



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

214 908 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 00490
(22) A bejelentés napja: 1993. 07. 19.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/932,452 1992. 08. 20. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 93/06727
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 94/04501

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 213/80

(40) A közzététel napja: 1995. 11. 28.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1998. 07. 28.

(72) Feltaláló:
Jennings, Rex Allen, Holland, Michigan (US)

(73) Szabadalmas:
Warner Lambert Co., Ann Arbor, Michigan (US)

(74) Képvisező:
S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

Eljárás 2,6-diklór-5-fluor-nikotinsav és 2,6-diklór-5-fluor-nikotinoil-klorid szintézisére

KIVONAT

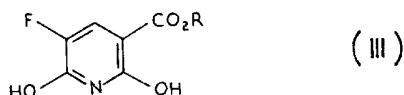
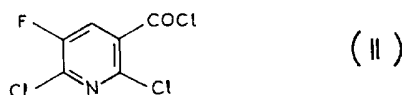
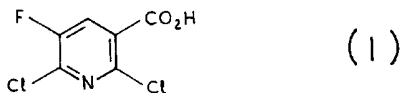
A találmány tárgya eljárás (I) képletű vegyület előállítására.

Az eljárás során

(a) 1 mólnyi (III) általános képletű vegyületet – ahol R jelentése rövid szénláncú alkilcsoport vagy benzilcsoport – feleslegben vett POCl₃-dal melegítenek

1–8 ekvivalens lítiumsó jelenlétében, majd oldószerrel hígítják, szűrik és lepárolják, és így (II) képletű vegyületet kapnak; és

(b) a (II) képletű vegyületet vízben bázissal reagáltatják, majd a kapott oldatot oldószerrel extrahálják és savval semlegesítik, és így (I) képletű vegyülethez jutnak.



Szubsztituált piridinszármazékok fontos vegyületek antibakteriális hatású naftiridinszármazékok előállításához. A 2,6-diklór-5-fluor-nikotinsav és 2,6-diklór-5-fluor-nikotinoil-klorid a 0132,845; 0160,578; 0153,580 számú európai szabadalmi bejelentés és a 4,840,954; 4,649,144 és 4,616,019 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint különösen jelentős, kulcsfontosságú közbelső termékek a mikrobaellenes szerekként használható naftiridinek szintéziséhez.

A 2,6-diklór-5-fluor-nikotinsav előállítására eljárásnak le a 0333,020 számú európai szabadalmi bejelentésben. Ez az eljárás azonban számos jelentős hátránnyal jár. Laboratóriumunkban a 2,6-dihidrox-3-ciano-5-fluor-piridinnek 2,6-diklór-3-ciano-5-fluor-piridinné történő átalakítása során foszforil-triklorid és foszfor-pentaklorid jelenlétében melléktermékként 2,4,6-triklór-3-ciano-5-fluor-piridin képződik. Ennek eredményeként a várt 2,6-diklór-3-ciano-5-fluor-piridin hozama alacsony, és különösen hidrolízis után e triklór-nitril termékei szennyezik a várt nikotinsav terméket. Ezért további tisztító műveletekre van szükség a triklór-nitril melléktermék eltávolítása céljából. Végül további hátrányt jelent, hogy a 2,6-dihidrox-3-ciano-5-fluor-piridin csak mérsékelt bruttó hozamban (40–50%) alakítható át 2,6-diklór-5-fluor-nikotinsavvá. Ez a 2,6-diklór-3-ciano-5-fluor-piridin hidrolízisének velejáró problémája. Oliveto E. P. megállapítása szerint „a klór-ciano-piridin klór-piridinsavakká történő hidrolízise nem tekinthető általánosan hasznos reakciónak, minthogy a 2- és 4-helyzetű halogénatomok könnyen hidrolizálnak” (lásd „The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Pyridine and its Derivatives”, Part III, Weissberg A. (Ed.) Interscience Publishers, New York, New York 1962:244).

Meglepő módon és váratlanul felismertük, hogy 2,6-dihidrox-5-fluor-nikotinatok foszforil-trikloriddal, lítium-reagens jelenlétében 2,6-diklór-5-fluor-nikotinoil-kloriddá, majd az utóbbi vegyület 2,6-diklór-5-fluor-nikotinsavvá alakítható át.

Találmányunk tárgya eljárás 2,6-diklór-5-fluor-nikotinsav és 2,6-diklór-5-fluor-nikotinoil-klorid előállítására új szintézisút alkalmazása útján.

A találmány szerinti eljárás kiindulási anyagai olcsók, az eljárás néhány lépésből áll és nagyobb hozamot eredményez, mint a korábbi eljárások. Ezenfelül eljárásunk feleslegessé teszi a foszfor-pentaklorid használatát a velejáró túlklórozási tendenciákkal együtt (lásd Mosher H. S., in Elderfield's „Heterocyclic Compounds”, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1950, 1:514) és kiküszöböli annak szükségességét, hogy a hidrolízist drasztikus körülmények között hajtsuk végre az érzékeny funkcióscsoportokat tartalmazó szubsztrátumokon.

Így a találmány egyik aspektusát az I képletű vegyület előállítására szolgáló eljárás képezi, mely szerint az (a) lépésben 1 mólnyi III képletű vegyületet – ahol R jelentése rövid szénláncú alkil- vagy benzilcsoport – feleslegben vett foszforil-trikloriddal melegítjük 1–8 ekvivalens lítiumsó jelenlétében, majd oldószeres hígítás, szűrés és desztillálás után a (II) képletű vegyülethez jutunk; és a

(b) lépésben a II képletű vegyületet vízben bázissal reagáltatjuk, a képződött oldatot oldószerrel extraháljuk, savval semlegesítjük és így az I képletű vegyületet kapjuk.

5 A találmány másik arculatát a II képletű vegyület előállítására szolgáló eljárás jelenti, mely szerint a III általános képletű vegyületet – ahol R jelentése rövid szénláncú alkil- vagy benzilcsoport – foszfor-trikloriddal melegítjük lítium-reagens jelenlétében, majd oldószeres hígítás, szűrés és desztillálás után II képletű vegyületet kapunk.

10 A találmány szerint „alkilcsoport” alatt egyenes vagy elágazó, 1–6 szénatomos szénhidrogéncsoportot, mint például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szek-butil-, izobutil-, terc-butil-, n-pentil-, n-hexil-csoportot értünk.

15 Az „alkálifém” a periódusos rendszer 1A csoportjának tagja; ilyen fém például a lítium, nátrium, kálium és hasonlók.

20 Az „alkáliföldfém” a periódusos rendszer IIA csoportjába tartozó fém, mint például kalcium, bárium, stroncium, magnézium és hasonlók.

A találmány szerinti eljárás új, gazdaságos és kereskedelmileg megvalósítható módszer 2,6-diklór-5-fluor-nikotinoil-klorid és 2,6-diklór-5-fluor-nikotinsav előállítására.

A találmány szerinti eljárást az 1. reakcióvázlat szemléleti. A III általános képletű vegyületet – ahol R jelentése rövid szénláncú alkil- vagy benzilcsoport – úgy állítjuk elő, hogy etil-fluor-acetátot etil-formiáttal kezelünk bázis, mint például nátrium-metoxid jelenlétében, mintegy 0 °C-on, majd a keverékhez a IV általános képletű vegyület – ahol R jelentése a fenti – oldószerrel, például metanollal készült oldatát adjuk és a keveréket az oldószer visszafolytatási hőmérsékletén melegítjük. A kapott keveréket savval, például 37 tömeg% sósavoldattal kezeljük és így III általános képletű vegyülethez jutunk. A reakcióban használt III és IV általános képletű vegyületben R előnyösen metil-csoportot jelent, a bázis nátrium-metoxid, az oldószer metanol, a keveréket visszafolytatási hőmérsékleten hevítjük és a sav 37 tömeg% sósavoldat.

A II képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy egy III általános képletű vegyületet POCl₃ feleslegével kezeljük lítium-reagens, mint lítiumsó (LiX, ahol X jelentése acetát, karbonát, klorid, hidroxid, oxid, foszfát, szulfátonion és hasonló), például lítium-acetát, lítium-karbonát, lítium-klorid, lítium-hidroxid-monohidrát, lítium-oxid, lítium-foszfát, lítium-szulfát és hasonló jelenlétében, légmentesen lezárt rendszerben, például autoklávban, körülbelül 110–250 °C hőmérsékleten, mintegy 1–100 órán át, majd a lehűtött keveréket oldószerrel, például közömbös oldószerrel, mint diklór-metánnal hígítjuk, a kivált szervesen sokat leszűrjük, a terméket lepároljuk és így II képletű vegyületet kapunk. A reakciót előnyösen foszforil-trikloriddal és lítium-foszfáttal mintegy 170 °C-on, 20 óra alatt hajtjuk végre és a kapott keveréket diklór-metánnal hígítjuk. Úgy is eljáráhatunk, hogy a kivált sók kezdeti leszűrése után az anyalúgot savkloriddal, mint például tionil-kloriddal

kezeljük, amely a nagy molekulatömegű lítium-foszfátokat lítium-klorid csapadékká és illékony POCl_3 -dá alakítja át.

Az I képletű vegyület előállítására céljából a II képletű vegyületet bázissal, például alkálifém-hidroxiddal, alkálifém-karbonáttal, alkálifém-hidrogén-karbonáttal, alkáliföldfém-hidroxiddal, alkáliföldfém-karbonáttal, alkáliföldfém-hidrogén-karbonáttal és hasonlókkal, például nátrium-hidroxiddal, kálium-hidroxiddal, nátrium-karbonáttal, kálium-karbonáttal, nátrium-hidrogén-karbonáttal, kálium-hidrogén-karbonáttal, kalcium-hidroxiddal, kalcium-karbonáttal, kalcium-hidrogén-karbonáttal és hasonlókkal vízben hidrolizáljuk mintegy pH 10-nél, körülbelül 50–60 °C hőmérsékleten, majd az oldatot lehűtjük, oldószerrel, mint például diklór-metánnal extraháljuk, savval, mint 37 tömeg% sósavoldattal pH 1–2-ig semlegesítjük és így I képletű vegyületet kapunk. A reakciót előnyösen 50 tömeg% vizes nátrium-hidroxid-oldattal mintegy pH 10-nél hajtjuk végre, az oldatot diklór-metánnal extraháljuk és 37 tömeg% vizes sósavoldattal semlegesítjük 1–2 pH-értékig.

A IV képletű vegyület ismert, vagy ismert eljárásokkal előállítható [Snyder H. R., Elston C. T., J. Am. Chem. Soc. 76, 3039 (1954) és Paraskewas S, Synthesis 574 (1974)].

A 0,132,845; 0,160,578 és 0,153,580 számú európai szabadalmi bejelentésben és a 4,840,954; 4,649,144 és 4,616,019 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a 2,6-diklór-5-fluor-nikotinsav és 2,6-diklór-5-fluor-nikotinoil-klorid felhasználását írják le baktériumellenes naftiridin-származékok előállításához.

A következő példák bemutatják a találmány szerinti eljárást és a kiindulási anyagok előállítását.

1. példa

2,6-Diklór-5-fluor-nikotinoil-klorid

Monel-autoklávba bemérünk metil-2,6-dihidroxi-5-fluor-nikotinatot (10 g) (A példa), POCl_3 -ot (100 ml) és lítium-foszfátot (6 g). Ezután a lezárt autoklávot 170 °C-on 20 órán át melegítjük. Lehűlés után a reakciókeveréket gömblombikban metilén-kloriddal átöblítjük.

A megtisztított Monel-autoklávba ezután ismét bemérünk metil-2,6-dihidroxi-5-fluor-nikotinatot (15 g) (A példa), foszforil-trikloridot (150 ml) és lítium-foszfátot (7 g). Ezután a lezárt autoklávot 170 °C-on 20 órán át melegítjük. Lehűlés után a reakciókeveréket metilén-kloridban (100 ml) szuszpendáljuk és az első műveletben kapott reakciókeverékkel egyesítjük.

Az egyesített keveréket leszűrjük, a szilárd anyagot metilén-kloriddal mossuk, és a szűrleteket és mosóoldatokat 50–60 °C-on és 4×10^3 Pa nyomáson bepároljuk. A visszamaradt olajat tionil-kloriddal hígítjuk és átszűrjük. Az összegyűjtött szilárd anyagot metilén-kloriddal mossuk. A szűrleteket és mosóoldatokat egyesítve, majd 50–60 °C-on és 4×10^3 Pa nyomáson bepárolva a maradékot $6,62 \times 10^{-2}$ m hosszú Vigreux-oszlopon át-desztilláljuk. A 71–75 °C/66,6 Pa forráspontú frakciót összegyűjtve 2,6-diklór-5-fluor-nikotinoil-kloridot (26 g, 85%) kapunk; VPC 97,2%.

2. példa

2,6-Diklór-5-fluor-nikotinsav

Két pyrex csőbe bemérünk metil-2,6-dihidroxi-5-fluor-nikotinatot (5 g) (A példa), foszforil-trikloridot (50 ml) és lítium-kloridot (2,5 g). A lezárt csöveket olajfűdőn 152–158 °C-on 25 órán át melegítjük. Lehűlés után a csövekhez metilén-kloridot (50 ml) adunk. A reakciókeveréket egyesítjük, szűrjük, a szűrleteket 50 °C-on és 4×10^3 Pa nyomáson bepároljuk és „short path” vákuumdesztilláció útján (edény belső hőmérséklete 160 °C) 2,6-diklór-5-fluor-nikotinoil-kloridot (10,3 g) kapunk; forráspont 70–100 °C/133,3–266,6 Pa; VPC 88,3%.

A fenti savklorid egy részét (9,84 g) 60 ml 50–60 °C-os vízben szuszpendáljuk, majd lassan annyi 50% vizes nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá, hogy 10 pH-jú homogén oldat képződjék. A lehűlt oldatot kétszer metilén-kloriddal extraháljuk, majd a visszamaradt metilén-kloridot vákuumban eltávolítjuk. Jeges fűdőn lehűtve pH 1–2 értékig 37 tömeg% sósavoldatot adunk az oldathoz. A kivált csapadékokat összegyűjtve, vízzel mosva és vákuumban megszáritva 2,6-diklór-5-fluor-nikotinsavat kapunk (7,5 g, 71%); olvadáspont 154,6–154,9 °C (irodalmi olvadáspont 153–155 °C, Cain M. H., 0333,020 számú európai szabadalmi bejelentés). HPLC 99,4%.

Kiindulási anyag előállítása

A. példa

30 Metil-2,6-dihidroxi-5-fluor-nikotinat

Etil-fluor-acetát (34 g) és etil-formiát (28 g) oldatához 0 °C-on nátrium-metoxidot (26 g) adunk. 20 °C-on 3 órán át állni hagyjuk, majd metil-malonamát (40 g) metanollal (350 ml) készült oldatát adjuk hozzá és a keveréket 1/2 órán át visszafolytatás közben forraljuk. A forró keverékhez 37 tömeg% sósavoldat (48 ml) és víz (352 ml) elegyét adjuk. A reakciókeveréket visszafolytatás közben 10 percen át forraljuk. 0 °C-on 18 órán át állni hagyjuk, majd a keveréket átszűrjük. Az összegyűjtött csapadékokat vákuumban megszáritva metil-2,6-dihidroxi-5-fluor-nikotinatot (36,6 g, 61%) kapunk; olvadáspont 208–213 °C; HPLC 95,4%.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás (I) képletű vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
 - 1 mólnyi (III) általános képletű vegyületet – ahol R jelentése rövid szénláncú alkilcsoport vagy benzilcsoport – feleslegben vett POCl_3 -dal melegítünk 1–8 ekvivalens lítiumsó jelenlétében, majd oldószerrel hígítjuk, szűrjük és lepároljuk és így (II) képletű vegyületet kapunk; és
 - a (II) képletű vegyületet vízben bázissal reagáltatjuk, majd a kapott oldatot oldószerrel extraháljuk és savval semlegesítjük, és így (I) képletű vegyülethez jutunk.
- Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (a) műveletben lítium-reagensként lítium-ace-

tátot, lítium-karbonátot, lítium-kloridot, lítium-hidroxid-monohidrátot, lítium-oxidot, lítium-foszfátot vagy lítium-szulfátot használunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy lítium-reagensként lítium-foszfátot alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (a) műveletben a (III) általános képletű vegyületet a POCl_3 -dal és lítium-reagenssel együtt $110\text{ }^\circ\text{C}$ – $250\text{ }^\circ\text{C}$ -ig melegítjük.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (a) műveletben a (III) általános képletű vegyületet a POCl_3 -dal és lítium-reagenssel együtt $170\text{ }^\circ\text{C}$ -on melegítjük.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (a) műveletben a (III) általános képletű vegyületet autoklávban melegítjük.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (a) műveletben 1 mol (III) általános képletű vegyületet 1–8 ekvivalens lítiumsóval melegítjük.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 1 mol (III) általános képletű vegyületet 5 ekvivalens lítiumsóval melegítjük.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (III) általános képletű vegyületként metil-2,6-dihidroxi-5-fluor-nikotinátot vagy etil-2,6-dihidroxi-5-fluor-nikotinátot alkalmazunk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (III) általános képletű vegyületként metil-dihidroxi-5-fluor-nikotinátot használunk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (b) műveletben bázisként alkálifém-hidroxidot, alkálifém-karbonátot, alkálifém-hidrogén-karbonátot, alkáliföldfém-hidroxidot, alkáliföldfém-karbonátot vagy alkáliföldfém-hidrogén-karbonátot alkalmazunk.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (b) műveletben bázisként alkálifém-hidroxidot használunk.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy alkálifém-hidroxidként nátrium-hidroxidot használunk.

14. Eljárás a (II) képletű vegyület előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (III) általános képletű vegyületet – ahol R jelentése rövid szénláncú alkilcsoport vagy benzilcsoport – POCl_3 -dal melegítünk lítium-reagens jelenlétében, majd oldószerrel hígítjuk, szűrjük és desztilláljuk, és így (II) képletű vegyülethez jutunk.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (a) műveletben lítium-reagensként lítium-acetátot, lítium-karbonátot, lítium-kloridot, lítium-hidroxid-monohidrátot, lítium-oxidot, lítium-foszfátot vagy lítium-szulfátot alkalmazunk.

16. A 15. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy lítium-reagensként lítium-foszfátot használunk.

17. A 14. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (a) műveletben a (III) általános képletű vegyületet a POCl_3 -dal és lítium-reagenssel 110 – $250\text{ }^\circ\text{C}$ -on melegítjük.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (III) általános képletű vegyületet a POCl_3 -dal és lítium-reagenssel $170\text{ }^\circ\text{C}$ -on melegítjük.

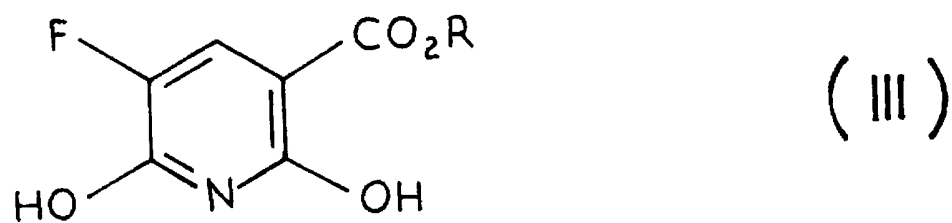
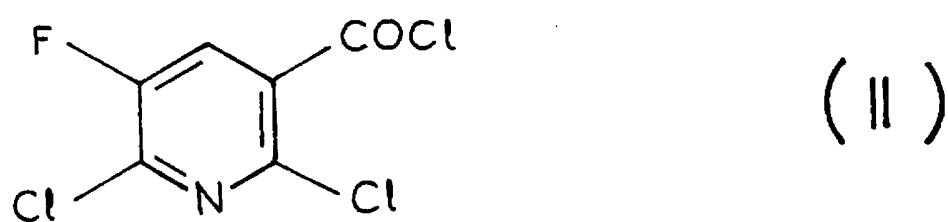
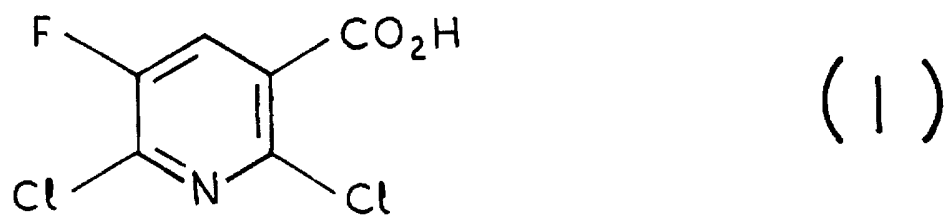
19. A 14. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (a) műveletben a (III) általános képletű vegyületet autoklávban melegítjük.

20. A 14. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (a) műveletben 1 mol (III) általános képletű vegyületet 1–8 ekvivalens lítiumsóval melegítjük.

21. A 20. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 1 mol (III) általános képletű vegyületet 5 mol lítiumsóval melegítjük.

22. A 14. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (III) általános képletű vegyületként metil-2,6-dihidroxi-5-fluor-nikotinátot vagy etil-2,6-dihidroxi-5-fluor-nikotinátot használunk.

23. A 22. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (III) általános képletű vegyületként metil-2,6-dihidroxi-5-fluor-nikotinátot alkalmazunk.



1. reakcióvázlat

