

公告本

修正
 本75年4月17日

 發明專利說明書

中文說明書替換本(95年4月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：089120236

※ 申請日期：89.09.29

※IPC 分類：C07D 471/64, C07B 43/04

一、發明名稱：(中文/英文)

製備喹啉羧酸衍生物之方法

PROCESS FOR PRODUCTION OF QUINOLINE CARBOXYLIC ACID
DERIVATIVES

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 美屬波多黎各商史密斯克林貝克曼藥劑公司

SB PHARMCO PUERTO RICO INC

2. 韓商LG化學有限公司

LG CHEMICAL LIMITED

代表人：(中文/英文)

1. 皮·傑·吉汀斯

PETER GIDDINGS

2. 宋傑康

JAE KAP SUNG

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 波多黎各哈多瑞市龐斯李昂大道105號第一堪卓勒廣場

105 PONCE DE LEON AVENUE, ONE COMPTROLLER PLAZA,
HATO REY, PUTRTO RICO 00917

2. 韓國漢城楊多普區桃都洞20號

20 YOIDO-DONG, YONGDUNGPO-KU, SEOUL, KOREA

國 籍：(中文/英文)

1. 波多黎各 PUERTO RICO

2. 南韓 KR

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 約翰 大衛 海爾

JOHN DAVID HAYLER

2. 邱宏

HOON CHOI

3. 周桑悟

SUNGWOOK CHO

住居所地址：(中文/英文)

1. 英國肯特郡湯布里吉市尼爾雷區老袍德米爾路

2. 韓國大中市優宋區蒙古洞

3. 韓國大中市優宋區蒙古洞

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 GB

2. 南韓 KR

3. 南韓 KR

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☐ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☒ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；1999年09月03日；9920917.3

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

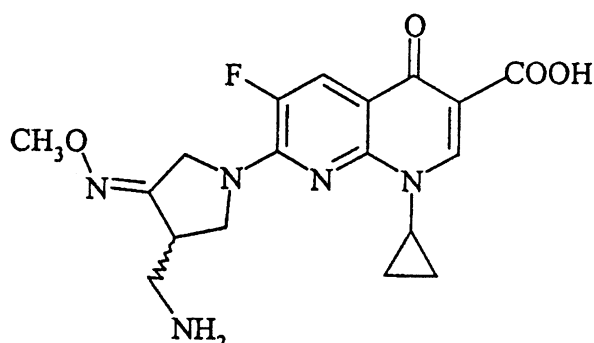
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

本發明係關於一種製備醫藥上活性化合物(例如，具抗菌活性之喹啉羧酸衍生物)之新穎方法。

歐洲專利 EP 688772 揭示具有抗菌活性之新穎喹啉羧酸衍生物，其包括下式無水(R,S)-7-(3-胺基甲基-4-甲氧基亞胺基吡咯啉-1-基)-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-喹啉-3-羧酸：

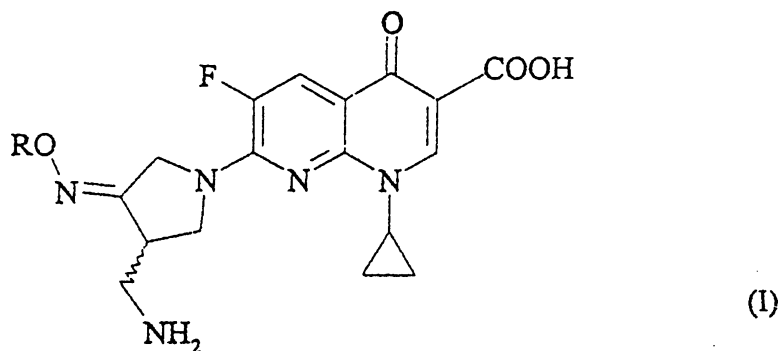


WO 98/42705 揭示(R,S)-7-(3-胺基甲基-4-同-甲氧基亞胺基吡咯啉-1-基)-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-喹啉-3-羧酸甲磺酸鹽及其水合物(其包括該倍半水合物)。

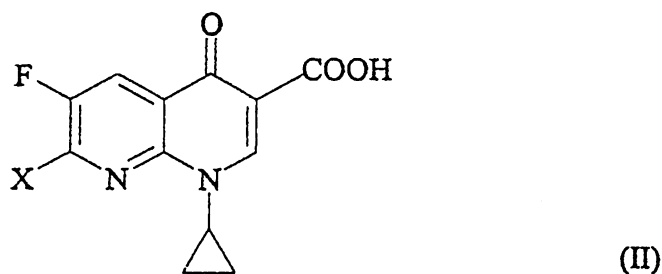
EP 688772 揭示一種製備(R,S)-7-(3-胺基甲基-4-同-甲氧基亞胺基-吡咯啉-1-基)-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-喹啉-3-羧酸之方法，其包括在1,8-重氮雙環[5.4.0]十一-7-烯存在下，使用無水乙腈作為溶劑使7-氯-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-喹啉-3-羧酸與4-胺基甲基-3-甲氧基亞胺基吡咯啉三氟醋酸鹽反應。PCT/KR99/00099(在本申請案之優先期後公告)揭示使用4-胺基甲基-3-甲氧基亞胺基吡咯啉二鹽酸酸之相同方法。

本發明係關於一種製備具抗菌活性之喹啉羧酸衍生物之改定方法。

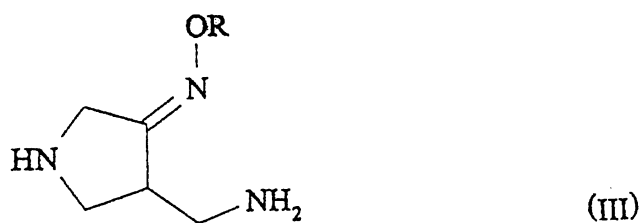
因此，根據本發明，係提供一種製備下式(I)化合物：



(其中R為C₁₋₄烷基或C₁₋₄鹵烷基)，或其醫藥上可接受鹽及/或水合物之方法，該方法包括在一種鹼與一種水性溶劑存在下，使下式(II)化合物：



(其中X為一種脫離基)與下式(III)化合物：



(其中R如式(I)之定義)，或其鹽反應；

並視需要形成一種其醫藥上可接受鹽及/或水合物。

供使用於根據本發明之方法之適合溶劑包括水性乙腈與水性醇(例如，水性C₁₋₆烷基醇，例如，水性乙醇)；然而較佳溶劑為水。

當本方法使用之溶劑為一種混合溶劑時，可以使用任何比率之溶劑，例如，當該溶劑為一種水性乙腈時，可以使用比率在0.7與1.4間之乙腈：水，較佳為1：1乙腈：水。

以該式(II)化合物為基準計，較佳使用大於1體積之溶劑(例如，10體積溶劑)進行該反應。

較佳在該式(III)化合物之使用量超過該式(II)化合物之情況下(例如，介於1.01與1.08莫耳當量間之該式(III)化合物，較佳1.05莫耳當量)進行該反應。

較佳於環境溫度與100°C間之溫度下(例如，於環境溫度與約60°C之間)進行該反應。

供使用於本發明方法之適合鹼包括有機鹼，例如，三乙胺，二異丙胺，吡啶，N,N-二甲基苯胺，N,N-二甲胺基吡啶，1,8-重氮雙環[5.4.0]十一-7-烯與1,4-重氮雙環[2.2.2]辛烷或四C₁-C₆烷基銨氫氧化物，例如，四丁基銨氫氧化物與四甲基銨氫氧化物亦可以使用。無機鹼，例如，碳酸氫鈉與碳酸氫鉀，氫氧化鈉與氫氧化鉀，及碳酸鈉與碳酸鉀。

該鹼較佳為三乙胺。

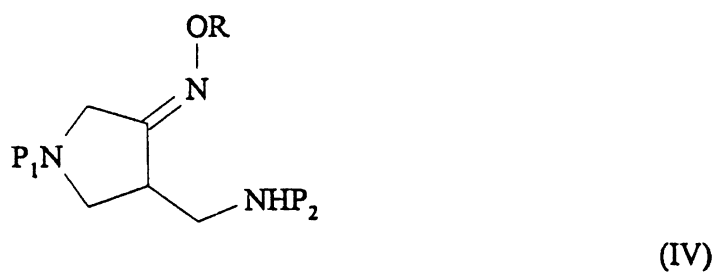
以該式(II)化合物為基準計，適合使用介於3.2與3.8莫耳當量間之鹼，較佳使用3.4莫耳當量鹼。當該鹼為四烷基

銨氫氧化物時，本方法可使用少於3當量(例如，約2.6當量)該鹼。

該式(II)化合物中適合之脫離基X包括鹵素，尤其氯，其它適合脫離基為熟悉本技藝者所知。

該式(III)化合物較佳呈該二甲磺酸鹽型式，例如，4-胺基甲基-3-甲氧基亞胺基吡咯啉二甲磺酸鹽。

該式(III)化合物之二甲磺酸鹽之製法包括使下式(IV)化合物：



(其中R如式(I)之定義，而P₁與P₂(其可以相同或不同)為胺基保護基)與甲磺酸反應。

適合之保護基P₁與P₂包括經由甲磺酸處理可被移除之任何適何胺基保護基。P₁與P₂之較佳保護基為第三-丁氧基羰基。

該式(II)化合物與甲磺酸之反應適合於約10°C與約50°C間之溫度下進行，更佳於40-50°C溫度下進行。

可以使該式(II)化合物達成脫除保護作用之該甲磺酸使用量適合為2至4當量。例如，於35°C與40°C間之溫度下，適合使用2.4當量；或於環境溫度下，適合使用3當量。於40-50°C溫度下，更佳使用2.5當量。

該反應適合在以下溶劑中進行，例如，醇(例如，甲醇，乙醇，異丙醇，或正-丙醇)，二氯甲烷，乙腈，丙酮，甲基異丁酮，DME，THF，第三-丁基甲醚，二噁烷或醋酸乙酯或任何這些溶劑之混合物。該溶劑較佳為甲醇。可以適合使用至高10當量體積比溶劑，例如，約4當量。

可經由美國專利US 5,633,262，歐洲專利EP 688772A1及PCT/KR99/00099中所述方法製備該式(II)，(III)及(IV)化合物。

根據本發明製備之該式(I)化合物較佳為如WO 98/42705所揭示之(R,S)-7-(3-胺基甲基-4-同-甲氧基亞胺基-吡咯啉-1-基)-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-羧酸甲磺酸鹽或其水合物，更佳為該倍半水合物。可以自WO 98/42705與WO 00/17199所述之該游離態酸合成該甲磺酸鹽及其水合物。

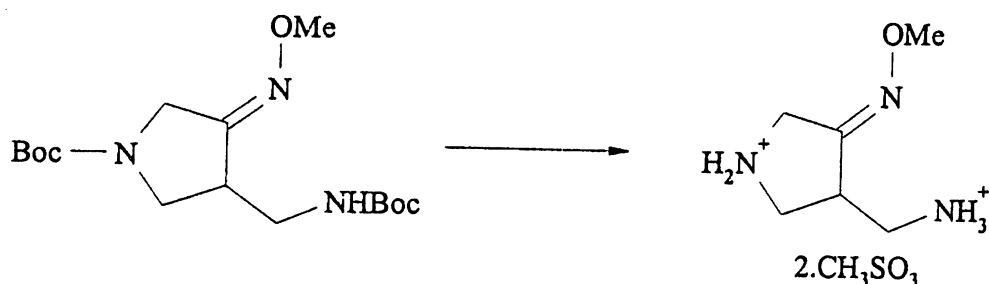
與使用無水乙腈作為溶劑之已知方法比較，本發明方法之優點為可製成具優良品質之藥物。水性溶劑之使用除了更具成本有效性外，其亦可提供環境上之優點。

如同明確且個別表示需完全併於文中供參考之各公告，本專利說明書中所列舉全部公告(其包括但不限於各專利及專利申請案)皆併於文中供參考。

本發明可經由以下實例說明。然而，應該瞭解各該實例意欲說明(但無論如何並非限制)本發明範圍。

實例 1

4-胺基甲基-3-甲氧基亞胺基吡咯啉二甲磺酸鹽之合成法



於15-20℃在氮氣下以5分鐘使1-(N-第三-丁氧基羰基)-4-(第三-丁氧基羰基胺基甲基)吡咯啉-3-甲基肼(100克)之甲醇(660毫升)溶液經甲磺酸(56.4毫升)處理，並使該溫度維持在30℃以下。於20-25℃下攪拌該溶液16-20小時。在這一段期間內，該產物沉澱，形成一種濃稠懸浮液。該產物經由過濾離析，經甲醇(165毫升)洗滌，並於25℃下經真空乾燥，得到該標題化合物84克(86%)。

熔點189-193℃；

m/z: 144(M+H)⁺；

¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ: 9.27, (2H, brs), 7.95 (3H, brs), 4.01 (1H, d), 3.92 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.69 (1H, m), 3.26 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.39 (6H, s)；

分析值：C, 28.64%, H, 6.25%, N, 12.46%；C₈H₂₁N₃O₇S₂需要C, 28.65%, H, 6.31%, N, 12.53%。

實例2

4-胺基甲基-3-甲氧基亞胺基吡咯啉二甲磺酸鹽之合成法

於20℃在氮氣下以15分鐘使1-(N-第三-丁氧基羰基)-4-

(第三-丁氧基羰基胺基甲基)吡咯啉-3-甲基肼(100克)之甲醇(400毫升)溶液經甲磺酸(47毫升, 70克, 2.5當量)處理, 並使該溫度保持在25°C以下。以30分鐘使該溶液加熱至40-45°C, 並維持於該溫度下4-5小時。在這段期間內, 該產物沉澱, 形成一種濃稠懸浮液。於氮氣下使該粗產物經過濾離析, 並經甲醇(200毫升)洗滌。使該粗產物懸浮在甲醇(4體積, 約360毫升)中, 並加熱至回流1小時。冷卻至20°C後, 攪拌該懸浮液1小時。使該產物過濾, 經甲醇(2體積, 約180毫升)洗滌, 並於40°C下經真空乾燥, 得到該標題化合物73.8克(78%)。特性資料與該標題化合物標準試樣一致。

實例 3

(R,S)-7-(3-胺基甲基-4-同-甲氧基亞胺基-吡咯啉-1-基)-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-羧酸

於15-20°C下添加三乙胺(5.1毫升)至7-氟-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-羧酸(3.05克)之水(25毫升)中, 並攪拌該混合物20分鐘。先後添加4-胺基甲基-3-甲氧基亞胺基-吡咯啉二甲磺酸鹽(3.86克)及水(5毫升), 並於20-25°C下攪拌該混合物17 3/4小時。過濾所形成產物, 並使該濾餅先後經水(30毫升)及乙醇(30毫升)洗滌, 然後於50°C下經真空乾燥, 得到如白色固體之標題化合物(4.23克)。(102%實際上分析值為86%)。特性資料與該標題化合物之標準試樣一致。

實例 4

(R,S)-7-(3-胺基甲基-4-同-甲氧基亞胺基-吡咯啉-1-基)-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-羧酸之合成法

於15-20℃下添加三乙胺(34毫升)至7-氯-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-羧酸(20.17克)之乙腈(100毫升)及水(100毫升)混合物中，並攪拌該混合物30分鐘。先後添加4-胺基甲基-3-甲氧基亞胺基吡咯啉二鹽酸鹽(18.9克)及水(5毫升)，並於20-25℃下攪拌該混合物23 1/4小時。過濾所形成產物，並先後以1：2冰冷乙腈：水(100毫升)及乙腈(100毫升)洗滌該濾餅，經風乾，然後於環境溫度下經真空乾燥，得到如淡黃褐色固體之標題化合物(26克)(94%，實際上分析值為78.8%)。特性資料與該標題化合物之標準試樣一致。

實例 5

(R,S)-7-(3-胺基甲基-4-同-甲氧基亞胺基-吡咯啉-1-基)-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-羧酸之合成法

於20-25℃下添加40%四丁基氫氧化銨之水(15毫升，23毫莫耳)溶液至7-氯-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-噻啉-3-羧酸(2.5，8.8毫莫耳)與4-胺基甲基-3-甲氧基亞胺基吡咯啉二甲磺酸鹽(3.12克，9.3毫莫耳)之水(8毫升)混合物內，並攪拌該混合物24小時。過濾所形成產物，並先後以水(25毫升)及乙醇(25毫升)洗滌該濾餅，然後於50℃下利用真空乾燥，得到如白色固體之標題化合物(3.47克)。特性資料與該標題化合物之標準試樣一致。

實例 6

(R,S)-7-(3-胺基甲基-4-同-甲氧基亞胺基-吡咯啉-1-基)-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-羧酸甲磺酸鹽之合成法

於30℃下添加甲磺酸(0.33克，3.43毫莫耳)之二氯甲烷(1毫升)溶液至(R,S)-7-(3-胺基甲基-4-同-甲氧基亞胺基吡咯啉-1-基)-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-羧酸(89.9%純度，1.5克，3.46毫莫耳)之二氯甲烷(23.2毫升)與乙醇(2.7毫升)混合物懸浮液中。於30℃下攪拌該混合物3小時，然後冷卻至20℃，並過濾。以二氯甲烷(20毫升)洗滌該濾餅，並於50℃下利用真空乾燥，得到該標題化合物(1.71克)(102%，實際上分析值為91%)。特性資料與該標題化合物之標準試樣一致。

實例7

(R,S)-7-(3-胺基甲基-4-同-甲氧基亞胺基-吡咯啉-1-基)-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-羧酸甲磺酸鹽倍半水合物之合成法

使(R,S)-7-(3-胺基甲基-4-同-甲氧基亞胺基吡咯啉-1-基)-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-羧酸甲磺酸鹽(91%純度，27.5克，51.4毫莫耳)在異丙醇(150毫升)及水(75毫升)之混合物中攪拌，並加熱直到獲得透明溶液為止(52℃)。使該溶液冷卻至34℃，並添加(R,S)-7-(3-胺基甲基-4-同-甲氧基亞胺基吡咯啉-1-基)-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-啉啉-3-羧酸甲磺酸鹽倍半水合物晶種。以1小時使所形成懸浮液冷卻至25℃，並攪拌18小

時。使該漿體冷卻至0-4℃，攪拌2小時，然後過濾，並且以異丙醇(30毫升)洗滌該濾餅。吸乾該產物2小時，然後進一步於50℃下利用真空乾燥。使該乾燥產物曝露於環境中以得到該倍半水合物，22.9克(92%)。特性資料與該標題化合物之標準試樣一致。

五、中文發明摘要：

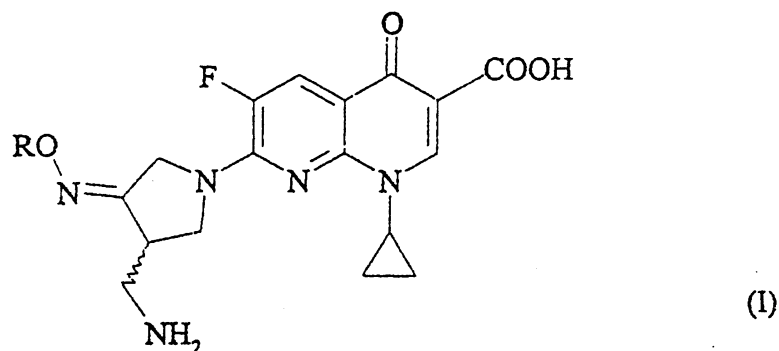
本發明係關於一種製備具有抗菌活性之喹啉羧酸衍生物之方法。

六、英文發明摘要：

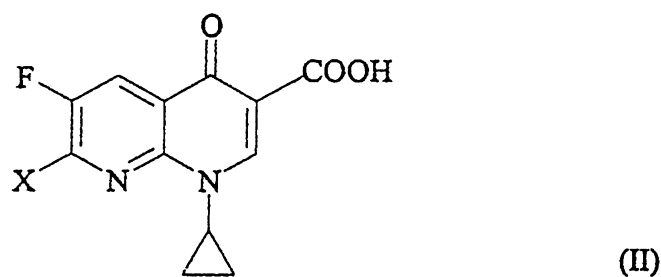
A process for the production of quinoline carboxylic acid derivatives having antibacterial activity.

十、申請專利範圍：

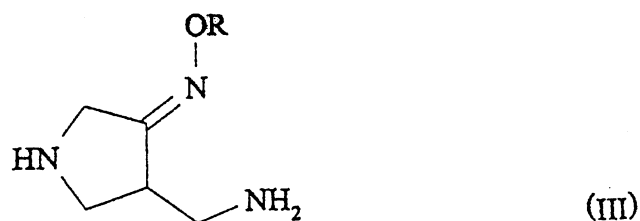
1. 一種製備下式(I)化合物或其醫藥上可接受鹽及/或水合物之方法：



其中R為C₁₋₄烷基或C₁₋₄鹵烷基，使下式(II)化合物：



其中X為一種脫離基；與下式(III)化合物：



其中R如式(I)之定義，或其鹽反應；

其包括在一種鹼及水性溶劑存在下，其中該鹼為三乙胺或四C₁₋₆烷基氫氧化銨且該溶劑為水；

並視需要形成一種其醫藥上可接受鹽及/或其水合物。

2. 根據申請專利範圍第1項之方法，其中以該式(II)化合物為基準計，使用10體積溶劑。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中以該式(II)化合物為基準計，使用介於1.01與1.08莫耳當量間之該式(III)化合物。
4. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其係於介於環境溫度與約60°C間之溫度下進行。
5. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中該鹼為三乙胺，二異丙胺，吡啶，N,N-二甲基苯胺，N,N-二甲胺基吡啶，1,8-重氮雙環[5.4.0]十一-7-烯與1,4-重氮雙環[2.2.2]辛烷或四C₁-C₆烷基銨氫氧化物。
6. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中該鹼為三乙胺。
7. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中以該式(II)化合物為基準計，使用介於3.2與3.8莫耳當量間之鹼，且其中式(III)化合物係為二甲磺酸鹽、鹽酸鹽、三氟醋酸鹽或硫酸鹽型式。
8. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中X為氯。
9. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中該式(III)化合物為4-胺基甲基-3-甲氧基亞胺基吡咯啶二甲磺酸鹽。
10. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中R為C₁₋₄烷基。
11. 根據申請專利範圍第1或2項之方法，其中該式(I)化合物為(R,S)-7-(3-胺基甲基-4-同-甲氧基亞胺基-吡咯啶-1-

I274753

基)-1-環丙基-6-氟-4-氧基-1,4-二氫-1,8-萘啶-3-羧酸甲磺
酸鹽或其水合物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)