



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005100054/04, 14.05.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.05.2003

(30) Конвенционный приоритет:
12.06.2002 (пп.1-7) SE 0201778-8

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2005

(45) Опубликовано: 20.01.2007 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 6077851 A, 20.06.2000. US 4738971
A, 19.04.1988. US 6121287 A, 19.09.2000. SU
1735288 A, 05.03.1990.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
12.01.2005

(86) Заявка РСТ:
SE 03/00780 (14.05.2003)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/106424 (24.12.2003)

Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву

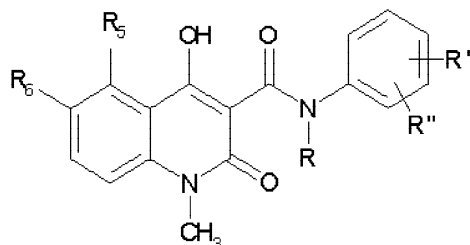
(72) Автор(ы):
ЯНСОН Карл (SE)

(73) Патентообладатель(и):
ЭКТИВ БАЙОТЕК АБ (SE)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА

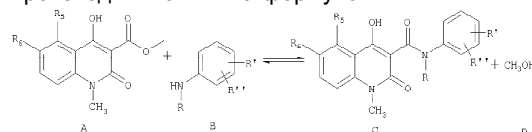
(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения
производных хинолина. Описывается способ
получения соединений общей формулы (I):



в которой R выбирают из метила, этила, н-пропила, изо-пропила, н-бутила, изо-бутила, втор.-бутила и аллила; R₅ выбирают метила, этила, н-пропила, изо-пропила, метокси, этокси, метилтио, этилтио, н-пропилтио, метилсульфинила, этилсульфинила, фтора, хлора, брома, трифторметила и OCH_xF_y; где x=0-2, y=1-3, при

условии, что x+y=3; R₆ представляет собой водород; или R₅ и R₆ совместно образуют метилendioксигруппу; R¹ выбирают из водорода, метила, метокси, фтора, хлора, брома, трифторметила и OCH_xF_y, где x=0-2, y=1-3, при условии, что x+y=3; R'' выбирают из водорода, фтора и хлора, при условии, что R' выбирают из фтора и хлора, если R' выбирают из фтора и хлора; заключающийся в реакции эфирного производного хинолин-3-карбоновой кислоты формулы A с производным анилина формула B



в среде растворителя, выбранного из нормальных или разветвленных алканов и циклоалканов, или их смесей с температурой кипения в интервале 80-200 °С. Технический

результат - упрощение способа получения
конечного соединения, повышение выхода и

химической чистоты продукта. 6 з.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2 2 9 1 8 6 1 C 2

RU 2 2 9 1 8 6 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2005100054/04**, **14.05.2003**

(24) Effective date for property rights: **14.05.2003**

(30) Priority:
12.06.2002 (cl.1-7) SE 0201778-8

(43) Application published: **10.07.2005**

(45) Date of publication: **20.01.2007 Bull. 2**

(85) Commencement of national phase: **12.01.2005**

(86) PCT application:
SE 03/00780 (14.05.2003)

(87) PCT publication:
WO 03/106424 (24.12.2003)

Mail address:
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu**

(72) Inventor(s):
JaNSON Karl (SE)

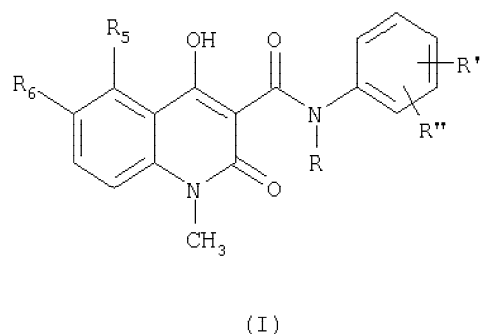
(73) Proprietor(s):
EhKTIV BAJOTEK AB (SE)

(54) METHOD FOR PREPARING QUINOLINE DERIVATIVES

(57) Abstract:

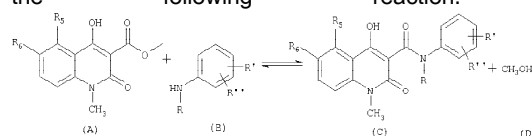
FIELD: organic chemistry, chemical technology.

SUBSTANCE: invention relates to a method for synthesis of derivatives of quinoline. Invention describes a method for synthesis of compounds of the general formula (I):



wherein R is chosen from methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec.-butyl and allyl; R₅ is chosen from methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, methoxy-, ethoxy-, methylthio-, ethylthio-, n-propylthio-group, methylsulfinyl, ethylsulfinyl, fluorine, chlorine, bromine atoms, trifluoromethyl and -OCH_xF_y wherein x = 0-2; y = 1-3 under condition that x + y = 3; R₆ represents

hydrogen atom; or R₅ and R₆ form in common methylenedioxy-group; R' is chosen from hydrogen atom, methyl, methoxy-group, fluorine, chlorine, bromine atoms, trifluoromethyl and -OCH_xF_y wherein x = 0-2; y = 1-3 under condition that x + y = 3; R'' is chosen from hydrogen, fluorine and chlorine atoms under condition that R' is chosen from fluorine and chlorine atoms. Method involves carrying out interaction of quinoline-3-carboxylic acid ester derivative of the formula (A) with aniline derivative of the formula (B) in the following reaction:



in a solvent medium chosen from normal or branched alkanes and cycloalkanes, or their mixtures with boiling point in the range 80-200°C. Invention provides simplifying method of synthesis of the end compound, enhancing yield and chemical purity of the end substance.

EFFECT: improved method of synthesis.

7 cl, 1 tbl, 3 ex

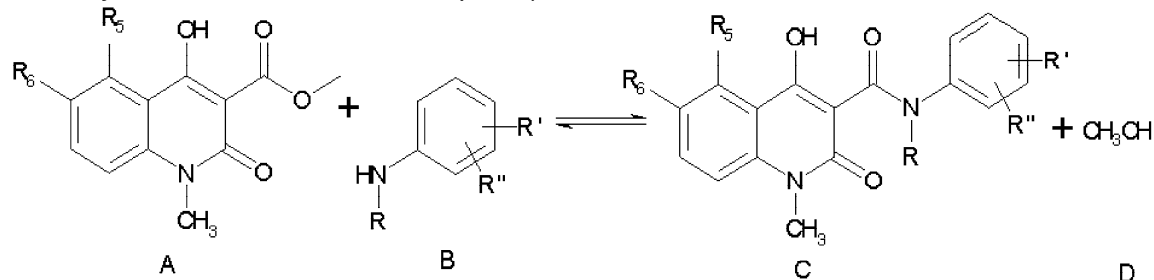
Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу получения производных хинолина. Более конкретно, настоящее изобретение относится к усовершенствованному и упрощенному способу получения производных хинолин-3-карбоксамидов.

Уровень техники

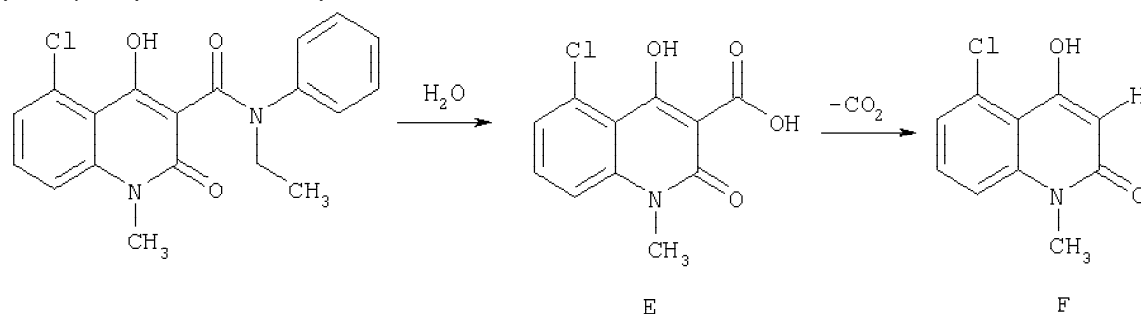
В патенте US 4738971 некоторые производные N-арил-1,2-дигидро-4-замещенный алкил-2-оксохинолин-3-карбоксамидов заявляются в качестве усилителей клеточно-опосредованного иммунитета. В указанном патенте описываются четыре способа получения таких соединений. Согласно способу наиболее близкому к настоящему изобретению, рассматриваемые соединения получают реакцией карбоновой кислоты или ее реакционноспособного производного с амином, или его реакционноспособным производным, в присутствии пиридина или хинолина в качестве инертного растворителя. В патенте US 5912349 описывается усовершенствованный способ получения одного из рассматриваемых соединений, рохинимекса (roquinimex) (Merck Index 12th Ed., No.8418; Linomide®, LS2616, N-фенил-N-метил-1,2-дигидро-4-гидрокси-1-метил-2-оксо-хинолин-3-карбоксамид). В указанном патенте желаемое соединение получают реакцией между ангидридом N-метилизатоиновой (N-methylisatoic acid) кислоты и N-метил-N-фенил- α -карбометоксиацетамидом. В патентах US 6077851, 6133285 и 6121287 описывается получение производных хинолин-3-карбоксамидов. Такие производные могут быть получены различными известными способами, например, реакцией эфирного производного хинолин-3-карбоновой кислоты с анилином в среде такого подходящего растворителя как толуол, ксилол и т.п. В представленных примерах приводятся значения выходов $\leq 80\%$ при использовании толуола в качестве растворителя.

Обсуждаемая ниже известная реакция



представляющая собой N-ацилирование с участием эфирного производного хинолин-3-карбоновой кислоты, как неожиданно установлено в настоящее время, является обратимой реакцией, равновесие которой сильно смещено влево. В приведенном примере, иллюстрирующем протекание обратной реакции, описывается нагревание производного хинолин-3-карбоксамидов (соединение C), в котором $R_5 = \text{хлор}$, $R_6 = \text{H}$, $R = \text{этил}$, а $R' = R'' = \text{водород}$, с одним эквивалентом метанола, проводимое в закрытом сосуде при 100°C в среде толуола. Через 30 минут наблюдалось почти полное превращение в соответствующий метиловый эфир (соединение A).

Химическая устойчивость желательных продуктов такова, что в условиях проведения реакции происходит их разложение.



Дегградация производного хинолин-3-карбоксамидов.

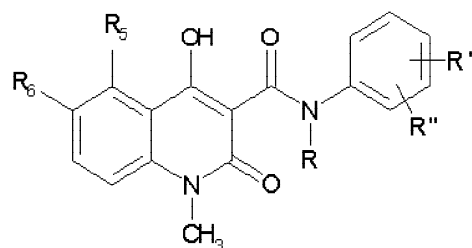
Выше приведен пример, иллюстрирующий реакцию разложения. Продукт процесса

деградации (соединение F) представляет собой декарбоксилированную хинолин-3-карбоновую кислоту (соединение E). Соединение E образуется в реакции производного хинолин-3-карбоксамида с водой. В реакционной смеси неизбежно присутствуют небольшие количества воды. Незначительные количества воды также присутствуют в исходных материалах и растворителе, а кроме этого вода образуется в реакционной смеси в результате протекания химической реакции. Так, например, при использовании толуола, желаемый продукт растворяется в растворителе и подвергается воздействию с водой. Хинолин-3-карбоновая кислота, образующаяся в реакции производного хинолин-3-карбоксамида с водой, подвергается декарбоксилированию с образованием декарбоксилированного продукта (соединение E). В сыром продукте реакции практически отсутствует хинолин-3-карбоновая кислота. Эфир хинолин-3-карбоновой кислоты (соединение A) также реагирует с водой, однако со значительно меньшей скоростью.

Раскрытие изобретения

Основная цель настоящего изобретения состоит в разработке усовершенствованного способа получения производных хинолин-3-карбоксамида, фармакологический профиль которых вместе с высокой активностью и незначительными побочными эффектами, позволяет считать эти соединения ценными веществами для лечения патологических воспалительных и аутоиммунных заболеваний, а также большого числа злокачественных опухолей. Если говорить более конкретно, то настоящее изобретение относится к существенно упрощенному способу получения производного хинолин-3-карбоксамида из анилина с помощью реакции N-ацилирования эфирного производного хинолин-3-карбоновой кислоты, в результате чего повышается выход и химическая чистота желаемого продукта.

Неожиданно было установлено, что соединения общей формулы (I):



в которой R выбирают из метила, этила, н-пропила, изо-пропила, н-бутила, изо-бутила, втор.-бутила и аллила; R₅ выбирают метила, этила, н-пропила, изопропила, метокси, этокси, метилтио, этилтио, н-пропилтио, метилсульфинила, этилсульфинила, фтора, хлора, брома, трифторметила и OCH_xF_y;

где x=0-2, y=1-3, при условии что x+y=3;

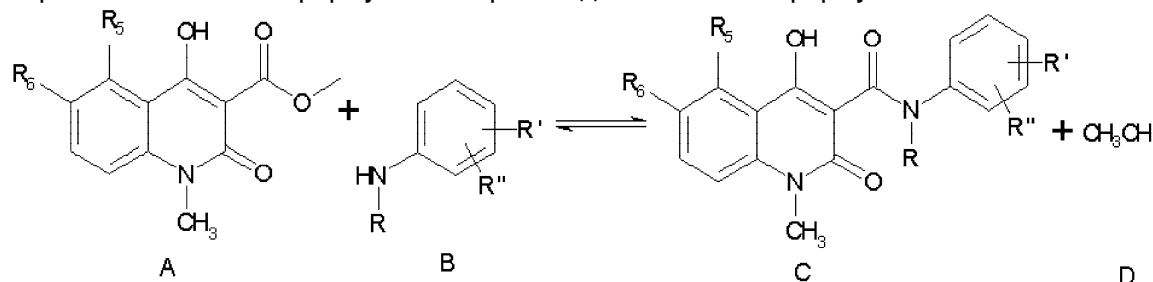
R₆ представляет собой водород; или

R₅ и R₆ совместно образуют метилendioксигруппу;

R' выбирают из метила, метокси, фтора, хлора, брома, трифторметила и OCH_xF_y, где x=0-2, y=1-3, при условии, что x+y=3;

R'' выбирают из водорода, фтора и хлора, при условии, что R'' выбирают из фтора и хлора, если R' выбирают из фтора и хлора;

могут быть получены с помощью значительно усовершенствованного и упрощенного заявленного способа, заключающегося в реакции эфирного производного хинолин-3-карбоновой кислоты формулы A с производным анилина формулы B:



в среде растворителя, выбранного из нормальных и разветвленных алканов и циклоалканов или их смесей с температурой кипения 80-200°C.

В соответствие с предпочтительным воплощением растворитель представляет собой н-гептан, н-октан или их смеси.

5 Согласно более предпочтительному воплощению растворитель представляет собой цис,транс-декагидронафталин (Декалин®).

Способ настоящего изобретения особенно предпочтительно использовать для получения N-этил-N-фенил-5-хлор-1,2-дигидро-4-гидрокси-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоксамида с использованием н-гептана в качестве растворителя; N-метил-N-(4-
10 трифторметилфенил)-1,2-дигидро-4-гидрокси-5-метокси-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоксамида с использованием смеси н-гептана и н-октана в качестве растворителя; N-этил-N-фенил-1,2-дигидро-5-этил-4-гидрокси-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоксамида с использованием цис,транс-декагидронафталина в качестве растворителя.

Авторы изобретения неожиданно установили, что выход и чистота желаемого продукта
15 могут быть существенно повышены по сравнению со значениями, полученными при использовании в качестве растворителей толуола, ксилола и т.п. Используя растворитель, в котором желаемый продукт не растворяется даже при температуре дефлегмации и, удаляя образовавшийся спирт, можно достичь почти 100% выхода целевого продукта, содержащего лишь незначительное количество примесей. Осаждение
20 целевого продукта еще больше повышает скорость реакции и препятствует его разложению, например, в результате подавления реакции целевого продукта с водой. Растворители, улучшающие процесс, представляют собой нормальные и разветвленные алканы и циклоалканы или их смеси с температурой кипения в интервале 80-200°C. Для удаления образующегося в реакции спирта может применяться пониженное давление.

25 ПРИМЕРЫ

Предполагается, что на основании представленного описания, специалист в данной области техники без проведения дополнительных исследований, сможет эффективно реализовать настоящее изобретение на практике. Следующие ниже примеры, подробно описывающие способы получения различных соединений и/или приемы их реализации,
30 носят чисто иллюстративный характер и никоим образом не ограничивают предшествующее описание.

Пример 1

Метиловый эфир 1,2-дигидро-4-гидрокси-5-хлор-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоновой
кислоты

35 2-Амино-6-хлорбензойную кислоту (30 г) суспендировали в 1,4-диоксане (225 мл) и добавляли хлорформат (75 мл). Смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, после чего охлаждали до 50°C и добавляли хлористый ацетил (75 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 10 часов, после чего осажденный продукт отфильтровывали и промывали толуолом. В результате сушки в вакууме получали 5-
40 хлоризатоиновый ангидрид (33 г, выход 97%). 5-Хлоризатоиновый ангидрид (30 г) растворяли в диметилацетамиде (300 мл) и смесь охлаждали до 5°C в атмосфере азота. Порциями добавляли гидрид натрия (5,8 г, 70%) после чего добавляли йодистый метил (11,5 мл). Реакционную смесь в течение 18 часов перемешивали при комнатной температуре и откачивали (40 мбар) в течение 1 часа для удаления избытка йодистого
45 метила. Последовательно добавляли гидрид натрия (5,8 г, 70%) и диметилмалонат (20 мл) и полученную смесь нагревали до 85°C. Через три часа нагревания при 85°C смесь охлаждали и разбавляли холодной водой (2,4 литра). Продукт осаждали добавлением 5 М водного раствора HCl до pH=1,5-2. В результате фильтрации осажденного продукта и его перекристаллизации из метанола получали указанное в заглавии вещество (29 г, выход
50 70%).

Аналогичным образом из соответствующих исходных материалов получали этиловый эфир.

Пример 2

N-Этил-N-фенил-5-хлор-1,2-дигидро-4-гидрокси-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоксамид

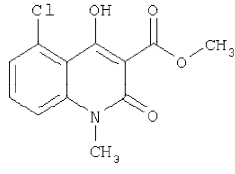
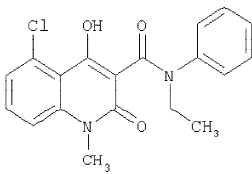
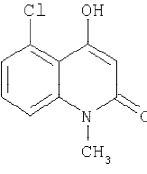
Метилловый эфир 5-хлор-1,2-дигидро-4-гидрокси-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (3,0 г), N-этиланилин (2 экв., 2,88 мл) и гептан (60 мл) нагревали и в течение 6 часов 35 минут отгоняли летучие вещества, главным образом гептан и образовавшийся метанол (32 мл). После охлаждения до комнатной температуры образовавшуюся кристаллическую суспензию фильтровали, кристаллы промывали гептаном и сушили в вакууме с получением сырого целевого соединения (3,94 г, выход 98%) в виде белых или светлых кристаллов.

Пример 3

N-Этил-N-фенил-5-хлор-1,2-дигидро-4-гидрокси-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоксамид (реакция в толуоле, не является частью изобретения)

Метилловый эфир 5-хлор-1,2-дигидро-4-гидрокси-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоновой кислоты (3,0 г), N-этиланилин (2 экв., 2,88 мл) и толуол (60 мл) нагревали и в течение 6 часов 35 минут отгоняли летучие вещества, главным образом толуол и образовавшийся метанол (32 мл). После охлаждения до комнатной температуры и осаждения продукта гептаном (40 мл) образовавшиеся кристаллы фильтровали и промывали гептаном, после чего сушили в вакууме с получением сырого целевого продукта (3,58 г, выход 90%) в виде светлых кристаллов.

Сырые продукты анализировали методом HPLC (ЖХВР), используя стандарты, см. табл.1. В сырых продуктах были обнаружены только два побочных продукта. Пики с площадью ниже 0,02% не учитывались.

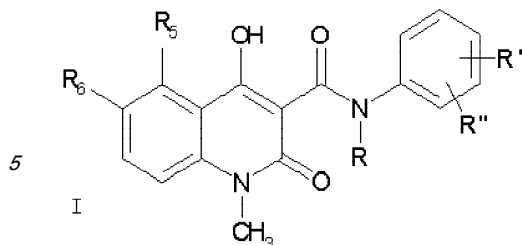
Таблица 1. Содержание целевых и побочных продуктов в сыром веществе			
			
Растворитель - гептан	99.4	0.02	0.03
Растворитель - толуол	94.0	4.55	0.54

Из таблицы видно, что в среде гептана реакция протекает с высокой скоростью. При использовании толуола в качестве растворителя в сыром продукте остается большее количество непревращенного эфира, чем при использовании в качестве растворителя гептана. Различие в скоростях реакции может быть большим, чем следует из данных, представленных в табл.1, поскольку реакция в среде толуола осуществляется при более высокой температуре, чем в среде гептана (толуол имеет температуру кипения 110-112°C, а гептан - 98°C). Эфир обладает большей растворимостью в алканах, чем продукт реакции, что положительно влияет на равновесие реакции и благоприятствует образованию продукта.

При использовании толуола выход сырого продукта (90%) ниже, чем при использовании гептана (98%). Этот факт может быть приписан более высокой растворимости продукта и эфира в толуоле, чем в гептане. Действительный выход при использовании гептана близок к 100%. Образование продукта декарбоксилирования хинолинкарбоновой кислоты (0,54% в толуоле и 0,03% в гептане, табл.1) является следствием протекания реакции между водой и целевым продуктом.

Формула изобретения

1. Способ получения соединений общей формулы (I):



в которой

R выбирают из метила, этила, н-пропила, изо-пропила, н-бутила, изо-бутила, втор.-бутила, и аллила; R₅ выбирают метила, этила, н-пропила, изо-пропила, метокси, этокси, метилтио, этилтио, н-пропилтио, метилсульфинила, этилсульфинила, фтора, хлора, брома, трифторметила и OCH_xF_y;

где x=0-2, y=1-3, при условии, что x+y=3;

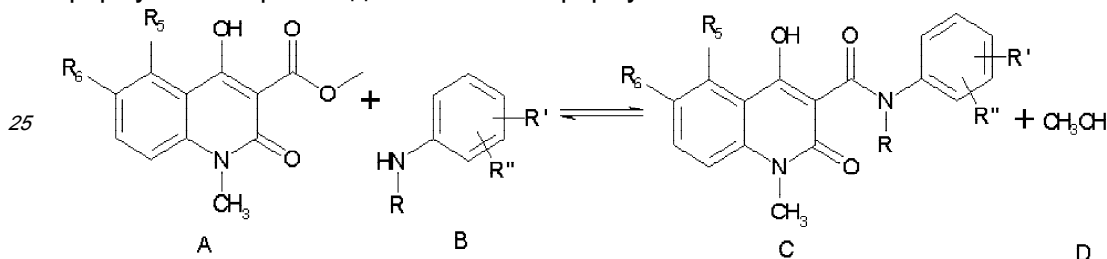
R₆ представляет собой водород; или

R₅ и R₆ совместно образуют метилendioксигруппу;

R' выбирают из водорода, метила, метокси, фтора, хлора, брома, трифторметила и OCH_xF_y, где x=0-2, y=1-3, при условии, что x+y=3;

R'' выбирают из водорода, фтора и хлора при условии, что R'' выбирают из фтора и хлора, если R' выбирают из фтора и хлора;

закрывающийся в реакции эфирного производного хинолин-3-карбоновой кислоты формулы A с производным анилина формулы B



в среде растворителя, выбранного из нормальных или разветвленных алканов и циклоалканов, или их смесей с температурой кипения в интервале 80-200°C.

2. Способ по п.1, в котором растворитель представляет собой н-гептан, н-октан или их смеси.

3. Способ по п.1, в котором растворитель представляет собой цис,транс-декагидронафталин (Декалин®).

4. Способ по п.1, предназначенный для получения N-этил-N-фенил-5-хлор-1,2-дигидро-4-гидрокси-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоксамида с использованием н-гептана в качестве растворителя.

5. Способ по п.1, предназначенный для получения N-этил-N-(4-трифторметилфенил)-1,2-дигидро-4-гидрокси-5-метокси-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоксамида с использованием смеси н-гептана и н-октана в качестве растворителя.

6. Способ по п.1, предназначенный для получения N-этил-N-фенил-1,2-дигидро-5-этил-4-гидрокси-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоксамида с использованием цис,транс-декагидронафталина (Декалин®) в качестве растворителя.

7. Способ по п.1, предназначенный для получения N-этил-N-фенил-1,2-дигидро-5-этил-4-гидрокси-1-метил-2-оксохинолин-3-карбоксамида с использованием н-гептана и н-октана в качестве растворителя.