

تهیه داروی رزی گلیتازون در مقیاس آزمایشگاهی

ابراهیم کیان مهر^{۱*} و مارال غلامحسینی^۲

۱-دانشیار شیمی آلی، دانشکده شیمی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، ایران

۲-دکترای شیمی آلی، دانشکده شیمی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، ایران

دریافت: شهریور ۱۳۹۷، بازنگری: آذر ۱۳۹۷، پذیرش: دی ۱۳۹۷

چکیده: در این پژوهش، روشی مناسب برای تهیه داروی رزی گلیتازون در مقیاس آزمایشگاهی با استفاده از ۴-بروموبنزآلدئید، ۲،۴-تيازولیدین دی‌ان و ۲-کلروپیریدین به‌عنوان واکنشگر آورده شده است. این روش شامل چهار مرحله است که در یک مرحله کلیدی آن کمپلکس‌های فلز حدواسط پالادیم به‌کارگرفته شده است که موجب افزایش چشمگیر کارایی و بازده کلی واکنش نسبت به روش‌های پیشین می‌شود. در مرحله نخست این روش، از واکنش ۲-کلروپیریدین و N-متیل‌اتانول‌آمین حدواسط ۲- (متیل‌پیریدین-۲-یل) آمینو اتان-۱-آل به‌دست می‌آید که به‌راحتی جداسازی و در حضور پالادیم استات و ۴-بروموبنزآلدئید به ۴- (متیل‌پیریدین-۲-یل) آمینو اتوکسی (بنزآلدئید تبدیل می‌شود. این مرحله کلیدی در روش تهیه، در حضور یک مول درصد از کاتالیست انجام می‌شود. از واکنش ۲- (متیل‌پیریدین-۲-یل) آمینو اتوکسی (بنزآلدئید با ۲،۴-تيازولیدین دی‌اون و سپس واکنش کاهش، داروی رزی گلیتازون به‌دست می‌آید که به‌راحتی جداسازی و خالص‌سازی می‌شود. در انجام مرحله کاهش، کبالت (II) کلرید و دی‌متیل‌گلی‌اکسیم نقش بسیار موثری در افزایش کارایی و بازده واکنش دارند. همه مراحل واکنش در شرایط ملایم انجام می‌شوند.

واژه‌های کلیدی: داروی رزی گلیتازون، دیابت نوع II، آنتی دیابت، آواندیا

مقدمه

چشمگیری داشته است، به طوری که در سال ۲۰۱۰ تعداد مبتلایان به این نوع دیابت ۲۸۵ میلیون نفر بود، در حالی که در سال ۱۹۸۵ تنها ۳۰ میلیون نفر مبتلا به این بیماری گزارش شده بود [۲]. قند خون بالا عوارضی مانند بیماری‌های قلبی، بیماری‌های شبکه‌ی چشم و نارسایی کلیه و نارسایی عروقی ایجاد می‌کند که در برخی موارد منجر به قطع‌کردن اجباری اندام می‌شود. این بیماری برپایه آمار سازمان بهداشت جهانی^۳، پیش رونده، پیچیده

دیابت نوع II یک اختلال دگرگشتی^۱ رایج است که با قند خون بالا^۲ شناخته می‌شود و دلیل آن عدم پیوند انسولین به دیواره غشای سلولی و کاهش انسولین در درازمدت است [۱]. ۹۰ درصد بیماران دیابتی دارای دیابت نوع II هستند. یکی از دلایل دیابت نوع II، اضافه‌وزن در افرادی است که از لحاظ ژنتیکی مستعد این بیماری هستند. از سال ۱۹۶۰ مقدار ابتلا به دیابت نوع II افزایش

1. Metabolic 2. Hyperglycemia 3. World Health Organization (WHO)

این ترکیب از طریق یک مسیر آسان و ارزان انجام شده است. گروه پژوهشی کنتلو، ۴-فلوروبنزالدهید، ۴-تیازولیدین دیان و ۲-کلروپیریدین را به عنوان واکنشگر برای تهیه این دارو به کار گرفتند [۸]. زمان طولانی تهیه (۳۶ ساعت) و پایین بودن کارایی واکنش از مشکل‌های این روش است. گروه پژوهشی بروموند و لئو، برای تهیه این دارو ۴-هیدروکسی بنزالدهید، ۲-فلوروپیریدین، تری‌فلورواستیک اسید را به عنوان واکنشگر در فاز جامد در مقیاس آزمایشگاهی به کار گرفتند [۲۲]. در سال ۲۰۰۳ میلادی گروه پژوهشی لدلو، روشی جدید برای تهیه رزی گلیتازون ارائه کردند [۲۳]. هفت مرحله‌ای بودن واکنش، بازده پایین ۴۶٪ و استفاده از واکنشگرهای بسیاری سمی از محدودیت‌های روش بالا هستند. در سال ۲۰۱۰ میلادی گروه پژوهشی شیمیزو و گانکور، یک مسیر تهیه جدید، با به کارگیری امواج ریزموج گزارش کردند [۲۴]. روشی دیگر توسط مان، با به کارگیری ۴-فلوروبنزالدهید، ۲-تیازولیدین دیان و ۲-کلروپیریدین ارائه شد [۲۵]. این دارو طی پنج مرحله توسط گروه پژوهشی منگ، در مقیاس صنعتی تهیه شد [۲۶]. در سال ۲۰۱۷ میلادی روشی جدید برای تهیه داروی رزی گلیتازون با به کارگیری کمپلکسی از فلز پالادیم گزارش شد [۲۷].

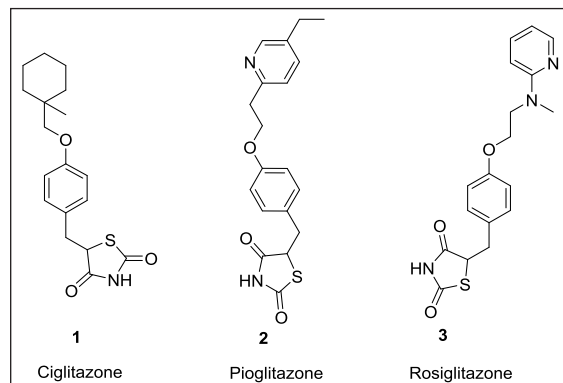
با وجود گزارش روش‌های بالا در منابع برای تهیه داروی رزی گلیتازون، بازده کلی پایین و شرایط سخت انجام واکنش‌ها و همچنین، دشواری‌های همراه با جداسازی ترکیب‌های حدواسط و فراورده نهایی از موارد چالش برانگیز در تهیه این دارو است. با توجه به اهمیت ویژه این ترکیب در صنایع داروسازی، در این پژوهش روش تهیه کاربردی و با کارایی بالا برای تهیه این دارو با استفاده از واکنشگر ۴-برومو بنزالدهید، ۲-تیازولیدین دیان و ۲-کلروپیریدین آورده شده است.

بخش تجربی

مواد شیمیایی و دستگاه‌ها

۲-کلروپیریدین، N-متیل اتانول آمین، ۴-برومو بنزالدهید، سدیم

و مقاوم به درمان است [۳ و ۴]. با توجه به اهمیت درمان این بیماری، تاکنون از روش‌های درمانی متفاوتی استفاده شده است [۵]. به تازگی ۲-تیازولیدین دیان‌ها (TZD'S) به عنوان داروهای ضد دیابت مورد توجه قرار گرفته‌اند [۶]. پیوگلیتازون، رزی گلیتازون و سیگلیتازون ویژگی ضد دیابتی چشمگیری از خود نشان داده‌اند. در شکل ۱ ساختار این داروها آورده شده است [۷]. از بین این داروها، رزی گلیتازون دارای ویژگی ضد دیابت چشمگیری است که می‌توان از آن در درمان دیابت نوع II استفاده کرد [۸]. رزی گلیتازون با پیوند به پذیرنده‌های PPAR^γ موجود در سلول‌های چربی، موجب افزایش حساسیت سلول به انسولین و بهبود پاسخ سلول به انسولین می‌شود. نام تجاری این دارو آواندیا است. با توجه به اهمیت رزی گلیتازون در درمان دیابت، تلاش‌های فراوانی انجام شده است تا این دارو ارزان‌تر و با بازده بالاتر تهیه شود.



شکل ۱ ساختار چند داروی تنظیم قند خون از گروه تیازولیدین

رزی گلیتازون افزون بر تنظیم قند خون، ویژگی‌هایی مانند ضد آلیزایمر [۹، ۱۰]، ضد التهاب [۱۱ و ۱۲]، ضد تومور [۱۳ و ۱۴]، کاهنده چربی خون [۱۵ و ۱۶] از خود نشان می‌دهد. همچنین، در درمان بیماری پارکینسون به کار گرفته قرار گرفته است [۱۷ تا ۱۹]. رزی گلیتازون برای بهبود بیماری‌های قلبی و عروقی [۲۰] و فشار خون بالا [۲۱] نیز کاربرد دارد. با توجه به اهمیت و کاربرد گسترده رزی گلیتازون در صنایع پزشکی، تلاش‌های وسیعی برای تهیه

1. Antihyperglycemic 2. Peroxisome proliferator-activated receptor

و مقدار ۱٫۶۰ گرم لیگاند L (۰٫۰۰۲ مول)، سزیم کربنات (۰٫۰۷۵ مول) و ۱۰۰ میلی لیتر تولوئن افزوده و در دمای ۱۰۰ درجه سلسیوس به مدت ۵ ساعت گرمادهی شد. سپس، به حال خود رها شده تا دمای آن به دمای اتاق برسد. مخلوط واکنش به کمک قیف بوخنر صاف و حلال به کمک دستگاه تبخیرکن چرخان تبخیر شد تا حجم آن به حدود ۵۰ میلی لیتر برسد. سپس، حدود ۵۰ میلی لیتر هگزان به آن افزوده و برای چند ساعت در دمای اتاق نگه داشته شد. رسوب زرد رنگ به دست آمده با کمک قیف بوخنر صاف شد. مقدار فراورده به دست آمده ۲۲ گرم و بازده واکنش ۸۹ درصد بود.

تهیه (Z)-۵-(۴-۲-متیل پیریدین-۲-یل) آمینو/توکسی (بنزیلیدین) تیاژولیدین-۴،۲-دی اون (C)

مقدار ۶٫۴ گرم ۲٫۴-تیاژولیدین دی اون (۵۵ میلی مول)، ۰٫۵ میلی لیتر پیریدین (۵ میلی مول) و ۰٫۳ میلی لیتر استیک اسید به بالن ۱۰۰ میلی لیتری افزوده شد. سپس، ۱۴ گرم حدواسط B (۵۵ میلی مول) به همراه ۵۰ میلی لیتر تولوئن به ظرف واکنش افزوده شده و مخلوط واکنش به مدت یک ساعت تحت گاز نیتروژن در دمای ۱۳۰ درجه سلسیوس بازروانی شد. پس از این مدت ظرف واکنش از حمام روغن خارج شده و به مدت ۳ ساعت در دمای ۵ درجه سلسیوس قرار داده شد تا رسوب سفید رنگ در ظرف واکنش شکل گیرد. رسوب به دست آمده صاف و چند بار با تولوئن شسته شد. پس از شستشو، رسوبها در ۵۰ میلی لیتر متانول حل (به حالت تعلیقی) و در دمای ۷۵ درجه سلسیوس به مدت ۳۰ دقیقه بازروانی شد. سپس، به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق هم زده شد. پس از آن به مدت ۲ ساعت دیگر در دمای ۵ درجه سلسیوس قرار داده شد. رسوب به دست آمده با ۵۰ میلی لیتر متانول سرد طی چند مرحله شسته شد. سپس، رسوب به دست آمده در دمای ۵۰ درجه سلسیوس به مدت ۳ ساعت در آن خشک شد. دمای ذوب رسوب به دست آمده زرد رنگ، ۱۹۲ درجه سلسیوس، مقدار نمونه ۱۶٫۷ گرم و بازده واکنش ۸۸ درصد بود.

هیدرید، پیریدین، سدیم بوروهیدرید و دی متیل گلی اکسیم از شرکت شیمیایی مرک تهیه شدند. ۲٫۴-تیاژولیدین دی اون، متانول، استیک اسید، دی متیل فرمامید و تولوئن از بازار داخلی خریداری شده است. کبالت (II) کلرید شش آبه، از شرکت چینی JHD خریداری و مورد استفاده قرار گرفت. برای بررسی روند پیشرفت واکنش روش سوانگاری^۱ لایه نازک بر صفحه های سیلیکاژل با فاز متحرک اتیل استات : هگزان (۴:۶) و لامپ فرابنفش با طول موج ۲۵۴ نانومتر برای آشکارسازی لکه ها به کار گرفته شد.

طیف ¹HNMR و ¹³CNMR با دستگاه بروکر ۲۵۰ و ۳۰۰ مگاهرتز در حلال کلروفرم و دی متیل سولفوکسید گرفته شده است.

تهیه ۲-متیل پیریدین-۲-یل) آمینو/تان-۱-ال (A)

۱۲٫۲ میلی لیتر از ۲-کلرو پیریدین (۰٫۱۳ مول) و ۱۰ میلی لیتر از N-متیل اتانول آمین (۰٫۱۳ مول) در یک بالن ۲۵۰ میلی لیتری در حمام روغن و در دمای ۱۲۰ درجه سلسیوس قرار داده شد. پس از ۲۴ ساعت بالن از حمام روغن خارج و تا دمای اتاق خنک شد. سپس، ۳۰۰ میلی لیتر آب سرد به بالن افزوده شد. ۴ گرم آمونیم کلرید نیز به ظرف واکنش افزوده شد. سپس، مخلوط واکنش با ۲۵۰ میلی لیتر اتیل استات استخراج، فاز آلی از آبی جدا و با محلول اشباع نمک شسته شد. سپس، حلال اتیل استات با تبخیرکن چرخان خارج شد. پس از تبخیر اتیل استات مایع روغنی زرد رنگی به دست آمد که همان فراورده مورد نظر است. ترکیب A بدون خالص سازی بیشتر برای مرحله بعدی مورد استفاده قرار گرفت. بازده واکنش ۸۶ درصد (۱۶٫۳ گرم) و دمای جوش فراورده ۱۱۳ درجه سلسیوس بود [۲۵].

تهیه ۴-۲-متیل پیریدین-۲-یل) آمینو/توکسی (بنزالدئید (B)

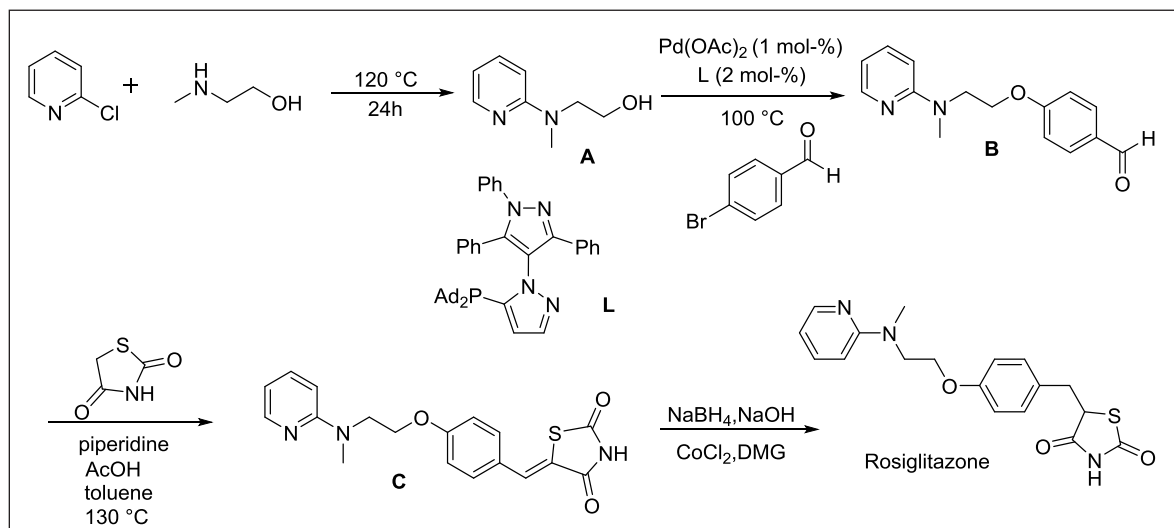
در یک راکتور مناسب به ۱۵ گرم از ترکیب A (۰٫۱ مول) مقدار ۹٫۲۵ گرم ۴-برموبنزالدهید، ۰٫۲۲ گرم (۰٫۰۰۱ مول) پالادیم استات

با آب به خوبی شسته شد. سپس رسوب در ۴۰ میلی لیتر متانول و ۳۰ میلی لیتر محلول سود یک مولار حل و به آن ۱ گرم زغال فعال افزوده شد. مخلوط به دست آمده ۱۰ دقیقه در دمای اتاق هم زده شد. سپس، از روی خاک دیاتومه عبور داده شد. محلول عبور داده شده همچنان زرد بود و با محلول هیدروکلریک اسید ۱ مولار، pH آن به ۶ رسانده شد. سپس، رسوب صاف شده و ابتدا با ۱۰ میلی لیتر آب و سپس، با ۵ میلی لیتر متانول سرد شسته شد. رسوب سفیدرنگ (رزی گلیتازون) در دمای محیط خشک و در اتانول متبلور شد. نقطه ذوب نمونه ۱۴۲ تا ۱۵۴ درجه سلسیوس، وزن فراورده خشک ۷٫۷ گرم و بازده تشکیل آن ۷۷ درصد بود. خلوص فراورده به کمک HPLC حدود ۹۸ درصد تعیین شد.

شکل ۲ مسیر به کار گرفته شده برای تهیه رزی گلیتازون در این پژوهش را نشان می دهد.

تهیه ۵-(۴-متیل(پیریدین-۲-یل)آمینو)اتوکسی(بنزیل) تیازولیدین-۲،۴-دی اون (۳)

به ۱۰ گرم از حدواسط C (معادل ۲۸ میلی مول)، ۳۰ میلی لیتر آب، ۲۰ میلی لیتر متانول و ۲۲٫۱ میلی لیتر محلول سود ۱ مولار افزوده و برای ۱۵ دقیقه هم زده شد. از ۲۱ میلی گرم کبالت (II) کلرید شش آب و ۱۲۵ میلی گرم دی متیل گلی اکسیم در ۲/۵ میلی لیتر دی متیل فرمامید یک محلول کمپلکس تهیه می شود. ۰٫۷ میلی لیتر از این محلول به مخلوط واکنش افزوده و برای ۱۵ دقیقه دیگر هم زده شد. ۱٫۳۱ گرم سدیم بوروهیدرید (معادل ۳۴٫۵ میلی مول) در ۳۰ میلی لیتر آب حل و به یک باره به مخلوط واکنش افزوده و مخلوط واکنش در حمام آب با دمای ۳۵ درجه سلسیوس برای ۳ ساعت هم زده شد. مخلوط واکنش تا دمای اتاق سرد و pH آن با محلول هیدروکلریک اسید ۱ مولار به ۶ رسانده شد. رسوب سفید رنگ به دست آمده بر کاغذ صافی جمع آوری و



شکل ۲ مسیر تهیه به کار گرفته شده در این پژوهش برای تهیه رزی گلیتازون

¹HNMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 8.048 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.63 (td, J = 7.0 Hz & J = 1.75 Hz, 1H), 6.56 (m, 2H), 3.83 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 3.75 Hz, 2H) 3.56 (s, 3H); DART-MS (ESI⁺, m/z): 153 (M⁺).

نتیجه ها و بحث

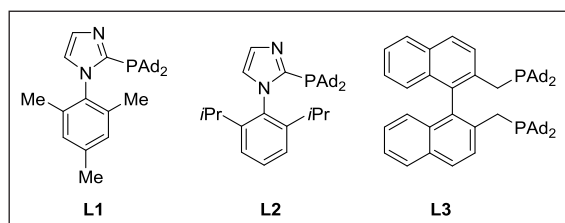
داده های طیفی:

2-(methyl(pyridin-2-yl)amino)ethan-1-ol (A)

Yellow liquid (16.3 g, 86% yield); b.p: 113 °C;

1H), 3.05 (s, 3H); ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 175.7, 171.6, 158.1, 157.4, 147.5, 137.3, 130.3, 128.6, 114.2, 111.5, 105.7, 62.2, 53.1, 48.4, 37.1, 36.2; DART-MS (ESI⁺, m/z): 358 (M⁺).

در این پژوهش روشی کاربردی و با کارایی بالا برای تهیه داروی رزی گلیتازون در مقیاس آزمایشگاهی آورده شده است. در این روش که شامل چهار مرحله است، رزی گلیتازون با استفاده از واکنشگر در دسترس تهیه می‌شود. در مرحله نخست، حدواسط ۲-متیل(پیریدین-۲-ایل)-آمینو(اتان-۱-آل (A) با استفاده از واکنشگر ۲-کلروپیریدین و N-متیل اتانول آمین به شکل مایع روغنی زرد رنگی تهیه می‌شود. سپس، از واکنش این حدواسط با ۴-برومو بنزالدئید در حضور کاتالیست پالادیم استات و لیگاند بی‌پیرازول فسفین L حدواسط B تهیه می‌شود. این مرحله، مرحله‌ای کلیدی در این روش تهیه است. در روش گفته شده در این پژوهش، حدواسط B در حضور کاتالیست پالادیم استات و لیگاند بی‌پیرازول فسفین با بازده بالا تهیه می‌شود. واکنش در حضور لیگاندهای مشابه مانند L1 تا L3 (شکل ۳) موفقیت آمیز نبود.



شکل ۳ لیگاندهای به کار گرفته شده مشابه با بی‌پیرازول فسفین L

از واکنش حدواسط B با ۴،۲-تiazولیدین دی‌اون، حدواسط (Z)-۵-(۲-متیل(پیریدین-۲-ایل)-آمینو) اتوکسی(بنزیلیدین) تiazولیدین-۲،۴-دی‌اون (C) با بازده خوب به شکل رسوب سفید رنگ به دست می‌آید. جداسازی این حدواسط به راحتی و از طریق صاف کردن انجام می‌شود. از کاهش حدواسط C در مجاورت سدیم بوروهیدرید و نمک کبالت کلرید داروی رزی گلیتازون به

4-(2-(methyl(pyridin-2-yl)amino)ethoxy) benzaldehyde (B)

Yellow solid (22.0 g, 89% yield); m.p: 70 °C; ¹HNMR (250 MHz, CDCl₃) δ: 9.86 (s, 1H), 8.048 (dd, *J* = 4.2 Hz & *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (td, *J* = 7.2 Hz & *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.56 (m, 2H), 4.27 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.01 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H) 3.14 (s, 3H); DART-MS (ESI⁺, m/z): 257 (M⁺).

(Z)-5-(4-(2-(methyl(pyridin-2 yl)amino)ethoxy) benzylidene)thiazolidine-2,4-dione (C)

Yellow solid (16.7 g, 88% yield); m.p: 192 °C; ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.47 (bs, 1H), 8.07 (dd, *J* = 6.0 Hz & *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.62 d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (td, *J* = 5.8 Hz & *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H) 3.05 (s, 3H); ¹³CNMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 167.9, 167.4, 160.1, 157.9, 147.5, 137.3, 132.1, 131.7, 125.5, 120.3, 115.3, 111.6, 105.7, 65.7, 48.3, 37.1; DART-MS (ESI⁺, m/z): 356 (M⁺).

5-(4-(2-(methyl(pyridin-2-yl)amino)ethoxy) benzyl)thiazolidine-2,4-dione (3)

White solid (7.7 g, 77% yield); m.p: 153 °C; ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.99 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 3.0 Hz & *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 8.6 Hz & *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.09 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.87 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.31 (d, *J* = 6.9 Hz,

شکل رسوب سفید رنگ به دست می آید. جداسازی نمونه نهایی نیز به راحتی و از طریق صاف کردن در pH برابر با ۶ انجام می شود.

بر پایه روش ارائه شده در این پژوهش داروی تنظیم قند خون رزی گلیتازون طی چهار مرحله از واکنشگر ۲-کلروپیریدین، N-متیل اتانول آمین و ۴-بروموبنزالدهید تهیه می شود. در مرحله کلیدی این روش از واکنش ۲-متیل (پیریدین-۲-یل) آمینو اتان-۱-آل (A) با ۴-بروموبنزالدهید در حضور کاتالیست پالادیم استات و لیگاند بی پیرازول فسفین L حدواسط ۴-۲-متیل (پیریدین-۲-)

نتیجه گیری

نتیجه گیری: روش ارائه شده در این پژوهش داروی تنظیم قند خون رزی گلیتازون طی چهار مرحله از واکنشگر ۲-کلروپیریدین، N-متیل اتانول آمین و ۴-بروموبنزالدهید تهیه می شود. در مرحله کلیدی این روش از واکنش ۲-متیل (پیریدین-۲-یل) آمینو اتان-۱-آل (A) با ۴-بروموبنزالدهید در حضور کاتالیست پالادیم استات و لیگاند بی پیرازول فسفین L حدواسط ۴-۲-متیل (پیریدین-۲-)

سپاسگزاری

از حمایت مالی دانشگاه تهران برای انجام این پژوهش صمیمانه قدردانی می شود.

مراجع

- [1] Shlomo, M.; Kenneh, P.; Larsen, P.R.; Kronenberg, H.; "Williams Textbook of Endocrinology", 12 ed.; 1371-1435, Saunders 2011.
- [2] Smyth, S.; Heron, A.; Nat. Med. 12, 75- 80, 2006.
- [3] Lult, R.; Minkowski, O.; Diabetologia. 32, 399- 401, 1989.
- [4] Shah, S.N.; Asian J. Diabetol. 2, 11, 2000.
- [5] Ross, A.; Gulve, A.; Wang, M.; Chem. Rev. 104, 1255- 1282, 2004.
- [6] Yoshioka, T.; Fujita, T.; Kanai, T.; Aizawa, Y.; Kurumada, T.; Hasegawa, K.; Horikoshi, H.; J. Med. Chem. 32, 421- 428, 1989.
- [7] Momose, Y.; Meguro, K.; Ikeda, H.; Hatanka, C.; Oi, S.; Sohda, T.; Chem. Pharm. Bull. 39, 1440-1445, 1991.
- [8] Cantello, B.C.C.; Cawthorne, M.A.; Cottam, G.P.; Duff, P.T.; Haigh, D.; Hindley, R.M.; Lister, C.A.; Smith, S.A.; Thurlby, P.L.; J. Med. Chem. 37, 3977-3985, 1994.
- [9] Xu, Sh.; Guan, Q.; Wang, Ch.; Wei, X.; Chen, X.; Zheng, B.; An, P.; Zhang, J.; Chang, L.; Zhou, W.; Neurosci. Lett. 578, 7-11, 2014.
- [10] Torres, D.M.; Jones, F.J.; Shaw, J.C.; Williams, Ch.D.; Ward, J.A.; Harrison, S.A.; Hepatology 54, 1631-1639, 2011.
- [11] Kim, D.H.; Lee, G.Ch.; Kim, C.H.; Oh, S.W.; Han, K.H; Han, S.Y.; Biomed. Res. 28, 463-467, 2017.
- [12] Cho, R.L.; Lin, W.N.; Wang, Ch.Y.; Yang, Ch.Ch.; Hsiao, L.D.; Lin, C.Ch.; Yang, Ch.M.; Biochem. Pharmacol. 148, 222-237, 2018.
- [13] Wang, H-Y.; Zhang, Y.; Zhou, Y.; Lu, Y-Y.; Wang, W-F.; Xin, M.; Guo, X-L.; Biomed. Pharmacother., 83, 349-361, 2016.
- [14] Anwar, F.; Mushtaq, G.; Kazmi, I.; Afzal, M.; Khan, R.; Al-Abbasi, F.A.; Ahmad, A.; Kumar, V.; RSC Adv. 5, 68385-68391, 2015.
- [15] Lv, H.P.; Zhu, Y.; Tan, J.F.; Guo, L.; Dai, W.D.; Lin, Zh.; J. Funct. Foods. 19, 194-203, 2015.
- [16] Sundaresan, A.; Radhiga, Th.; Pugalendi, K.V.; Eur. J. Pharmacol. 741, 297-303, 2014.
- [17] Yao, J.; Zheng, K.; Zhang, X.; Mol. Medi. Rep., 12, 6591-6597, 2015.

- [18] Liu, H.; Rose, M.E.; Culver, Sh.; Ma, X.; Dixon, C.E.; Graham, S.H.; Biochem. Biophys. Res. Commun. 472, 648-655, 2016.
- [19] Chiang, M.Ch.; Nicol, Ch.J.; Cheng, Y.Ch.; Lin, K.H.; Yen, Ch.H.; Lin, Ch.H.; Neurobio. Aging. 40, 181-190, 2016.
- [20] Nissen, S.E.; Wolski, K.; Arch. Intern. Med. 170, 1191-1201, 2010.
- [21] El-Bassossy, H.M.; Abo-Warda, Sh.M.; Fahmy, Ahmed.; Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 39, 643-649, 2012.
- [22] Brummond, K.M.; Lu, J.; J. Org. Chem. 64, 1723- 1726, 1999.
- [23] Li, X.; Abell, C.; Warrington, B.H.; Ladlow, M.; Org. Biomol. Chem. 1, 4392- 4395, 2003.
- [24] Gaonkar, S.L.; Shimizu, H.; Tetrahedron 66, 3314- 3317, 2010.
- [25] Jawale, D.V.; Pratap, U.R.; Mane, R.A.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 22, 924- 928, 2012.
- [26] Meng, G.; Zheng, M.; Dong, M.; Gao, Y.; Zheng, A.; Li, Zh.; Hu, R.; Res. Chem. Intermed. 42, 2023-2033, 2016.
- [27] Deng, Q.; Zhang, Y.; Zhu, H.; Tu, T.; Chem. Asian. J. 12, 2364- 2368, 2017.

Bench-scale synthesis of rosiglitazone

Ebrahim Kianmehr^{1,*}, Maral Gholamhosseyni²

1. Associate Prof. of Organic Chemistry, School of Chemistry, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran.

2. Ph.D. in Organic Chemistry, School of Chemistry, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

Received: August 2018, Revised: November 2018, Accepted: December 2018

Abstract: In this study, a suitable method for the preparation of Rosiglitazone on laboratory scale using 4-bromo benzaldehyde, 4,2-thiazolidinedione and 2-chloropyridine, as the starting materials, is presented. In the key step of this four-step process, palladium complexes have been used which significantly increase the reaction efficiency and overall yield compared to previous methods. In the first step, by the reaction of 2-chloropyridine with N-methyl ethanolamine the intermediate compound 2- (methyl (pyridine-2-yl)amino) ethane-1-ol is obtained which is converted to 4-(2-(methyl(pyridine-2-yl)amino)ethoxy)benzaldehyde in the presence of palladium acetate and 4-bromo benzaldehyde. Finally, the desired product is obtained by condensation reaction of this intermediate with 2,4-thiazoldinedione followed by reduction.

Keywords: Rosiglitazone, Antidiabetic drug, Diabet type 2, Avandia BRL49653