



(12) PATENT

(19) NO

(11) 329162

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 215/56 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

A61K 31/4706 (2006.01)

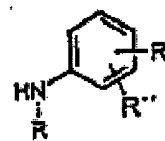
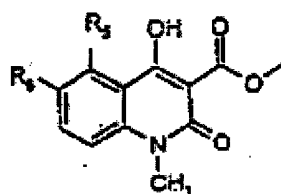
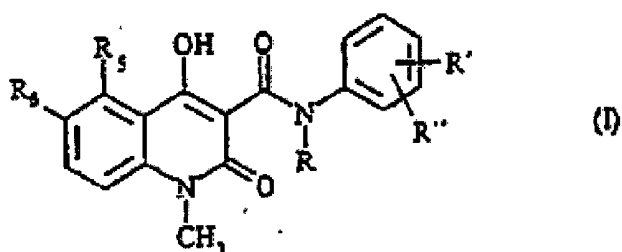
C07D 491/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20045703	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.05.14 PCT/SE03/00780
(22)	Inng.dag	2004.12.29	(85)	Videreføringsdag	2004.12.29
(24)	Løpedag	2003.05.14	(30)	Prioritet	2002.06.12, SE, 0201778
(41)	Alm.tilgj	2004.12.29			
(45)	Meddeit	2010.08.30			
(62)	Avdeit fra				
(63)	Utskilt fra				
(83)	Biol.mat. dep				
(73)	Innehaver	Active Biotech AB, Box 724, SE-22007 LUND, Sverige			
(72)	Oppfinner	Karl Jansson, Spannmålsvägen 11, SE-24010 DALBY, Sverige			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte ved fremstilling av quinolin-derivater
(56)	Anførte publikasjoner	
(57)	Sammendrag	

Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelser av generell formel (I) ved å omsette et quinolin-3-karboksylsyre-ester-derivat av formel A med et anilinderivat av formel B i et oppløsningsmiddel valgt fra rette eller forgrenede alkaner og cykloalkaner eller blandinger derav med et kokepunkt mellom 80 og 200°C



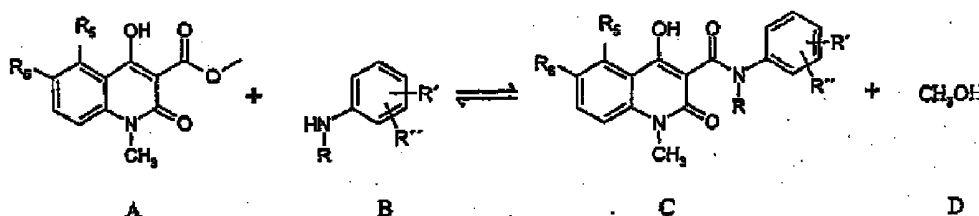
OMRÅDE FOR OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte ved fremstilling av quinolin-derivater. Mer spesielt angår foreliggende oppfinnelse en forbedret og forenklet fremgangsmåte ved fremstilling av quinolin-3-karboksamid-derivater.

5 BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

US Patent Nr. 4.738.971 er enkelte derivater av N-aryl-1,2-dihydro-4-substituerte-1-alkyl-2-oksoquinolin-3-karboksamid krevet som forsterkere av celledmediert immunitet. Nevnte patent beskriver fire metoder for fremstilling av forbindelsene. I henhold til fremgangsmåten som ligger nærmest til den ifølge foreliggende
 10 oppfinnelse, blir forbindelsene fremstilt ved å omsette en karboksylsyre eller et reaktivt derivat derav med et amin eller et reaktivt derivat derav ved nærvær av pyridin eller quinolin som et inert oppløsningsmiddel. US Patent Nr. 5.912.349 beskriver en forbedret fremgangsmåte for å fremstille en av disse forbindelser, roquinimex (Merck Index 12. utg.m nr. 8418; Linomide®, LS2616, N-fenyl-N-metyl-1,2-dihydro-4-hydrokxy-1-metyl-2-okso-quinolin-3-karboksamid). I nevnte
 15 patent gir en reaksjon mellom N-metylisatoinisyreanhydrid og N-metyl-N-fenyl- α -karbometoksyacetamid den ønskede forbindelse. US Patent Nr. 6.077.851, 6.133.285 og 6.121.287 beskriver fremstillingen av quinolin-3-karboksamid-derivater. Derivatene kan bli fremstilt med forskjellige kjente metoder, for eksempel
 20 ved omsetning av et quinolin-3-karboksylsyre-esterderivat med et anilin i et egnet oppløsningsmiddel så som toluen, xylene og liknende. I de beskrevne eksempler hvor toluen blir brukt som et oppløsningsmiddel, er utbyttene $\leq 80\%$.

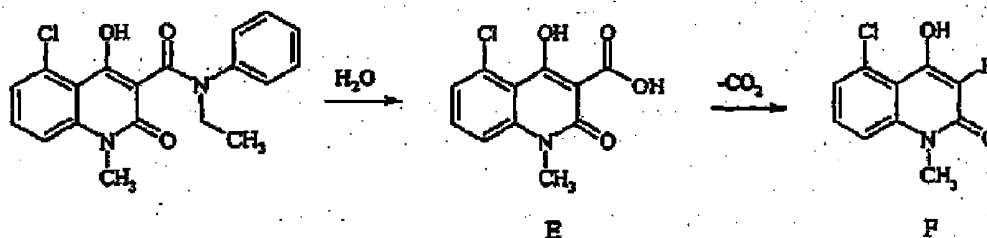
Reaksjonen ifølge tidligere teknikk beskrevet nedenfor



som viser N-acyleringsreaksjonen utført med quinolin-3-karboksylsyreesterderivat, har nå blitt funnet å være en likevektsreaksjon hvor likevektspunktet uventet ligger langt mot venstre. Et illustratorisk eksempel er gitt ved å oppvarme for eksempel
 25

et quinolin-3-karboksamidderivat (forbindelse C) hvor $R_5 = \text{klor}$ og $R_6 = \text{H}$, $R = \text{etyl}$ og $R' = R'' = \text{hydrogen}$ i et forseglet kammer ved 100°C med en ekvivalentdel metanol i toluen som oppløsningsmiddel. En nesten fullstendig transformasjon til den tilsvarende metylester (forbindelse A) blir oppnådd etter mindre enn 30 minutter.

Den kjemiske stabilitet av det ønskede produkt er slik at nedbrytningen inntreffer under reaksjonsbetingelsene.



Nedbrytning av quinolin-3-karboksamidderivat.

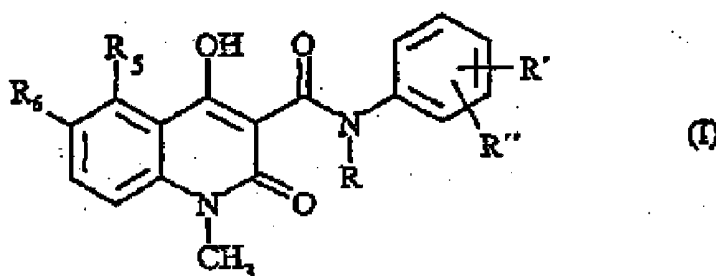
Et illustratorisk eksempel er gitt ovenfor. Nedbrytningsproduktet (forbindelse F) er den dekarboksylerte quinolin-3-karboksylysyre (forbindelse E). Forbindelse E blir dannet fra reaksjonen mellom quinolin-3-karboksamidderivatet og vann. Det er uunngåelig at små mengder vann eksisterer i en reaksjonsblanding. Små mengder vann er alltid tilstede i utgangsmaterialene og i oppløsningsmiddelet, og vann kan også gå inn i reaksjonsblandingen under reaksjonen. Når det benyttes for eksempel toluen, blir det ønskede produkt oppløst og er mottakelig for reaksjon med vann. Quinolin-3-karboksylysyren som blir dannet i reaksjonen mellom quinolin-3-karboksamidderivatet og vann undergår en dekarboksyleringsreaksjon for å gi det dekarboksylerte produkt (forbindelse F). Quinolin-3-karboksylysyresteren (forbindelse A) undergår også en liknende reaksjon med vann, men ved en mye senere hastighet.

BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Et hovedmål for foreliggende oppfinnelse er å fremskaffe en forbedret fremgangsmåte for fremstilling av quinolin-3-karboksamidderivater som, ut fra sin farmakologiske profil med høy aktivitet og få bieffekter, er betraktet som å være av verdi ved behandling av sykdom som stammer fra patologisk inflammasjon og autoimmunitet samt ved behandling av en mengde ondartede svulster. Mer

spesielt angår foreliggende oppfinnelse en svært forenklet fremgangsmåte for fremstilling av et quinolin-3-karboksamidderivat fra et anilin ved N-acylering utført med et quinolin-3-karboksylsyreesterderivat for å forbedre utbytte og kjemisk renhet av det ønskede produkt.

- 5 Det har nå overraskende blitt funnet at forbindelsen med den generelle formel (I)



hvor

R er valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec.-butyl og allyl;

- 10 R₅ er valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, metoksy, etoksy, metyltio, etyltio, n-propyltio, metylsulfinyl, etylsulfinyl, fluor, klor, brom, trifluormetyl og OCH_xF_y;

hvor $x = 0 - 2$,

$y = 1 - 3$ med det forbehold at

$x + y = 3$;

R₆ er hydrogen, eller

- 15 R₅ og R₆ er tatt sammen metylendioksy;

R' er valgt fra hydrogen, metyl, metoksy, fluor, klor, brom, trifluormetyl og OCH_xF_y,

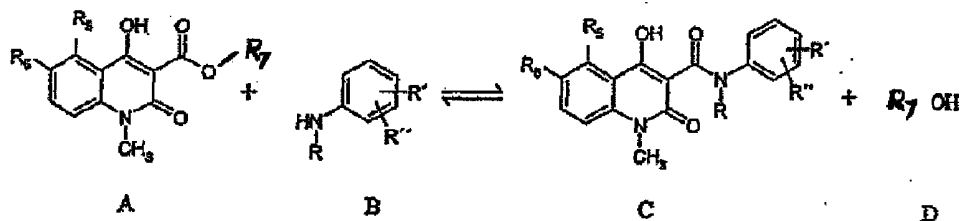
hvor $x = 0 - 2$

$y = 1 - 3$ med det forbehold at

$x + y = 3$

- 20 R'' er valgt fra hydrogen, fluor og klor med det forbehold at R'' er valgt fra fluor og klor kun når R' er valgt fra fluor og klor;

ved den krevde fremgangsmåte som omfatter å omsette et quinolin-3-karboksylsyreesterderivat av formel A med et anilinderivat av formel B



hvor R_7 er valgt fra C_1 - C_4 alkyl, fortrinnsvis metyl, i et oppløsningsmiddel valgt fra rette eller forgrenede alkaner og sykloalkaner eller blandinger derav med et kokepunkt på mellom 80 og 200°C og som blir fremstilt på en svært forbedret og forenklet måte.

- 5 Ifølge en foretrukket utførelsesform er oppløsningsmiddelet n-heptan, n-oktan eller blandinger derav.

I en ytterligere foretrukket utførelsesform er oppløsningsmiddelet cis,trans-dekahydronaftalen (Decalin®).

- 10 Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er spesielt foretrukket for fremstilling av N-etyl-N-fenyl-5-klor-1,2-dihydro-4-hydrokso-1-metyl-2-okso-quinolin-3-karboksamid ved å bruke n-heptan som et oppløsningsmiddel; for fremstilling av N-metyl-N-(4-trifluormetyl-fenyl)-1,2-dihydro-4-hydrokso-5-metokso-1-metyl-2-okso-quinolin-3-karboksamid ved å bruke en blanding av n-heptan og n-oktan som et oppløsningsmiddel; for fremstilling av N-etyl-N-fenyl-1,2-dihydro-5-etyl-4-
- 15 hydrokso-1-metyl-2-okso-quinolin-3-karboksamid ved å bruke cis,trans-dekahydronaftalen som et oppløsningsmiddel.

- I forhold til anvendelsen av toluen, xylen og liknende som oppløsningsmiddel, har det nå overraskende og uventet blitt funnet at utbytte- og renhetsprofil av de ønskede produkter kan bli svært meget forbedret. Ved å bruke et oppløsnings-
- 20 middel hvor det ønskede produkt i effekt er uoppløselig selv ved tilbakeløpstemperatur, kombinert med fjerning av den dannede alkohol, er utbyttet av det ønskede produkt nesten 100 % med et meget lavt nivå av urenheter i det ønskede produkt. Utfelling av det ønskede produkt øker reaksjonshastigheten enda ytterligere og forhindrer nedbrytning, d.v.s. ved å unngå reaksjonen av det
- 25 ønskede produkt med vann. Oppløsningsmidler som forbedrer fremgangsmåten, er rette og forgrenete alkaner og sykloalkaner eller blandinger derav med et

kokepunkt på mellom 80 og 200°C. Redusert trykk kan bli brukt for å fjerne den dannede alkohol.

EKSEMPLER

Uten ytterligere elaborering er det antatt at fagpersonen, ved å bruke den foregående beskrivelse, kan utføre foreliggende oppfinnelse i sin fulleste utstrekning. De følgende detaljerte eksempler beskriver hvordan å fremstille de forskjellige forbindelser og/eller utføre de forskjellige prosesser ifølge oppfinnelsen, og skal bli betraktet som kun illustratoriske og ikke begrensende for den foreliggende beskrivelse på noen som helst måte.

10 Eksempel 1

1,2-dihydro-4-hydroksey-5-klor-1-metyl-2-okso-quinolin-3-karboksylysyremetylester.

2-amino-6-klorbenzosyre (30 g) ble suspendert i 1,4-dioksan (225 ml) og etylklorformat (75 ml) ble tilsatt. Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i 1 time, derpå avkjølt til 50°C og acetylklorid (75 ml) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 15 timer hvorpå det utfelte produkt ble filtrert fra og vasket med toluen. Tørking i vakuum gir 5-klorisatoinsyreanhydrid (33 g, 97 % utbytte). 5-klorisatoinsyreanhydrid (30 gram) ble oppløst i dimetylacetamid (300 ml) og avkjølt til 5°C over en nitrogenatmosfære. Natriumhydrid (5,8 g, 70 %) ble tilsatt porsjonsvis fulgt av tilsetning av metyljodid (11,5 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 20 romtemperatur i 18 timer og så evakuert (40 mbar) i en time for å fjerne overskudd av metyljodid. Natriumhydrid (5,8 g, 70 %) ble tilsatt fulgt av tilsetning av dimetylmalonat (20 ml), og blandingen ble oppvarmet til 85°C. Etter 3 timer ved 85°C ble blandingen avkjølt og fortynnet med kaldt vann (2,4 liter). Produktet ble utfelt ved tilsetning av 5 M HCl (aq) inntil pH = 1,5 – 2. Filtrering av det utfelte 25 produkt og rekrystallisering fra metanol gav tittelforbindelsen (29 g, 70 % utbytte).

I hovedsak på samme måte blir etylesteren fremstilt fra de tilsvarende utgangsmaterialer.

Eksempel 2

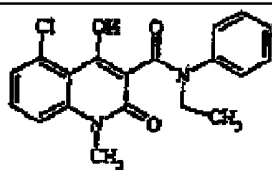
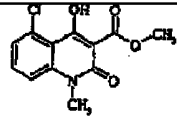
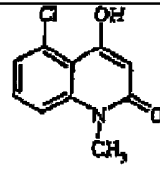
N-etyl-N-fenyl-5-klor-1,2-dihydro-4-hydroksey-1-metyl-2-okso-quinolin-3-
30 karboksamid

5-klor-1,2-dihydro-4-hydroksey-1-metyl-2-okso-quinolin-3-karboksylysyre-metylester

(3,0 g), N-etylanilin (2 eq, 2,88 ml) og heptan (60 ml) ble oppvarmet og de flyktige forbindelser, i hovedsak heptan og dannet metanol, (32 ml) ble destillert fra under 6 timer og 35 minutter. Etter avkjøling til romtemperatur og utfelling av produktet med heptan (40 ml) ble krystallene filtrert og vasket med heptan og tørket i vakuu for å gi den grove tittelforbindelse (3,58 g, 90 % utbytte) som off-white krystaller.

Grovproduktene ble analysert ved å bruke HPLC og referanseforbindelser, se tabell 1. Kun to biprodukter ble påvist i grovproduktene. Topper med areale-% under 0,02 % er ikke inkludert.

Tabell 1. Innhold av ønsket produkt og biprodukter i grovproduktene.

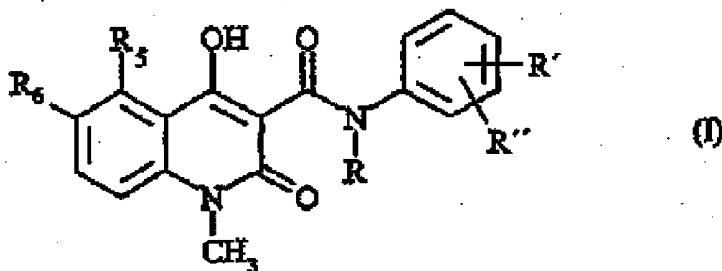
	 Vekt% i grovprodukt	 Vekt% i grovprodukt	 Vekt% i grovprodukt
Heptan som oppløsningsmiddel	99,4	0,02	0,03
Toluen som oppløsningsmiddel	94,0	4,55	0,54

Den økede reaksjonshastigheten i heptan er åpenbar. Mer uomdannet ester forble i grovproduktet når toluen ble benyttet i forhold til heptan som oppløsningsmiddel. Hastighetsforskjellen kan være enda større enn indikert i tabell 1 siden reaksjon i toluen inntreffer ved en høyere temperatur enn den tilsvarende reaksjon i heptan (toluen har k_p 110-112°C og heptan har k_p 98°C). Esteren er mer oppløselig i alkaner enn produktet, et faktum som påvirker likevekten positivt og favoriserer dannelsen av produkt.

Utbyttet av grovprodukt når toluen ble benyttet, var lavere (90 %) enn når heptan ble brukt (98 %). Dette kan tilskrives den høyere oppløselighet av produkt og ester i toluen enn i heptan. Det faktiske utbyttet når heptan blir brukt, er nær 100 %. Den dekarboksylerte quinolinkarboksytsyre (toluen 0,54 % og heptan 0,03 %, se tabell 1) er resultat av reaksjonen mellom vann og det ønskede produkt.

Patentkrav

1. Fremgangsmåte ved fremstilling av forbindelsene av den generelle formel (I)



hvor

R er valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec.-butyl og allyl;

R₅ er valgt fra metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, metoksy, etoksy, metyltio, etyltio, n-propyltio, metylsulfinyl, etylsulfinyl, fluor, klor, brom, trifluormetyl og OCH_xF_y;

hvor $x = 0 - 2$,

$y = 1 - 3$ med det forbehold at

$x + y = 3$;

R₆ er hydrogen, eller

R₅ og R₆ er tatt sammen metylendioksy;

R' er valgt fra hydrogen, metyl, metoksy, fluor, klor, brom, trifluormetyl og OCH_xF_y,

hvor $x = 0 - 2$

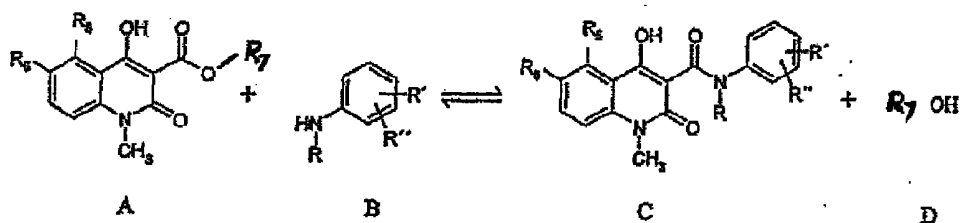
$y = 1 - 3$ med det forbehold at

$x + y = 3$

R'' er valgt fra hydrogen, fluor og klor med det forbehold at R'' er valgt fra fluor og klor kun når R' er valgt fra fluor og klor;

ved å omsette et quinolin-3-karboksylyreesterderivat av formel A med et

anilinderivat av formel B



hvor R_7 er valgt fra C_1 - C_4 alkyl, fortrinnsvis metyl,

i et oppløsningsmiddel valgt fra rette eller forgrenede alkaner og cykloalkaner eller blandinger derav med et kokepunkt på mellom 80 og 200°C

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor oppløsningsmiddelet er n-heptan, n-oktan eller blandinger derav.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor oppløsningsmiddelet er cis, trans-dekahydronaftalen (Decalin®).
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ved fremstilling av N-etyl-N-fenyl-5-klor-1,2-dihydro-4-hydroksey-1-metyl-2-okso-quinolin-3-karboksamid ved å anvende n-heptan som et oppløsningsmiddel.
5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, ved fremstilling av N-metyl-N-(4-trifluormetylphenyl)-1,2-dihydro-4-hydroksey-5-metoksey-1-metyl-2-okso-quinolin-3-karboksamid ved å anvende en blanding av n-heptan og n-oktan som et oppløsningsmiddel.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av N-etyl-N-fenyl-1,2-dihydro-5-etyl-4-hydroksey-1-metyl-2-okso-quinolin-3-karboksamid ved å anvende cis, trans-dekahydronaftalen (Decalin®) som et oppløsningsmiddel.
7. Fremgangsmåte ifølge krav 1 ved fremstilling av N-etyl-N-fenyl-1,2-dihydro-5-etyl-4-hydroksey-1-metyl-2-okso-quinolin-3-karboksamid ved anvendelse av en blanding av n-heptan og n-oktan som oppløsningsmiddel.