



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **178574**

(13) **B**

(51) **Int Cl⁶ C 07 D 213/80**

Styret for det industrielle rettsvern

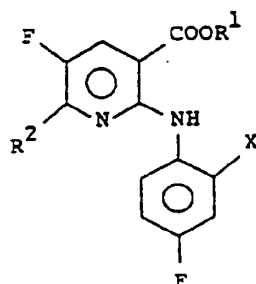
(21) Søknadsnr	924181	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	29.10.92	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	22.01.86	(30) Prioritet	23.01.85, JP, 9191/85
(41) Alm. tilgj.	24.07.86		18.02.85, JP, 28397/85
(44) Utlegningsdato	15.01.96		07.03.85, JP, 43644/85
(62) Avdelt fra	892692		03.04.85, JP, 69061/85
			08.05.85, JP, 97065/85
			14.06.85, JP, 129323/85

(71) Patentsøker	Toyama Chemical Co Ltd, 2-5, Nishishinjuku 3-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 160, JP
(72) Oppfinner	Yozo Todo, Kanayama, Toyama-shi, JP Tetsuo Yamafuji, Nei-gun, Toyama-ken, JP Katsuyuki Nagumo, Kawasaki-shi, JP Isao Kitayama, Toyama-shi, JP Hideyoshi Nagaki, Okudamachi, Toyama-shi, JP Mikako Miyajima, Toyama-shi, JP Yoshinori Konishi, Sagano, Takaoka-shi, JP Hirokazu Narita, Okudahonmachi, Toyama-shi, JP Shuntaro Takano, Toyama-shi, JP Isamu Saikawa, Oizuminakamachi, Toyama-shi, JP
(74) Fullmektig	Johan H. Gørbitz, Bryn & Aarflot AS, Oslo

(54) **Benevnelse** **Nye 5-fluornikotinsyrederivater**

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** 5-fluornikotinsyrederivat med formelen

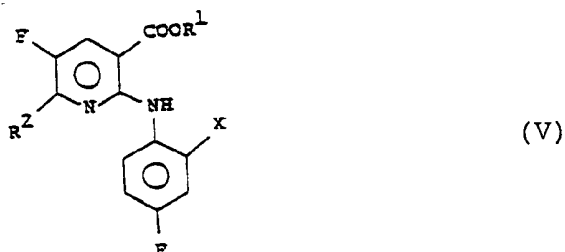


hvor R¹ betyr et hydrogenatom eller en C₁-C₄ alkylgruppe;
R² betyr et halogenatom, en hydroksylgruppe, en azidogruppe,
en C₁-C₄ alkoksy-, C₁-C₄ alkyltio-, fenyltio-, C₁-C₄
alkansulfinyl-, benzensulfinyl-, C₁-C₄ alkansulfonyl-,
benzensulfonyl-, C₁-C₄ alkansulfonyloksy-,
trifluormetylsulfonyloksy-, benzensulfonyloksy- (hvor
benzenringen kan være substituert med 1- C₁-C₄ alkyl eller
halogen eller med en nitrogruppe), naftalensulfonyloksy-, di-
C₁-C₄-alkoksyfosfinyloksy- eller difenyloksyfosfinyloksy-

gruppe, en 3-amino-1-pyrrolidinyllgruppe hvor aminogruppen kan være beskyttet med C₁-C₄ alkanoyl eller N,N-dimetylaminometylen, eller en 1-piperazinyllgruppe hvor iminogruppen kan være beskyttet med C₁-C₄ alkanoyl; og X betyr et hydrogen- eller fluoratom, eller et salt av derivatet eller et reaktivt derivat på karboksylgruppen. De nye derivater er egnet som mellomprodukter ved fremstilling av oksonaftyridinderivater som er beskrevet i patent 163.227.

O=C1C=C(C(=O)O*)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)=CC=C2)C3=C(C(=C1)C=C(C3)F)C(*)

Oppfinnelsen angår forbindelser med formelen (V)



hvor R^1 , R^2 og X er som angitt ovenfor.

[illegible]

(1)

(II)

eller et salt derav

+

(III)

(I)

eller et salt derav

(2)

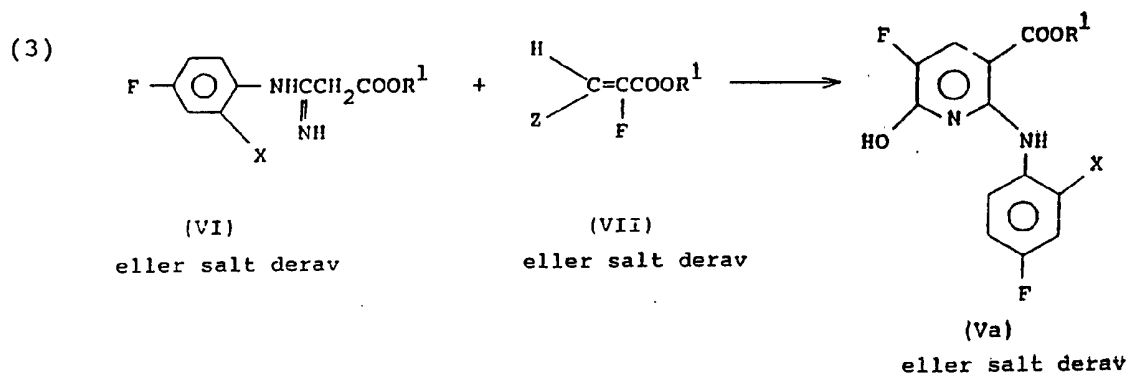
(V-1)

(V-1)

(II)

eller salt deriv

Fremstilling av forbindelsene med formel (V) er illustrert i prosess (3) (hvor V-a er V med $R^2 = OH$).



En forbindelse med formel (V) hvor R^2 er OH, kan omdannes til en forbindelse hvor R^2 har en annen av de ovenfor angitte betydninger. Likeledes kan andre omdannelser foretas ikke bare med R^2 , men også med R^1 og X.

I de etterfølgende eksempler betyr:

Me: metylgruppe,
Et: etylgruppe,
n-Pr: n-propylgruppe,
i-Pr: isopropylgruppe,
Ac: acetylgruppe.

Eksempel 1

(1) I 300 ml etylacetat ble det suspendert 50 g etyl- β -imino- β -fenoksypropionat-hydroklorid og 27,8 g 2,4-difluoranilin, hvorpå den resulterende suspensjon fikk reagere under tilbakebøingsbetingelser i 2 timer. De avleirede krystallene ble frafiltrert og vasket med to 200 ml porsjoner etylacetat for å oppnå 47 g (utbytte 82,2 %) etyl-N-(2,4-difluorfenyl)amidinoacetat-hydroklorid med et smeltepunkt på 196-197°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1730

NMR (DMSO- d_6) δ -verdier: 1,26 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,07 (2H, s),
4,19 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7,02-7,78 (3H, m),
9,11 (1H, bs), 10,26 (1H, bs), 12,28
(1H, bs).

På samme måte som ovenfor ble følgende forbindelser oppnådd:

Metyl-N-(2,4-difluorfenyl)amidinoacetat-hydroklorid

Smeltepunkt: 192-193°C

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1735

NMR (DMSO- d_6) δ -verdier: 3,74 (3H, s), 4,09 (2H, s),
6,91-7,73 (3H, m), 9,15 (1H, bs),
10,31 (1H, bs), 12,29 (1H, bs).

Metyl-N-(4-fluorfenyl)amidinoacetat-hydroklorid

Smeltepunkt: 134-135°C

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1730

NMR (DMSO- d_6) δ -verdier: 3,74 (3H, s), 4,05 (2H, s), 7,01-
7,59 (4H, m), 8,96 (1H, bs), 10,06
(1H, bs), 12,26 (1H, bs).

(2) I en blanding av 92 ml vann og 92 ml metylenklorid ble det løst opp 23,0 g metyl-N-(2,4-difluorfenyl)amidinoacetat-hydroklorid, hvorpå oppløsningens pH ble justert til 13 med 2N natriumhydroksydoppløsning. Det organiske lag ble deretter fraskilt, vasket suksessivt med 50 ml vann og 50 ml mettet, vandig natriumkloridoppløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Oppløsningen ble deretter tilsatt 27,1 g av natriumsaltet av etyl- α -formyl- α -fluoracetat ved romtemperatur og den resulterende blanding omsatt under tilbakeløpsbehandling i 4 timer, hvorefter oppløsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk. Det oppnådde residuum ble tilsatt 92 ml vann og 46 ml etylacetat og de avleirede krystallene frafiltrert. Krystallene ble suspendert i 184 ml vann som ble justert til pH 1,0 med 6N saltsyre, hvorpå det oppnådde krystallinske materialet ble tilsatt 46 ml vann og 46 ml isopropanol. Krystallene ble deretter frafiltrert, hvorved det ble oppnådd 15,0 g (utbytte 57,9 %) metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-hydroksynikotinat med et smeltepunkt på 222-223°C.

Smeltepunkt: 222-223°C (omkrystallisert fra etylacetat)

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1700

NMR (TFA- d_1) δ -verdier: 4,06 (3H, s), 6,71-7,65 (3H, m),
8,12 (1H, d, $J=11\text{Hz}$).

På samme måte som ovenfor ble følgende forbindelser oppnådd:

Etyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-hydroksynikotinat.
Smeltepunkt: 177-178°C (omkrystallisert fra etylacetat)

IR (KBr) cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$ 1700

NMR (TFA- d_1) δ -verdier: 1,52 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4,50 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6,80-7,65 (3H, m), 8,15 (1H, d, $J=11\text{Hz}$).

Metyl-5-fluor-2-(4-fluorfenylamino)-6-hydroksynikotinat.
Smeltepunkt: 227-228°C (omkrystallisert fra etylacetat)

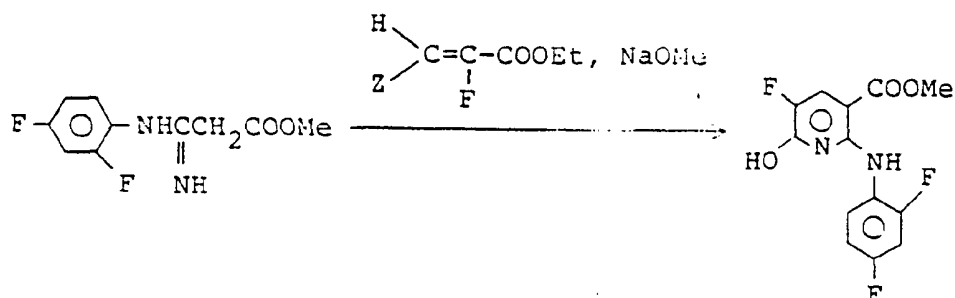
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1690

NMR (TFA- d_1) δ -verdier: 4,05 (3H, s), 6,89-7,53 (4H, m), 8,11 (1H, d, $J=11\text{Hz}$).

(3) I en blanding av 5 ml vann og 5 ml metylenklorid ble 500 mg metyl-N-(2,4-difluorfenyl)amidinoacetat-hydroklorid oppløst og pH av den resulterende oppløsning justert til 13,0 med 2N natriumhydroksydoppløsning. Det organiske lag ble fra-skilt og vasket suksessivt med 3 ml vann og 3 ml mettet, vandig natriumkloridoppløsning og deretter tørket over vannfri magnesiumsulfat. Oppløsningen ble tilsatt 820 mg etyl-3-(4-metylbenzensulfonyloksy)-2-fluorakrylat og deretter 120 mg natriummetoksyd (renhet: 92,3 %) og 5 ml metanol ved romtemperatur, hvorpå den resulterende blanding ble omsatt ved samme temperatur i 24 timer. Oppløsningsmidlet ble deretter fjernet ved destillasjon under redusert trykk og det oppnådde residuum tilsatt 10 ml vann og 2 ml etylacetat. pH av den resulterende oppløsning ble justert til 1,0 med 6N saltsyre og de avleirede krystallene frafiltrert og vasket suksessivt med 2 ml vann og 2 ml isopropanol for å oppnå 370 mg (utbytte 65,7 %) metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-hydroksynikotinat. De fysikalske egenskapene av denne forbindelse var identiske med dem for den ovenfor oppnådde forbindelse (2).

(4) Fremgangsmåten under (3) ble gjentatt, bortsett fra at én av de 3-substituerte-2-fluorakrylatene vist i Tabell 2 ble benyttet i stedet for etyl-3-(4-metylbenzensulfonyloksy)-2-fluorakrylat for å oppnå resultatene vist i Tabell 2.

Tabell 2



Forbindelse Z	Utbytte (%)
MeSO ₃ ⁻	41.7
	50.7
	44.4

De fysikalske egenskapene av de respektive forbindelsene var identiske med egenskapene til forbindelsene oppnådd under (2).

Eksempel 2

I 6 ml tetrahydrofuran ble det oppløst 200 mg metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-hydroksynikotinat som ble tilsatt en oppløsning av ca. 40 mg diazometan i dietyleter under avkjøling med is, hvorpå den resulterende blanding fikk reagere ved romtemperatur i 30 minutter. Eddiksyre ble deretter tilsatt inntil skumming i reaksjonsblandingen opphørte, hvorefter oppløsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk. De derved oppnådde krystaller ble vasket med 6 ml isopropanol for å gi 150 mg (utbytte 71,6 %) metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-metoksynikotinat med et smeltepunkt på 160-161°C.

Smeltepunkt: 160,5-161,5°C (omkrystallisert fra etylacetat).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1690

NMR (CDCl_3) δ -verdier: 3,89 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,57-7,08 (2H m), 7,81 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 8,10-8,97 (1H, m), 10,24 (1H, bs).

Eksempel 3

I 5 ml N,N-dimetylformamid ble det oppløst 200 mg metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-hydroksynikotinat som ble tilsatt 110 mg kaliumkarbonat og 93 mg dimetylsulfat ved romtemperatur hvorpå den resulterende blanding fikk reagere ved samme temperatur i 2 timer. Deretter ble 20 ml vann og 20 ml etylacetat tilsatt, hvorefter det organiske lag ble fraskilt, vasket suksessivt med 10 ml vann og 10 ml mettet, vandig natriumkloridoppløsning og deretter tørket over vannfri magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk og det oppnådde krystallinske materialet tilsatt 5 ml isopropanol, hvorpå krystallene ble frafiltrert for å gi 180 mg (utbytte 86,0 %) metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-metoksynikotinat. Forbindelsen hadde de samme fysikalske egenskaper som forbindelsen oppnådd i Eksempel 2.

Eksempel 4

I 5 ml N,N-dimetylformamid ble det løst opp 200 mg metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-hydroksynikotinat som ble tilsatt 110 mg kaliumkarbonat og 0,11 g metyljodid ved romtemperatur, hvorpå den resulterende blanding fikk reagere ved samme temperatur i 1 time. Reaksjonsblandingen ble deretter tilsatt 20 ml vann og 20 ml etylacetat, hvorpå det organiske lag fraskilt, vasket suksessivt med 10 ml vann og 10 ml mettet, vandig natriumkloridoppløsning og deretter tørket over vannfri magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk, hvorpå det oppnådde krystallinske materialet ble tilsatt 5 ml isopropanol. Krystallene ble deretter frafiltrert for å gi 190 mg (utbytte 90,7 %) metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-metoksynikotinat. Forbindelsen hadde de samme fysikalske egenskaper som forbindelsen oppnådd i Eksempel 2.

Eksempel 5

En blanding av 9,5 g metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-hydroksynikotinat, 26,5 g fosforpentaklorid og 46,9 g fosforoksyklorid ble omsatt ved 70-80°C i 4 timer. Reaksjonsblandingene ble deretter gradvis tilsatt til 285 ml vann og de derved avleirede krystallene frafiltrert og vasket med 57 ml vann. Krystallene ble rensset ved søylekromatografi [Wako Silikagel C-200, eluent: toluen] for å gi 3,5 g (utbytte 34,7 %) metyl-6-klor-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluornikotinat med et smeltepunkt på 137-139°C.

Smeltepunkt: 139,5-140,5°C (omkrystallisert fra diisopropyleter)

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1695

NMR (CDCl_3) δ -verdier: 3,93 (3H, s), 6,61-7,06 (2H, m), 7,94 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8,15-8,57 (1H, m), 10,13 (1H, bs).

Eksempel 6

I 10 ml metylenklorid ble det suspendert 500 mg metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-hydroksynikotinat som ble tilsatt 440 mg 2,4,6-trimetylbenzensulfonylchlorid og 220 mg trietylamin, hvorpå den resulterende blanding fikk reagere ved romtemperatur i 3 timer. Oppløsningen ble tilsatt 15 ml vann og det organiske lag fraskilt, vasket med 15 ml vann og deretter tørket over vannfri magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk og det oppnådde krystallinske materialet tilsatt 15 ml dietyleter, hvorpå krystallene ble frafiltrert for å gi 660 mg (utbytte 81,9 %) metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-trimetylbenzensulfonyloksy)nikotinat med et smeltepunkt på 153-155°C.

Smeltepunkt: 155-156°C (omkrystallisert fra etylacetat)

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1700

NMR (CDCl_3) δ -verdier: 2,33 (3H, s), 2,59 (6H, s), 3,92 (3H, s), 6,32-6,84 (2H, m), 6,92 (2H, s), 7,35-7,94 (1H, m), 8,05 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 10,17 (1H, bs).

På samme måte som ovenfor ble følgende forbindelser oppnådd:

Metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-metansulfonyl-oksynikotinat.

Smeltepunkt: 120-121°C (omkrystallisert fra etylacetat)

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1690

NMR (CDCl_3) δ -verdier: 3,30 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,60-7,15 (2H, m), 7,73-8,33 (m) } 2H), 10,00 (1H bs), 8,07 (d, J=9Hz) }

Etyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-triisopropylbenzensulfonyloksy)nikotinat.

Smeltepunkt: 147-148°C (omkrystallisert fra etylacetat)

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1700.

NMR (CDCl_3) δ -verdier: 1,21 (12H, d, J=7Hz), 1,28 (6H, d, J=7Hz), 1,40 (3H, t, J=7Hz), 2,55-3,30 (1H, m), 3,70-4,60 (m) } (4H), 4,73 (q, J=7Hz) } (4H), 6,20-7,30 (m) } (4H), 7,20 (s) } (2H), 10,33 (1H bs), 7,50-8,30 (m) } (2H), 8,10 (d, J=9Hz) }

Eksempel 7

I 7 ml N,N-dimetylformamid ble det suspendert 700 mg metyl-6-klor-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluornikotinat som ble tilsatt 340 mg trietylamin og 210 mg etantol ved romtemperatur, hvorpå den resulterende blanding fikk reagere i 4 timer ved 50°C. Reaksjonsblandingen ble deretter tilsatt 40 ml etylacetat og 30 ml vann og blandingens pH justert til 2 med 2N saltsyre. Det organiske lag ble fraskilt, vasket suksessivt med 20 ml vann og 20 ml mettet, vandig natriumkloridoppløsning og deretter tørket over vannfri magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk og det oppnådde krystallinske materialet tilsatt 10 ml heksan,

hvorpå krystallene ble frafiltrert for å gi 620 mg (utbytte 81,9 %) metyl-6-etyltio-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-nikotinat med et smeltepunkt på 113-114°C.

Smeltepunkt : 113,5-114°C (omkrystallisert fra diisopropyl-eter).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1680

NMR (CDCl_3) δ -verdier: 1,29 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,07 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3,90 (3H, s), 6,50-7,20 (2H, m), 7,66 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 7,80-8,50 (1H, m), 10,00 (1H, bs).

På samme måte som ovenfor ble metyl-2-(2,4-difluorfenyl-amino)-5-fluor-6-fenyltionikotinat oppnådd.

Smeltepunkt: 128-128,5°C (omkrystallisert fra diisopropyl-eter).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1685

NMR (CDCl_3) δ -verdier: 3,90 (3H, s), 6,0-8,0 (m) } (9H),
7,77 (d, $J=10\text{Hz}$) }
10,25 (1H, bs).

Eksempel 8

I 10 ml N,N-dimetylformamid ble det suspendert 1,00 g metyl-6-klor-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluornikotinat som ble tilsatt 750 mg 3-aminopyrrolidin-dihydroklorid og 1,44 g trietylamin, hvorpå den resulterende blanding fikk reagere i 30 minutter ved 70°C.

Reaksjonsblandingen ble deretter tilsatt 50 ml kloroform og 50 ml vann og det organiske lag fraskilt, vasket suksessivt med 25 ml vann og 25 ml mett, vandig natriumkloridoppløsning og deretter tørket over vannfri magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk og det oppnådde krystallinske materialet tilsatt 5 ml dietyleter, hvorpå krystallene ble frafiltrert for å gi 1,10 g (utbytte 95,1 %) metyl-6-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-2-(2,4-difluorfenyl-amino)-5-fluornikotinat med et smeltepunkt på 139-140°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1670

NMR (CDCl_3 -DMSO- d_6) δ -verdiert: 1,63-2,27 (m) } (5H),
1,91 (s) }
3,38-4,62 (m) } (8H),
3,82 (s) }
6,63-7,17 (2H, m), 7,62 (1H,
d, $J=14\text{Hz}$), 7,83-8,60 (2H,
m), 10,30 (1H, bs).

Eksempel 10

I 3 ml N,N-dimetylformamid ble det suspendert 120 mg 3-aminopyrrolidin-dihydroklorid som ble tilsatt 250 mg trietylamin, hvorpå den resulterende blanding fikk reagere i 5 minutter ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter tilsatt 300 mg metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-trimetylbenzensulfonyloksy)nikotinat, hvorpå den resulterende blanding fikk reagere i 1,5 timer ved romtemperatur. Til reaksjonsblandingen ble det deretter tilsatt 10 ml kloroform og 10 ml vann, hvorefter det organiske lag ble fraskilt, vasket suksessivt med 10 ml vann og 10 ml mettet, vandig natriumkloridoppløsning og deretter tørket over vannfri magnesiumsulfat. Det organiske lag ble deretter tilsatt 100 mg eddiksyreanhydrid, hvorpå den resulterende blanding fikk reagere ved romtemperatur i 10 minutter, før oppløsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk. Det oppnådde krystallinske materialet ble tilsatt 5 ml dietyleter og krystallene frafiltrert for å gi 210 mg (utbytte 82,4 %) metyl-6-(3-acetylamino-1-pyrrolidiny1)-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluornikotinat. Forbindelsen hadde de samme fysikalske egenskaper som forbindelsen oppnådd i Eksempel 9.

På samme måte som ovenfor ble metyl-6-(4-acetyl-1-piperaziny1)-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluornikotinat oppnådd.

Denne forbindelse hadde de samme fysikalske egenskaper som forbindelsen oppnådd i Eksempel 8.

Eksempel 11

I 39 mg N,N-dimetylformamid ble det oppløst 3,89 g metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-(mesitylen-sulfonyloksy)nikotinat som ble tilsatt 1,34 g tiofenol og 1,23 g trietylamin, hvorpå den resulterende blanding fikk reagere ved romtemperatur i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter tilsatt 120 ml etylacetat og 120 ml vann og blandingens pH justert til 2,0 med 2N saltsyre. Det organiske lag ble fraskilt, vasket suksessivt med 80 ml vann og 80 ml mettet vandig natriumkloridoppløsning og deretter tørket over vannfri magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet

ved destillasjon under redusert trykk og det oppnådde, krystallinske materialet tilsatt 20 ml n-heksan, hvorpå de avleirede krystallene ble frafiltrert for å gi 2,85 g (utbytte 90,2 %) metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-fenyltionikotinat med et smeltepunkt på 126-128°C.

Denne forbindelse hadde samme fysikalske egenskaper som forbindelsen oppnådd i Eksempel 7.

På samme måte som ovenfor ble metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-6-etyltio-5-fluornikotinat oppnådd. Denne forbindelse hadde de samme fysikalske egenskaper som forbindelsen oppnådd i Eksempel 7.

Eksempel 12

I 30 ml metanol ble det suspendert 3,00 g metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-hydroksynikotinat som ved romtemperatur ble tilsatt 16,1 ml 2N natriumhydroksydoppløsning, hvorpå den resulterende blanding ble omsatt under tilbake-løpskjøling i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter tilsatt til en blanding av 60 ml etylacetat og 60 ml vann, hvorefter det vandige lag ble fraskilt. Det vandige lag ble justert til pH 1,0 med 6N saltsyre og de derved avleirede krystallene frafiltrert, vasket suksessivt med 15 ml vann og 15 ml isopropanol for å oppnå 2,68 g (utbytte 93,7 %) 2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-hydroksynikotinsyre med et smeltepunkt på 213-216°C.

Smeltepunkt: 215-216°C (omkrystallisert fra aceton-
etanol (1:1 volumdeler))

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1700

NMR (DMSO- d_6) δ -verdier: 6,65-7,58 (2H, m), 7,86 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 8,12-8,68 (1H, m), 10,49 (1H, bs).

På samme måte som ovenfor ble 5-fluor-2-(4-fluorfenylamino)-6-hydroksynikotinsyre oppnådd.

Smeltepunkt: 216-217°C (omkrystallisert fra aceton-
metanol (1:1 volumdeler))

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1685 (sh)

NMR (DMSO- d_6) δ -verdier: 6,84-7,94 (5H, m), 10,33 (1H, bs).

Eksempel 13

I 60 ml tetrahydrofuran ble det oppløst 2,00 g metyl-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-metoksynikotinat som ble tilsatt 25,5 ml 1N vandig natriumhydroksydoppløsning ved romtemperatur, hvorpå den resulterende blanding ble omsatt under tilbakeløpskjøling i 7 timer. Oppløsningsmidlet ble deretter fjernet ved destillasjon under redusert trykk og det derved oppnådde residuum tilsatt 100 ml etylacetat og 100 ml vann, hvorpå den resulterende blanding ble justert til pH 2,0 med 2N saltsyre. Det organiske lag ble vasket suksessivt med 50 ml vann og 50 ml mettet, vandig natriumkloridoppløsning og tørket over vannfri magnesiumsulfat. Oppløsningsmidlet ble fjernet ved destillasjon under redusert trykk og det oppnådde krystallinske materialet tilsatt 10 ml dietyleter, hvorpå krystallene ble frafiltrert for å gi 1,40 g (utbytte 73,3 %) 2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-metoksynikotinsyre med et smeltepunkt på 237-240°C.

Smeltepunkt: 239-240°C (omkrystallisert fra aceton)

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1665

NMR (DMSO- d_6) δ -verdier: 3.98 (3H, s), 6,76-7,48 (2H, m),
7,86 (1H, d, $J=11\text{Hz}$), 8,10-8,60
(1H, m), 10,51 (1H, bs).

På samme måte som ovenfor ble følgende forbindelser oppnådd:

6-klor-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluornikotinsyre.

Smeltepunkt: 226-228°C (omkrystallisert fra benzen).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1680

NMR (aceton- d_6) δ -verdier: 6,60-7,41 (2H, m),
7,90-8,50 (m) } (2H),
8,10 (d, $J=9\text{Hz}$) }
10,30 (1H, bs), 10,64 (1H, bs)

2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-trimetylbenzen-sulfonyloksy)nikotinsyre.

Smeltepunkt: 179-180°C (omkrystallisert fra benzen).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1665

NMR (acetone- d_6) δ -verdier: 2,32 (3H, s), 2,55 (6H, s),
 6,37-8,52 (m)
 7,05 (s) } (7H)
 8,24 (d, J=9Hz) }
 10,37 (1H bs)

2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-(2,4,6-triisopropylbenzensulfonyloxy)nikotinsyre.

Smeltepunkt: 163,5-164,5°C (omkrystallisert fra benzen)

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1675

NMR (CDCl₃-DMSO- d_6) δ -verdier: 1,22 (12H, d, J=7Hz),
 1,30 (6H, d, J=7Hz),
 2,55-3,30 (1H, m),
 3,70-4,40 (2H, m),
 6,20-8,30 (m)
 7,22 (s) } (6H),
 8,18 (d, J=9Hz) }
 9,66 (1H, bs), 10,57 (1H, bs)

6-etyltio-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-nikotinsyre.

Smeltepunkt: 209-210°C (omkrystallisert fra benzen).

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1665

NMR (acetone- d_6) δ -verdier: 1,30 (3H, t, J=7Hz), 3,14 (2H,
 q, J=7Hz), 6,70-7,50 (2H, m),
 7,60-8,50 (m) } (2H),
 7,80 (d, J=9Hz) }
 9,70 (1H, bs), 10,27 (1H, bs)

2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-fenyltionikotinsyre.

Smeltepunkt: 264-265°C (omkrystallisert fra etylacetat-
 ethanol (1:1) volumdeler))

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1660

NMR (DMSO- d_6) δ -verdier: 6,00-7,73 (8H, m), 7,85 (1H, d,
 J=10Hz), 10,58 (1H, bs)

Eksempel 14

I en blanding av 30 ml tetrahydrofuran, 10 ml metanol og 4 ml vann ble det suspendert 980 mg metyl-6-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluornikotinat, som ble tilsatt 5,3 ml 1N vandig natriumhydroksydoppløsning, hvorpå den resulterende blanding fikk reagere ved 65°C i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble tilsatt til en blanding av 50 ml etylacetat og 50 ml vann og det vandige lag fraskilt, hvorpå lagets pH ble justert til 2,0 med 1N saltsyre. De derved avleirede krystallene ble frafiltrert og suksessivt vasket med 2 ml vann og 2 ml etanol for å oppnå 880 mg (utbytte 93,0 %) 6-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluornikotinsyre med et smeltepunkt på 232-234°C.

Smeltepunkt: 233,5-236°C (omkrystallisert fra aceton-metanol (1:1 volumdeler))

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1645

NMR (TFA- d_1) δ -verdier: $\left. \begin{array}{l} 2,00-2,68 \text{ (m)} \\ 2,28 \text{ (s)} \end{array} \right\} \begin{array}{l} (5\text{H}) \\ 3,62-5,03 \text{ (5H,m)} \end{array}$
 6,82-7,80 (3H, m), 8,27 (1H, d, J=13Hz).

På samme måte som ovenfor ble 6-(4-acetyl-1-piperazinyl)-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluornikotinsyre oppnådd.

Smeltepunkt: 243-244°C (omkrystallisert fra etylacetat-etanol (1:1 volumdeler))

IR (KBr) cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$ 1670, 1635 (sh)

NMR (TFA- d_1) δ -verdier: 2,48 (3H, s), 3,47-4,40 (8H,m),
 6,83-7,82 (3H, m), 8,47 (1H d, J=13Hz).

Eksempel 15

I 3,9 ml metanol ble det suspendert 130 mg metyl-6-(4-acetyl-1-piperazinyl)-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-nikotinat som ble tilsatt 3,33 ml 2N vandig natriumhydroksyd-oppløsning, hvorpå den resulterende blanding ble omsatt under tilbakeløpskjøling i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble tilsatt 2 ml vann og blandingens pH justert til 8,5 med 1N saltsyre, hvorpå de derved avleirede krystallene ble frafiltrert og vasket med 2 ml vann for å oppnå 110 mg (utbytte 98,2 %) 2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluor-6-(1-piperazinyl)nikotinsyre med et smeltepunkt på 279-281°C.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1625 (sh)

NMR (TFA- d_1) δ -verdier: 3,53-4,33 (8H, m), 6,87-7,77 (3H, m)
8,53 (1H, d, $J=13\text{Hz}$)

På samme måte som ovenfor ble 6-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-2-(2,4-difluorfenylamino)-5-fluornikotinsyre oppnådd.

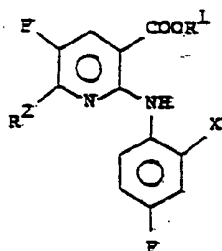
Smeltepunkt: 249-250°C

IR (KBr) cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$ 1630 (sh)

NMR (TFA- d_1) δ -verdier: 2,47-2,92 (2H, m), 3,72-4,23
(2H, m), 4,23-4,73 (3H, m),
6,95-7,77 (3H, m), 8,36 (1H, d,
 $J=13\text{Hz}$)

P a t e n t k r a v

1. 5-fluornikotinsyrederivat,
k a r a k t e r i s e r t v e d formelen,



hvor R¹ betyr et hydrogenatom eller en C₁-C₄ alkylgruppe;
R² betyr et halogenatom, en hydroksylgruppe, en azidogruppe, en C₁-C₄ alkoksy-, C₁-C₄ alkyltio-, fenyltio-, C₁-C₄ alkansulfinyl-, benzensulfinyl-, C₁-C₄ alkansulfonyl-, benzensulfonyl-, C₁-C₄-alkansulfonyloksy-, benzensulfonyloksy- (hvor benzenringen kan være substituert med 1-3 C₁-C₄ alkyl eller halogen eller med en nitrogruppe), naftalensulfonyloksy-, di-C₁-C₄-alkoksyfosfinyloksy- eller difenyloksyfosfinyloksygruppe, en 3-amino-1-pyrrolidinyllgruppe hvor aminogruppen kan være beskyttet med C₁-C₄ alkanoyl eller N,N-dimetylaminometylen, eller en 1-piperazinyllgruppe hvor iminogruppen kan være beskyttet med C₁-C₄ alkanoyl; og X betyr et hydrogen- eller fluoratom, eller et salt derav.

2. 5-fluornikotinsyrederivat eller et salt derav ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R² betyr et halogenatom, en hydroksylgruppe, en 3-amino-1-pyrrolidinyllgruppe hvor aminogruppen kan være beskyttet med C₁-C₄ alkanoyl eller N,N-dimetylaminometylen, en 1-piperazinyllgruppe hvor iminogruppen kan være beskyttet med C₁-C₄ alkanoyl eller en C₁-C₄ alkoksy-, C₁-C₄ alkyltio-, fenyltio-, C₁-C₄ alkansulfonyloksy- eller benzensulfonyllgruppe og X er et fluoratom.

3. 5-fluornikotinsyrederivat eller et salt derav ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at R² betyr et halogenatom, en hydroksylgruppe, en 3-amino-1-pyrrolidinyllgruppe hvor aminogruppen kan være beskyttet med C₁-C₄ alkanoyl eller N,N-dimetylaminometylen C₁-C₄ alkoksy- eller benzensulfonyllgruppe.