SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 27.10.1998

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 9723295.3

(32) Dátum priority: 04.11.1997

(33) Krajina priority: GB

(40) Dátum zverejnenia: 12.09.2000

(86) Číslo PCT: PCT/EP98/06997, 27.10.1998

(21) Číslo dokumentu:

650-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.[7]:

C 07D 417/12

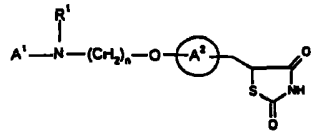
(71) Prihlasovateľ: SMITHKLINE BEECHAM PLC, Brentford, Middlesex, GB;

(72) Pôvodca vynálezu: Giles Robert Gordon, Tonbridge, Kent, GB;
Lewis Norman John, Tonbridge, Kent, GB;
Quick John Kirby, Tonbridge, Kent, GB;

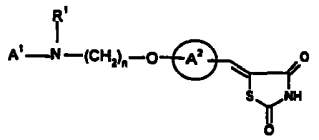
(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Spôsob výroby tiazolidíndiónových derivátov**

(57) Anotácia:
Opísaný je spôsob výroby tiazolidíndiónového derivátu všeobecného vzorca (I) alebo jeho tautomérnej formy, jeho farmaceuticky prijateľnej soli, prípadne jeho farmaceuticky prijateľného solvátu, kde význam jednotlivých substituentov je definovaný v patentových nárokoch. Opísaný spôsob zahŕňa katalytickú redukciu zlúčeniny všeobecného vzorca (II), kde A^1, R^1, A^2 a n sú určené pre zlúčeninu I, pričom redukčná reakcia sa uskutočňuje s použitím tlaku vodíka vyššieho ako 137,8 kPa; a potom, ak sa to vyžaduje, tvorbu farmaceuticky prijateľnej soli a/alebo farmaceuticky prijateľného solvátu zlúčeniny všeobecného vzorca (I).



(I)



(II)

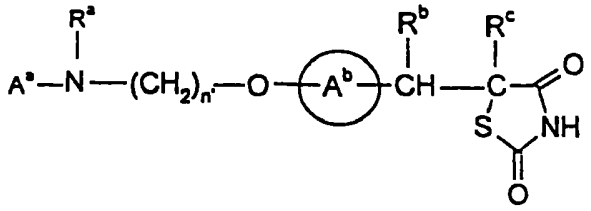
Spôsob výroby tiazolidíndiónových derivátov

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka spôsobu výroby určitých substituovaných derivátov tiazolidíndiónu.

Doterajší stav techniky

Európska patentová prihláška č. 0306228 opisuje určité deriváty tiazolidíndiónu všeobecného vzorca A



(A)

alebo ich tautomérnych foriem alebo ich farmaceuticky prijateľných solí alebo ich farmaceuticky prijateľných solvátov, kde:

A^a znamená substituovanú alebo nesubstituovanú aromatickú heterocyklickú skupinu;

R^a znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, acylovú skupinu, aralkylovú skupinu, kde arylová časť môže byť substituovaná alebo nesubstituovaná, alebo susbtituovanú alebo nesubstituovanú arylovú skupinu;

R^b a R^c sú každý vodík alebo R^b a R^c tvoria spolu väzbu;

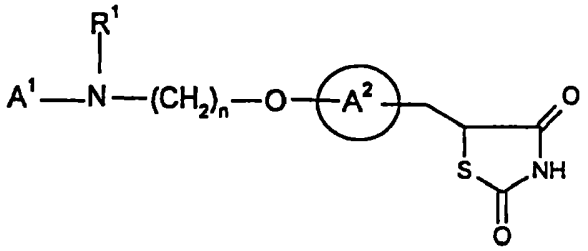
A^b znamená benzénový kruh, ktorý má celkovo až do 5 substituentov; a n' je celé číslo v rozmedzí 2 až 6.

EP 0306228 tiež opisuje spôsob redukcie zlúčenín všeobecného vzorca A, kde R^b a R^c tvoria spolu väzbu (benzylidén-tiazolidín-2,4-dióny) na zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca A, kde R^b a R^c sú každý vodík (benzyl-tiazolidín-2,4-dióny). Konkrétne redukčné metódy opísané v EP 0306228 opisujú kovové a katalytické hydrogenačné postupy.

Teraz sa zistilo, že ak sa katalytická hydrogenácia benzylidén-tiazolidín-2,4-diónov uskutočňuje za použitia zvýšeného tlaku vodíka, možno reakciu uskutočniť s prekvapujúcim znížením katalytickej záťaže a doby reakcie a čo je najprekvapujúcejšie, produkuje sa významne menej vedľajších produktov.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je spôsob výroby tiazolidíndiónového derivátu všeobecného vzorca I



(I)

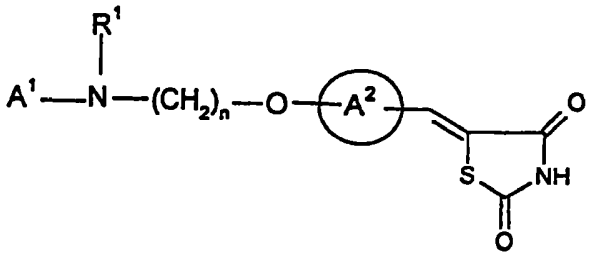
alebo jeho tautomérnej formy alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli alebo jeho farmaceuticky prijateľného solvátu, kde:

A^1 znamená substituovanú alebo nesubstituovanú aromatickú heterocyklickú skupinu;

R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, acylovú skupinu, aralkylovú skupinu, kde arylová časť môže byť substituovaná alebo nesubstituovaná, alebo susbtituovanú alebo nesubstituovanú arylovú skupinu;

A^2 je benzénový kruh, ktorý má celkovo až do 5 substituentov; a n je celé číslo v rozmedzí 2 až 6,

ktorý zahŕňa katalytickú redukciu zlúčeniny všeobecného vzorca II



(II)

kde A^1, R^1, A^2 a n sú určené pre zlúčeninu všeobecného vzorca I,
pričom sa redukčná reakcia uskutočňuje za použitia tlaku vodíka vyššieho ako 137,9 kPa (20 psi); a potom, ak sa to vyžaduje, tvorbu farmaceuticky prijateľnej soli a/alebo farmaceuticky prijateľného solvátu zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Výhodne sa reakcia uskutočňuje pri tlaku v rozmedzí od 344,7 do 10 341 kPa (50 do 1500 psi), napríklad pri tlaku 413,6 až 10 341 kPa (60 až 1500 psi), 517 až 10 341 kPa (75 až 1500 psi), 1378,8 až 10 341 kPa (200 až 1500 psi), 482,5 až 6894 kPa (70 až 1000 psi) alebo 1378,8 až 6894 kPa (200 až 1000 psi), výhodne 482,5 až 6894 kPa (70 až 1000 psi).

Príklady reakčných tlakov zahŕňajú 482,5, 517, 551,5, 3447 a 6894 kPa (70, 75, 80, 500 a 1000 psi).

Vhodným hydrogenačným katalyzátorom je katalyzátor z ušľachtilého kovu, výhodne paládiový katalyzátor.

Vhodnými katalyzátormi sú katalyzátory z ušľachtilých kovov, ako napr. paládium na aktívnom uhlí, bežne obsahujúci 5 až 10 % paládia.

Výhodným katalyzátorom je 10 % paládium na aktívnom uhlí.

Dávkovanie katalyzátora (vyjadrené ako % hmotn. katalyzátora voči substrátu) v reakcii je bežne v rozmedzí od 5 do 100 %, zvyčajne 10 až 50 % a výhodne 25 až 50 %.

Reakciu možno uskutočniť za použitia vhodného rozpúšťadla, ako napr. kyseliny octovej, alebo alkanolu, napr. metanolu alebo etanolu, výhodne v zmesi s vodným roztokom kyseliny, napr. kyseliny chlorovodíkovej; alebo tetrahydrofuránu, výhodne zmiešaného s vodným roztokom anorganickej kyseliny, napríklad kyseliny chlorovodíkovej. Výhodne je rozpúšťadlom kyselina octová alebo vodný roztok kyseliny octovej, napr. zmes kyseliny octovej a vody v pomere 4 : 1.

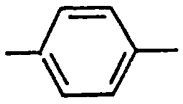
Reakcia sa uskutočňuje pri teplote, ktorá umožňuje primeranú rýchlosť tvorby požadovaného produktu, vhodne pri zvýšenej teplote, výhodne vyššej ako 70 °C, napr. v rozmedzí od 80 °C do 115 °C.

Zlúčeniny vzorca I sa z reakcie izolujú a následne sa purifikujú použitím bežných izolačných a purifikačných postupov, ako sú napr. chromatografia a kryštalizácia/rekryštalizácia.

Vhodné, prospešné a výhodné vyjadrenia premenných A^1, A^2, R^1 a n vo vzorci I a II sú rovnaké, ako bolo definované vo vzťahu ku vzorcu I v EP 0306228.

Najvýhodnejšie je, ak A^1 je 2-pyridylová skupina.

Pre A^2 je najvýhodnejšie, ak A^2 je časť vzorca:



Najvýhodnejšie je, ak R^1 je metylová skupina.

Najvýhodnejšou hodnotou n je 2.

Najvýhodnejším vyjadrením vzorca I je 5-{4-[2-(*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)-etoxy]benzyl}-2,4-tiazolidíndión, alebo jeho tautomérna forma alebo jeho soľ alebo jeho solvát.

Kryštalický 5-{4-[2-(*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl}-2,4-tiazolidíndión sa z tejto reakcie izoluje a ako taký predstavuje ďalšie uskutočnenie predkladaného vynálezu. Vhodným kryštalizačno-rekryštalizačným rozpúšťadlom je kyselina octová/denaturovaný etanol, kryštalizácia sa výhodne uskutočňuje z refluktujúceho rozpúšťadla, ktoré sa nechá ochladiť, aby sa získala požadovaná zlúčenina.

Najvýhodnejším vyjadrením pre vzorec II je 5-{4-[2-(*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)-amino)etoxy]benzylidén}-2,4-tiazolidíndión, alebo jeho tautomérna forma alebo jeho soľ alebo jeho solvát.

Vhodnými soľami sú farmaceuticky prijateľné soli.

Medzi vhodné farmaceuticky prijateľné soli patria soli kovov, napr. hliníka, soli alkalických kovov, ako napr. sodné alebo draselné, soli alkalických zemín, ako napr. vápenaté alebo horečnaté a amónne soli alebo substituované amónne soli, napr. tie, s nižšími alkylamínmi, ako je napr. trietylamín, hydroxyalkylamínmi, ako je napr. 2-hydroxyetylamín, bis(2-hydroxyetyl)amín alebo tri(2-hydroxyetyl)amín, cykloamínmi, ako je napríklad bicyklohexylamín, alebo s prokaínom, dibenzylpiperidínom, *N*-benzyl-*N*-fenetylamínom, dehydroabietylamínom, *N,N'*-bisdehydroabietylamínom, glukamínom, *N*-metylglukamínom alebo bázami pyridínového typu, ako sú pyridín, kolidín alebo chinolín.

Okrem toho treba spomenúť tie farmaceuticky prijateľné soli, ktoré poskytujú farmaceuticky prijateľné kyseliny, vrátane anorganických kyselín, ako aj soli poskytované anorganickými kyselinami, ako je kyselina bromovodíková, kyselina chlorovodíková a kyselina sírová a soli s organickými kyselinami, ako sú kyselina metánsulfónová, kyselina vínna a kyselina maleínová, najmä kyselina vínna a kyselina maleínová. Výhodnou soľou je maleinan.

Vhodnými solvátmi sú farmaceuticky prijateľné solváty, ako sú hydráty.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II sa vyrábajú podľa známych postupov, napr. použitím vhodného postupu opísaného v EP 0306228. Obsahy EP 0306228 sú tu uvedené citáciou.

Nasledovný príklad ilustruje vynález, ale v žiadnom smere ho nelimituje.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad

Redukcia (*Z*)-5-{4-[2-(*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzylidén}-2,4-tiazolidíndiónu na 5-{4-[2-(*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzyl}-2,4-tiazolidíndión.

K roztoku (*Z*)-5-{4-[2-(*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)etoxy]benzylidén}-2,4-tiazolidíndiónu (123 kg) v ľadovej kyseline octovej (1232 l) sa pridá 10 % paládium na aktívnom uhlí (Johnson-Mattheyovho typu 87 l, 123 kg, katalyzátor obsahuje 50 % hmotn. vody, a teda dávkovanie katalyzátora bolo 50 % hmotn.). Vzniknutá zmes sa hydrogenuje pri tlaku vodíka 0 až 551,5 kPa (0 až 80 psi) pri teplote asi 95 °C. Po spotrebovaní východzej látky (15 až 20 hodín) sa reakčná zmes ochladí na asi 65 °C a katalyzátor sa odstráni filtráciou. Vzniknutý roztok sa skoncentruje za zníženého tlaku na malý objem a zvyšok sa rozpustí v denaturovanom etanole (1000 l) pri 60 °C. Roztok sa zohreje do refluxu a potom sa ochladí na izbovú teplotu, aby prebehla kryštalizácia. Produkt, 5-{4-[2-(*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)-etoxy]benzyl}-2,4-tiazolidíndión, sa izoluje filtráciou a vysuší sa *vo vákuu* pri 45 °C. Bežné výťažky predstavujú 70 až 80 %.

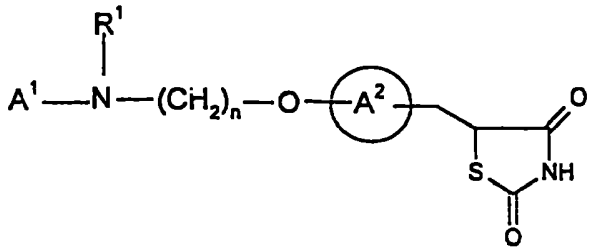
Účinok zmeny reakčného tlaku

Reakciu uvedenú vyššie možno uskutočniť v rozmedzí tlakov, výsledkom čoho je významné zníženie dĺžky reakčného času a dávky katalyzátora, ako sa uvádza nižšie.

Číslo reakcie	Podmienky	Reakčný čas (hodiny)
1	(517 kPa (75 psi), 50 % katalyzátora)	15-20
2	6894 kPa (1000 psi), 50 % katalyzátora	<2
3	6894 kPa (1000 psi), 25 % katalyzátora	7
4	3447 kPa (500 psi), 50 % katalyzátora	4
5	3447 kPa (500 psi), 25 % katalyzátora	približne 12

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob výroby tiazolidíndiónového derivátu všeobecného vzorca I



(I)

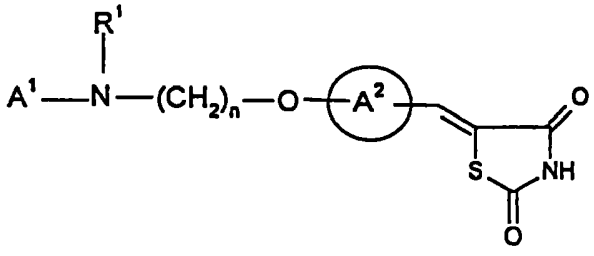
alebo jeho tautomérnej formy alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli alebo jeho farmaceuticky prijateľného solvátu, kde:

A^1 znamená substituovanú alebo nesubstituovanú aromatickú heterocyklickú skupinu;

R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, acylovú skupinu, aralkylovú skupinu, kde arylová časť môže byť substituovaná alebo nesubstituovaná, alebo susbtituovanú alebo nesubstituovanú arylovú skupinu;

A^2 znamená benzénový kruh, ktorý má celkovo až do 5 substituentov; a n je celé číslo v rozmedzí 2 až 6,

ktorý zahŕňa katalytickú redukciu zlúčeniny všeobecného vzorca II



(II)

kde A^1, R^1, A^2 a n sú určené pre zlúčeninu I,

v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že redukčná reakcia sa uskutočňuje za použitia tlaku vodíka vyššieho ako 137,8 kPa; a potom, ak sa to vyžaduje, tvorbu farmaceuticky prijateľnej soli a/alebo farmaceuticky prijateľného solvátu zlúčeniny všeobecného vzorca I.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že redukcia sa uskutočňuje pri tlaku v rozmedzí 344,7 až 10 341 kPa (50 až 1500 psi), 413,6 až 10 341 kPa (60 až 1500 psi), 517 až 10 341 kPa (75 až 1500 psi), 482,5 až 6894 kPa (70 až 1000 psi) alebo 1378,8 až 10 341 kPa (200 až 1500 psi).

3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že reakčný tlak vodíka je v rozmedzí od 482,5 až 6894 kPa (70 do 1000 psi).

4. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že reakčný tlak vodíka je 482,5, 517, 551,5, 3447 a 6894 kPa (70, 75, 80, 500 alebo 1000 psi).

5. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že hydrogenačným katalyzátorom je katalyzátor z 10% paládia na aktívnom uhlí.

6. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že dávka katalyzátora je 5 až 100 % hmotnostných prepočítané na substrát.

7. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že reakčným rozpúšťadlom je kyselina octová, vodný roztok kyseliny octovej, alkanol, alkanol zmiešaný s vodným roztokom anorganickej kyseliny, tetrahydrofurán alebo tetrahydrofurán zmiešaný s vodným roztokom anorganickej kyseliny.

8. Spôsob podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že reakčným rozpúšťadlom je kyselina octová.

9. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že reakčná teplota je v rozmedzí od 80 °C do 115 °C.

10. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčeninou všeobecného vzorca II je 5-{4-[2-(*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)amino)-

etoxy]benzylidén}-2,4-tiazolidíndión, jeho tautomérna forma alebo jeho soľ alebo jeho solvát a zlúčeninou všeobecného vzorca I je 5-{4-[2-(*N*-metyl-*N*-(2-pyridyl)-amino)etoxy]benzyl}-2,4-tiazolidíndión, jeho tautomérna forma alebo jeho soľ alebo jeho solvát.