

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6

B6

本案已向：

英 國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐有 ☒無主張優先權
西元1997年11月4日 9723295.3

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

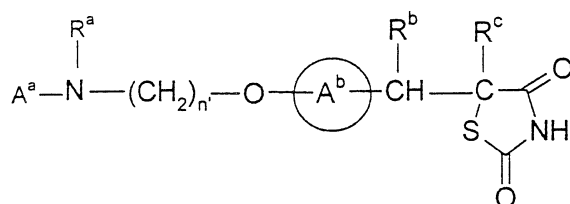
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明關於一種新穎製法，特別是一種製備特定經取代噻唑烷二酮衍生物的方法。

歐洲專利申請案發表編號 0306228 揭示特定式(A)之噻唑烷二酮衍生物：



蔡中曾律師

(A)

或其互變異構形或其醫藥上可接受的鹽類，或其醫藥上可接受的溶劑化物，其中：

A^a 代表經取代或未經取代芳香族雜環基；

R^a 代表一個氫原子、烷基、醯基和芳烷基，其中芳基部份可為經取代或未經取代，或者為一個經取代或未經取代的芳基；

R^b 和 R^c 各代表氫或 R^b 和 R^c 一起代表一個鍵；

A^b 代表一個具有總數包含至多 5 個取代基之苯環；以及 n 代表一個整數，其範圍從 2 至 6。

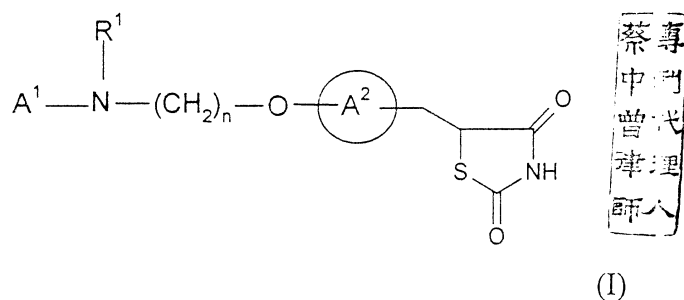
EP0306228 也揭示一種將 R^b 和 R^c 一起代表一個鍵之式(A)化合物(“苯亞甲基噻唑烷-2,4-二酮”)還原成 R^b 和 R^c 各代表氫之式(A)相對化合物(“苯甲基噻唑烷-2,4-二酮”)的方法。揭示於 EP0306228 之特定還原方法是溶解金屬的方法以及催化氫化的方法。

現在已發現當利用較高氫氣壓力進行苯亞甲基噻唑烷-

五、發明說明(2)

2,4-二酮之催化氫化反應時，此反應可在催化負荷和反應時間內以令人驚訝之還原來達成，最令人出乎意料之外的是在副產物的形成上造成顯著的還原。

因此，本發明提供一種製備式(I)化合物的方法：



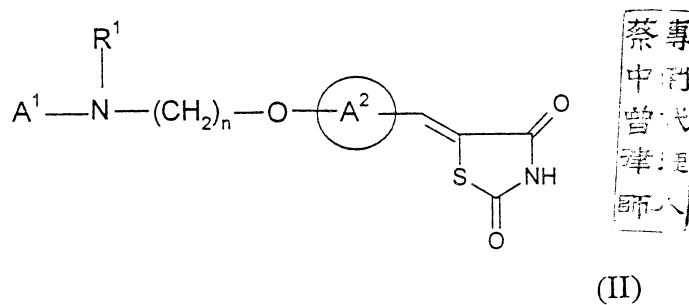
或其互變異構形或其醫藥上可接受的鹽類，或其醫藥上可接受的溶劑化物，其中：

A¹ 代表經取代或未經取代芳香族雜環基；

R¹ 代表一個氫原子、烷基、醯基和芳烷基，其中芳基部份可為經取代或未經取代，或者為一個經取代或未經取代的芳基；

A² 代表一個具有總數高至 5 個取代基之苯環；以及 n 代表一個整數，其範圍從 2 至 6，

其製法包含催化還原式(II)化合物：



五、發明說明(3)

其中 A^1 、 R^1 、 A^2 和 n 如式(I)中所定義，特徵在於利用高於 20psi 的氫氣壓力進行還原反應；之後，若有需要並且形成式(I)化合物之醫藥上可接受的鹽類和/或醫藥上可接受的溶劑化物。

反應是適合在從 50 至 1500psi，如 60 至 1500psi，75 至 1500psi，200 至 1500psi，70 至 1000psi 或 200 至 1000psi，較適合的是 70 至 1000psi 之壓力範圍下進行。

反應壓力實例包括 70、75、80、500 和 1000psi。

適合的氫化觸媒是貴金屬觸媒，適合的是鈀觸媒。較佳的觸媒是載體貴金屬觸媒，如鈀於碳上之觸媒，一般包含 5%至 10%之鈀。

一種較佳的觸媒是 10%鈀於碳上之觸媒。

反應中觸媒負荷(以觸媒相對於基材之重量/重量%表示)的範圍一般是從 5 至 100%，通常是 10 至 50%及較佳係 25 至 50%。

反應可利用任何適合的溶劑來進行，如醋酸或醇類如甲醇或乙醇，較佳係與礦物酸水溶液如氫氯酸摻合；四氫呋喃，較佳係與礦物酸水溶液如氫氯酸摻合。溶劑以醋酸或醋酸水溶液為佳，例如 4：1 之醋酸：水混合物。

反應是在可提供適合的所需產物形成速率之溫度下，適合在較高溫度下，較佳係高於 70°C，例如在從 80°C 至 115°C 的範圍下進行。

式(I)化合物自反應中分離出來，接著利用慣用的分離和純化方法如色層分析法和結晶/再結晶等純化之。

五、發明說明(4)

式(I)和(II)中的變數 A^1 、 A^2 、 R^1 和 n 之適合、適當、較偏好和較佳意義是如 EP0306228 中式(I)所定義的。

A^1 之最佳意義是 2-吡啶基。

A^2 之最佳意義是下式部份：


 蔡
中
利
曾
理
師

R^1 之最佳意義是甲基。

n 之最佳意義是 2。

式(I)之最佳意義是 5-{4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙氧基]苯甲基}-2,4-噁唑烷二酮或其互變異構形或其鹽類，或其溶劑化物。

結晶 5-{4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙氧基]苯亞甲基}-2,4-噁唑烷二酮自本反應中分離出來並形成本發明另一特點。適合的結晶/再結晶溶劑是醋酸/變性酒精，結晶較佳係自可冷卻獲得所需化合物之迴流溶劑中完成。

式(II)之最佳意義是 5-{4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙氧基]苯亞甲基}-2,4-噁唑烷二酮或其互變異構形或其鹽類，或其溶劑化物。

適合的鹽類是醫藥上可接受的鹽類。

適合的醫藥上可接受的鹽類包括金屬鹽類如，例如鋁，鹼金屬鹽類如鈉或鉀，鹼土金屬鹽類如鈣或鎂以及銨或經取代的銨鹽，例如這些具有較低碳數之烷基胺如三乙基胺，羥基烷基胺如 2-羥基乙基胺、雙-(2-羥基乙基)-胺或三

五、發明說明(5)

-(2-羥基乙基)-胺，環烷基胺如二環己基胺或有普魯卡因、二苯甲基哌啶、N-苯甲基-b-苯乙基胺、脫氫松香基胺、N,N'-雙脫氫松香基胺、葡萄糖胺(glucamine)、N-甲基葡萄糖胺(glucamine)或吡錠鹼類如吡錠、可力丁或醌的銨鹽。

而且應提及這些由包括礦物酸之醫藥上可接受的酸所提供之醫藥上可接受的鹽類，其包括由礦物酸如氫溴酸、氫氯酸和硫酸以及有機酸如甲烷磺酸、酒石酸和順式丁烯二酸，特別是酒石酸和順式丁烯二酸所提供的鹽類。較佳的鹽類是順式丁烯二酸鹽。

適合的溶劑化物是醫藥上可接受的溶劑化物，如水合物。

式(II)化合物可根據已知方法，例如藉 EP0306228 中所揭示適當方法之使用來製備。在此併入 EP0306228 之內容以為參考。

下列實例說明本發明但不以任何方式之。

實例

(Z)-5-{4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙氧基]苯亞甲基}-2,4-噁唑烷二酮還原成 5-{4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙氧基]苯甲基}-2,4-噁唑烷二酮

於 5-{4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙氧基]苯亞甲基}-2,4-噁唑烷二酮(123 公斤)於冰醋酸(1232 公升)中之溶液中

五、發明說明 (6)

加入 10% 鈀於炭上 (Johnson-Matthey 型 87L，123 公斤，觸媒包含 ~50% 重量/重量水，因此觸媒負荷是 50% 重量/重量)。所得混合物在 70-80psi 氫壓力和約 95℃ 下氫化。待起始物質消耗完後 (15-20 小時)，將反應混合物冷卻至約 65℃，藉過濾移出觸媒。所得溶液在較低壓力下濃縮成低體積並將殘留物溶解在 60℃ 的變性酒精 (1000 公升) 中。將此溶液迴流加熱，然後冷卻至室溫以完成結晶。藉過濾將產物 5-{4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙氧基]苯甲基}-2,4-噻唑烷二酮分離出來並且在 45℃ 下真空中乾燥。一般產率為 70-80%。

反應壓力變化的影響

上面反應在可在如下所示之反應時間和觸媒負荷中獲得明顯還原反應之壓力範圍下完成。

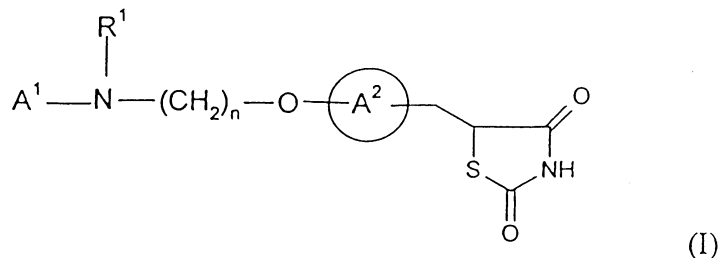
反應編號	條件	反應時間 (小時)
1	(75psi，50%觸媒)	15-20
2	1000psi，50%觸媒	<2
3	1000psi，25%觸媒	7
4	500psi，50%觸媒	4
5	500psi，25%觸媒	計算 12

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：製備經取代之噻唑烷二酮衍生物的方法)

一種製備式(I)化合物之方法：



或其互變異構形或其醫藥上可接受的鹽類，或其醫藥上可接受的溶劑化物，其中：

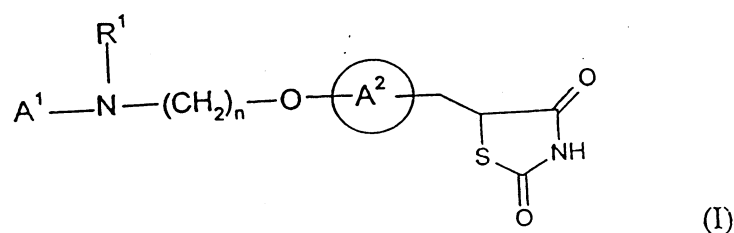
A¹ 代表經取代或未經取代芳香族雜環基；

R¹ 代表一個氫原子、烷基、醯基和芳烷基，其中芳基部份可為經取代或未經取代，或者為一個經取代或未經取代的芳基；

英文發明摘要 (發明之名稱：A Process for Preparing Substituted Thiazolidinedione Derivatives)

A process for preparing a compound of formula(I):

:



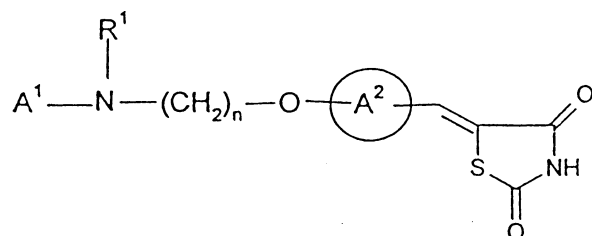
Or a tautomeric form thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, wherein:

製備經取代之噻唑烷二酮衍生物的方法

四、中文發明摘要(發明之名稱:

A^2 代表一個具有總數至多 5 個取代基之苯環; 以及 n 代表一個整數, 其範圍從 2 至 6,

其製法包含催化還原式(II)化合物:



(II)

其中 A^1 、 R^1 、 A^2 和 n 如式(I)中所定義, 特徵在於利用高於 20psi 的氫氣壓力下進行還原反應; 之後, 若有需要並且形成式(I)化合物之醫藥上可接受的鹽類和/或醫藥上可接受的溶劑化物。

英文發明摘要(發明之名稱: A Process for Preparing Substituted Thiazolidinedione Derivatives)

A^1 represents a substituted or unsubstituted aromatic heterocyclyl group;

R^1 represents a hydrogen atom, an alkyl group, an acyl group, an aralkyl group, wherein the aryl moiety may be substituted or unsubstituted, or a substituted or unsubstituted aryl group;

A^2 represents a benzene ring having in total up to five substituents; and n represents an integer in the range of from 2 to 6,

Which process comprises catalytically reducing a compound

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 製備經取代之噻唑烷二酮衍生物的方法)

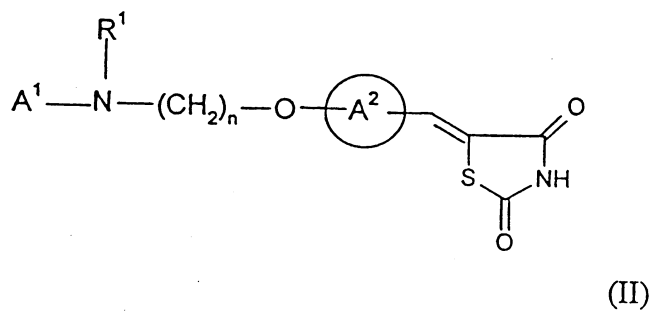
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱: A Process for Preparing Substituted
Thiazolidinedione Derivatives)

of formula(II):

:



Wherein A^1 , R^1 , A^2 and n are as defined in relation to formula(I), characterised in that the reduction reaction is

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱: 製備經取代之噻唑烷二酮衍生物的方法)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱: A Process for Preparing Substituted
Thiazolidinedione Derivatives)

carried out using a hydrogen pressure above 20psi; and
thereafter if required forming a pharmaceutically acceptable
salt and/or a pharmaceutically acceptable solvate of the
compound of formula(I).

訂

線

公告本

申請日期	87.11.3.
案 號	87118222
類 別	C07D277/04

專利申請案第 87118222 號
ROC Patent Appln. No. 87118222

中文說明書修正第 1, 2-1 至 2-4 頁 - 附件(一)

Amended Pages 1, 2-1 to 2-4 of the Chinese Specification - Encl. I

(民國 89 年 3 月 13 日修正並送呈)

(Amended & Submitted on March 13, 2000)

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 538037

一、發明 名稱	中 文	製備經取代之噻唑烷二酮衍生物的方法
	英 文	A Process for Preparing Substituted Thiazolidinedione Derivatives
二、發明 創作人	姓 名	1. 吉伯特 Robert Gorden GILES 2. 雷約翰 Norman John LEWIS 3. 葵約翰 John Kirby QUICK
	國 籍	1.-3. 皆英國籍
三、申請人	住、居所	1.-3. 皆同址 英國坎特唐橋城舊火藥山區 SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Old Powder Mills, Near Leigh, Tonbridge, Kent TN11 9AN, United Kingdom
	姓 名 (名稱)	英商史密斯克萊美占有限公司 SmithKline Beecham p.l.c.
三、申請人	國 籍	英國
	住、居所 (事務所)	英國米德塞白福德城新水平院 New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP, England
三、申請人	代 表 人 姓 名	羅大為 (David Roberts)

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

六、申請專利範圍

1. 一種藉由還原 5-{4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙氧基]苄基}-2,4-噻唑烷二酮或其互變異構形或其鹽或其溶劑化物製備 5-{4-[2-(N-甲基-N-(2-吡啶基)胺基)乙氧基]苄基}-2,4-噻唑烷二酮或其互變異構形或其鹽或其溶劑化物之方法，其特徵在於利用高於 20psi 的氫氣壓力進行還原反應；之後，若有需要並且形成式(I)化合物之醫藥上可接受的鹽類和/或醫藥上可接受的溶劑化物。
2. 根據申請專利第 1 項之方法，其中反應是利用從 50 至 1500psi、60 至 1500psi、75 至 1500psi、70 至 1000psi 或 200 至 1500psi 之氫氣壓力範圍下進行。
3. 根據申請專利第 1 或 2 項之方法，其中反應氫氣壓力範圍是從 70 至 1000psi。
4. 根據申請專利第 1 至 3 項中任一項之方法，其中反應氫氣壓力是 70、75、80、500 或 1000psi。
5. 根據申請專利第 1 至 4 項中任一項之方法，其中氫化觸媒是一種 10% 鈀於碳上之觸媒。
6. 根據申請專利第 1 至 5 項中任一項之方法，其中觸媒負荷是 5 至 100%(觸媒相對於基材之%重量/重量)。

六、申請專利範圍

7. 根據申請專利第 1 至 6 項中任一項之方法，其中反應溶劑是醋酸、醋酸水溶液、烷醇、烷醇與無機酸水溶液的摻合物，四氫呋喃或四氫呋喃與無機酸水溶液的摻合物。
8. 根據申請專利第 7 項之方法，其中反應溶劑是醋酸。
9. 根據申請專利第 1 至 8 項中任一項之方法，其中反應溫度範圍是從 80°C 至 115°C。