezik.

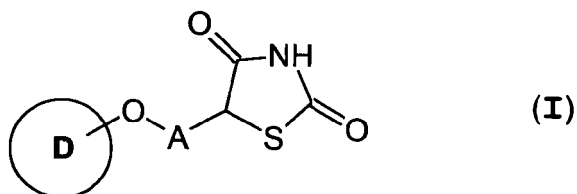
TLC: R_f 0,33 (metilén-diklorid:etil-acetát, 10:1).

NMR (CDCl₃+DMSO-d⁶): δ 10,50 (br, s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,40 (m, 1H).

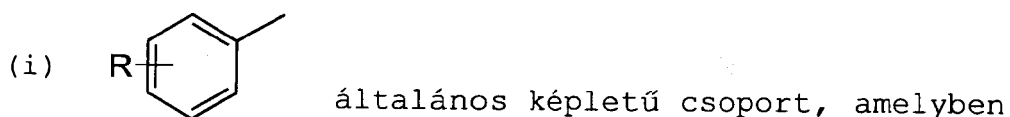
IR (KBr): 3171, 3058, 1747, 1688, 1626, 1600, 1259, 1216, 1184, 1030, 839, 52, 6546 cm⁻¹.

Szabadalmi igénypontok

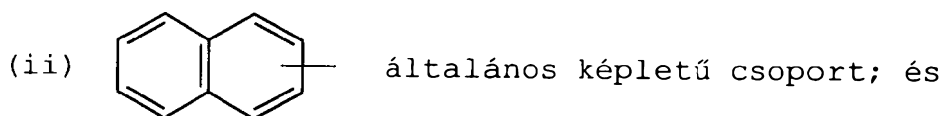
1. Eljárás az



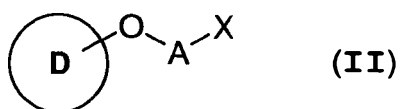
általános képletű vegyületek — amely képletben a
D gyűrű jelentése



R jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport,
halogénatom vagy cianocsoport, vagy



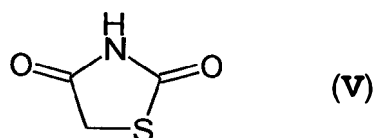
A jelentése 1-6 szénatomos alkilén-csoport —
előállítására, azzal jellemezve, hogy egy



általános képletű vegyületet — amelyben

X jelentése halogénatom, és

a többi szimbólum jelentése az alábbiakban definiált — és egy



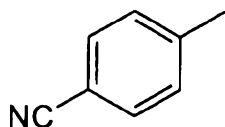
képletű vegyületet reagáltatunk egymással alkálifém jelenlété-
ben, folyékony ammóniában.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,



hogy alkálifémként lítiumot alkalmazunk.

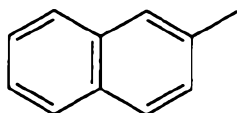
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a D gyűrű jelentése



képletű csoport; és

A jelentése etilén-csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben a D gyűrű jelentése



képletű csoport, és

A jelentése etilén-csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5-[2-(4-ciano-fenoxi)-etil]-tiazolidin-2,4-dion előállítására.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás 5-[2-(2-naftil-oxi)-etil]-tiazolin-2,4-dion előállítására.

A meghatalmazott:

2002. 06. 08. JTK

Beliczay László
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-4000 Fax: 461-1099