



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 56269

(13) C2

(51) 7 C07D277/34

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛІДИНІОНУ

1

2

(21) 2000042451

(22) 27 10 1998

(24) 15 05 2003

(86) PCT/EP98/06997, 27 10 1998

(31) 9723295 3

(32) 04 11 1997

(33) GB

(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р

(72) Гілес Роберт Гордон, GB, Левіс Норман Джон,
GB, Куік Джон Кібри, GB

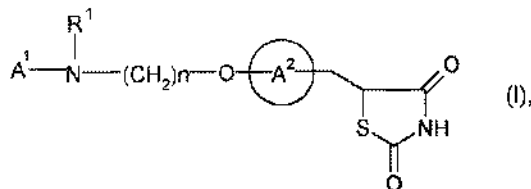
(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ ПЛС, GB

(56) EP, 0306228, A, 08 03 1989

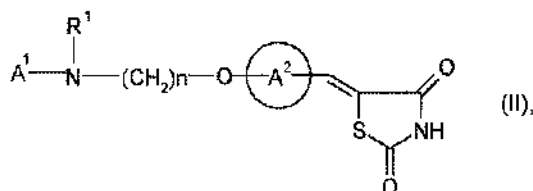
WO, 9207838, A, 14 05 1992

WO, 9207839, A, 14 05 1992

(57) 1 Спосіб одержання сполуки формули (I)

або її таутомерної форми, або її фармацевтично
прийнятної солі, або її фармацевтично прийнятної
сольовату, деA¹ являє заміщену або незаміщену ароматичну
гетероциклічну групу,R¹ являє атом водню, алкільну групу, ацильну гру-
пу, арилалкільну групу, в якій арильний фрагмент
може бути заміщеним чи незаміщеним, або замі-
щену чи незаміщену арильну групу,A² являє бензольне кільце, що має до п'яти
замісників, і

n - ціле число від 2 до 6,

який включає каталітичне відновлення сполуки
формули (II)де A¹, R¹, A² і n означають теж саме, що у формулі
(I), який відрізняється тим, що реакцію віднов-
лення здійснюють під тиском водню більше 1,38
бар, і потім, якщо це необхідно, проводять одер-
жання фармацевтично прийнятної солі і/або фар-
мацевтично прийнятної сольовату сполуки фор-
мули (I)2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що ре-
акцію проводять при тиску водню в межах від 3,45
до 103,5 бар, від 4,14 до 103,5 бар, від 5,175 до
103,5 бар або від 13,8 до 103,5 бар3 Спосіб за п. 1 або 2, який відрізняється тим,
що тиск водню в реакції знаходиться в межах від
4,83 до 69 бар4 Спосіб за будь-яким із пп. 1-3, який
відрізняється тим, що тиск водню в реакції скла-
дає 4,83, 5,175, 34,5 і 69 бар5 Спосіб за будь-яким із пп. 1-4, який відрізня-
ється тим, що каталізатором гідрювання є 10%-
ний паладій на вугіллі6 Спосіб за будь-яким із пп. 1-5, який
відрізняється тим, що загрузка каталізатора
складає від 5 до 100% (відношення каталізатора
до субстрату в мас. %)7 Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, який відрізня-
ється тим, що розчинником в реакції є оцтова кис-
лота, водна оцтова кислота, алканол з добавлен-
ням водної мінеральної кислоти, тетрагідрофуран
або тетрагідрофуран з добавленням водної міне-
ральної кислоти8 Спосіб за п. 7, який відрізняється тим, що роз-
чинником в реакції є оцтова кислота9 Спосіб за будь-яким із пп. 1-8, який
відрізняється тим, що температура реакції зна-
ходиться в межах від 80°C до 115°C10 Спосіб за будь-яким із пп. 1-9, який відрізня-
ється тим, що сполука формули (II) являє 5-[4-(2-
(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси)-бензиліден]-
2,4-тіазолідиніон або її таутомерну форму, або її
сіль, або її сольват і сполука формули (I) являє
5-[4-(2-N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]-бензил]-
2,4-тіазолідиніон або її таутомерну форму, або її
сіль, або її сольват

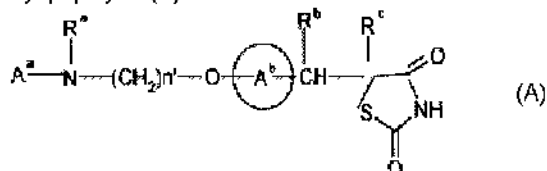
(13) C2

(11) 56269

(19) UA

Винахід відноситься до принципово нового способу і, особливо до способу одержання деяких заміщених похідних тiazолідиніону

В заявці на Європейський патент з номером публікації 0306228 розкриті деякі похідні тiazолідиніону формули (A)



або його таутомірна форма, або його фармацевтично прийнятна сіль, або його фармацевтично прийнятний сольват, де

A^a являє заміщену або незаміщену ароматичну гетероциклічну групу,

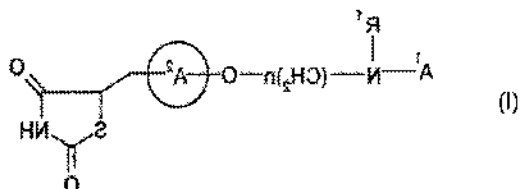
R^a являє атом водню, алкільну групу, ацильну групу, арилалкільну групу, в якій арильний фрагмент є заміщеним або незаміщеним, або заміщену чи незаміщену арильну групу,

R^b і R^c, кожний, являє водень або R^b і R^c разом означають зв'язок,

A^b являє бензольне кільце, що має до п'яти замісників, і n¹ є цілим числом від 2 до 6

В Європейському патенті також розкритий спосіб відновлення сполук формули (A), в якій R^b і R^c разом означають зв'язок (бензилідентіазопідин-2,4-діоні) з відповідними сполуками формули (A), в якій R^b і R^c, кожний, являють водень (бензилтіазопідин-2,4-діоні). Окремі способи відновлення, які розкриті в Європейському патенті 0306228, являють собою способи, що ґрунтуються на розчиненні металів, і, способи каталітичного підрування

В даному винаході було знайдено, що при проведенні каталітичного підрування бензилідентіазопідин-2,4-діонів з використанням підвищеного тиску водню дана реакція може бути здійснена з несподіваним зменшенням завантаження каталізатора та часу реакції і, що найбільш дивовижно, із значним зменшенням утворення побічних продуктів. Відповідно до цього в даному винаході пропонується спосіб одержання сполуки формули (I)



або її таутомірної форми, або її фармацевтичне прийнятної солі, або її фармацевтичне прийнятної сольвату, де

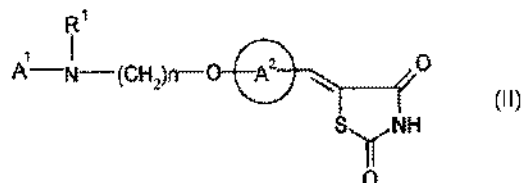
A^a являє заміщену або незаміщену ароматичну гетероциклічну групу,

R^a являє атом водню, алкільну групу, ацильну групу, арилалкільну групу, в якій арильний фрагмент може бути заміщеним чи незаміщеним, або заміщену чи незаміщену арильну групу,

A^b являє бензольне кільце, що має до п'яти замісників, і

n - є ціле число від 2 до 6,

який включає каталітичне відновлення сполуки формули (II)



де A¹, R¹, A² і n означають теж саме, що у формулі (I), який характеризується тим, що реакція відновлення здійснюється під тиском водню приблизно 1,38бар, і потім, якщо це необхідно, проводиться одержання фармацевтично прийнятної солі і/або фармацевтичне прийнятної сольвату сполуки формули (I)

Реакцію слід проводити при тиску в області від 3,45 до 103,5бар, також, як і в області від 4,14 до 103,5бар, від 5,175 до 103,5бар, від 13,8 до 103,5бар, від 4,83 до 69бар або від 13,8 до 69бар, і більш підходящим чином від 4,83 до 69бар

Приклади тиску в реакції включають величини в 4,83, 5,175, 5,52, 34,5 та 69бар

Підходящим каталізатором підрування є каталізатор, що оснований на благородних металах, відповідно паладійовий каталізатор

Переважними каталізаторами є каталізатори на основі благородних металів, нанесені на підложку, такі, як каталізатор-на-вугіллі, зазвичай що містить від 5 до 10мас % паладію

Переважним каталізатором є каталізатор, який являє собою 10%-ний паладій-на-вугіллі

Завантаження каталізатора (виражена як відношення каталізатора до субстрату в мас %) знаходиться, як правило, в області від 5 до 100%, зазвичай в області від 10 до 50% і переважно в області від 25 до 50%

Реакція може бути проведена з використанням будь-якого підходящого розчинника, такого, як оцтова кислота або алканол, такий, як метанол чи етанол, переважно з додаванням водної мінеральної кислоти, такої, як хлороводнева кислота. Як розчинник переважно є оцтова кислота чи водна оцтова кислота, наприклад, суміш оцтової кислоти і води у співвідношенні 4:1

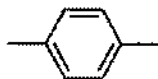
Реакцію проводять при температурі, яка забезпечує відповідну швидкість утворення продукту, що вимагається, підходящою є підвищена температура, переважно близько 70°C, наприклад, в області від 80°C до 115°C

Сполуки формули (I) виділяють із реакційної суміші і далі очищують з використанням звичайних способів виділення і очищення, таких, як хроматографія і кристалізація-перекристалізація

Підходящими, вдаливими, переважними і найкращими значеннями A¹, A², R¹ і n у формулі (I) і (II) є ті значення, які визначено для формули (I) Європейського патента 0306228

Найкращим значенням для A¹ є група 2-придип

Найкращим значенням для A² є фрагмент нижчеподаної формули



Найкращим значенням для R^1 є метильна група

Найкращим значенням для n є 2

Найкращим значенням формули (I) є 5-{4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензил}-2,4-тіазолідиніон, його таутомірна форма або його сіль, або його сольват

Кристалічний 5-{4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензиліден}-2,4-тіазолідиніон виділяють із даної реакційної суміші, і як такий він являє собою подальший аспект даного винаходу. Підходящим розчинником для кристалізації-перекристалізації є оцтова кислота-денатурований етанол, кристалізація переважно проводиться з киплячого розчинника, при подальшому охолодженні якого і утворюється потрібна сполука

Найкращим значенням формули (II) є 5-{4-[2-(N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]бензиліден}-2,4-тіазолідиніон або його таутомірна форма, або його сіль, або його сольват

Підходящими солями є фармацевтично прийнятні солі

Підходящі фармацевтично прийнятні солі включають солі металів, таких, як , наприклад алюміній, солі лужних металів, таких, як натрій або калій, солі лужно-земельних металів, таких, як кальцій або магній, і солі амонію або заміщеного амонію, наприклад, солі з більш ніжчими алкіламінами, такими, як триетиламін, гідроксиалкіламіни, такими, як 2-гідроксиалкіламін, біс-(2-гідроксиетил)амін або три-(2-гідроксиетил)амін, циклоалкіламінами, такими, як біциклогексиламін, або солі з прокаїном, дибензилпіперидином, N-бензил-N'-фенетиламіном, депдробіетиламіном, N,N'-бісдегідробіетиламіном, глюкаміном, N-метилглюкаміном або основами піридинового типу, такими, як піридин, колідин або хінолін

В доповнення слід відмітити, що дані фармацевтично прийнятні солі, які утворюються під дією фармацевтично прийнятних кислот, що включають мінеральні кислоти, які включають солі, що утво-

рюються при дії мінеральних кислот, таких, як бромоводнева, хлороводнева та сірчана кислоти, і органічні кислоти, такі, як метансульфонова, винна кислота і малеїнова кислоти, особливо винна і малеїнова кислоти. Переважною сіллю є малеат

Переважними сольватами є фармацевтично прийнятні сольвати, такі, як гідрати

Сполуки формули (II) одержують згідно відомим способом, наприклад з використанням відповідного способу, розкритого в Європейському патенті 0306228

Вміст Європейського патента 0306228 включено в даний контекст у вигляді посилання

Наступні приклади ілюструють даний винахід, але ні в якій мірі не обмежують його

Приклад

Відновлення (Z)-5{4[2-N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]-бензиліден}-2,4-тіазолідиніону до 5{4[2-N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]-бензил}-2,4-тіазолідиніону

До розчину (Z)-5{4[2-N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]-бензиліден}-2,4-тіазолідиніона (123кг) у льодяній оцтовій кислоті (1232л) прибавляють 10%-ний пападій-на вугіллі (із фірми Johnson-Matthey, тип 87 L, 123кг, каталізатор містить приблизно 50мас % води і, отже, загрузка каталізатора складає 50мас %) Одержану суміш підрують при приблизно 95°C під тиском водню 4,83-5,52бар. Після того, як вихідний матеріал прореагував (15-20 годин), реакційну суміш охолоджують до приблизно 65°C і каталізатор видаляють фільтруванням. Одержаний розчин концентрують під зменшеним тиском до невеликого об'єму, і залишок розчиняють в денатурованому етанолі (1000л) при 60°C. Розчин нагрівають до кипіння із зворотним хоподильником і потім охолоджують до кімнатної температури, щоб визвати кристалізацію. Продукт, а саме 5{4[2-N-метил-N-(2-піридил)аміно)етокси]-бензил}-2,4-тіазолідиніон, виділяють фільтруванням і сушать у вакуумі при 45°C. Як правило, вихід складає 70-80%

Вплив зміни тиску в реакції

Вищеописана реакція може бути проведена в області тиску із значним зменшенням часу реакції і загрузки каталізатора, як показано нижче

Номер досвіду	Умови	Час реакції (години)
1	(5,175бар, 50%-ний каталізатор)	15-20
2	69бар, 50%-ний каталізатор	>2
3	69бар, 25%-ний каталізатор	7
4	34,5бар, 50%-ний каталізатор	4
5	34,5бар, 25%-ний каталізатор	приблизно 12