

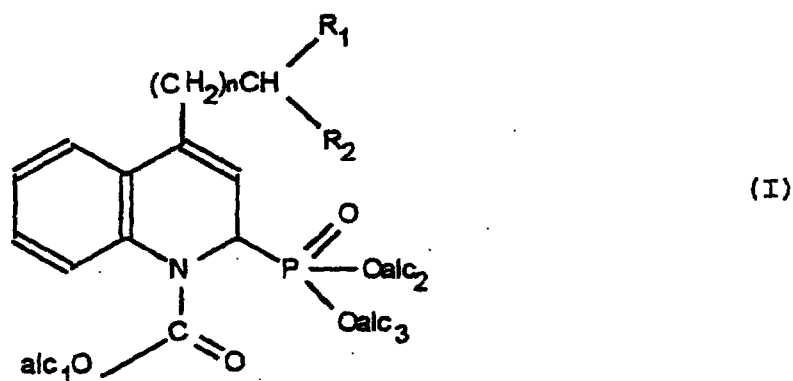
Nouveaux dérivés de l'acide 1(2H) quinoléine carboxylique,
leur procédé de préparation et leur application à la synthèse
de produits doués de propriétés antibiotiques.

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

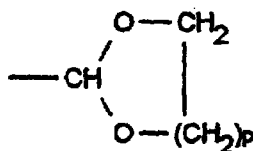


20 dans lesquels alc₁, alc₂ et alc₃ identiques ou différents l'un de l'autre représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, n représente un nombre entier pouvant varier de 0 à 8, R₁ et R₂ représentent un radical O-alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou forment
 25 ensemble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

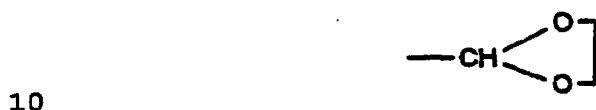


dans lequel p représente le nombre 1, 2, 3 ou 4.

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 :

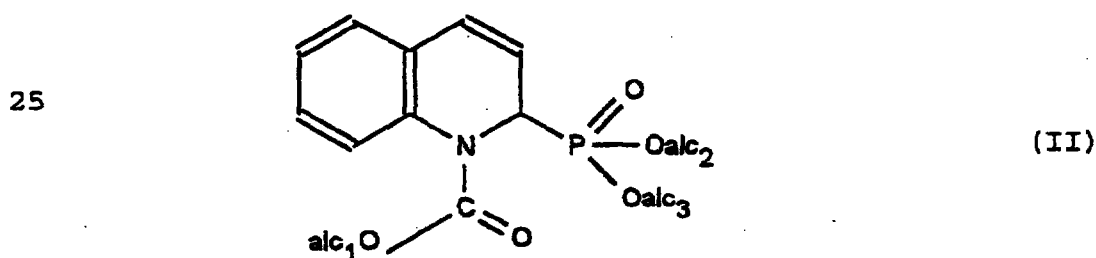


ou 1,3-dioxane



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.

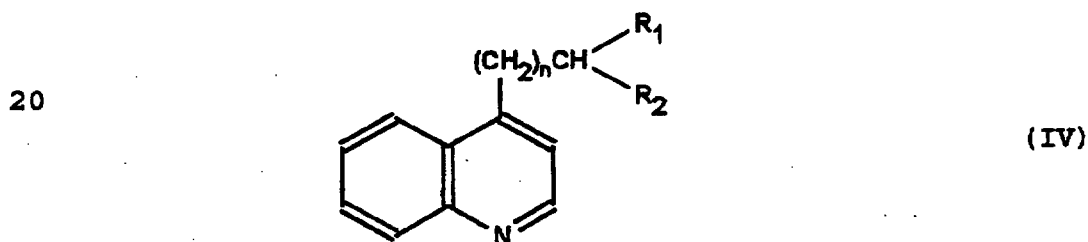
Les composés de formule (II) utilisés comme produits de départ du procédé de l'invention peuvent être préparés selon les procédés décrits dans Tetrah. Lett. 23(16), 1709-12 (1982) ou dans la demande de brevet japonais 1221-102.

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.

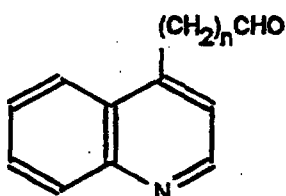
L'invention a plus spécialement pour objet l'application

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 CDCl_3 ppm

5 0,97 (t), CH_3 de N-COOEt ; 1,18 (t) - 1,33 (t), les CH_3 des P-OEt ; 1,91 (m) (2H), $\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2$; 2,60 (m) (2H), $=\text{C}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2$; - 3,70 à 4,40 (~ 11H), les CH_2 de P-OEt et de COOEt, les O- $\underline{\text{CH}_2}$ du cétal ; 4,96 (t) (1H), O- $\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2$; 5,52 (dl) (1H), P- $\underline{\text{CH}}-\text{N}$; 5,90 (t1), H_3 ; 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 CDCl_3 ppm

2,13 (m), $-\underline{\text{CH}_2}-$ central ; 3,22 (m), $=\text{C}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-$; 3,86 à 4,11 (m), $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-$; 5,00 (t), O- $\underline{\text{CH}}$ (cétal) ; 7,27 (d, j = 4,5) H_3 ; 8,81 (d, j = 4,5) H_2 ; 7,57 (dt) et 7,71 (dt), H_6 et 25 H_7 ; 8,10 (m, 2H), H_5 et H_8 .

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

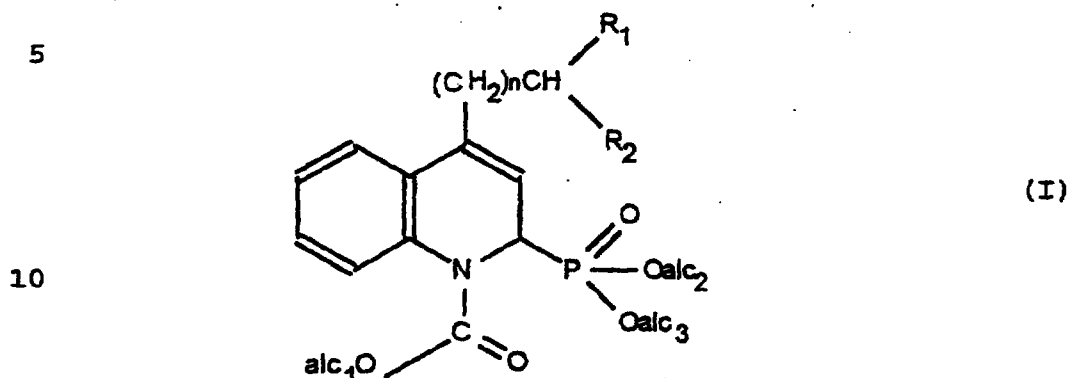
On ajoute à 20, ± 2°C, 3,6 g de terbutylate de potassium dans une solution renfermant 9 g de 2-(diéthoxyphosphinyl) 30 1(2H)-quinoléine carboxylate d'éthyle et 45 ml de diméthylformamide. On maintient sous agitation pendant 30 minutes. On introduit ensuite à -20° ± 2°C, 9,7 g de 2-(2-iodoéthyl) 1,3-dioxane. 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) :



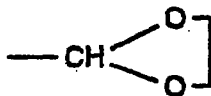
dans lesquels alc_1 , alc_2 et alc_3 identiques ou différents
 15 l'un de l'autre représentent un radical alkyle renfermant
 jusqu'à 8 atomes de carbone, n représente un nombre entier
 pouvant varier de 0 à 8, R_1 et R_2 représentent un radical
 O-alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou forment
 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

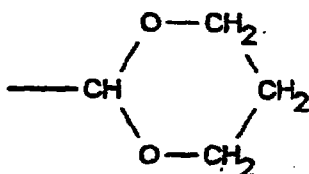


35

ou un radical 1,3-dioxane



5

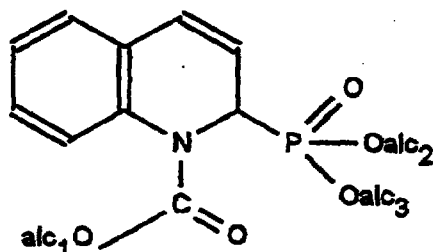


5) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1, dont les noms suivent :

- 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.

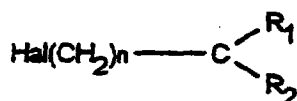
- 6) Procédé de préparation des composés de formule (I) tels
 15 que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

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.

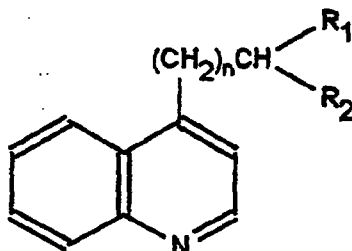
- 7) Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que
 35 l'on opère en présence d'une base forte.

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.

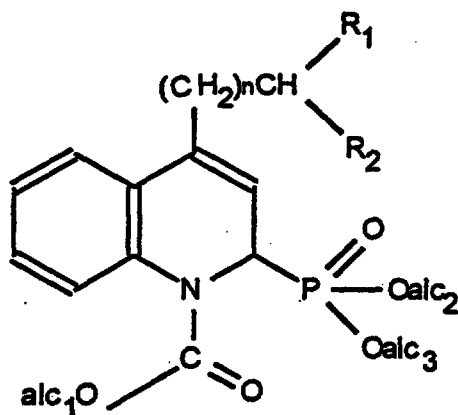
30



New derivatives of 1(2H) quinoline carboxylic acid, their preparation process and their use for the synthesis of products endowed with antibiotic properties.

5 The present invention relates to new derivatives of 1(2H) quinoline carboxylic acid, their preparation process and their use for the synthesis of products endowed with antibiotic properties.

A subject of the invention is the compounds of formula
10 (I):



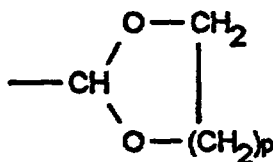
(I)

20

in which alk_1 , alk_2 and alk_3 identical to or different from each other represent an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms, n represents an integer which can vary from 0 to 8, R_1 and R_2 represent an O-alkyl radical containing up to
25 8 carbon atoms, or form together with the carbon atom to which they are linked a cyclic acetal.

The alkyl radical is preferably a methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl or t-butyl radical.

When R_1 and R_2 form with the carbon atom to which they
30 are linked a cyclic acetal, it is preferably a:



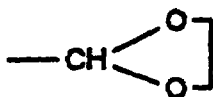
35

group in which p represents the number 1, 2, 3 or 4.

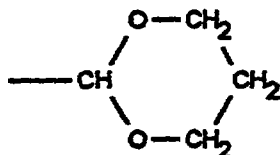
A quite particular subject of the invention is the compounds of formula (I) in which n represents the number 2,

as well as those in which alk_1 , alk_2 and alk_3 represent an ethyl radical.

Among the preferred compounds of the invention there can be mentioned the compounds of formula (I) in which R_1 and R_2 form together with the carbon atom to which they are linked a 1,3-dioxolane:



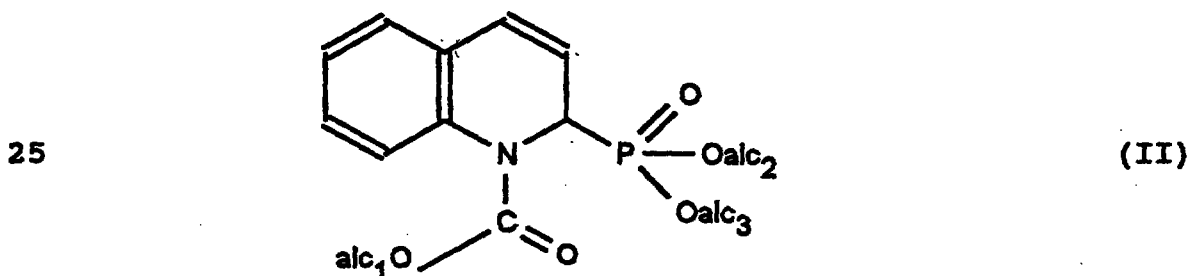
10 or 1,3-dioxane radical



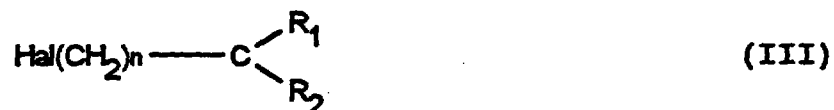
15

A quite particular subject of the invention is the compound of formula (I) the preparation of which is given hereafter in the experimental part.

A subject of the invention is also a preparation process for compounds of formula (I), characterized in that a compound of formula (II):



in which alk_1 , alk_2 and alk_3 retain their previous meaning is subjected to the action of a compound of formula (III):



35 in which Hal represents a halogen atom and R_1 , R_2 and n retain their previous meaning, in order to obtain the corresponding compound of formula (I).

The compounds of formula (II) used as starting products

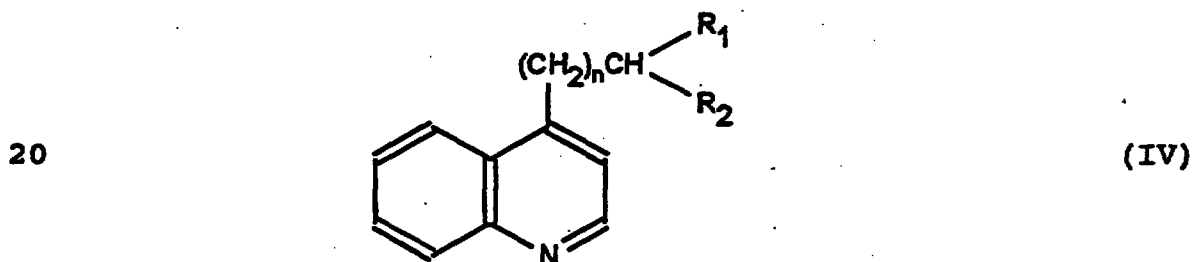
for the process of the invention can be prepared according to the processes described in Tetrah. Lett. 23(16), 1709-12 (1982) or in the Japanese Patent Application 1221-102.

In a preferred implementation of the process of the invention, Hal is a bromine or chlorine atom.

A particular subject of the invention is a process characterized in that the operation is carried out in the presence of a strong base.

The base used is butyllithium, or an alkaline or alkali earth alcoholate, for example lithium, sodium, or potassium *tert*-butylate or *tert*-amylate or also lithium hydroxide. Sodium or potassium *tert*-butylate or *tert*-amylate is preferably used.

Furthermore a subject of the invention is the use characterized in that a compound of formula (I) is subjected to the action of a strong base in order to obtain the corresponding compound of formula (IV):



in which n , R_1 and R_2 retain their previous meaning.

25 A more particular subject of the invention is the use characterized in that the strong base can be soda or preferably sodium ethylate.

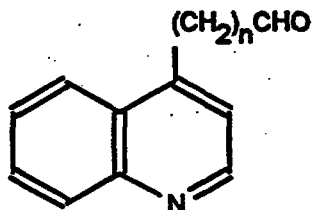
The operation can also be carried out in the presence of an alkaline iodide such as sodium iodide in an aprotic polar solvent at high temperature.

30 Advantageously, and in particular when R_1 and R_2 form together with the carbon atom to which they are linked a cyclic acetal, the product of formula (IV) is purified in the form of the hydrochloride but it can also be in the form of the aldehyde hydrate.

A more particular subject of the invention is the use of the compound of Example 1 or 2, for the preparation of the products of formula (IV) described in the experimental part.

The compounds of formula (IV) are products known in a general fashion; they can also be prepared according to the process described in European Patent Application 676409.

The products of formula (IV) can be converted into the 5 corresponding aldehydes:



10

and then be converted into products having antibiotic properties according to the process described in the aforementioned Patent Application.

15 In this way, starting from the product of the application described in the experimental part, 11,12-dideoxy-3-de((2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy)-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxycarbonyl(2-(3-(4-quinolinyl) propyl) hydrazono))-
20 erythromycin can be prepared, which is a product having useful antibiotic properties as indicated in the aforementioned European Patent Application.

The following examples illustrate the invention without however limiting it.

25 **EXAMPLE 1: Ethyl 2-(diethoxyphosphinyl)-4-(2-(1,3-dioxolan-2-yl) ethyl)-1(2H)-quinoline carboxylate**

75 ml of a 1.6 M solution of n-butyllithium in hexane is added at -78°C, to a solution containing 33.933 g of ethyl 2-(diethoxyphosphinyl-1(2H)-quinoline carboxylate in 500 ml of
30 tetrahydrofuran. Next 18 ml of 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane is added. The reaction medium is allowed to return to ambient temperature, then maintained under agitation for 5 hours. 300 ml of water is added, followed by agitation and decanting. The organic phase is washed with water and dried followed by
35 filtration and elimination of the solvent. 63.45 g of product is obtained which is purified by chromatography eluting with ethyl acetate. In this way the sought product is obtained.

R_f = 0.16. Yield 62.7 %.

NMR CDCl₃ ppm

0.97 (t), CH₃ of N-COOEt; 1.18 (t) - 1.33 (t), the CH₃'s of P-OEt; 1.91 (m) (2H), CH-CH₂-CH₂; 2.60 (m) (2H), =C-CH₂-CH₂; ~
 5 3.70 to 4.40 (~ 11H), the CH₂'s of P-OEt and COOEt, the Q-CH₂'s of the ketal; 4.96 (t) (1H), O-CH-CH₂; 5.52 (wd) (1H), P-CH-N; 5.90 (wt), H₃; 7.11 (m) (1H), 7.20 to 7.35 (m) (2H).

APPLICATION 1: 4-(2-(1,3-dioxolan-2-yl) ethyl-quinoline

10 A mixture containing 63.45 g of the product prepared in Example 1, 430 ml of a solution of 2N soda and 430 ml of absolute ethanol is heated under reflux for one hour under nitrogen.

The ethanol is eliminated and extraction is carried out
 15 with isopropyl ether. The organic phases are washed with water, dried and filtered. (Yield = 43 %). The solvent is distilled off and 11.263 g of product is obtained which is purified by chromatography on silica eluting with a 70-30 ethyl acetate-cyclohexane mixture. The sought product is
 20 obtained. R_f = 0.4.

NMR CDCl₃ ppm

2.13 (m), central -CH₂-; 3.22 (m), =C-CH₂-CH₂-; 3.86 to 4.11 (m), -O-CH₂-CH₂-O-; 5.00 (t), O-CH (ketal); 7.27 (d, j = 4.5) H₃; 8.81 (d, j = 4.5) H₂; 7.57 (dt) and 7.71 (dt), H₆ and H₇;
 25 8.10 (m, 2H), H₅ and H₈.

EXAMPLE 2: Ethyl 2-(diethoxyphosphinyl) 4-(2-(1,3-dioxan-2-yl) ethyl) 1(2H)-quinoline carboxylate

3.6 g of potassium terbutylate is added at 20 ± 2°C, to a solution containing 9 g of ethyl 2-(diethoxyphosphinyl)
 30 1(2H)-quinoline carboxylate and 45 ml of dimethylformamide. The reaction medium is maintained under agitation for 30 minutes. 9.7 g of 2-(2-iodoethyl) 1,3-dioxane is then introduced at -20° ± 2°C. 54 ml of water is added, the solution obtained is poured into 180 ml of water, extraction
 35 is carried out with isopropyl ether followed by washing with

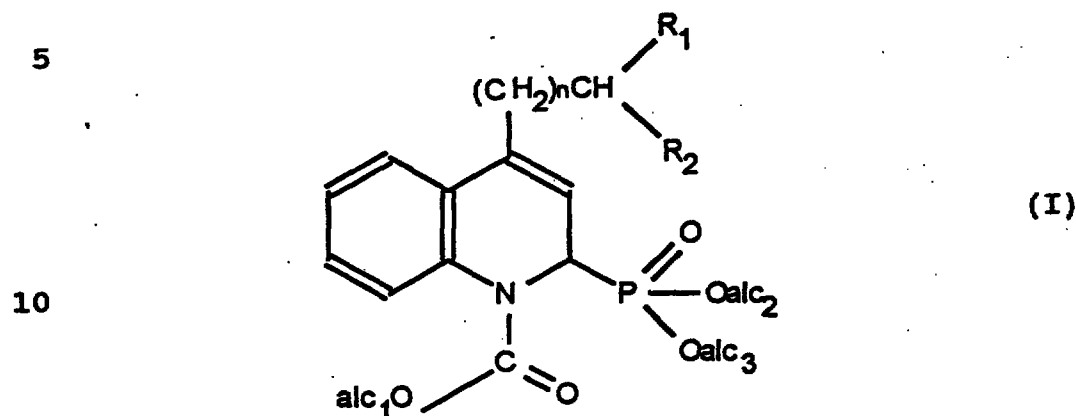
water, drying and washing again with isopropyl ether. The extracts are concentrated under reduced pressure in order to obtain 12 g of sought product.

APPLICATION 2: 4-(2-(1,3-dioxan-2-yl) ethyl quinoline
5 hydrochloride.

7.5 g of sodium ethylate is introduced at $+20^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$, into a solution containing 10 g of the product prepared in Example 1 or 2 and 50 ml of ethanol 100. The mixture obtained is taken to reflux for 1 hour followed by cooling down to $20^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ then agitation is maintained for 1 hour and 30 minutes. Distillation under reduced pressure is carried out and then 50 ml of water is added at $20^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Extraction is carried out with isopropyl ether followed by washing with water, drying over sodium sulphate, separation and washing with
15 isopropyl ether. Concentration is carried out and 3.89 g of sought product is obtained in the form of a base. 3.76 g of the product obtained is put into solution at 20°C in 19 ml of ethyl acetate, 7.6 ml of a solution of ethyl acetate with 10% hydrochloric acid is added over 20 minutes, the reaction
20 medium is maintained under agitation for 1 hour, filtered, the precipitate is washed with ethyl acetate, dried at 40°C for 2 hours and 2.56 g of the expected hydrochloride is obtained.

CLAIMS

1) The compounds of formula (I):

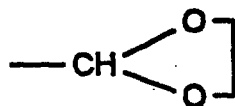


in which alk_1 , alk_2 and alk_3 identical to or different from each other represent an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms, n represents an integer which can vary from 0 to 8, R_1 and R_2 represent an O-alkyl radical containing up to 8 carbon atoms, or form together with the carbon atom to which they are linked a cyclic acetal.

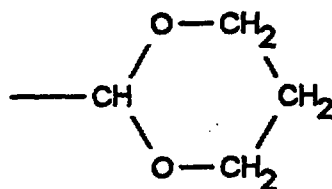
2) The compounds of formula (I) as defined in claim 1, in which n represents the number 2.

3) The compounds of formula (I) as defined in claim 1 or 2, in which alk_1 , alk_2 and alk_3 represent an ethyl radical.

4) The compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 3, in which R_1 and R_2 form together with the carbon atom to which they are linked a 1,3-dioxolane radical:



or a 1,3-dioxane radical



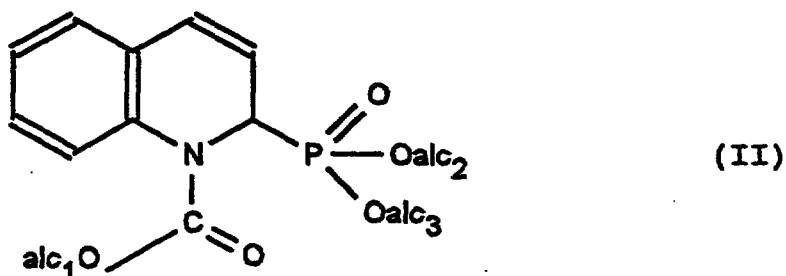
5) The compounds of formula (I) defined in claim 1, the names of which follow:

- ethyl 2-(diethoxyphosphinyl)-4-(2-(1,3-dioxolan-2-yl) ethyl)-1(2H)-quinolinecarboxylate,

5 - ethyl 2-(diethoxyphosphinyl) 4-(2-(1,3-dioxan-2-yl) ethyl) 1(2H)-quinoline carboxylate.

6) Preparation process for the compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 5, characterized in that a compound of formula (II):

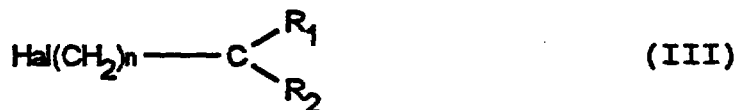
10



15

in which alk_1 , alk_2 and alk_3 retain their previous meaning is subjected to the action of a compound of formula (III):

20



in which Hal represents a halogen atom and R_1 , R_2 and n retain their previous meaning, in order to obtain the

25 corresponding compound of formula (I).

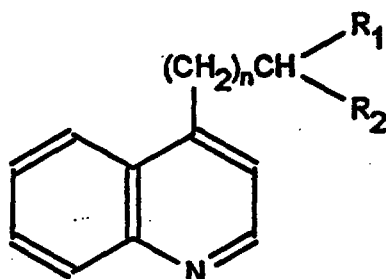
7) Process according to claim 6, characterized in that the operation is carried out in the presence of a strong base.

8) Process according to claim 7, characterized in that the base used is sodium or potassium *tert*-butylate or *tert*-amylate.

30 9) Use of the compounds of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 5, characterized in that a compound of formula (I) is subjected to the action of a strong base in order to obtain the corresponding compound of formula (IV):



5



(IV)

in which n , R_1 and R_2 retain their previous meaning.

10 10) Use according to claim 9, characterized in that the strong base is sodium ethylate.

11) Use according to claim 9 or 10, characterized in that the product of formula (I) used is ethyl 2-(diethoxy phosphinyl) 4-(2-(1,3-dioxan-2-yl) ethyl) 1(2H)-quinoline carboxylate
 15 according to claim 5 and the product of formula (IV) prepared is 4-(2-(1,3-dioxolan-2-yl) ethyl)-quinoline.

12) Use according to claim 9 or 10, characterized in that the product of formula (I) used is ethyl 2-(diethoxy phosphinyl) 4-(2-(1,3-dioxan-2-yl) ethyl) 1(2H)-quinoline carboxylate
 20 according to claim 5 and the product of formula (IV) prepared is 4-(2-(1,3-dioxan-2-yl) ethyl) quinoline.



PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international9805152-7
17063
1000

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07F 9/60, 9/6558, C07D 215/14, 405/06	A1	(11) Numéro de publication internationale: ☒ WO 97/31926 (43) Date de publication internationale: 4 septembre 1997 (04.09.97)
---	----	--

(21) Numéro de la demande internationale: ☒ PCT/FR97/00352(22) Date de dépôt international: ☒ 27 février 1997 (27.02.97)(30) Données relatives à la priorité:
☒ 96/02473 ☒ 28 février 1996 (28.02.96) ☒ FR(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL
UCLAF (FR/FR); 102, route de Noisy, F-93230 Romainville
(FR). *see PCT/18/306*

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BONNET, Alain
(FR/FR); D56, la Buissonnière, 3, rue Ferdinand-Buisson,
F-77100 Meaux (FR). BOUCHET, Raphaël (FR/FR);
7, rue des Berges, F-93500 Pantin (FR). GUILLMARD,
Daniel (FR/FR); 20, avenue Gustave-Charpentier, F-77680
Roissy-en-Brie (FR). MAZURIE, Alain (FR/FR); 19, rue
Robert-Schuman, F-93410 Vaujours (FR). ☒ *see Pfg.*(74) Mandataire: TONNELIER, Marie-José; Roussel Uclaf, 111,
route de Noisy, F-93235 Romainville Cédex (FR).(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ,
EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV,
MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR,
TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS,
MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Publiée

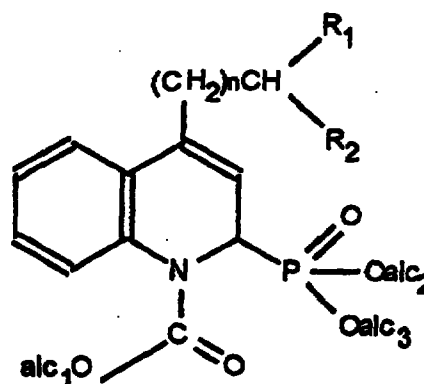
Avec rapport de recherche internationale.
Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si de telles modifications sont
reques.(54) Title: NOVEL 1(2H) QUINOLINE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME, AND USE
THEREOF FOR SYNTHESISING SUBSTANCES HAVING ANTIBIOTIC PROPERTIES ☒(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE L'ACIDE 1(2H) QUINOLEINE CARBOXYLIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET
LEUR APPLICATION A LA SYNTHESE DE PRODUITS DOUES DE PROPRIETES ANTIBIOTIQUES

(57) Abstract

Compounds of formula (I), wherein each of alc₁, alc₂ and alc₃ 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 R₁ and R₂ 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.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet les composés de formule (I) 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 ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un acétal cyclique. Les composés de l'invention trouvent leur application dans la préparation de produits utiles pour préparer des produits antibiotiques.



(I)