

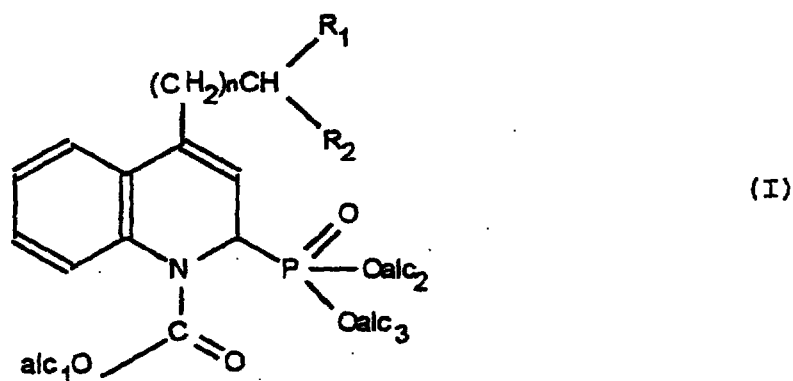
Nouveaux dérivés de l'acide 1(2H) quinoléine carboxylique,
leur procédé de préparation et leur application à la synthèse
de produits doués de propriétés antibiotiques.

5 La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'acide 1(2H) quinoléine carboxylique, leur procédé de préparation et leur application à la synthèse de produits doués de propriétés antibiotiques.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

10

15

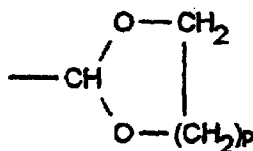


20 dans lesquels alc₁, alc₂ et alc₃ identiques ou différents l'un de l'autre représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, n représente un nombre entier pouvant varier de 0 à 8, R₁ et R₂ représentent un radical O-alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou forment
 25 ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un acétal cyclique.

Le radical alkyle est de préférence un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou t-terbutyle.

30 Lorsque R₁ et R₂ forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un acétal cyclique, il s'agit de préférence d'un groupement :

35

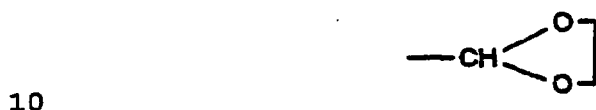


dans lequel p représente le nombre 1, 2, 3 ou 4.

L'invention a tout particulièrement pour objet les

composés de formule (I) dans lesquels n représente le nombre 2, ainsi que ceux dans lesquels alc_1 , alc_2 et alc_3 représentent un radical éthyle.

Parmi les composés préférés de l'invention on peut citer 5 les composés de formule (I) dans lesquels R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical 1,3-dioxolanne :

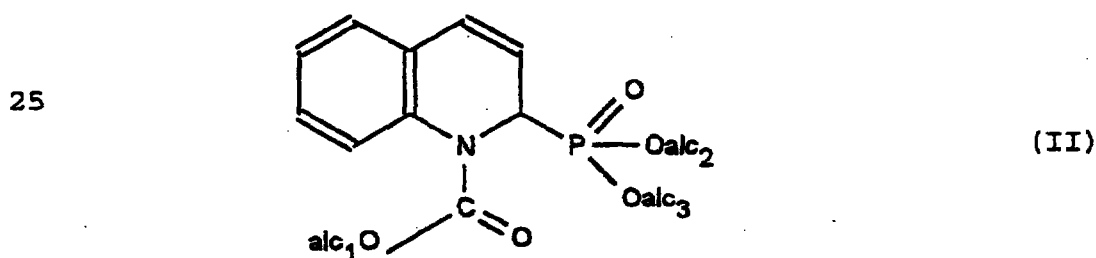


ou 1,3-dioxane



L'invention a tout particulièrement pour objet le composé de formule (I) dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

20 L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



30 dans laquelle alc_1 , alc_2 et alc_3 conservent leur signification précédente à l'action d'un composé de formule (III) :



35 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_1 , R_2 et n conservent leur signification précédente, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

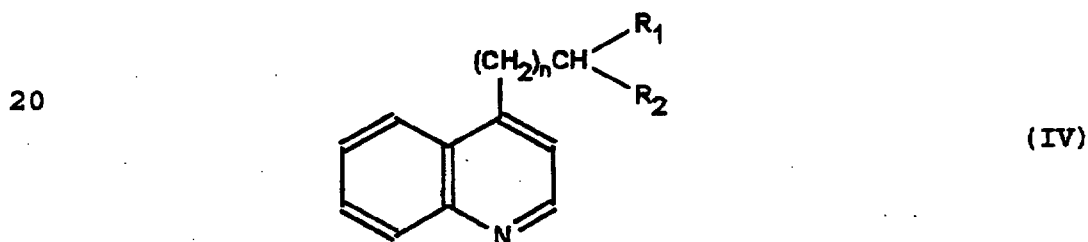
Les composés de formule (II) utilisés comme produits de départ du procédé de l'invention peuvent être préparés selon les procédés décrits dans Tetrah. Lett. 23(16), 1709-12 (1982) ou dans la demande de brevet japonais 1221-102.

5 Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention, Hal est un atome de brome ou de chlore.

L'invention a notamment pour objet un procédé caractérisé en ce que l'on opère en présence d'une base forte.

La base utilisée est le butyllithium, ou un alcoolate
10 alcalin ou alcalinoterreux, par exemple le terbutylate ou le teramylate de lithium, de sodium, ou de potassium ou encore l'hydroxyde de lithium. On utilise de préférence le terbutylate ou le teramylate de sodium ou de potassium.

L'invention a en outre pour objet l'application caracté-
15 risée en ce que l'on soumet un composé de formule (I) à l'action d'une base forte pour obtenir le composé de formule (IV) correspondant :



25 dans laquelle n, R₁ et R₂ conservent leur signification précédente.

L'invention a plus spécialement pour objet l'application caractérisée en ce que la base forte peut être la soude ou de préférence l'éthylate de sodium.

30 On peut également opérer en présence d'un iodure alcalin comme l'iodure de sodium au sein d'un solvant polaire aprotique, à haute température.

De manière avantageuse, et notamment lorsque R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés
35 un acétal cyclique, le produit de formule (IV) est purifié sous forme de chlorhydrate mais il peut également être sous forme de l'hydrate d'aldéhyde.

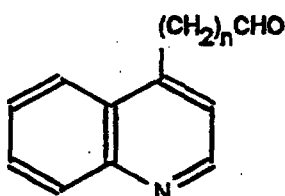
L'invention a plus spécialement pour objet l'application

du composé de l'exemple 1 ou 2, à la préparation des produits de formule (IV) décrite dans la partie expérimentale.

Les composés de formule (IV) sont des produits connus d'une façon générale ; ils peuvent être également préparés selon le procédé décrit dans la demande de brevet européen 676409.

Les produits de formule (IV) peuvent être transformés en aldéhydes correspondants :

10



15 et être ensuite transformés en produits présentant des propriétés antibiotiques selon le procédé décrit dans la demande de brevet précitée.

C'est ainsi qu'à partir du produit de l'application décrite dans la partie expérimentale, on peut préparer la 20 11,12-didéoxy-3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribohexopyranosyl) oxy)-6-O-méthyl-3-oxo-12,11-(oxy-carbonyl(2-(3-(4-quinoléinyl) propyl) hydrazono))-érythro-mycine, qui est un produit présentant d'intéressantes propriétés antibiotiques comme il est indiqué dans la demande de 25 brevet européen précitée.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : 2-(diéthoxyphosphinyl)-4-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl)-1(2H)-quinoléine carboxylate d'éthyle

30 On ajoute à -78°C , 75 ml d'une solution 1,6 M de n-butyllithium dans l'hexane à une solution renfermant 33,933 g de 2-(diéthoxyphosphinyl)-1(2H)-quinoléine carboxylate d'éthyle dans 500 ml de tétrahydrofuranne. On ajoute ensuite 18 ml de 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxolanne. On laisse revenir à 35 la température ambiante, maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 5 heures. On ajoute 300 ml d'eau, agite et laisse décanter. On lave la phase organique à l'eau et la sèche. On filtre et élimine le solvant. On obtient

63,45 g de produit que l'on purifie par chromatographie en éluant à l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi le produit recherché. Rf = 0,16. Rdt 62,7 %.

RMN CDCl₃ ppm

5 0,97 (t), CH₃ de N-COOEt ; 1,18 (t) - 1,33 (t), les CH₃ des P-OEt ; 1,91 (m) (2H), CH-CH₂-CH₂ ; 2,60 (m) (2H), =C-CH₂-CH₂ ; - 3,70 à 4,40 (~ 11H), les CH₂ de P-OEt et de COOEt, les O-CH₂ du céta1 ; 4,96 (t) (1H), O-CH-CH₂ ; 5,52 (dl) (1H), P-CH-N ; 5,90 (t1), H₃ ; 7,11 (m) (1H), 7,20 à 7,35 (m) 10 (2H).

APPLICATION 1 : 4-(2-(1,3-dioxolan-2-yl) éthyl-quinoléine

On chauffe au reflux pendant une heure sous azote un mélange renfermant 63,45 g de produit préparé à l'exemple 1, 430 ml d'une solution de soude 2N et 430 ml d'éthanol absolu.

15 On élimine l'éthanol, extrait à l'éther isopropylique. On lave à l'eau les phases organiques, les sèche et filtre (Rdt = 43 %). On distille le solvant et obtient 11,263 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 70-30. On 20 obtient le produit recherché. rf = 0,4.

RMN CDCl₃ ppm

2,13 (m), -CH₂- central ; 3,22 (m), =C-CH₂-CH₂- ; 3,86 à 4,11 (m), -O-CH₂-CH₂-O- ; 5,00 (t), O-CH (céta1) ; 7,27 (d,j = 4,5) H₃ ; 8,81 (d,j = 4,5) H₂ ; 7,57 (dt) et 7,71 (dt), H₆ et 25 H₇ ; 8,10 (m, 2H), H₅ et H₈.

EXEMPLE 2 : 2-(diéthoxyphosphinyl) 4-(2-(1,3-dioxan-2-yl) éthyl) 1(2H)-quinoléine carboxylate d'éthyle.

On ajoute à 20, ± 2°C, 3,6 g de terbutylate de potassium dans une solution renfermant 9 g de 2-(diéthoxyphosphinyl)

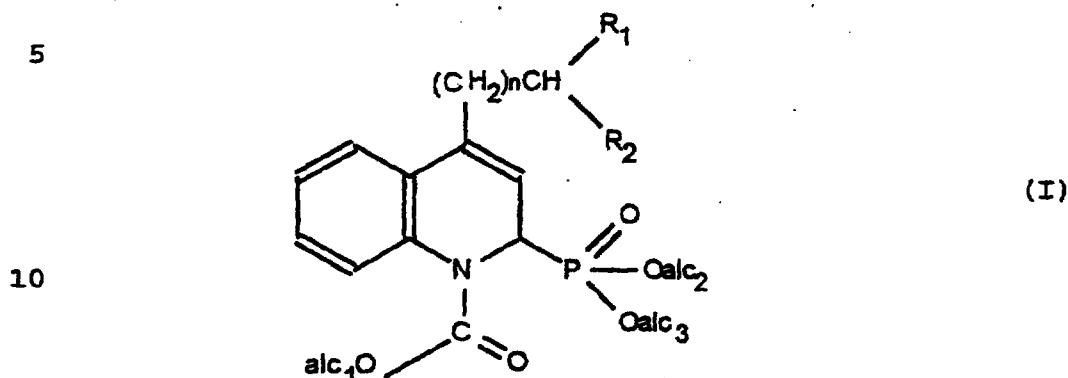
30 1(2H)-quinoléine carboxylate d'éthyle et 45 ml de diméthylformamide. On maintient sous agitation pendant 30 minutes. On introduit ensuite à -20° ± 2°C, 9,7 g de 2-(2-iodoéthyl) 1,3-dioxane. On ajoute 54 ml d'eau, verse la solution obtenue sur 180 ml d'eau, extrait à l'éther isopropylique, lave à l'eau, 35 sèche, lave de nouveau à l'éther isopropylique. On concentre sous pression réduite pour obtenir 12 g de produit recherché.

APPLICATION 2 : Chlorhydrate de 4-(2-(1,3-dioxan-2-yl) éthyl quinoléine.

On introduit à $+20^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 7,5 g d'éthylate de sodium dans une solution renfermant 10 g de produit préparé à l'exemple 1 ou 2 et 50 ml d'éthanol 100. On porte le mélange obtenu au reflux pendant 1 heure. On refroidit à $20^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ et 5 maintient l'agitation pendant 1 heure et 30 minutes. On distille sous pression réduite et ajoute ensuite à $20^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 50 ml d'eau. On extrait à l'éther isopropylique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, essore et lave à l'éther isopropylique. On concentre et obtient 3,89 g du produit recherché 10 sous forme de base. On met en solution à 20°C 3,76 g du produit obtenu dans 19 ml d'acétate d'éthyle, ajoute en 20 minutes 7,6 ml d'une solution d'acétate d'éthyle à 10% d'acide chlorhydrique, maintient sous agitation pendant 1 heure, filtre, lave le précipité à l'acétate d'éthyle, sèche à 40°C 15 pendant 2 heures et recueille 2,56 g du chlorhydrate attendu.

REVENDICATIONS

1) Les composés de formule (I) :



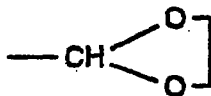
dans lesquels alc_1 , alc_2 et alc_3 identiques ou différents
 15 l'un de l'autre représentent un radical alkyle renfermant
 jusqu'à 8 atomes de carbone, n représente un nombre entier
 pouvant varier de 0 à 8, R_1 et R_2 représentent un radical
 O-alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou forment
 ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un
 20 acétal cyclique.

2) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, dans lesquels n représente le nombre 2.

3) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 ou 2, dans lesquels alc_1 , alc_2 et alc_3 représentent
 25 un radical éthyle.

4) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendication 1 à 3, dans lesquels R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical 1,3-dioxolanne :

30

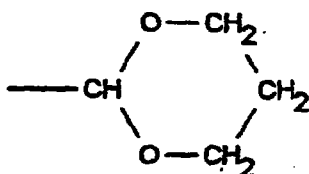


35

ou un radical 1,3-dioxane



5

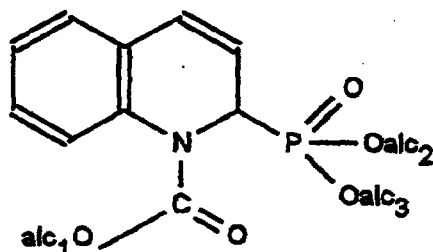


5) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1, dont les noms suivent :

- 10 - 2-(diéthoxyphosphinyl)-4-(2-(1,3-dioxolan-2-yl) éthyl)-1(2H)-quinoléinecarboxylate d'éthyle,
 - 2-(diéthoxyphosphinyl) 4-(2-(1,3-dioxan-2-yl) éthyl) 1(2H)-quinoléine carboxylate d'éthyle.

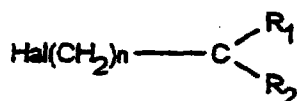
- 6) Procédé de préparation des composés de formule (I) tels
 15 que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

20



(II)

- 25 dans laquelle alc₁, alc₂ et alc₃ conservent leur signification précédente à l'action d'un composé de formule (III) :



(III)

30

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R₁, R₂ et n conservent leur signification précédente, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

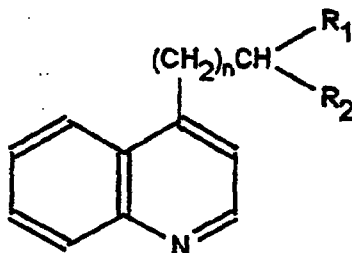
- 7) Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que
 35 l'on opère en présence d'une base forte.

8) Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que la base utilisée est le terbutylate ou le teramylate de sodium ou de potassium.



9) Application des composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'on soumet un composé de formule (I) à l'action d'une base forte pour obtenir le composé de formule (IV) correspondant :

10



(IV)

dans laquelle n , R_1 et R_2 conservent leur signification précédente.

- 10) Application selon la revendication 9, caractérisée en ce que la base forte est l'éthylate de sodium.
- 11) Application selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que le produit de formule (I) utilisé est le 2-(diéthoxyphosphinyl) 4-(2-(1,3-dioxan-2-yl) éthyl) 1(2H)-quinoléine carboxylate d'éthyle selon la revendication 5 et le produit de formule (IV) préparé est la 4-(2-(1,3-dioxolan-2-yl) éthyl)-quinoléine.
- 12) Application selon la revendication 9 ou 10, caractérisée en ce que le produit de formule (I) utilisé est le 2-(diéthoxyphosphinyl) 4-(2-(1,3-dioxan-2-yl) éthyl) 1(2H)-quinoléine carboxylate d'éthyle selon la revendication 5 et le produit de formule (IV) préparé est la 4-(2-(1,3-dioxan-2-yl) éthyl) quinoléine.

30

