

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
22 février 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/12597 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷:

C07D

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/02295

(22) Date de dépôt international: 10 août 2000 (10.08.2000)

(25) Langue de dépôt:

français

(26) Langue de publication:

français

(30) Données relatives à la priorité:

99/10491

13 août 1999 (13.08.1999)

FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): LABO-
RATOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, avenue du Professeur
Cadiot, F-94701 Maisons Alfort (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): COSSY, Ja-
nine [FR/FR]; 3, rue du Puits de l'Ermite, F-75005 Paris
(FR). BELOTTI, Damien [FR/FR]; 4, rue de l'Ermite,
F-51300 Couvrot (FR).

(74) Mandataires: OBOLENSKY, Michel etc.; Cabinet
Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex
09 (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasi-
en (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

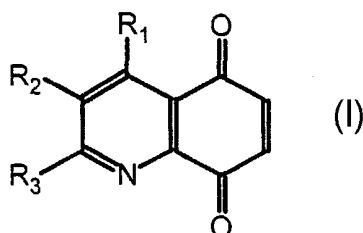
Publiée:

— Sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR PREPARING QUINOLINE-5,8-DIONES

(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE QUINOLEINE-5,8-DIONES



(57) Abstract: The invention concerns a method for preparing quinoline-
5,8-diones of formula (I) wherein R₁, R₂ and R₃ are as defined in Claim 1,
by light-induced oxygenation of a 8-hydroxyquinoline.

(57) Abrégé: La présente invention concerne un procédé de préparation de
quinoléine-5,8-diones de formule (I) dans laquelle: R₁, R₂ et R₃ sont tels que
définis à la revendication 1, par photo-oxygénation d'une 8-hydroxyquino-
léine.

WO 01/12597 A2

Procédé de préparation de quinoléine-5,8-diones

La présente invention concerne un procédé de préparation de quinoléine-5,8-diones qui trouvent une application comme produits intermédiaires, notamment dans l'industrie pharmaceutique.

5 Bracher (Heterocycles, 29, 2093, 1989) a déjà mentionné un procédé de préparation de quinoléine-5,8-dione à partir de la 5-amino-8-hydroxyquinoléine par oxydation par le dichromate. Ce procédé nécessite une double fonctionnalisation du noyau quinoléine et donc, met en oeuvre des matières premières peu accessibles et coûteuses. S. Ghosh (J. Fluorine Chem., 1994 ; 67 : 53-56) décrit des dérivés de
10 quinoline-5,8-diones obtenus par cycloaddition entre la p-benzoquinone et un diène substitué. La 4-chloroquinoline-5,8-dione est décrite comme intermédiaire de synthèse de composés tri ou tétracycliques plus complexes (M. Croisy-Delsey *et al.*, J. Heterocyclic Chem. 1993 ; 30 :55-60), tandis que la 2-méthoxy-quinoléine-5,8-dione est présentée comme un produit secondaire de N-alkylation de la 2,5,8(1*H*)-
15 quinolinetrione (C. Avendano *et al.* Synthesis 1991 ; 727-730). La 4-hydroxy-5,8-quinoline-quinone peut-être synthétisée à partir de la 2,5-diméthoxy aniline et de l'ester de l'acide méthyl-acrylique (P. Withopf *et al.* Tetrahedron, 1987 ; 43(20) : 4549-4554). La quinoline-5,8 dione et la 2-chloro-4-méthyl-quinoline-5,8-dione sont les produits de départ servant à la synthèse de dérivés d'azaanthraquinone (K.T.
20 Potts *et al.*, J. Org. Chem., 1986 : 2011-2021). Des agents antimalariques dérivés de 6-amino-5,8-diméthoxyquinolines sont préparés à partir de 2-trifluoro-4-méthyle ou de 2-4 diméthyle quinoline-5,8-dione (C.Temple *et al.*, J. Med. Chem., 1974 ; 17(6) : 615-619). Enfin, EP 0433 679 décrit des dérivés de quinoline-5,8-diones en tant qu'inhibiteurs de la réaction de Maillard dans l'organisme, celle-ci étant responsable
25 (par dénaturation des protéines par des sucres) de plusieurs conséquences de la maladie diabétique (neuropathies, rétinopathies...).

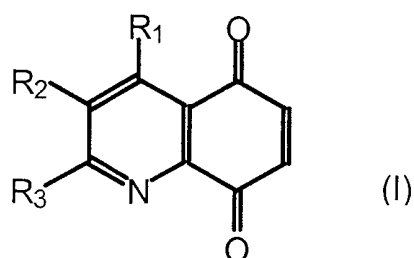
Il existe par ailleurs des méthodes de préparation de quinones par photoxydation de phénols (par exemple Chem. Comm., 2173, 1996) mais il n'a jamais été envisagé d'appliquer de telles méthodes à des composés hétérocycliques
30 et en particulier à des dérivés de quinoléine.

En effet, il n'était pas évident que de telles méthodes ne soient pas gênées par la présence du noyau pyridinique, attracteur d'électrons. On pouvait craindre également des réactions entre les quinones et l'azote du noyau pyridinique

pour conduire à des polymères colorés. C'est ce qui a été observé avec la 5-hydroxyisoquinoléine.

Il a maintenant été trouvé qu'un groupe particulier de 8-hydroxyquinoléines donne par photoxydation, en présence d'un sensibilisateur et
5 décomposition de l'hydroperoxyde intermédiaire, des quinoléines-5,8-diones avec des rendements importants.

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de quinoléine-5,8-diones de formule :



10

dans laquelle :

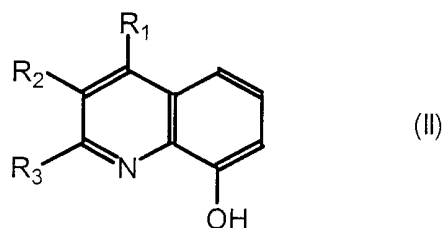
R₁, R₂ et R₃ sont choisis parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, un
groupe alkyle en C₁-C₆, -CHO, -OH, -OR, -COOH, -CN, -CO₂R, -CONHR, -CONRR',
15 -NH₂, -NHCOR, -CH₂N-COOR, CH₂-N-COOR, morpholino et

$\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2\text{-COOR}' \end{array}$

$\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2\text{-Ar} \end{array}$

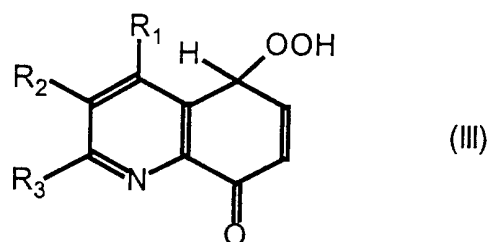
SO₃H, R et R' étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un groupe
20 aryle en C₆-C₁₄,

dans lequel on oxyde par l'oxygène sous l'action d'un rayonnement
actinique en solution dans un solvant organique et en présence d'une quantité
catalytique d'un sensibilisateur, une 8-hydroxyquinoléine de formule :



25

dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont la signification donnée ci-dessus, puis
l'hydroperoxyde formé, de formule :



est décomposé en composé de formule I.

La réaction d'oxydation par l'oxygène est effectuée dans un solvant organique dans lequel la 8-hydroxyquinoléine de départ de formule II est soluble. Le solvant est choisi avantageusement de telle façon que le sensibilisateur y soit également soluble.

Le sensibilisateur peut être notamment la tétraphénylporphine (ou TPP), auquel cas le solvant peut être notamment le dichlorométhane.

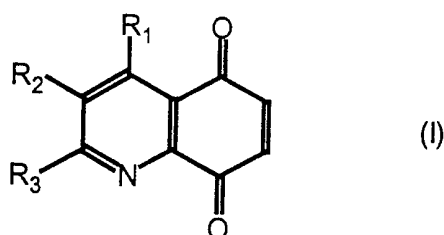
On peut également utiliser d'autres sensibilisateurs et des solvants appropriés, et notamment :

- rose bengale dans CH_3CN , MeOH , EtOH , CHCl_3 ou eau ;
- bleu de méthylène dans CH_3CN , MeOH , EtOH , CHCl_3 ou eau ;
- tetra(4-pyridyl)-porphine dans CH_2Cl_2 ou CHCl_3 ;
- dicyanonaphtalène (DCN), dicyanoanthracène (DCA), dicyanobenzène (DCB) ;
- bis tetra-fluoroborate de N,N'-diméthyl-2,7-diazapyrénium (DAP^{2+}).

La réaction est effectuée avantageusement au voisinage de la température ambiante (15 à 25° C) sous irradiation, par la lumière visible sous barbotage d'oxygène, pendant une durée qui peut être de 2 à 8 heures.

L'hydroperoxyde formé de formule III se décompose spontanément sous agitation, notamment en présence de Na_2SO_4 .

La présente invention a également pour objet les quinoléine-5,8-diones de formule :



dans laquelle :

R_1 , R_2 et R_3 sont choisis parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 , $-CHO$, $-OH$, $-OR$, $-COOH$, $-CN$, $-CO_2R$, $-CONHR$, $-CONRR'$, $-NH_2$, $-NHCOR$, $-CH_2N-COOR$, $CH_2-N-COOR$, morpholino et

5



SO_3H , R et R' étant choisis parmi les groupes alkyle en C_1-C_6 et Ar étant un groupe aryle en C_6-C_{14} ,

10 à l'exception des composés dans lesquels :

$R_1 = H$, $R_2 = H$ et R_3 est choisi parmi H , CH_3 , CN et CHO .

$R_1 = H$ ou CH_3 , $R_2 = F$ et $R_3 = H$

$R_1 = Cl$, $R_2 = H$ et $R_3 = H$

$R_1 = OH$, $R_2 = H$ et $R_3 = COOH$, $COOCH_3$ ou CH_3

15 $R_1 = OH$, $R_2 = COOH$ ou $COOC_2H_5$ et $R_3 = H$

$R_1 = H$, $R_2 = H$ et $R_3 = OCH_3$

$R_1 = OH$, $R_2 = H$ et $R_3 = H$

$R_1 = OCH_3$, $R_2 = H$ et $R_3 = H$

$R_1 = CH_3$, $R_2 = H$ et $R_3 = Cl$

20 $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$ et $R_3 = CH_3$

EXEMPLES

On donnera ci-après des exemples de mise en oeuvre du procédé selon la présente invention.

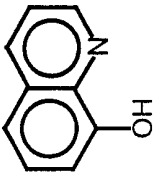
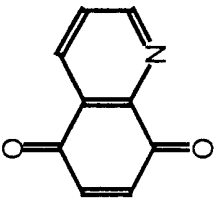
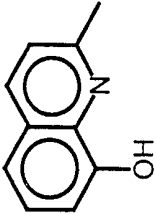
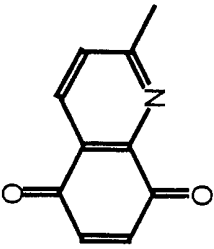
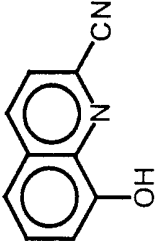
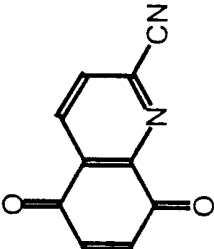
25

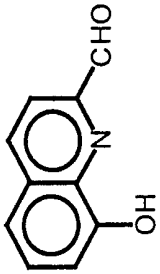
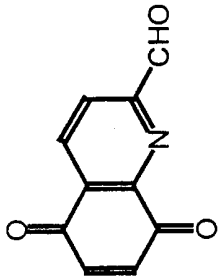
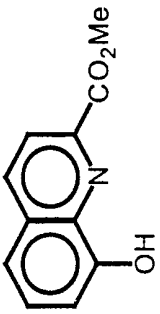
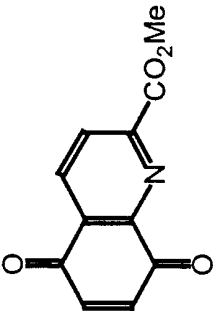
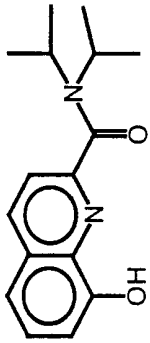
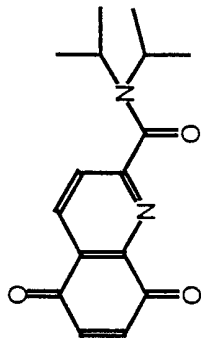
Mode opératoire général

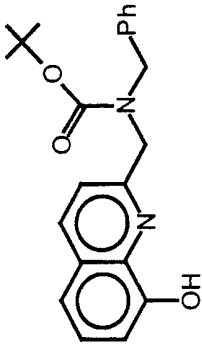
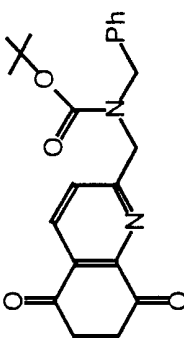
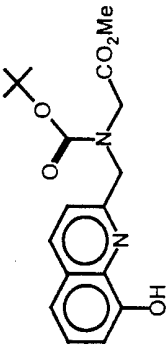
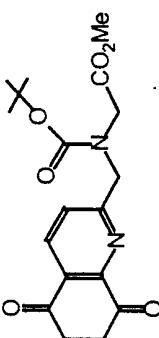
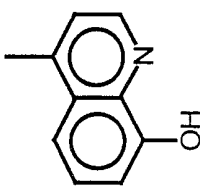
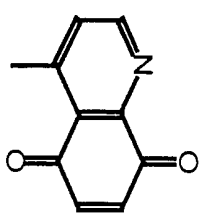
Dans une fiole en pyrex à faces planes, une solution du composé de formule II (2 mmol) dans le dichlorométhane (ou autre solvant si insoluble) (20 ml), contenant une quantité catalytique de tétraphénylporphine (TPP, 6 mg, soit 0,5 % en mole), est irradié à 20° C (refroidissement par eau) avec de la lumière visible (arc à xénon 1500 W, filtre pour radiations > 495 nm) sous barbotage d'oxygène pendant 2-8 heures (la réaction est suivie par CCM). La solution irradiée est ensuite versée sur Na_2SO_4 sec (3 g), agitée à température ambiante pendant 12 h et filtrée. Le solvant est évaporé et la quinone brute obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice.

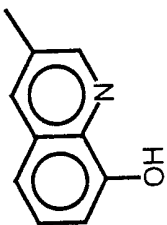
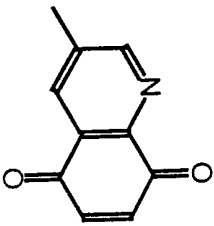
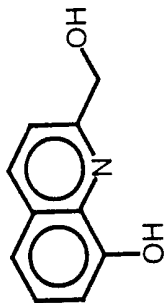
30

On a rassemblé dans le tableau suivant les caractéristiques des différentes mises en oeuvre.

Exemple	Composé II	Solvant	Durée	Composé II récupéré %	Composé I	Rendement (purification sur SiO ₂)	Rendement par rapport au substrat converti
1		CH ₂ Cl ₂	2 h 30	/		82 % (95 % brut ≈ propre)	82 %
2		CH ₂ Cl ₂	2 h 30	/		80 % (98 % brut ≈ propre)	80 %
3		CH ₂ Cl ₂	8 h	15 %		73 %	86 %

Exemple	Composé II	Solvant	Durée	Composé II récupéré %	Composé I	Rendement (purification sur SiO ₂)	Rendement par rapport au substrat converti
4		CH ₂ Cl ₂	5 h 30	25 %		51 %	68 %
5		CH ₂ Cl ₂	2 h	/		81 %	81 %
6		CH ₂ Cl ₂	2 h	/		89 %	89 %

Exemple	Composé II	Solvant	Durée	Composé II récupéré	Composé I	Rendement (purification sur SiO ₂)	Rendement par rapport au substrat converti
7		CH ₂ Cl ₂	2 h 30	/		53 %	53 %
8		CH ₂ Cl ₂	2 h	21 %		50 %	63 %
9		CH ₂ Cl ₂	2h	/		72%	72%

10		CH ₂ Cl ₂	2h	/		82%	82%
Exemple comparatif		CH ₂ Cl ₂	2 h	> 80 %		/	/

On donnera ci-après les caractéristiques des produits obtenus.

Produit de l'exemple 1 :

- solide jaune foncé ; F = 120-122° C
- 5 - IR (CHCl₃) : 1670 cm⁻¹
- RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) : δ 7,08 (d, 1H, J = 11 Hz) ; 7,18 (d, 1H, J = 11 Hz) ; 7,73 (m, 1H) ; 8,44 (m, 1H) ; 9,07 (m, 1H) ppm
- RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) : δ 127,9 (d) ; 129,1 (s) ; 134,6 (d) ; 138,0 (d) ; 139,1 (d) ; 147,4 (s) ; 154,8 (d) ; 183,2 (s) ; 184,5 (s) ppm.
- 10 - SM C₉H₅NO₂ (intensité relative) : m/z 159 (M⁺, 100) ; 131 (25) ; 103 (51).

Produit de l'exemple 2 :

- solide jaune foncé ; F = 135-140° C (décomp.)
- 15 - IR (CHCl₃) : 1670 cm⁻¹
- RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) : δ 2,80 (s, 3H) ; 7,03 (d, 1H, J = 11 Hz) ; 7,13 (d, 1H, J = 11 Hz) ; 7,58 (d, 1H, J = 8 Hz) ; 8,30 (d, 1H, J = 8 Hz) ppm.
- RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) : δ 25,3 (q) ; 127,0 (s) ; 127,8 (d) ; 134,6 (d) ; 137,9 (d) ; 138,8 (d) ; 146,9 (s) ; 165,2 (s) ; 183,5 (s) ; 184,6 (s) ppm.

20

Produit de l'exemple 3 :

- solide jaune-vert foncé ; F = 170-172° C
- IR (CHCl₃) : 2250 ; 1680 cm⁻¹
- RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) : δ 7,20 (d, 1H, J = 11 Hz) ; 7,30 (d, 1H, J = 11 Hz) ; 8,12 (d, 1H, J = 8 Hz) ; 8,64 (d, 1H, J = 8 Hz) ppm
- 25 - RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) : δ 115,7 (s) ; 130,1 (s) ; 131,9 (d) ; 136,4 (d) ; 138,2 (s) ; 138,3 (d) ; 139,7 (d) ; 147,9 (s) ; 181,1 (s) ; 182,8 (s) ppm.

Produit de l'exemple 4

- 30 - solide jaune-vert foncé ; F = 185-187° C
- IR (CHCl₃) : 1720 ; 1680 cm⁻¹

- RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) : δ 7,20 (d, 1H, J = 11 MHz) ; 7,30 (d, 1H, J = 11 Hz) ; 8,34 (d, 1H, J = 8 Hz) ; 8,65 (d, 1H, J = 8 Hz) ; 10,32 (s, 1H) ppm.

- RMN ^{13}C 75 MHz (CDCl_3) : δ 124,9 (d) ; 131,2 (s) ; 136,4 (d) ;
5 138,3 (d) ; 139,6 (d) ; 147,6 (s) ; 155,5 (s) ; 182,4 (s) ; 183,6 (s) ; 191,8 (d) ppm.

- SM $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{NO}_3$ (intensité relative) : m/z 187 (M^+ , 17) ; 159 (100) ; 103 (32).

Produit de l'exemple 5 :

10 - RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) : δ 4,07 (s, 3H) ; 7,16 (d, 1H, J=10,5 Hz) ; 7,27 (d, 1H, J=10,5 Hz) ; 8,50 (d, 1H, J=8,1 Hz) ; 8,61 (d, 1H, J=8,1 Hz) ppm.

Produit de l'exemple 6 :

- RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) : δ 1,25 (d, 6H, J=7,2 Hz) ; 1,55 (d, 6H,
15 7,2 Hz) ; 3,62 (sept, 1H, J=7,2 Hz) ; 3,82 (sept, 1H, J=7,2 Hz) ; 7,07 (d, 1H, J=10,5 Hz) ; 7,17 (d, 1H, J=10,5 Hz) ; 7,88 (d, 1H, J=8,2 Hz) ; 8,49 (d, 1H, J=8,2 Hz) ppm.

Produit de l'exemple 7 :

20 - RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) : (2 rotamères $\approx$ 50:50) δ 1,40 et 1,50 (s, 9H) ; 4,50 et 4,55 (s, 2H) ; 4,70 et 4,77 (s, 2H) ; 7,03 (d, 1H, J=10,5 Hz) ; 7,14 (d, 1H, J=10,5 Hz) ; 7,15-7,35 (m, 5H) ; 7,48 et 7,61 (d, 1H, J=8,2 Hz) ; 8,33 (d, 1H, J=8,2 Hz) ppm.

25 Produit de l'exemple 8 :

- RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) : (2 rotamères $\approx$ 50:50) δ 1,40 et 1,47 (s, 9H) ; 3,70 et 3,72 (s, 3H) ; 4,02 et 4,13 (s, 2H) ; 4,80 et 4,83 (s, 2H) ; 7,04 et 7,06 (d, 1H, J=10,5 Hz) ; 7,13 et 7,15 (d, 1H, J=10,5 Hz) ; 7,89 et 7,91 (d, 1H, J=8,3 Hz) ; 8,42 et 8,45 (d, 1H, J=8,3 Hz) ppm.

30

Produit de l'exemple 9 :

12

- RMN¹H 300 MHz (CDCl₃) : δ 2,81 (s,3H) ; 7,00 (d,1H,J=10,4 Hz) ; 7,11 (d,1H,J=10,4 Hz) ; 7,48 (d,1H,J=4,9 Hz) ; 8,86 (d,1H,J=4,9 ppm).

- SM [C₁₀H₇NO₂] (intensité relative) : m/z 173 (M⁺,100) ; 145 535) ; 117 (23) ; 91 (28).

5

Produit de l'exemple 10 :

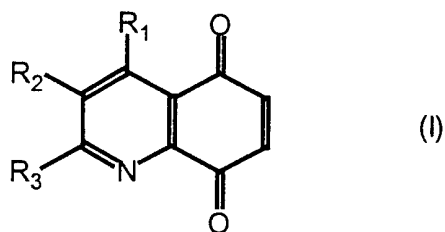
- RMN¹H 300 MHz (CDCl₃) : δ 2,55(s,3H) ; 7,04 (d,1H, J=10,4 Hz) ; 7,14 (d,1H,J=10,4 Hz) ; 8,20 (s,1H) ; 8,88 (s,1H) ppm

- SM [C₁₀H₇NO₂] (intensité relative) : m/z 173 (M⁺,100) ; 145 (23) ;
10 117 (34) ; 91 (28).

Il apparaît que le succès du procédé dépend étroitement de la nature des produits de départ. Ainsi, par exemple, un composé de formule II dans lequel R₃ est un groupe -CH₂OH n'est pas transformé en un produit de formule I
15 mais conduit à une coloration brune et à une polymérisation.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de quinoléine-5,8-diones de formule :



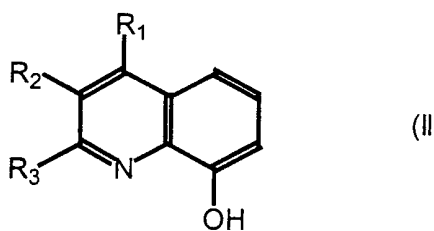
5 dans laquelle :

R₁, R₂ et R₃ sont choisis parmi l'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₆, -CHO, -OH, -OR, -COOH, -CN, -CO₂R, -CONHR, -CONRR', -NH₂, -NHCOR, -CH₂N-COOR, CH₂-N-COOR, morpholino et

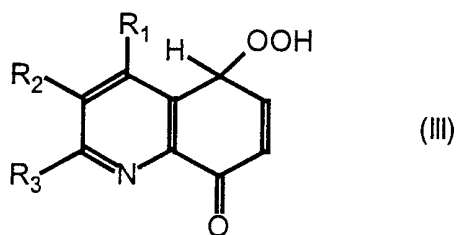


SO₃H, R et R' étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

15 dans lequel on oxyde par l'oxygène sous l'action d'un rayonnement actinique, en solution dans un solvant organique et en présence d'une quantité catalytique d'un sensibilisateur, une 8-hydroxyquinoléine de formule :



dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont la signification donnée ci-dessus, puis l'hydroperoxyde formé, de formule :



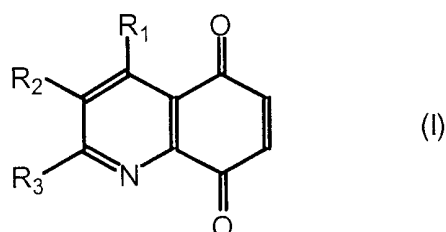
20

est décomposé en composé de formule I.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le sensibilisateur est la tétraphénylporphine.

3. Procédé selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel le solvant est le dichlorométhane.

5 4. Quinoléine-5,8-diones de formule :



dans laquelle :

R_1 , R_2 et R_3 sont choisis parmi l'hydrogène, un atome d'halogène,
 10 un groupe alkyle en C_1 - C_6 , $-CHO$, $-OH$, $-OR$, $-COOH$, $-CN$, $-CO_2R$, $-CONHR$, $-CONRR'$, $-NH_2$, $-NHCOR$, $-CH_2N-COOR$, $CH_2-N-COOR$, morpholino et



15 SO_3H , R et R' étant choisis parmi les groupes alkyle en C_1 - C_6 et Ar étant un groupe aryle en C_6 - C_{14} ,

à l'exception des composés dans lesquels :

$R_1 = H$, $R_2 = H$ et R_3 est choisi parmi H , CH_3 , CN et CHO .

$R_1 = H$ ou CH_3 , $R_2 = F$ et $R_3 = H$

20 $R_1 = Cl$, $R_2 = H$ et $R_3 = H$

$R_1 = OH$, $R_2 = H$ et $R_3 = COOH$, $COOCH_3$ ou CH_3

$R_1 = OH$, $R_2 = COOH$ ou $COOC_2H_5$ et $R_3 = H$

$R_1 = H$, $R_2 = H$ et $R_3 = OCH_3$

$R_1 = OH$, $R_2 = H$ et $R_3 = H$

25 $R_1 = OCH_3$, $R_2 = H$ et $R_3 = H$

$R_1 = CH_3$, $R_2 = H$ et $R_3 = Cl$

$R_1 = CH_3$, $R_2 = H$ et $R_3 = CH_3$

5. Quinoléines-5,8-diones selon la revendication 4 de formule I dans laquelle R3 est choisi parmi les groupes –CONRR' et

