



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2276740 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 215/22 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.01
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.13
(86)	Europeisk søknadsnr	09738481.2
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.04.27
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.01.26
(30)	Prioritet	2008.04.28, IN, CH10412008
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Actavis Group PCT ehf, Reykjavikurvegi 76-78, 220 Hafnarfjordur, IS-Island
(72)	Oppfinner	DIXIT, Girish, 201 KamadgiriKaushambiGhaziabad 201010, Uttar Pradesh, IN-India SHARMA, Krishnadatt, 15 Amarsingh CompoundR.A. NagarOpp. IIT MaingatePowaiMumbai 400076, Maharashtra, IN-India SHEKHAWAT, Kundan, Singh, Q. No.: E-147 IIBKhetri NagarDist. JhunjhunuPin 333504, Rajasthan, IN-India PRADHAN, Nitin, Sharadchandra, C-602 Runwal EstateGhoad Bunder RoadOpposite Lawkim CompanyManpadaThane (West) 400601, Maharashtra, IN- India VALGEIRSSON, Jon, Actavis GroupReykjavikurvegi 76-78, IS-220 Hafnarfjörður, IS-Island
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Forbedret prosess for å lage kinolin-3-karboksamidderivater
(56)	Anførte publikasjoner	US-A- 6 077 851 US-A1- 2004 034 227

FORBEDRET PROSESS FOR Å LAGE KINOLIN-3-KARBOKSAMIDDERIVATER**HENVISNING TIL BESLEKTET SØKNAD**

5 For denne søknaden kreves det prioritet over den indiske provisoriske søknaden nr. 1041/CHE/2008, inngitt den 28. april 2008.

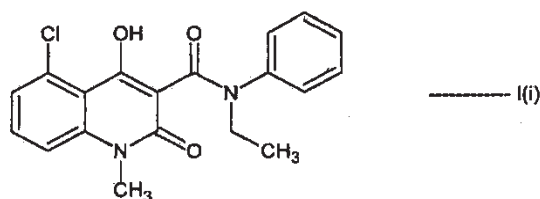
BEKJENTGJØRELSENS FELT

10 Her bekjentgjøres det en forbedret, kommersielt levedyktig og industrielt fordelaktig prosess for å lage kinolin-3-karboksamidderivater som laquinimod, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, med høyt utbytte og høy renhet.

BAKGRUNN

15 U.S. Patent No. 6,077,851 bekjentgjør en variant av kinolin-3-karboksamidderivater og saltene av disse, prosesser for fremstilling av dem, farmasøytiske sammensetninger som omfatter derivatene av dem og fremgangsmåter for å bruke dem. Forbindelsene kan brukes til klinisk
20 behandling av sykdommer som skyldes autoimmunitet, som multippel sklerose, insulinavhengig diabetes mellitus, systemisk lupus erythematosus, revmatoid artritt, inflammatorisk tarmsykdom og psoriasis, og dessuten sykdommer der patologisk inflammasjon spiller en viktig rolle, for eksempel astma, aterosklerose, hjerneslag og Alzheimers sykdom. Av disse forbindelsene er N-
25 etyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid viktig, siden den er velkjent som et farmasøytisk virkestoff under navnet laquinimod. Laquinimod er et lovende immunmodulerende middel som kan brukes til å behandle multippel sklerose og manifestasjonene av multippel sklerose. Laquinimod representeres ved den følgende strukturformelen I(i):

30



Fremgangsmåter for å fremstille laquinimod og laquinimod-natriumsalt er bekjentgjort i U.S. Patent No. 6,077,851 og 6,875,869.

U.S. Patent No. 6,077,851 (heretter omtalt som 851-patentet) beskriver flere synteseforløp for å fremstille laquinimod. Ifølge den første synteseprosessen fremstilles laquinimod ved reaksjon mellom 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksytsyreetyler og N-etylanilin i et passende løsningsmiddel som toluen, xylen eller liknende, som gir en reaksjonsmasse som inneholder laquinimod, med påfølgende avdestillering av etanolen som dannes under reaksjonen, og så vanlig opparbeiding for å få frem laquinimod, som så omdannes til natriumsaltet.

Ifølge en andre synteseprosess som beskrives i 851-patentet, fremstilles laquinimod ved reaksjon mellom 5-klorisatoinesyreanhydrid og N-etyl-N-fenylkarbamoyllediksyreetyler i nærvær av metyljodid og en sterk base som natriumhydrid i et passende løsningsmiddel som N,N-dimetylacetamid.

Ifølge en tredje synteseprosess som beskrives i 851-patentet, fremstilles laquinimod ved reaksjon mellom 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksytsyre og N-etylanilin med bindingsreagenser som karbodiimider og tionylklorid i nærvær av trietylamin for å danne laquinimod.

Laquinimod som fås ved prosessene som beskrives i 851-patentet har ikke tilstrekkelig renhet. Det dannes vanligvis uakseptable mengder av forurensninger sammen med laquinimod, som dermed gir lavt utbytte av produktet. Dessuten innebærer prosessene å bruke ekstra eksplosive og farlige reagenser som natriumhydrid, metyljodid og tionylklorid. Bruk av tionylklorid og natriumhydrid kan ikke anbefales for operasjoner i stor skala.

U.S. Patent No. 6,875,869 (heretter omtalt som 869-patentet) beskriver en forbedret prosess for å fremstille laquinimod, som omfatter reaksjon mellom 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksytsyremetyler og N-etylanilin i nærvær av et løsningsmiddel som velges blant rette eller forgrenede alkaner og sykloalkaner eller blandinger av disse med kokepunkt mellom 80 og 200 °C, spesifikt n-heptan, n-oktan eller blandinger av disse. Denne prosessen har den ulempen at fremstillingen av laquinimod skjer stort sett ved høy temperatur med løsningsmidler som har høyt kokepunkt, og disse løsningsmidlene må dessuten også brukes i høyt volum, for eksempel omtrent 20 volumer i forhold til metyletermellomproduktet.

På grunn av de nevnte ulempene kan det være at de kjente prosessene er uegnede for å fremstille laquinimod i operasjoner på kommersiell skala.

- 5 Det er fortsatt behov for en forbedret og kommersielt levedyktig prosess for å fremstille et stort sett rent laquinimod, laquinimodderivater eller et farmasøytisk akseptabelt salt av disse for å løse problemene med prosessene som beskrives i den kjente teknikken, og som vil egne seg for fremstilling i stor skala. Ønskelige prosessegenskaper er blant annet mindre farlige og mer miljøvennlige reagenser, kortere reaksjonstid, lavere kostnader og mer enkelhet, økt renhet og økt utbytte av produktet.
- 10

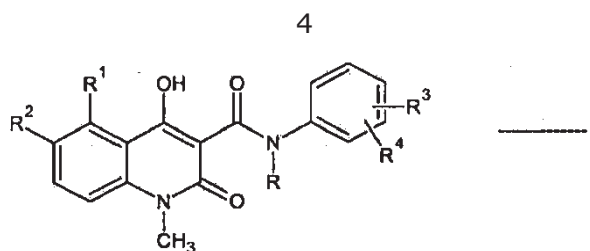
SAMMENDRAG

- 15 De foreliggende oppfinnerne har overraskende og uventet funnet at kinolin-3-karboksamidderivater som laquinimod kan fremstilles med høy renhet og høyt utbytte ved reaksjon mellom substituert 1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksytsyre og N-alkylanilin i nærvær av en bindingsreagens som diklortrifenyfosforan, eventuelt i nærvær av en passende base, i et passende løsningsmiddel. Den nye prosessen løser ulempene som er forbundet med de tidligere prosessene og er kommersielt levedyktig for produksjon av kinolin-3-karboksamidderivater.
- 20

- Ett aspekt av den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer en effektiv, praktisk, kommersielt levedyktig og miljøvennlig fremgangsmåte for å fremstille laquinimod, laquinimodderivater eller et farmasøytisk akseptabelt salt av disse. Dessuten kan prosessen som beskrives her brukes fordelaktig med kort reaksjonstid og lav temperatur ved hjelp av løsningsmidler med lavt kokepunkt som metylenklorid i lavt volum. Det er en fordel at reagensene som brukes til den foreliggende oppfinnelsen er mindre farlige og letthåndterlige på kommersiell skala og involverer billigere reagenser.
- 25
- 30

DETALJERT BESKRIVELSE

- Ifølge ett aspekt tilveiebringes det en forbedret fremgangsmåte for å fremstille en substituert kinolin-3-karboksamidforbindelse av formel I:
- 35



der

R velges blant metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek-butyl og allyl,

R^1 velges blant metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, metoksy, etoksy, metyltio, etyltio, n-propyltio, metylsulfinyl, etylsulfinyl, fluor, klor, brom, trifluormetyl, difluormetoksy og trifluormetoksy,

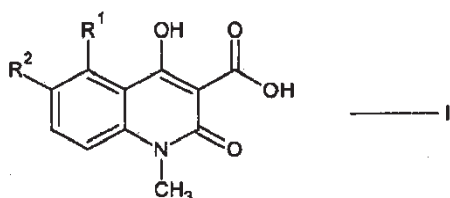
R^2 er hydrogen, eller

R^1 og R^2 sammen kan være metylendioksy, etylendioksy og isopropylidendioksy,

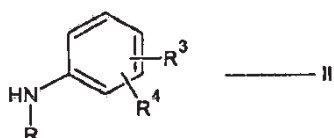
R^3 velges blant hydrogen, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, metoksy, etoksy, fluor, klor, brom, trifluormetyl, difluormetoksy og trifluormetoksy, og

R^4 velges blant hydrogen, fluor og klor, med forbehold om at R^4 velges blant fluor og klor bare hvis R^3 velges blant fluor og klor; som omfatter:

reaksjon mellom et kinolin-3-karboksytsyrederivat av formel II:



der R^1 og R^2 er som definert i formel I,
og et anilinderivat av formel III:



der R, R^3 og R^4 er som definert i formel I,

i nærvær av et passende bindingsmiddel i et passende løsningsmiddel for å tilveiebringe en stort sett ren forbindelse av formel I og eventuelt omdanne den tilveiebrakte forbindelsen av formel I til et farmasøytisk akseptabelt salt,

der bindingsmidlet er valgt fra gruppen som består av diklortrifenyfosforan, fosforoksyklorid, O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroniumheksafluorofosfat (HBTU) og kombinasjoner som omfatter ett eller flere av de foregående bindingsmidlene. Et spesifikt bindingsmiddel er diklortrifenyfosforan.

5

I én utførelsesform er R^1 klor og R^2 er hydrogen i forbindelsene av formel I og II. I en annen utførelsesform er R etyl, R^3 og R^4 er hydrogen i forbindelsene av formel I og III.

10 Eksempler på løsningsmidler som brukes her inkluderer, men er ikke begrenset til, et klorert hydrokarbon, et hydrokarbon, et keton, en ester, en eter, et nitril, et polart aprotisk løsningsmiddel og blandinger av disse. Betegnelsen løsningsmiddel inkluderer også blandinger av løsningsmidler.

15 I én utførelsesform velges løsningsmidlet fra gruppen som består av metylenklorid, etylendiklorid, kloroform, karbontetraklorid, n-pentan, n-heksan, n-heptan, sykloheksan, toluen, xylen, aceton, metyletylketon, metylisobutylketon, metyl-tert-butylketon, acetonitril, etylacetat, metylacetat, isopropylacetat, tert-butylmetylacetat, etylformiat, tetrahydrofuran, dioksan,
20 dietyleter, diisopropyleter, monoglym, diglym, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoksid og blandinger av disse.

Spesifikt er løsningsmidlet et klorert hydrokarbonløsningsmiddel valgt fra gruppen som består av metylenklorid, etylendiklorid, kloroform, karbontetraklorid og
25 blandinger av disse, og et mer spesifikt løsningsmiddel er metylenklorid.

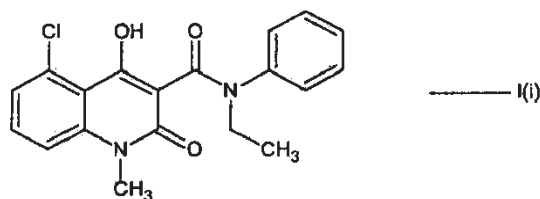
I én utførelsesform kan mengden av klorert hydrokarbonløsningsmiddel som brukes i bindingsreaksjonen variere fra omtrent 5 volumer til omtrent 15 volumer og nærmere bestemt fra omtrent 7 volumer til omtrent 10 volumer i
30 forhold til kinolin-3-karboksytsyrederivatet av formel II.

Reaksjonstemperaturen og tidsperioden for binding av forbindelsene av formel II og III er vanligvis avhengig av utgangsforbindelsene, bindingsreagensen, basen og løsningsmidlet som brukes i reaksjonen. Reaksjonen utføres nærmere bestemt
35 ved omtrent 0 °C til reflukstemperaturen for det brukte løsningsmidlet i minst 20 minutter, mer spesifikt ved omtrent 25 °C til reflukstemperaturen til det brukte løsningsmidlet i omtrent 30 minutter til omtrent 10 timer, og mest spesifikt ved

reflukstemperaturen til løsningsmidlet i omtrent 1 time til omtrent 5 timer. Det er en fordel om reaksjonen utføres under inert atmosfære, som nitrogen.

Slik det brukes her, betyr «reflukstemperatur» temperaturen der løsningsmidlet eller løsningsmiddelsystemet refluksrer eller koker ved atmosfæretrykk.

I én utførelsesform er en bestemt forbindelse av formel I fremstilt ved prosessen som beskrives her, laquinimod av formel I(i) eller et salt av dette (formel I, der R er etyl, R¹ er klor og R², R³ og R⁴ er hydrogen):



I en annen utførelsesform utføres reaksjonen i nærvær eller fravær av en base. Basen er en organisk eller uorganisk base. Spesifikke organiske baser er tributylamin, trietylamin, diisopropyletylamin, dietylamin, tert-butylamin, pyridin, N-metylmorfolin og 4-(N,N-dimetylamino)pyridin.

I en annen utførelsesform er basen en uorganisk base. Eksempler på uorganiske baser inkluderer, men er ikke innskrenket til, hydroksid, karbonat, alkoksid og bikarbonat av alkali- eller jordalkalimetaller. Spesifikke uorganiske baser er natriumhydroksid, kalsiumhydroksid, magnesiumhydroksid, kaliumhydroksid, litiumhydroksid, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, litiumkarbonat, natrium-tert-butoksid, natriumisopropoksid og kalium-tert-butoksid, nærmere bestemt natriumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumkarbonat og kaliumkarbonat.

I én utførelsesform brukes bindingsreagensen i et molforhold på omtrent 1 til omtrent 6 mol, nærmere bestemt omtrent 2 til omtrent 4 mol, per mol av kinolin-3-karboksytsyrederivatet av formel II, for å sikre korrekt forløp av reaksjonen.

Bindingsreagensene som brukes til bindingsreaksjonen som bekjentgjøres her gjør det enkelt å isolere og rense produktet, slik at det kan fås et produkt med totalt utbytte på 90–95 %.

Reaksjonsmassen som inneholder den tilveiebrakte substituerte kinolin-3-karboksamidforbindelsen av formel I kan utsettes for vanlig opparbeiding, for eksempel vasking, ekstrahering, inndamping, pH-justering osv. og deretter isolering av fast stoff fra et passende løsningsmiddel ved konvensjonelle fremgangsmåter som avkjøling, tilsetning av krystallkim, delvis fjerning av løsningsmidlet fra løsningen, tilsetning av et antiløsningsmiddel til løsningen, sprøytetørking, frysetørking eller en kombinasjon av disse.

Løsningsmidlet som brukes til å isolere den rene substituerte kinolin-3-karboksamidforbindelsen av formel I velges fra gruppen som består av vann, aceton, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, etylacetat, metylenklorid, n-pentan, n-heksan, n-heptan, sykloheksan, toluen og blandinger av disse. Nærmere bestemt er løsningsmidlet en blanding av vann og etylacetat.

I én utførelsesform utføres isoleringen ved å kjøle løsningen til en temperatur under 30 °C i minst 30 minutter, spesifikt ved omtrent 0 °C til omtrent 30 °C i omtrent 1 time til omtrent 20 timer, mer spesifikt ved omtrent 0 °C til omtrent 25 °C i omtrent 2 timer til omtrent 10 timer. Det fremstilte faste stoffet filtreres fra, vakuumfiltreres, dekanteres, sentrifugeres, filtreres med silikagel eller Celite som filtreringsmedium, eller en kombinasjon av dette.

Den substituerte kinolin-3-karboksamidforbindelsen av formel I som fås ved prosessen som bekjentgjøres her kan tørkes ytterligere for eksempel i vakuumtørkeskap, Rotocon vakuumtørker, vakuumskovltørker eller en Rotavapor for pilotanlegg, for å redusere innholdet av løsningsmiddelrester ytterligere. Tørkingen kan gjøres under redusert trykk inntil innholdet av restløsningsmidler er senket til den ønskede mengden, for eksempel en mengde som er innenfor grensene gitt i retningslinjene fra Den internasjonale konferansen om harmonisering av tekniske krav for registrering av legemidler til human bruk («ICH»).

I én utførelsesform gjøres tørkingen ved atmosfæretrykk eller lavere trykk, for eksempel under omtrent 200 mm Hg, $2,6 \times 10^4$ Pa, eller under omtrent 50 mm Hg, $6,7 \times 10^3$ Pa, ved temperaturer på for eksempel rundt 35 °C til rundt 70 °C. Tørkingen kan gjøres i enhver ønsket tidsperiode som gir ønsket resultat, for eksempel rundt 1 til 20 timer. Tørkingen kan også utføres i kortere eller lengre tid, det kommer an på produktspesifikasjonene. Temperatur og trykk vil bli valgt ut fra flyktigheten til løsningsmidlet som brukes, og det

ovenstående må ikke regnes som annet enn en generell veiledning. Tørkingen kan med fordel utføres i tørkeskap, vakuumovn, luftovn eller ved hjelp av en virvelsjikttørker, rotasjonshurtigtørker, hurtigtørker eller liknende. Valg av tørkeutstyr ligger godt innenfor vanlig fagkunnskap.

5

Den substituerte kinolin-3-karboksamidforbindelsen av formel I, nærmere bestemt laquinimod av formel I(i) (der R er etyl, R^1 er klor og R^2 , R^3 og R^4 er hydrogen), som fås ved prosessen som bekjentgjøres her, har renhet (målt ved væskekkromatografi, heretter omtalt som «HPLC») på over 98 %, spesifikt over 99 %, mer spesifikt over 99,5 %, og enda mer spesifikt mer enn rundt 99,9 %. For eksempel kan renheten til laquinimod av formel I(i) være rundt 99 % til rundt 99,95 %, eller omtrent 99,5 % til omtrent 99,99 %.

10

15

Bruk av billige, ikke-eksplosive, lett tilgjengelige og letthåndterlige reagenser gjør prosessen som bekjentgjøres her egnet for å fremstille laquinimod både på laboratorieskala og i operasjoner på kommersiell skala.

20

Farmasøytisk aksepterbare salter av den substituerte kinolin-3-karboksamidforbindelsen av formel I kan fremstilles med høy renhet ved å bruke de stort sett rene forbindelsene av formel I som fås ved fremgangsmåtene som bekjentgjøres her, ved kjente fremgangsmåter, for eksempel som beskrevet i U.S. Patent No. 6,077,851.

25

Farmasøytisk aksepterbare salter av forbindelsene av formel I kan fås fra alkali- og jordalkalimetaller, blant annet av natrium, kalsium, kalium og magnesium, og nærmere bestemt natrium.

30

De foreliggende oppfinnerne har også overraskende funnet at utbyttet og renheten av laquinimod økes når diisopropyletylamin eller pyridin brukes som base i stedet for trietylamin i reaksjonen mellom 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksytsyre og N-etylanilin i nærvær av tionylklorid.

35

Ifølge et annet aspekt tilveiebringes det en forbedret prosess for å fremstille laquinimod av formel I(i) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, som omfatter reaksjon mellom 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksytsyre og N-etylanilin i nærvær av tionylklorid og en base valgt fra gruppen som består av diisopropyletylamin og pyridin, og isolere rent

laquinimod fra et passende løsningsmiddel og eventuelt omdanne det fremstilte laquinimod til et farmasøytisk akseptabelt salt.

I én utførelsesform utføres reaksjonen i nærvær av et løsningsmiddel. Eksempler på løsningsmidler som brukes her inkluderer, men er ikke begrenset til, et klorert hydrokarbon, et hydrokarbon, et keton, en ester, en eter, et nitril, et polart aprotisk løsningsmiddel og blandinger av disse. Betegnelsen løsningsmiddel inkluderer også blandinger av løsningsmidler.

I en annen utførelsesform er løsningsmidlet valgt fra gruppen som består av metylenklorid, etylendiklorid, kloroform, karbontetraklorid, n-pentan, n-heksan, n-heptan, sykloheksan, toluen, xylen, aceton, metyletylketon, metylisobutylketon, metyl-tert-butylketon, acetonitril, etylacetat, metylacetat, isopropylacetat, tert-butylmetylacetat, etylformiat, tetrahydrofuran, dioksan, dietyleter, diisopropyleter, monoglym, diglym, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoksid og blandinger av disse. Spesifikt velges løsningsmidlet blant gruppen som består av metylenklorid, etylendiklorid, kloroform, n-pentan, n-heksan, n-heptan, sykloheksan, toluen, xylen og blandinger av disse, og mer spesifikt metylenklorid og toluen.

Reaksjonen utføres ved omtrent 0 °C til reflukstemperaturen til det brukte løsningsmidlet i minst 20 minutter, spesifikt ved omtrent 25 °C til reflukstemperaturen til det brukte løsningsmidlet i omtrent 1 time til omtrent 20 timer, og mest spesifikt ved reflukstemperaturen til løsningsmidlet i omtrent 3 timer til omtrent 7 timer.

I én utførelsesform brukes basen i et molforhold på omtrent 1,5 til omtrent 5 mol, nærmere bestemt omtrent 2 til omtrent 3,5 mol, per mol av 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksytsyre.

I en annen utførelsesform brukes tionylkloridet i et molforhold på omtrent 1 til omtrent 3 mol, nærmere bestemt omtrent 1 til omtrent 2 mol, per mol av 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksytsyre.

Diisopropyletylaminet eller pyridinet brukes som en base til bindingsreaksjonen, gjør det lett å isolere og rense produktet og gir dermed et produkt med 80–90 % totalt utbytte.

Den fremstilte laquinimodholdige reaksjonsmassen kan utsettes for vanlig opparbeiding, f.eks. vasking, ekstrahering, inndamping, pH-justering osv., og så isolering som fast stoff ved fremgangsmåtene som beskrives ovenfor.

5

Laquinimod som fås ved fremgangsmåten som bekjentgjøres her, har renhet over omtrent 97 %, spesifikt over omtrent 98 %, mer spesifikt over omtrent 99 % målt ved HPLC.

10

Eksempelene nedenfor tilbys for å illustrere den foreliggende bekjentgjørelsen og skal ikke betraktes som innskrenkende for omfanget av bekjentgjørelsen.

Sammenliknende eksempel

15

Fremstilling av laquinimod ifølge fremgangsmåten som beskrives i U.S. Patent No. 6,077,851

20

Blandingen av 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-etyl-2-oksokinolin-3-karboksytsyre (1 g) og metylenklorid (20 ml) ble avkjølt til 5–10 °C under nitrogenatmosfære. Den resulterende massen ble tilsatt trietylamin (1,15 g) ved 5–10 °C slik at det dannet seg en klar løsning. Deretter ble det tilsatt N-etylanilin (0,45 g) i én porsjon ved 5–10 °C og så tionylklorid (0,48 g) ved 5–10 °C. Den resulterende blandingen ble omrørt i 4 timer før metylenkloridet ble inndampet i vakuum. Inndampingsresten ble løst i etylacetat (100 ml) og vasket med 5 % natriumhydroksidløsning (30 ml) ved 25–30 °C. Det resulterende vannsjiktet ble avkjølt til 10–15 °C og pH ble justert til 2 med 18 % vandig saltsyre (20 ml). Den resulterende massen ble omrørt i 2 timer ved 15–20 °C. Det resulterende hvitfargede faste stoffet ble filtrert og tørket ved 55–60 °C til 0,73 g laquinimod (HPLC-renhet: 84,31 %).

25

30

Eksempler

Eksempel 1

35

Fremstilling av N-etyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid (laquinimod)

N-etylanilin (5,2 g) ble tatt opp i metylenklorid (100 ml) og omrørt i 10 minutter ved 25–30 °C under nitrogenatmosfære. Så ble den resulterende massen tilsatt

diklortrifenyfosforan (26,6 g) ved 25–30 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 minutter. Den resulterende massen ble tilsatt 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksytsyre (10 g) ved 25–30 °C, oppvarmet til reflux (40–45 °C) og så omrørt i 3 timer ved reflux. Metylenklorid ble destillert ut fra reaksjonsmassen under vakuum ved under 45 °C. Destillasjonsresten ble avkjølt til 25–30 °C og så tilsatt etylacetat (50 ml) og vann (50 ml) ved 25–30 °C, og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 minutter ved 25–30 °C. Det separerte faste stoffet ble filtrert, vasket med vann og så tørket til 11,7 g laquinimod i form av et hvitfarget fast stoff (HPLC-renhet: 99,47 %).

Eksempel 2

Fremstilling av N-etyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid (laquinimod)

N-etylanilin (5,2 g) ble tatt opp i kloroform (100 ml) og omrørt i 10 minutter ved 25–30 °C under nitrogenatmosfære. Så ble den resulterende massen tilsatt diklortrifenyfosforan (26,6 g) ved 25–30 °C, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 minutter. Den resulterende massen ble tilsatt 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksytsyre (10 g) ved 25–30 °C, oppvarmet til reflux (40–45 °C) og så omrørt i 3 timer ved reflux. Kloroformen ble destillert ut fra reaksjonsmassen under vakuum ved under 55 °C. Destillasjonsresten ble avkjølt til 25–30 °C og så tilsatt etylacetat (50 ml) og vann (50 ml) ved 25–30 °C, og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 minutter ved 25–30 °C. Det separerte faste stoffet ble filtrert, vasket med vann og så tørket til 12,95 g laquinimod i form av et hvitfarget fast stoff (HPLC-renhet: 99,24 %).

Eksempel 3

Fremstilling av N-etyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid (laquinimod)

1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksytsyre (2 g) og N-etylanilin (1 g) ble tatt opp i toluen (50 ml) og omrørt i 30 minutter ved 25–30 °C under nitrogenatmosfære. Den resulterende massen ble tilsatt diklortrifenyfosforan (10,5 g) ved 25–30 °C og så oppvarmet til reflux (110–115 °C) som ble opprettholdt i 3 timer. Toluen ble destillert ut fra reaksjonsmassen under vakuum ved under 60 °C. Destillasjonsresten ble løst i etylacetat (100 ml) ved 25–30 °C og så tilsatt vann (100 ml) ved 25–30 °C før pH i den resulterende massen ble justert

til 10–12 med 10 % natriumhydroksidløsning ved 25–30 °C. Den resulterende massen ble omrørt i 30 minutter ved 20–25 °C før sjiktene ble skilt. Det resulterende vannsjiktet ble avkjølt til 15–20 °C, og pH ble justert til 2 med konsentrert saltsyre. Den resulterende massen ble omrørt i 30 minutter ved 15–20 °C. Det separerte faste stoffet ble filtrert, vasket med vann og tørket til 2 g laquinimod (HPLC-renhet: 98,4 %).

Eksempel 4

10 Fremstilling av N-etyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid (laquinimod)

Blandingen av 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-etyl-2-oksokinolin-3-karboksytsyre (15 g) og metylenklorid (105 ml) ble avkjølt til 5–10 °C under nitrogenatmosfære. Den resulterende massen ble tilsatt diisopropyletylamin (26,7 g) i 5 minutter ved 5–10 °C slik at det dannet seg en klar løsning. Løsningen ble tilsatt N-etylanilin (7,8 g) i én porsjon ved 5–10 °C og så tionylklorid (9,1 g) ved 5–10 °C. Den resulterende blandingen ble omrørt i 7 timer før metylenkloridet ble inndampet i vakuum. Inndampingsresten ble løst i etylacetat (200 ml) og vasket flere ganger med 5 % natriumhydroksidløsning (65 ml) ved 25–30 °C. Det resulterende vannsjiktet ble avkjølt til 10–15 °C, og massen ble pH-justert til 1 med 18 % vandig saltsyre (25 ml). Den resulterende massen ble omrørt i 1 time ved 10–15 °C. Det separerte hvitfargede faste stoffet ble filtrert og tørket ved 55–60 °C til 19,3 g laquinimod (HPLC-renhet: 98,41 %).

25 Eksempel 5

Fremstilling av N-etyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid (laquinimod)

Blandingen av 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-etyl-2-oksokinolin-3-karboksytsyre (1 g) og toluen (50 ml) ble avkjølt til 10–15 °C under nitrogenatmosfære. Den resulterende massen ble tilsatt diisopropyletylamin (1,78 g) ved 10–15 °C slik at det dannet seg en klar løsning. Løsningen ble tilsatt N-etylanilin (0,52 g) i én porsjon ved 10–15 °C og så tionylklorid (0,61 g) ved 0 °C. Den resulterende blandingen ble omrørt i 4 timer og toluenet ble destillert ut under vakuum ved under 60 °C. Destillasjonsresten ble løst i etylacetat (50 ml) og vasket med 5 % natriumhydroksidløsning (6,5 ml) ved 25–30 °C. Det resulterende vannsjiktet ble avkjølt til 10–15 °C og så pH-justert til 1

med 18 % vandig saltsyre (2,5 ml). Den resulterende massen ble omrørt i 1 time ved 10–15 °C. Det separerte hvitfargede faste stoffet ble filtrert og tørket ved 55–60 °C til 1 g laquinimod (HPLC-renhet: 98,93 %).

5 Eksempel 6

Fremstilling av N-etyl-N-fenyl-1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksamid (laquinimod)

10 Blandingen av 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-etyl-2-oksokinolin-3-karboksylsyre (1 g) og toluen (50 ml) ble avkjølt til 5–10 °C under nitrogenatmosfære. Den resulterende massen ble tilsatt pyridin (1,09 g) ved 5–10 °C slik at det dannet seg en klar løsning. Løsningen ble tilsatt N-etylanilin (0,52 g) i én porsjon ved 5–10 °C og så tionylklorid (0,61 g) ved 5–10 °C. Den resulterende blandingen ble omrørt i 7 timer før toluenet ble inndampet i vakuum. Inndampingsresten ble løst i 15 etylacetat (25 ml) og vasket flere ganger med 5 % natriumhydroksidløsning (6,5 ml) ved 25–30 °C. Det resulterende vannsjiktet ble avkjølt til 10–15 °C og så pH-justert til 1 med 18 % vandig saltsyre (2,5 ml). Den resulterende massen ble omrørt i 1 time ved 10–15 °C. Det separerte hvitfargede faste stoffet ble filtrert og tørket ved 55–60 °C til 0,9 g laquinimod (HPLC-renhet: 97,3 %).

20

Eksempel 7

Fremstilling av laquinimod-natrium

25 Laquinimod (2,7 g) ble tatt opp i etanol (13 ml) og omrørt ved 25–30 °C før det ble tilsatt natriumhydroksidløsning (0,33 g NaOH i 0,4 ml vann). Den resulterende løsningen ble omrørt i 15 minutter og så filtrert gjennom et Hyflow-sjikt før sjiktet ble vasket med etanol (7 ml). Den resulterende klare løsningen ble så omrørt i 16 timer ved 25–30 °C. Det separerte faste stoffet ble filtrert, vasket med avkjølt etanol (2 ml) og så tørket ved 60–65 °C til 30 2,33 g laquinimod-natrium i form av et hvitt fast stoff (HPLC-renhet: 99,92 %).

35

Bruk av artiklene «en» og «et» eller liknende i sammenheng med beskrivelsen av oppfinnelsen (spesielt i sammenheng med patentkravene nedenfor) skal oppfattes slik at de dekker både entall og flertall med mindre det er angitt noe annet her eller sammenhengen tydelig utelukker det. Termene «omfatter», «har», «inkluderer» og «inneholder» skal oppfattes som åpne termer (dvs. at de betyr «inkluderer, men er ikke innskrenket til»), med mindre det er angitt noe annet.

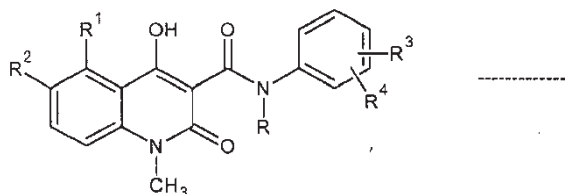
Når det er angitt intervaller av verdier her, skal det bare tjene som en kort fremgangsmåte for å henvise individuelt til hver enkelt verdi som faller innenfor intervallet, med mindre det er angitt noe annet her, og hver av enkeltverdiene skal innlemmes i spesifikasjonen som om de var angitt her individuelt. Alle fremgangsmåter som beskrives her kan utføres i enhver egnet rekkefølge med mindre det er angitt noe annet her eller sammenhengen tydelig utelukker det. Bruk av alle eksemplene, eller eksempelspråk (f.eks. «for eksempel») som er tilveiebrakt her, skal bare belyse oppfinnelsen bedre og setter ikke noen begrensninger for omfanget til oppfinnelsen med mindre patentkravene sier noe annet. Ikke noe språk i denne spesifikasjonen skal oppfattes som om det angir noe som ikke framgår av patentkravene som avgjørende for praksis av oppfinnelsen.

Her beskrives foretrukne utførelsesformer av denne oppfinnelsen, inkludert den beste måten å utføre oppfinnelsen på som er kjent for oppfinnerne. Variasjoner av disse foretrukne utførelsesformene kan bli åpenbare for alminnelig kvalifiserte fagpersoner når de leser beskrivelsen ovenfor. Oppfinnerne forventer at kvalifiserte fagfolk bruker slike variasjoner som de finner hensiktsmessig, og oppfinnerne ønsker at oppfinnelsen skal praktiseres annerledes enn slik det er beskrevet spesifikt her. Derfor inkluderer denne oppfinnelsen alle modifikasjoner og ekvivalenter av oppfinnelsens gjenstand som er angitt i patentkravene som er tilføyd her, så lenge det er tillatt i gjeldende lovverk. Dessuten inkluderer oppfinnelsen enhver kombinasjon av elementene som beskrives ovenfor i alle mulige variasjoner med mindre det er angitt noe annet her eller sammenhengen tydelig utelukker det.

PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en substituert kinolin-3-karboksamidforbindelse av formel I:

5



der

10

R er valgt fra metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek-butyl og allyl;

R¹ er valgt fra metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, metoksy, etoksy, metyltio, etyltio, n-propyltio, metylsulfinyl, etylsulfinyl, fluor, klor, brom, trifluormetyl, difluormetoksy og trifluormetoksy;

R² er hydrogen; eller

15

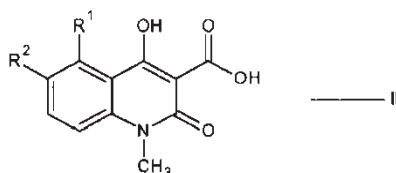
R¹ og R² sammen kan være metylendioksy, etylendioksy og isopropylidendioksy;

R³ er valgt fra hydrogen, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, metoksy, etoksy, fluor, klor, brom, trifluormetyl, difluormetoksy og trifluormetoksy; og

20

R⁴ er valgt fra hydrogen, fluor og klor, med forbehold om at R⁴ velges fra fluor og klor bare hvis R³ er valgt fra fluor og klor; som omfatter:

å reagere et kinolin-3-karboksylsyrederivat av formel II:

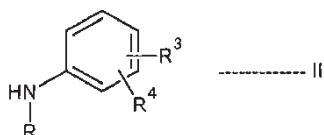


25

der R¹ og R² er som definert i formel I;

med et aniinderivat av formel III:

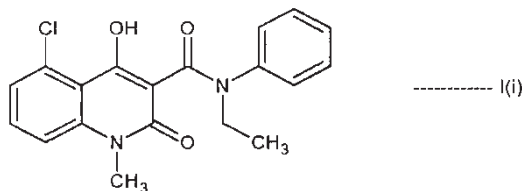
16



der R, R³ og R⁴ er som definert i formel I; i nærvær av et
bindingsmiddel i et løsningsmiddel for å tilveiebringe en i det vesentlige
ren forbindelse av formelen I, og eventuelt omdanne den oppnådde
forbindelsen av formel I til et farmasøytisk akseptabelt salt derav;
der bindingsmidlet er valgt fra gruppen som består av
diklortrifenyfosforan, fosforoksyklorid, O-benzotriazol-N,N',N'-
tetrametyluroniumheksafluorofosfat (HBTU), og kombinasjoner som
omfatter ett eller flere av de foregående bindingsmidlene.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, der bindingsmidlet er
diklortrifenyfosforan; og der løsningsmidlet som brukes i bindingsreaksjonen, er
valgt fra gruppen som består av metylenklorid, etylendiklorid, kloroform,
karbontetraklorid, n-pentan, n-heksan, n-heptan, sykloheksan, toluen, xylen,
acetone, metyletylketon, metylisobutylketon, metyl-tert-butylketon, acetonitril,
etylacetat, metylacetat, isopropylacetat, tert-butylmetylacetat, etylformiat,
tetrahydrofuran, dioksan, dietyleter, diisopropyleter, monoglym, diglym, N,N-
dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylsulfoksid og blandinger av disse.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, der R¹ i forbindelsen av formel II er klor,
og R² er hydrogen; der R³ og R⁴ i forbindelsen av formel III er hydrogen, og R er
etyl; der R², R³ og R⁴ i forbindelsen av formel I er hydrogen, R¹ er klor, og R er
etyl; og der den oppnådde forbindelsen av formel I er laquinimod av formel I(i):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

4. Fremgangsmåten ifølge krav 1, der løsningsmidlet som brukes i
bindingsreaksjonen, er et klorert hydrokarbonløsningsmiddel valgt fra gruppen

som består av metylenklorid, etylendiklorid, kloroform, karbontetraklorid og blandinger av disse; og der reaksjonen utføres i nærvær eller fravær av en base, idet basen er en organisk eller uorganisk base.

5 5. Fremgangsmåten ifølge krav 4, der løsningsmidlet er metylenklorid eller kloroform; der den organiske basen er valgt fra gruppen som består av tributylamin, trietylamin, diispropyletylamin, dietylamin, tert-butylamin, pyridin, N-metylmorfolin og 4-(N,N-dimetylamino)pyridin; og der den uorganiske basen er valgt fra gruppen som består av natriumhydroksid, 10 kalsiumhydroksid, magnesiumhydroksid, kaliumhydroksid, litiumhydroksid, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, litiumkarbonat, natrium-tert-butoksid, natriumisopropoksid og kalium-tert-butoksid.

15 6. Fremgangsmåten ifølge krav 1, der reaksjonen utføres ved en temperatur på 0 °C til reflukstemperaturen for løsningsmidlet i minst 20 minutter; der bindingsmidlet brukes i et molforhold på 1 til 6 mol per mol av kinolin-3-karboksytsyrederivatet av formel II; og der den oppnådde substituerte kinolin-3-karboksamidforbindelsen av formel I har renhet på 99 % til 99,95 % målt ved HPLC.

20 7. Fremgangsmåten ifølge krav 6, der reaksjonen utføres ved reflukstemperaturen til det anvendte løsningsmidlet i 1 time til 5 timer; og der bindingsmidlet brukes i et molforhold på 2 til 4 mol per mol av kinolin-3-karboksytsyrederivatet av formel II.

25 8. Fremgangsmåten ifølge krav 1, der reaksjonsmassen som inneholder den fremstilte substituerte kinolin-3-karboksamidforbindelsen av formel I, utsettes for en vasking, en ekstrahering, en inndamping og/eller en pH-justering; og deretter isolering som et fast stoff fra et løsningsmiddel ved å avkjøle, tilsette en 30 krystallkim, delvis fjerne løsningsmidlet fra løsningen, ved å tilsette et antiløsningsmiddel til løsningen, inndamping, vakuumbørking, sprøytetørking, frysetørking eller en kombinasjon av disse.

35 9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, der løsningsmidlet som brukes til isoleringen, er valgt fra gruppen som består av vann, aceton, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, etylacetat, metylenklorid, n-pentan, n-heksan, n-heptan, sykloheksan, toluen og blandinger av disse.

10. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av laquinimod av formel I(i) eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, som omfatter å reagere 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksylsyre med N-etylanilin i nærvær av tionylklorid og en base valgt fra gruppen som består av diisopropyletylamin og pyridin; og isolere rent laquinimod fra et passende løsningsmiddel og eventuelt omdanne det framstilte laquinimod til et farmasøytisk akseptabelt salt.
11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, der reaksjonen utføres i nærvær av et løsningsmiddel, der løsningsmidlet er valgt fra gruppen som består av metylenklorid, etylendiklorid, kloroform, karbontetraklorid, n-pentan, n-heksan, n-heptan, sykloheksan, toluen, xylen, aceton, metyletylketon, metylisobutylketon, metyl-tert-butylketon, acetonitril, etylacetat, metylacetat, isopropylacetat, tert-butylmetylacetat, etylformiat, tetrahydrofuran, dioksan, dietyleter, diisopropyleter, monoglym, diglym, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, dimetylflsulfoksid og blandinger av disse.
12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, der løsningsmidlet er valgt fra gruppen som består av metylenklorid, etylendiklorid, kloroform, n-pentan, n-heksan, n-heptan, sykloheksan, toluen, xylen og blandinger av disse.
13. Fremgangsmåten ifølge krav 12, der løsningsmidlet er metylenklorid eller toluen.
14. Fremgangsmåten ifølge krav 10, der basen brukes i et molforhold på omtrent 1,5 til omtrent 5 mol per mol av 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksylsyre.
15. Fremgangsmåten ifølge krav 14, der basen brukes i et molforhold på omtrent 2 til omtrent 3,5 mol per mol av 1,2-dihydro-4-hydroksy-5-klor-1-metyl-2-oksokinolin-3-karboksylsyre.