



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103119023 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 24

(21) 申请号 201180033827. 7

(22) 申请日 2011. 07. 07

(30) 优先权数据

61/362849 2010. 07. 09 US

10169162. 4 2010. 07. 09 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 01. 08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/061490 2011. 07. 07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/004338 EN 2012. 01. 12

(73) 专利权人 活跃生物技术有限公司

地址 瑞典隆德

(72) 发明人 L. M. 博克 P. H. 霍尔姆伯格

K-E. 詹森

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 韦欣华 李炳爱

(51) Int. Cl.

C07D 215/56 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 3868379 A, 1975. 02. 25, 全文.

CN 1298393 A, 2001. 06. 06, 全文.

CN 1659146 A, 2005. 08. 24, 全文.

Stig Jonsson et al. Synthesis and Biological Evaluation of New 1,2-Dihydro-4-hydroxy-2-oxo-3-quinolinecarboxamides for Treatment of Autoimmune Disorders: Structure-Activity Relationship. 《J. Med. Chem》. 2004, 第 47 卷 (第 8 期), 第 2075-2088 页.

审查员 吴志威

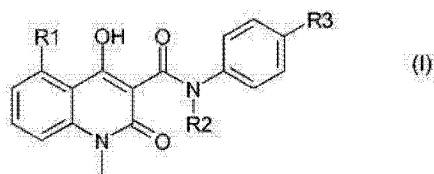
权利要求书2页 说明书12页 附图2页

(54) 发明名称

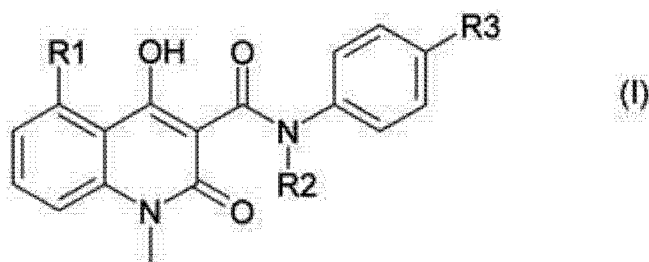
生产喹啉-3-羧酰胺的改进方法

(57) 摘要

一种制备式(I)的化合物的方法,其通过以下步骤实现:使合适的烷基酯和苯胺衍生物在含有脂肪族溶剂或脂肪族溶剂的混合物的回流混合物中反应,所述脂肪族溶剂的沸点在 68-191 °C 的范围内;冷凝回流混合物的蒸气;用醇清除剂或醇清除剂的混合物处理冷凝的蒸汽;将冷凝的蒸汽返回到反应混合物中。



1. 通过以下步骤制备式(I)的化合物的方法：



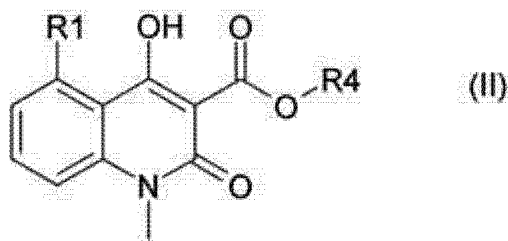
其中

R1 为乙基, R2 为乙基且 R3 为 H; 或

R1 为氯, R2 为乙基且 R3 为 H; 或

R1 为甲氧基, R2 为甲基且 R3 为三氟甲基;

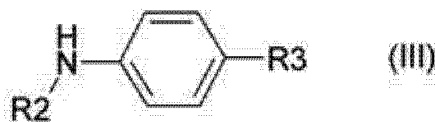
(i) 使式(II)的化合物和式(III)的化合物在含有脂肪族溶剂或脂肪族溶剂混合物的回流混合物中反应, 所述脂肪族溶剂的沸点在 68-191℃ 的范围内;



其中

R1 为乙基、氯或甲氧基; 和

R4 为 C1-C4 烷基;



其中

R2 为乙基且 R3 为 H; 或

R2 为甲基且 R3 为三氟甲基;

(ii) 冷凝回流混合物的蒸汽;

(iii) 用选自分子筛的醇清除剂, 或用为分子筛混合物的醇清除剂处理冷凝的蒸汽;

(iv) 将冷凝的蒸汽返回到反应混合物中。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中脂肪族溶剂的沸点在 80-150℃ 范围内。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中脂肪族溶剂的沸点在 95-130℃ 范围内。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其中醇清除剂选自 3A、4A、5A、13X 分子筛或上述分子筛的任意混合物。

5. 根据 1-4 任一权利要求的方法, 其中脂肪族溶剂选自 C6-C10 支链或直链的烷烃或环烷烃。

6. 根据 1-4 任一权利要求的方法, 其中脂肪族溶剂选自 C7-C8 支链或直链的烷烃或环

烷烃。

7. 根据权利要求 6 的方法, 其中脂肪族溶剂选自正庚烷、正辛烷、甲基环己烷、2, 2, 4- 三甲基戊烷和环辛烷。

8. 根据权利要求 7 的方法, 其中脂肪族溶剂选自正庚烷和正辛烷。

9. 根据 1-4 任一权利要求的方法, 其中 R4 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基和正丁基。

10. 根据权利要求 9 的方法, 其中 R4 选自甲基和乙基。

11. 根据权利要求 1 的方法, 其中 R1 为乙基, R2 为乙基, R3 为 H, R4 为甲基或乙基 ; 醇清除剂为 3A, 4A, 5A 或 13X 分子筛, 或其混合物 ; 脂肪族溶剂选自正庚烷和正辛烷。

12. 根据权利要求 1 的方法, 其中 R1 为氯, R2 为乙基, R3 为 H, R4 为甲基, 醇清除剂为 3A, 4A, 5A 或 13X 分子筛, 脂肪族溶剂选自正庚烷和正辛烷。

13. 根据权利要求 1 的方法, 其中 R1 为甲氧基, R2 为甲基, R3 为三氟甲基, R4 为甲基或乙基 ; 醇清除剂为 3A, 4A, 5A 或 13X 分子筛, 或其混合物 ; 脂肪族溶剂为正辛烷。

生产喹啉-3-羧酰胺的改进方法

技术领域

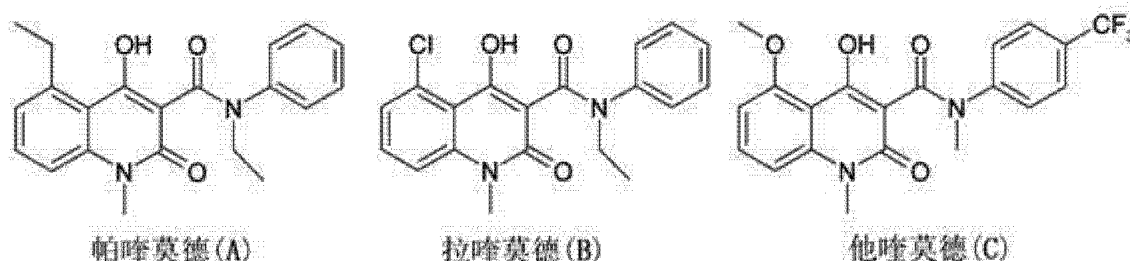
[0001] 本发明涉及有机合成领域。具体地,涉及 N-烷基-N-苯基-喹啉-3-羧酰胺(carboxamide)的某些衍生物的化学合成领域。

背景技术

[0002] N-烷基-N-苯基-喹啉-3-羧酰胺被认为是在临床试验中对不同类别的疾病,例如自身免疫性疾病和癌症有价值的一类有前途的化合物。

[0003] N-烷基-N-苯基-喹啉-3-羧酰胺,例如帕喹莫德(paquinimod)(下文也称为A),拉喹莫德(下文也称为B),和他喹莫德(下文也称为C),已通过一种涉及蒸馏来自包括酯、苯胺和脂肪族溶剂(如正庚烷或正辛烷)的混合物的挥发物的方法来制备。

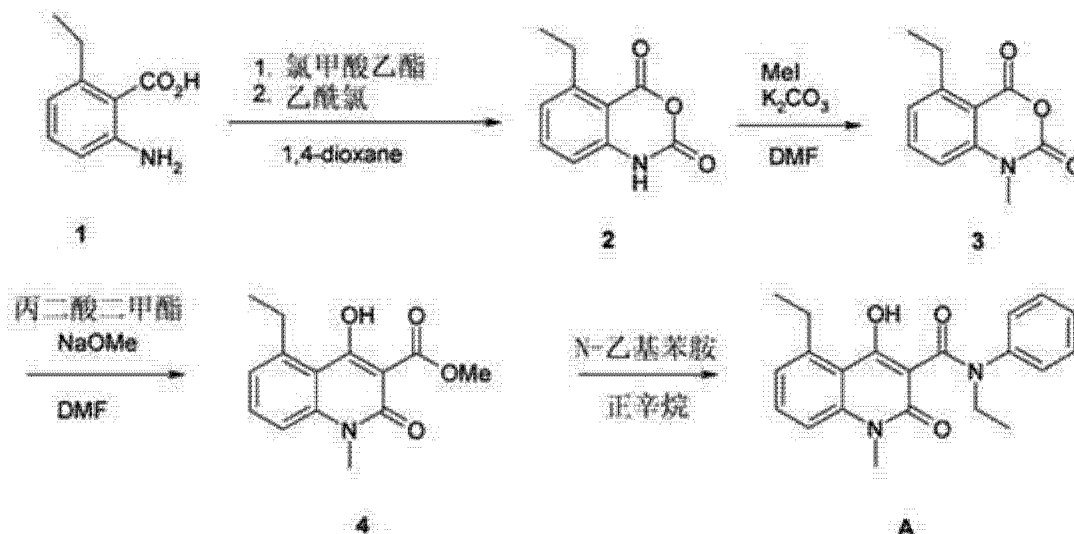
[0004]



[0005] 这种方法在美国专利号 6,875,869 中有描述。

[0006] 现有技术对 N-烷基-N-苯基-喹啉-3-羧酰胺,如帕喹莫德(A)、拉喹莫德(B)和他喹莫德(C),的合成规程(Org. Process. Res&Dev. 2007, 11, 674-680) 诸在方案1中以合成帕喹莫德为例证。此线路由邻氨基苯甲酸1开始,转化成靛红酸酐2。靛红酸酐甲基化生成3,3与丙二酸二甲酯缩合,生成相应的甲基酯4。该甲基酯随后与合适的苯胺缩合,生成所要的最终化合物。

[0007]



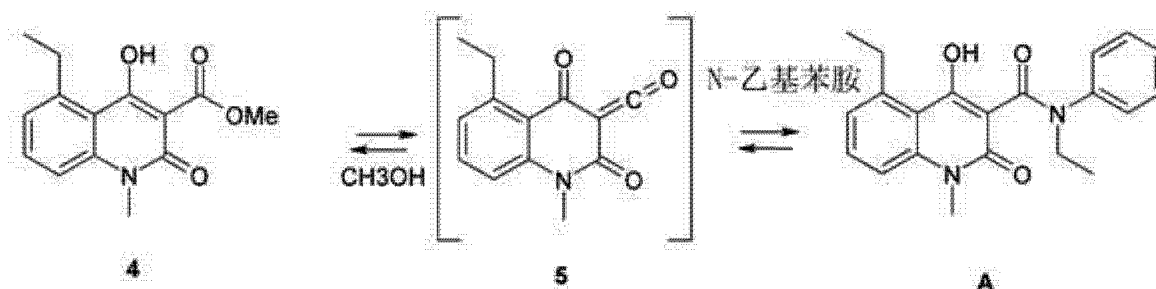
[0008] 方案1. 以通过相应的甲基酯4合成帕喹莫德(A)为例的N-烷基-N-苯基-喹

啉-3-羧酰胺的合成路线。

[0009] 该合成方法很短,并且避免了使用昂贵的试剂。所有的中间体是稳定的且易于由沉淀和过滤以高纯度分离。在最后的缩合步骤中杂质主要是剩余烷基酯。其它方法,如碳二亚胺介导(mediated)的羧酸和苯胺耦合,或靛红酸酐和N-烷基-N-苯基-丙二酸单甲酯单酰胺(N-alkyl-N-phenyl-malonamic acid methyl ester)的缩合(美国专利US5,912,349),路线长或产品纯度较低。

[0010] 最后的缩合步骤是一个有利于烷基酯的平衡(方案2),且涉及烯酮中间体5的反应机理已被有力地论述(J. Org. Chem. 2006, 71, 1658-1667 和 J Phys. Chem. A 2008, 112, 4501-4510)。

[0011]



[0012] 方案2. 在4和A之间的平衡中涉及了中间体烯酮5。

[0013] 通常,从酯和苯胺形成酰胺要求非常高的反应温度,其也引起了广泛的副产物的形成。上述反应能在中等的温度下进行,是由于反应物4有能力单分子地形成烯酮中间体5,而不是四面体中间体。这一方法,在例如美国专利US6,875,869中有描述,包括将溶解在脂肪族溶剂,如正庚烷或正辛烷,中的合适的酯和苯胺衍生物填充到反应器中。通过蒸馏除去溶剂和任何生成的醇使平衡朝所需产物移动。反应完全后,将混合物冷却,通过过滤分离沉淀的粗产物。

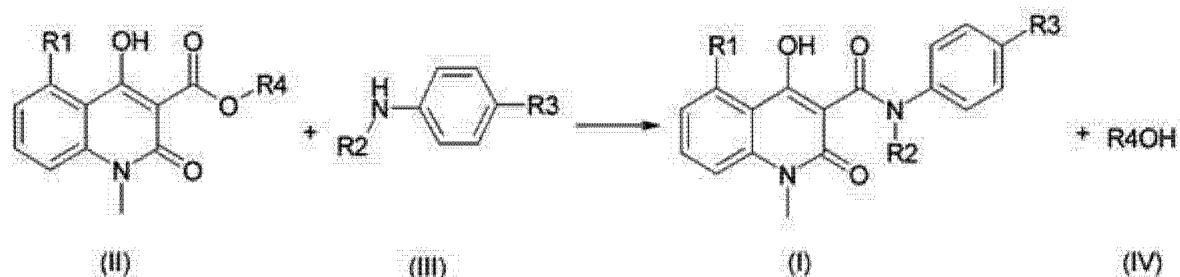
[0014] 与其中酯被转化成热力学上更稳定的酰胺的大多数其他反应不同,该具体反应需要非常有效地除去生成的醇,以获得高收率。

[0015] 上述方法已被用于帕喹莫德,拉喹莫德和他喹莫德的GMP(优良制造规范)生产所采用。

发明内容

[0016] 正如上文提到的那样,用于制备N-烷基-N-苯基-喹啉-3-羧酰胺的在Org. Process. Res&Dev. 2007, 11, 674-680所述的反应中,分离的粗产物中的主要杂质是烷基酯,其为最后的缩合步骤中的初始原料。该缩合可由下面的一般反应方案表示:

[0017]



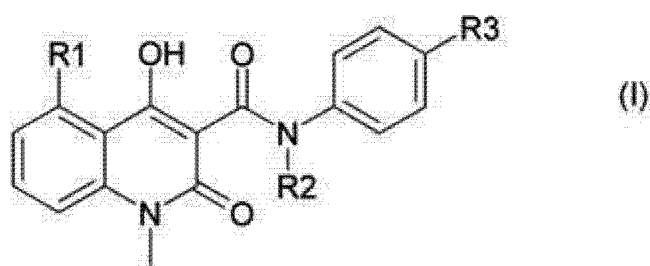
[0018] 在如上所示的反应中,如果存在少量的酯,则剩余的酯(II)可以通过重结晶很容易地从产品中除去。另一方面,本发明人发现,粗产物中如果存在大量的酯的话,为获得纯产物仅一个重结晶可能是不够的。因此通过除去在反应中作为副产物形成的醇(IV),使平衡尽可能朝产物侧移动非常重要。

[0019] 本发明人还发现,作为进一步的问题,醇(IV)的去除是和规模相关的。因此,当缩合反应以小规模(例如,小于 20 克)进行时,大部分的酯(II)在几个小时的蒸馏内转化为产物(I)。在这种情况下,沉淀的产物只包含少量的可接受量的作为杂质的酯。然而,在较大规模时,例如千克的规模时,过程则变得较难预测和在某些情况下,甚至在 20 小时的蒸馏以后,大量的酯(II)仍然存在于该混合物中。在这种情况下,不得不加入更多的溶剂继续蒸馏,直到大部分的酯(II)转化为所要的产物(I)。消耗大量的不可预知量的脂肪族溶剂以获得完全转化的方法,对于药品生产绝不是一个最佳选择。

[0020] 因此,本发明人通过提供一种改进的以高收率、有利地无上述缺陷地制备式(I),如本文所定义的,的化合物的方法来着手解决此问题。特别是,这种方法应当允许以高收率和高纯度、有利地无需长反应时间以及过量溶剂和能源消耗来大规模地制备根据式(I)的化合物。

[0021] 因此,提供了一种通过以下步骤制备式(I)的化合物的方法:

[0022]



[0023] 其中

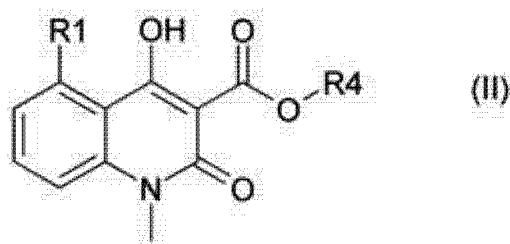
[0024] R1 是乙基, R2 是乙基且 R3 是 H, 或

[0025] R1 是氯, R2 是乙基且 R3 是 H, 或

[0026] R1 是甲氧基, R2 是甲基且 R3 是三氟甲基;

[0027] (i) 使式(II)的化合物和式(III)的化合物在含有脂肪族溶剂或脂肪族溶剂混合物的回流混合物中反应,所述脂肪族溶剂的沸点在 68-191℃ 的范围内;

[0028]

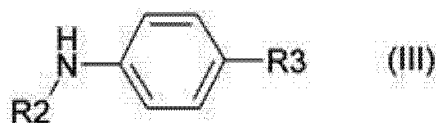


[0029] 其中

[0030] R1 是乙基、氯或甲氧基；

[0031] R4 是 C1-C4 烷基；

[0032]



[0033] 其中

[0034] R2 是乙基且 R3 是 H, 或

[0035] R2 是甲基且 R3 是三氟甲基；

[0036] (ii) 冷凝回流混合物的蒸气；

[0037] (iii) 用醇清除剂或醇清除剂的混合物处理冷凝的蒸汽；

[0038] (iv) 将冷凝的蒸汽返回到反应混合物中。

[0039] 本发明人发现,通过本文所定义的方法,相比现有技术的方法,可以在更短的反应时间内获得更高的反应收率。这又导致了降低的能源消耗,除了在反应过程中降低的溶剂消耗之外,其从经济和环境的角度来看是非常有利的。更重要的是,通过本发明的方法,可得到更高纯度的反应产物。非常有利的是,相比根据现有技术的方法,在更短的反应时间内和以更低的溶剂和能量消耗,以更高收率和提高的纯度获得了反应产物,特别是以大规模进行该反应时。

[0040] 本发明的其它好处是,醇清除剂的使用使得能够在不降低反应体积的情况下实现更高的蒸馏速率,从而获得了更短的反应时间;通过回收溶剂,溶剂消耗降低到了最低;无需仔细监测蒸馏速率,且酯几乎完全转化,结果使得分离出的产物的纯度更高。

[0041] 附图简要说明

[0042] 图 1 表示在用于评价清除剂的实验中使用的改良的 Soxhlet- 装置;和

[0043] 图 2 表示在生产帕喹莫德的中试工厂中的设备布置 (equipment set-up)。

[0044] 详细描述

[0045] 醇清除剂

[0046] 在本发明的方法中,馏出物在被再循环返回到反应混合物中以前被使用醇清除剂进行处理。醇清除剂可以选自例如分子筛、硅胶、氯化钙二水合物、或它们的任意混合物。

[0047] 本发明人已经测试了大量的醇清除剂与不同溶剂的组合,并发现分子筛对制备如本文所定义的式(I)的化合物特别有用。

[0048] 分子筛是具有二氧化硅和氧化铝四面体的三维互连网络的晶体金属硅铝酸盐(metal alumina silicates)。分子筛能够吸附各种极性化合物到网络形成的空洞

中。存在不同质量的分子筛,例如粉末形式的 3A,4A,5A 和 13X 分子筛,它们可以从例如 Sigma-Aldrich Co. 购买。

[0049] 在一个优选的实施方案中,醇清除剂选自分子筛,或者为分子筛的混合物。例如,醇清除剂可以选自 3A,4A,5A,13X 分子筛,或者可以是所述分子筛的任意混合物。

[0050] 3A 分子筛的组成为约 $0.6 \text{ K}_2\text{O} : 0.40 \text{ Na}_2\text{O} : 1 \text{ Al}_2\text{O}_3 : 2.0 \pm 0.1 \text{ SiO}_2 : x \text{ H}_2\text{O}$ 。这种形式是通过用钾阳离子取代 4A 结构固有的钠离子,产生约 3Å 的孔径,获得的。3A 分子筛已知主要用于除湿。

[0051] 4A 分子筛的组成为约 $1 \text{ Na}_2\text{O} : 1 \text{ Al}_2\text{O}_3 : 2.0 \pm 0.1 \text{ SiO}_2 : x \text{ H}_2\text{O}$ 。4A 分子筛的有效孔隙为约 4 埃(0.4nm)。该分子筛通常被认为是在极性和非极性介质中通用的干燥剂。

[0052] 5A 分子筛的组成为约 $0.80 \text{ CaO} : 0.20 \text{ Na}_2\text{O} : 1 \text{ Al}_2\text{O}_3 : 2.0 \pm 0.1 \text{ SiO}_2 : x \text{ H}_2\text{O}$, 孔径为约 5 埃。

[0053] 13X 分子筛的组成为约 $1 \text{ Na}_2\text{O} : 1 \text{ Al}_2\text{O}_3 : 2.8 \pm 0.2 \text{ SiO}_2 : x \text{ H}_2\text{O}$ 。13X 分子筛的孔径为约 10 埃。

[0054] 同样也可以使用其他的分子筛,可以预期的是,本领域技术人员将能够通过简单的常规实验,确认适合本发明使用的分子筛或分子筛的混合物。分子筛的进一步描述,可在 Molecular Sieves, R. Szostak, Blackie Academic & Professional ed. Blackie Academic & Professional (ISBN 0 75140480 2) 一书中找到。

[0055] 本发明的方法中使用的醇清除剂的量适合地可以使醇清除剂和酯(II)的重量比为至少 1:1。优选地,使用比酯(II)过量的醇清除剂,例如醇清除剂和酯(II)的重量比为 2:1,或 3:1,或 5:1,或者甚至更高。

[0056] 脂肪族溶剂

[0057] 本发明的方法中使用的脂肪族溶剂或脂肪族溶剂的混合物的沸点应当在 68-191°C,优选为 80-150°C,更优选为 95-130°C 的范围内。这样的溶剂,例如选自 C6-C10 支链或直链的烷烃和环烷烃,例如 C7 或 C8 的支链或直链的烷烃和环烷烃。

[0058] 为了本发明的目的,C6-C10 支链或直链的烷烃或环烷烃是指总共有 6 至 10 个碳原子的烷烃或环烷烃。

[0059] 一个 C7 或 C8 的支链或直链烷烃是指总共有 7 或 8 个碳原子的烷烃,例如正庚烷,正辛烷,2,2,4-三甲基戊烷等。

[0060] 环烷烃可以是单环或多环的,例如双环的。此外,环烷烃可以是未取代的或是用一个或几个支链或直链的烷基取代的(即支链的),应理解,环和任何烷基取代基中的碳原子总数加起来为 6 至 10,特别是 7 或 8。C10 的环烷烃的一个例子是萘烷(即十氢萘)。C7-C8 的环烷烃的例子是甲基环己烷和环辛烷。

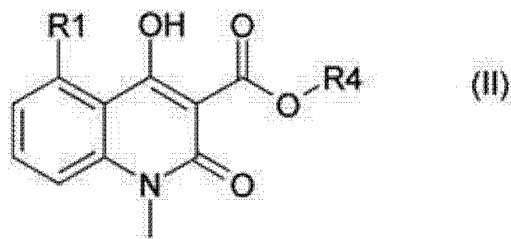
[0061] 技术人员很容易想到的烷烃和环烷烃的其它异构体也同样是可取的,只要满足上述的沸点要求即可。

[0062] 在一个实施方案中,脂肪族溶剂选自正庚烷、正辛烷、甲基环己烷、2,2,4-三甲基戊烷和环辛烷,或它们的任意混合物。在另一个实施方案中,溶剂选自正庚烷和正辛烷或它们的任意混合物。

[0063] 式(II)的化合物

[0064] 在式(II)的化合物中

[0065]



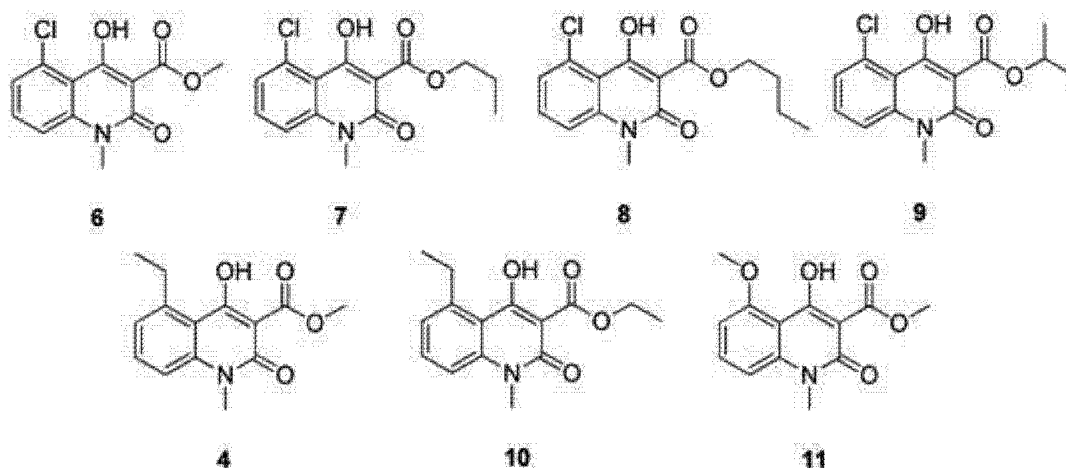
[0066] R4 选自 C1-C4 烷基,并且可以是支链或直链的。

[0067] 在一个实施方案中, R4 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基和正丁基。在另一实施方案中, R4 是 C1-C3 烷基,即甲基、乙基、正丙基和异丙基。在又一实施方案中, R4 是甲基或乙基,例如 R4 是甲基。

[0068] 在化合物(II)和(III)的缩合反应中,作为副产物产生脂肪醇(IV),通过用醇清除剂或醇清除剂的混合物处理冷凝蒸汽,从含有脂肪族溶剂或脂肪族溶剂的混合物的冷凝蒸汽中收回该脂肪醇。

[0069] 根据式(II)的酯的一些非限制性例子为如下所示的化合物 6-11。

[0070]

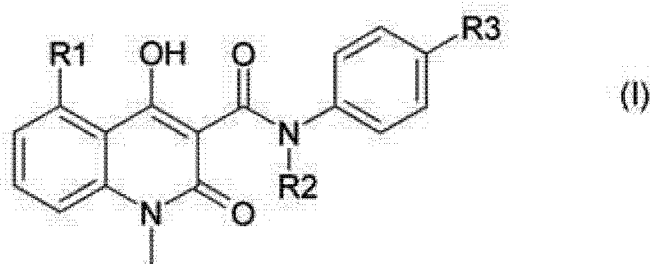


[0071] 当使用例如 4 作为起始化合物(II)时,所形成的醇(IV)将是甲醇,当使用例如 10 作为起始化合物(II)时,所形成的醇(IV)将是乙醇等。

[0072] 式(I)的化合物

[0073] 在本发明的方法,得到的产物是式(I)的化合物,

[0074]



[0075] 其中

[0076] R1 是乙基, R2 是乙基且 R3 是 H;或

[0077] R1 是氯, R2 是乙基且 R3 是 H;或

[0078] R1 是甲氧基, R2 是甲基且 R3 是三氟甲基。

[0079] 在本发明的一个实施方案中, R1 是乙基, R2 是乙基且 R3 是 H, 即制备的化合物是帕喹莫德。

[0080] 在本发明的另外一个实施方案中, R1 是氯, R2 是乙基且 R3 是 H, 即制备的化合物是拉喹莫德。

[0081] 在本发明的又一实施方案中, R1 是甲氧基, R2 是甲基且 R3 是三氟甲基, 即制备的化合物是他喹莫德。

[0082] 一些优选的实施方案

[0083] 在本发明的一个合适的实施方案中, R1 是乙基, R2 是乙基, R3 是 H, R4 是甲基或乙基; 醇清除剂是 3A, 4A, 5A 或 13X 分子筛, 或者是其混合物; 脂肪族溶剂选自正庚烷和正辛烷。

[0084] 在本发明的一个特定实施方案中, R1 是乙基, R2 是乙基, R3 是 H, R4 是甲基, 醇清除剂是 4A 分子筛, 脂肪族溶剂选自正庚烷和正辛烷。

[0085] 在另一特定实施方案中, R1 是乙基, R2 是乙基, R3 是 H, R4 是乙基, 醇清除剂是 5A 分子筛, 脂肪族溶剂是正辛烷。

[0086] 在又一实施方案中, R1 是乙基, R2 是乙基, R3 是 H, R4 是乙基, 醇清除剂是 3A 分子筛, 脂肪族溶剂是正辛烷。

[0087] 在另一个实施方案中, R1 是氯, R2 是乙基, R3 是 H, R4 是甲基, 醇清除剂是 3A, 4A, 5A 或 13X 分子筛, 脂肪族溶剂选自正庚烷和正辛烷, 特别是正庚烷。

[0088] 在另一个实施方案中, R1 是甲氧基, R2 是甲基, R3 为三氟甲基, R4 是甲基或乙基; 醇清除剂是 3A, 4A, 5A 或 13X 分子筛, 或者是其混合物; 脂肪族溶剂是正辛烷。

[0089] 在一个特定实施方案中, R1 是甲氧基, R2 是甲基, R3 为三氟甲基, R4 是甲基, 醇清除剂是 4A 分子筛, 脂肪族溶剂是正辛烷。

[0090] 在下文中, 本发明将通过一些非限制性实施例和对比例来加以说明, 其中用作起始原料的式(II)的烷基酯将采用本文上述的编号表示(即 4 号及 6-11 号化合物)。

实施例

[0091] 使用图 1 中所示的设备, 以 5 克的规模进行最初的实验。设计了一种特殊的 Soxhlet 装置(不是本发明的一部分), 以供评估。该 Soxhlet 装置在馏出液通过醇清除物之前冷却馏出液。在传统的 Soxhlet 装置中, 吸附室的温度低于所用溶剂沸点几度。正如实验所证实的, 分子筛在较低的温度下是更有效的清除剂。

[0092] 在使用改良的 Soxhlet 装置中, 将酯、合适的苯胺和溶剂填充到圆底烧瓶中。将混合物加热至回流, 并在两个液体冷却的冷凝器中形成冷凝物。使冷凝物在重力下流经分子筛板, 然后返回到反应混合物中。

[0093] 结果汇总在表 1 中。在较低温度下, 分子筛能更好地清除醇, 例如甲醇(条目 17 和 20)。从脂肪族溶剂中清除醇进行得比溶剂为芳族溶剂, 例如甲苯, 时更有效。从条目 2 和 9 或者条目 17 和 21, 可得出此结论。和现有技术的方法相比, 该使用分子筛的方法更快, 消耗的溶剂更少, 更容易控制, 得到的产物纯度更高(条目 17 和 22 或者条目 25 和 26, 实验部

分的实施例 1 和 4, 和美国专利 US6, 875, 869)。采用 3A、4A、5A 和 13X 类型的分子筛, 甲基酯得到了出色的结果(条目 1, 2, 4, 17, 18, 25, 27 和 28)。当使用乙基酯时, 3A 和 5A 类型的分子筛也是有效的(条目 8 和 19)。在 3A 分子筛的存在下获得了与甲基或乙基酯(条目 1 和 19)缩合的出色结果, 尽管甲醇和乙醇的分子大小和分子筛中 3 埃的孔腔之间存在差异。根据理论, 甲醇和乙醇的临界直径对 3A 分子筛分别是过大的。然而, 当使用正丙基酯作为起始原料时(条目 5), 3A 分子筛不是有效的。在缩合反应中使用正丁基酯时, 13X 分子筛是有效的(条目 6)。与其它测试材料比, 结果显示分子筛作为醇清除剂是非常有效的。在测试的清除材料中, 氯化钙二水合物对甲基酯也给出了令人满意的结果, 但在使用乙基酯(条目 3 和 23)时其效果较差。硅胶用于色谱目的时作为醇清除材料效果令人满意, 但效果低于分子筛(条目 15)。

[0094] 表 1 清除剂的评估

[0095]

条目	用作起始原料的烷基酯	条件 ^a	产物	产物中剩余的烷基酯 ^b (mol%)	收率 ^c (重量%)
1	6	3A MS/正庚烷/4h	B	<1	95
2	6	热 4A MS/正庚烷/4h (传统的 Soxhlet)	B	<1	98
3	6	氯化钙二水合物/正庚烷/4h	B	1	93
4	6	13X MS/正庚烷/4h	B	<1	94
5	7	3A MS/正庚烷/2.5h	B	23	
6	8	13X MS/正辛烷/2.5h	B	<1	92
7	9	4A MS/正庚烷/2h	B	1.5	94
8	10	5A MS/正辛烷/4h	A	<1	91
9	6	4A MS/甲苯/4h	B	12	
10	6	NaOH(s)/正庚烷/4h	B	39	
11	6	在正庚烷中回流 4h, 不清除甲醇	B	52	
12	6	氧化铝/正庚烷/4h	B	33	
13	6	硫酸铝铵十二水合物/ 正庚烷/4h	B	34	
14	6	乙酸镁二水合物/正庚烷/4h	B	7	
15	6	色谱用硅胶 60	B	3	95
16	6	尿素/正庚烷/4h	B	23	
17	4	4A MS/正庚烷/2h	A	2	82
18	4	4A MS/正辛烷/3.5h	A	<1	89
19	10	3A MS/正辛烷/2.5h	A	<1	92
20	4	热 4A MS/正庚烷/6h (经典 Soxhlet)	A	5	
21	4	4A MS/甲苯/ 2h	A	10	
22	4	根据现有技术方法, 2 小时正庚烷 蒸馏	A	25	
23	10	氯化钙二水合物/正辛烷/2.5h	A	40	
24	11	4A MS/正庚烷/2h	C	87 ^d	
25	11	4A MS/正辛烷/2h	C	1	99
26	11	根据现有技术方法, 2 小时正辛烷 蒸馏	C	4	94
27	6	5A MS/正庚烷/4h	B	<1	97
28	4	5A MS/正辛烷/3.25h	A	<1	93

[0096] ^a 起始原料 (5.0 克) 和 2.0 当量的合适的苯胺被悬浮在所示的溶剂中 (150 毫升), 将混合物在所述的如图 1 所示的含有 22 克醇清除材料的 Soxhlet 型装置中回流。然后将混合物冷却, 并通过过滤分离沉淀产物。在所有条目中, 除了所需产物, 唯一检测到的杂质是作为起始原料使用的酯;

[0097] ^b 根据 ¹H-NMR, 分离的产物中剩余的烷基酯 (摩尔%);

[0098] ^c 只有分离的产物中包含的剩余起始原料小于 5% 时才给出分离的收率;

[0099] ^d 酯的低转化率部分是由于原料的有限的溶解度。

[0100] 化合物 A (帕喹莫德), B (拉喹莫德), 和 C (他喹莫德) 在 J. Med. Chem. 2004, 47, 2075-2088 中有描述。化合物 B 的大规模合成在 Org. Process. Res&Dev. 2007, 11, 674-680 中有描述。

[0101] 化合物 6 (1, 2- 二氢 -4- 羟基 -5- 氯 -1- 甲基 -2- 氧 - 喹啉 -3- 羧酸甲酯) 是按照

方案1由2-氨基-6-氯苯甲酸,和进一步如Org. Process. Res&Dev. 2007, 11, 674-680中所述来制备的。

[0102] ^1H NMR (CDCl_3) 14.9 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.27 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)。

[0103] 化合物7 (1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧-喹啉-3-羧酸正丙酯)是由化合物B通过在正丙醇回流过夜,并添加稀盐酸水溶液中以沉淀化合物7来制备的。 ^1H NMR (CDCl_3) 15.06 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.39 (t, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.87 (五重峰, 2H), 1.07 (t, 3H)。

[0104] 化合物8 (1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧-喹啉-3-羧酸正丁酯)是由化合物B通过在正丁醇中于100℃加热过夜,并加入稀盐酸水溶液和甲醇以沉淀化合物8来制备的。 ^1H NMR (CDCl_3) 15.08 (s, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 4.43 (t, 2H), 3.64 (s, 3H), 1.82 (五重峰, 2H), 1.52 (六重峰, 2H), 0.98 (t, 3H)。

[0105] 化合物4 (1,2-二氢-4-羟基-4-氯-5-乙基-1-甲基-2-氧-喹啉-3-羧酸甲酯)是按照方案1由2-氨基-6-乙基苯甲酸和进一步如针对化合物6在Org. Process. Res&Dev. 2007, 11, 674-680中所述来制备的。 ^1H NMR (CDCl_3) 14.9 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.27 (q, 2H), 1.31 (t, 3H)。

[0106] 化合物10 (1,2-二氢-4-羟基-5-乙基-1-甲基-2-氧-喹啉-3-羧酸乙酯)是由化合物A通过在乙醇中回流过夜,并加入冷的稀盐酸水溶液以沉淀化合物10来制备的。化合物10在J. Med. Chem. 2004, 47, 2075-2088也有描述。 ^1H NMR (CDCl_3) 15.02 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 4.50 (四重峰, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.25 (q, 2H), 1.48 (t, 3H), 1.28 (t, 3H)。

[0107] 化合物11 (1,2-二氢-4-羟基-5-甲氧基-1-甲基-2-氧-喹啉-3-羧酸甲酯)是按照方案1由2-甲氨基-6-甲氧基苯甲酸(美国专利US6,133,285)和如针对化合物6在Org. Process. Res&Dev. 2007, 11, 674-680中所述来制备的。 ^1H NMR (CDCl_3) 13.8 (s, 1H), 7.57 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.63 (s, 3H)。

[0108] 化合物9 (1,2-二氢-4-羟基-5-氯-1-甲基-2-氧-喹啉-3-羧酸异丙酯)是由化合物B通过在2-丙醇中回流过夜,并加入稀盐酸水溶液以沉淀化合物9来制备的。 ^1H NMR (CDCl_3) 15.2 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 5.37 (七重峰, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.47 (d, 6H)。

[0109] 实施例1

[0110] 制备化合物A (条目17)

[0111] 将化合物4 (5.00克)和N-乙基苯胺(4.7克)在正庚烷(200mL)中的混合物在含有4A分子筛(22.9克)的Soxhlet萃取装置(图1)回流。在2.0小时后停止回流并将该混合物冷却至室温。过滤该结晶悬浮液。将沉淀物用正庚烷洗涤,并在真空中干燥以提供5.53克(82%)N-乙基-N-苯基-5-乙基-1,2-二氢-4-羟基-1-甲基-2-氧-喹啉-3-羧酰胺(A)。分离出的产物的 ^1H -NMR分析结果显示了2%的剩余酯。 ^1H -NMR(d -DMSO),所有的宽峰;11.1 (1H), 7.41 (1H), 7.29 (2H), 7.21 (3H), 7.14 (1H), 6.96 (1H), 3.80 (2H), 3.42

(3H), 3.08 (2H), 1.07 (3H), 1.06 (3H)。

[0112] 根据现有技术美国专利 US6, 875, 869, 通过传统的从正庚烷蒸馏(条目 22) 于 2 小时内进行相同的反应时, 以 85% 的收率分离出产物(基于化合物 A), 由 $^1\text{H-NMR}$ 发现其为化合物 A (75 摩尔%) 和用作起始材料的酯(25 摩尔%) 的混合物。

[0113] 实施例 2

[0114] 化合物 B 的制备(条目 2)

[0115] 将化合物 6 (5.00 克) 和 N- 乙基苯胺(5.0 克) 在正庚烷(150mL) 中的混合物, 在含有 4A 分子筛(22.9 克) 的 Soxhlet 装置中回流 4.0 小时。冷却该混合物之后, 按如上所述分离产物以提供 6.54 克(98%) N- 乙基 -N- 苯基 -5- 氯 -1, 2- 二氢 -4- 羟基 -1- 甲基 -2- 氧 - 喹啉 -3- 羧酰胺(B)。分离出的产物的 $^1\text{H-NMR}$ 分析显示没有杂质。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 12.6 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.08-7.26 (m, 7H), 3.98 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.22 (t, 3H)。

[0116] 实施例 3

[0117] 化合物 B 的制备(条目 3)

[0118] 将化合物 6 (5.00 克)、N- 乙基苯胺(5.0 克) 在正庚烷(150mL) 中的混合物, 在含有氯化钙二水合物(用于干燥目的的小片, 22.0 克) 的 Soxhlet 装置中回流 4.0 小时。冷却该混合物之后, 按如上所述分离产物以提供 6.20 克(93%) N- 乙基 -N- 苯基 -5- 氯 -1, 2- 二氢 -4- 羟基 -1- 甲基 -2- 氧 - 喹啉 -3- 羧酰胺(B)。分离出的产物的 $^1\text{H-NMR}$ 分析显示含 1% 的剩余酯。

[0119] 实施例 4

[0120] 化合物 C 的制备(条目 25)

[0121] 将化合物 11 (5.00 克, 18.9 毫摩尔)、N- 甲基 - 对 - 三氟甲基苯胺(5.13 克, 28.4 毫摩尔) 和正辛烷(200 毫升) 的混合物在含有 4A 分子筛(22.9 克) 的 Soxhlet 萃取装置中回流 2 小时。在冷却该混合物之后, 按如上所述分离产物以提供 7.6 克(99%) 4- 羟基 -5- 甲氧基 -N, 1- 二甲基 -2 氧 -N-[(4- 三氟甲基) 苯基]-1, 2 二氢喹啉 -3- 羧酰胺(C)。分离出的产物的 $^1\text{H-NMR}$ 分析显示除 1 摩尔% 的剩余酯 11 外, 无杂质。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 9.9 (s, 1H), 7.50 (bs, 4H), 7.46 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (s, 3H)。

[0122] 根据现有技术美国专利 US6, 875, 869, 通过传统的从正辛烷蒸馏(条目 26) 于 2 小时内进行相同的反应时, 以 94% 的收率分离出产物, 通过 $^1\text{H-NMR}$ 分析确定该产物由化合物 C (摩尔 96%) 和起始物 11 (4 摩尔%) 的混合物构成。

[0123] 实施例 5

[0124] 化合物 A 的大规模生产

[0125] 将图 2 所示的设备布置用于帕喹莫德的大规模生产。向搪玻璃反应器中经人孔装入化合物 4 (11.6 千克), 然后加入正辛烷(212 千克) 和 N- 乙基苯胺(13.4 千克)。将混合物加热到回流温度, 即 125°C 。在大气压下将正辛烷蒸馏到玻璃球(156) 中。当体积达到 70 升时, 将 156 中的馏出物泵送经过填充有 4A 分子筛(7.5 千克) 的袋式过滤器(194)。操作期间蒸馏是连续的。将馏出物重新循环返回到反应器以及玻璃球中, 以实现经过过滤器的连续流。7 小时后, 将混合物冷却至 $\leq 60^\circ\text{C}$ 。抽取过程质量控制(IPC) 以根据实际规范

(specification) 检验转化。采样后,将混合物马上加热至回流温度。继续蒸馏和重循环经过填充有分子筛(7.5 千克)的第二袋式过滤器(195)的。由于第一个样品未通过检验,在额外 4.5 小时的再循环之后抽样了第二个样品。根据规范,样本 2 通过检验。结果列于表 2 中。

[0126] 表 2. IPC 结果

[0127]	样品	IPC 分析	标准 (%)	结果 (%)
	1	起始材料 4	≤ 2	8.6
	(7 小时)			。
	2			1.3
	(11.5 小时)			

[0128] 在接收到 IPC 分析结果之前,开始额外的蒸馏及再循环经过填充有分子筛(7 千克)的第三个袋式过滤器(196)。由于结果通过了检验,所以中断再循环。继续蒸馏,直至反应器中的设置体积(110±10 升)。

[0129] 在另一个使用现有技术的方法生产 A 的活动中,向反应器中装入化合物 4 (6.3 千克)、正辛烷(124 千克)和 N- 乙基苯胺(6.9 千克)。在蒸馏 16 小时,蒸掉 88 千克溶剂后,IPC 表明,剩余 2.7%的化合物 4。

[0130] 引用的文献

[0131] 美国专利 US6,875,869

[0132] 美国专利 US5,912,349

[0133] 美国专利 US6,133,285

[0134] Jansson 等人, J. Org. Chem. 2006, 71, 1658-1667

[0135] Lu Jin 等人, J. Phys. Chem. A 2008, 112, 4501-4510

[0136] Wennerberg 等人, Org. Process. Res&Dev. 2007, 11, 674-680

[0137] Jönsson 等人, J. Med. Chem. 2004, 47, 2075-2088。

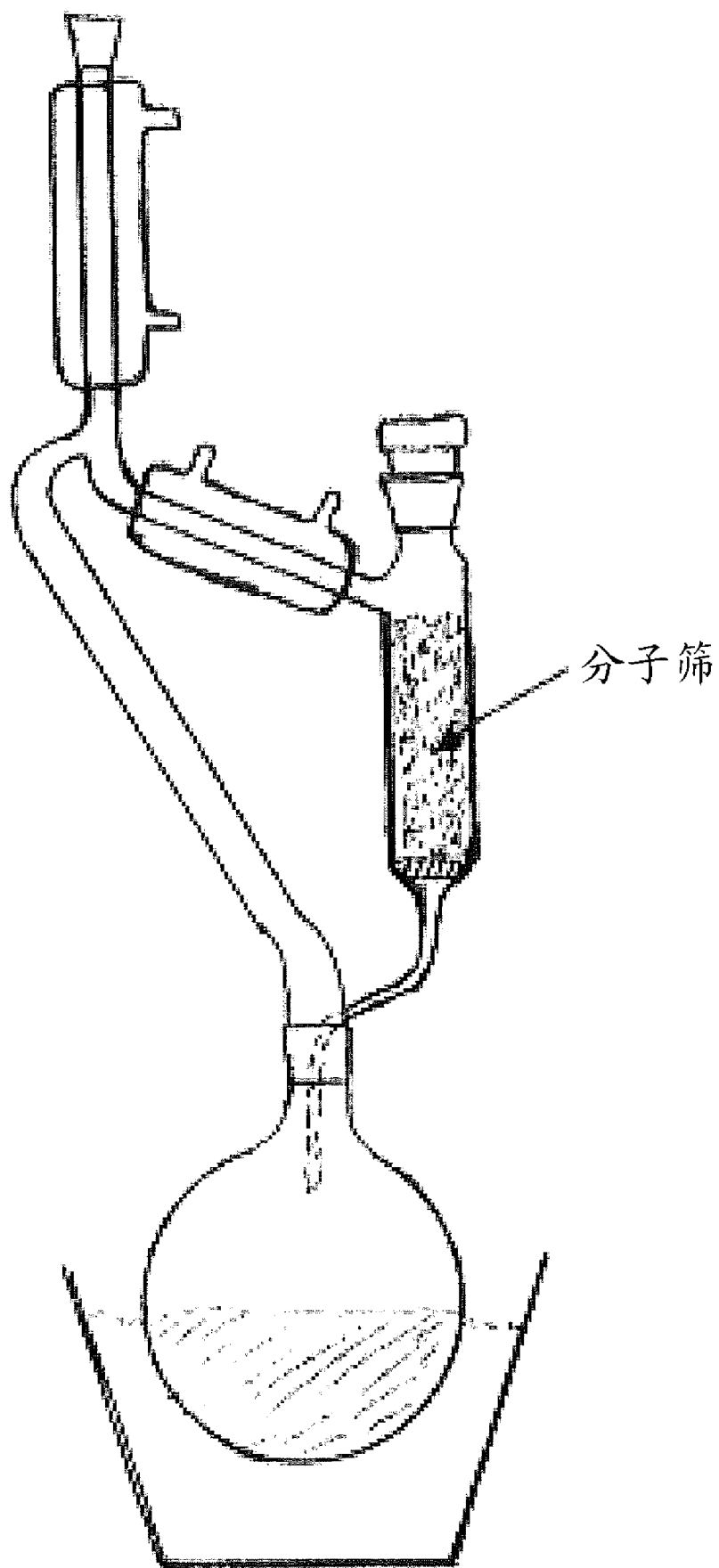


图 1

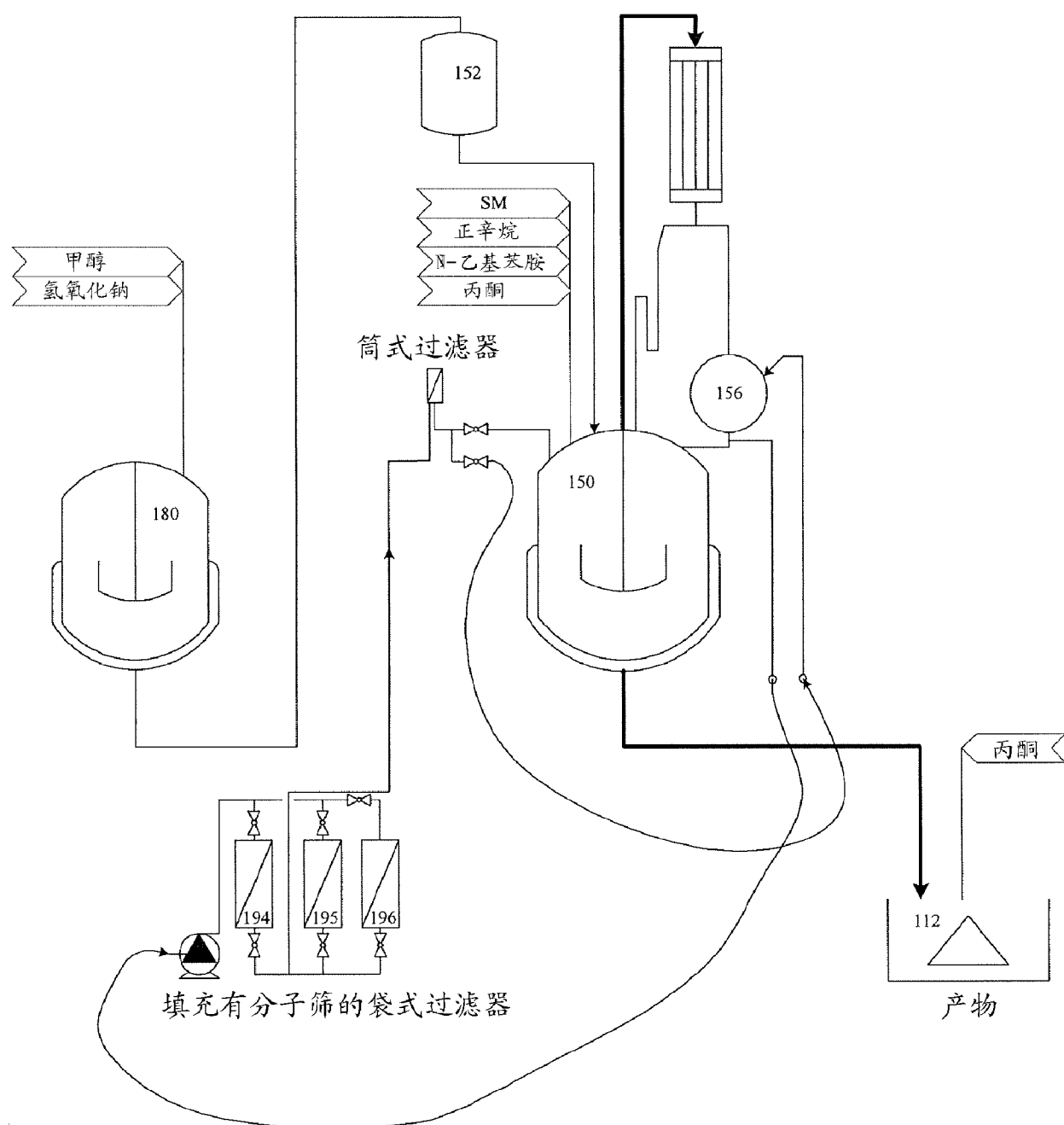


图 2