



(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

213 473 B

(21) A bejelentés ügyszám: P 94 01839
(22) A bejelentés napja: 1992. 12. 16.
(30) Elsőbbségi adatok:
812 183 1991. 12. 20. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 92/10696
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 93/13070

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 213/80

(40) A közzététel napja: 1995. 04. 28.
(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1997. 06. 30.

(72) Feltalálók:

Coveney, Donald J., Dublin (IE)
Doran, Henry J., Wicklow (IE)

(73) Szabadalmaz:

Schering Corp., Kenilworth, New Jersey (US)

(74) Képvisező:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

Eljárás flunixin előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás a flunixin néven ismert 2-{{2-metil-3-(trifluor-metil)-fenil}-amino}-3-piridin-karbonsav előállítására. Az eljárás szerint

egy (III) általános képletű vegyületet – amely képletben Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom –

metileznek egy (V) általános képletű vegyületté, majd

(a) olyan (V) általános képletű vegyületek esetében amelyek képletében Z jelentése halogénatom, az (V) általános képletű vegyületet egy redukáló ágenssel reagáltatva (VI) képletű vegyületté alakítják, és a (VI) képletű vegyületet savval 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilinné (MTA) hidrolizálják; vagy

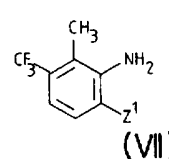
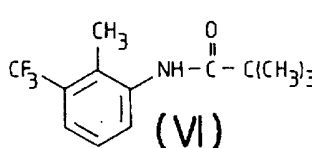
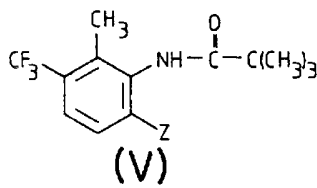
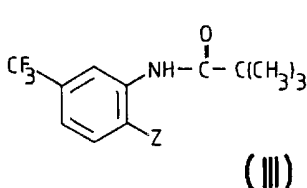
(b) olyan (V) általános képletű vegyületek esetében amelyek képletében Z jelentése valamilyen halogénatom, az (V) általános képletű vegyületet savval egy (VII)

általános képletű vegyületté – Z¹ jelentése halogénatom – hidrolizálják és a (VII) általános képletű vegyületet valamilyen redukálószerrel reagáltatva MTA-vá alakítják; vagy

(c) olyan (V) általános képletű vegyületek esetében amelyek képletében Z jelentése hidrogénatom, a (VI) képletű vegyületet elkülönítik a reakcióelegyből, és a (VI) képletű vegyületet savval MTA-vá hidrolizálják; vagy

(d) olyan (V) általános képletű vegyületek esetében amelyek képletében Z jelentése hidrogénatom, a reakcióelegyet savval hidrolizálják, és a reakcióelegyből elkülönítik az MTA-t;

az előbbi (a)–(d) lépések bármelyike szerint kapott 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilint (MTA-t) 2-{{2-metil-3-(trifluor-metil)-fenil}-amino}-3-piridin-karbonsavvá (flunixinné) vagy gyógyszerészetileg elfogadható sójává alakítják.



A találmány tárgya új eljárás a flunixin és gyógyszerészetiileg elfogadható sóinak előállítására.

A flunixin néven is ismert 2-{{2-metil-3-(trifluor-metil)-fenil}-amino}-3-piridinkarbonsav potenciális fájdalomcsillapító (analgetikum), amely különösen jól megfelel parenterális beadásra. A 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilin (MTA) értékes intermedier a flunixin előállításához, de nehéz előállítani a benzolgyűrűn az 1-, 2- és 3-helyzetekben lévő három különböző szubsztituens sajátos elhelyezkedése miatt. Heinz W. Gschwend és Walton Fuhrer [J. Org. Chem., 44, 1133-1136 (1979)] leírják N-pivaloil-anilinek specifikus orto-szubsztitúcióját butil-lítiummal a dilítium-származékokon keresztül. J. M. Muchowski és M. Venuti [J. Org. Chem., 45, 4798-4801 (1980)] leírják funkciós csoportoknak N-(terc-butoxi-karbonil)-származékok orthohelyzetébe való bevitelét terc-butil-lítiummal, és úgy vélik, hogy ez a csoport könnyebben eltávolítható, mint az N-pivaloil-csoport. A 2194533 számú nagy-britanniai szabadalmi bejelentés leírja 2-amino-6-(trifluor-metil)-toluol azaz [2-metil-3-(trifluor-metil)-anilin] előállítását diklór-(trifluor-metil)-toluolból. Az EP-A-0 295 674 számú közzétett európai leírás szerint az MTA-t 3-(trifluor-metil)-nitro-benzolból állítják elő metilezéssel, majd a metilezett vegyület hidrogénezésével. A metilezést 32%-os, a hidrogénezést 92%-os kitermeléssel valósítják meg, így az összkitermelés csak 29%. Kíváncos lenne a flunixin és intermedierje, az MTA előállítására egy olyan eljárást kidolgozni, amely legfeljebb annyi vagy még kevesebb lépésből áll, mint a korábban leírt eljárások. Kíváncos lenne olyan új intermediereket találni, amelyek könnyen és kényelmesen lehetővé teszik a nitrogénhez képest orto-helyzetben végbemenő metilezést kevés vagy egyáltalán nem keletkező nemkívánatos melléktermékkel, és ezáltal a kitermelést növelni.

A találmány tárgya eljárás a flunixin és gyógyszerészetiileg elfogadható sóinak előállítására, amely eljárás a következő lépésekből áll:

- egy (III) általános képletű vegyületet – amely képletben
- Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom – metilezünk egy (V) általános képletű – amely képletben
- Z jelentése az előbb megadott – vegyületé; majd
- (a) olyan (V) általános képletű vegyületek esetében amelyek képletében
- Z jelentése valamilyen halogénatom,
- az (V) általános képletű vegyületet egy redukáló ágenssel reagáltatva (VI) képletű vegyületté alakítjuk, és a (VI) képletű vegyületet savval 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilinné (MTA) hidrolizáljuk; vagy
- (b) olyan (V) általános képletű vegyületek esetében amelyek képletében
- Z jelentése valamilyen halogénatom,
- az (V) általános képletű vegyületet savval egy (VII) általános képletű vegyületté – amely képletben
- Z¹ jelentése valamilyen halogénatom – hidrolizáljuk és a (VII) általános képletű vegyületet

valamilyen redukálószerrel reagáltatva MTA-vá alakítjuk; vagy

- (c) olyan (V) általános képletű vegyületek esetében amelyek képletében
- 5 Z jelentése hidrogénatom,
- a (VI) képletű vegyületet elkülönítjük a reakcióelegyből, és a (VI) képletű vegyületet savval MTA-vá hidrolizáljuk; vagy
- (d) olyan (V) általános képletű vegyületek esetében amelyek képletében
- 10 Z jelentése hidrogénatom,
- a reakcióelegyet savval hidrolizáljuk, és a reakcióelegyből elkülönítjük az MTA-t;
- az előbbi (a)–(d) lépések bármelyike szerint kapott
- 15 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilint (MTA-t) ismert módon 2-{{2-metil-3-(trifluor-metil)-fenil}-amino}-3-piridinkarbonsavvá (flunixinné) vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sójává alakítjuk.
- A flunixint előnyösen az (a) vagy a (b) eljárás szerint
- 20 az [A] reakcióvázlaton (a) és (b) út), legelőnyösebben az (a) változat szerint állítjuk elő. Előnyös az is, ha egy (III) általános képletű vegyületet – amelyben Z jelentése valamilyen blokkoló halogéncsoport – butil-lítium és dimetil-szulfát alkalmazásával metilezünk.
- 25 Olyan (V) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében
- Z jelentése valamilyen halogénatom,
- úgy állítunk elő, hogy egy (III) általános képletű vegyületet, amelynek képletében
- 30 Z jelentése az előbb megadottal azonos, valamilyen alkil- vagy aril-lítium reagenssel és valamilyen elektrofil metilezőszerrel (V) általános képletű vegyületté metilezünk. Előnyös, ha Z jelentése klóratom, az alkil-lítium-reagens butil-lítium, a metilezőszer pedig dimetil-szulfát.
- 35 A 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilin (MTA) előállítására a (VI) képletű vegyületet, az N-(terc-butoxi-karbonil)-2-metil-3-(trifluor-metil)-anilint hidrogén-bromiddal 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilinné (MTA) hidrolizáljuk.
- 40 Az (V) általános képletű vegyületek új intermedierek; a képletben
- Z jelentése hidrogénatom vagy valamilyen halogénatom, előnyösen klóratom.
- Ezek az intermedierek hasznosak a flunixin és gyógyszerészetiileg elfogadható sóinak előállításánál. A találmány előnye a flunixinnek és intermedierjének, az MTA-nak előállítása legfeljebb annyi vagy még kevesebb lépésben, mint amennyit a korábban leírt eljárások igényelnek. A találmány előnye az is, hogy olyan új intermediereket szolgáltat az MTA előállítására, amelyek az MTA könnyű és kényelmes előállítását teszik lehetővé, és az eljárással a kívánt termék jó kitermeléssel állítható elő.
- 50 A találmány szerinti eljárást és annak különböző alternatív lehetőségeit és megvalósításait az A reakcióvázlaton mutatjuk be.
- Egy (III) általános képletű vegyületet metilezéssel átalakítunk egy (V) általános képletű vegyületté. Az (a) eljárás szerint ezt a (VI) képletű vegyületté redukáljuk, majd MTA-vá hidrolizáljuk. A (b) eljárásban előbb hid-
- 60

rolízissal egy (VII) általános képletű vegyületet állítunk elő, és utána ezt redukáljuk az intermedier MTA-vá. A (c) és (d) eljárás esetében olyan (III) általános képletű vegyületből indulunk ki, amelyben Z jelentése hidrogénatom. A (c) eljárásban elkülönítjük a reakcióelegyből a (VI) képletű vegyületet, és utána MTA-vá hidrolizáljuk, míg a (d) eljárásban egy metilezés után kapott keveréket hidrolizálunk, és utána elkülönítjük el az MTA-t a kapott keverékből. Az utolsó lépés az MTA átalakítása flunixinné.

Az „alkil-lítium” kifejezés olyan lítium reagensekre vonatkozik, amelyekben az alkil rész 1–10 szénatomot tartalmaz, mint például a metil-, etil-, propil-, butil-, hexil- és hasonló csoportok. Előnyös ha az alkil-lítium reagens egy butil-lítium reagens, például a normál-, tercier- vagy szekunder-butil-lítium.

Az „aril-lítium” kifejezés olyan lítium reagensekre vonatkozik, amelyek benzol jellegű gyűrűt tartalmaznak, mint például a fenilcsoport.

A „halogénatom” kifejezés klór-, bróm-, jód- vagy fluoratomot jelent.

Az „elektrofil metilezőszer” kifejezés olyan $\text{CH}_3\text{-X}$ általános képletű reagenseket jelöl, amelyekben X jelentése valamilyen alkalmas anion kilépő csoport (leaving group), például a metoxi-szulfonil-oxi [$\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$, dimetil-szulfátból], metánszulfonil-oxi [CH_3SO_3^-], triklór-metánszulfonil-oxi [$\text{CCl}_3\text{SO}_3^-$], trifluor-metánszulfonil-oxi [CF_3SO_3^-], toluolszulfonil-oxi [$\text{CH}_3\text{-fenil-SO}_3^-$], fenil-szulfonil-oxi [fenil-SO_3^-], jodid- [I^- , metil-jodidból], bromid- [Br^- , metil-bromidból], klorid-csoport [Cl^-], stb.

A „halogénatom” kifejezés a benzolgyűrűn lévő bármely $\text{Z} = \text{Z}_1$ csoportra vonatkozik, amely megakadályozza a gyűrűn a metilezést az illető helyzetben, de redukív körülmények között hidrogénre cserélhető. Ilyen blokkoló halogénatom lehet a klór-, a bróm-, a jód- és a fluoratom.

A (a), (b), (c) és (d) reakciókban egy (V) általános képletű pivalanilid-vegyület egy (III) általános képletű pivaloil-vegyület metilezésével állítható elő úgy, hogy egy (III) általános képletű pivaloil-vegyületet alkil- vagy aril-lítiummal és egy alaktrofil metilezőszerrel valamilyen oldószerben megfelelő körülmények között reagáltatva (V) általános képletű pivalaniliddé alakítunk. Az alkil-, vagy aril-lítium reagens a nagy feleslegtől a (III) általános képletű vegyület egy móljára eső körülbelül két mól alkil- vagy aril-lítium reagensig terjedő mennyiségben alkalmazható, előnyösen molonként körülbelül 3-tól körülbelül 2 mól terjedő mennyiségű alkil vagy aril-lítium reagens, előnyösebben molonként körülbelül 2,2-től körülbelül 2,1 mól terjedő mennyiségű alkil- vagy aril-lítium reagens. Az elektrofil metilezőszer a (III) általános képletű vegyület egy móljára számítva, nagy feleslegtől az elektrofil metilezőszer ekvimoláris mennyiségig terjedő mennyiségben, előnyösen körülbelül 2 móltól az elektrofil metilezőszer ekvimoláris mennyiségig, még előnyösebben az elektrofil metilezőszer körülbelül 1,0 móltól körülbelül 1,1 mól terjedő mennyiségig használható. A reakciópartnerokat körülbelül -25°C -tól körülbelül 0°C -ig, előnyösebben körülbelül -25°C -tól körülbelül

-15°C -ig terjedő tartományba eső hőmérsékleten reagáltatjuk.

Az (a) eljárásban a (VI) képletű vegyületet, azaz a 2-metil-3-(trifluor-metil)-pivalanilidet, egy (V) általános képletű vegyület – amely képletben $\text{Z} = \text{Z}^1$ jelentése blokkoló halogéncsoport – katalitikus hidrogénezéssel vagy egy katalizátor jelenlétében valamilyen formáit só alkalmazásával végzett redukciójával állíthatjuk elő. Amennyiben katalitikus hidrogénezést használunk, a blokkoló halogéncsoport hidrogénnel való helyettesítése valamilyen hidrogénező katalizátorral, például palládiumos csontszénnel végezhető egy 1–8 szénatomos alkoholban, például metanolban. A hidrogénezést előnyösen körülbelül 35°C hőmérsékleten és a légköri nyomásnál magasabb, előnyösen körülbelül 345,8 kPa (50 lbs) nyomáson végezzük. Az eltávolított blokkoló halogéncsoportból keletkező protikus savak, például HBr, HCl, HF vagy HI megkötésére valamilyen savmegkötőt, például nátrium-acetátot használunk. A savmegkötő a blokkoló halogéncsoport egy mólnyi mennyiségére számítva a nagy feleslegtől a körülbelül ekvimolárisig terjedő tartományba eső mennyiségig használható, előnyös a körülbelül 1,2 mól savmegkötő. A (VI) képletű vegyület más-képp, egy (V) általános képletű pivalanilid valamilyen alkohol oldószerben egy formiát sóval végzett redukciójával is előállítható a Journal of Organic Chemistry 42, 3491 (1977) cikkben leírtak szerint. Megfelelő só az ammónium-, a nátrium- és a (trietyl-ammónium)-formiát. A (VI) képletű vegyületből a 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilin (MTA) a (VI) képletű vegyület valamilyen alkalmas savval végzett hidrolízisével, a pivaloil-résznek azaz a $(\text{CH}_3)_3\text{COCNH-}$ szerkezeti részletnek aminos-csoporttá [$\text{NH}_2\text{-}$] való átalakítását elősegítő körülmények között állítható elő. Alkalmas savak az ásványi savak, például kénsav, hidrogén-fluorid, sósav, foszforsav, hidrogén-jodid és hidrogén-bromid; előnyös a hidrogén-bromid (brómhidrogénsav, HBr). A sav a (VI) képletű vegyület móljaira vonatkoztatva a nagy feleslegtől a körülbelül ekvimoláris mennyiségig terjedő tartományba eső mennyiségben, előnyösen a (VI) képletű vegyület egy móljára számítva körülbelül 20-tól körülbelül 4 mól, még előnyösebben körülbelül 4 móltól körülbelül 7 mól terjedő mennyiségben használható. A reakciópartnerokat körülbelül 70°C -tól a reakcióelegy forráspontjáig, előnyösen körülbelül 90°C -tól 150°C -ig, még előnyösebben körülbelül 110°C -tól 120°C -ig terjedő tartományba eső hőmérsékleten reagáltatjuk.

A (b) reakcióút szerint egy (VII) általános képletű vegyületet – amely képletben $\text{Z} = \text{Z}^1$ jelentése blokkoló halogéncsoport – egy (V) általános képletű vegyület tömény savakkal végzett hidrolizálásával állíthatunk elő. Ilyen tömény savak lehetnek erős szerves savak, például alkil- vagy arilszulfonsavak, beleértve a metánszulfonsavat és p-toluolszulfonsavat. Egyéb tömény savak lehetnek erős szervetlen savak, például a sósav, a kénsav vagy a foszforsav. Egy (VII) általános képletű vegyület az (a) reakcióútnál leírt redukáló körülmények között redukálható 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilinné (MTA).

A (c) eljárásban a (VI) képletű vegyületet [olyan (V) általános képletű vegyület, amelyben Z jelentése hidro-

génatom] 2-metil-5-(trifluor-metil)-pivalanilidet, egy nemkívánatos izomert, is tartalmazó reakcióelegyből különítjük el olyan elválasztási műveleteket használva, mint például a toluolból etil-acetátból vagy acetontól történő átkristályosítás. A (VI) képletű vegyületet savval hidrolizálható MTA-vá az (a) eljárásnál leírt eljárás alkalmazásával.

A (d) reakcióúton egy (V) általános képletű vegyület és a nemkívánt izomert, a -metil-(trifluor-metil)-pivalanilidet is tartalmazó reakcióelegyet hidrolizálunk savval az (a) reakcióútonál leírtak szerint. A 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilidinek (MTA) a reakcióelegyből való kinyerésére szokásos kinyerési eljárásokat, például frakcionált desztillációt használunk.

Az (a), (b), (c) és (d) eljárások szerint előállított MTA [2-metil-3-(trifluor-metil)-anilin] felhasználható flunixin ismert módszerekkel, például a 3,337,570; 3,839,344 és a 3,891,761 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban közöltek szerint történő előállítására. Általában az MTA-t valamilyen savas katalizátor, például p-toluolszulfonsav jelenlétében reagáltatjuk 2-klór-nikotinsavval, majd a vizes oldat megsavanyításával jutunk a 2-{{[2-metil-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino}-3-piridinkarbonsavhoz (flunixin). A flunixin megluminsóját úgy állíthatjuk elő, hogy a flunixint N-metil-D-glükaminnal (meglumin) valamilyen megfelelő oldószerben, például izopropil-alkoholban reagáltatjuk, és a kivált terméket elkülönítjük.

1. példa:

2-Metil-3-(trifluor-metil)-anilin és a flunixin megluminsójának előállítása az (a) eljárás szerint:

i) 70,0 g 2-klór-5-(trifluor-metil)-pivalanilid 210 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát nitrogén atmoszférában -25°C -ra hűtjük. Ezután -25°C -on, lassú ütemben hozzáadunk 345 ml (2,2 ekvivalens) 1,6 M hexános butil-lítium-oldatot. A beadagolás után az oldat felmelegszik -15°C -ra, majd -15°C -on tartjuk két órán át, és lehűtjük -25°C -ra. Ezt követően -20°C hőmérsékleten lassan hozzáadunk 34,7 g (1,1 ekvivalens) dimetil-szulfátot, majd az elegyet tíz percig keverjük, és 140 ml vizet adunk hozzá. Az elegyet 50°C -ra melegítjük, és a rétegeket elválasztjuk. A szerves fázist 50°C -on háromszor 35–35 ml vízzel mossuk, és utána bepároljuk. A szilárd maradékot toluolból átkristályosítva 50,4 g (69% kitermelés) 6-klór-2-metil-3-(trifluor-metil)-pivalanilidet kapunk tiszta, kristályos anyagként, amelynek olvadáspontja $160,5\text{--}161^{\circ}\text{C}$.

ii) 1,6g csontszénre lecsapott 5 % palládiumot tartalmazó katalizátort adunk 32,0 g 6-klór-2-metil-3-(trifluor-metil)-pivalanilid és 10,7g (1,2 ekvivalens) nátrium-acetát 130 ml metanollal készített oldatához. Az elegyet 35°C -on 345,8 kPa (50 p.s.i.) nyomáson három órán át hidrogénezzük. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk, és a szűrletet bepároljuk. A maradékot 100 ml toluol és 50 ml 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyében melegítéssel oldjuk. A fázisokat elválasztjuk, és a toluolos fázist kétszer 20 ml vízzel extraháljuk, majd bepároljuk. A maradékot toluolból átkristályosítva 27 g 2-metil-3-(trifluor-metil)-pivalanilidet (kitermelés 95%) kapunk tiszta

szertű kristályos anyagként, amelynek olvadáspontja $123,5\text{--}125^{\circ}\text{C}$.

iii) 10,0 g 2-metil-3-(trifluor-metil)-pivalanilidet hidrolizálunk 40 ml tömény (48%-os) hidrogén-bromid-oldatban visszafolyató hűtő alatt három órán át forralva. Az elegyet lehűtjük 20°C -ra, és 40,0 g jeges vízre öntjük. Az oldat pH-ját tömény nátrium-hidroxid-oldattal 9-re állítjuk, és az elegyet kétszer 30 ml metilén-dikloriddal extraháljuk. A metilén-dikloridos extraktumot kálium-karbonáton szárítjuk, és bepároljuk; így 6,5 g 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilint (MTA) kapunk (96w% kitermelés) állás közben megszilárduló olajként.

iv) 368 g (2,1 mol) 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilin és 158,0 g (1,0 mol) 2-klór-nikotinsav 400 ml vízzel készített elegyét 15,0 g p-toluolszulfonsav-monohidrát savkatalizátorral együtt 100°C -on 24 órán át melegítjük. Ezután körülbelül 145 g kálium-hidroxid 255 ml vízzel készített oldatát adjuk hozzá, és a reakcióelegy pH-ját 11 fölé tartjuk. A reakcióelegyet vízzel 1,2 literre hígítjuk, 50°C -ra hűtjük, a pH-t 11-re állítjuk, 7 g derítő csontszénrel és 15 g szűrési segédanyaggal keverjük, és az oldatot szűrővel derítjük. A szűrletet 750 ml vízzel hígítjuk, és a pH-t tömény kénsavval 5,0-re állítjuk. A keletkezett szuszpenziót tíz percig keverjük, és kiszűrjük a kivált nyers 2-{{[2-metil-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino}-3-piridinkarbonsavhoz (flunixin). (Kitermelés: 83%) A termék tovább tisztítható metanolból végzett kristályosítással és vizes mosással.

v) A flunixin megluminátja:

269 g (1mol) 2-{{[2-metil-3-(trifluor-metil)-fenil]-amino}-3-piridinkarbonsavat és 201,0 g (1,03 mol) N-metil-D-glükamint oldunk visszafolyató hűtő alatt 2 liter izopropil-alkoholban forralva. A melegítést megszüntetjük, 30 g derítőszenet és 15 g szűrési segédanyagot adunk az oldathoz, majd az elegyet visszafolyató hűtő alatt 15 percig forraljuk. Szűrővel végzett derítés után a szűrletet először 45°C -on addig keverjük, amíg csapadék képződik, majd 15°C -on még egy órán át keverjük. A csapadékot kiszűrjük, hideg izopropil-alkohollal mosuk, és 70°C -on szárítjuk. A flunixin megluminnal képzett sóját 95%-os kitermeléssel kapjuk. Olvadáspontja $137\text{--}140^{\circ}\text{C}$.

2. példa:

2-Metil-3-(trifluor-metil)-anilin (MTA) előállítása a (b) eljárás szerint:

150 g 6-klór-2-metil-3-(trifluor-metil)-pivalanilidet 700 ml koncentrált (48%-os) hidrogén-bromid-oldatban visszafolyató hűtő alatt 7 óra hosszat forralva hidrolizálunk. Utána a pH-t tömény nátrium-hidroxid-oldattal 9-re állítjuk, a szerves fázist elválasztjuk, és vízgőz-desztillációval 76,3 g (71%) 6-klór-2-metil-3-(trifluor-metil)-anilint kapunk olajként, amely állás közben megszilárdul.

20,0 g 6-klór-2-metil-3-(trifluor-metil)-anilin és 9,4 g (1,2 ekvivalens) nátrium-acetát 100 ml metanollal készített oldatához 2,0 g-nyi, 5% palládiumot tartalmazó, csontszén katalizátort adunk. Az elegyet 25°C -on 345,8 kPa (50 p.s.i.) nyomáson öt órán át hidrogénezzük. A katalizátort szűrővel eltávolítjuk, és a szűrletet bepá-

roljuk. A maradékot 60 ml terc-butil-metil-éter és 20 ml 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldat elegyében oldjuk. A fázisokat elválasztjuk, és terc-butil-metil-éteres réteget kétszer 10 ml vízzel mossuk, kálium-karbonáttal szárítjuk, és bepároljuk. A maradék, 15,8 g (94%) 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilin (MTA) állás közben megszilárdul.

3. példa:

2-Metil-3-(trifluor-metil)-anilin (MTA) előállítása a (c) eljárás szerint:

9,8 g 3-(trifluor-metil)-pivalanilid 40 ml tetrahydrofuránnal készített ba bemérünk oldatát nitrogén atmoszférában –10 °C-ra hűtjük. Lassan hozzáadunk –10 °C-on 58 ml (2,3 ekvivalens) 1,6 M hexános butil-lítium-oldatot. A beadagolás után az oldat bezavarosodik, ezután –2 °C-on két órán át keverjük, majd –25 °C-ra hűtjük. Lassan hozzáadunk –20 °C-on 7,2 g (1,4 ekvivalens) dimetil-szulfátot. A beadagolás után az elegyet –20 °C-on tíz percig keverjük, majd 40 ml vizet és 10 ml 25%-os ammónium-hidroxid-oldatot adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és a fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist 20 ml vízzel mossuk, kálium-karbonáttal szárítjuk, és bepároljuk. Acetonból történő kristályosítással 5,6 g csaknem fehér színű, tűs kristályokat nyerünk. Acetonból történő kétszeri átkristályosítással 4,6 g (44% kitermelés) 2-metil-3-(trifluor-metil)-pivalanilidet kapunk tiszta, 123–124 °C olvadáspontú kristályos anyagként. Lényegében az 1. példában leírt, hidrogén-bromid használó eljárást alkalmazva hidrolizáljuk a 2-metil-3-(trifluor-metil)-pivalanilidet 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilinné.

4. példa:

2-Metil-3-(trifluor-metil)-anilin (MTA) előállítása a (d) eljárás szerint:

A 3. példa szerint kapott, nyers 2-metil-3-(trifluor-metil)-pivalanilidet tartalmazó reakcióelegyet hidrolizáljuk hidrogén-bromid-oldattal az 1. példában leírtak szerint. A reakcióelegy vákuumban végzett frakcionált desztillációja 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilint (MTA) eredményez.

A kiindulási anyagokat az alábbiak szerint állítjuk elő:

Az eljárásban használt (III) általános képletű kiindulási anyagok (I) általános képletű vegyületekből állíthatók elő pivaloil-kloriddal végzett acilezéssel.

Lényegében egy (I) általános képletű (trifluor-metil)-anilin-származékot, amelynek képletben Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, pivaloil-kloriddal vagy pivalinsavanhidriddel reagáltatunk valamilyen bázis és oldószer jelenlétében egy (III) általános képletű vegyületté, például a korábban már említett Gschwend és Puhrer cikkben leírtak szerint.

Megfelelő bázis lehet lítium-karbonát, nátrium-karbonát, kálium-karbonát, cézium-karbonát, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid és trietil-amin. Megfelelő oldószer lehet etil-acetát, metilén-diklorid, aceton és toluol.

5. példa:

2-Klór-5-(trifluor-metil)-pivalanilid előállítása:

58,7 g 2-klór-5-(trifluor-metil)-anilint oldunk 180 ml acetonban, és 47,7 g (1,5 ekvivalens) nátrium-karbonátot adunk az oldathoz.

Az elegyhez keverés közben lassan hozzáadunk 43,4 g (1,2 ekvivalens) pivaloil-kloridot, és az elegyet hűtjük, hogy a hőfok 30 °C alatt maradjon. A beadagolás után az elegyet szobahőmérsékleten további hat órán át keverjük. Az acetont csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot 300 ml víz és 180 ml toluol elegyében oldjuk. Az elegyet 15 percig 70 °C-on melegítjük, és a fázisokat elválasztjuk. A toluolos réteget négyszer 30 ml vízzel mossuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Ily módon 82,4 g cím szerinti vegyületet, 2-klór-5-(trifluor-metil)-pivalanilidet kapunk (98% kitermelés) olajként, amely állás közben megszilárdul.

6. példa:

3-(Trifluor-metil)-pivalanilid előállítása:

40 g (1,1 ekvivalens) pivaloil-kloridot adunk lassan, keverés közben 48,3 g (1,0 ekvivalens) 3-(trifluor-metil)-anilin és 35,0 g (1,1 ekvivalens) nátrium-karbonát 150 ml etil-acetáttal készített elegyéhez. A reakcióelegyet 30 °C alatti hőmérsékletre hűtjük. Az adagolás befejezése után az elegyet szobahőmérsékleten keverjük egy órán át, majd 150 ml vizet adunk hozzá, és az elegyet 30 percig 55 °C-on melegítjük. A fázisokat elválasztjuk, és a szerves fázist kálium-karbonáttal szárítjuk, és bepároljuk. A szilárd maradékot izopropil-alkoholból kristályosítva 67,4 g cím szerinti vegyületet (92% kitermelés) kapunk tiszta, 109,5–110 °C-on olvadó kristályokként.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás flunixin és gyógyszerészetiileg elfogadható sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (III) általános képletű vegyületet – amely képletben

Z jelentése hidrogénatom vagy halogénatom – metilezünk egy (V) általános képletű vegyületté – amely képletben

Z jelentése az előbb megadott –;

majd

(a) olyan (V) általános képletű vegyületek esetében amelyek képletében

Z jelentése valamilyen halogénatom, az (V) általános képletű vegyületet egy redukáló ágenssel reagáltatva (V) képletű vegyületté alakítjuk, és a (VI) képletű vegyületet savval 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilinné (MTA) hidrolizáljuk; vagy

(b) olyan (V) általános képletű vegyületek esetében amelyek képletében

Z jelentése valamilyen halogénatom, az (V) általános képletű vegyületet savval egy (VII) általános képletű vegyületté – amely képletben

Z¹ jelentése valamilyen halogénatom – hidrolizáljuk és a (VII) általános képletű vegyületet

valamilyen redukálószerrel reagáltatva MTA-vá alakítjuk; vagy

(c) olyan (V) általános képletű vegyületek esetében amelyek képletében

Z jelentése hidrogénatom,

a (VI) képletű vegyületet elkülönítjük a reakcióelegyből, és

a (VI) képletű vegyületet savval MTA-vá hidrolizáljuk; vagy

(d) olyan (V) általános képletű vegyületek esetében amelyek képletében

Z jelentése hidrogénatom,

a reakcióelegyet savval hidrolizáljuk, és a reakcióelegyből elkülönítjük az MTA-t;

majd az előbbi (a)–(d) eljárások bármelyike szerint kapott 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilint (MTA-t) ismert módon 2-{{2-metil-3-(trifluor-metil)-fenil}-amino}-3-piridinkarbonsavvá (flunixinné) vagy gyógyszerészeti-leg elfogadható sójává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (III) általános képletű vegyületet butil-lítium és dimetil-szulfát felhasználásával metilezzük, és savként hidrogén-bromidot használunk.

5 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (a) és (b) eljárásokban egy (III) általános képletű vegyületből, amelynek képletében Z halogénatom, valamilyen alkil- vagy aril-lítium reagenssel és egy elektrofil metilezőszerrel előállított (VI) általános képletű vegyületet – Z jelentése halogénatom – reagáltatunk.

10 4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (III) általános képletű vegyületet amelynek képletében

Z jelentése klóratom

15 metilezünk alkil-lítium reagensként butil-lítiumot és elektrofil metilezőszerként dimetil-szulfátot használva.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (VI) képletű vegyületet hidrogén-bromiddal hidrolizáljuk 2-metil-3-(trifluor-metil)-anilinné.

