(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 563 208**

(51) Int. CI.:

C07D 215/56 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2011 E 11732421 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2590949**

(54) Título: **Método para fabricar quinolina-3-carboxamidas**

(30) Prioridad:

09.07.2010 US 362849 P
09.07.2010 EP 10169162

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.03.2016

(73) Titular/es:

ACTIVE BIOTECH AB (100.0%)
Box 724
220 07 Lund, SE

(72) Inventor/es:

BOCK, LILLEMOR MARIA;
HOLMBERG, PÄR HENNING y
JANSSON, KARL-ERIK

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para fabricar quinolina-3-carboxamidas

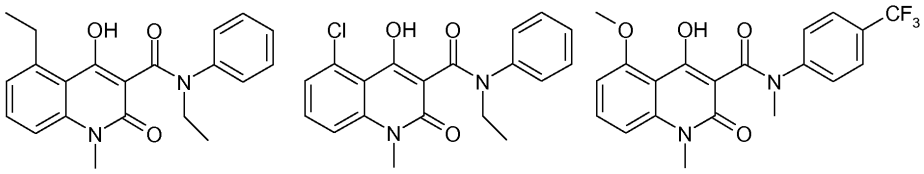
Campo de la Invención

La presente invención se refiere al campo de la síntesis orgánica. En particular, se refiere al campo de la síntesis química de algunos derivados de N-alquil-N-fenil-quinolina-3-carboxamidas.

Antecedentes de la Invención

Las N-alquil-N-fenil-quinolina-3-carboxamidas son una clase prometedora de compuestos que son evaluados en ensayos clínicos frente a diferentes clases de enfermedades, por ejemplo las enfermedades autoinmunes y cáncer.

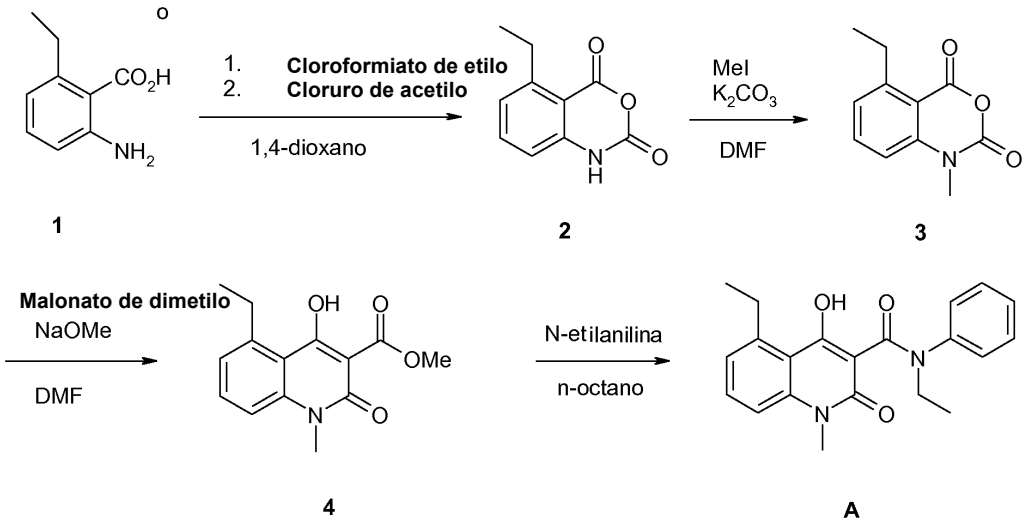
Las N-alquil-N-fenil-quinolina-3-carboxamidas tales como paquinimod (en la presente memoria de ahora en adelante también referido como A), laquinimod (en la presente memoria de ahora en adelante también referido como B), y tasquinimod (en la presente memoria de ahora en adelante también referido como C), han sido preparados por un método que implica la destilación de los volátiles a partir de una mezcla que comprende un éster, anilina y un disolvente alifático tal como n-heptano o n-octano.



Paquinimod (**A**) Laquinimod (**B**) Tasquinimod (**C**)

Este método se describe en la patente de EE. UU. No. 6.875.869.

El protocolo de síntesis de la técnica anterior (Org. Process. Res&Dev. **2007**, *11*, 674-680) para las N-alquil-N-fenil-quinolina-3-carboxamidas tales como paquinimod **(A)**, laquinimod **(B)**, y tasquinimod **(C)** se ejemplifica con la síntesis del paquinimod en el **Esquema 1**. La ruta empieza con un ácido antranílico **1** que es transformado en un anhídrido isatoico **2**. El anhídrido isatoico es metilado para dar **3**, el cual es condensado con malonato de dimetilo para dar el éster metílico **4** correspondiente. El éster metílico es condensado subsiguientemente con la anilina apropiada, para dar el compuesto final deseado.

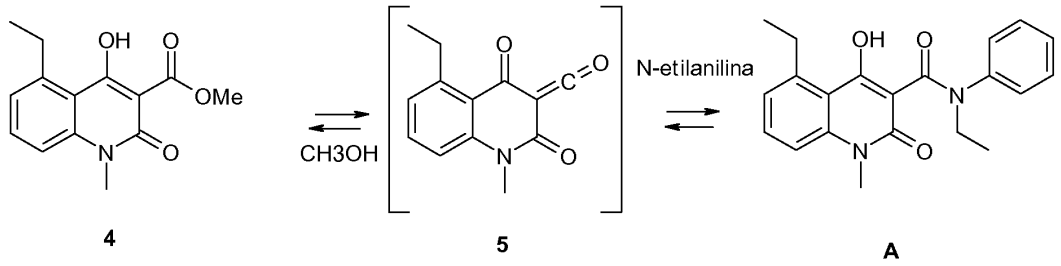


Esquema 1. La ruta de síntesis a N-alquil-N-fenil-quinolina-3-carboxamidas, ejemplificada con la síntesis de paquinimod **(A)** por medio del éster metílico **4** correspondiente.

Este método de fabricación es corto y evita el uso de agentes caros. Todos los compuestos intermedios son estables y fáciles de aislar con una alta pureza por precipitación y filtración. La impureza principal en la etapa de condensación final es el éster de alquilo sobrante. Los métodos alternativos, tales como la unión mediada por carbodiimida entre un ácido carboxílico y una anilina, o la condensación del éster metílico del ácido N-alquil-N-fenil-malonámico con un anhídrido isatoico (patente de EE.UU. No. 5.912.349) son o bien más largas o proporcionan un

producto de pureza inferior.

La etapa de condensación final es un equilibrio **(Esquema 2)** que favorece al éster de alquilo y un mecanismo de reacción que implica un compuesto intermedio de ceteno **5** que ha sido indicado fuertemente (J. Org. Chem. **2006**, 71, 1658-1667 y J Phys. Chem. A 2008, 112, 4501-4510).



Esquema 2. Un ceteno **5** intermedio está implicado en el equilibrio entre **4** y **A**.

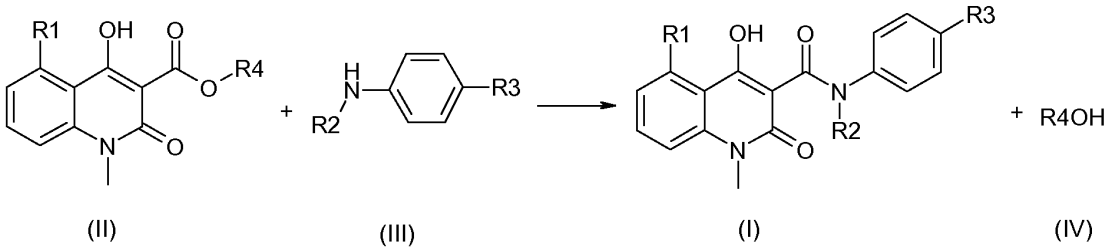
Usualmente, la formación de amidas a partir de los ésteres y anilinas requiere temperaturas de la reacción muy elevadas lo que también provoca una formación extensa de subproductos. La reacción mencionada anteriormente es habilitada a temperaturas moderadas por la capacidad de **4** para formar unimolecularmente el intermedio de ceteno **5** en lugar de un intermedio tetrahédrico. El método, que se describe por ejemplo en la patente de EE.UU. No. 6.875.869, comprende la carga del reactor con un éster apropiado y un derivado de anilina en un disolvente alifático tal como n-heptano o n-octano. El equilibrio es impulsado hacia el producto deseado por eliminación por destilación del disolvente y cualquier alcohol formado. Después de que se ha completado la reacción, la mezcla se enfría y el producto bruto precipitado se aísla por filtración.

A diferencia de la mayoría de otras reacciones en donde los ésteres se transforman en amidas termodinámicamente más estables, esta reacción particular necesita una eliminación muy eficiente del alcohol formado para proporcionar un rendimiento elevado.

El método descrito anteriormente ha sido utilizado para la fabricación con GMP (Buena Práctica de Fabricación) de paquinimod, laquinimod y tasquinimod.

Sumario de la Invención

Como se señaló anteriormente en la presente memoria, en la reacción descrita en Org. Process. Res&Dev. **2007**, *11*, 674-680 para la preparación de una N-alquil-N-fenil-quinolina-3-carboxamida, la impureza principal en el producto bruto aislado es el éster de alquilo, utilizado como el material de partida en la etapa final de condensación. Esta condensación se puede representar por el siguiente esquema de reacción general:



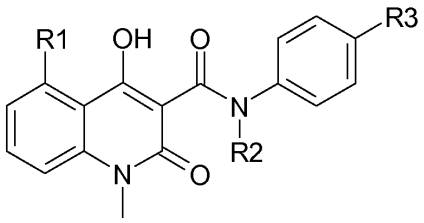
En la reacción como se representó anteriormente en la presente memoria, el éster (II) restante se puede eliminar fácilmente del producto por recristalización, si están presentes pequeñas cantidades del éster. Por otra parte, los presentes inventores han descubierto que si están presentes en el producto bruto cantidades más grandes del éster restante, una recristalización solamente puede no ser suficiente para lograr un producto puro. Por lo tanto es importante impulsar el equilibrio tanto como sea posible hacia el lado del producto, por eliminación del alcohol (IV) que se forma como un subproducto de la reacción.

Los presentes inventores también han descubierto, como un problema adicional, que la eliminación del alcohol (IV) es dependiente de la escala. Así, cuando la reacción de condensación se efectúa a una escala pequeña (por ejemplo menor que 20 g), la mayoría del éster (II) es transformado en el producto (I) en el transcurso de algunas horas de la destilación. En este caso, el producto precipitado contiene solamente cantidades bajas y aceptables del éster como una impureza. Sin embargo, a una escala más grande, por ejemplo escala de kilogramos, el proceso llega a ser menos predecible y en algunos casos todavía persiste en la mezcla una cantidad substancial del éster (II) aún después de 20 horas de destilación. En tales casos se tiene que añadir más disolvente y la destilación continúa hasta que la mayoría del éster (II) es transformado en el producto deseado (I). Un proceso que consume

cantidades grandes e impredecibles del disolvente alifático para lograr una conversión total está lejos de ser óptimo para la fabricación del fármaco.

Los presentes inventores por lo tanto se han propuesto resolver el problema de proporcionar un método mejorado para preparar un compuesto de fórmula (I), como se define en la presente memoria, con un rendimiento elevado, ventajosamente sin las desventajas mencionadas anteriormente. En particular, este método debería permitir la preparación del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) a una escala grande con un rendimiento elevado y una alta pureza, ventajosamente sin la necesidad de tiempos de reacción prolongados y un consumo de energía y de disolvente excesivos.

De acuerdo con esto, se proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde

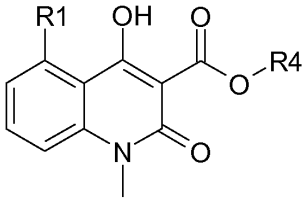
R1 es etilo, R2 es etilo y R3 es H; o

R1 es cloro, R2 es etilo y R3 es H; o

R1 es metoxi, R2 es metilo y R3 es trifluorometilo;

mediante

(i) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



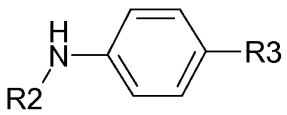
(II)

en donde

R1 es etilo, cloro o metoxi; y

R4 es alquilo de C1-C4;

con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en donde

R2 es etilo y R3 es H; o

R2 es metilo y R3 es trifluorometilo;

en una mezcla a reflujo que contiene un disolvente alifático o una mezcla de disolventes alifáticos, teniendo dicho(s) disolvente(s) alifático(s) un punto de ebullición en el intervalo de 68-191 ºC;

(ii) condensar los vapores de la mezcla a reflujo;

(iii) tratar los vapores condensados con un agente depurador del alcohol seleccionado de tamices moleculares o con un agente de depuración del alcohol que es una mezcla de tamices moleculares; y

(iv) hacer volver los vapores condensados nuevamente a la mezcla de la reacción.

Los presentes inventores han encontrado que mediante el método como se ha definido en la presente memoria, se puede obtener un rendimiento más elevado de la reacción en un tiempo de reacción más breve, comparado con los métodos de la técnica anterior. Esto a su vez conduce a un consumo reducido de energía el cual, además de un consumo del disolvente reducido durante la reacción, es muy ventajoso desde un punto de vista económico y ambiental. De manera aún más importante, mediante el método de la presente invención se puede obtener un producto de reacción de una pureza más elevada. Muy ventajosamente, se obtiene un producto de reacción con un rendimiento más elevado y con una pureza mejorada en un tiempo de reacción menor y con un consumo inferior de energía y disolvente que según los métodos de la técnica anterior, en particular cuando la reacción se efectúa a gran escala.

Otros beneficios de la presente invención son el uso de un agente depurador del alcohol que hace posible una velocidad de destilación más elevada sin reducir el volumen de la reacción, y por consiguiente se obtiene un tiempo de reacción menor; el consumo del disolvente se reduce a un mínimo, mediante reciclaje del disolvente; no es necesaria la verificación cuidadosa de la velocidad de destilación y hay una conversión casi completa del éster, lo que da como resultado una pureza más elevada del producto aislado.

Breve Descripción de las Figuras

La **Figura 1** representa el aparato de Soxhlet modificado utilizado en los experimentos para la evaluación de los agentes depuradores; y

la **Figura 2** representa una distribución del equipo en una planta piloto para la producción de Paquinimod.

Descripción Detallada de la Invención

El agente de depuración del alcohol

En el método de la presente invención, el destilado se trata con un agente depurador del alcohol antes de ser reciclado de vuelta a la mezcla de reacción. El agente depurador del alcohol puede seleccionarse de tamices moleculares o una mezcla de cualquiera de estos.

Los presentes inventores han ensayado numerosos agentes depuradores del alcohol en combinación con diferentes disolventes y han encontrado que los tamices moleculares son particularmente útiles para la fabricación de los compuestos de fórmula (I) como se han definido en la presente memoria.

Los tamices moleculares son silicatos de alúmina metálicos cristalinos que tienen una red de interconexión tridimensional de tetraedros de alúmina y sílice. Los tamices moleculares son capaces de adsorber diversos componentes polares hacia las cavidades formadas por la red. Existen diferentes calidades de tamices moleculares, tales como las formas en polvo de los tamices 3A, 4A, 5A y 13X, los cuales pueden adquirirse por ejemplo de Sigma-Aldrich Co.

De acuerdo con la presente invención, el agente depurador del alcohol se selecciona de tamices moleculares o es una mezcla de tamices moleculares. Por ejemplo, el agente depurador del alcohol puede seleccionarse de los tamices moleculares 3A, 4A, 5A, 13X o pueden ser una mezcla de cualquiera de dichos tamices moleculares.

La composición del tamiz molecular 3A es aproximadamente 0,6 K_2O: 0,40 Na_2O: 1 Al_2O_3: 2,0 $\pm$ 0,1 SiO_2: x H_2O. Esta forma se obtiene sustituyendo los cationes de potasio por los iones de sodio inherentes de la estructura 4A, proporcionando un tamaño del poro de aproximadamente 3 Å. El tamiz molecular 3A es conocido principalmente por su uso en la eliminación de la humedad.

El tamiz molecular 4A tiene una composición que es aproximadamente 1 Na_2O: 1 Al_2O_3: 2,0 $\pm$ 0,1 SiO_2: x H_2O. El tamiz molecular 4A tiene una abertura efectiva de poro de aproximadamente 4 angstroms (0,4 nm). Este tamiz es considerado generalmente como un agente de secado universal en los medios polar y no polar.

El tamiz molecular 5A es de la composición aproximada 0,80 CaO: 0,20 Na_2O: 1 Al_2O_3: 2,0 $\pm$ 0,1 SiO_2: x H_2O y el tamaño del poro es de aproximadamente 5 Å.

El tamiz molecular 13X es de la composición aproximada 1 Na_2O: 1 Al_2O_3: 2,8 $\pm$ 0,2 SiO_2: x H_2O. El tamaño del poro del tamiz molecular 13X es de aproximadamente 10 Å.

Otros tamices moleculares se pueden utilizar igualmente y está contemplado que el experto en la materia será capaz, por simple experimentación de rutina, de identificar los tamices moleculares o la mezcla de los tamices moleculares que son adecuados para su uso en la presente invención. Una descripción adicional de los tamices moleculares se puede encontrar en el libro Molecular Sieves, R. Szostak, ed. Blackie Academic & Professional (ISBN 0 75140480 2).

La cantidad del agente depurador de alcohol utilizado en el método de la invención adecuadamente es tal que la

proporción en peso del agente depurador del alcohol con respecto al éster (II) es de al menos 1:1. Preferiblemente, el agente depurador de alcohol se utiliza en exceso sobre el éster (II), por ejemplo a una proporción en peso del agente depurador de alcohol con respecto al éster (II) de 2:1, o 3.1, o 5:1, o aún más elevada.

El disolvente alifático

El disolvente alifático o mezcla de disolventes alifáticos para uso en el método de la invención deberían tener un punto de ebullición en el intervalo de 68-191ºC, preferiblemente 80-150ºC, más preferiblemente 95-130ºC. Tales disolventes se seleccionan, por ejemplo, de alcanos y cicloalcanos, lineales o ramificados, de C6-C10, por ejemplo alcanos y cicloalcanos, lineales o ramificados, de C7 o C8.

Para el propósito de la presente invención, un alcano o cicloalcano, lineal o ramificado, de C6-C10 se refiere a un alcano o cicloalcano que tiene un total de 6 a 10 átomos.

Un alcano, lineal o ramificado, de C7 o C8 se refiere a un alcano que tiene en total 7 u 8 átomos de carbono, por ejemplo n-heptano, n-octano, 2,2,4-trimetilpentano, etc.

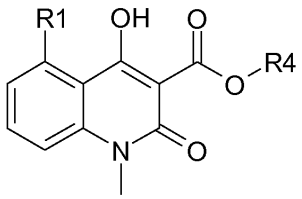
El cicloalcano puede ser mono o policíclico, por ejemplo bicíclico. Además, el cicloalcano puede estar sustituido o sin sustituir (es decir ramificado) con uno o varios grupos alquilo, lineales o ramificados, entendiéndose que el número total de átomos de carbono en el anillo y cualquier sustituyente de alquilo, tomados conjuntamente, es de 6 a 10, en particular de 7 u 8. Un ejemplo de un cicloalcano de C10 es decalina (es decir, decahidronaftaleno). Los ejemplos de los cicloalcanos de C7-C8 son metilciclohexano y ciclooctano.

Otros isómeros de alcanos y cicloalcanos, como pueden venir a la mente fácilmente del lector experto, son igualmente posibles siempre que el requerimiento del punto de ebullición mencionado anteriormente sea satisfecho.

En una realización, el disolvente alifático se selecciona de n-heptano, n-octano, metilciclohexano, 2,2,4-trimetilpentano y ciclooctano, o una mezcla de cualquiera de estos. En otra realización, el disolvente se selecciona de n-heptano y n-octano o una mezcla de cualquiera de estos.

El compuesto de la fórmula (II)

En el compuesto de la fórmula (II)



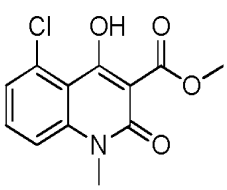
(II)

R4 se selecciona de alquilo de C1-C4, y puede ser ramificado o lineal.

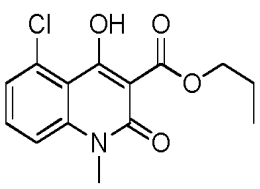
En una realización, R4 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y n-butilo. En otra realización, R4 es alquilo de C1-C3, es decir, metilo, etilo, n-propilo, e iso-propilo. En todavía otra realización, R4 es metilo o etilo, por ejemplo R4 es metilo.

En la reacción de condensación entre los compuestos (II) y (III), el alcohol alifático (IV) es formado como un subproducto y este alcohol alifático se extrae de los vapores condensados que contienen el disolvente alifático o una mezcla de los solventes alifáticos por el tratamiento de los vapores condensados con un agente depurador del alcohol o una mezcla de agentes depuradores del alcohol.

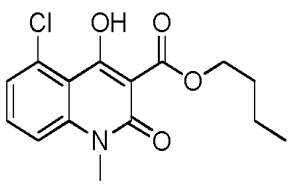
Algunos ejemplos no limitativos de los ésteres de acuerdo con la fórmula (II) son los compuestos **6-11**, representados a continuación en la presente memoria.



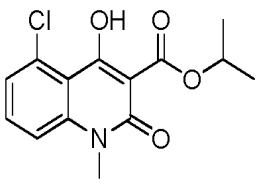
6



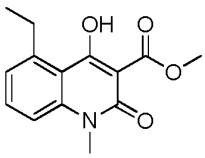
7



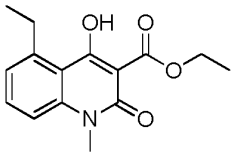
8



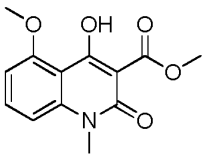
9



4



10

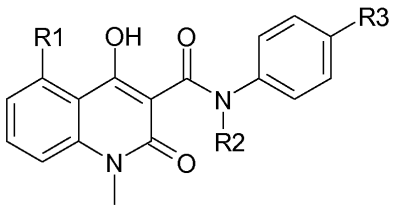


11

Cuando se utiliza por ejemplo **4** como compuesto de partida (II), el alcohol formado (IV) será metanol, cuando se utiliza por ejemplo **10** como compuesto de partida (II), el alcohol formado (IV) será etanol, etc.

El compuesto de fórmula (I)

El producto obtenido en el método de la invención es un compuesto de fórmula (I),



(I)

en donde

R1 es etilo, R2 es etilo y R3 es H; o

R1 es cloro, R2 es etilo y R3 es H; o

R1 es metoxi, R2 es metilo y R3 es trifluorometilo.

En una realización de la invención, R1 es etilo, R2 es etilo y R3 es H, es decir el compuesto preparado es paquinimod.

En otra realización de la invención, R1 es cloro, R2 es etilo y R3 es H, es decir el compuesto preparado es laquinimod.

En todavía otra realización de la invención, R1 es metoxi, R2 es metilo y R3 es trifluorometilo, es decir el compuesto preparado es tasquinimod.

Algunas realizaciones preferidas

En una realización adecuada de la invención R1 es etilo, R2 es etilo, R3 es H, R4 es metilo o etilo; el agente depurador de alcohol es un tamiz molecular 3A, 4A, 5A o 13X, o es una mezcla de los mismos; y el(los) disolvente(s) alifático(s) se selecciona(n) de n-heptano y n-octano.

En una realización particular de la invención, R1 es etilo, R2 es etilo, R3 es H, R4 es metilo, el agente depurador de alcohol es un tamiz molecular 4A, y el(los) disolvente(s) alifático(s) se selecciona(n) de n-heptano y n-octano.

En otra realización particular, R1 es etilo, R2 es etilo, R3 es H, R4 es etilo, el agente depurador del alcohol es un tamiz molecular 5A, y el disolvente alifático es n-octano.

En todavía otra realización, R1 es etilo, R2 es etilo, R3 es H, R4 es etilo, el agente depurador del alcohol es un tamiz molecular 3A, y el disolvente alifático es n-octano.

En otra realización, R1 es cloro, R2 es etilo, R3 es H, R4 es metilo, el agente depurador del alcohol es un tamiz molecular 3A, 4A, 5A, o 13X, y el disolvente(s) alifático(s) se selecciona(n) de n-heptano y n-octano; y en particular es n-heptano.

En otra realización, R1 es metoxi, R2 es metilo, R3 es trifluorometilo, R4 es metilo o etilo; el agente depurador del alcohol es un tamiz molecular 3A, 4A, 5A o 13X, o es una mezcla de los mismos; y el disolvente alifático es n-octano.

En una realización particular, R1 es metoxi, R2 es metilo, R3 es trifluorometilo, R4 es metilo, el agente depurador de alcohol es un tamiz molecular 4A, y el disolvente alifático es n-octano.

Posteriormente en la presente memoria, la invención será ilustrada por algunos ejemplos no limitativos y ejemplos comparativos, por los cuales los ésteres de alquilo de fórmula (II), utilizados como material de partida serán referidos por la numeración indicada anteriormente en la presente memoria (es decir los compuestos Nos. **4** y **6-11**).

Ejemplos

Se realizaron experimentos iniciales a una escala de 5 gramos utilizando el equipo mostrado en la **Figura 1**. Un aparato Soxhlet especial (que no es parte de la invención), fue diseñado para la evaluación. Este aparato Soxhlet enfría el destilado antes de su paso a través del material depurador de alcohol. En el aparato Soxhlet clásico, la cámara de adsorción tiene una temperatura de pocos grados por debajo del punto de ebullición del disolvente. Como confirman los experimentos, los tamices moleculares son agentes depuradores más efectivos a temperaturas más bajas.

En el uso del aparato Soxhlet modificado, el matraz de fondo redondo se carga con éster, la anilina apropiada y un disolvente. La mezcla se calienta a reflujo y se forma un condensado en los dos condensadores enfriados con líquido. El condensado se hace pasar por gravedad a través de una almohadilla de tamices moleculares y luego de vuelta a la mezcla de la reacción.

Los resultados se resumen en la **Tabla 1**. Los tamices moleculares son mejores en la depuración de alcohol, por ejemplo metanol, a temperaturas inferiores (**Entradas 17** y **20**). La depuración de alcohol de los disolventes alifáticos se produce más eficientemente, que si el disolvente fuera aromático por ejemplo tolueno. Esto puede ser concluido de las **Entradas 2** y **9** o de las **Entradas 17** y **21**. El proceso fue más rápido con los tamices moleculares, consumió menos disolvente, fue más fácil de controlar y produjo un producto de pureza más elevada que el método de la técnica anterior (**Entradas 17** y **22** o **Entradas 25** y **26**, ejemplo 1 y 4 en la parte experimental, y la patente de EE.UU. No 6.875.869). Los ésteres metílicos proporcionaron un excelente resultado con los tamices moleculares de los tipos 3A, 4A, 5a, y 13X (**Entradas 1, 2, 4, 17, 18, 25, 27, y 28**). Los tamices moleculares del tipo 3A y 5A también fueron efectivos cuando se utiliza un éster de etilo (**Entradas 8 y 19**). El resultado excelente con la condensación de un éster de metilo o de etilo (**Entradas 1** y **19**) en presencia de tamices moleculares 3A es a pesar de la discrepancia entre el tamaño molecular del metanol y etanol y la cavidad de 3 angstroms en los tamices. De acuerdo con la teoría, el diámetro crítico del metanol y el etanol respectivamente es demasiado grande para los tamices moleculares 3A.

Sin embargo, los tamices moleculares 3A no fueron efectivos cuando se usó éster un n-propílico como el material de partida (**Entrada 5**). Los tamices moleculares 13X fueron efectivos cuando se utilizó un éster n-butílico en la reacción de condensación (**Entrada 6**). Los tamices moleculares resultaron ser muy efectivos como material depurador de alcohol en comparación con otros materiales ensayados.

Tabla 1. Evaluación de agentes depuradores.

Entrada	Éster de alquilo utilizado como material de partida	Condiciones[a]	Producto	Éster de alquilo restante[b] en el producto (% mol)	Rendimiento[c](%peso)
1	6	3A MS/n-heptano/4h	B	<1	95
2	6	4A MS caliente /n-heptano/4h (Soxhlet clásico)	B	<1	98
4	6	13X MS/n-heptano/4h	B	<1	94
5	7	3A MS/n-heptano/2.5h	B	23	
6	8	13X MS/n-octano/2.5h	B	<1	92
7	9	4A MS/n-heptano/2h	B	1,5	94
8	10	5A MS/n-octano/4h	A	<1	91
9	6	4A MS/tolueno/4h	B	12	
11	6	4 h reflujo n-heptano sin depuración del metanol	B	52	
17	4	4A MS/n-heptano/2h	A	2	82
18	4	4A MS/n-octano/3,5h	A	<1	89
19	10	3A MS/n-octano/2,5h	A	<1	92
20	4	4A MS caliente/n-heptano/6h (Soxhlet clásico)	A	5	
21	4	4A MS/tolueno/ 2h	A	10	
22	4	2 horas destilación de n-heptano según la técnica anterior	A	25	

Entrada	Éster de alquilo utilizado como material de partida	Condiciones[a]	Producto	Éster de alquilo restante[b] en el producto (% mol)	Rendimiento[c](%peso)
24	11	4A MS/n-heptano/2h	C	87[d]	
25	11	4A MS/n-octano/2h	C	1	99
26	11	2 horas destilación de n-octano según la técnica anterior	C	4	94
27	6	5A MS/n-heptano/4h	B	<1	97
28	4	5A MS/n-octano/3,25h	A	<1	93

[a] El material de partida (5,0 g) y 2,0 equivalentes de la anilina apropiada se suspendieron en el disolvente indicado (150 ml) y la mezcla se llevó a reflujo en el aparato de tipo Soxhlet descrito, ilustrado en la **Figura 1**, que contenía 22 gramos del material depurador de alcohol. La mezcla se enfrió entonces y el producto precipitado se aisló por filtración. En todas las entradas la única impureza detectada además del producto deseado fue el éster utilizado como material de partida.

[b] Éster de alquilo restante (% mol) en el producto aislado de acuerdo con ^{1}H-RMN. [c]Los rendimientos aislados se dan solamente cuando el producto aislado contiene menos de 5 % del material de partida restante.

[d] La conversión baja del éster se debe parcialmente a la solubilidad limitada del material de partida.

Los compuestos **A** (paquinimod), **B** (laquinimod), y **C** (taquinimod) se describieron en J. Med. Chem. **2004**, 47, 2075-2088. La síntesis a gran escala del compuesto B se describe en Org. Process. Res&Dev. **2007**, 11, 674-680.

El compuesto **6** (éster metílico del ácido 1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolin-3-carboxílico) se preparó a partir del ácido 2-amino-6-clorobenzoico de acuerdo con el **Esquema 1** y además como se describe en Org. Process. Res&Dev. **2007**, 11, 674-680.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 14,9 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,27 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

El compuesto **7** (éster n-propílico del ácido 1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolin-3-carboxílico) se preparó a partir del compuesto **B** poniéndolo a reflujo en n-propanol toda la noche y agregando ácido clorhídrico acuoso diluido para precipitar el compuesto **7**. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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 (penteto, 2H), 1,07 (t, 3H).

El compuesto **8** (éster n-butílico del ácido 1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolin-3-carboxílico) se prepara a partir del compuesto B por el calentamiento en n-butanol a 100 ºC toda la noche y agregando el ácido clorhídrico, acuoso, diluido y metanol para precipitar el compuesto 8. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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 (penteto, 2H), 1,52 (sexteto, 2H), 0,98 (t, 3H).

El compuesto **4** (éster metílico del ácido 1,2-dihidro-4-hidroxi-5-etil-1-metil-2-oxo-quinolin-3-carboxílico) se prepara a partir del ácido 2-amino-5-etilbenzoico de acuerdo con el **Esquema 1** y además como se describe para el compuesto 6 en Org. Process. Res&Dev. 2007, 1L, 674-680. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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 (c, 2H), 1,31 (t, 3H).

El compuesto **10** (éster etílico del ácido 1,2-dihidro-4-hidroxi-5-etil-1-metil-2-oxo-quinolin-3-carboxílico) se preparó a partir del compuesto A poniéndolo a reflujo en etanol toda la noche y agregando ácido clorhídrico, acuoso, diluido para precipitar el compuesto 10. El compuesto 10 también se describe en J. Med. Chem. 2004, 47, 2075-2088. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 15,02 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,50 (c, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,25 (c, 2H), 1,48 (t, 3H), 1,28 (t, 3H).

El compuesto **11** (éster metílico del ácido 1,2-dihidro-4-hidroxi-5-metoxi-1-metil-2-oxo-quinolin-3-carboxílico) se preparó a partir del ácido 2-metilamino-6-metoxibenzoico (patente de EE.UU. No. 6.133.285) de acuerdo con el **Esquema 1** y como se describe para el compuesto **6** en Org. Process. Res&Dev. 2007, 11, 674-680. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 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).

El compuesto **9** (éster isopropílico del ácido 1,2-dihidro-4-hidroxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolin-3-carboxílico) se preparó a partir del compuesto **B** poniéndolo a reflujo en 2-propanol toda la noche y agregando ácido clorhídrico acuoso, diluido para precipitar el compuesto **9**. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 15,2 (s, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,37 (septeto, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,47 (d, 6H).

Ejemplo 1

Preparación del compuesto A (Entrada 17)

Una mezcla de **4** (5,00 g) y N-etilanilina (4,7 g) en n-heptano (200 ml) se somete a reflujo en un aparato de extracción de Soxhlet (**Figura 1**) que contiene tamices moleculares 4A (22,9 g). El reflujo se detuvo después de 2,0 horas y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión cristalina. El precipitado se lavó con n-heptano y se secó a vacío para proporcionar 5,53 g (82 %) de N-etil-N-fenil-5-etil-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida (A). El análisis de ^{1}H RMN sobre el producto aislado reveló 2 % de éster restante. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) todos los picos anchos; 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).

Cuando la misma reacción se efectuó por destilación tradicional a partir del n-heptano (**Entrada 22**) durante 2 horas de acuerdo con la patente de EE.UU. No. 6.875.869 de la técnica anterior, el producto se aisló con un rendimiento del 85% (basado en el compuesto **A**) y se encontró por ^{1}H-RMN que era una mezcla del compuesto **A** (75 % mol) y el éster utilizado como material de partida (25 % mol).

Ejemplo 2

Preparación del compuesto B (Entrada 2)

Una mezcla de **6** (5,00 g) y N-etilanilina (5,0 g) en n-heptano (150 ml) se sometió a reflujo durante 4,0 horas en un aparato Soxhlet que contenía tamices moleculares 4A (22,9 g). Después del enfriamiento de la mezcla, el producto se aisló como anteriormente para proporcionar 6,54 g (98 %) de N-etil-N-fenil-5-cloro-1,2-dihidro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida (B). El análisis por ^{1}H-RMN sobre el producto aislado no reveló impurezas. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 12,6 (s, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,08-7,26 (m, 7H), 3,98 (c, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 3

Preparación del compuesto C (Entrada 25)

Una mezcla de **11** (5,00 g, 1,89 mmol), N-metil-p-trifluorometilanilina (5,13 g, 28,4 mmol) y n-octano (200 ml) se sometió a reflujo en un aparato de extracción Soxhlet que contenía tamices moleculares 4A (22,9 g) durante 2 horas. Después del enfriamiento de la mezcla, el producto se aisló como anteriormente para proporcionar 7,6 g (99 %) de 4-hidroxi-5-metoxi-N,1-dimetil-2-oxo-N-[(4-trifluorometil)fenil]-1,2-dihidroquinolina-3-carboxamida (**C**). El análisis por ^{1}H-RMN sobre el producto aislado no reveló impurezas diferentes que el 1 % en mol del éster **11** restante. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 9,9 (s, 1H), 7,50 (s a, 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).

Cuando la misma reacción se efectuó por destilación tradicional a partir del n-octano (Entrada 26) durante 2 horas de acuerdo con la patente de EE.UU. 6.875.869 de la técnica anterior, el producto se aisló con un rendimiento del 94 % y se determinó por análisis de ^{1}H RMN que consistía en una mezcla del compuesto **C** (96 % en mol) y el material de partida **11** (4 % mol).

Ejemplo 4

Fabricación a gran escala del compuesto A

La distribución del equipo ilustrado en la **Figura 2** se utilizó en una fabricación a gran escala de Paquinimod. Un reactor revestido con vidrio se cargó con **4** (11,6 kg) a través del pozo, seguido por la adición de n-octano (212 kg) y n-etil anilina (13,4 kg). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo, es decir a 125ºC. El n-octano se eliminó por destilación a una esfera de vidrio (156) a presión atmosférica. El destilado en la esfera de vidrio 156 fue bombeado a través de un filtro de bolsa (194) relleno con tamices moleculares 4A (7,5 kg), cuando el volumen llegó a ser de 70 L. La destilación se llevó a cabo continuamente durante la operación. El destilado fue reciclado de vuelta al reactor así como a la esfera de vidrio para permitir el flujo continuo a través del filtro. Después de 7 horas la mezcla se enfrió a $\leq$ 60 ºC. Se extrajo un control en proceso (**IPC**) para verificar la conversión de acuerdo con la especificación real. Inmediatamente después del muestreo la mezcla se calentó a temperatura de reflujo. La destilación y recirculación a través de un segundo filtro de bolsa (195) relleno de tamices moleculares (7,5 kg) continuaron. Puesto que la primera muestra no fue aprobada, se extrajo una segunda muestra después de 4,5 horas adicionales de recirculación. La muestra no. 2 fue aprobada de acuerdo con la especificación. Los resultados se presentan en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Resultados de IPC

Muestra	Análisis de IPC	Criterio (%)	Resultado (%)
1 (7 horas)	Material de partida 4	$\leq$ 2	8,6
2 (11,5 horas)			1,3

La destilación y re-circulación a través de un tercer filtro de bolsa (196) relleno de tamices moleculares (7 kg) se inició antes de recibir el resultado del análisis de IPC. Puesto que el resultado fue aprobado se interrumpió la recirculación. La destilación continuó hasta un volumen fijado (110 $\pm$ 10 L) en el reactor.

En otra campaña de fabricación de **A** utilizando el método de la técnica anterior, se cargó un reactor con 4 (6,3 kg), de n-octano (124 kg) y de n-etil anilina (6,9 kg). Después de destilar completamente 88 kg del disolvente durante 16 horas, la IPC mostró que quedó 2,7 % de **4**.

Referencias Citadas

Patente de EE.UU. No. 6.875.869

Patente de EE.UU. No. 5.912.349

Patente de EE.UU. No. 6.133.285

Jansson et al., J. Org. Chem. **2006**, 71, 1658-1667

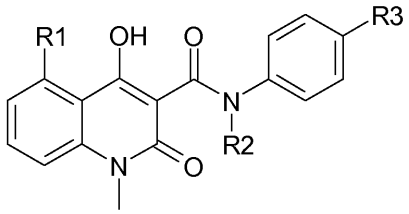
Lu Jin et al., J. Phys. Chem. A **2008**, 112, 4501-4510

Wennerberg et al., Org. Process. Res&Dev. **2007**, 11, 674-680

Jönsson et al., J. Med. Chem. **2004**, 47, 2075-2088

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I)

en donde

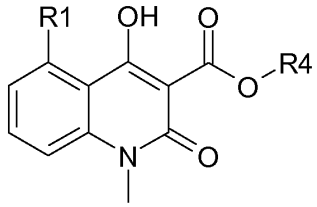
R1 es etilo, R2 es etilo y R3 es H; o

R1 es cloro, R2 es etilo y R3 es H; o

R1 es metoxi, R2 es metilo y R3 es trifluorometilo;

mediante

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



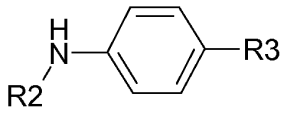
(II)

en donde

R1 es etilo, cloro o metoxi; y

R4 es alquilo de C1-C4:

con un compuesto de la fórmula (III)



(III)

en donde

R2 es etilo y R3 es H; o

R2 es metilo y R3 es trifluorometilo;

en una mezcla a reflujo que contiene un disolvente alifático o una mezcla de disolventes alifáticos, teniendo dicho(s) disolvente(s) alifático(s) un punto de ebullición en el intervalo de 68-191ºC;

(ii) condensar los vapores de la mezcla a reflujo;

(iii) tratar los vapores condensados con un agente depurador de alcohol seleccionado de tamices moleculares o con un agente depurador de alcohol que es una mezcla de tamices moleculares; y

(iv) hacer volver los vapores condensados a la mezcla de la reacción.

2. Un método según la reivindicación 1, en donde el(los) disolvente(s) alifático(s) tiene(n) un punto de ebullición en el intervalo de 80-150ºC.

3. Un método según la reivindicación 1, en donde el(los) disolvente(s) alifático(s) tiene(n) un punto de ebullición en el intervalo de 95-130ºC.

4. Un método según la reivindicación 1, en donde el agente depurador de alcohol se selecciona de los tamices

moleculares 3A, 4A, 5A, 13X o es una mezcla de cualquiera de dichos tamices moleculares.

5. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el(los) disolvente(s) alifático(s) se selecciona(n) de alcanos y cicloalcanos, lineales o ramificados, de C6-C10.

6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el(los) disolvente(s) alifático(s) se selecciona(n) de alcanos y cicloalcanos, lineales o ramificados, de C7-C8.

7. Un método según la reivindicación 6, en donde el(los) disolvente(s) alifático(s) se selecciona(n) de n-heptano, n-octano, metilciclohexano, 2,2,4-trimetilpentano y ciclooctano.

8. Un método según la reivindicación 7, en donde el(los) disolvente(s) alifático(s) se selecciona(n) de n-heptano y n-octano.

9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde R4 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y n-butilo.

10. Un método según la reivindicación 9, en donde R4 se selecciona de metilo y etilo.

11. Un método según la reivindicación 1, en donde R1 es etilo, R2 es etilo, R3 es H, R4 es metilo o etilo; el agente depurador de alcohol es un tamiz molecular 3A, 4A, 5A o 13X, o es una mezcla de los mismos; y el(los) disolvente(s) alifático(s) se selecciona(n) de n-heptano y n-octano.

12. Un método según la reivindicación 1, en donde R1 es cloro, R2 es etilo, R3 es H, R4 es metilo, el agente depurador del alcohol es un tamiz molecular 3A, 4A, 5A, o 13X, y el(los) disolvente(s) alifático(s) se selecciona(n) de n-heptano y n-octano.

13. Un método según la reivindicación 1, en donde R1 es metoxi, R2 es metilo, R3 es trifluorometilo, R4 es metilo o etilo; el agente depurador del alcohol es un tamiz molecular 3A, 4A, 5A o 13X, o es una mezcla de los mismos; y el disolvente alifático es n-octano.

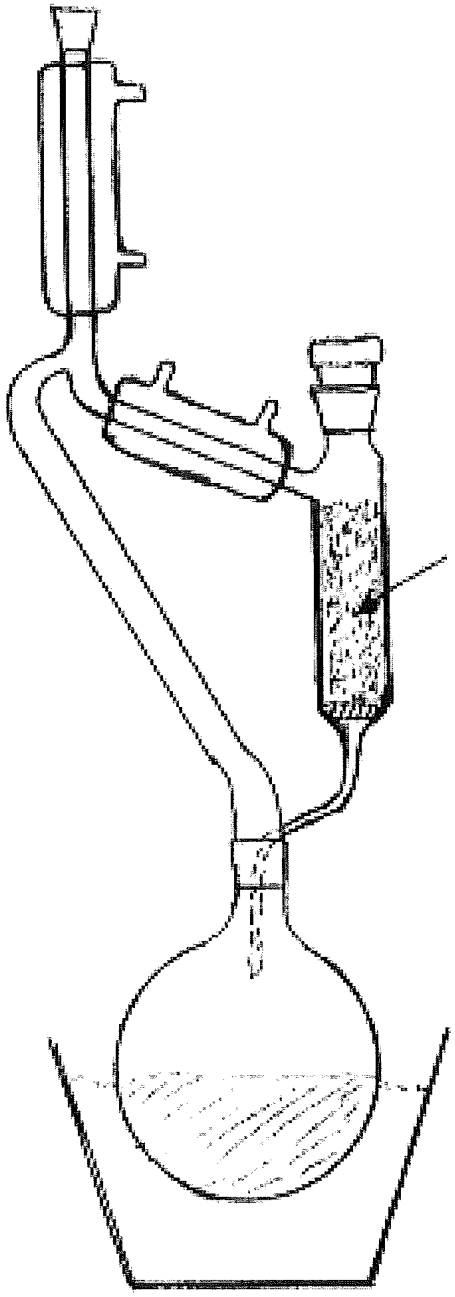


Fig. 1

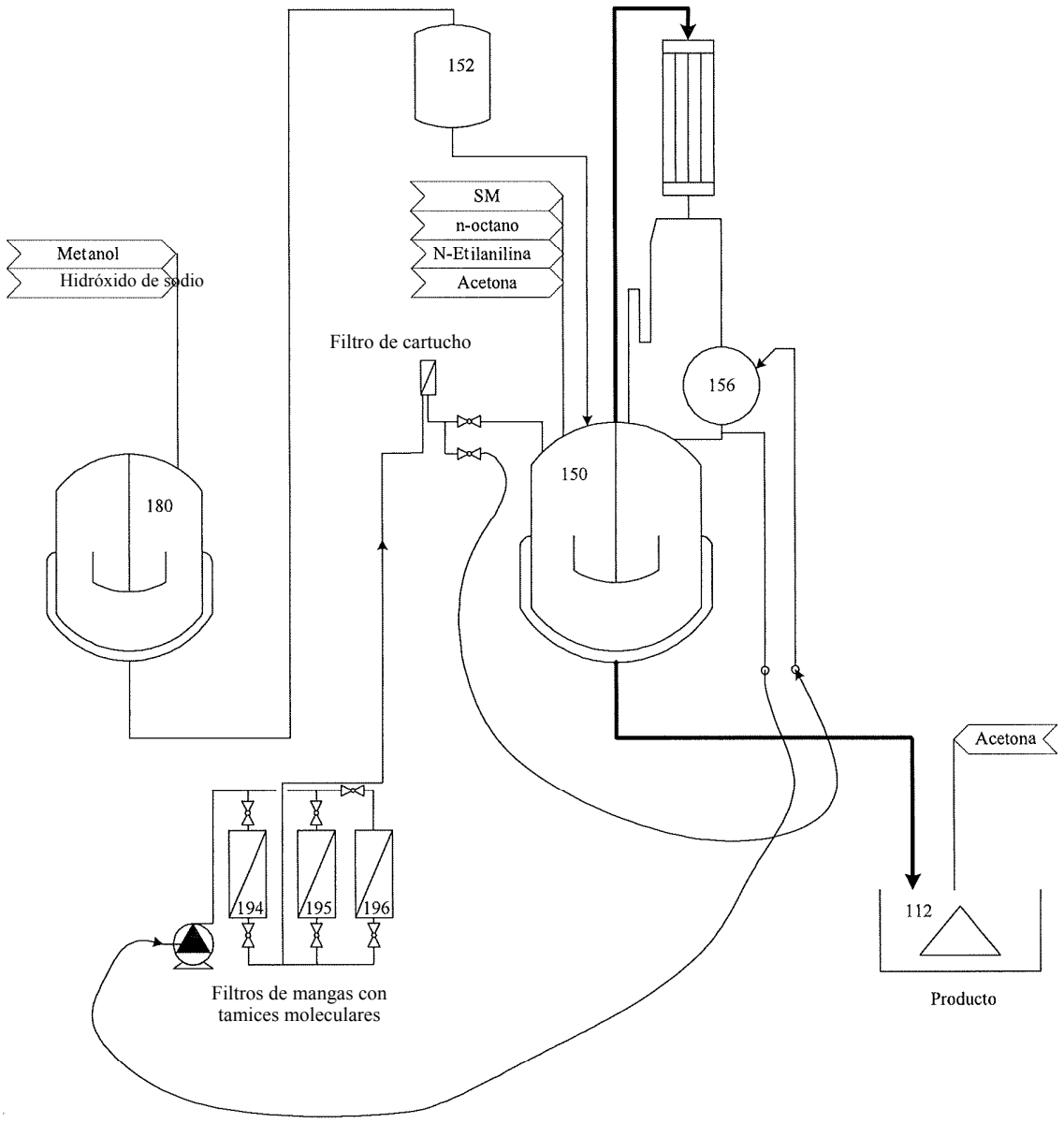

152
SM
n-octano
N-Etilanilina
Acetona
Metanol
Hidróxido de sodio
Filtro de cartucho
156
150
180
Acetona
194
195
196
112
Filtros de mangas con tamices moleculares
Producto

Fig. 2