



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2006 049 520 A1** 2008.04.24

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2006 049 520.9**

(22) Anmeldetag: **20.10.2006**

(43) Offenlegungstag: **24.04.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 471/04** (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

(71) Anmelder:

Bayer HealthCare AG, 51373 Leverkusen, DE

(72) Erfinder:

**Adam, Thomas, Dr., 42105 Wuppertal, DE;
Wischnat, Ralf, Dr., 51061 Köln, DE; Weidemann,
Klaus, 42279 Wuppertal, DE**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

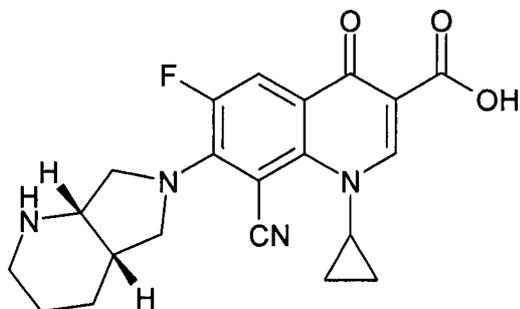
(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung von Pradofloxacin**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Pradofloxacin, bei dem der Substituent in 7-Position durch nukleophile Substitution in einem N-Methylpyrrolidon-Ethanol-Lösungsmittelgemisch eingeführt wird.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Pradofloxacin, bei dem der Substituent in 7-Position durch nukleophile Substitution in einem N-Methylpyrrolidon-Ethanol-Lösungsmittelgemisch eingeführt wird.

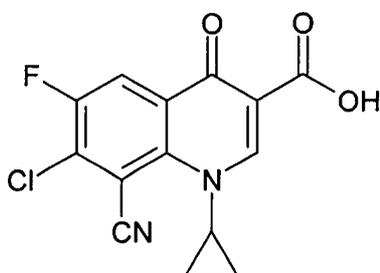
[0002] Das Chinolon-Antibiotikum Pradofloxacin der Formel (I)



(I)

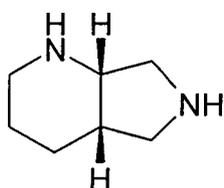
und seine Herstellung sind bereits in WO 97/31001 beschrieben. Bestimmte Vorstufen, Zwischenprodukte und frühe Verfahrensschritte werden in WO98/47862 und WO99/06360 offenbart.

[0003] Schlüsselschritt der Herstellung ist die Umsetzung der entsprechenden 7-Halogen-Cyanofluorchinolonsäure, insbesondere der 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der Formel (II)



(II)

mit (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan der Formel (III) (auch als S,S-Pyrroloperidin bezeichnet)



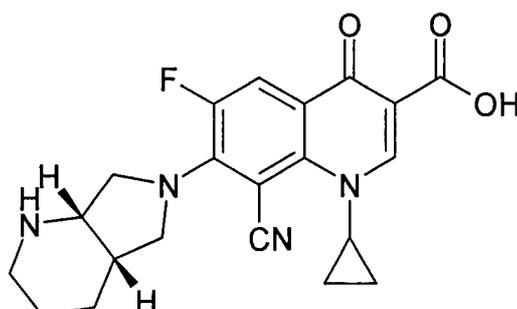
(III)

in einer nukleophilen Substitutionsreaktion. Bekannt ist, dass solche nukleophilen Substitutionen vorzugsweise in polar aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt werden. So schlägt WO 97/31001 in allgemeiner Form unter anderem Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Sulfolan und Acetonitril für entsprechende Umsetzungen vor; Alkohole wie z. B.

Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol und andere werden dort ebenfalls als Lösungsmittel für diese Zwecke vorgeschlagen.

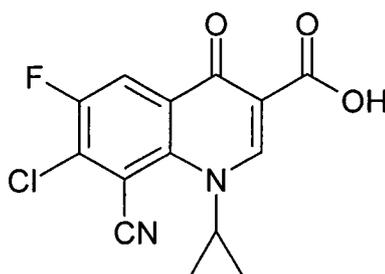
[0004] Überraschenderweise wurde festgestellt, dass als Lösungsmittel für diese Reaktion ein Gemisch von N-Methylpyrrolidon mit Ethanol besonders geeignet ist.

[0005] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pradofloxacin der Formel (I)



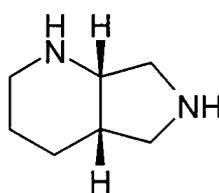
(I)

durch Umsetzung, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, der 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure der Formel (II)



(II)

mit (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan der Formel (III)



(III)

in einem Lösungsmittelgemisch aus N-Methylpyrrolidon und Ethanol.

[0006] Üblicherweise enthält das Lösungsmittelgemisch mindestens 20 Gew.-% Ethanol. Bevorzugt wird ein Gemisch mit mindestens 50 Gew.-% Ethanol eingesetzt. Bevorzugt enthält das Gemisch nicht mehr als 95 Gew.-% Ethanol. Besonders bevorzugt sind Gemische mit 70 bis 90 Gew.-% Ethanol.

[0007] Für das Verhältnis von (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan zu 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure

wird in WO 97/31001 ein weiter Bereich angegeben, der von äquimolaren Mengen bis zu einem großen Überschuss an (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan reicht. Bei der Entwicklung einer in technischem Maßstab durchführbaren Synthese wird der Fachmann routinemäßig einen Überschuss an (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan wählen: (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan hat zwei basische Ringstickstoffatome, die beide nukleophil mit der 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure reagieren können. Bei einer zu geringen Menge an (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan würde der Fachmann also die Bildung unerwünschter Nebenprodukte durch Verknüpfung des zweiten Ringstickstoffs des (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonans mit einem weiteren Molekül 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erwarten.

[0008] Unerwarteterweise hat es sich als günstig erwiesen, das (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan im Verhältnis zur 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure nur in einem geringen molaren Überschuss einzusetzen, und zwar üblicherweise die 1,01- bis 1,30-fache, bevorzugt die 1,05- bis 1,25-fache molare Menge bezogen auf die Menge an 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure.

[0009] Die Umsetzung von (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan mit 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure erfolgt in Gegenwart einer Base, welche die entstehende Säure bindet. Als solche kann z. B. ein Überschuss an (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan dienen, was aus den oben genannten Gründen weniger bevorzugt ist. Eingesetzt werden können generell anorganische und organische Basen. Hierzu gehören beispielsweise die Alkalihydroxide, Alkalicarbonate, organische Amine und Amidine. Bevorzugt sind organische Basen, insbesondere tertiäre Amine. Als besonders geeignet seien im Einzelnen genannt: 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Triethylamin, Tributylamin und insbesondere Diisopropylethylamin.

[0010] Die Reaktion kann in einem breiten Temperaturbereich von 0 bis 200°C, bevorzugt 20 bis 180°C durchgeführt werden. Die Umsetzung erfolgt üblicherweise bei Normaldruck, eine Durchführung bei erhöhtem Druck z. B. bei 1 bis 100 bar, bevorzugt 1 bis 10 bar ist jedoch denkbar.

[0011] Unter den erfindungsgemäßen Bedingungen lässt sich die Reaktion reproduzierbar mit guter Ausbeute durchführen, das Pradofloxacin wird in sehr guter Reinheit erhalten, der Aufwand für die Reinigung des Endproduktes kann deutlich reduziert werden, in der Regel sind weitere Reinigungsschritte nicht mehr erforderlich. Insbesondere bei der Herstellung im

technischen Maßstab sind diese Vorteile von großer Bedeutung.

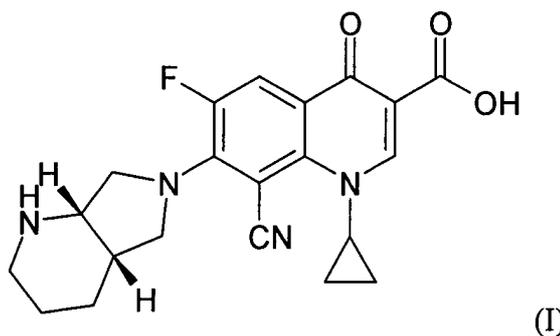
[0012] Pradofloxacin ist ein hoch wirksames neues Chinolonantibiotikum, seine antibakterielle Wirkung sowie Indikationen, Anwendungsformen und geeignete Zubereitungen sind im Stand der Technik bereits beschrieben, siehe z. B. WO 97/31001, WO 03/007995, WO 03/101422, WO 04/082658, WO 05/018641, WO 05/044271 und WO 06/061156.

Beispiel

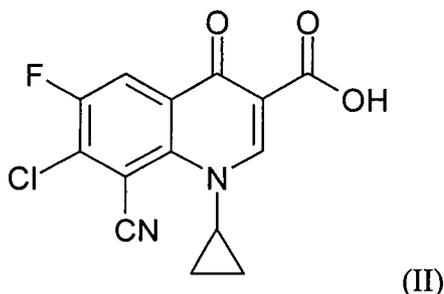
[0013] 100 g 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure werden in einer Mischung aus Ethanol und N-Methylpyrrolidon (80/20 w/w) unter Zusatz eines Überschusses an Diisopropylethylamin bei erhöhter Temperatur (>70 °C) mit 48 g (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan umgesetzt. Es wird nach Abkühlen eine Ausbeute von 90 % d.Th. erhalten.

Patentansprüche

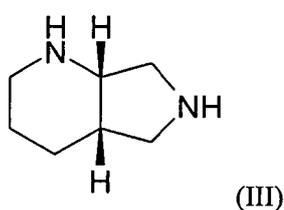
1. Verfahren zur Herstellung von Pradofloxacin der Formel (I)



durch Umsetzung, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, der Verbindung der Formel (II)



mit (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan der Formel (III)



in einem Lösungsmittelgemisch aus N-Methylpyrrolidon und Ethanol

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei das Lösungsmittelgemisch mindestens 50 Gew.-% Ethanol enthält.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei das (1S,6S)-2,8-Diazabicyclo-[4.3.0]nonan der Formel (III) in einem molaren Verhältnis zur 7-Chlor-8-cyan-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinecarbonsäure der Formel (II) von 1 : 1,01 bis 1 : 1,30 eingesetzt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen