



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 401/06

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑪

640 531

⑮① Gesuchsnummer: 3012/82

⑮② Teilgesuch von: 1695/78

⑮②② Anmeldungsdatum: 16.02.1978

⑮③① Priorität(en): 17.02.1977 US 769816

⑮④① Patent erteilt: 13.01.1984

⑮⑤① Patentschrift
veröffentlicht: 13.01.1984

⑮⑦③ Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

⑮⑦② Erfinder:
Guenter Grethe, North Caldwell/NJ (US)
Toomas Mitt, Bloomfield/NJ (US)

⑮④① **Alpha-2-Pyridyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol.**

⑮⑦① α -2-Pyridyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol, dessen Herstellung durch Umsetzung von 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-bromchinolin mit n-Butyllithium und Reaktion des entstandenen 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolyllithium mit Pyridin-2-aldehyd.

Die Verbindung ist ein Zwischenprodukt bei der Herstellung von Mefloquin.

PATENTANSPRÜCHE

1. α -2-Pyridyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolin-methanol.
2. Verfahren zur Herstellung von α -2-Pyridyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-bromchinolin mit n-Butyllithium umsetzt und das entstandene 2,8-Bis-(trifluor-

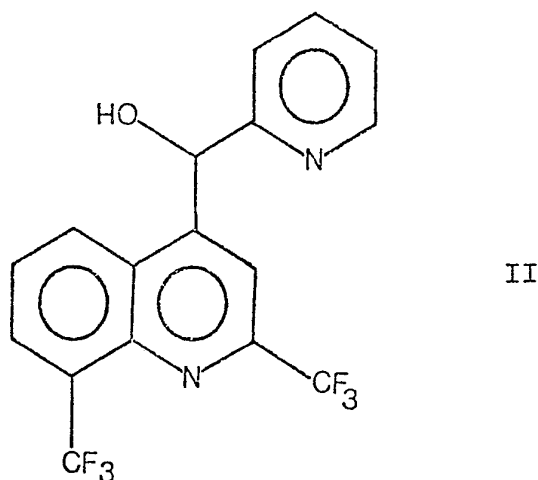
methyl)-4-chinolyllithium mit Pyridin-2-aldehyd zur Reaktion bringt.

3. Verwendung von α -2-Pyridyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol zur Herstellung von Mefloquin oder einem seiner physiologisch verträglichen Salze durch Hydrierung mit 3 Moläquivalenten Wasserstoff.

Mefloquin, erythro- α -2-Piperidyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol (I), eine bekannte Verbindung, die zur Behandlung der Malaria verwendet werden kann, wurde bisher in einer 6-stufigen Synthese aus 2-Trifluormethylanilin über 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-bromchinolin hergestellt [C.J.

Ohnmacht et al., J. Med. Chem. 14, 926 (1971)].

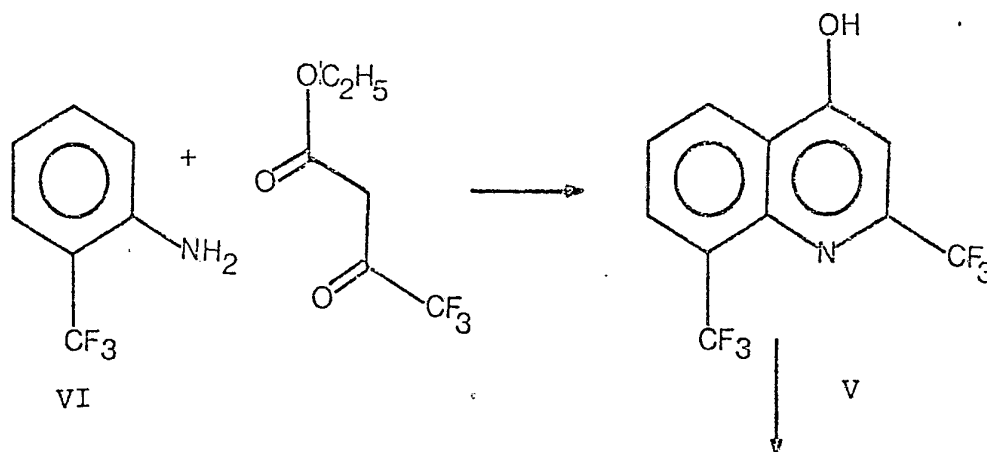
Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Zwischenprodukt zur Herstellung von Mefloquin, nämlich das α -2-Pyridyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol der Formel



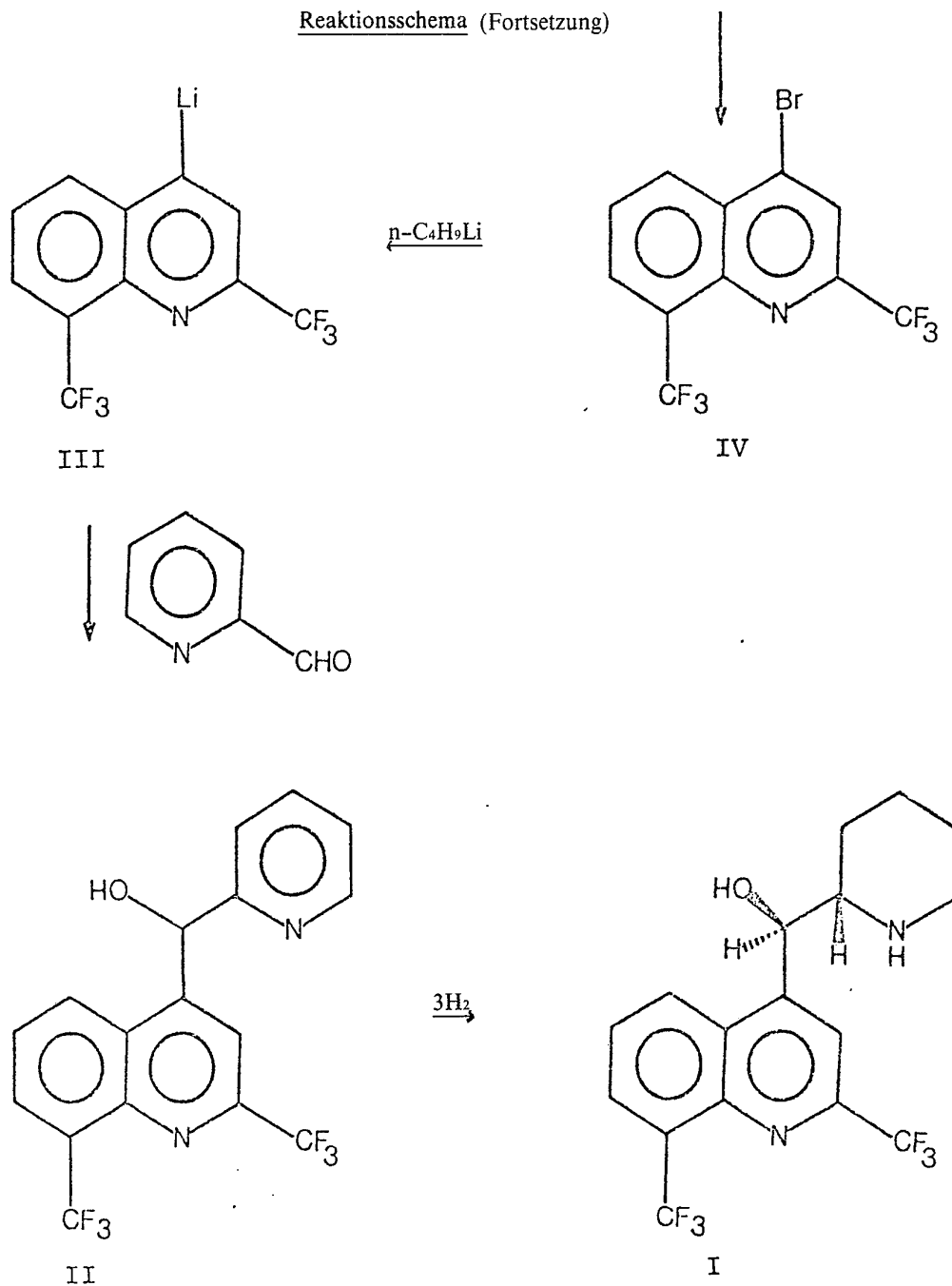
Das neue Verfahren zur Herstellung von Mefloquin, in dem die Verbindung II ein Zwischenprodukt darstellt, ist dadurch gekennzeichnet, dass man 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-bromchinolin (IV) mit n-Butyllithium umsetzt, das entstandene 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolyllithium (III) mit Pyridin-2-

aldehyd zur Reaktion bringt und das erhaltene α -2-Pyridyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol (II) mit 3 Moläquivalenten Wasserstoff hydriert.

- 40 Die einzelnen Reaktionen dieses Verfahrens wie auch die Herstellung des Ausgangsmaterials IV aus 2-(Trifluormethyl)-anilin gemäss Ohnmacht et al. sind in der folgenden Übersicht schematisch dargestellt.

Reaktionsschema

Reaktionsschema (Fortsetzung)



Während in dem Verfahren nach Ohnmacht et al. die Verbindung IV, 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-bromchinolin, mit n-Butyllithium behandelt und das erhaltene 4-Lithiumderivat zum 4-Carboxyderivat carboxyliert wurde, welches vor der Hydrierung mit 2-Lithiumpyridyl umgesetzt wurde, wird gemäss dem vorstehend skizzierten Verfahren die Verbindung IV mit n-Butyllithium zu 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-lithiumchinolin umgesetzt, das dann, gegebenenfalls in situ, mit Pyridin-2-aldehyd zur Reaktion gebracht wird. Diese Reaktionssequenz wird vorzugsweise bei niedriger Temperatur, in einem Bereich von etwa -30°C bis etwa -70°C , insbesondere bei -70°C oder darunter, je nach Lösungsmittel, durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen in Frage Äther, wie Tetrahydrofuran oder Diäthyläther, oder Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, sowie Gemische davon. In einer bevorzugten Ausführungsform kann die Reaktion in Diäthyläther/n-Hexan (1:1, v/v) durchgeführt werden. Das α -2-Pyridyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol (II) kann aus

dem Reaktionsgemisch in an sich bekannter Weise, z.B. durch Kristallisation, gewonnen werden.

In letzter Stufe wird das erfindungsgemässe α -2-Pyridyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol mit 3 Moläquivalenten Wasserstoff zu erythro- α -2-Piperidyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol (I) hydriert. Die Hydrierung kann in einem Alkanol, wie Äthanol, enthaltend 1% einer konzentrierten starken Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, über einem üblicherweise bei derartigen Hydrierungen verwendbaren Katalysator, wie einem Platinkatalysator, vorzugsweise bei Raumtemperatur erfolgen. Der Druck, unter dem die Reaktion durchgeführt wird, ist nicht entscheidend; bevorzugt ist Normaldruck.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Hydrierung nicht auf der Stufe der Verbindung I stehen bleibt, sondern dass weitere Hydrierung mit überschüssigem Wasserstoff zu Derivaten von Verbindungen der Formel I führt, d.h. zu Verbindungen, in denen der Chinolinring teilweise oder ganz

hydriert ist. Die Wasserstoffaufnahme muss daher während der gesamten Reaktion sorgfältig beobachtet und die Umsetzung gestoppt werden, wenn die theoretisch notwendige Menge Wasserstoff, d.h. 3 Moläquivalente, aufgenommen worden ist.

Je nach der bei der Hydrierung verwendeten Säure wird die Verbindung I in Form eines Salzes erhalten, beispielsweise als Hydrochlorid. Die Isolierung des Salzes, die Überführung in die freie Base und die Reinigung können in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, beispielsweise durch Kristallisation, Chromatographie und Behandlung mit einer Base, z.B. mit Natriummethoxid in methanolischer Lösung.

Das erythro- α -2-Piperidyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol ist sehr wirksam gegen Plasmodium berghii an Mäusen und gegen Plasmodium falciparum an Aotus-Affen. Am Menschen ist die Verbindung sehr wirksam gegen chloroquinsensible Stämme von Plasmodium falciparum [Tremmhoolm et al., Science 190, 792 (1975)].

Beispiel 1

Zu 400 ml trockenem Äther wurden 23,5 ml einer 2,04 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan gegeben. Dieser Lösung wurde unter Rühren bei -70°C und unter Argon eine Lösung von 16,5 g 2,8-bis-(Trifluormethyl)-4-bromchinolin in 200 ml wasserfreiem Äther so zugegeben, dass die Temperatur nicht über -70°C stieg. Nach beendeter Zugabe wurde eine weitere Stunde bei der gleichen Temperatur gerührt und dann langsam 5,35 g frisch destillierter Pyridin-2-aldehyd in 100 ml wasserfreiem Äther zugesetzt. Es wurde nochmals eine Stunde bei -70°C gerührt, mit 20 ml Wasser hydrolysiert und auf Raumtemperatur erwärmt. Die organische Phase wurde abgetrennt, zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Kristallisation des Rückstandes aus Äther/Hexan lieferte 11,1 g (62%) α -2-Pyridyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol, Schmelzpunkt $135-139^{\circ}\text{C}$. Durch Sublimation eines Teiles der erhaltenen Substanz bei $135-140^{\circ}\text{C}/0,1$ mm konnte analytisch reines Material mit einem Schmelzpunkt von $139-141^{\circ}\text{C}$ erhalten werden.

Eine Lösung von 100 ml Äthanol und 10 ml konzentrierter Salzsäure, enthaltend 1 g Platinoxid, wurde bei Raumtemperatur und unter Normaldruck mit Wasserstoff gesättigt. Durch ein Septum wurde dann eine Lösung von 12,5 g α -2-Pyridyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol in 100 ml Äthanol zugegeben. Das Gemisch wurde dann unter leicht erhöhtem Druck und Rühren bei Raumtemperatur so lange hydriert, bis 2340 ml Wasserstoff absorbiert worden waren. Der Katalysator wurde durch Filtration über Celite entfernt und das Filtrat wurde zur Trockene eingeeengt. Es wurden 13,2 g eines hellgelben Rückstandes erhalten, der aus Acetonitril umkristallisiert wurde und insgesamt 10,1 g (72,5%) erythro- α -2-Piperidyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol-hydrochlorid, Schmelzpunkt $259-261^{\circ}\text{C}$, lieferte. Eine analytisch reine Probe des Hydrochlorids wurde durch weitere Umkristallisation aus Acetonitril und 20-stündiges Trocknen bei $100^{\circ}\text{C}/0,1$ mm erhalten; Schmelzpunkt $259-261^{\circ}\text{C}$.

Zu einer Lösung von 0,224 g erythro- α -2-Piperidyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol-hydrochlorid in 5 ml Methanol wurden 2 ml einer 2,7 N methanolischen Lösung von Natriummethoxid gegeben. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt und der Rückstand in 10 ml wasserfreiem Äther aufgenommen. Unlösliches Material wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene gebracht. Kristalli-

sation des weissen Rückstandes aus 1,5 ml Benzol lieferte 150 mg (68,5%) erythro- α -2-Piperidyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol, Schmelzpunkt $174-176^{\circ}\text{C}$.

Das Ausgangsmaterial wurde folgendermassen erhalten:

Zu einem Gemisch aus 73,6 g 4,4,4-Trifluoracetessigsäure-äthylester in 400 ml Polyphosphorsäure wurden unter Rühren bei 100°C langsam 64,4 g 2-Trifluormethylanilin gegeben. Das Gemisch wurde unter ständigem Rühren zunächst $1\frac{1}{2}$ Stunden auf $140-150^{\circ}\text{C}$ erwärmt, über Nacht bei Raumtemperatur gehalten und dann auf 1200 g Eis gegossen. Es wurde kräftig gerührt, bis das Eis geschmolzen war. Der kristalline Niederschlag wurde durch Filtration abgetrennt und in 2 l Chloroform gelöst. Die organische Phase wurde mit 1 l Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck soweit eingeeengt, bis Kristallisation begann. Das kristalline Material wurde abfiltriert und lieferte 67,14 g (60%) 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolinol, Schmelzpunkt $129-131^{\circ}\text{C}$. Eine analytisch reine Probe des Chinolinols wurde durch Umkristallisation aus Chloroform erhalten; Schmelzpunkt $130-131^{\circ}\text{C}$ (weisse Nadeln).

Einer auf 70°C erwärmten Suspension von 25,5 g 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-chinolinol in 50 ml Phosphortribromid wurden auf einmal 70 g (25 ml) Phosphoroxibromid zugesetzt. Die Temperatur wurde auf 140°C erhöht. Das Gemisch wurde 4 Stunden bei dieser Temperatur gehalten, auf Raumtemperatur abgekühlt und dann vorsichtig, unter starkem Rühren, auf 1 Liter Eis gegossen. Weiteres Eis wurde, soweit notwendig, zugesetzt, bis die exotherme Reaktion beendet war. Die Lösung wurde dann mit 12 N Natriumhydroxid alkalisch gemacht, unter nochmaligem Zusatz von Eis zwecks Kühlung. Der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert und über Nacht an der Luft getrocknet. Sublimation bei $50^{\circ}\text{C}/0,2$ mm lieferte 28,6 g (92%), 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-bromchinolin, Schmelzpunkt $57-58^{\circ}\text{C}$. 1 g dieses Materials wurde aus 95%igem Äthanol umkristallisiert und lieferte 0,7 g 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-bromchinolin mit einem Schmelzpunkt von $59-60^{\circ}\text{C}$.

Beispiel 2

In einem 60 l Kessel wurde unter Argonatmosphäre und gutem Rühren eine auf -70°C gekühlte Lösung von 6 l Butyllithium in 30 l trockenem n-Hexan tropfenweise mit einer ebenfalls gekühlten Lösung von 1800 g 2,8-Bis-(trifluormethyl)-4-bromchinolin in 4 l trockenem Äther versetzt. Nach einstündigem Rühren unter steter Kühlung wurde dem Gemisch innerhalb von 45 Minuten eine Lösung von 1170 g Pyridin-2-aldehyd und nach einer weiteren Stunde der entstandenen Suspension portionsweise insgesamt 25 l Äther und 1 l Wasser zugesetzt. Die dabei erhaltene Lösung wurde mit 10 l Wasser extrahiert, die wässrige Phase mit 10 l Äther nachgewaschen und die gesamte Ätherphase mit 2×10 l Wasser, 10 l 0,5 N Salzsäure und zweimal mit je 10 l Wasser neutralgewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (1996 g) wurde zur Reinigung mit 5 l Petroläther behandelt und getrocknet. Es wurden 1709 g (87,5%) reines α -2-Pyridyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolinmethanol, Smp. $140-142^{\circ}\text{C}$, erhalten.

Die Verbindung wurde dann in zu Beispiel 1 analoger Weise zu erythro- α -2-Piperidyl-2,8-bis-(trifluormethyl)-4-chinolin-methanol hydriert.