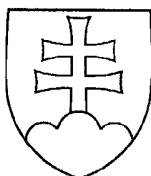


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **232-95**
(22) Dátum podania: **19.07.1993**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **07/932 452**
(32) Dátum priority: **20.08.1992**
(33) Krajina priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia: **11.07.1995**
(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: **09.10.2000**
(86) Číslo PCT: **PCT/US93/06727, 19.07.1993**

(11) Číslo dokumentu:

280 982

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl⁷:

C 07D 213/80

(73) Majiteľ patentu: Warner-Lambert Company, Ann Arbor, MI, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Jennings Rex Allen, Holland, MI, US;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **Spôsob syntézy kyseliny 2,6-dichlór-5-fluórnikotínovej a 2,6-dichlór-5-fluórnikotinoylchloridu**

(57) Anotácia:

Spôsob prípravy kyseliny 2,6-dichlór-5-fluórnikotínovej, zahrňujúcej reakciu esteru kyseliny 2,6-dihydroxy-5-fluórnikotínovej s POCl₃ v prítomnosti lítneho reakčného činidla za vzniku 2,6-dichlór-5-fluórnikotinoylchloridu a následnou zásaditou hydrolyzou uvedeného produktu sa získa kyselina 2,6-dichlór-5-fluórnikotínová.

Oblasť techniky

Vynález sa týka zlepšeného spôsobu syntézy kyseliny 2,6-dichlór-5-fluórnikotínovej a 2,6-dichlór-5-fluórnikotinoylchloridu.

Známy stav techniky

Substituované pyridíny sú zaujímavé ako medziprodukty syntézy naftiridínových antibakteriálnych činidiel. Kyselina 2,6-dichlór-5-fluórnikotínová a 2,6-dichlór-5-fluórnikotinoylchlorid sú zaujímavé najmä ako kľúčové medziprodukty syntézy naftiridínových antibakteriálnych činidiel, ktoré sú opísané napríklad vo zverejnených európskych patentových prihláškach 0132,845, 0160,578, 0153,580 a patentoch US 4 840 954, 4 649 144 a 4 616 019.

Spôsob prípravy kyseliny 2,6-dichlór-5-fluórnikotínovej je opísaný vo zverejnenej európskej patentovej prihláške 0333 020. Avšak tento spôsob trpí niekoľkými hlavnými nedostatkami. Pri uskutočňovaní premeny 2,6-dihydroxy-3-kyano-5-fluórpyridínu na 2,6-dichlór-3-kyano-5-fluórpyridín sa používa trichlorid-oxid fosforečný a chlorid fosforečný, ktoré produkujú 2,4,6-trichlór-3-kyano-5-fluórpyridín ako vedľajší produkt. To vedie k zníženiu výťažku na požadované 2,6-dichlór-3-kyano-5-fluórpyridín, pričom najmä po hydrolýze produkty tohto trichlómitrilu kontaminujú požadovanú produkovanú kyselinu nikotínovú.

Odstránenie uvedeného trichlómitrilového medziproduktu vyžaduje zavedenie ďalších čistiacich postupov. Napokon ďalším významným nedostatkom je priemerný celkový výťažok (40 % - 45 %) premeny 2,6-dihydroxy-3-kyano-5-fluórpyridínu na 2,6-dichlór-5-fluórnikotínovú kyselinu. Uvedený problém môže byť príznačný pre hydrolýzovanie 2,6-dichlór-3-kyano-5-fluórpyridínu. E. P. Oliveto tvrdí, že „hydrolýzu chlórkyanopyridínu na kyselinu chlórpyridínovú nemožno považovať za všeobecne použiteľnú reakciu, pretože 2 a 4 halogény sú ľahšie hydrolyzovateľné“ (pozri The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Pyridine and its Derivates, časť III, Weissberger, A (Ed.) Interscience Publishers, New York, New York 1962:244).

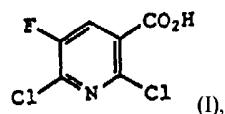
Vzhľadom na uvedenú skutočnosť bolo zistenie, že 2,6-dihydro-5-fluórnikotínát je možné previesť pomocou trichlorid-oxidu fosforečného v prítomnosti lítneho reakčného činidla na 2,6-dichlór-5-fluórnikotinoylchlorid ktorý je možné následne previesť na kyselinu 2,6-dichlór-5-fluórnikotínovú, prekvapivé a neočakávané.

Predmetom vynálezu je zlepšený postup prípravy kyseliny 2,6-dichlór-5-fluórnikotínovej a 2,6-dichlór-5-fluórnikotinoylchloridu, využívajúci novú schému syntézy.

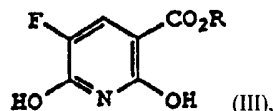
Uvedený spôsob používa nie príliš drahé východiskové materiály, redukuje počet prevádzkových krokov v porovnaní so známymi spôsobmi a ponúkajú sa vyššie výťažky v porovnaní s predchádzajúcimi spôsobmi. Okrem toho pri uskutočňovaní postupu podľa vynálezu nie je potrebné použiť chlorid fosforečný s jeho sprievodným javom, akým sú tendencie prechlórovania (pozri Mosher HS v Elderfield's „Heterocyclic Compounds“, John Wiley and Sons, Inc., New York, New York, 1950; 1:514) a eliminuje sa potreba uskutočňovať hydrolytickú reakciu za drastických podmienok na substráte so senzitivnými funkčnými skupinami.

Podstata vynálezu

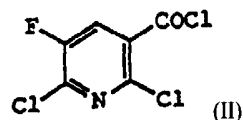
V súlade s tým, je prvým predmetom vynálezu zlepšený spôsob prípravy zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I)



pričom uvedený spôsob zahŕňa zohrievanie zlúčeniny všeobecného vzorca (III)

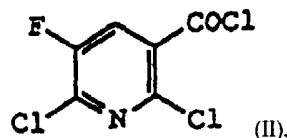


kde R znamená nižší alkyl alebo benzyl spolu s POCl₃ v prítomnosti lítneho reakčného činidla a následné nariadenie rozpúšťadlom, filtráciu a destiláciu za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (II)

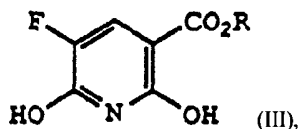


a reakciu uvedenej zlúčeniny so všeobecným vzorcom (II) vo vode so zásadou, extrahovanie uvedeného výsledného roztoku rozpúšťadlom a neutralizovanie kyselinou za vzniku zlúčeniny so všeobecným vzorcom (I).

Druhým predmetom vynálezu je zlepšený spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (II),



ktorý zahŕňa zohrievanie zlúčeniny všeobecného vzorca (III),



v ktorom R znamená nižší alkyl alebo benzyl, spolu s POCl₃ v prítomnosti lítneho reakčného činidla a následné zriedenie pomocou rozpúšťadla, filtráciu a destiláciu za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (II).

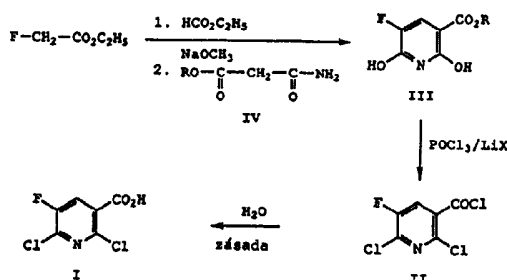
V tomto vynáleze výraz „alkyl“ znamená priamu alebo rozvetvenú uhlíkovodíkovú skupinu s jedným až šiestimi atómami uhlíka, napríklad metylovú skupinu, etylovú skupinu, n-propylovú skupinu, izopropylovú skupinu, n-butylovú skupinu, sekundárnu butylovú skupinu, izobutylovú skupinu, terciárnu butylovú skupinu, n-pentylovú skupinu a n-hexylovú skupinu.

„Alkalický kov“ znamená kov zo skupiny IA periodickej tabuľky prvkov, ktorá zahŕňa napríklad lítium, sodík, draslík.

„Kov alkalických zemin“ znamená kov z IIA skupiny periodickej tabuľky prvkov, ktorá zahŕňa napríklad vápnik, bárium, stroncium a magnézium.

Uvedený spôsob podľa vynálezu je nový, zlepšený, ekonomický a komerčne uskutočniteľný spôsob prípravy 2,6-dichlór-5-fluórnikotinoylchloridu a kyseliny 2,6-dichlór-5-fluórnikotinovej. Uvedený spôsob podľa vynálezu je načrtnutý v nasledujúcej schéme I:

Schéma I



Zlúčenina všeobecného vzorca (III), v ktorom R znamená nižší alkyl alebo benzyl, sa pripraví spracovaním etylfluoracetátu pomocou etylformiátu v prítomnosti zásady, napríklad metoxidu sodného, asi pri 0 °C a následne sa do uvedenej zmesi pridá roztok zlúčeniny všeobecného vzorca (IV), v ktorej je R definovaný rovnako ako v predchádzajúcom prípade, v rozpúšťadle, akým je napríklad metanol a získaná zmes sa približne na refluxnú teplotu uvedeného rozpúšťadla. Uvedená výsledná zmes sa spracuje pomocou kyseliny, akou je napríklad 37 % kyselina chlorovodíková, za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (III). Pri výhodnom uskutočnení reakcie podľa vynálezu R znamená v zlúčenine všeobecného vzorca (II) a všeobecného vzorca (IV) metyllovú skupinu, uvedenou zásadou je metoxid sodný, uvedeným rozpúšťadlom je metanol, uvedená zmes sa zahrieva pod spätným chladičom a uvedenou kyselinou je 37 % roztok kyseliny chlorovodíkovej.

Uvedená zlúčenina všeobecného vzorca (II) sa pripraví spracovaním zlúčeniny všeobecného vzorca (III) zahrievaním spolu s nadbytkom trichlorid-oxidu fosforečného v prítomnosti lítneho reakčného činidla, akým je napríklad lítna soľ (LiX, kde X znamená acetát, uhličitan, chlorid, hydroxid, oxid, fosforečnan, síran a pod.), najmä acetát lítny, uhličitan lítny, chlorid lítny, monohydrát hydroxidu lítneho, oxid lítny, fosforečnan lítny a síran lítny, v uzavretom systéme, napríklad autokláve, približne pri 110 °C až 250 °C približne 1 až 100 hodín, následným riedením uvedenej ochladenej zmesi rozpúšťadlom, akým je napríklad nereaktívne rozpúšťadlo, napríklad dichlórmetán, filtráciou vyzrážaných anorganických solí a destiláciou uvedeného produktu za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca (II). Výhodne sa uvedená reakcia uskutočňuje za použitia trichlorid-oxidu fosforečného a fosforečnanu lítneho približne pri 170 °C asi 20 hodín, pričom uvedená výsledná zmes sa zriedi dichlórmetánom. Alternatívne sa po počiatočnej filtrácii vyzrážaných solí môže materský lúh spracovať pomocou kyslého chloridu, akým je napríklad tionylchlorid, ktorý prevedie fosforečnan lítne s vyššou molekulovou hmotnosťou na zrážaný chlorid lítny a prchavý trichlorid-oxid fosforečný.

Uvedená zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa pripraví hydrolyzou zlúčeniny všeobecného vzorca (II) zásadou, akou je napríklad hydroxid alkalického kovu, uhličitan alkalického kovu, hydrogenuhlíčan alkalického kovu, hydroxid kovov alkalických zemín, uhličitan kovov alkalických zemín a hydrogenuhlíčan kovov alkalických zemín, najmä hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný, uhlí-

čitan draselný, hydrogenuhlíčan sodný, hydrogenuhlíčan draselný, hydroxid vápenatý, uhličitan vápenatý, hydrogenuhlíčan vápenatý, vo vode približne pri pH 10, teplote približne 50 °C až 60 °C a následným ochladením uvedeného roztoku, extrahovaním pomocou rozpúšťadla, akým je napríklad dichlórmetán, a neutralizáciou pomocou kyseliny, napríklad 37 % kyseliny chlorovodíkovej, približne na pH 1 až 2. Výhodne sa uvedená reakcia uskutočňuje s použitím 50 % vodného roztoku hydroxidu sodného približne pri pH 10, extrahovaním s použitím dichlórmetánu a neutralizáciou s použitím 37 % vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej približne na pH 1 až 2.

Zlúčenina všeobecného vzorca (IV) je buď známa zlúčenina alebo zlúčenina, ktorú možno pripraviť pomocou spôsobov známych v danom odbore (Snyder HR, Elston CT, Journal of the Chemical Society 1954, 76:3039 a Paraskewas S, Synthesis 1974:574).

Zverejnené európske patentové prihlášky 0 132 845, 0 160 578 a 0 153 580 a patenty US 4 840 954, 4 649 144 a 4 616 019 opisujú použitie kyseliny 2,6-dichlór-5-fluórnikotinovej s 2,6-dichlór-5-fluórnikotinoylchloridu pri príprave naftyridínových antibakteriálnych činidiel.

Nasledujúce príklady ukazujú príkladné uskutočnenia spôsobu podľa vynálezu a prípravu východiskových materiálov.

Príklad 1

2,6-dichlór-5-fluórnikotinoylchlorid

Do Monelovho autoklávu sa nadávkuje metyl-2,6-dihydroxy-5-fluórnikotinát (10 g) (príklad A), trichlorid-oxid fosforečný (100 ml) a fosforečnan lítny (6 g). Uzavretý autokláv je následne zahrievaný 20 hodín pri 170 °C. Po ochladení sa reakčná zmes opláchne v banke so zaobleným dnom metylénchloridom.

Vyčistený Monelov autokláv sa následne opäť nadávkuje metyl-2,6-dihydroxy-5-fluórnikotinátom (15 g) (príklad A), trichlorid-oxidom fosforečným (150 ml) a fosforečnanom lítnym (9 g). Uvedený uzavretý autokláv sa zahrieva 20 hodín pri 170 °C. Po ochladení sa uvedená reakčná zmes prevedie do suspenzie s metylénchloridom (100 ml) a zmieša sa s reakčnou zmesou z prvého kroku.

Takto zlúčená zmes sa filtruje, pevné zložky sa premývajú metylchloridom a filtrát a výplach sa zmieša a zahusť pri 50 až 60 °C a 3,99 kPa, pričom sa uvedený zvyšujúci olej podrobí destilácii uskutočňovanej v trojpalcovej Vigreuxovej kolóne. Pri výrobe naftyridínových antibakteriálnych činidiel sa zachytí frakcia s teplotou varu 71 až 75 °C pri 0,067 kPa, ktorá poskytne 2,6-dichlór-5-fluórnikotinoylchlorid (266 g, 85 %): čistota stanovená chromatograficky (VPC) 97,2 %.

Príklad 2

Kyselina 2,6-dichlór-5-fluórnikotinová

Do obidvoch Pyrexových skúmaviek sa nadávkuje 2,6-dichlór-5-fluórnikotinát (5 g) (príklad A), trichlorid-oxid fosforečný (50 ml) s chlorid lítny (2,5 g). Uzavreté skúmavky sa zahrievajú v olejovom kúpeli pri 152 až 158 °C 25 hodín. Po následnom ochladení sa do každej skúmavky pridá metylénchlorid (50 ml). Reakčné zmesi z obidvoch skúmaviek sa zmiešajú, filtrujú a filtráty sa zahusťujú pri 50 °C a 3,99 kPa a podrobia sa vákuovej destilácii s krátkou destilačnou dráhou, ktorá pri destilačnej teplote 160 °C poskytne 2,6-dichlór-5-fluórnikotinoylchlorid (10,3 g); tep-

lota varu 70 - 100 °C pri 0,13 kPa až 0,26 kPa: čistota stanovená chromatograficky (VPC) 88,3.

Časť zmienenej kyselého chloridu (9,84 g) sa zmieša so 60 ml 50 až 60 °C teplej vody za vzniku suspenzie a následne sa do tejto suspenzie pomaly pridáva 50 % vodný roztok hydroxidu sodného za vzniku homogénneho roztoku s pH 10. Uvedený ochladený roztok sa extrahuje dvakrát pomocou metylénchloridu a následne sa evakuuje s cieľom odstránenia zvyšujúceho metylénchloridu. Po ochladení v ľadovom kúpeli sa pridáva 37 % kyselina chlorovodíková až po dosiahnutie pH 1-2. Vyzrážaná pevná látka sa premyje vodou a vysuší pomocou vákua s cieľom poskytnutia kyseliny 2,6-dichlór-5-fluórnikotínovej (7,5 g, 71 %): teplota topenia 154,6 až 154,9 °C /literatúra uvádza teplotu topenia 153 - 155 °C, Cain MH, Európska zverejnená patentová prihláška 0333 020/, čistota stanovená HPLC (vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou,) 99,4 %.

Príklad východiskového materiálu

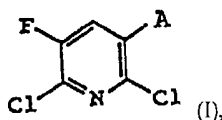
Príklad A

Metyl-2,6-dihydroxy-5-fluórnikotínát

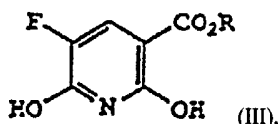
Do roztoku etylfluoracetátu (34 g) a etylformiátu (28 g) sa pri teplote 0 °C pridá metoxid sodný (26 g). Po 3,5 hodinách pri 20 °C sa pridá roztok metylmalonamátu (40 g) v metanole (350 ml) a zmes sa ohrieva pri spätnom toku 0,5 hodiny. Do horúcej zmesi sa pridá roztok 37 % kyseliny chlorovodíkovej (48 ml) vo vode (352 ml). Uvedená reakčná zmes sa zahrieva 10 minút pri spätnom toku. Po 18-hodinovom ustálení pri 0 °C sa zmes filtruje a zachytená pevná látka sa premyje 3 až 400 ml vody a vysuší pomocou vákua s cieľom dosiahnutia 2,6-dihydroxy-5-fluórnikotínátu (36,6 g, 61 %): teplota topenia 208 až 213 °C, čistota stanovená HPLC (vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou) 95,4 %.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



v ktorom A znamená CO₂H alebo COCl, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa (a) zahriatie zlúčeniny všeobecného vzorca (III)



v ktorom R znamená alkyllovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo benzylovú skupinu, spolu s POCl₃ v prítomnosti lítneho reakčného činidla na teplotu 110 °C až 250 °C a následné zriedenie rozpúšťadlom, filtráciu a destiláciu za vzniku 2,6-dichlór-5-fluórnikotinochlorku všeobecného vzorca (I), a potom sa prípadne privedie získaný 2,6-dichlór-5-fluórnikotinochlorku všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená COCl, do reakcie so zásadou vo vode,

výsledný roztok sa extrahuje rozpúšťadlom a neutralizuje kyselinou za vzniku kyseliny 2,6-dichlór-5-fluórnikotínovej všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená CO₂H.

2. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa ako lítne reakčné činidlo v kroku (a) použije činidlo zvolené zo skupiny zahŕňajúcej acetát lítny, uhličitan lítny, chlorid lítny, monohydrát hydroxidu lítneho, oxid lítny, fosforečnan lítny, a síran lítny.

3. Spôsob podľa nároku 2, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa ako lítne reakčné činidlo použije fosforečnan lítny.

4. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (III) spolu s POCl₃ a lítym reakčným činidlom zahrieva na teplotu 170 °C.

5. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa v kroku (a) zlúčenina všeobecného vzorca (III) zahrieva v autokláve.

6. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa v kroku (a) zahrieva 1 mol zlúčeniny všeobecného vzorca (II) s 1 až 8 ekvivalentmi lítneho reakčného činidla.

7. Spôsob podľa nároku 6, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa 1 mol zlúčeniny všeobecného vzorca (III) zahrieva s 5 ekvivalentmi lítneho reakčného činidla.

8. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**; že sa ako zlúčenina všeobecného vzorca (III) použije zlúčenina zvolená z množiny zahŕňajúcej metyl-2,6-dihydroxy-5-fluórnikotínát a etyl-2,6-dihydroxy-5-fluórnikotínát.

9. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa v kroku (b) použije zásada zvolená zo skupiny zahŕňajúcej hydroxid alkalického kovu, uhličitan alkalického kovu, hydrogenuhličitan alkalického kovu, hydroxid kovu alkalických zemín, uhličitan kovu alkalických zemín a hydrogenuhličitan kovu alkalických zemín.

10. Spôsob podľa nároku 9, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zlúčeninou všeobecného vzorca (III) je metyl-2,6-dihydroxy-5-fluórnikotínát.

11. Spôsob podľa nároku 10, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa v kroku (b) použije ako zásada hydroxid alkalického kovu.

12. Spôsob podľa nároku 11, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa v kroku (b) použije ako zásada hydroxid sodný.

Koniec dokumentu