



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 394 193 B**

(12)

PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2002/89

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 213/80**
//A61K 31/44

(22) Anmeldetag: 14. 1.1986

(42) Beginn der Patentedauer: 15. 8.1991

(45) Ausgabetag: 10. 2.1992

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 72/86

(30) Priorität:

23. 1.1985 JP 9191/85 beansprucht.
18. 2.1985 JP 28397/85 beansprucht.
7. 3.1985 JP 43644/85 beansprucht.
3. 4.1985 JP 69061/85 beansprucht.
8. 5.1985 JP 97065/85 beansprucht.
14. 6.1985 JP 129323/85 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.
TOKYO (JP).

(56) Entgegenhaltungen:

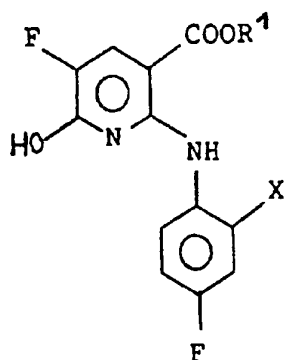
US-PS3415834

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN 5FLUORNICOTINSÄUREN ODER VON DEREN DERIVATEN UND SALZEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur industriellen Herstellung von neuen 5-Fluornicotinsäuren oder von in der Carboxylgruppe reaktiven Derivaten hiervon und von deren Salzen, die als Zwischenprodukte für die Herstellung eines antibakteriellen Mittels brauchbar sind.

AT 394 193 B

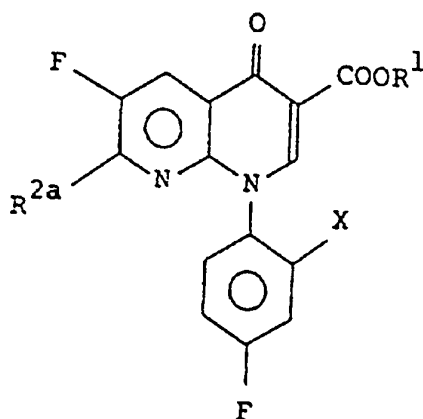
Vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von neuen 5-Fluornicotinsäurederivaten der Formel (I) oder von deren Salzen:



(I),

worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine an sich bekannte Carboxylschutzgruppe ist und X für ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom steht.

Gegenstand der Erfindung ist die Schaffung eines Verfahrens zur industriellen und leichten Herstellung von neuen 5-Fluornicotinsäurederivaten der Formel (I) oder von Salzen hiervon, welche als Zwischenprodukte eines 1-substituierten Aryl-1,4-dihydro-4-oxonaphthyridinderivates der Formel (IV-1) oder eines Salzes hiervon brauchbar sind:

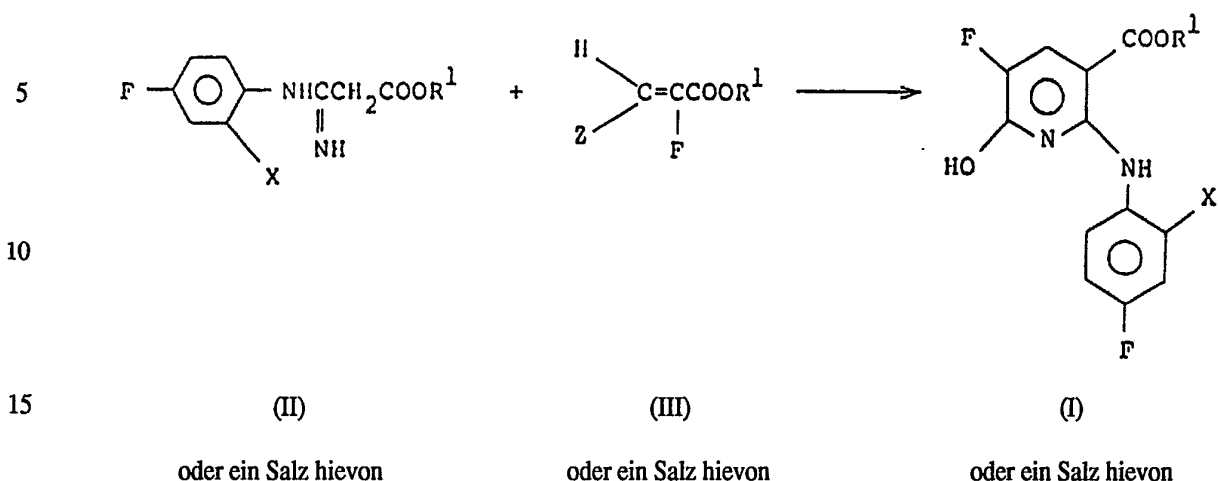


(IV-1),

worin R^{2a} eine 3-Amino-1-pyrrolidinylgruppe, in welcher die Aminogruppe geschützt sein kann, oder eine 1-Piperazinylgruppe, in welcher die Iminogruppe geschützt sein kann, darstellt und R^1 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

Im Programm und in den Zusammenfassungen der 24. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (I.C.A.A.C.), Seiten 102 bis 104 und in der Japanischen Patentanmeldung Kokai (ausgelegt) Nr. 228.479/85, wird ausgesagt, daß 1-substituierte Aryl-1,4-dihydro-4-oxonaphthyridinderivate der Formel (IV-1) und Salze hiervon eine starke antibakterielle Wirksamkeit gegen gram-positive Bakterien und gram-negative Bakterien besitzen, und daß bei ihrer oralen oder parenteralen Verabreichung ein hoher Blutwert erzielt wird und sie ausgezeichnete Eigenschaften, wie hohe Sicherheit u. dgl., aufweisen.

Die Erfindung bezieht sich auf das folgende Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder deren Salze, die als Zwischenprodukte für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (IV-1) brauchbar sind:



20 In den obigen allgemeinen Formeln (I), (II) und (III) bedeutet Z eine entfernbare Gruppe, die ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Acyloxy-, Alkansulfonyloxy-, Arensulfonyloxy-, Dialkoxyphosphinyloxy- oder Diaryloxyphosphinyloxygruppe sein kann; R¹ und X haben die oben angegebenen Bedeutungen.

Die Erfindung wird nachstehend im Detail erläutert.

25 Die Carboxylschutzgruppen für R¹ sind die, welche üblicherweise auf diesem Gebiet verwendet werden, wie beispielsweise die in der japanischen Patentanmeldung Kokai (offengelegt) Nr. 80.665/84 erwähnten Carboxylschutzgruppen, wie Alkyl, Benzyl, Pivaloyloxymethyl, Trimethylsilyl u. dgl.

Die Halogenatome für Z umfassen beispielsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod.

30 Die gegebenenfalls substituierte Acyloxygruppe für Z umfaßt beispielsweise Acetyloxy, Benzoyloxy u. dgl. Die Alkansulfonyloxygruppe für Z umfaßt beispielsweise C₁₋₅Alkansulfonyloxygruppen, wie Methansulfonyloxy, Äthansulfonyloxy u. dgl. Die Arensulfonyloxygruppe für Z umfaßt beispielsweise Benzolsulfonyloxy, Naphthalinsulfonyloxy u. dgl. Die Dialkoxyphosphinyloxygruppe für Z umfaßt beispielsweise Di-C₁₋₅alkoxyphosphinyloxygruppen, wie Dimethoxyphosphinyloxy, Diäthoxyphosphinyloxy, Dipropoxyphosphinyloxy, Dibutoxyphosphinyloxy u. dgl. Die Diaryloxyphosphinyloxygruppe für Z umfaßt beispielsweise Diphenoxyphosphinyloxy u. dgl.

35 Die vorgenannten Alkansulfonyloxy-, Arensulfonyloxy-, Dialkoxyphosphinyloxy- und Diaryloxyphosphinyloxygruppen für Z können durch wenigstens einen Substituenten substituiert sein, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogenatomen, wie Fluor, Chlor, Brom, Jod u. dgl.; Nitrogruppe; niedrig Alkylgruppen, wie Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl u. dgl.; niedrige Alkoxygruppen, wie Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec.-Butoxy, tert.-Butoxy u. dgl.; usw.

40 Die Verbindung der Formel (I) oder ein Salz hievon kann erzeugt werden, indem man eine Verbindung der Formel (II) oder ein Salz hievon, hergestellt nach der in der GB-PS Nr. 1,409.987 beschriebenen Methode, mit einer Verbindung der Formel (III) oder einem Salz hievon, hergestellt auf der Basis der in Bull. Soc. Chim. Fr., Seiten 1.165 - 1.169 (1975), J. Chem. Soc. (C) Seiten 2206-2207 (1967) und Programm und Zusammenfassungen der 105. Zusammenkunft der Japanischen Pharmazeutischen Gesellschaft, Seite 523 (1985) beschriebenen Methode, umsetzt.

45 Als Lösungsmittel kann in dieser Reaktion jedes gegenüber der Reaktion inerte Lösungsmittel eingesetzt werden, wie beispielsweise Wasser; Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Isopropylalkohol, Butylalkohol, Äthylenglycol, Methyl-Cellosolve u. dgl.; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, u. dgl.; halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dichloräthan u. dgl.; Äther, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Anisol, Diäthylenglykol, Dimethyläther, Dimethyl-Cellosolve u. dgl.; Nitrile, wie Acetonitril u. dgl.; Ketone, wie Aceton, Methyläthylketon u. dgl.; Ester, wie Methylacetat, Äthylacetat u. dgl.; Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid u. dgl.; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid u. dgl.; usw. Diese Lösungsmittel können im Gemisch zu zweit oder zu mehreren verwendet werden.

50 Das Kondensationsmittel umfaßt beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kalium-tert.-butoxid, Natriumhydrid, Natriummethoxid, Natriumäthoxid, Kaliummethoxid, Kaliumäthoxid, u. dgl.

Bei dieser Reaktion ist die angewendete Menge an Verbindung der Formel (III) oder eines Salzes hievon nicht

kritisch, obgleich sie wenigstens äquimolar ist und vorzugsweise 1,0 bis 3,0 Mole pro Mol an Verbindung der Formel (II) beträgt. Auch diese Reaktion kann in üblicher Weise bei 0 bis 150 °C, vorzugsweise bei 15 bis 100 °C während 5 min bis 30 h durchgeführt werden.

Die Erfindung wird nachstehend unter Bezugnahme auf Beispiele, ohne auf diese beschränkt zu sein, näher erläutert. Die in den Beispielen verwendeten Symbole haben folgende Bedeutung:

Me: Methylgruppe, Et: Äthylgruppe

Beispiel 1

(1) in 300 ml Äthylacetat wurden 50 g Äthyl- β -imino- β -phenoxypropionat-Hydrochlorid und 27,8 g 2,4-Difluoranilin suspendiert und die resultierende Suspension wurde 2 Stunden lang unter Rückfluß umgesetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt und mit zwei 200 ml-Anteilen Äthylacetat gewaschen, wobei 47 g (Ausbeute 82,2 %) Äthyl-N-(2,4-difluorphenyl)amidinoacetat-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 196-197 °C erhalten wurden.

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

NMR (DMSO- d_6) δ Werte:

1,26 (3H, t, $J = 7$ Hz), 4,07 (2H, s), 4,19 (2H, q, $J = 7$ Hz), 7,02-7,78 (3H, m), 9,11 (1H, bs), 10,26 (1H, bs), 12,28 (1H, bs)

In der gleichen Weise wie oben wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

- Methyl-N-(2,4-difluorphenyl)amidinoacetat-Hydrochlorid

Schmelzpunkt: 192-193 °C

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

NMR (DMSO- d_6) δ Werte:

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)

- Methyl-N-(4-fluorphenyl)amidinoacetat-Hydrochlorid

Schmelzpunkt: 134-135 °C

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

NMR (DMSO- d_6) δ Werte:

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) In einem Gemisch von 92 ml Wasser und 92 ml Methylenchlorid wurden 23,0 g Methyl-N-(2,4-difluorphenyl)amidinoacetat-Hydrochlorid gelöst und der pH-Wert der Lösung wurde mit 2 N wässriger Natriumhydroxidlösung auf 13 eingestellt. Hierauf wurde die organische Schicht abgetrennt, nacheinander mit 50 ml Wasser und 50 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Diese Lösung wurde mit 27,1 g des Natriumsalzes von Äthyl- α -formyl- α -fluoracetat bei Raumtemperatur versetzt und das resultierende Gemisch wurde 4 Stunden lang unter Rückfluß umgesetzt, wonach das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der so erhaltene Rückstand wurde mit 92 ml Wasser und 46 ml Äthylacetat versetzt und die ausgefallenen Kristalle durch Filtration aufgenommen. Die auf diese Weise erhaltenen Kristalle wurden in 184 ml Wasser suspendiert und der pH-Wert der Suspension mit 6 N Salzsäure auf 1,0 eingestellt. Das so erhaltene kristalline Material wurde mit 46 ml Wasser und 46 ml Isopropylalkohol versetzt, wonach die Kristalle durch Filtration aufgenommen wurden. Es wurden auf diese Weise 15,0 g (Ausbeute 57,9 %) Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat mit einem Schmelzpunkt von 222-223 °C erhalten.

Schmelzpunkt: 222-223 °C (umkristallisiert aus Äthylacetat)

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

NMR (TFA-d₁) δ Werte:

4,06 (3H, s), 6,71-7,65 (3H, m), 8,12 (1H, d, J = 11 Hz)

In derselben wie oben beschriebenen Weise wurden folgende Verbindungen erhalten:

- Äthyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat

Schmelzpunkt: 177-178 °C (umkristallisiert aus Äthylacetat)

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1700

NMR (TFA-d₁) δ Werte:

1,52 (3H, t, J = 7 Hz), 4,50 (2H, q, J = 7 Hz), 6,80-7,65 (3H, m), 8,15 (1H, d, J = 11 Hz)

- Methyl-5-fluor-2-(4-fluorphenylamino)-6-hydroxynicotinat

Schmelzpunkt: 227-228 °C (umkristallisiert aus Äthylacetat)

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1690

NMR (TFA-d₁) δ Werte: 4,05 (3H, s), 6,89-7,53 (4H, m), 8,11 (1H, d, J = 11 Hz)

(3) In einem Gemisch von 5 ml Wasser und 5 ml Methylenchlorid wurden 500 mg Methyl-N-(2,4-difluorphenyl)amidinoacetat-Hydrochlorid gelöst und der pH-Wert der resultierenden Lösung mit 2 N wässriger Natriumhydroxidlösung auf 13,0 eingestellt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und nacheinander mit 3 ml Wasser und 3 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und sodann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Diese Lösung wurde mit 820 mg Äthyl-3-(4-methylbenzolsulfonyloxy)-2-fluoracrylat versetzt, wonach 120 mg Natriummethoxid (Reinheit: 92,3 %) und 5 ml Methanol bei Raumtemperatur hinzugefügt wurden. Hierauf wurde das resultierende Gemisch 24 Stunden lang bei derselben Temperatur umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde sodann unter vermindertem Druck entfernt und der auf diese Weise erhaltene Rückstand mit 10 ml Wasser und 2 ml Äthylacetat versetzt. Der pH-Wert der resultierenden Lösung wurde mit 6 N Salzsäure auf 1,0 eingestellt und die dabei ausfallenden Kristalle durch Filtration aufgenommen und nacheinander mit 2 ml Wasser und 2 ml Isopropylalkohol gewaschen, wobei 370 mg (Ausbeute 65,7 %) Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat erhalten wurden. Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindung waren identisch mit der unter (2) erhaltenen Verbindung.

(4) Die unter (3) beschriebene Arbeitsweise wurde wiederholt, mit der Ausnahme, daß anstelle des Äthyl-3-(4-methylbenzolsulfonyloxy)-2-fluoracrylats eines der in der Tabelle 2 angegebenen 3-substituierten-2-Fluoracrylate eingesetzt wurde, wobei die in Tabelle 1 angegebenen Ergebnisse erhalten wurden.

Tabelle 1

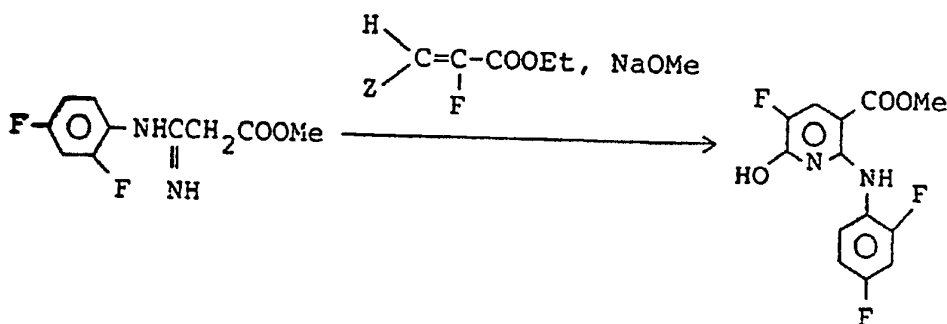
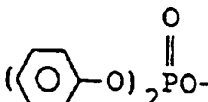
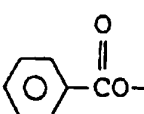


Tabelle 1 (Fortsetzung)

Verbindung Z	Ausbeute (%)
MeSO ₃ ⁻	41.7
	50.7
	44.4

Die physikalischen Eigenschaften der jeweils erhaltenen Verbindungen sind identisch zu denen der Verbindungen, die unter (2) erhalten wurden.

Beispiel 2

In 30 ml Methanol wurden 3,00 g Methyl-2-(2,4-difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinat suspendiert und bei Raumtemperatur mit 16,1 ml 2 N wässrige Natriumhydroxidlösung versetzt, wonach das resultierende Gemisch 4 Stunden lang unter Rückfluß umgesetzt wurde. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch zu einem Gemisch von 60 ml Äthylacetat und 60 ml Wasser hinzugefügt und die wässrige Schicht abgetrennt. Die wässrige Schicht wurde auf einen pH-Wert auf 1,0 mit 6 N Salzsäure eingestellt und die ausgefallenen Kristalle durch Filtration aufgenommen, nacheinander mit 15 ml Wasser und 15 ml Isopropylalkohol gewaschen. Es wurden 2,68 g (Ausbeute 93,7 %) 2-(2,4-Difluorphenylamino)-5-fluor-6-hydroxynicotinsäure mit einem Schmelzpunkt von 213-216 °C erhalten.

Schmelzpunkt: 215-216 °C (umkristallisiert aus Acetonäthanol (1:1 (Volumen)))

IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1700

NMR (DMSO-d₆) δ Werte:

6,65-7,58 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 11 Hz), 8,12-8,68 (1H, m), 10,49 (1H, bs)

In derselben wie oben beschriebenen Weise wurde 5-Fluor-2-(4-fluorphenylamino)-6-hydroxynicotinsäure erhalten.

Schmelzpunkt: 216-217 °C (umkristallisiert aus Acetonmethanol (1:1 (Volumen)))

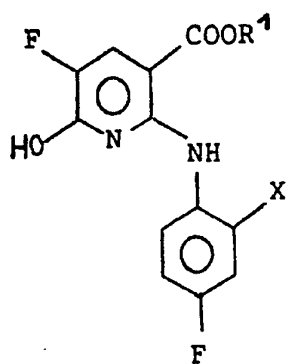
IR (KBr) cm⁻¹: ν_{C=O} 1685 (sh)

NMR (DMSO-d₆) δ Werte:

6,84-7,94 (5H, m), 10,33 (1H, bs)

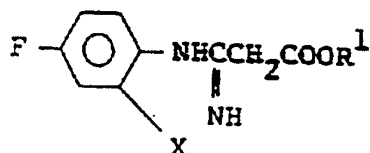
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen 5-Fluornicotinsäuren der Formel



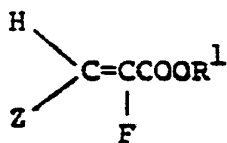
(I),

worin R^1 ein Wasserstoffatom oder eine an sich bekannte Carboxylschutzgruppe ist und X ein Wasserstoffatom oder ein Fluoratom darstellt, oder von in der Carboxylgruppe reaktiven Derivaten oder Salzen hievon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel



(II),

worin R^1 und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, **mit** einer Verbindung der Formel



(III),

worin Z eine für die Reaktionsbedingungen geeignete, ~~abspaltbare Gruppe~~ **abspaltbare Gruppe** ist und R^1 die oben angegebene Bedeutung hat, oder einem Salz hievon umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel (III) einsetzt, worin Z ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Acyloxy-, Alkansulfonyloxy-, Arensulfonyloxy-, Dialkoxyposphinyloxy- oder Diaryloxyphosphinyloxygruppe darstellt.

5

3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel (III) einsetzt, worin Z eine Hydroxylgruppe darstellt.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung bei einer Temperatur von 0 bis 150 °C durchgeführt wird.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55