



(19) **UA** (11) **80 607** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200510561, 02.04.2004

(24) Дата начала действия патента: 10.10.2007

(30) Приоритет: 09.04.2003 US 60/461,647

(46) Дата публикации: 10.10.2007С07D 215/56
20060101AFI20070115ВНУА

(86) Заявка РСТ:
РСТ/US2004/010190, 20040402

(72) Изобретатель:

Дункан Скотт Мейсон, US,
Паган Мигель Анхель, US,
Флойд Миддлтон Броунер, мол., US

(73) Патентовладелец:

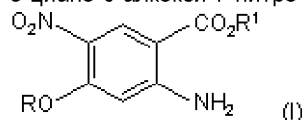
УАЙТ ХОЛДИНГЗ КОРПОРЕЙШН, US

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 3-ЦИАНО-6-АЛКОКСИ-7-НИТРО-4-ХИНОЛИНОВ

(57) Реферат:

Предложен способ получения 3-циано-6-алкокси-7-нитро-4-хинолоновых промежуточных продуктов, пригодных для получения ингибиторов протеинтирозинкиназы (РТК), которые полезны при лечении рака, путем взаимодействия замещенного антранилата формулы (I), где R означает алкил (C₁-C₃), с диметилацеталем N,N-диметилформамида с получением N,N-диметиламида, который конденсируют с трет-бутилцианоацетатом, получая N-(2-циано-2-трет-бутоксикарбонилвинил)антранилат, который гидролизуют, получая N-(2-циано-2-карбоксивинил)антранилат, с

последующим декарбоксилированием, получая N-(2-циано-2-карбоксивинил)антранилат, с последующей циклизацией и получением 3-циано-6-алкокси-7-нитро-4-хинолона.



Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 16, 10.10.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **80 607** (13) **C2**
 (51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200510561, 02.04.2004

(24) Effective date for property rights: 10.10.2007

(30) Priority: 09.04.2003 US 60/461,647

(46) Publication date: 10.10.2007C07D 215/56
 20060101AFI20070115BHUA

(86) PCT application:
 PCT/US2004/010190, 20040402

(72) Inventor:

DUNCAN, Scott, Mason, US,
 PAGAN, Miguel, Angel, US,
 FLOYD, Middleton, Brawner, Jr., US

(73) Proprietor:

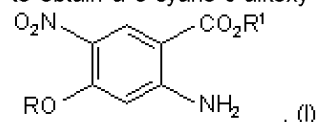
WYETH HOLDINGS CORPORATION, US

(54) process for the preparation of 3-cyano-6-alkoxy-7-nitro-4-quinolines

(57) Abstract:

There is provided a process for the preparation of 3-cyano-6-alkoxy-7-nitro-4-quinolone intermediates useful for the preparation of protein tyrosine kinase (PTK) inhibitors which are useful in the treatment of cancer of the formula, wherein R is alkyl(C₁-C₃) prepared by reacting a substituted anthranilate with N,Ndimethylformamide dimethylacetal to obtain a N,N-dimethylamide which is condensed with t-butylcyanoacetate to obtain a N-(2-cyano-2-tbutoxycarbonylvinyl)anthranilate, which is hydrolyzed to yield a

N-(2-cyano-2carboxyvinyl) anthranilate followed by decarboxylating to obtain a N-(2-cyano-2 carboxyvinyl)anthranilate followed by cyclizing to obtain a 3-cyano-6-alkoxy-7-nitro-4quinolone.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 16, 10.10.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 80607 C2

UA 80607 C2



(19) **UA** (11) **80 607** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200510561, 02.04.2004

(24) Дата набуття чинності: 10.10.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 09.04.2003 US 60/461,647

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 10.10.2007C07D 215/56 20060101AFI20070115ВНУА

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
РСТ/US2004/010190, 20040402

(72) Винахідник(и):

Дункан Скотт Мейсон, US,
Паган Мігель Анхель, US,
Флойд Міддлтон Броунер, мол., US

(73) Власник(и):

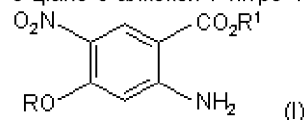
УАЙТ ХОЛДІНГЗ КОРПОРЕЙШН, US

(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ 3-ЦІАНО-6-АЛКОКСИ-7-НІТРО-4-ХІНОЛІНІВ

(57) Реферат:

Запропонований спосіб отримання 3-ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолонових проміжних продуктів, придатних для отримання інгібіторів протеїнтирозинкінази (РТК), які корисні при лікуванні раку, шляхом взаємодії заміщеного антранілату формули (I), де R означає алкіл (C₁-C₃), з диметилацеталем N,N-диметилформаміду з отриманням N,N-диметиламідину, який конденсують з трет-бутилціаноацетатом, отримуючи N-(2-ціано-2-трет-бутоксикарбонілвініл)антранілат,

який гідролізують, отримуючи N-(2-ціано-2-карбоксивініл)антранілат, з подальшим декарбоксілюванням, отримуючи N-(2-ціано-2-карбоксивініл)антранілат, з подальшою циклізацією і отриманням 3-ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолону.



UA 80607 C2

UA 80607 C2

Опис винаходу

Даний винахід стосується способу великомасштабного отримання 3-ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолонів, які є проміжними продуктами отримання інгібіторів протеїнтирозинкінази (РТК), корисних при лікуванні раку.

Двома синтетичними способами отримання 3-ціано-4-хінолонів або 3-карбоалкілоксихінолонів, що найчастіше застосовуються, є внутрішньомолекулярна реакція Фріделя-Крафтса і електроциклічне замикання кільця N(2-карбоксивініл)анілінових похідних. Умови реакції Фріделя-Крафтса добре працюють для багатих електронами анілінів, помірно для незаміщених анілінів, погано або зовсім не працюють для анілінів з дефіцитом електронів і абсолютно некорисні для великомасштабного отримання 3-ціано-4-хінолонів, що використовує аніліни з дефіцитом електронів. До речі, електроноакцепторні групи аніліну знижують нуклеофільність ароматичного кільця таким чином, що побічні взаємодії конкурують (якщо не переважають) з бажаною внутрішньомолекулярною конденсацією. Термічні умови електроциклічного замикання кільця N(2-карбоксивініл)анілінових похідних звичайно вимагають температур вищих за 240°C. Однак структуру 3-ціано-4-хінолонів отримують за допомогою реакцій електроциклічного замикання кільця N(2-карбоксивініл)анілінових похідних при нагріванні до 260°C в дифеніловому ефірі [патент США №6002008; WO 98/43960]. Зокрема, існує декілька недоліків, пов'язаних з електроциклічним замиканням кільця, для отримання кількостей матеріалу в технологічному масштабі. Звичайно взаємодії протікають при великому розбавленні (66:1), даючи в результаті неефективний великомасштабний спосіб внаслідок низької продуктивності. Крім того, термічне розкладання кінцевого продукту і/або вихідного матеріалу піддає ризику чистоту кінцевого продукту внаслідок високотемпературних умов взаємодії. До того ж обладнання, необхідне для безпечного проведення високотемпературних взаємодій у великому масштабі, є дорогим і недоступно в звичайній лабораторії або заводських умовах.

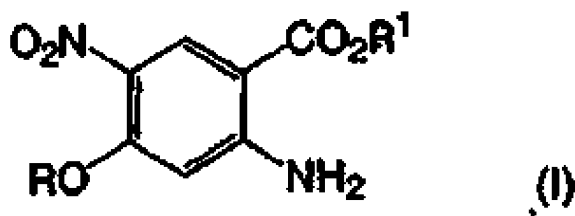
Виробництво 3-ціано-4-хінолонів за допомогою електроциклічного замикання кільця страждає від всіх згаданих вище проблем, особливо від термічного розкладання необхідного кінцевого продукту або вихідного матеріалу. Наприклад, відомо, що 7-етокси-4-гідрокси-6-нітрохінолін-3-карбонітрил розкладається при 240 °C, тоді як мінімальна необхідна для циклізації температура становить 256°.

Таким чином, в даній галузі існує потреба в способі, який направлений на і переважно долає високотемпературну циклізацію, яка приводить до термічного розкладання.

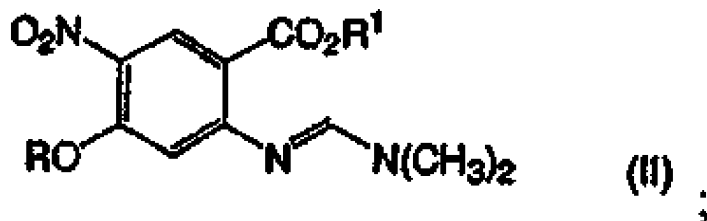
Наступні експериментальні подробиці приведені для полегшення розуміння даного винаходу і жодним чином не призначені і не повинні тлумачитися як обмеження даного винаходу, викладеного в приведеній далі формулі винаходу.

Даний винахід стосується способу отримання 3-ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолону, який включає

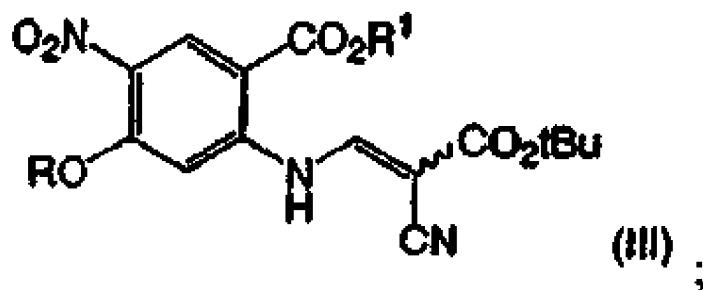
a) взаємодію заміщеного антранілату формули (I) з диметилацеталем диметилформаміду:



де R і R¹ означають алкіл;
з отриманням сполуки формули (II):

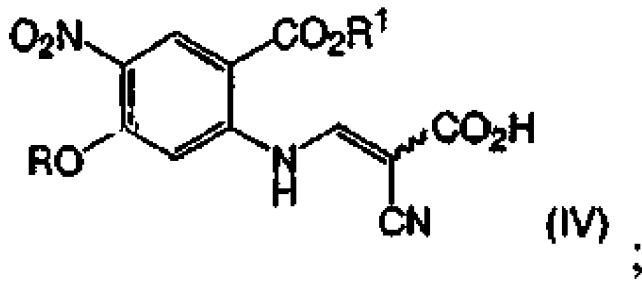


b) конденсацію сполуки стадії a) з трет-бутилціаноацетатом з отриманням сполуки формули (III):



c) гідроліз сполуки стадії b) з отриманням сполуки формули (IV):

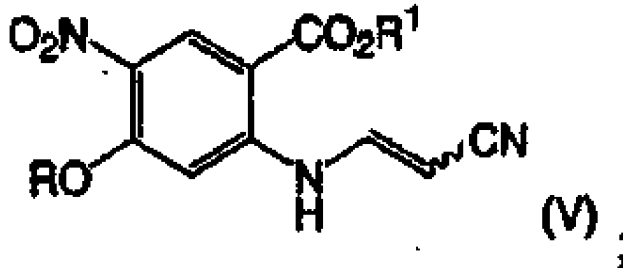
5



10

d) декарбоксилювання сполуки стадії с) до сполуки формули (V):

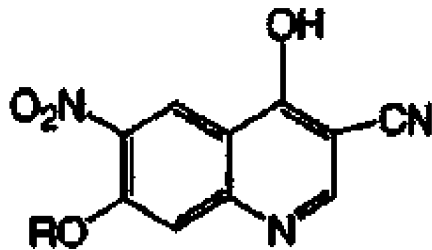
15



20

е) циклізацію сполуки стадії d) в присутності основи з отриманням 3-ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолону формули:

25



30

35

Термін "алкіл", що використовується тут, означає лінійну або розгалужену алкільну групу, наприклад, С1-С6 алкільну групу, переважно С1-С4 алкільну групу, більш переважно Me, Et, n-Pr, ізо-Pr, n-Bu, найбільш переважно Me або Et. R і R¹ можуть бути однаковими або різними. Даний винахід включає всі таутомерні форми сполук, а також суміші даних таутомерних форм.

40

Описаний тут винахід для отримання 3-ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолонів не вимагає описаних вище високої температури (256°C) і низьковиробничого сильного розбавлення (66:1). Дані умови взаємодії дозволяють проводити реакцію циклізації в стандартному технологічному обладнанні.

Спосіб даного винаходу показаний на схемі I.

45

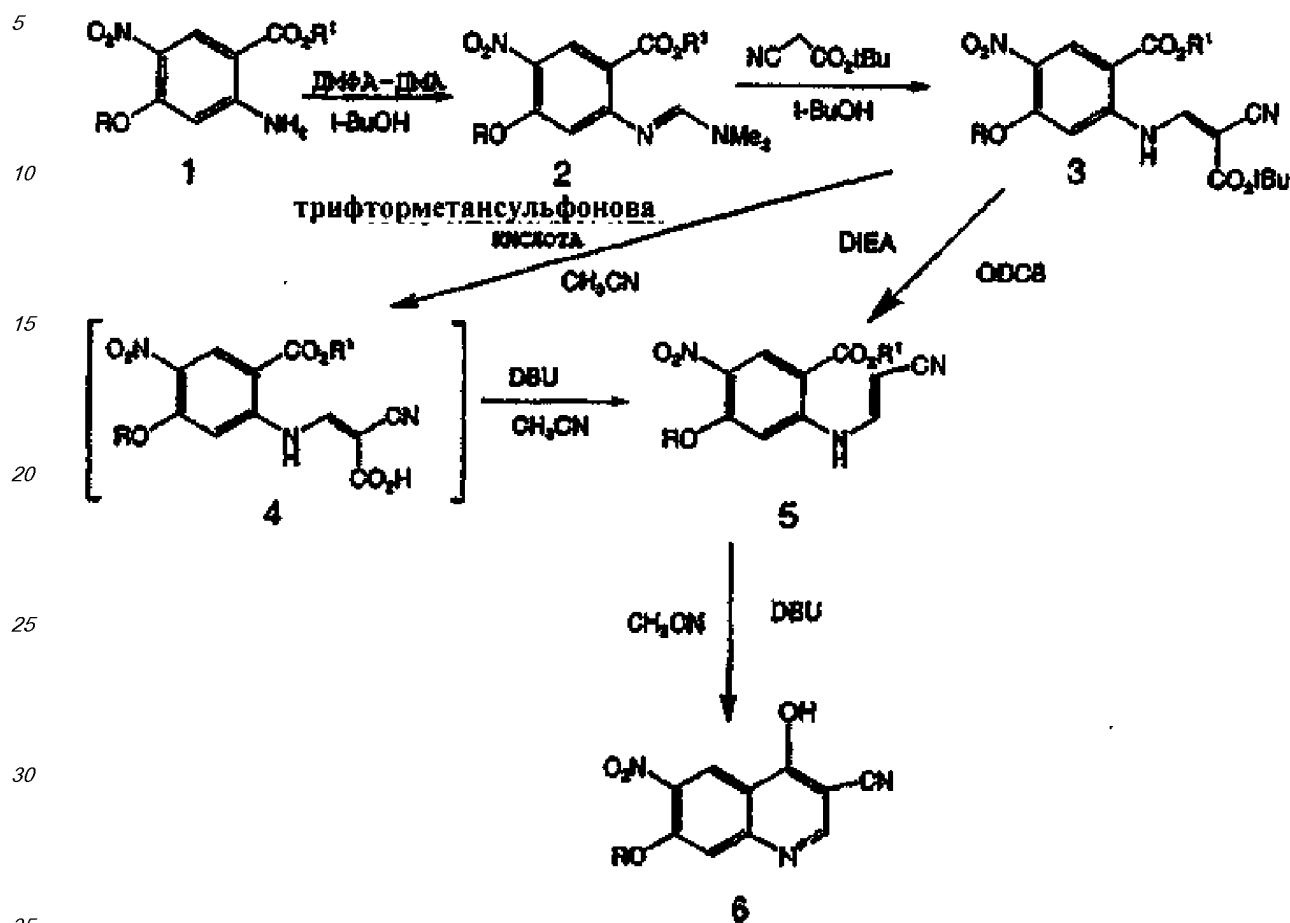
50

55

60

65

Схема I



Як описано на схемі I, заміщений антранілат 1, в якому R означає алкіл, взаємодіє з диметилацеталем диметилформамідом (ДМФА-ДМА) або приблизно з 1-5 еквівалентами диметилацеталю диметилформамідом в спиртовому розчиннику з отриманням N,N-диметиламідину 2. У переважному варіанті концентрація (ДМФА-ДМА) складає від 1 до 2 еквівалентів. Переважні умови для даної взаємодії використовують приблизно 1,2 еквіваленти диметилацеталю диметилформамідом в трет-бутанолі при температурі приблизно від 50 до 120°C з переважною температурою 80°C. У переважному варіанті дана взаємодія допускає просте виділення N,N-диметиламідину 2 при охолодженні реакційної суміші з осадженням продукту і збором осаду фільтруванням. Дана методика забезпечує майже кількісний вихід N,N-диметиламідину 2 достатньої міри чистоти для використання його на наступній стадії без додаткового очищення. В іншій переважній методиці здійснюють взаємодію заміщеного антранілату 1 з диметилацеталем диметилформамідом при кипінні (приблизно 110°C) і після розбавлення водою виділяють N,N-диметиламідин 2 фільтруванням і сушінням зібраного продукту.

Реакцію конденсації N,N-диметиламідину 2 з трет-бутилціаноацетатом можна проводити, застосовуючи ацетонітрил, кислоту, толуол або спиртовий розчинник при температурі приблизно від 20°C до 110°C, отримуючи N-(2-ціано-2-трет-бутоксикарбонілвініл)антранілат 3. В переважному варіанті конденсацію проводять, додаючи трет-бутанол при температурі приблизно від 25°C до 35°C приблизно з 1,5-2,0 екв. трет-бутилціаноацетату, що забезпечує речовину високої якості (>98%, рідинна хроматографія при високому тиску (область ВТРХ)) з високим виходом (90-99%).

Гідроліз N-(2-ціано-2-трет-бутоксикарбонілвініл)антранілату 3 можна провести, застосовуючи кислоту в розчиннику або безпосередньо оцтову кислоту як розчинник при температурі приблизно від 20 до 110°C. У переважному варіанті гідроліз включає обробку N-(2-ціано-2-трет-бутоксикарбонілвініл)антранілату 3 каталітичною кількістю трифторметансульфоїкислоти в ацетонітрилі при температурі приблизно від 20 до 30°C з отриманням N-(2-ціано-2-карбоксивініл)антранілату 4, як охарактеризовано з допомогою ЯМР. N-(2-ціано-2-трет-бутоксикарбонілвініл)антранілат 3 можна необов'язково нагріти до 180°C в орто-дихлорбензолі (ОДХБ) для видалення трет-бутилового складного ефіру і отримання N-(2-ціано-2-карбоксивініл)антранілату 4.

Декарбоксілювання N-(2-ціано-2-карбоксивініл)антранілату 4 можна провести в кислотних або основних умовах, отримуючи N-(2-ціановініл)антранілат 5. В переважному варіанті кислоти включають оцтову кислоту і пара-толуолсульфонову кислоту, основи включають діізопропілетиламін, піридин або діазобіцикло[2.2.3]ундецен (DBU) у відповідних розчинниках, які включають ацетонітрил, оцтову кислоту, піридин і диметилацетамід, при температурі приблизно від 80 до 140°C. Якщо термічно індукований гідроліз N-(2-ціано-2-трет-бутоксикарбонілвініл)антранілату 3 до N-(2-ціановініл)антранілату 5 в орто-дихлорбензолі

(ОДХБ) проводять в присутності каталітичної кількості відповідної основи, яка включає діізопропілетиламін (ДІЕА), то N-(2-ціано-2-трет-бутоксикарбонілвініл)антранілат 3 перетворюється безпосередньо в N-(2-ціановініл)антранілат 5. В переважному варіанті застосовують DBU в ацетонітрилі при температурі близько 80°C.

Внутрішньомолекулярну аніонну циклізацію N-(2-ціановініл)антранілату 5 до 3-ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолону 6 можна провести приблизно з 2-13екв. основи в розчиннику. У переважному варіанті основа включає DBU, NaN, піперидин, диметиламінопіридин (DMAP) або трет-бутилат калію (K_{OT}Bu). У переважному варіанті розчинники включають ацетонітрил, простий дифеніловий ефір, ОДХБ, суміші ТГФ/ксилол, толуол, N,N-диметилформамід (DMFA), пропіонітрил або ізопропанол. У переважному варіанті коефіцієнти розбавлення розчинникхубстрат складають приблизно від 15 до 30:1 при температурі приблизно від 60°C до 140°C. Переважною методикою отримання 3-ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолону 6 є обробка N-(2-ціановініл)антранілату 5 приблизно 3-5екв. DBU в ацетонітрилі при температурі близько 80°C протягом приблизно 4-5 годин і гасіння водою HCl.

Більш переважною методикою отримання 3-ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолону 6 з N-(2-ціано-2-трет-бутоксикарбонілвініл)антранілату 3 є послідовне проведення гідролізу, декарбоксілювання і внутрішньомолекулярної циклізації в одній і тій же посудині без виділення N-(2-ціано-2-карбоксивініл)антранілату 4 або N-(2-ціановініл)антранілату 5. Більш переважний спосіб отримання 3-ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолону 6 включає гідроліз M-(2-ціано-2-трет-бутоксикарбонілвініл)антранілату 3 приблизно 0,2-0,3екв. трифторметансульфокислоти в ацетонітрилі при температурі приблизно від 20 до 30°C протягом приблизно 5-60хв. з подальшим доданням приблизно 3-5екв. DBU і кип'ятінням реакційної суміші протягом приблизно 4-5 годин. 3-Ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолон 6 виділяють, розбавляючи реакційну суміш водою і збираючи отриманий осад фільтруванням.

Зібраний осад розтирають з етилацетатом, отримуючи 3-ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолон 6 у вигляді бежево-коричневої твердої речовини (вихід 70-80%, >98% за даними ¹H ЯМР).

Заявлений тут винахід забезпечує 3-ціано-7-алкокси-6-нітро-4-хінолони при об'єднанні стадій і без необхідності високотемпературної циклізації. 3-Ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолон 6 отримують з хорошим загальним виходом (70% для 5 перетворень, що проводяться за дві операції в окремих реакторах, при чистоті >98% за даними ВЕРХ і ¹H ЯМР).

Для цілей даного винаходу кислота являє собою молекулярний об'єкт або хімічну речовину, здатну передавати протон або утворювати ковалентний зв'язок з електронною парою. Переважні кислоти включають оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту, пара-толуолсульфонову кислоту, метансульфонову кислоту і трифторметансульфокислоту.

Для цілей даного винаходу "розчинник" є терміном, що застосовується до вихідної рідкої фази в цілому, що містить екстрагент. Розчинник може містити тільки один екстрагент або може являти собою складову гомогенну суміш екстрагента(ів) з розріджувачем(ами). У переважному варіанті розчинник включає толуол, ацетонітрил, тетрагідрофуран (ТГФ), диметилацетамід, оцтову кислоту, піридин, простий дифеніловий ефір, ОДХБ, суміші ТГФ/ксилол, толуол, N,N-диметилформамід (DMFA), пропіонітрил або ізопропанол.

Для цілей даного винаходу основа являє собою хімічну речовину або молекулярний об'єкт, що має доступну пару електронів, здатну утворювати ковалентний зв'язок з протоном або вакантною орбітальною деякої іншої речовини. У переважному варіанті основа включає діізопропілетиламін, піридин або діазобіцикло[2.2.3]ундецен (DBU), NaN, піперидин, диметиламінопіридин (DMAP) або трет-бутилат калію(K_{OT}Bi).

Для цілей даного винаходу термін "алкіл" включає лінійні і розгалужені алкільні фрагменти, переважно з 1-6 атомів вуглецю.

Для сприяння подальшому розумінню даного винаходу, спосіб даного винаходу ілюструють наступні необмежувальні приклади.

Приклад 1

Метилловий ефір 2-[[диметиламіно]метиленаміно]-4-етокси-5-нітробензойної кислоти

У 3-літрову круглодонну колбу, забезпечену верхньою мішалкою, холодильником і термopарою, під N₂ завантажують метилловий ефір 2-аміно-4-етокси-5-нітробензойної кислоти (80г, 333ммоль) і диметилацеталь N,N-диметилформаміду (500мл). Реакційну суміш нагрівають до кипіння із зворотним холодильником (100°C). Як тільки густа суспензія стає гомогенною і завершується взаємодія, реакційну суміш охолоджують до 25-30 °C. Реакційну суміш розбавляють водою (3л) і фільтрують отриману суспензію. Осад на фільтрі промивають водою (3x500 мл) і сушать у вакуумі (50мм рт. ст.) при 55°C, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді майже білої твердої речовини (89,6г, вихід 91%, чистота >90% за даними інтегрування ЯМР-спектрів). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 8,23 (с, 1H), 7,81 (с, Ш), 6,71 (с, 1H), 4,22 (кв., J=7 Гц), 3,68 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 1,40 (т, J=7 Гц, 3H).

Приклад 2 Трет-бутиловий ефір 2-ціано-3-(5'-етокси-2'-метоксикарбоніл-4'-нітрофеніл) аміно-2-акрилової кислоти

У 3-літрову круглодонну колбу, забезпечену верхньою мішалкою, холодильником і термopарою, під N₂ завантажують метилловий ефір 2-[[диметиламіно]метиленаміно]-4-етокси-5-нітробензойної кислоти (68г, 230ммоль), трет-бутанол (500мл), а потім трет-бутилціаноацетат (65г, 460ммоль). Реакційну суміш нагрівають до кипіння із зворотним холодильником. Через 4 години реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують суспензію. Осад на фільтрі промивають гептаном (2x100мл) і сушать у вакуумі (50мм рт. ст.) при 40°C, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді бежевої твердої речовини (83г, вихід 91%, чистота >98%

за даними ЯМР). ^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6): 12,7 (д, $J=12,9$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=12,9$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,37 (кв., $J=7$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,52 (с, 9H), 1,40 (т, $J=7$ Гц, 3H).

Приклад 3 Трет-бутиловий ефір 2-ціано-3-(5'-етокси-2'-метоксикарбоніл-4'-нітрофеніл) аміно-2-акрилової кислоти

У 3-літрову круглодонну колбу, забезпечену верхньою мішалкою, холодильником і термopарою, під N_2 завантажують метиловий ефір 2-аміно-4-етокси-5-нітробензойної кислоти (100г, 0,416моль), диметилацеталь N,N-диметилформаміду (59,5г, 0,499моль) і трет-бутанол (800мл). Реакційну суміш нагрівають при кипінні із зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджують до 22-35 $^\circ\text{C}$ і додають трет-бутилціаноацетат (117г, 0,832моль). Реакційну суміш перемішують при температурі від 20 до 30 $^\circ\text{C}$ протягом 2 годин. Осад збирають фільтруванням з відсмоктуванням, промивають гептаном (500мл), потім сушать до постійної ваги при зниженому тиску (50мм рт. ст.) і 45 $^\circ\text{C}$ протягом ночі, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (162,9 г, вихід 95%, чистота >95% за даними ВЕРХ). ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 12,7 (д, $J=12,9$ Гц, 1P), 8,77 (д, $J=12,9$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,47 (с, 1P), 4,37 (кв., $J=7$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,52 (с, 9H), 1,40 (т, $J=7$ Гц, 3H).

Приклад 4

N-(2-ціановініл)-2-аміно-4-етокси-5-нітробензойна кислота В круглодонну колбу на 500мл, забезпечену мішалкою, холодильником і термopарою, під N_2 завантажують трет-бутиловий ефір (2)-2-ціано-3-(5'-етокси-2'-метоксикарбоніл-4'-нітрофеніл)аміно-2-акрилової кислоти (20г, 51,1ммоль), N,N-діізопропілетиламін (1мл, 5,72ммоль) і орто-дихлорбензол (200мл). Реакційну суміш нагрівають до кипіння із зворотним холодильником (180 $^\circ\text{C}$). Через 7,5 годин взаємодія завершується, що підтверджують тонкошаровою хроматографією. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють гексаном (500мл), викликаючи осадження сирого продукту. Тверду речовину виділяють фільтруванням, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді бежевого порошку (11,7 г, вихід 79% стереоізомерів 65:35, чистота 94% за даними ЯМР). ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 11,1 (д, $J=12,7$ Гц, 0,65 H), 10,6 (д, $J=12,9$ Гц, 0,35 H), 8,47 (с, 0,65 H), 8,37 (с, 0,35 H), 8,29 (дд, $J=13,4, 12,9$ Гц, 0,35 H), 8,16 (дд, $J=12,7,8,5$ Гц, 0,65 H), 7,13 (с, 1H), 5,49 (д, $J=13,4$ Гц, 0,35H), 4,97 (д, $J=8,4$ Гц, 0,65 H), 4,38-4,28 (м, 2H), 3,90 (с, 1,95 H), 3,88 (с, 1,05 H), 1,39 (т, $J=7$ Гц, 3H).

Приклад 5

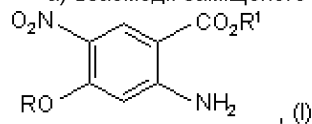
7-етокси-4-гідрокси-6-нітрохінолін-3-карбонітрил

В круглодонну колбу на 100мл, забезпечену верхньою мішалкою, холодильником і термopарою, завантажують трет-бутиловий ефір (2)-2-ціано-3-(5'-етокси-2'-метоксикарбоніл-4'-нітрофеніл)аміно-2-акрилової кислоти (2,5г, 6,3ммоль) і ацетонітрил (50 мл). До даного гетерогенного реакційного середовища додають трифторметансульфо кислоту (0,12мл, 0,21ммоль). Після зникнення вихідного матеріалу, що підтверджують ТШХ (20% EtOAc/гексан), додають до реакційної суміші DBU (4,0мл, 4,25ммоль). Потім реакційну суміш нагрівають до кипіння із зворотним холодильником і контролюють на завершення процесу (>95% за даними ВЕРХ - колонка Rheoгаепех 3ммк феніл-гексил (150x4,6мм)). Потім реакційну суміш гасять 10% HCl (100мл) і розбавляють водою (400мл). Після перемішування протягом 15хв. при кімнатній температурі суспензію фільтрують і зібрану тверду речовину залишають сушитися на повітрі. Зібрану тверду речовину суспендують в етилацетаті (25мл) при кімнатній температурі і знов фільтрують і залишають сушитися на повітрі. Дана методика дає 1,15г (70%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини, яка являє собою >95% продукту за даними інтегрування спектрів ЯМР. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 12,9 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 4,27 (кв., $J=7$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J=7$ Гц, 3H).

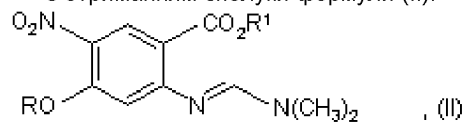
Формула винаходу

1. Спосіб отримання 3-ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолону, при якому проводять стадії:

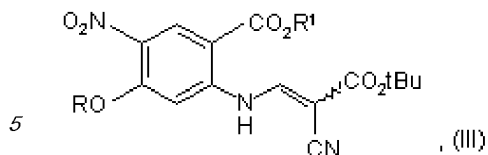
а) взаємодії заміщеного антранілату формули (I) з диметилацеталем диметилформаміду:



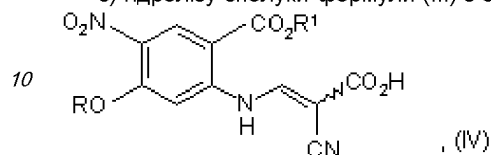
де R означає алкіл,
з отриманням сполуки формули (II):



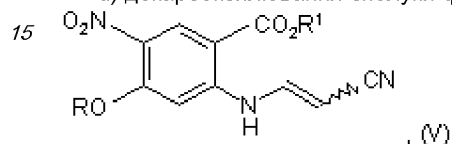
б) конденсації сполуки формули (II) з трет-бутилціаноацетатом з отриманням сполуки формули (III):



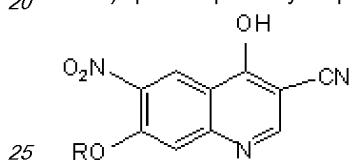
с) гідролізу сполуки формули (III) з отриманням сполуки формули (IV):



d) декарбоксілювання сполуки формули (IV) до сполуки формули (V):



е) циклізації сполуки формули (V) з отриманням 3-ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолону формули:



2. Спосіб за п. 1, в якому стадія взаємодії передбачає об'єднання сполуки формули (I) і диметилацеталю диметилформаміду зі спиртовим розчинником при температурі приблизно від 50 до 80 °С.

3. Спосіб за п. 2, в якому як спиртовий розчинник використовують трет-бутанол.

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, в якому взаємодію здійснюють приблизно при 80 °С.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, в якому на стадії а) реакційну суміш охолоджують до осадження сполуки формули (II).

6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, в якому диметилацеталь диметилформаміду і антранілат об'єднують без спиртового розчинника і нагрівають приблизно до 110 °С, отримуючи сполуку формули (II).

7. Спосіб за п. 6, в якому реакційну суміш розбавляють, фільтрують і сушать, отримуючи сполуку формули (II).

8. Спосіб за будь-яким з пп. 1-7, в якому диметилацеталь диметилформаміду використовують при концентрації від 1 до 5 еквівалентів.

9. Спосіб за п. 8, в якому диметилацеталь диметилформаміду використовують при концентрації від 1 до 2 еквівалентів.

10. Спосіб за п. 9, в якому диметилацеталь диметилформаміду використовують при концентрації 1,2 еквівалента.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, в якому стадія конденсації передбачає об'єднання сполуки формули (II), ацетонітрилу, кислоти, толуолу або спиртового розчинника з отриманням сполуки формули (III) при температурі приблизно від 20 до 110 °С.

12. Спосіб за п. 11, в якому як кислоту використовують оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту, пара-толуолсульфонову кислоту, метансульфонову кислоту або трифторметансульфофосфат.

13. Спосіб за п. 12, в якому як кислоту використовують оцтову кислоту.

14. Спосіб за будь-яким з пп. 1-10, в якому стадія конденсації включає додавання спиртового розчинника в комбінації з трет-бутилціаноацетатом при температурі приблизно від 25 до 35 °С.

15. Спосіб за п. 14, в якому спиртовий розчинник являє собою трет-бутанол.

16. Спосіб за п. 14 або 15, в якому трет-бутилціаноацетат використовують у кількості приблизно від 1,5 до 2,0 еквівалентів.

17. Спосіб за будь-яким з пп. 1-16, в якому стадія гідролізу включає додавання кислоти в розчинник до сполуки формули (III) при температурі приблизно від 20 до 110 °С.

18. Спосіб за п. 17, в якому як кислоту використовують оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту, пара-толуолсульфонову кислоту, метансульфонову кислоту або трифторметансульфофосфат.

19. Спосіб за п. 17 або 18, в якому як розчинник використовують толуол, ацетонітрил, тетрагідрофуран, диметилацетамід.

20. Спосіб за п. 17, в якому кислота і розчинник являють собою оцтову кислоту.

21. Спосіб за п. 17, в якому стадія гідролізу включає додавання до сполуки формули (III) трифторметансульфофосфату в ацетонітрилі при температурі приблизно від 20 до 30 °С.

22. Спосіб за будь-яким з пп. 1-21, в якому стадія декарбоксілювання включає додавання кислоти або основи до сполуки формули (IV) в розчиннику при температурі приблизно від 80 до 140 °С.

23. Спосіб за п. 22, в якому як розчинник використовують толуол, ацетонітрил, тетрагідрофуран, диметилацетамід, простий дифеніловий ефір, орто-дихлорбензол, суміш ТГФ/ксилол, диметилпропіонітрил і

ізопропанол.

24. Спосіб за п. 22 або 23, в якому як кислоту використовують оцтову кислоту, трифтороцтову кислоту, пара-толуолсульфонову кислоту, метансульфонову кислоту або трифторметансульфофосфат.

25. Спосіб за будь-яким з пп. 22-24, в якому як основу використовують діізопропілетиламін, піридин, діазобіцикло[2.2.3]ундецен (DBU), гідроксид натрію, піперидин, диметилформамід, пропіонітрил або ізопропанол.

26. Спосіб за п. 22, що включає додавання діазобіцикло[2.2.3]ундецену і ацетонітрилу до сполуки формули (IV) при температурі приблизно 80 °С.

27. Спосіб за будь-яким з пп. 1-26, в якому стадія циклізації включає додавання основи в розчиннику до сполуки формули (V) при температурі приблизно від 60 до 140 °С протягом приблизно 4-5 годин.

28. Спосіб за п. 27, в якому як основу використовують діізопропілетиламін, піридин і діазобіцикло[2.2.3]ундецен, гідроксид натрію, піперидин, диметилформамід, пропіонітрил або ізопропанол.

29. Спосіб за п. 27 або 28, в якому як розчинник використовують толуол, ацетонітрил, тетрагідрофуран, диметилацетамід, простий дифеніловий ефір, орто-дихлорбензол, суміш ТГФ/ксилол, диметилпропіонітрил і ізопропанол.

30. Спосіб за п. 27, в якому стадія циклізації включає додавання діазобіцикло[2.2.3]ундецену в ацетонітрилі приблизно при 80 °С протягом приблизно 4-5 годин з отриманням 3-ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолону.

31. Спосіб за п. 30, в якому діазобіцикло[2.2.3]ундецен складає від 3 до 5 еквівалентів.

32. Спосіб за п. 30 або 31, в якому 3-ціано-6-алкокси-7-нітро-4-хінолон виділяють гасінням водною HCl.

33. Спосіб за будь-яким з пп. 1-32, в якому стадії гідролізу, декарбоксілювання і циклізації проводять послідовно без виділення.

34. Спосіб за п. 33, що включає гідроліз сполуки формули (III) трифторметансульфофосфатом в ацетонітрилі при температурі приблизно від 20 до 30 °С протягом максимум 60 хв., додавання DBU і кип'ятіння протягом періоду до 5 годин.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 16, 10.10.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.