

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②

N° 81 00765

⑤ Procédé de préparation d'amino-4 chloro-7 quinoléines.

⑥ Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 215/42; B 01 J 23/46.

⑦ Date de dépôt..... 16 janvier 1981.

⑧ ⑨ ⑩ Priorité revendiquée :

⑪ Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 29 du 23-7-1982.

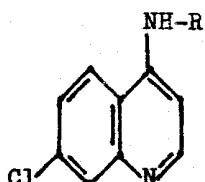
⑫ Déposant : RHONE-POULENC INDUSTRIES, société anonyme, résidant en France.

⑬ Invention de : Michel Baudouin et Daniel Michelet.

⑭ Titulaire : RHONE-POULENC SANTE, résidant en France.

⑮ Mandataire :

La présente invention concerne un procédé de préparation d'une amino-4 chloro-7 quinoléine de formule générale :



(I)

5 à partir de la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4.

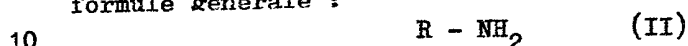
Dans la formule générale (I), R représente un radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, tel que le radical diéthylamino-4
 10 méthyl-1 butyle, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux carboxy, hydroxy ou alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone substitués par un radical dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, tels que les radicaux carboxy-2 phényle
 15 ou diéthylaminométhyl-3 hydroxy-4 phényle.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle R représente un radical diéthylamino-4 méthyl-1 butyle ou un radical diéthylaminométhyl-3 hydroxy-4 phényle sont des substances douées de propriétés antimalariques remarquables et sont connues
 20 respectivement sous le nom de chloroquine et d'amodiaquine ; le produit de formule générale (I) dans laquelle R représente un radical carboxy-2 phényle est un intermédiaire pour la préparation de l'ester dihydroxypropylique de l'acide N-(chloro-7 quinoly-4) anthranilique connu sous le nom de glafénine qui est un analgésique et un anti-inflammatoire puissant.
 25

Il est connu, en particulier d'après le brevet américain 2 653 940, de préparer la chloroquine par condensation de la diéthylamino-4 méthyl-1 butylamine sur la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 en opérant, de préférence, en présence
 30 d'air ou de nitrobenzène comme agent d'oxydation ou de palladium sur charbon comme catalyseur de déshydrogénation.

Cependant cette condensation, conduisant intermédiairement à une base de Schiff, associée à une aromatisation, s'accompagne d'une déhalogénéation. De cette manière est obtenu un mélange contenant à côté de la chloroquine une faible proportion de (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-4 quinoléine.

Il a maintenant été trouvé et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que le produit de formule générale (I) peut être obtenu avec de bons rendements par condensation d'une amine de formule générale :



dans laquelle R est défini comme précédemment, sur la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4, associée à une aromatisation, en opérant en présence d'un catalyseur à base de ruthénium sur support et de préférence en absence d'oxygène.

La réaction peut être mise en oeuvre en utilisant un catalyseur constitué de ruthénium sur charbon et en opérant dans un excès d'amine de formule générale (II) qui peut être utilisée comme solvant, à une température comprise entre 100 et 200°C.

Il est possible aussi d'opérer dans un solvant organique tel que le chlorobenzène ou l'anisole en utilisant un léger excès de l'un ou l'autre des réactifs à la température d'ébullition du solvant ou à une température plus élevée en opérant sous pression et éventuellement en séparant l'eau formée au cours de la réaction par distillation azéotropique.

Le catalyseur contient de préférence environ 5 % en poids de métal et il est utilisé en quantité telle que le métal représente de 0,01 à 0,0001 atome-gramme par mole de réactif mis en oeuvre c'est-à-dire par mole de quinolinone-4 ou par mole d'amine de formule générale (II) selon que l'on utilise un excès de quinolinone ou d'amine de formule générale (II).

Il peut être avantageux d'opérer en présence d'ions halogénures et plus particulièrement d'ions iodures. Généralement, on utilise un sel de l'amine de formule générale (II).

La mise en oeuvre du procédé selon l'invention permet d'obtenir le produit de formule générale (I) ne contenant qu'une faible proportion de produit déhalogéné.

Le taux de produit déhalogéné obtenu par rapport à la chloro-7 quinolinone-4 transformée est généralement inférieure à 8 %

et selon la nature et la qualité de l'amine de formule générale (II) mise en oeuvre ce taux peut être inférieur à 1 %.

Le produit de formule générale (I) peut être séparé du mélange réactionnel et purifié par application de méthodes habituelles telles que la cristallisation ou la chromatographie.

La chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 utilisée comme produit de départ peut avantageusement être préparée par cyclisation de l'acide méta-chloroanilino-3 propionique au moyen d'un mélange d'acide fluorhydrique et de trifluorure de bore.

L'acide m.chloroanilino-3 propionique peut être obtenu par action d'un excès de m.chloroaniline sur l'acide acrylique. La réaction est effectuée dans l'eau à une température comprise entre 70 et 100°C. La durée de la réaction est généralement comprise entre 1 et 4 heures.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

EXEMPLE 1 -

Dans un ballon de 50 cm³ muni d'un agitateur magnétique, d'une colonne à distiller et d'un condenseur, on charge :

- catalyseur : composé de 48 % en poids de ruthénium sur charbon et de 54 % d'eau [teneur en ruthénium dans le catalyseur sec : 5 % (p/p)]	...	97,3 mg
- chloro-7 quinolinone-4	...	4,549 g
- diéthylamino-1 amino-4 pentane	...	3,2655 g
- diiodhydrate de diéthylamino-1 amino-4 pentane	...	47,2 mg
- anisole	...	25 cm ³

La sortie du condenseur est reliée à un gazomètre permettant de mesurer le volume de gaz dégagé au cours de la réaction. On chauffe le mélange réactionnel jusqu'au reflux en 16 minutes. La température du mélange reste alors constante et égale à 157°C pendant toute la durée de l'opération. Les vapeurs sont condensées en tête de colonne et le distillat hétérogène est décanté ; le solvant est recyclé en continu.

Après 5 heures de chauffage le volume de gaz dégagé est de 435 cm³.

On refroidit, sépare le catalyseur par filtration, et lave la phase organique avec de la soude aqueuse 1 N pour libérer les amines présentes sous forme de sel.

La solution organique ainsi obtenue est examinée par chromatographie en phase gazeuse. On obtient les résultats suivants :

- chloro-7 quinolinone-4 : 7,037 mM pour une quantité
5 chargée au départ de 25,063 mM soit un taux de transformation de 71,9 %
- diéthylamino-1 amino-4 pentane : 1,518 mM pour une
quantité totale au départ de $19,882 + 0,114 = 19,996$ mM
soit un taux de transformation de 92,4 %
- 10 - chloroquine : 17,8 mM représentant un rendement (dosé)
de 99 % par rapport à la chloro-7 quinolinone-4 transformée
et de 98,3 % par rapport au diéthylamino-1 amino-4 pentane
transformé
- (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-4 quinoléine : 0,08 mM
15 ce qui correspond à un rendement de 0,45 % par rapport à la
chloro-7 quinolinone-4 transformée.

La chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 de départ peut être préparée de la manière suivante :

- Dans un réacteur en acier inoxydable contenant 50 g
20 d'acide fluorhydrique liquide refroidi à 5°C on ajoute 10 g
d'acide m.chloroanilino-3 propionique (titrant 94,5 %). La solution est saturée de trifluorure de bore gazeux. A cet effet, le contenu du réacteur est maintenu à 20°C puis saturé par le trifluorure de bore gazeux sous une pression de 12 bars pendant
25 1 heure. Le réacteur est ensuite fermé puis chauffé à 80°C pendant 20 heures.

- La pression s'élève d'abord jusqu'à 20 bars puis diminue progressivement pour se stabiliser vers 16 bars. Le réacteur est ensuite refroidi à 10°C puis ouvert de manière à laisser échapper
30 le trifluorure de bore. Le liquide rougeâtre obtenu est versé dans un mélange d'eau et de glace. Après extraction 3 fois par 100 cm³ de chloroforme, la couche organique est lavée plusieurs fois par 100 cm³ d'eau jusqu'à pH compris entre 3 et 4 puis séchée sur sulfate de sodium. Après filtration et concentration à sec sous
35 pression réduite (10 mm de mercure ; 1,33 kPa), on obtient 9 g de chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 cristallisée dont le titre déterminé par chromatographie en phase gazeuse est 94,5 %.

Le taux de transformation est de 100 % et le rendement par rapport à l'acide m.chloroanilino-3 propionique est de 99 %.

Par examen en chromatographie en phase gazeuse, la teneur en isomère chloro-5 est voisine de 0,7 %.

5 L'acide m.chloroanilino-3 propionique de départ peut être préparé de la manière suivante :

A un mélange de 510,3 g de m.chloroaniline dans 150 cm³ d'eau, maintenu sous atmosphère d'argon et agité à 80°C, on ajoute en 10 minutes une solution de 72,05 g d'acide acrylique dans 100 cm³ d'eau. Le mélange réactionnel constitué de 2 phases est maintenu pendant 3 heures à 80°C sous agitation puis refroidi à 20°C. Après décantation, la phase aqueuse (couche supérieure) est éliminée. A la phase organique on ajoute 423 cm³ d'une solution aqueuse de soude 2,6 N, en agitant et en maintenant la température à 20°C. Après décantation la phase organique constituée de 303 g de m.chloroaniline est séparée. La phase aqueuse (850 cm³) est extraite 6 fois successivement par 450 cm³ d'éther.

La phase aqueuse, dont on élimine l'éther par évaporation sous pression réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa), est acidifiée par addition de 105 g d'acide sulfurique à 50 % (en poids). Le pH final est 3,5 (point isoélectrique). La température passe de 22 à 33°C puis on chauffe à 40°C. Après décantation, on sépare :

- une phase organique inférieure (208,8 g) constituée d'acide m.chloroanilino-3 propionique fondu saturé d'eau (8,6 % d'eau)
- 25 - une phase aqueuse supérieure (601 g) contenant 2,28 g d'acide m.chloroanilinopropionique et 156 g de sulfate de sodium.

La phase organique est chauffée pendant 1 heure à 80°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On obtient 195,4 g d'un produit contenant 94 % d'acide m.chloroanilino-3 propionique et 2,3 % d'eau.

- 5 Le diéthylamino-1 amino-4 pentane dont le titre est supérieur à 95 %, utilisé comme produit de départ, est obtenu après distillation sous une pression de 30 mm de mercure (4 kPa) du produit de réaction de la diéthylamino-5 pentanone-2 avec l'ammoniac et l'hydrogène. La diéthylamino-5 pentanone-2 peut être obtenue par
10 action du diéthylamino-1 chloro-2 éthane sur l'acétylacétate d'éthyle sodé.

EXEMPLE 2 -

On opère comme dans l'exemple 1 mais en utilisant un catalyseur préréduit :

- 15 On charge le catalyseur (ruthénium à 5 % / charbon à 57 % d'eau et 43 % de catalyseur sec): 98,9 mg soit 0,021 mM de ruthénium.

On chauffe à 100°C puis fait passer un courant d'hydrogène pendant 1 heure. On refroidit puis charge dans le ballon :

- 20 - chloro-7 quinolinone-4 ... 4,5617 g (25,133 mM)
- diéthylamino-1 amino-4 pentane
(obtenu dans les conditions décrites dans l'exemple 1) ... 3,307 g (20,135 mM)
- diiodhydrate de diéthylamino-1
25 amino-4 pentane ... 48,7 mg (0,117 mM)
- anisole ... 25 cm³

On procède comme dans l'exemple 1. Après 5 heures de chauffage au reflux le volume de gaz dégagé est de 447 cm³.

- Après séparation du catalyseur par filtration et lavage
30 de la phase organique par une solution de soude N, on dose par chromatographie gazeuse :

- chloro-7 quinolinone-4 : 6,875 mM ce qui correspond à un taux de transformation de 72,6 %
- diéthylamino-1 amino-4 pentane : 1,769 mM soit un taux de
35 transformation de 91,3 %
- chloroquine : 17,904 mM soit un rendement de 98,05 % par rapport à la chloro-7 quinolinone-4 transformée et un rendement de 96,86 % par rapport au diéthylamino-1 amino-4 pentane transformé

- (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-4 quinoléine : 0,08 M
ce qui représente un rendement de 0,43 % par rapport à la chloro-7
quinolinone-4 transformée.

EXEMPLE 3 -

- 5 On opère comme dans l'exemple 1 mais en utilisant les
produits suivants :
- catalyseur (ruthénium sur charbon à 5 % (p/p)
à 50 % d'eau et 50 % de catalyseur sec) ... 154,6 mg (0,0382 mM)
 - chloro-7 quinolinone-4 ... 961,5 mg (5,297 mM)
 - 10 - diéthylamino-1 amino-4 pentane (obtenu
dans les conditions décrites dans
l'exemple 1) ... 642,2 mg (3,910 mM)
 - dichlorhydrate de diéthylamino-1
amino-4 pentane ... 51,7 mg (0,224 mM)
 - 15 - chlorobenzène ... 12 cm³

On chauffe au reflux pendant 4 heures 30 minutes
la température du mélange réactionnel étant de 136°C.

- Après filtration du catalyseur et lavage à la soude
dans les conditions décrites dans l'exemple 1 on dose par chroma-
tographie en phase gazeuse :
- chloro-7 quinolinone-4 : 1,216 mM soit un taux de transfor-
mation de 77 %
 - diéthylamino-1 amino-4 pentane : 0,115 mM soit un taux de
transformation de 97,2 %
 - 25 - chloroquine : 3,665 mM soit un rendement par rapport à la
chloro-7 quinolinone transformée de 90 % et un rendement par
rapport au diéthylamino-1 amino-4 pentane transformé de 91,2 %
 - (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-4 quinoléine : rendement
estimé 3,5 % par rapport à la chloro-7 quinolinone-4 transformée.

EXEMPLE 4 -

On opère comme dans l'exemple 1 mais en utilisant les produits suivants :

- catalyseur (ruthénium sur charbon à 5 % (p/p) à 50 % d'eau et
- 5 50 % de catalyseur sec) ... 757,8 mg (0,187 mM)
- chloro-7 quinolinone-4 ... 4,8199 g (26,556 mM)
- diéthylamino-1 amino-4 pentane
(obtenu dans les conditions décrites
dans l'exemple 1) ... 3,2465 g (19,767 mM)
- 10 - dichlorhydrate de diéthylamino-1
amino-4 pentane ... 259,1 mg (1,121 mM)
- diiodhydrate de diéthylamino-1
amino-4 pentane ... 41 mg (0,099 mM)
- chlorobenzène ... 25 cm³

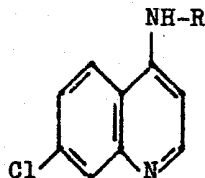
- 15 On chauffe pendant 4 heures 50 minutes au reflux ;
le volume de gaz dégagé est de 470 cm³.

Par analyse chromatographique on dose :

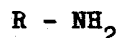
- chloro-7 quinolinone-4 : 6,418 mM soit un taux de transformation de 75,8 %
- 20 - diéthylamino-1 amino-4 pentane : 1,391 mM soit un taux de transformation de 93,4 %
- chloroquine : 19,116 mM soit un rendement par rapport à la chloro-7 quinolinone-4 transformée de 94,9 % et un rendement de 97,5 % par rapport au diéthylamino-1 amino-4 pentane transformée
- 25 - (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-4 quinoléine (estimée)
correspond à un rendement de 1 % par rapport à la chloro-7 quinolinone-4 transformée.

RE V E N D I C A T I O N S ✓

1. Procédé de préparation d'une amino-4 chloro-7 quinoléine de formule générale :



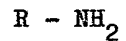
- 5 dans laquelle R représente un radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux carboxy, hydroxy ou alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone substitués par un radical dialcoyl-
- 10 amino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on effectue la condensation associée à une aromatisation d'une amine de formule générale :



- 15 dans laquelle R est défini comme précédemment, sur la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4, en opérant en présence d'un catalyseur à base de ruthénium sur support et de préférence en absence d'oxygène.
2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on
- 20 effectue la condensation et l'aromatisation en présence de ruthénium sur charbon éventuellement dans un solvant organique tel que le chlorobenzène ou l'anisole à une température comprise entre 100 et 200°C.
3. Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'on
- 25 opère sous pression.
4. Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'on élimine l'eau formée au cours de la réaction par distillation azéotropique.

5. Procédé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que l'on opère en présence d'ions halogénures.

6. Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que l'on opère en présence d'un sel halogéné d'une amine de formule générale :



dans laquelle R est défini comme dans la revendication 1.

7. Procédé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que l'amine utilisée est la diéthylamino-4 méthyl-1 butylamine.

10 8. La chloroquine lorsqu'elle est obtenue selon le procédé de la revendication 7.