

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 160499 B

PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3620/83

(22) Indleveringsdag: 08 aug 1983

(41) Alm. tilgængelig: 11 mar 1984

(44) Fremlagt: 18 mar 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 10 sep 1982 CH 5393/82

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 D 401/06  
//(C 07 D 401/06,  
C 07 D 211:00,  
C 07 D 215:00)  
//(C 07 D 401/06  
C 07 D 207:00  
C 07 D 215:00)

(71) Ansøger: \*F. Hoffmann-La Roche AG; Postfach; 4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Solange \*Adam-Molina; FR

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af mefloquin og mellemprodukt til anvendelse herved

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 4489/81, 6376/74

DE off. g. skrift nr. 2806909, 2940443

Andre publikationer. J. Med. Chem. vol. 14, No 10 (1971)  
side 926-27

(57) Sammendrag:

3620-83

Mefloquin og fysiologisk tolerable syreadditionssalte deraf fremstilles ved omsætning af 6-phthalimido-1-hexen med en 4-halogen-2,8-bis(trifluormethyl)quinolin i nærværelse af en base, epoxidering af det vundne N-(6-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinoly]-5-hexenyl)phthalimid til N-[4-(3-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinoly]-2-oxiranyl)butyl]-phthalimid, behandling med hydrazinhydrat og eventuel omdannelse til et syreadditionssalt. N-(6-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinoly]-5-hexenyl)phthalimid og N-[4-(3-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinoly]-2-oxiranyl)butyl]phthalimid er hidtil ukendte.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af mefloquin og fysiologisk tolerable syreadditionssalte deraf samt et hidtil ukendt 4-quinolinderivat, nemlig trans-N-[6-(2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolyl)-5-hexenyl]phthalimid, til anvendelse som mellemprodukt ved denne fremgangsmåde.

Mefloquin, d,l-erythro- $\alpha$ -(2-piperidyl)-2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolinmethanol, er en kendt forbindelse og et værdifuldt aktivstof til bekæmpelse af malaria [jfr. fx Antimicrobial Agents Chemother. 9, 384 (1976)]. Ifølge de hidtil kendte fremgangsmåder blev mefloquin fremstillet enten via metalorganiske mellemptrin [jfr. J. Med. Chem. 14, 926 (1971); tysk offentliggørelsesskrift nr. 28 06 909 og 29 40 443] eller på det sidste uden sådanne mellemprodukter ved fremgangsmåder, hvis sidste trin består i en katalytisk hydrogenering af 2-pyridyl-2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolyketon eller 2-pyridyl-2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolinacetoxymethan [jfr. europæisk patentansøgning nr. 49 776]. Ved disse fremgangsmåder forekommer der foruden erythroformen også altid en lille mængde (ca. 5-15%) af den uønskede threoform af 2-piperidyl-4-quinolinmethanolet, eftersom katalytisk hydrogenering aldrig forløber 100% stereoselektivt. Adskillelsen af disse blandinger og renfremstillingen af erythroformen er kun mulig ved relativt omstændelige fremgangsmåder, som omfatter gentagen omkrystallisation af acetone/alkohol-blandinger, vask med acetone og krystallisation af acetonitril.

Den foreliggende opfindelse havde som formål at udvikle en syntese med det lavest mulige antal trin til dannelse af mefloquin med højt totaludbytte, ved hvilken der på den ene side undgås anvendelse af metalorganiske mellemptrin og på den anden side i sidste trin dannes mefloquin med høj stereospecificitet og højst mulig renhed, nemlig udelukkende i erythroformen, således at det ikke er nødvendigt at adskille threoformen fra erythroformen af  $\alpha$ -(2-piperidyl)-2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolinmethanolet.

Denne opgave er løst ifølge opfindelsen ved realisering af den i nedenstående skema illustrerede reaktionssekvens, som forløber via de to hidtil ukendte mellemprodukter trans-N-(6-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolyl]-5-hexenyl)phthalimid og trans-N-[4-(3-[2,8-bis(tri-

fluormethyl)-4-quinolyl]-2-oxiranyl)butyl]phthalimid. I nedenstående reaktionsskema betegner M natrium eller kalium, og X betegner chlor, brom eller iod.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at

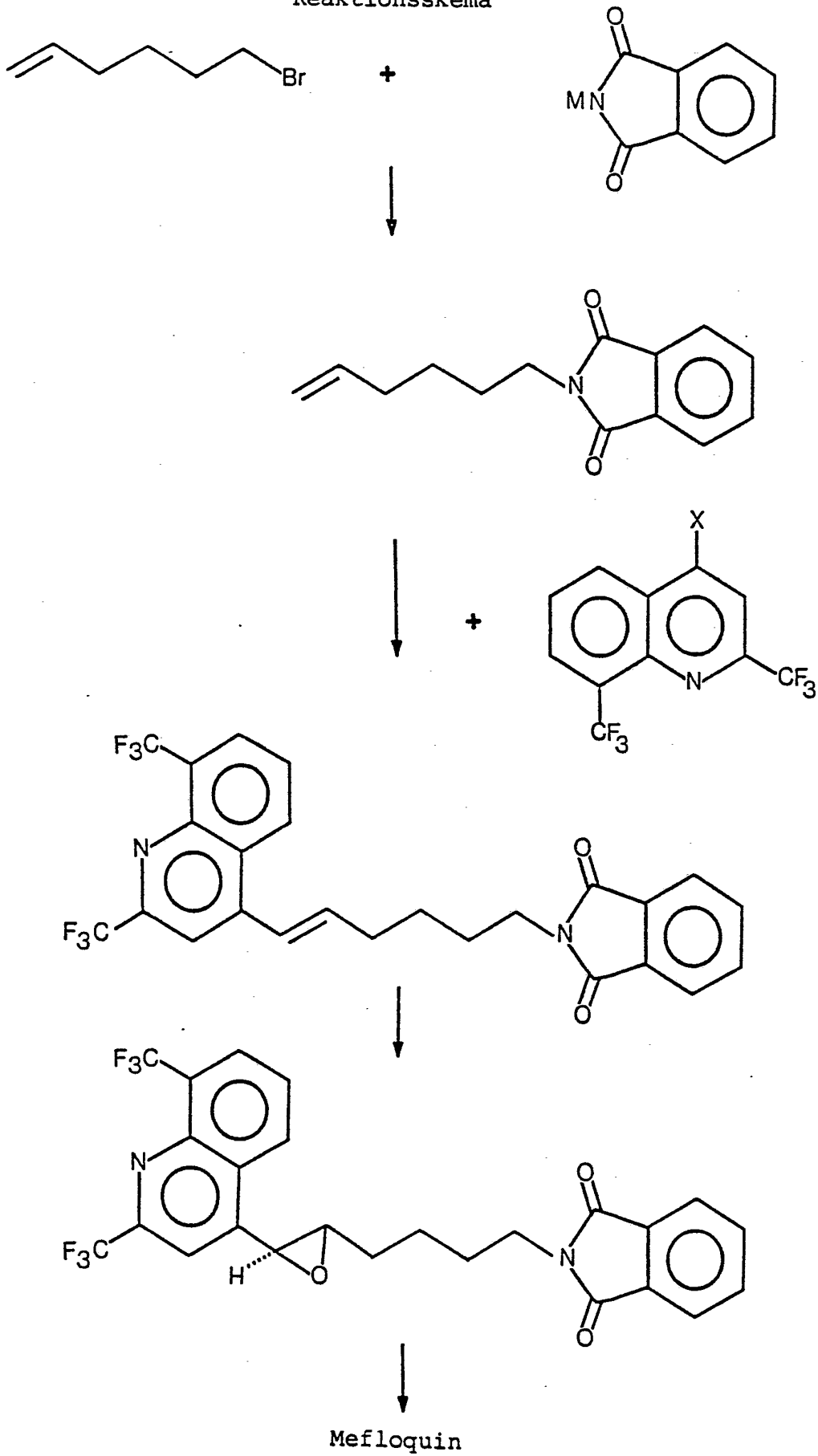
- 5 a) trans-N-(6-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolyl]-5-hexenyl)phthalimid epoxideres i et inert opløsningsmiddel til fremstilling af trans-N-[4-(3-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolyl]-2-oxiranyl)butyl]-phthalimid,
- 10 b) det vundne trans-N-[4-(3-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolyl]-2-oxiranyl)butyl]phthalimid omsættes med hydrazinhydrat, og
- c) reaktionsproduktet om ønsket omdannes til et fysiologisk tolerabelt syreadditionssalt.

6-Phthalimido-1-hexen, udgangsmaterialet til nedenstående reaktionssekvens, fremstilles ved, at man på i og for sig kendt måde omsætter 15 en 6-halogen-1-hexen (halogen = chlor, brom eller iod), fortrinsvis 6-brom-1-hexen, med phthalimid-natrium eller -kalium. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt i nærværelse af en base, fortrinsvis i et basisk opløsningsmiddel, fx N,N-dimethylacetamid.

20 6-Phthalimido-1-hexenet omsættes derefter med en 4-halogen-2,8-bis(trifluormethyl)quinolin (halogen = chlor, brom eller iod) til dannelse af trans-N-(6-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolyl]-5-hexenyl)-phthalimid, der anvendes som mellemprodukt ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen og udgør et aspekt af opfindelsen. Denne reaktion foretages hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel, fx benzen, 25 toluen, acetonitril, hexamethylphosphortriamid, dimethylsulfoxid, 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)pyrimidinon eller 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon, i nærværelse af en base, fx en tert.alkylamin såsom triethyl- eller tributylamin, samt i nærværelse af et palladiumsalt, fx palladiumdichlorid eller -diacetat, og en fosphin, 30 fx triphenylfosphin eller tri-o-tolylfosphin. Ved denne omsætning dannes udelukkende trans-produktet.

Det vundne trans-N-(6-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolyl]-5-hexenyl)phthalimid epoxideres i et inert opløsningsmiddel til trans-N-[4-(3-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolyl]-2-oxiranyl)butyl]phthalimid. Epoxideringen kan foretages på i og for sig kendt måde med sædvanlige  
5 oxidationsmidler såsom hydrogenperoxid (i eddikesur eller alkalisk opløsning), pereddikesyre, perbenzoesyre, m-chlorperbenzoesyre eller tert.butylhydroperoxid i nærværelse af en basisk katalysator (fx Triton® B), i et inert opløsningsmiddel, fx dichlormethan, 1,2-dichlorethan, chloroform eller tetrahydrofuran.

## Reaktionsskema



Omdannelsen af trans-N-[4-(3-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinoly]-2-oxiranyl)butyl]phthalimid til mefloquin ved behandling med hydrazinhydrat foretages i et inert opløsningsmiddel, fortrinsvis i en lavere alkanol, især methanol eller ethanol, ved en temperatur, der ligger mellem stuetemperatur og tilbagesvalingstemperatur, fortrinsvis under opvarmning til tilbagesvaling. Hvis der arbejdes i nærværelse af en fysiologisk tolerabel syre, fås mefloquinet i form af det ønskede syreadditionssalt. Hydrochloridet er det særlig foretrukne syreadditionssalt. Oparbejdningen foretages hensigtsmæssigt ved at skille phthalylhydrazidet fra den afkølede reaktionsblanding, inddampe filtratet og behandle remanensen med en alkohol, fx methanol, ethanol eller isopropanol, fortrinsvis med methanol, eventuelt i nærværelse af 50-80 volumenprocent vand. Behandlingen kan foretages ved stuetemperatur eller, for at forøge udbyttet, under afkøling til en temperatur på noget over 0°C, hensigtsmæssigt i 6-12 timer. Mefloquin-hydrochloridet fås på denne måde i ren form og i et næsten kvantitativt udbytte.

Opfindelsen belyses nærmere ved nedenstående eksempel:

#### EKSEMPEL

Til en suspension af 39 g kaliumphthalimid i 150 ml N,N-dimethylacetamid sættes ved 20°C under omrøring 27 ml 6-brom-1-hexen. Efter 4 timer blev reaktionsblandingen hældt ud på 300 ml isvand og ekstraheret med ether, og den organiske fase blev vasket med 10%'s NaCl-opløsning, tørret, filtreret og inddampet til tørhed. Man fik 45 g (100%) 6-phthalimido-1-hexen, smeltepunkt 17-20°C.

En blanding af 64 g 4-brom-2,8-bis(trifluormethyl)quinolin, 49 g 6-phthalimido-1-hexen, 59 ml tributylamin, 4,5 g tri-o-tolylphosphin og 1,7 g palladiumdiacetat blev opvarmet til 100°C i 300 ml hexamethylphosphortriamid under argonatmosfære og under omrøring i 8 timer. Blandingen blev hældt ud på isvand og ekstraheret med ethylacetat. Den organiske fase blev vasket neutral med vand, tørret og inddampet til tørhed. Den krystallinske remanens blev vasket med ether. Man fik

54,9 g trans-N-(6-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolyl]-5-hexenyl)-phthalimid, smeltepunkt 103-105°C, i form af hvide krystaller.

Til en opløsning af 35,5 g trans-N-(6-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolyl]-5-hexenyl)phthalimid i 300 ml chloroform sættes under  
5 omrøring 16,5 g 90%'s m-chlorperbenzoesyre. Reaktionsblandingen blev opvarmet ved kogning under tilbagesvaling. Efter endt omsætning blev overskydende persyre sønderdelt med 10%'s natriumsulfitopløsning, og den organiske fase blev ekstraheret med 5%'s natriumhydrogencarbonatopløsning, vasket med vand, tørret, filtreret og inddampet til  
10 tørhed. Efter omkrystallisation af remanensen af dichlormethan/isopropylether (2:8, v/v) fik man 35,5 g (97%) trans-N-[4-(3-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolyl]-2-oxiranyl)butyl]phthalimid, smeltepunkt 126-128°C, i form af hvide krystaller.

Til en suspension af 25,4 g trans-N-[4-(3-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolyl]-2-oxiranyl)butyl]phthalimid i 150 ml methanol sættes  
15 under omrøring 2,65 ml hydrazinhydrat. Blandingen blev opvarmet til kogning under tilbagesvaling i 8 timer og derefter inddampet under reduceret tryk. Den krystallinske remanens blev suspenderet i ethanol, og suspensionen blev opvarmet i 1 time til kogning under tilbagesvaling efter tilsætning af 11 ml 5N HCl i ethanolisk opløsning.  
20 Efter afkøling blev phthalylhydrazidet isoleret ved sugefiltrering, filtratet inddampet og den krystallinske remanens omkrystalliseret af ethanol. Man fik 19 g (96%) mefloquin-hydrochlorid, smeltepunkt 254-256°C, i form af hvide krystaller.

## 25 PATENTKRAV

1. Fremgangsmåde til fremstilling af mefloquin og fysiologisk tolerable syreadditionssalte deraf,  
k e n d e t e g n e t ved, at

a) trans-N-(6-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolyl]-5-hexenyl)phthalimid epoxideres i et inert opløsningsmiddel til fremstilling af trans-  
30 N-[4-(3-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinolyl]-2-oxiranyl)butyl]-phthalimid,

b) det vundne trans-N-[4-(3-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinoly]-2-oxiranyl)butyl]phthalimid omsættes med hydrazinhydrat, og

c) reaktionsproduktet om ønsket omdannes til et fysiologisk tolerabelt syreadditionssalt heraf.

5 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at epoxidationen gennemføres med m-chlorperbenzoesyre.

3. Forbindelse til anvendelse som mellemprodukt ved fremgangsmåden ifølge krav 1 eller 2,

10 k e n d e t e g n e t ved, at den er trans-N-(6-[2,8-bis(trifluormethyl)-4-quinoly]-5-hexenyl)phthalimid.