(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) **N° de publication :** **2 820 741**

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) **N° d'enregistrement national :** **01 02010**

(51) Int Cl^7 : **C 07 D 277/20,** C 07 D 263/30, 233/54

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 14.02.01.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 16.08.02 Bulletin 02/33.

(56) **Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire :** *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *PPG-SIPSY Société en commandite par actions* — FR.

(72) **Inventeur(s) :** BULLIARD MICHEL, DERRIEN YVON et PINTUS TONY.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** BREESE MAJEROWICZ SIMONNOT.

(54) PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES DERIVES DE THIAZOLIDINEDIONE, D'OXAZOLIDINEDIONE OU D'HYDANTOINE.

(57) La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé dérivés de thiazolidinedione, d'oxazolidinedione ou d'hydantoïne de formule (I) à partir d'un composé de formule (II) suivantes:



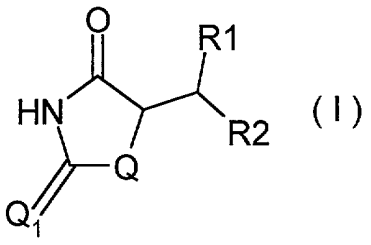
(II) (I)

dans lesquelles, Q représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupement -NH-, Q1 représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre, R1 et R2, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, une chaîne alkyle en C_{1-10} ; un cycloalkyle, un alkylaryle, un arylalkyle; lesdits groupements alkyles, cycloalkyle, alkylaryle ou arylalkyle étant éventuellement substitués par un alkyle, un alkoxy ou aryloxy, un halogène, un hydroxy, un sulfino, un sulfonyle, un amino tel que NH_2 , NHR_3 , $N(R_3)_2$, avec R3 représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) avec de l'acide formique en présence d'un catalyseur à base d'un métal de transition pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

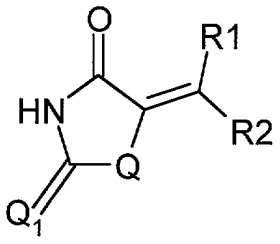
FR 2 820 741 - A1

PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES DERIVES DE THIAZOLIDINEDIONE, D'OXAZOLIDINEDIONE OU D'HYDANTOINE.

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de composés dérivés de thiazolidinedione, d'oxazolidinedione ou d'hydantoine de formule (I) à partir de composés de formule (II) suivantes :



(I)



(II)

Dans lesquelles

- Q représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupement -NH- ;

- Q1 représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;

- R1 et R2, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, une chaine alkyle en C_{1-10} ; un cycloalkyle, un alkylaryle, un arylalkyle ; lesdits groupements alkyles, cycloalkyle, alkylaryle ou arylalkyle étant éventuellement substitués par un alkyle, un alkoxy ou aryloxy, un halogène, un hydroxy, un sulfino, un sulfonyle, un amino tel que NH_2, NHR_3, $N(R_3)_2$, avec R3 représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle.

Les composés dérivés de thiazolidinedione, d'oxazoli-dinedione ou d'hydantoine de formule (I) sont connus en tant qu'intermédiaires de synthèse pour la préparation de principes actifs pharmaceutiques ou en tant que principes actifs pharmaceutiques comme par exemple, la pioglitazone, la rosiglitazone, la troglitazone, la ciglitazone.

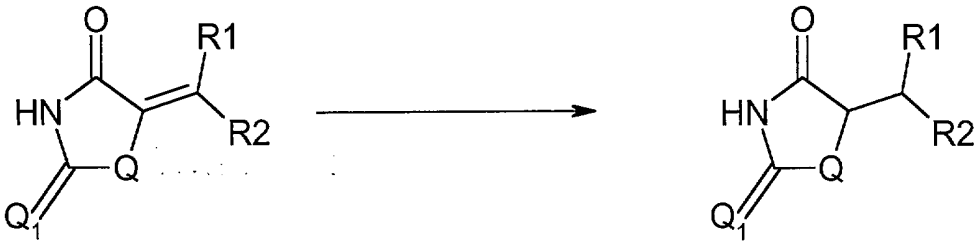
On connaît de l'art antérieur, des procédés de préparation de composés dérivés de thiazolidinedione, d'oxazoli-dinedione ou d'hydantoines :

- via une réduction en présence d'hydrure de métaux comme décrit dans la demande de brevet internationale WO 9837073, ou
- via une réduction en présence de métaux de transition comme décrit dans le brevet européen EP 257781,
- ou encore via une réduction en présence de magnésium et de methanol comme décrit dans la demande de brevet internationale WO 9837073.

Ces divers procédés présentent les inconvénients de générer de grandes quantités d'impuretés qui peuvent être supérieures à 10 % comme pour la synthèse de la pioglitazone, d'utiliser d'une grande quantité de catalyseur ou de solvant, d'avoir des problèmes de sélectivité, d'isolement du composé formé de formule (I).

Le procédé selon l'invention présente les avantages de préparer lesdits composés de formule (I) en générant peu d'impuretés, d'obtenir un taux de transformation total, d'éliminer l'utilisation de grande quantité de solvant, d'être sélectif et d'isoler facilement le produit de formule (I). Le procédé selon la présente invention permet donc de diminuer les coûts financiers de production industrielle des composés de formule (I).

La présente invention a donc pour objet, un procédé de préparation d'un composé dérivés de thiazolidinedione, d'oxazolidinedione ou d'hydantoine de formule (I) à partir d'un composé de formule (II) suivantes :



(II) (I)

dans lesquelles Q, Q1, R1 et R2 ont les mêmes significations que précédemment, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) avec de l'acide formique, soit comme donneur d'hydrogène dans une réaction dite de transfert d'hydrogène, soit comme solvant dans une réaction d'hydrogénation en présence d'hydrogène, en présence d'un catalyseur à base d'un métal de transition, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

L'acide formique utilisé peut-être de l'acide formique à 100%, ou une solution comprenant de l'acide formique, dont la teneur en acide formique varie de 0,1 à 99 %, pour autant que la dite solution puisse dissoudre le composé de formule (II). Ladite solution peut être une solution aqueuse ou une solution organique ou un mélange de celles-ci.

Avantageusement, le catalyseur à base de métal de transition, mis en œuvre soit dans la réaction de transfert d'hydrogène soit dans la réaction d'hydrogénation, est choisi parmi un catalyseur homogène ou hétérogène.

Parmi les catalyseurs à base de métal de transition dits homogènes, on cite Ir(COD)Cl, Ru(p-cymène)Cl_2, Ru(COD)Cl_2, Ru$(PPh_3)_3Cl_2$, $RuCl_3$, Ru$(PPh_3)_4Cl$, $RuCl_3.3H_2O$, Ru$(PPh_3)_4H_2$, Rh$(PPh_3)_3Cl$, $RhCl_3.3H_2O$, Ru$(PPh_3)_4H$, Rh(COD)trifluoromethanesulfonate, $(C_6H_{12})_3P$(COD)pyridine-Ir$(F)_6$, Ir$(PPh_3)_3H_2Cl$, Ir$(PPh_3)_3HCl_2$, Ir$(PPh_3)_2H_3$, Ir$(PPh_3)_3H_5$, Ir$(PPh_3)_2$(CO)X [X=Cl, Br,I], Ir$(PPh_3)_2$(CO)H, Os$(PPh_3)_3$HCl, Pd$(OAc)_2$,$PdCl_2$, Pd$(PPh_3)_2Cl_2$, Pd$(NH_4)_2Cl_4$, Pt$(PPh_3)_2Cl_2$, $PtCl_4K_2$, Fe$(PPh_3)_2Cl_2$, Ni(PBu-$n_3)_2$, $ReCl_5$.

Parmi les catalyseurs à base de métal de transition dits hétérogènes, supporté ou non, on cite Pt, Pt/C, $Pt(O)_2$, Pd, Pd/C, $Pd/CaCO_3$, Pd/SiO_2, $Pd/BaCO_3$, $Pd(OH)_2/C$, Ir, Ir/C, Ru, Ru/C, Rh, Ni de Raney, Fe.

Le procédé selon l'invention peut être réalisé en présence ou non d'un solvant secondaire. Un tel solvant secondaire est avantageusement choisi parmi l'eau, un hydrocarbure comme l'hexane, l'heptane, l'octane, le nonane, le décane, le benzène, le toluène et le xylène, un ether comme le tetrahydrofurane, le dioxane, le dimethoxyethane, le diisopropyl ether et le diethylène glycol dimethyl ether, un ester_comme l'acetate d'ethyle, l'acétate de butyle et le propionate d'éthyle, une cétone comme l'acétone, le diisopropylcetone, le methylisobutylcétone, le methylethylcetone et l'acetylacétone, un alcool comme le methanol, l'éthanol, le n-propanol, l'iso-propanol, le butanol, l'isobutanol, et le methoxyethanol, un halogénure d'alkyle comme le dichlorométhane, le chloroforme et le 1,2-dichloroethane, un acide comme l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide butanoique, un amide comme le dimethylformamide, un sulfoxyde comme le dimethylsulfoxyde.

Une forme préférée de mise en œuvre du procédé de préparation de composés de formule (I) par une réaction d'hydrogénation selon l'invention, comprend le traitement du composé de formule (II), en présence d'acide formique et d'un catalyseur, dans les conditions opératoires suivantes :

- la présence ou non d'un solvant secondaire, tel que défini précédemment ;
- une température comprise entre 0 et +150 °C
- un rapport quantité de métal / quantité de substrat compris entre 1/10000 et 5 % ;

- une pression d'hydrogéne entre 0,1 et 50 bars ;

- une durée de réaction comprise entre 0,5 et 40 heures.

Une forme préférée de mise en œuvre du procédé de préparation de composés de formule (I) par une réaction de transfert d'hydrogène selon l'invention, comprend le traitement du composé de formule (II), en présence d'acide formique et d'un catalyseur, dans les conditions opératoires préférentiellement les suivantes :

- la présence ou non d'un solvant secondaire, tel que défini précédemment ;

- une température comprise entre 0 et +150 °C ;

- un rapport quantité de métal / quantité de substrat compris entre 1/10000 et 5 /100 ;

- une durée de réaction comprise entre 0,5 et 40 heures.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples qui suivent donnés à titre d'illustration du procédé de préparation de composés de formule (I) à partir de composés de formule (II). Les composés de formule (II) constituant les substrats de la réaction peuvent être préparés par tout procédé de l'art antérieur connu de la littérature.

Exemple 1 : Préparation du composé : {[(ethyl-5-pyridyl-2-)ethoxy-4-]benzyl}-5-thiazolidine-2,4-dione-2,4 selon une réaction d'hydrogénation.

Dans un Buchi de 0,5 l sont introduits 20 g de {[(ethyl-5-pyridyl-2-)ethoxy-4-]benzylylidene}-5-thiazolidine-2,4-dione-2,4, 10 g de Pd/C à 10 % et 200 ml d'acide formique à 95-97 %.

On purge à l'azote puis à l'hydrogène.

Sous une pression d'hydrogène de 8 bars, on chauffe à 75-80 °C pendant 6 heures.

Le milieu réactionnel est refroidi à la température ambiante (20-25 °C). On filtre le catalyseur que l'on rince avec 60 ml d'acide formique.

Le filtrat est concentré sous vide à 40 °C jusqu'à 40 ml. On ajoute sur le concentrat, 80 ml d'eau et 60 ml d'acide formique. La valeur du pH de la solution est égale à 0,93.

On ajoute à ce milieu 101 g d'une solution de NaOH à 30 % jusqu'à une valeur du pH égale à 3,25, on agite le milieu pendant 10 mn à 20 °C, et on filtre le produit.

Le produit brut est lavé dans de l'éthanol comme suit.

On met le produit en solution dans 172 ml d'éthanol, on chauffe au reflux pendant 30 mn, on refroidit à 10 °C et on filtre le produit.

Après séchage sous vide à 50 °C, on obtient 19,1 g de produit blanc.

Rdt: 97,4 %.

Exemple 2 : Préparation du composé : {[(ethyl-5-pyridyl-2-)ethoxy-4-]benzyl}-5-thiazolidine-2,4-dione-2,4 selon une réaction de transfert d'hydrogène par catalyse homogène.

Sous azote, dans un ballon de 50 ml sont introduits 1 g de {[(ethyl-5-pyridyl-2-)ethoxy-4-]benzylylidene}-5-thiazolidine-2,4-dione-2,4-, 61 mg de chloro-1,5-COD Iridium et 10 ml d'acide formique à 97 %.

On chauffe la solution orangée aux reflux pendant 6 heures.

A partir du milieu réactionnel, le profil HPLC indique un taux de transformation de 97 %.

On concentre le milieu à 2 ml.

On ajoute 9 ml d'eau et on filtre le produit.

Exemple 3 : Préparation du composé : {[(ethyl-5-pyridyl-2-)ethoxy-4-]benzyl}-5-thiazolidine-2,4-dione-2,4 selon une réaction de transfert d'hydrogène par catalyse hétérogène.

Sous azote, dans un ballon de 50 ml sont introduits 2,5 g de {[(ethyl-5-pyridyl-2-)ethoxy-4-]benzylylidene}-5-thiazolidine-2,4-dione-2,4-, 3 g de Rh/C à 5 % humide à 57,8% (2,5 % de rhodium métal/substrat)et 10 ml d'acide formique à 99 %.

On chauffe la solution aux reflux pendant 5 heures.

Le profil HPLC du milieu réactionnel indique un taux de transformation de 78 %.

On concentre le milieu à 5 ml.

On ajoute 9 ml d'eau et on filtre le produit.

Exemple 4 : Préparation du composé : {[(ethyl-5-pyridyl-2-)ethoxy-4-]benzyl}-5-thiazolidine-2,4-dione-2,4 selon une réaction de transfert d'hydrogène par catalyse hétérogène.

Sous azote, dans un ballon de 50 ml sont introduits 2,5 g de {[(ethyl-5-pyridyl-2-)ethoxy-4-]benzylylidene}-5-thiazolidine-2,4-dione-2,4-, 1,37 g de Pd/C à 10 % humide à 53,2% (2,5 % de palladium métal/substrat)et 10 ml d'acide formique à 99 %.

On chauffe la solution aux reflux (105 °C) pendant 21 heures.

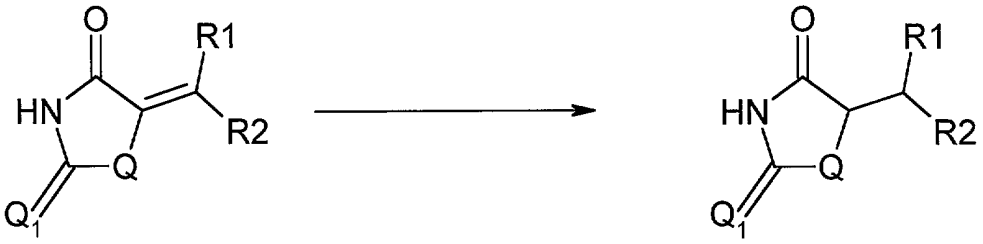
Le profil HPLC du milieu réactionnel indique un taux de transformation de 66 %.

On concentre le milieu à 5 ml.

On ajoute 19 ml d'eau et on filtre le produit.

REVENDICATIONS

1) Procédé de préparation d'un composé dérivés de thiazolidinedione, d'oxazolidinedione ou d'hydantoine de formule (I) à partir d'un composé de formule (II) suivantes :



(II) (I)

dans lesquelles

- Q représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupement -NH-,

- Q1 représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre,

- R1 et R2, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, une chaine alkyle en C_{1-10} ; un cycloalkyle, un alkylaryle, un arylalkyle ; lesdits groupements alkyles, cycloalkyle, alkylaryle ou arylalkyle étant éventuellement substitués par un alkyle, un alkoxy ou aryloxy, un halogène, un hydroxy, un sulfino, un sulfonyle, un amino tel que NH_2, NHR_3, $N(R_3)_2$, avec R3 représentant un alkyle, un alkoxy ou un alkylcarbonyle,

caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) avec de l'acide formique, soit comme donneur d'hydrogène dans une réaction dite de transfert d'hydrogène, soit comme solvant dans une réaction d'hydrogénation, en présence d'un catalyseur à base d'un métal de transition, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'acide formique est de l'acide formique à 100% ou une solution comprenant de l'acide formique dont la teneur en acide formique varie de 0,1 à 99 %, ladite solution pouvant être une solution aqueuse ou une solution organique ou un mélange de celles-ci.

3) Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce le catalyseur à base de métal de transition est un catalyseur homogène ou hétérogène.

4) Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le catalyseur homogène à base de métal de transition est choisi parmi Ir(COD)Cl, Ru(p-cymène)Cl_2, Ru(COD)Cl_2, Ru(PPh_3)$_3Cl_2$, $RuCl_3$, Ru(PPh_3)$_4$Cl, $RuCl_3.3H_2O$, Ru(PPh_3)$_4H_2$, Rh(PPh_3)$_3$Cl, $RhCl_3.3H_2O$, Ru(PPh_3)$_4$H, Rh(COD)trifluoromethanesulfonate, $(C_6H_{12})_3$P(COD)pyridine-Ir(F)$_6$, Ir(PPh_3)$_3H_2$Cl, Ir(PPh_3)$_3HCl_2$, Ir(PPh_3)$_2H_3$, Ir(PPh_3)$_3H_5$, Ir(PPh_3)$_2$(CO)X [X=Cl, Br,I], Ir(PPh_3)$_2$(CO)H, Os(PPh_3)$_3$HCl, Pd(OAc)$_2$,$PdCl_2$, Pd(PPh_3)$_2Cl_2$, Pd(NH_4)$_2Cl_4$, Pt(PPh_3)$_2Cl_2$, $PtCl_4K_2$, Fe(PPh_3)$_2Cl_2$, Ni(PBu-*n*$_3$)$_2$, $ReCl_5$.

5) Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le catalyseur hétérogène à base de métal de transition est choisi parmi Pt, Pt/C, Pt(O)$_2$, Pd, Pd/C, Pd/$CaCO_3$, Pd/SiO_2, Pd/$BaCO_3$, Pd(OH)$_2$/C, Ir, Ir/C, Ru, Ru/C, Rh, Ni de Raney, Fe.

6) Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) avec de l'acide formique, en présence d'un catalyseur à base d'un métal de transition et en présence d'un solvant secondaire.

7) Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le solvant secondaire est choisi parmi l'eau, un hydrocarbure comme l'hexane, l'heptane, l'octane, le nonane, le décane, le benzène, le toluène et le xylène, un ether comme le tetrahydrofurane, le dioxane, le dimethoxyethane, le diisopropyl ether et le diethylène glycol dimethyl ether, un ester_comme l'acetate d'ethyle, l'acétate de butyle et le propionate d'éthyle, une cétone comme l'acétone, le diisopropylcetone, le methylisobutylcétone, le methylethylcetone et l'acetylacétone, un alcool comme le methanol, l'éthanol, le n-propanol, l'iso-propanol, le butanol, l'isobutanol, et le methoxyethanol, un halogénure d'alkyle comme le dichlorométhane, le chloroforme et le 1,2-dichloroethane, un acide comme l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide butanoique, un amide comme le dimethylformamide, un sulfoxyde comme le dimethylsulfoxyde.

8) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) avec de l'acide formique comme solvant dans une réaction d'hydrogénation en présence d'hydrogène, et en présence d'un catalyseur à base d'un métal de transition, dans les conditions opératoires suivantes :

- en présence ou non d'un solvant secondaire ;
- une température comprise entre 0 et +150 °C
- un rapport quantité de métal / quantité de substrat compris entre 1/10000 et 5 % ;
- une pression d'hydrogène entre 0,1 et 50 bars ;
- une durée de réaction comprise entre 0,5 et 40 heures.

9) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) avec de l'acide formique comme donneur d'hydrogène dans une réaction dite de transfert d'hydrogène, en présence d'un catalyseur à base d'un métal de transition, dans les conditions opératoires suivantes :

- en présence ou non d'un solvant secondaire, tel que défini précédemment ;
- une température comprise entre 0 et +150 °C ;
- un rapport quantité de métal / quantité de substrat compris entre 1/10000 et 5 /100 ;
- une durée de réaction comprise entre 0,5 et 40 heures.