

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 82 10615

(54) Procédé de préparation d'hydroxy-4 quinoléines.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 215/22.

(22) Date de dépôt..... 17 juin 1982.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 51 du 23-12-1983.

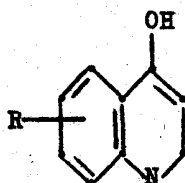
(71) Déposant : RHONE-POULENC SANTE, société anonyme. — FR.

(72) Invention de : Daniel Michelet et Dominique Petre.

(73) Titulaire :

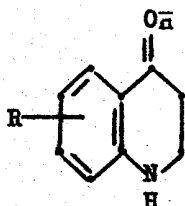
(74) Mandataire : Rhône-Poulenc Recherches, Brevets Pharma,
25, quai Paul-Doumer, 92408 Courbevoie Cedex.

La présente invention concerne un procédé de préparation d'hydroxy-4 quinoléines de formule générale :



(I)

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou 1 à 3 substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxyles dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle en position 2, 3, 5, 6, 7 ou 8 à partir des tétrahydro-1,2,3,4 quinolinones-4 correspondantes de formule générale :



(II)

dans laquelle R est défini comme précédemment.

Les produits de formule générale (I) sont des intermédiaires particulièrement intéressants pour la synthèse de produits thérapeutiquement actifs, tels que la glafénine [ester dihydroxypropylique de l'acide N-(chloro-7 quinolyl-4) anthranilique] ou la floctafénine [ester dihydroxypropylique de l'acide N-(trifluorométhyl-8 quinolyl-4) anthranilique qui sont des analgésiques puissants, la chloroquine [chloro-7 (diéthylamino-4 méthyl-1 butylamino)-4 quinoléine] ou l'amodiaquine [chloro-7 (diéthylaminométhyl-3 hydroxy-4 phénylamino)-4 quinoléine] qui présentent des propriétés antimalariques remarquables.

Il est connu de préparer une hydroxy-4 quinoléine à partir de la quinolinone-4 correspondante soit par deshydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon [W.S. JOHNSON et B.G. BUELL, J. Amer. Chem. Soc., 74, 4513 (1952)], soit par transfert

d'hydrogène catalysé par le palladium sur charbon en présence d'acide maléique (brevet des Etats-Unis d'Amérique 2 558 211). Cependant, lorsque l'on utilise une tétrahydro-1,2,3,4 quino-
linone-4 de formule générale (II) dans laquelle R représente un
5 atome d'halogène, l'aromatisation s'accompagne d'une déhalogé-
nation ce qui conduit à un mélange d'hydroxy-4 quinoléine
halogénée et d'hydroxy-4 quinoléine.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que l'hydroxy-4 quinoléine de
10 formule générale (I) peut être obtenue par oxydation en milieu
basique de la tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 correspondante,
sous pression, au moyen d'oxygène ou d'air en excès à une tempé-
rature comprise entre 80 et 150°C.

L'oxydation est réalisée en milieu basique constitué,
15 de préférence, par une solution aqueuse d'un hydroxyde alcalin
tel que la soude. Il est particulièrement avantageux d'utiliser
de 0,5 à 3 moles d'hydroxyde alcalin par mole de tétrahydro-
1,2,3,4 quinolinone-4 mise en oeuvre. Généralement, une augmen-
tation de la concentration en hydroxyde alcalin se traduit par
20 une augmentation de la vitesse de réaction.

Pour que la réaction puisse être réalisée, il est
nécessaire d'opérer sous une pression généralement comprise entre
2 et 15 bars, l'air ou l'oxygène étant injecté avec un débit
convenable à travers le mélange réactionnel agité. Généralement,
25 une augmentation de pression se traduit par un accroissement
de la vitesse de réaction.

Pour des raisons de commodité, il est particulièrement
intéressant d'opérer à une température comprise entre 90 et 100°C,
sous une pression comprise entre 5 et 10 bars et en utilisant
30 de 1 à 2 moles de soude par mole de tétrahydro-1,2,3,4 quino-
linone-4 mise en oeuvre. Dans ces conditions la réaction est
complète après 2 à 6 heures de chauffage.

La mise en oeuvre du procédé selon l'invention sur
une halogéno tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 permet d'obtenir
35 l'halogéno-hydroxy-4 quinoléine correspondante pratiquement
exempte d'hydroxy-4 quinoléine.

L'hydroxy-4 quinoléine de formule générale (I) obtenue selon le procédé de la présente invention peut être séparée du mélange réactionnel et purifiée par application des méthodes habituelles telles que la cristallisation ou la chromatographie.

5 La tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 de formule générale (II) utilisée comme produit de départ peut avantageusement être préparée par cyclisation de l'acide anilino-3 propionique correspondant au moyen d'un mélange d'acide fluorhydrique et de trifluorure de bore.

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

15 La chloro-7 hydroxy-4 quinoléine qui peut être obtenue selon le procédé de la présente invention peut être transformée en glafénine selon le procédé décrit dans le brevet français 2413 M après transformation en dichloro-4,7 quinoléine au moyen, par exemple, d'oxychlorure de phosphore.

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

EXEMPLE 1 -

Dans un autoclave en acier de 400 cm³, muni d'un agitateur à pales, d'un réfrigérant, d'une entrée et sortie de
25 gaz, on charge :

- chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4	18,15 g (100 mM)
- soude	8,0 g (200 mM)
- eau	200 g

30 On chauffe le réacteur à 90°C. La pression est fixée à 10 bars. L'air à 21 % d'oxygène est injecté en excès dans la masse réactionnelle agitée avec un débit massique de 12 g/heure.

Après 2 heures 30 de chauffage, le réacteur est refroidi à une température voisine de 20°C et la pression est ramenée à la pression atmosphérique.

La masse réactionnelle est extraite avec du chlorure de méthylène. La phase chlorométhylénique est évaporée à sec. On recueille 0,96 g d'un solide jaune clair contenant 98,2 % de chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 (5,2 mM) par dosage en chromatographie en phase liquide.

La phase aqueuse est ajustée à pH 6,0 par addition d'acide sulfurique N. Le précipité blanc laiteux est filtré et séché. On recueille 15,92 g d'un produit blanc crème qui contient 98,15 % (en poids) d'hydroxy-4 chloro-7 quinoléine par dosage en chromatographie en phase liquide soit 87,0 mM.

Le filtrat est acidifié à pH 2,5 par addition d'acide sulfurique N, puis extrait avec du chlorure de méthylène. La phase chlorométhylénique est évaporée à sec. On recueille 1,15 g d'un produit brun. Par dosage en chromatographie en phase liquide ce produit contient 0,59 g (3,4 mM) d'hydroxy-4 chloro-7 quinoléine et 0,31 g (1,8 mM) d'acide amino-2 chloro-4 benzoïque.

Sur la phase aqueuse restante on dose, par argentimétrie 2,9 mM d'ions chlorures.

La chloro-7 hydroxy-4 quinoléine est obtenue avec :

- un taux de transformation de 94,8 % de la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4
- un rendement en hydroxy-4 chloro-7 quinoléine de 95,3 % par rapport à la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 transformée.

EXEMPLES 2 à 9 -

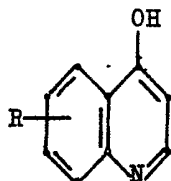
On opère comme dans l'exemple 1 en partant à chaque fois de 18,15 g (100 mM) de chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 en faisant varier les paramètres de la réaction. Les résultats sont rassemblés dans le tableau I dans lequel :

- Q = chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4
- OCQ = hydroxy-4 chloro-7 quinoléine
- OH/Q = rapport molaire entre la soude et la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4
- TT = taux de transformation de la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4
- RT = rendement par rapport à la chloro-7 tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 transformée.

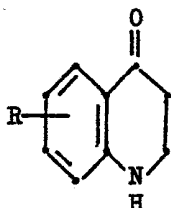
Exemple	Température (°C)	Pression (bars)	OH/Q	Durée (heures)	Extrait basique (Q)	Précipité pH 6,0 (OCQ)	Extrait pH 2,5 (OCQ)	TT %	RT %
2	83	10	2	4 h 1/4	5,4 g (29,4 mM)	11,7 g (61,9 mM)	1,1 g (4,2 mM)	70,5	94
3	110	10	2	2 h	0,4 g (1,6 mM)	16,6 g (90 mM)	1,1 g (3,4 mM)	98,4	95,2
4	140	10	2	3 h 20	0,2 g (1,1 mM)	9,3 g (47,6 mM)	-	98,9	48,1
5	90	2	2	6 h 20	7,4 g (40 mM)	10,5 g (57,4 mM)	1,2 g (2,6 mM)	60	100
6	90	5	2	4 h 1/2	1,3 g (6,4 mM)	15,8 g (81,4 mM)	1,0 g (3,2 mM)	93,6	90,4
7	90	10	1,1	5 h 1/2	4,6 g (24,5 mM)	12,2 g (65,2 mM)	1,3 g (3,8 mM)	75,5	91,4
8	90	10	0,5	2 h 1/2	11,2 g (62 mM)	6,2 g (34,1 mM)	1,0 g (3,2 mM)	38	98,1
9	90	10	0	5 h	18,1 g (100 mM)	-	-	0	0

RE V E N D I C A T I O N S

1 - Procédé de préparation d'une hydroxy-4 quinoléine de formule générale :



- 5 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou 1 à 3 substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxyles dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou trifluorométhyle en position 2, 3, 5, 6, 7 ou 8
- 10 caractérisé en ce que l'on oxyde une tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 de formule générale :



- dans laquelle R est défini comme précédemment, en milieu basique, sous pression, au moyen d'un excès d'oxygène ou d'air à une température comprise entre 80 et 150°C.
- 15

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le milieu basique est constitué d'une solution aqueuse d'un hydroxyde alcalin.

- 3 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'hydroxyde alcalin est la soude.
- 20

4 - Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que l'on utilise 0,5 à 3 moles d'hydroxyde alcalin par mole de tétrahydro-1,2,3,4 quinolinone-4 mise en oeuvre.

- 5 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on opère sous une pression de 2 à 15 bars.
- 25