



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **315557**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 D 417/12

Patentstyret

(21) Søknadsnr	20002174	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1998.10.27, PCT/EP98/06997
(22) Inng. dag	2000.04.27	(85) Videreføringsdag	2000.04.27
(24) Løpedag	1998.10.27	(30) Prioritet	1997.11.04, GB, 9723295
(41) Alm. tilgj.	2000.05.30		
(45) Meddelt dato	2003.09.22		

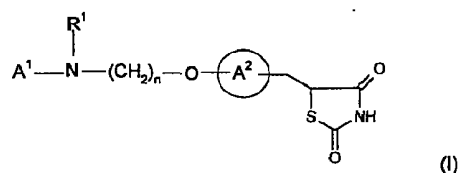
(71) Patenthaver	SmithKline Beecham Plc, New Horizons Court, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9EP, England, GB
(72) Oppfinner	Robert Gordon Giles, Tonbridge, Kent TN11 9AN, England, GB Norman John Lewis, Tonbridge, Kent TN1 9AN, England, GB John Kirby Quick, Tonbridge, Kent TN11 9AN, England, GB
(74) Fullmektig	Bryn Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av 5-{4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoksy]benzyl}-2,4-tiazolidindion**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I):



eller en tautomer form derav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav, hvor:

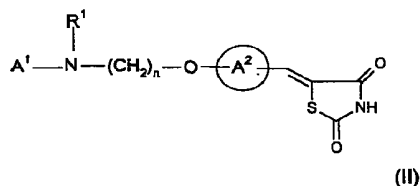
A¹ representerer en substituert eller usubstituert aromatisk heterocyklylgruppe;

R¹ representerer et hydrogenatom, en alkylgruppe, en acylgruppe, en aralkylgruppe, hvor arylgruppen kan være substituert eller usubstituert eller en substituert eller usubstituert arylgruppe;

A² representerer en benzenring som har totalt opptil fem substituerter; og

n representerer et helt tall i området fra 2 til 6, hvilken fremgangsmåte omfatter katalytisk reduksjon av en forbindelse med formel (II):

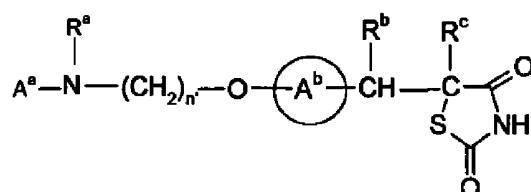
hvor A¹, R¹, A² og n er som definert i forbindelse med formel (I), karakterisert ved at



reduksjonsreaksjonen blir utført ved anvendelse av et hydrogentrykk over 1,36 atm.; og deretter hvis nødvendig dannelsen av et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat av forbindelsen med formel (I).

Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte og spesielt en fremgangsmåte for fremstilling av 5-{4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)-etoksy]benzyl}-2,4-tiazolidindion.

Europeisk patentsøknad, Publikasjon Nummer 0306228 beskriver visse tiazolidindion-derivater med formel (A):



(A)

eller en tautomer form derav eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav eller et farmasøytisk akseptabelt solvat derav, hvor:

A^a representerer en substituert eller usubstituert aromatisk heterocyklylgruppe;

R^a representerer et hydrogenatom, en alkylgruppe, en acylgruppe, en aralkylgruppe, hvor arylgruppen kan være substituert eller usubstituert, eller en substituert eller usubstituert arylgruppe;

R^b og R^c representerer hver hydrogen, eller R^b og R^c sammen representerer en binding;

A^b representerer en benzenring som har totalt opptil fem substituerter; og

n representerer et helt tall i området fra 2 til 6.

EP 0306228 beskriver også en fremgangsmåte for reduksjon av forbindelsene med formel (A) hvor R^b og R^c sammen representerer en binding ('benzyliden tiazolidin-2, 4-dionene') til de tilsvarende forbindelser med formel (A) hvor R^b og R^c hver representerer hydrogen ('benzyltiazolidin-2, 4-dionene'). De spesielle reduksjonsmetoder beskrevet i EP 0306228 er oppløsning av metall metoder og katalytiske hydrogeneringsmetoder.

Det er nå oppdaget at når den katalytisk hydrogenering av benzyliden-tiazolidin-2, 4-dionene blir utført ved anvendelse av et forhøyet hydrogentrykk, kan reaksjonen utføres med en overraskende reduksjon i katalysator-mengde og reaksjonstid, og mest overraskende gir dette en betydelig reduksjon i biprodukt dannelse.

Følgelig tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstilling av 5-{4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoksy]benzyl}-2,4-tiazolidindion, eller en tautomer form derav eller et salt derav, eller et solvat derav, hvilken fremgangsmåte omfatter katalytisk reduksjon av 5-{4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoksy]benzyliden}-2,4-tiazolidindion eller en tautomer form derav

eller et salt derav, eller et solvat derav, kjennetegnet ved at reduksjonsreaksjonen utføres ved bruk av en hydrogentrykk over $1,379 \times 10^5 \text{ Pa}$; og deretter om ønsket, dannelse av et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat.

5

Hensiktsmessig blir reaksjonen utført ved et trykk i området fra $3,4475 \times 10^5 \text{ Pa}$ til $103,425 \times 10^5 \text{ Pa}$, $4,137 \times 10^5$ til $103,425 \times 10^5 \text{ Pa}$, $5,17125 \times 10^5$ til $103,425 \times 10^5 \text{ Pa}$, $4,8265 \times 10^5$ til $68,95 \times 10^5 \text{ Pa}$, eller $13,79 \times 10^5$ til $68,95 \times 10^5 \text{ Pa}$.

10

Særlig er reaksjonstrykket i området fra $4,8265 \times 10^5$ til $68,95 \times 10^5 \text{ Pa}$.

Eksempler på reaksjonstrykk omfatter $4,8265 \times 10^5$, $5,17125 \times 10^5$, $5,516 \times 10^5$, $34,475 \times 10^5$, og $68,95 \times 10^5 \text{ Pa}$.

En foretrukket hydrogeneringskatalysator er en palladium-på-karbon-katalysator, typisk omfattende 5% til 10% palladium.

15

En foretrukket katalysator er en 10% palladium-på-karbon-katalysator.

Katalysatormengder (uttrykt som vekt% av katalysator til substrat) i reaksjonen er typisk i området fra 5 til 100%, vanligvis 10 til 50% og fortrinnsvis 25 til 50%.

20

Reaksjonen kan utføres ved anvendelse av hvilket som helst egnet løsningsmiddel så som eddiksyre eller en alkanol, så som metanol eller etanol, fortrinnsvis blandet med en vandig mineralsyre så som saltsyre; eller tetrahydrofuran, fortrinnsvis blandet med en vandig mineralsyre så som saltsyre. Fortrinnsvis er oppløsningsmidlet eddiksyre eller vandig eddiksyre, for eksempel en 1:2 eddiksyre:vann blanding.

25

Reaksjonen blir utført ved en temperatur som gir en egnet dannelseshastighet av det ønskete produkt, hensiktsmessig ved en forhøyet temperatur, fortrinnsvis over 70°C , for eksempel i området fra 80°C til 115°C .

Forbindelsene med formel (I) blir isolert fra reaksjonen og deretter renset ved anvendelse av konvensjonelle isolerings- og rensemetoder så som kromatografi og krystallisering/omkrystallisering.

30

Krystallinsk 5-{4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoksy]benzyliden}-2,4-tiazolidindion blir isolert fra foreliggende reaksjon og danner som sådant et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse. Et egnet krystalliserings/omkrystalliseringsløsningsmiddel er denaturert etanol, krystalliseringen blir med fordel utført fra tilbakeløpskokende løsningsmiddel som får avkjøle for å gi den ønskete forbindelse.

35

En mest foretrukket verdi for formel (II) er 5-{4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoksy]benzyliden}-2,4-tiazolidindion

eller en tautomer form derav eller et salt derav eller et solvat derav.

Egnet salter er farmasøytisk akseptable salter.

Egnede farmasøytisk akseptable salter omfatter metallsalter, så som for eksempel aluminium, alkalimetallsalter så som natrium- eller kalium-,

- 5 jordalkalimetallsalter så som kalsium- eller magnesium-, og ammonium- eller substituerte ammoniumsalter, for eksempel de av lavere alkylaminer så som trietylamin, hydroksyalkylaminer så som 2-hydroksyetylamin, bis-(2-hydroksyetyl)-amin eller tri-(2-hydroksyetyl)-amin, cykloalkylaminer så som bicykloheksylamin eller med procain, dibenzylpiperidin, N-benzyl-?-fenetylamin, 10 dehydroabietylamin, N,N'-bisdehydroabietylamin, glukamin, N-metylglukamin eller baser av pyridintypen så som pyridin, collidin eller kinolin.

- I tillegg bør nevnes de farmasøytisk akseptable salter dannet med farmasøytisk akseptable syrer omfattende mineralsyrer, omfattende salter dannet med mineralsyrer, så som bromhydrogensyre, saltsyre og svovelsyrer og 15 organiske syrer, så som metansulfonsyre, vinsyre og maleinsyrer, spesielt vinsyre og maleinsyre. Et foretrukket salt er et maleatsalt.

Egnete solvater er farmasøytisk akseptable solvater, så som hydrater.

Utgangsforbindelsen for reduksjonen blir fremstilt i henhold til kjente metoder, for eksempel ved anvendelse av den egnete metode beskrevet i EP 0306228.

- 20 Innholdet av EP 0306228 er inntatt her som referanse.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen, men ikke begrenser den ikke på noen som helst måte.

Eksempel

25

Reduksjon av (Z)-5-{4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoksy]benzyliden}-2,4-tiazolidindion til 5-{4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoksy]benzyl}-2,4-tiazolidindion.

30

Til en løsning av (Z)-5-{4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoksy]benzyliden}-2,4-tiazolidindion (123 kg) i iseddik (1232 L) settes 10% palladium-på-karbon (Johnson-Matthey type 87L, 123 kg, katalysator som inneholder ~ 50 vekt/vekt % vann og følgelig var katalysatormengden 50 vekt/vekt %). Den resulterende blanding blir hydrogenert ved 4,76 - 5,44 atm. hydrogen trykk ved ca. 95°C. Etter 35 at utgangsmaterialet er omsatt (15 - 20 timer), blir reaksjonsblandingen avkjølt til ca. 65°C og katalysatoren blir fjernet ved filtrering. Den resulterende løsning blir konsentrert under redusert trykk til et lite volum, og residuet blir løst i denaturert etanol (500 l) ved 60°C. Løsningen blir oppvarmet til tilbakeløp og deretter avkjølt til omgivelsestemperatur for å bevirke krystallasjon. Produktet, 5-{4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoksy]benzyl}-2,4-tiazolidindion, blir isolert ved filtrering og 40 tørket i vakuum ved 45°C.

Typiske utbytter er 70-80%.

Effekt av forandring av reaksjonstrykk

- Reaksjonen ovenfor kan utføres over et trykkområde som resulterer i en betydelig reduksjon av reaksjonstid og katalysatormengde som vist nedenfor.

Reaksjon nummer	Betingelser	Reaksjonstid (timer.)
1	(5,1 atm., 100% katalysator)	15 - 20
2	68 atm., 100% katalysator	< 2
3	68 atm., 50% katalysator	7
4	34 atm., 100% katalysator	4
5	34 atm., 50% katalysator	ca.12

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av 5-{4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoksy]benzyl}-2,4-tiazolidindion, eller en tautomer form derav eller et salt derav, eller et solvat derav, hvilken fremgangsmåte omfatter katalytisk reduksjon av 5-{4-[2-(N-metyl-N-(2-pyridyl)amino)etoksy]benzyliden}-2,4-tiazolidindion eller en tautomer form derav eller et salt derav, eller et solvat derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at reduksjonsreaksjonen utføres ved bruk av en hydrogentrykk over $1,379 \times 10^5$ Pa; og deretter om ønsket, dannelse av et farmasøytisk akseptabelt salt og/eller et farmasøytisk akseptabelt solvat.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at reaksjonen utføres ved et hydrogentrykk i området fra $3,4475 \times 10^5$ Pa til $103,425 \times 10^5$ Pa , $4,137 \times 10^5$ til $103,425 \times 10^5$ Pa, $5,17125 \times 10^5$ til $103,425 \times 10^5$ Pa, $4,8265 \times 10^5$ til $68,95 \times 10^5$ Pa eller $13,79 \times 10^5$ til $68,95 \times 10^5$ Pa.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at reaksjonshydrogentrykket ligger i området fra $4,8265 \times 10^5$ til $68,95 \times 10^5$ Pa.
4. Fremgangsmåte ifølge hvert av kravene 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at reaksjonshydrogentrykket er $4,8265 \times 10^5$, $5,17125 \times 10^5$, $5,516 \times 10^5$, $34,475 \times 10^5$, og $68,95 \times 10^5$ Pa.
5. Fremgangsmåte ifølge hvert av kravene 1 til 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at hydrogenerskatalysatoren er en 10% palladium-på-karbon katalysator.
6. Fremgangsmåte ifølge hvert av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at katalysatorbelastningen er 5 til 100% (vektprosent av katalysator i forhold til substrat).
7. Fremgangsmåte ifølge hvert av kravene 1 til 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at reaksjonsløsningsmidlet er eddiksyre, vandig eddiksyre, en alkanol, en alkanol

blandet med en vandig mineralsyre, tetrahydrofuran eller tetrahydrofuran blandet med en vandig mineralsyre.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at reaksjons-
5 løsningsmidlet er eddiksyre.

9. Fremgangsmåte ifølge hvert av kravene 1 til 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at reaksjonstemperaturen ligger i området fra 80°C til 115°C.