(19) UA (11) 61 069 (13) C2

(51)МПК [7] C 07F 9/60, 9/6558, C 07D 215/14, 405/06

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 98095030, 27.02.1997

(24) Дата начала действия патента: 17.11.2003

(30) Приоритет: 28.02.1996 FR 96 02473

(46) Дата публикации: 15.11.2003

(86) Заявка PCT:
PCT/FR97/00352, 19970227

(72) Изобретатель:
Бонне Алан, FR,
Буше Рафаэль, FR,
Гильмар Даниэль, FR,
Мазюри Алан, FR

(73) Патентовладелец:
ХЕХСТ МАРИОН РУССЕЛЬ, FR

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 1(2H) ХИНОЛИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ВЕЩЕСТВА С АНТИБИОТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям формулы (И), в которой alc_1, alc_2 и alc_3, одинаковые или различные, означают алкильный радикал, содержащий до 8 атомов углерода, n - целое число, которое может изменяться от 0 до 8, R_1 и R_2 означают О-алкильный радикал, содержащий до 8 атомов углерода, или образуют вместе с атомом углерода, с которым они соединены, циклический ацеталь. Соединения согласно изобретению используются для получения веществ, полезных для получения антибиотических продуктов.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 11, 15.11.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 61069 C2

UA 61069 C2

(19) **UA** (11) **61 069** (13) **C2**

(51) Int. Cl.[7] **C 07F 9/60, 9/6558, C 07D 215/14, 405/06**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 98095030, 27.02.1997

(24) Effective date for property rights: 17.11.2003

(30) Priority: 28.02.1996 FR 96 02473

(46) Publication date: 15.11.2003

(86) PCT application:
PCT/FR97/00352, 19970227

(72) Inventor:
Bonnet Alain, FR,
Bushe Raphael, FR,
GUILMARD Daniel, FR,
MAZURIE Alain, FR

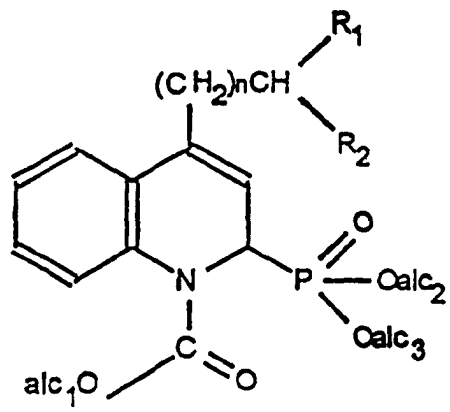
(73) Proprietor:
HOECHST MARION ROUSSEL, FR

(54) 1(2H) QUINOLINECARBONIC ACID DERIVATIVES, A METHOD FOR PREPARATION THEREOF, A METHOD FOR PREPARATION OF SUBSTANCES WITH ANTIBIOTIC PROPERTIES

(57) Abstract:

Compounds of formula (I), wherein each of alc_1, alc_2 and alc_3 which are the same or different, is an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms, n is an integer from 0 to 8, and R_1 and R_2 are an O-alkyl radical containing up to 8 carbon atoms, or form a cyclic acetal together with the carbon atom to which they are attached, are disclosed. The compounds may be used in the preparation of substances suitable for preparing antibiotic substances.

(I)



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 11, 15.11.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 61069 C2

UA 61069 C2

(19) UA (11) 61 069 (13) C2

(51)МПК [7] C 07F 9/60, 9/6558, C 07D 215/14, 405/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
98095030, 27.02.1997

(24) Дата набуття чинності: 17.11.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 28.02.1996 FR 96 02473

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.11.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору PCT:
PCT/FR97/00352, 19970227

(72) Винахідник(и):
Бонне Алан , FR,
Буше Рафаель , FR,
Гільмар Даніель , FR,
Мазюрі Алан , FR

(73) Власник(и):
ХЕХСТ МАРІОН РУССЄЛЬ, FR

(54) ПОХІДНІ 1(2H) ХІНОЛІНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ РЕЧОВИН З АНТИБІОТИЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

(57) Реферат:

Винахід відноситься до сполук формули (I), у якій alc_1, alc_2 і alc_3, однакові або різні, означають алкільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю, n - ціле число, що може змінюватись від 0 до 8, R_1 і R_2 означають О-алкільний радикал, що містить до 8 атомів вуглецю, або утворять разом з атомом вуглецю, з яким вони з'єднані, циклічний ацеталь. З'єднання відповідно до винаходу використовуються для одержання речовин, корисних для одержання антибіотичних продуктів.

UA 61069 C2

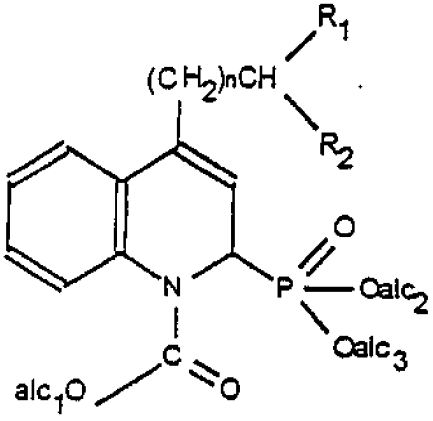
UA 61069 C2

Опис винаходу

Настоящее изобретение относится к новым производным 1(2H) хинолинкарбоновой кислоты, к способу их получения и к их применению в синтезе веществ, обладающих антибиотическими свойствами.

Объектом изобретения являются соединения формулы (I):

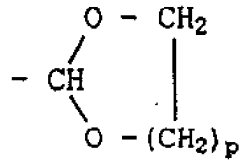
(I)



в которых alc_1, alc_2 и alc_3, одинаковые или разные, представляют собой алкиловый радикал, содержащий до 8 атомов углерода, n является целым числом, изменяющимся от 0 до 8, R_1 и R_2 означают O-алкиловый радикал, содержащий до 8 атомов углерода, или образуют вместе с атомом углерода, с которым они .соединены, циклический ацеталь.

Алкиловым радикалом, предпочтительно, является метил, этил, н-пропил, изопропил, бутил, изобутил или третичный бутил.

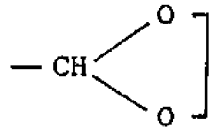
Если R_1 и R_2 образуют вместе с атомом углерода, с которым они соединены, циклический ацеталь, то, предпочтительно, он представляет собой группу:



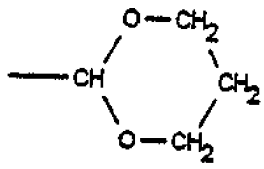
в которой P означает число 1, 2, 3 или 4.

Более конкретно, объектом изобретения являются соединения формулы (I), в которой n равно 2, а также соединения, в которых alc_1, alc_2 и alc_3 означают этиловый радикал.

Среди предпочтительных соединений можно назвать соединения формулы (I), в которой R_1 и R_2 образуют вместе с атомом углерода, с которым они соединены, радикал 1,3-диоксолана:



или радикал 1,3-диоксана:



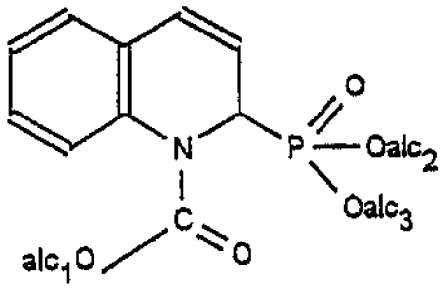
Изобретение касается, в частности, соединения формулы (I), получение которого приводится ниже в экспериментальной части.

Изобретение касается также способа получения соединений формулы (I), заключающегося в том, что соединение формулы (II):

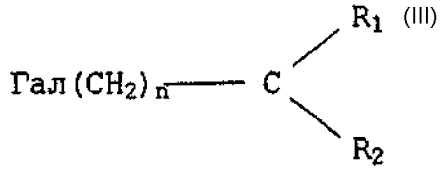
UA 61069 C2

UA 61069 C2

(II)



в которых alc_1, alc_2 и alc_3 имеют значения, указанные выше, подвергают взаимодействию с соединением формулы (III):



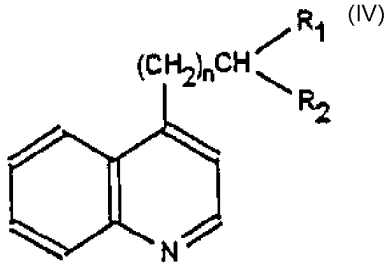
(III)

в которой Гал означает атом галогена, а R_1, R_2 и n имеют значения, указанные выше, для получения соответствующего соединения формулы (I).

Соединения формулы (II), используемые с качестве исходных продуктов в способе, согласно изобретению, могут быть получены методами, описанными в Tetrah. Lett. 23(16), 1709-12 (1982) или в японской патентной заявке 1221-102.

В наиболее предпочтительном варианте реализации способа используют соединение (III), в котором галоген является атомом брома или хлора.

Способ согласно изобретению характеризуется, в частности, тем, что его осуществляют в присутствии сильного основания. Используемым основанием является бутиллитий или алкоголят щелочного или щелочноземельного металла, например, третбутилат или третамилат лития, натрия, калия или гидроксид лития. Предпочтительно используют третбутилат или третамилат натрия или калия. V Изобретение относится также к применению соединения формулы (I), в котором соединение (I) подвергают воздействию сильного основания для получения соединения формулы (IV):



(IV)

в которой n, R_1 и R_2 имеют указанные выше значения.

В частности, применение характеризуется тем, что в качестве сильного основания используют гидроксид натрия или, предпочтительно, этилат натрия.

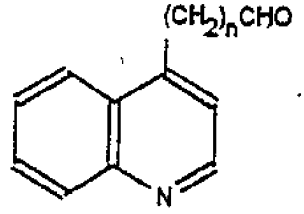
Можно также работать в присутствии иодида щелочного металла, как например, иодида натрия, находящегося в апротонном полярном растворителе при высокой температуре.

Преимущественно, когда R_1 и R_2 образуют вместе с атомом углерода, с которым они соединены, циклический ацеталь, соединение формулы (IV) очищают в форме хлоргидрата, но оно также может находиться в виде гидрата альдегида.

Более конкретно, изобретение касается применения соединений примеров 1 и 2 для получения соединений формулы (IV), описываемого в экспериментальной части.

Соединения формулы (IV) являются известными продуктами; их можно получить с помощью способа, описанного в европейской патентной заявке 676409.

Соединения формулы (IV) могут быть превращены в соответствующие альдегиды,



а затем превращены в соединения, имеющие антибиотические свойства, в соответствии с методом, описанным в патентной заявке, упомянутой выше.

Таким образом, из соединения, описанного в экспериментальной части, можно получить

UA 61069 C2

UA 61069 C2

11,12-дидеокси-3-((2,6-дидеокси-3-С-метил-3-О-метил-альфа-L-рибогексопиранозол)окси)-6-О-метил-3-оксо-12,11-(оксикарбонил(2-(3-(4-хинолинил) пропил)гидразоно}-эритроми-цин, являющийся веществом, обладающим интересными антибиотическими свойствами, которые описываются в европейской патентной заявке, упомянутой выше.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение, не ограничивая его.

Пример 1: Этил-2-(диэтоксифосфинил)-4-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-этил)-1(2Н)-хинолинкарбоксилат.

При температуре -78°С добавляют 75мл 1,6М раствора бутиллития в гексане в раствор, содержащий 33,933г этил-2-(диэтокси-фосфинил-1(2Н)-хинолинкарбоксилата в 500мл тетрагидрофурана. Затем добавляют 18мл 2-(2-бромэтила)-1,3-диоксолана. Затем раствору дают подняться до температуры окружающей среды, и выдерживают реакционную смесь при перемешивании в течение пяти часов. Добавляют 300мл воды, перемешивают и декантируют. Органическую фазу промывают водой и затем высушивают. Фильтруют и удаляют растворитель. Получают 63,45г продукта, который очищают хрома-тографией, элюируя этилацетатом. Получают желаемый продукт. Rf=0,16. Выход 62,7%.

ЯМР $CDCl_3$ ч/млн 0,97(t), CH_3 N-COQEt; 1,18 (t)-1,33 (t) ; CH_3 в P-OEt; I,91(m) (2H), CH-$\underline{CH_2}$-CH_2; 2,60 (m) (2H), =C-$\underline{CH_2}$-CH_2; ~3,7 до 4,4 (~11H), CH_2 в P-OEt и COOEt, O-$\underline{CH_2}$ кеталя; 4,96(t) (1H), O-$\underline{CH}$-CH_2; 5,52 (сішир) (1H),P-$\underline{CH}$-N; 5, 90 (tшир) ,H_3;7, 11 (m) (1H) ,7,20 до 7, 35 (m) (2H).

Пример применения 1; 4-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил-хинолин

Кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 1 час. смесь, содержащую 63,45г соединения, полученного в примере 1, 430мл 2N раствора гидроокиси натрия и 430 мл абсолютного этанола.

Удаляют этанол, экстрагируют изопропиловым эфиром. Органические фазы промывают водой, сушат и фильтруют (выход = 43%) . Растворитель отгоняют и получают 11,263г продукта, который очищают хроматографией на кремнеземе, элюируя смесью этилацетат-циклогексан 70-30. Получают целевой продукт. rf=0,4.

ЯМР $CDCl_3$ ч/млн

2,13 (m), -$\underline{CH_2}$-центральный; 3,22 (m), =C-$\underline{CH_2}$-CH_2-; 3,86 до 4,11 (m), -O-$\underline{CH_2}$-$\underline{CH_2}$-O-; 5,00 (t), O-$\underline{CH}$(кеталь); 7,27 (d, j-4,5) H_3; 8,81(d, j=4,5) H_2; 7,57(dt) и 7,71(dt), H_6 и H_7; 8,10 (m, 2H), H_5 и H_8.

Пример 2; Этил-2-(диэтоксифосфинил)-4-(2-(1,3-диоксан-2-ил)этил)

1(2Н)-хинолинкарбоксилат.

При температуре 20°С±2°С добавляют 3,6г третичного бутилата калия в раствор, содержащий 9г этил-2-(диэтоксифосфинил) 1(2Н)-хинолинкарбоксилата и 45мл диметилформамида. Смесь выдерживают при перемешивании в течение 30 минут. Затем добавляют при температуре -20°С±2°С 9,7г 2-(2-иодэтил)-1,3-диоксана. Добавляют 54мл воды, добавляют полученный раствор в 180мл воды, экстрагируют изопропиловым эфиром, промывают водой, сушат, промывают снова изопропиловым эфиром, концентрируют при пониженном давлении для получения 12г целевого продукта.

Пример применения 2: Хлоргидрат 4-(2-(1,3-диоксан-2-ил)этил хинолина

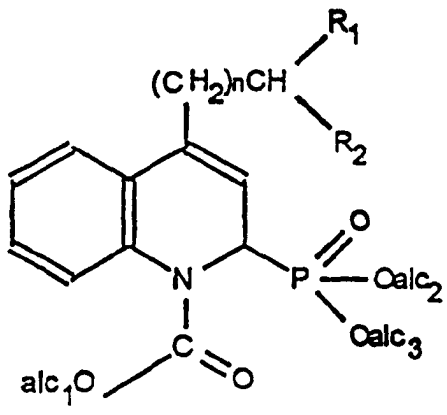
При температуре +20°С±2°С добавляют 7,5г этилата натрия в раствор, содержащий 10г продукта, полученного в примере 1 или 2, и 50мл этанола 100.

Кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждают до 20°С±2°С и выдерживают при перемешивании в течение полутора часов. Отгоняют при пониженном давлении и добавляют затем при 20°С±2°С 50мл воды. Экстрагируют изопропиловым эфиром, промывают водой, сушат на сульфате натрия, центрифугируют и промывают изопропиловым эфиром, концентрируют и получают 3,89г целевого продукта в виде основания. Растворяют при 20°С 3,76г полученного продукта в 19мл этилацетата, добавляют в течение 20 минут 7,6л раствора этилацетата, содержащего 10% соляной кислоты, выдерживают при перемешивании в течение 1 часа, фильтруют, промывают осадок этилацетатом, сушат при 40°С в течение 2 часов и получают 2,56г целевого хлоргидрата.

Формула винаходу

1. Соединения формулы (I):

,(I)



в которой alc_1, alc_2 и alc_3, одинаковые или различные, представляют собой алкильный радикал, содержащий

UA 61069 C2

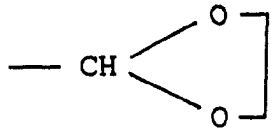
UA 61069 C2

до 8 атомов углерода, n - целое число, которое может изменяться от 0 до 8, R_1 и R_2 означают О-алкильный радикал, содержащий до 8 атомов углерода, или образуют вместе с атомом углерода, с которым они соединены, циклический ацеталь.

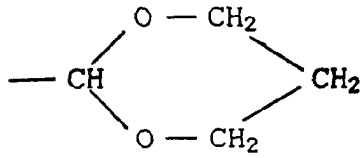
2. Соединения формулы (I) по п. 1, в которых n равно 2.

3. Соединения формулы (I) по любому из пп.1 или 2, в которых alc_1, alc_2 и alc_3 являются этилом.

4. Соединения формулы (I) по любому из пп. 1-3, в которых R_1 и R_2 образуют вместе с атомом углерода, с которым они соединены, радикал 1,3-диоксолана:

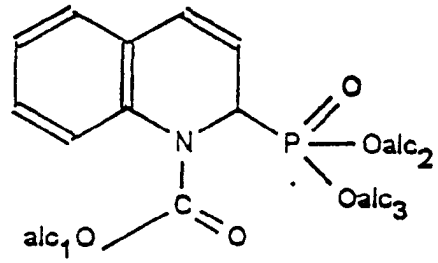


или радикал 1,3-диоксана:

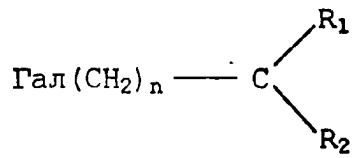


5. Соединения формулы (I) по п. 1, представляющие собой следующие соединения:
этил-2-(диэтоксифосфинил)-4-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)-1(2H)хинолинкарбоксилат,
этил-2-(диэтоксифосфинил)-4-(2-(1,3-диоксан-2-ил)этил)-1(2H)хинолинкарбоксилат.

6. Способ получения соединений формулы (I), определенных в пунктах 1, 2, 3, 4, 5, заключающийся в том, что соединение формулы (II):


,(II)

в которой alc_1, alc_2 и alc_3 имеют значения, указанные выше, подвергают взаимодействию с соединением формулы (III):

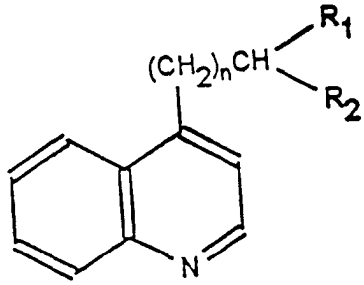

,(III)

в которой Гал означает атом галогена, а R_1, R_2 и n имеют указанные выше значения, для получения соответствующего соединения формулы (I).

7. Способ по п. 6, **отличающийся** тем, что его осуществляют в присутствии сильного основания.

8. Способ по п. 7, **отличающийся** тем, что используемым сильным основанием является третичный бутилат или третичный амилат натрия или калия.

9. Способ получения соединений формулы (IV):

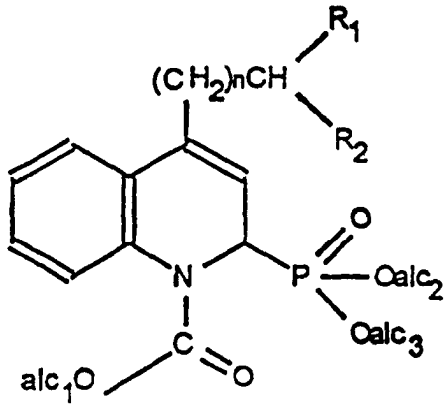

,(IV)

в которой n, R_1, R_2 имеют указанные выше значения,
отличающийся тем, что соединение формулы (I):

UA 61069 C2

UA 61069 C2

,(I)



в которой alc_1, alc_2 и alc_3, одинаковые или различные, представляют собой алкильный радикал, содержащий до 8 атомов углерода, а R_1, R_2 и n имеют указанные выше значения, подвергают воздействию сильного основания.

10. Способ по п. 9, **отличающийся** тем, что сильным основанием является этилат натрия.

11. Способ по любому из пп. 9 или 10, **отличающийся** тем, что используемым соединением формулы (I) является этил-2-(диэтоксифосфинил)-4-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)1(2H)-хинолинкарбоксилат, а получаемым соединением формулы (IV) является 4-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)хинолин.

12. Способ по любому из пп. 9 или 10, **отличающийся** тем, что используемым соединением формулы (I) является этил-2-(диэтоксифосфинил)-4-(2-(1,3-диоксан-2-ил)этил)-1(2H)-хинолинкарбоксилат, а получаемым соединением формулы (IV) является 4-(2-(1,3-диоксан-2-ил)этил)хинолин.

Офіційний бюлетень "Промислоава власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 11, 15.11.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 61069 C2

UA 61069 C2