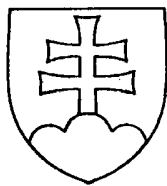


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

- (22) Dátum podania: 06.06.94
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 07/812 183
(32) Dátum priority: 20.12.91
(33) Krajina priority: US
(43) Dátum zverejnenia: 08.02.95
(86) Číslo PCT: PCT/US92/10696, 16.12.92

(21) Číslo dokumentu:

687-94

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 213/80,
C 07 C 233/88,
211/47

(71) Prihlasovateľ: Schering Corporation, Kenilworth, NJ, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Doran Henry, J., Wicklow, IE; Coveney Donald J., Dublin, IE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Spôsob prípravy flunixínu a jeho medziproduktov**

(57) Anotácia:

Je opísaný spôsob prípravy 2-metyl-3-trifluórmetylanilínu (MTA), ktorý je cenným medziproduktom pri syntéze flunixínu, 2-[[2-metyl-3-(tri-fluórmetyl)]fenylamino]-3-pyridínkarboxylovej kyseliny.

Spôsob prípravy flunixínu a jeho medziproduktov

Oblasť techniky

Predkladaný vynález opisuje spôsob prípravy flunixínu a jeho medziproduktov.

Doterajší stav techniky

Flunixín, známy tiež ako 2-[[2-metyl-3-(trifluórmetyl)]fe-nyl]amino]-3-pyridínkarboxylová kyselina, je účinné analgetikum, najmä vhodné pre parenterálnu administráciu. 2-metyl-3-trifluórmetylanilín (MTA) je cenný medziprodukt pre prípravu flunixínu, ktorý je však obtiažne pripraviteľný vzhľadom k unikátnemu umiestneniu troch rôznych substituentov v polohách 1-, 2- a 3- benzénového jadra. Heinz W. Gschwend a Walton Fuhrer, J. Org. Chem. 44, 1133-1136 (1979), opisujú špecifické orto substitúcie N-pivaloylanilínov cez dilítne species s n-butyllítium. J. M. Muchowski a M. Venuti, J. Org. Chem. 45, 4798-4801, opisujú orto funkcionalizáciu N-t-butoxykarbonylderivátov t-butyllítium a predpokladajú, že táto skupina je ľahšie odstraniteľná ako N-pivaloylová skupina. UK Patent Application 2194533 opisuje prípravu 2-amino-6-trifluórmetyltoluénu (t.j. 2-metyl-3-trifluórmetylanilínu) z dichlórtrifluórmetyltoluénu. Je žiaduce navrhnúť spôsob prípravy flunixínu a jeho medziproduktu, MTA, s tak malým alebo ešte menším počtom krokov ako v predtým spomenutých spôsoboch. Je taktiež žiaduce pripraviť nové medziprodukty, ktoré dovoľujú ľahkú a výhodnú metyláciu do polohy orto k dusíku s tvorbou malého alebo žiadneho množstva nežiaducich vedľajších produktov.

Podstata vynálezu

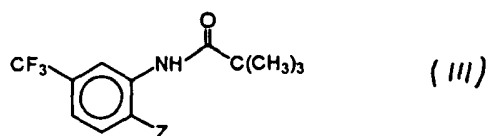
Medziprodukty opísané v predkladanom vynáleze sa dajú použiť pre prípravu flunixínu a jeho farmaceuticky prijateľných solí. Predkladaný vynález je výhodný pre prípravu flunixínu a jeho medziproduktu MTA s tak malým počtom krokov, ako v predtým uvedených spôsoboch. Predkladaný vynález je výhodný taktiež z dôvodu opísania nových medziproduktov pre prípravu MTA, ktoré umožňujú jeho ľahkú a výhodnú prípravu. Spôsob

prípravy flunixínu a jeho medziproduktov a rôzne postupy a ich realizácia sú ilustrované viz. ďalej.

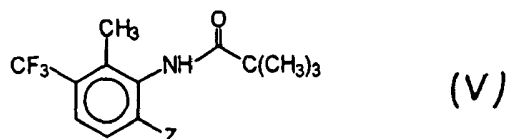
Zhrnutie obsahu vynálezu

Spôsob prípravy flunixínu a jeho farmaceuticky prijateľných solí zahrňuje:

a) metyláciu látky so všeobecným vzorcom III:

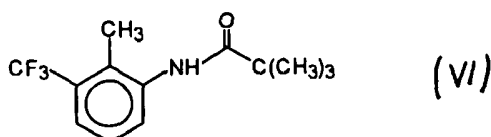


kde Z je vodík alebo blokujúci halogénatóm za vzniku látky so všeobecným vzorcom V:



kde Z je viz. vyššie;

b) podľa prvého alternatívneho postupu pre látky so všeobecným vzorcom V, kde Z je blokujúci halogénatóm, je látka so všeobecným vzorcom V vystavená pôsobeniu redukčného agens za vzniku látky so všeobecným vzorcom VI:



a látka so všeobecným vzorcom VI je hydrolyzovaná kyselinou za vzniku 2-metyl-3-trifluórmetylanilínu (MTA); alebo

podľa druhého alternatívneho postupu pre látky so všeobecným vzorcom V, kde Z je blokujúci halogénatóm, je látka so všeobecným vzorcom V hydrolyzovaná kyselinou za vzniku látky so všeobecným vzorcom VII:



kde Z₁ je blokujúci halogénatóm;

a vystavenie látky VII pôsobeniu redukčného agens za vzniku MTA alebo;

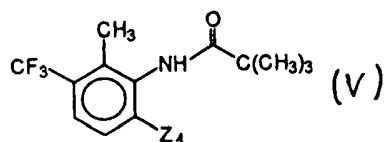
podľa tretieho alternatívneho postupu pre látky so všeobecným vzorcom V, kde Z je H, spočíva v separácii látky VI z reakčnej zmesi a jej kyslej hydrolýze za vzniku MTA;

podľa štvrtého alternatívneho postupu pre látky so všeobecným vzorcom V, kde Z je H, spočíva v hydrolýze reakčnej zmesi kyselinou a následnej separácii MTA;

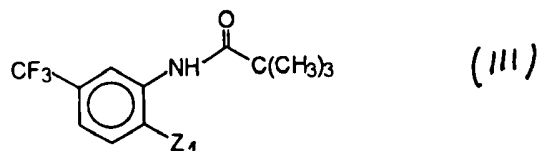
c) prevedenie 2-metyl-3-trifluórmetylanilínu (MTA) získaného ktorýmkoľvek z alternatívnych postupov viz. vyššie v kroku b) na 2-[[2-metyl-3-(trifluórmetyl)fenyl]-amino]-3-pyridínkarboxylovú kyselinu (flunixín) alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ.

Výhodne je flunixín pripravovaný prvým alebo druhým alternatívnym postupom (resp. spôsobami A a B), výhodnejšie prvým alternatívnym postupom. Taktiež výhodný spôsob spočíva v použití látky III, kde Z = halogénatóm, v jej metylácii pri použití butyllítia a dimetylsulfátu.

Iný postup podľa predkladaného vynálezu je zameraný na spôsob prípravy látky so všeobecným vzorcom V:



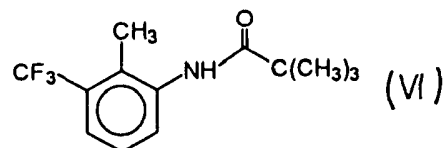
kde Z₁ je blokujúci halogénatóm, zahrňujúci metyláciu látky so všeobecným vzorcom III:



kde Z₁ je definované viz. vyššie alkyl- alebo aryllitným reagens a metylujúcim elektrofilom za vzniku látky V. Z₁ je výhodne chlór, alkylitné reagens je butyllítium a metylujúci elektrofil je dimetylsulfát.

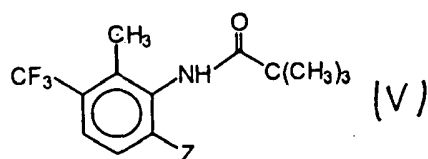
Podľa ďalšieho postupu je predkladaný vynález zameraný na spôsob prípravy 2-metyl-3-trifluórmetylanilínu (MTA) zahrňujúci

hydrolýzu látky so všeobecným vzorcom VI :



bromovodíkom za vzniku MTA.

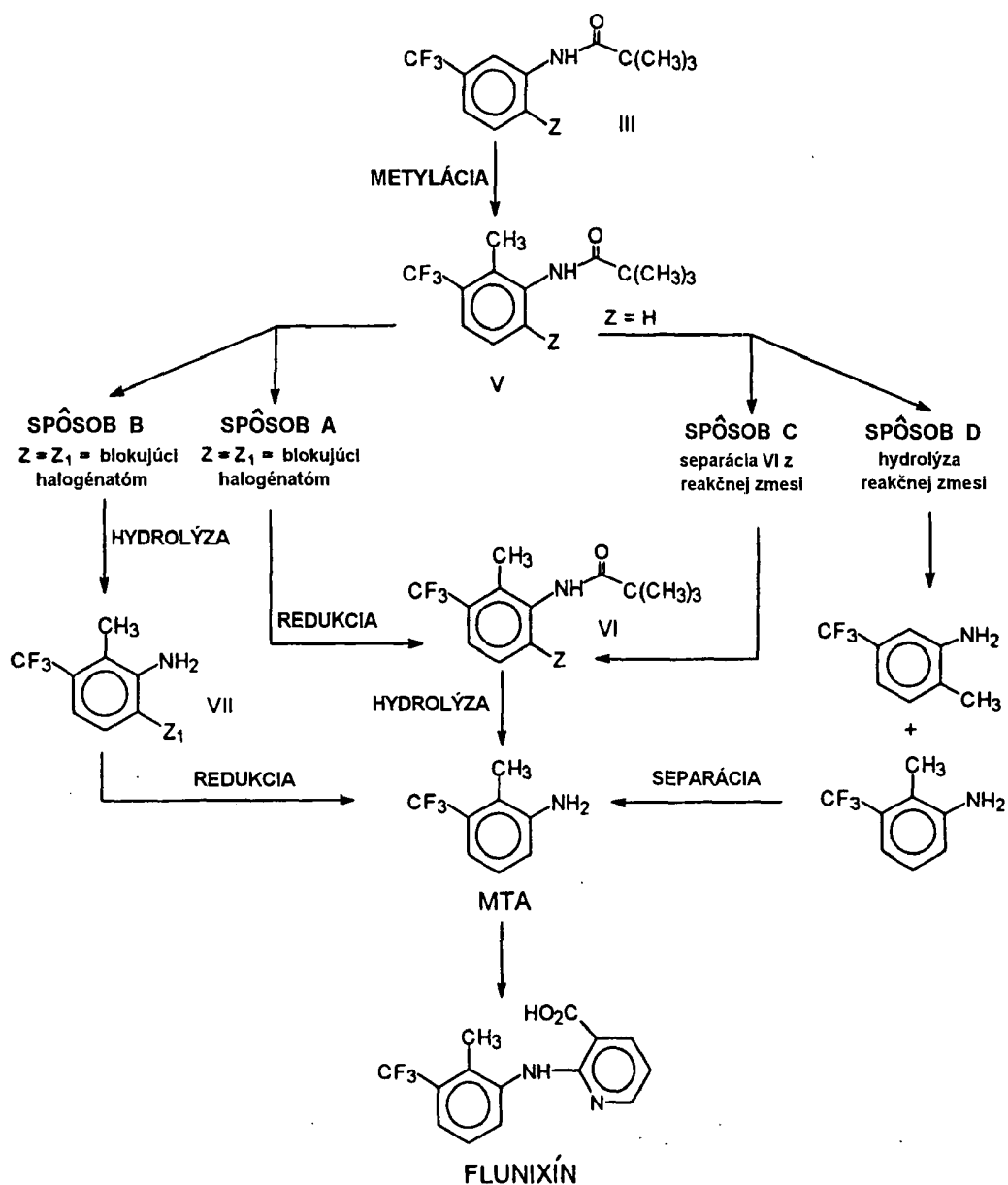
Podľa ďalšieho postupu je predkladaný vynález zameraný na prípravu nových medziproduktov so všeobecným vzorcom V:



kde Z je vodík alebo blokujúci halogénatóm. Z je výhodne chlór. Medziprodukty spomenuté viz. vyššie sa dajú použiť na prípravu flunixínu a jeho farmaceuticky prijateľných solí. Predkladaný vynález je výhodný pre prípravu flunixínu a jeho medziproduktu MTA s tak malým počtom krokov, ako v predtým uvedených spôsoboch. Predkladaný vynález je výhodný taktiež z dôvodu opísania nových medziproduktov pre prípravu MTA, ktoré umožňujú jeho ľahkú a výhodnú prípravu.

Tento spôsob a rôzne postupy a ich prevedenie sú ilustrované viz. ďalej.

Spôsoby A, B, C a D



Priemyselná využiteľnosť

Predkladaný vynález opisuje spôsob prípravy flunixínu a jeho medziproduktov, ktoré sa dajú požiť na prípravu analgetík pre parenterálnu administráciu.

Detailný popis jednotlivých realizácií

Termín "alkyllítium" označuje lítne reagens s jedným až desiatimi atómami uhlíka v alkylovom substituentе, ako je metyl, etyl, propyl, butyl, hexyl atď.. Ako alkyllítium je výhodne použité butyllítium ako je *n*-butyl, *t*-butyl alebo *sec*-butyl.

Termín "aryllítium" označuje lítne reagens obsahujúce benzénové jadro ako je fenyl.

Termín "halo" označuje chlór, bróm, iód alebo fluór.

Termín "metylujúci elektrofil" označuje reagencie so všeobecným vzorcom $\text{CH}_3\text{-X}$, kde X je akýkoľvek vhodný odstupujúci anión ako je $\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$ (dimetylsulfát), CH_3SO_3^- , $\text{CCl}_3\text{SO}_3^-$, CF_3SO_3^- , $\text{CH}_3\text{-fenyl-SO}_3^-$, fenyl-SO_3^- , I^- (metyljodid), Br^- (metylbromid), Cl^- atď..

Termín "blokujúci halogénatóm" označuje ktorýkoľvek $\text{Z} = \text{Z}_1$ na benzénovom jadre, ktorý zabraňuje metylácii v tejto polohe na jadre, ale môže byť nahradený vodíkom za podmienok redukcie. Takýmto blokujúcim halogénatómom môže byť chlór, bróm, jód alebo fluór.

Podľa spôsobov A, B, C a D môže byť pivaloylanilid so všeobecným vzorcom V pripravený metyláciou pivaloylanilidu so všeobecným vzorcom III vystavením látky III pôsobeniu alkyl- alebo aryllítia a metylujúceho elektrofilu v rozpúšťadle za podmienok vhodných pre vznik pivaloylanilidu so všeobecným vzorcom V. Alkyl- alebo aryllítne reagens môže byť použité v množstve od nadbytku do dvoch molov alkyl- alebo aryllítneho reagens na mol látky III, výhodne od 3 do 2 molov alkyl- alebo aryllítneho reagens, ešte výhodnejšie od 2,2 do 2,1 molu alkyl- alebo aryllítneho reagens. Metylujúci elektrofil môže byť použitý v množstve od nadbytku do ekvimolárneho množstva na mol látky III, výhodne od 2 do ekvimolárneho množstva metylujúceho elektrofilu, výhodnejšie od 1,0 do 1,1 molu metylujúceho elektrofilu. Reaktanty je možné zmiešať pri teplotách od -25 do 0 °C, výhodnejšie od -25 do -15 °C.

Podľa spôsobu A je možné látku VI 2-metyl-3-trifluórmetylpivaloylanilid pripraviť zmiešaním pivaloylanilidu V, kde $\text{Z} = \text{Z}_1$ je blokujúci halogénatóm, s redukčným agens za podmienok katalytickej hydrogenácie, alebo

redukciou pri použití soli kyseliny mravčej a katalyzátora. Pri nahradení blokujúceho halogénatému vodíkom sa dá katalytická hydrogenácia uskutočniť hydrogenáčnym katalyzátorom ako je paládium na aktívnom uhlí v C_1 až C_8 alkohole ako je metanol. Hydrogenácia je výhodne realizovaná pri teplote 35 „C a pri tlakoch vyšších ako 1 atmosféra, výhodne pri tlaku 50 lbs. Ako vychytávač vznikajúcej halogénovodíkovej kyseliny (t.j. HBr, HCl, HF alebo HI) z nahradeného blokujúceho halogénatému je použitý octan sodný. Vychytávač je možné použiť v množstvách od nadbytku do ekvimolárneho množstva na mol blokujúceho halogénatému, výhodne 1,2 molu vychytávača. Podľa alternatívneho postupu sa dá látka VI pripraviť redukciou pivaloylanilidu V v alkohole za prítomnosti soli kyseliny mravčej viz. Journal of Organic Chemistry 42, 3491 (1977). Vhodné soli sú amónne, trietylamónna alebo sodná soľ kyseliny mravčej. Z látky VI je možné 2-metyl-3-trifluórmetylanilín (MTA) pripraviť hydrolýzou látky VI kyselinou vhodnou pro podporenie hydrolýzy pivaloylovej skupiny (t.j. $-NHCOC(CH_3)_3$ na aminoskupinu (t.j. $-NH_2$). Vhodné kyseliny zahrňujú minerálne kyseliny ako sú kyseliny sírová, fluorovodíková, chlorovodíková, fosforečná, jodovodíková a bromovodíková, výhodne kyselina bromovodíková (bromovodík alebo HBr). Kyselina môže byť použitá v množstvách od nadbytku do ekvimolárneho množstva na mol látky VI, výhodne od 20 do 4 molov kyseliny, výhodnejšie od 4 do 7 molov kyseliny na mol látky VI. Spojenie reaktantov môže byť uskutočnené pri teplotách od 70 „C do bodu varu reakčnej zmesi, výhodne od 90 do 150 „C, výhodnejšie od 110 do 120 „C.

Podľa spôsobu B je možné látku VII, kde $Z = Z_1$ je blokujúci halogénatém, pripraviť hydrolýzou látky V koncentrovanou kyselinou. Takáto koncentrovaná kyselina môže zahrňovať silné organické kyseliny, ako sú alkyl alebo arylsulfónové kyseliny vrátane metánsulfónovej a paratoluénsulfónovej kyseliny. Ďalšie koncentrované kyseliny môžu zahrňovať silné anorganické kyseliny, ako sú kyselina chlorovodíková, sírová alebo fosforečná. Látku VII je možné redukovať na MTA za podmienok redukcie, ako je opísané v spôsobe A.

Podľa spôsobu B sa dá látka VI, kde Z je vodík, separovať z reakčnej zmesi, ktorá obsahuje taktiež 2-metyl-5-trifluórmetylpivaloylanilid ako nežiaduci izomér pri použití separačných procedúr ako je rekryštalizácia z toluénu, etylacetátu alebo acetónu. Látku VI je možné hydrolyzovať na MTA použitím procedúr viz. spôsob A.

Podľa spôsobu D sa dá reakčná zmes obsahujúca látku V a taktiež 2-metyl-5-trifluórmetylpivaloylanilid ako nežiaduci izomér hydrolyzovať kyselinou ako je to opísané viz. spôsob A. MTA je možné z reakčnej zmesi regenerovať procedúrami ako je frakčná destilácia.

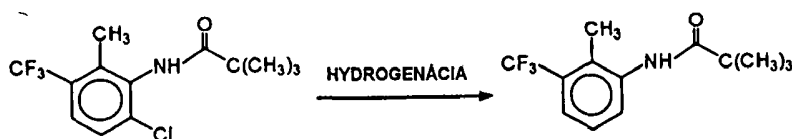
MTA pripravený spôsobami A, B, C a D sa dá použiť na prípravu flunixínu známymi spôsobami, ktoré sú opísané napr. v U.S. patentoch 3,337,570; 3,839,344 a 3,891,761. Obecne je 2-[[2-metyl-3-(trifluórmetyl)fenyl]-amino]-3-pyridínkarboxylová kyselina (flunixín) pripravovaná zmiešaním MTA a 2-chlórnikotínovej kyseliny v prítomnosti kyslého katalyzátora ako je kyselina p-toluénsulfónová s následnou acidifikáciou vodného roztoku. Megluminovú soľ flunixínu je možné pripraviť zmiešaním flunixínu s N-metyl-D-glukamínom vo vhodnom rozpúšťadle ako je izopropanol a izoláciou precipitovaného produktu.

Príklad 1. Príprava MTA a megluminovej soli flunixínu spôsobom A.

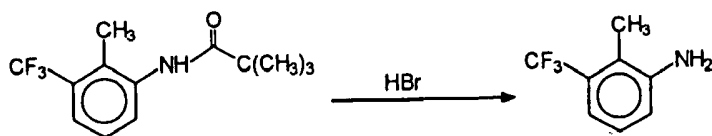


1) Roztok 70 g 2-chlór-5-trifluórmetylpivaloylanilidu v 210 ml tetrahydrofuránu je ochladený na teplotu -25 „C pod dusíkovou atmosférou, a potom je pomaly pri teplote -25 „C pridané 345 ml 1,6 M roztoku butyllítia (2,2 ekvivalentu) v hexáne. Po pridaní butyllítia sa teplota zmesi nechá vystúpiť na -15 „C; reakčná zmes je udržiavaná pri tejto teplote 2 hodiny a potom ochladená na -25 „C a do zmesi je pridané 34,7 g (1,1 ekvivalentu) dimetylsulfátu pri teplote -20 „C, zmes sa mieša

v priebehu 10 minút, a potom sa pridá 140 ml vody. Zmes sa zahrieva na 50 „C a vrstvy sa separujú. Organická vrstva sa premyje trikrát 35 ml vody pri 50 „C a odparí sa. Tuhý zvyšok je kryštalizovaný z toluénu, 50,4 g (69% výťažok) 6-chlór-2-metyl-3-trifluórmetylpivaloylanilidu sa získa v podobe ihlíc s teplotou topenia 160,5 až 161 „C.



2) 1,6 g paládia (5% na aktívnom uhlí) sa pridá do roztoku 32,0 g 6-chlór-2-metyl-3-trifluórmetylpivaloylanilidu a 10,7 g (1,2 ekvivalentu) octanu sodného v 130 ml metanolu. Zmes je hydrogenovaná pri 50 p.s.i. (35 155 kg/m²) pri teplote 35 „C počas 3 hodín. Katalyzátor je odstraný filtráciou a filtrát sa odparí. Odparok je rozpustený v 100 ml toluénu a 50 ml 2 M vodného NaOH za zahrievania. Vrstvy sa separujú a toluénová vrstva je dvakrát premytá 20 ml vody a odparená. Odparok je rekryštalizovaný z toluénu, 27 g (95% výťažok) 2-metyl-3-trifluórmetylpivaloylanilidu sa získa v podobe ihlíc s teplotou topenia 123,5 až 125 „C.

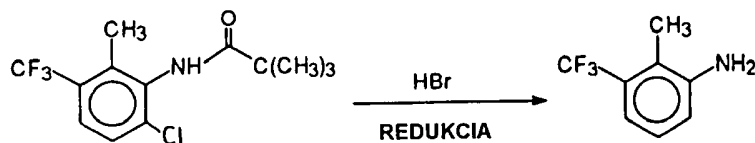


3) 10 g 2-metyl-3-trifluórmetylpivaloylanilidu sa hydrolyzuje za refluxu v 40 ml 48% koncentrovanej HBr počas 3 hodín. Zmes je ochladená na 20 „C a vliata do 40 g zmesi vody a ľadu. pH zmesi je adjustované na hodnotu 9 koncentrovaným NaOH a zmes je dvakrát extrahovaná 30 ml dichlórmetánu, extrakty sú sušené K₂CO₃ a odparené za vzniku 6,5 g (96%) 2-metyl-3-trifluórmetylanilinu (MTA) v podobe oleja, ktorý tuhne počas statia.

4) Zmes 368 g (2,1 molu) 2-metyl-3-trifluórmetylanilinu, 158,0 g (1,0 molu) kyseliny 2-chlórnikotínovej a 15,0 g monohydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej (kyslý katalyzátor) v 400 ml vody je zahrievané na teplotu 100 „C počas 24 hodín. Potom je pridaný roztok 145 g hydroxidu draselného v 225 ml vody a pH roztoku je udržiavané na hodnote 11. Roztok je zriedený na objem 1,2 l vodou a ochladený na 50 „C, pH je adjustované na hodnotu 11 a zmes je odfarbovaná pôsobením 7 g aktívneho uhlia a 15 g pomocného filtračného materiálu a vyčerená filtráciou. Filtrát je zriedený 750 ml vody a pH je upravené na 5,0 koncentrovanou kyselinou sírovou. Pretrepaním suspenzie počas 10 minút a filtráciou sa získa 83% výťažok surovej precipitovanej 2-[[2-metyl-3-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-3-pyridinkarboxylovej kyseliny (flunixínu). Látku je možné ďalej purifikovať kryštalizáciou z metanolu a premytím vodou.

5) Megluminová soľ flunixínu.
296 g, 1 mol 2-[[2-metyl-3-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-3-pyridínkarboxylovej kyseliny a 201,0 g, 1,03 mol, N-metyl-D-glukamínu je rozpustené v dvoch litroch refluxujúceho izopropanolu. Zahrievanie sa odstraní a pridá sa 30 g aktívneho uhlia a 15 g pomocného filtračného materiálu a zmes sa zahrieva pri refluxe počas 15 minút. Po vyčerení filtráciou je filtrát promiešavaný najskôr pri teplote 45 „C, pokiaľ sa nevytvára precipitát, a znovu premiešavaný pri teplote 15 „C počas 1 hodiny. Precipitát sa odfiltruje, premyje studeným izopropanolom a suší pri teplote 70 „C. Získa sa 95% výťažok megluminovej soli flunixínu.

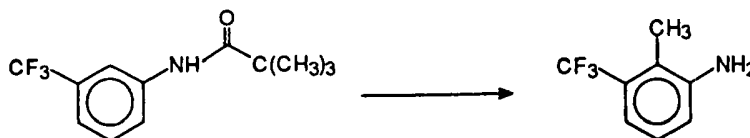
Príklad 2. Príprava MTA spôsobom B.



150 g 6-chlór-2-metyl-3-trifluórmetylpivaloylanilidu sa hydrolyzuje refluxovaním v 700 ml 48% koncentrovanej HBr počas 7 hodín. pH je upravené na hodnotu 9 koncentrovaným NaOH

a organická vrstva je separovaná a destilovaná s vodnou parou za vzniku 76,3 g (71%) 6-chlór-2-metyl-3-trifluórmetylanilínu ako oleja, ktorý tuhne počas statia. 2 g paládia (5% na aktívnom uhlí) sa pridá do roztoku 20 g 6-chlór-2-metyl-3-trifluórmetylanilínu a 9,4 g, 1,2 ekvivalenta, octanu sodného v 100 ml metanolu. Zmes je hydrogenovaná pri 50 psi pri teplote 25 „C počas 5 hodín. Katalyzátor sa odstraní filtráciou a filtrát odparí. Odparok je rozpustený v 60 ml *t*-butylmetylétere a 20 ml 2 M vodného NaOH. Vrstvy sú oddelené a *t*-butylmetyléterová vrstva sa premyje dvakrát 10 ml vody, vysuší K₂CO₃ a odparí za vzniku 15,8 g (94%) 2-metyl-3-trifluórmetylanilínu (MTA) vo forme oleja, ktorý tuhne počas statia.

Príklad 3. Príprava MTA spôsobom C.



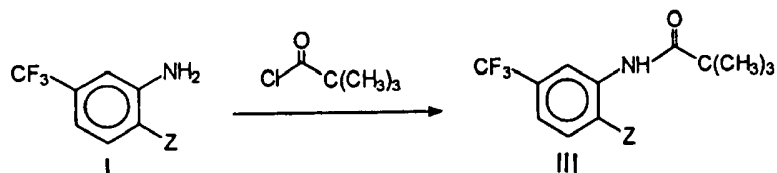
Roztok 9,8 g 3-trifluórmetylpivaloylanilidu v 40 ml tetrahydrofuránu je ochladený na teplotu -10 „C pod atmosférou dusíka, a potom sa pomaly pridá 58 ml 1,6 M (2,3 ekvivalentu) roztoku *n*-butyllítia v hexáne. Po pridaní sa roztok zakalí a zmes sa mieša pri teplote -2 „C počas 2 hodín a opäť ochladí na -25 „C. Do zmesi sa pomaly pridá 7,2 g (1,4 ekvivalentu) dimetylsulfátu a zmes sa mieša pri -20 „C počas 10 minút, a ďalej 40 ml vody a 10 ml 25% amoniaku. Zmes je ohriata na teplotu miestnosti a vrstvy sú separované. Organická vrstva sa premyje 20 ml vody, vysuší K₂CO₃ a odparí. Kryštalizáciou z acetónu sa získa 5,6 g nie celkom bielych ihlíc a dvojnásobnou rekryštalizáciou z acetónu sa získa 4,6 g (44%) 2-metyl-3-trifluórmetylpivaloylanilidu vo forme ihlíc s teplotou topenia 123 až 124 „C. Rovnakým postupom pri použití HBr, ako v príklade 1, je 2-metyl-3-trifluórmetylpivaloylanilid hydrolyzovaný na MTA.

Príklad 4. Príprava MTA spôsobom D.

Reakčná zmes z príkladu 3 obsahujúca surový 2-metyl-3-trifluórmetylpivaloylanilid je hydrolyzovaná HBr, ako je opísané v príklade 1. Frakčnou destiláciou reakčnej zmesi za vákua sa získa MTA.

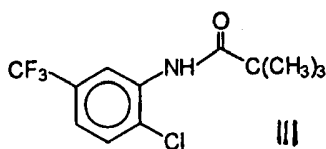
Príprava východiskových látok.

Východiskovú látku III, ktorá je používaná v predkladanom vynáleze je možné pripraviť podľa nasledujúcej rovnice:



Trifluórmetylanilín so všeobecným vzorcom I, kde Z je vodík alebo blokujúci halogénatóm, je zmiešaný s pivaloylchloridom alebo anhydridom v rozpúšťadle za prítomnosti zásady za vzniku látky so všeobecným vzorcom III, ako je opísané v Gschwend a Fuhrer, supra. Vhodné zásady zahrňujú uhličitan lítny, sodný, draselný, cézny, hydroxid sodný, draselný a trietylamín. Vhodné rozpúšťadlá zahrňujú etylacetát, dichlórmetán, acetón a toluén.

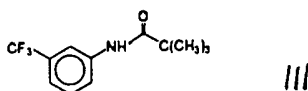
Príklad preparácie 2-metyl-3-trifluórmetylpivaloylanilidu.



58,7 g 2-chlór-5-trifluórmetylanilínu sa rozpustí v 180 ml acetónu a do roztoku sa pridá 47,7 g (1,5 ekvivalentu) uhličitanu sodného. Do zmesi je pomaly za stáleho miešania pridané 43,4 g (1,2 ekvivalentu) pivaloylchloridu a zmes je ochladená na teplotu <30 „C a zmes je miešaná pri teplote miestnosti počas 6 hodín. Acetón je odparený za zníženého tlaku a zvyšok je rozpustený v 300 ml vody a 180 ml toluénu, zmes sa

zahrieva na 70 „C počas 15 minút a vrstvy sa separujú. Toluénová vrstva je štyrikrát premytá 30 ml vody a odparená za zníženého tlaku za vzniku 82,4 g (98%) 2-metyl-3-trifluórmetylpivaloylanilidu vo forme oleja, ktorý tuhne počas statia.

Príklad preparácie 3-trifluórmetylpivaloylanilidu.

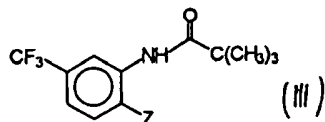


Do zmesi 48,3 g (1,0 ekvivalentu) 3-trifluórmetylanilínu a 35,0 g (1,1 ekvivalentu) uhličitanu sodného v 150 ml etylacetátu je za stáleho miešania pridané 40 g (1,1 ekvivalentu) pivaloylchloridu, zmes je ochladená na teplotu <30 „C a mieša sa pri teplote miestnosti počas 1 hodiny, do zmesi sa pridá 150 ml vody a zmes sa zahreje na teplotu 55 „C počas 30 minút. Vrstvy sú separované a organická vrstva je vysušená K₂CO₃ a odparená. Tuhý odparok je kryštalizovaný z izopropanolu za vzniku 67,4 g (92%) 3-trifluórmetylpivaloylanilidu vo forme ihlíc s teplotou topenia 109,5 až 110 „C.

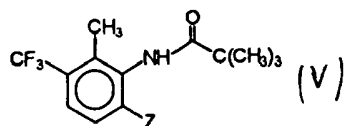
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob prípravy flunixínu a jeho farmaceuticky prijateľných solí, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje:

a) metyláciu látky so všeobecným vzorcom III:

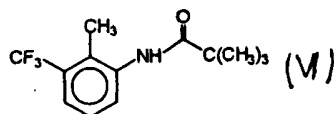


kde Z je vodík alebo blokujúci halogénatóm, za vzniku látky so všeobecným vzorcom V:



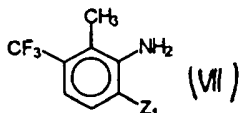
kde Z je viz. vyššie;

b) podľa prvého alternatívneho postupu pre látky so všeobecným vzorcom V, kde Z je blokujúci halogénatóm, je látka so všeobecným vzorcom V vystavená pôsobeniu redukčného agens za vzniku látky so všeobecným vzorcom VI:



a látka podľa všeobecného vzorca VI hydrolyzovaná kyselinou za vzniku 2-metyl-3-trifluórmetylanilínu (MTA); alebo

podľa druhého alternatívneho postupu pre látky so všeobecným vzorcom V, kde Z je blokujúci halogénatóm, je látka so všeobecným vzorcom V hydrolyzovaná kyselinou za vzniku látky so všeobecným vzorcom VII:



kde Z_1 je blokujúci halogénatóm;

a vystavenie látky VII pôsobeniu redukčného agens za vzniku MTA alebo;

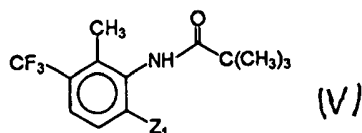
podľa tretieho alternatívneho postupu, pre látky so všeobecným vzorcom V, kde Z je H, spočíva v separácii látky VI z reakčnej zmesi a jej kyslej hydrolyze za vzniku MTA;

podľa štvrtého alternatívneho postupu, pre látky so všeobecným vzorcom V, kde Z je H, spočíva v hydrolyze reakčnej zmesi kyselinou a nasledujúcej separácii MTA;

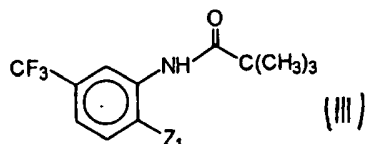
c) prevedenie 2-metyl-3-trifluórmetylanilínu (MTA) získaného ktorýmkoľvek z alternatívnych postupov viz. vyššie v kroku b) na 2-[[2-metyl-3-(trifluórmetyl)fenyl]amino]-3-pyridínkarboxylovú kyselinu (flunixín) alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, ž e látka III je metylovaná použitím butyllítia a dimetylsulfátu a kyselina je HBr.

3. Spôsob prípravy látky so všeobecným vzorcom V



kde Z_1 je blokujúci halogénatóm, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrňuje metyláciu látky so všeobecným vzorcom III

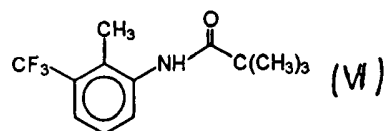


kde Z_1 je definovaný viz. vyššie alkyl- alebo aryllitným reagens a metylujúcim elektrofilom za vzniku látky so všeobecným vzorcom V.

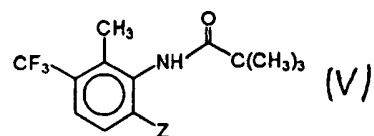
4 Spôsob podľa nároku 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že Z_1 je chlór, alkylitné reagens je butyllítium a metylujúci

elektrofil je dimetylsulfát.

5. Spôsob prípravy 2-metyl-3-trifluórmetylanilínu (MTA), v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrňuje hydrolýzu látky so všeobecným vzorcom VI použitím bromovodíka za vzniku MTA.



6. Látka so všeobecným vzorcom V, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že Z je vodík alebo blokujúci halogénatóm.



7. Látka podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že Z je vodík.

8. Látka podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že Z je chlór.