

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

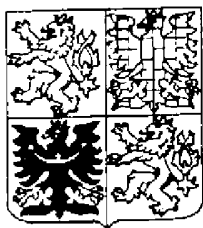
(21) 2047-96

(13) A3

6(51)

C 07 D 471/04

(19)



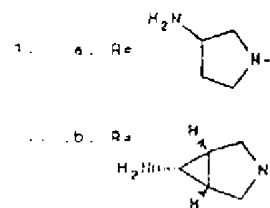
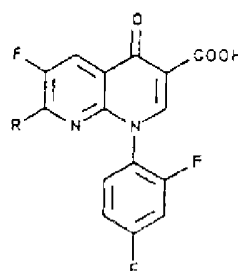
ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) 10.07.96
(32) 27.07.95
(31) 95/9501512
(33) ES
(40) 12.02.97

- (71) QUIMICA SINTETICA, S. A., Barcelona, ES;
(72) Picornell Darder Carlos, Madrid, ES;
Conzalez Hernandez Pedro, Alcalá de Henares, ES;
Cosme Gomez Antonio, Torres de la Alameda, ES;
Salas Conzalez María Luisa, Sant Cugat del Valles, ES;

(54) Způsob přípravy naftyridinkarboxylových
kyselin a jejich solí

- (57) Předložený vynález se týká způsobu přípravy naftyridinů obecného vzorce 1, kde R znamená 3-amino-1-pyrrolidinyl(tosufloxacin nebo (RS)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (1a)) nebo (1.alfa., 5.alfa., 6.alfa.)-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]-hex-3-yl (trovafloxacin nebo 7) (1.alfa., 5.alfa., 6.alfa.)-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]-hex-3-yl]-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina (1b)) a jejich odpovídajících hydrátů nebo solí, které jsou syntetickými sloučeninami s výhodnými terapeutickými vlastnostmi, patřícími do fluorchinolonové rodiny, mající antibakteriální účinnost.



a v odpovídajících španělských patentech ES 542584 a ES 551538.

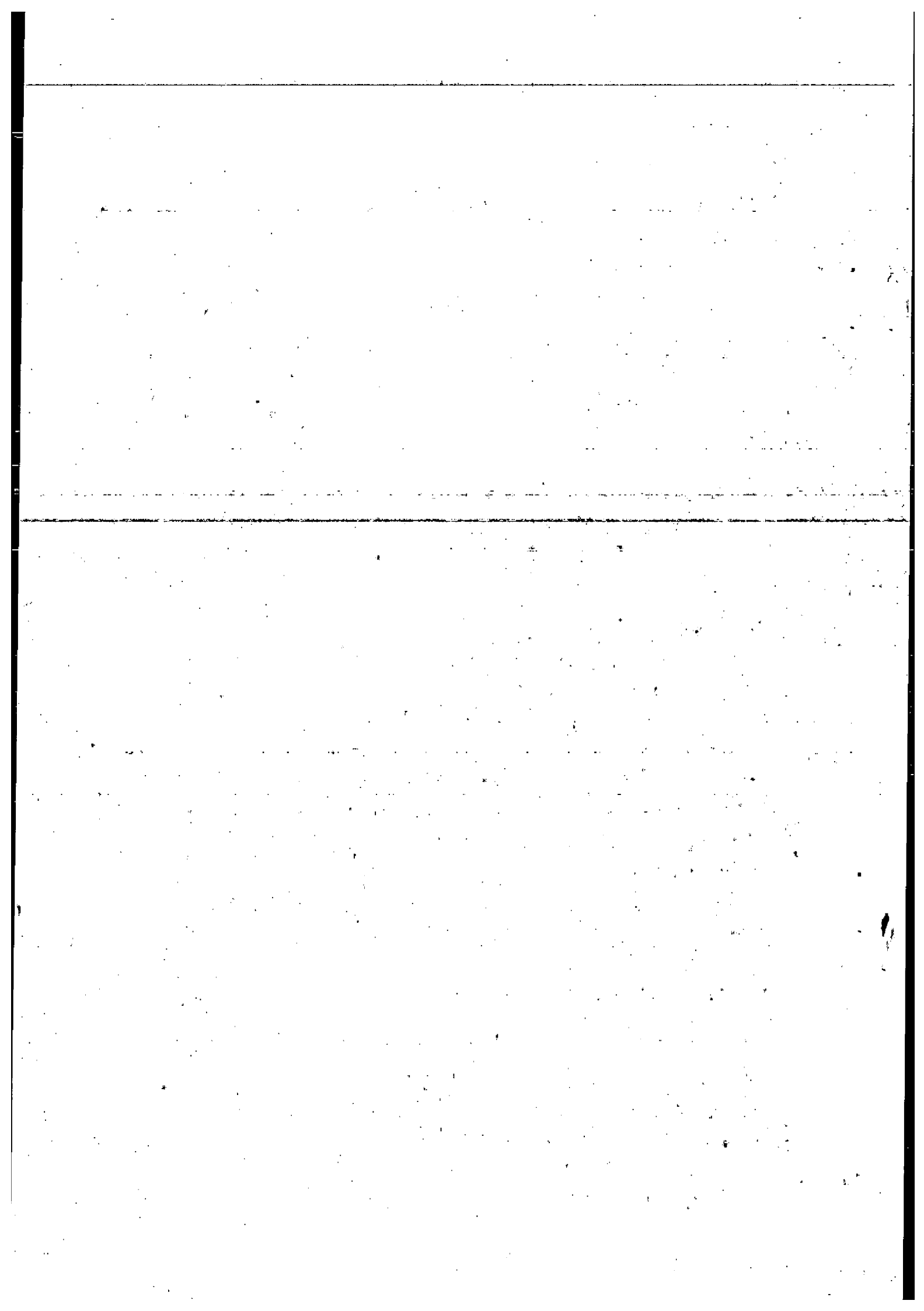
Navíc je příprava trovafloxacinu popsána v americkém patentu US 5164402, K.E.Brighty (Pfizer Inc.).

V předloženém vynálezu je popsán nový a zlepšený způsob přípravy výše uvedených sloučenin tosufloxacinu a trovafloxacinu.

V literatuře byly popsány způsoby přípravy některých fluorochinolonů jako je ofloxacin, ciprofloxacin a sarafloxacin (španělské patenty č. 515608, 2006832 a 2006934), reakcí mezi určitými cheláty boru odvozenými z odpovídajících 4-oxo-3-chinolinkarboxylových kyselin a vhodných aminů.

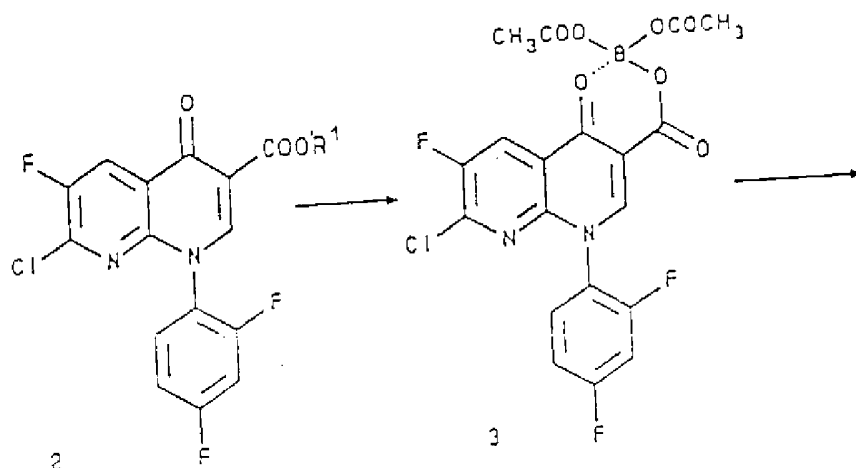
Podstata vynálezu

Způsob přípravy 6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylových kyselin obecného vzorce 1 a jejich solí, který je předmětem předloženého vynálezu, zahrnuje zpracování C_1 - C_4 alkyl-7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu vzorce 2 s boritou kyselinou za přítomnosti acetanhydridu a katalytických množství zinečnaté soli za získání [7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato- O^3, O^4]bis(acetato-O)-borinu vzorce 3, s následujícím zpracováním produktu s (RS)-3-acetylaminopyrrolidinem nebo alternativně s (1 α , 5 α , 6 α)-6-terc.butoxykarbonylamino-3-azabicyklo[3.1.0]hexanem nebo adiční solí těchto sloučenin s kyselinou, popřípadě za přítomnosti báze jímající kyselinu, za získání meziprojektu obecného vzorce 4, ve kterém R znamená 3-acetylamino-1-

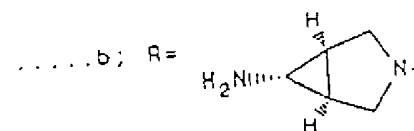
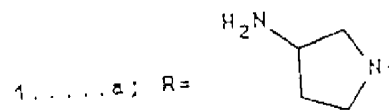
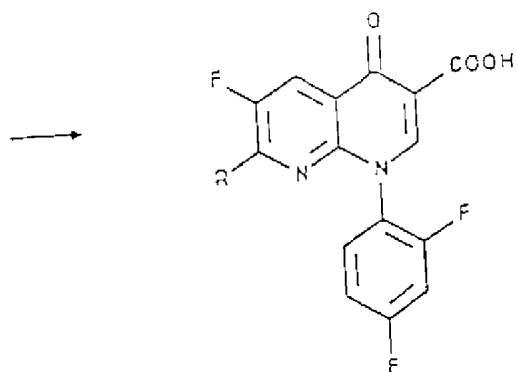
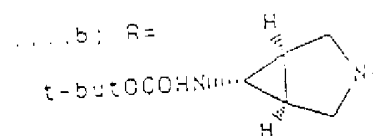
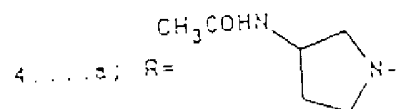
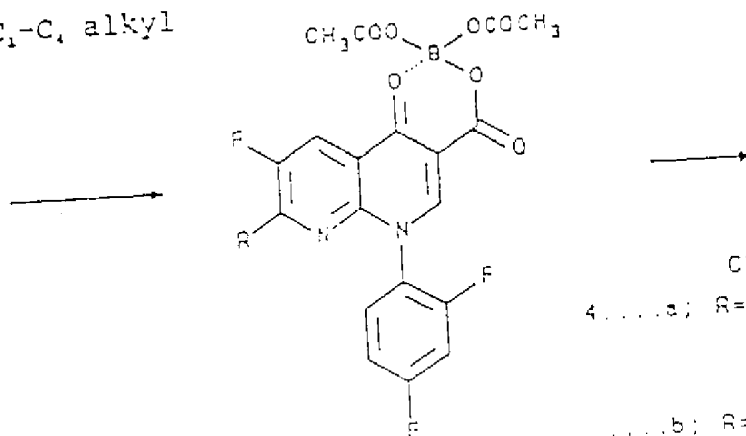


pyrrolidinyli nebo (1 α , 5 α , 6 α)-6-terc.butoxykarbonylamino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-yl, a konečnou hydrolýzou za získání požadovaných produktů obecného vzorce 1, které jsou izolovány z reakčního media běžnými metodami.

Chemická reakce, která v uvedeném procesu probíhá, může být znázorněna následovně:



$R^1 = C_1-C_4 \text{ alkyl}$



Tento způsob je nový a nebyl dosud popsán pro přípravu 1,8-naftyridinů substituovaných v poloze 1 2,4-difluorfenylovou skupinou a v poloze 7 skupinami typu (RS)-3-amino-1-pyrrolidinyl nebo (1 α , 5 α , 6 α)-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]-hex-3-yl.

Navíc tento způsob umožňuje, aby byly požadované sloučeniny obecného vzorce 1 získány účinně, ve vysokém výtěžku a čistotě způsobem, který je snadno proveditelný.

Příprava výchozí sloučeniny C₁-C₄alkyl-7--chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-1,8-naftyridin-3-karboxylátu vzorce 2 byla popsána ve španělských patentech č. 542584 a č. 557077.

Způsob podle předloženého vynálezu se výhodně provádí s izolací, především meziprojektu [7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato-O³,O⁴]bis(acetato-O)borinu vzorce 3. Tento produkt reaguje s (RS)-3-acetylaminopyrrolidinem nebo jeho adiční soli s kyselinou, popřípadě za přítomnosti báze, za získání meziprojektu [(RS)-7-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato-O³,O⁴]bis(acetato-O)borinu vzorce 4a, který hydrolyzou poskytne požadovaný produkt tosufloxacin nebo (RS)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylovou kyselinu vzorce 1a, která může být popřípadě převedena na adiční sůl s kyselinou.

Jestliže reaguje sloučenina vzorce 3 s (1 α , 5 α , 6 α)-6-terc.butoxykarbonylamino-3-azabicyklo[3.1.0]hexanem nebo jeho adiční soli s kyselinou, popřípadě za přítomnosti báze, získá se meziprojekt [7-((1 α , 5 α , 6 α)-6-terc.butoxykarbonylamino-3-

azabicyklo[3.1.0]hex-3-yl}-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato-O³,O⁴]bis(acetato-O)borin vzorce 4b, který hydrolýzou poskytne požadovaný produkt trovafloxacin nebo 7-((1 α , 5 α , 6 α)-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-yl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylovou kyselinu vzorce 1b, která může být popřípadě převedena na požadovanou adiční sůl s kyselinou.

Výhodně se způsob provádí tak, že se derivát boru [7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato-O³,O⁴]bis(acetato-O)borin vzorce 3 převede na požadované produkty vzorce 1 bez předchozí izolace meziproductů vzorce 4.

Derivát boru [7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato-O³,O⁴]bis(acetato-O)borin vzorce 3 a (RS)-3-acetylaminopyrrolidin nebo (1 α , 5 α , 6 α)-6-terc.butoxykarbonylamino-3-azabicyklo[3.1.0]hexan nebo adiční soli těchto sloučenin s kyselinou, mohou reagovat, jsou-li společně zahřívány po průměrnou dobu za přítomnosti vhodného inertního organického rozpouštědla a popřípadě za přítomnosti báze, jímající kyselinu.

Jako organická rozpouštědla, která jsou inertní k reakčnímu mediu, mohou být výhodně použity N-methyl-2-pyrrolidon, dimethylacetamid, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, sulfolan nebo pyridin.

Jako soli (RS)-3-acetylaminopyrrolidinu nebo (1 α , 5 α , 6 α)-6-terc.butoxykarbonylamino-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu je možno uvést soli s halogenovodíkovými kyselinami jako je dihydrochlorid nebo dihydrobromid.

Jako soli zinku lze uvést chlorid zinečnatý a octan zinečnatý.

Jako sloučeniny, jímající kyselinu, je možno uvést buď přebytek samotného (RS)-3-acetylamini-pyrrolidinu nebo (1 α , 5 α , 6 α)-6-terc.butoxykarbonylamino-3-azabicyklo[3.1.0]hexanu nebo alternativně organickou nebo anorganickou bázi, například více nebo méně stéricky bráněné terciární aminy (triethylamin, tributylamin, pyridin, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (TDE), 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU)) nebo uhličitany nebo hydrogenuhličitany kovů alkalických zemin nebo alkalických kovů.

Teplota reakce mezi [7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato-O³,O⁴]bis(acetato-O)borinem vzorce 3 a (RS)-3-acetylamini-pyrrolidinem nebo (1 α , 5 α , 6 α)-6-terc.butoxykarbonylamino-3-azabicyklo[3.1.0]hexanem nebo adičními solemi těchto sloučenin s kyselinou se může měnit mezi 20 °C a 200 °C v závislosti na použitém rozpouštědle a podobně se reakční doba může měnit od 30 minut do 24 hodin podle reakční teploty a použitého rozpouštědla.

Proces konverze derivátů boru [(RS)-7-(3-acetylamino-1-pyrrolodiny)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato-O³,O⁴]bis(acetato-O)borinu vzorce 4a na (RS)-7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylovou kyselinu vzorce 1a nebo alternativně [7-((1 α , 5 α , 6 α)-6-terc.butoxykarbonylamino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-yl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato-O³,O⁴]bis(acetato-O)borinu vzorce 4b na 7-((1 α , 5 α , 6 α)-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-yl)-6-fluor-1-(2,4-

difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylovou kyselinu vzorce 1b se výhodně provádí hydrolýzou za kyselých nebo zásadických podmínek.

Zásadická hydrolýza může být výhodně provedena zahříváním za přítomnosti vodného roztoku uhličitanu nebo hydroxidu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy.

Kyselé hydrolýza se naopak provádí za použití vodného roztoku anorganické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, sírová nebo fosforečná.

Výhodně může být stupeň hydrolýzy proveden ve vodném mediu za přítomnosti organického rozpouštědla mísitelného s vodou. Stupeň alkalické nebo kyselé hydrolýzy tak může být proveden ve směsích vody a N-methyl-2-pyrrolidinu, dimethylacetamidu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu nebo sulfolanu.

Když je reakce hydrolýzy kompletní, izoluje se požadovaný produkt vzorce 1 za použití běžných prostředků a rekrystaluje se z organického rozpouštědla nebo ze směsi takových rozpouštědel.

Je-li to žádoucí mohou být kyselina (RS)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová vzorce 1a a kyselina 7-((1 α , 5 α , 6 α)-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-yl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová vzorce 1b převedeny na adiční sole s organickými nebo anorganickými kyselinami podle standardního zpracování volné báze se stechiometrickým množstvím odpovídající kyseliny ve vhodném rozpouštědle.

Dále jsou pro ilustrační účely a bez jakéhokoliv omezení uvedeny příklady výroby podle předloženého popisu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

[7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato- O^3, O^4]bis(acetato-O)borin (vzorec 3)

92 g (1,5 mol) kyseliny borité se po částech přidá ke směsi 480 g (440 ml, 4,7 ml) acetanhydridu a 1,4 g (0,01 mol) bezvodého chloridu zinečnatého. Reakční směs se zahřeje na 110 °C a ochladí a pak se za míchání přidá 261 g (0,72 mol) methyl-7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylátu vzorce 2. Reakční směs se udržuje na 105 °C 2 hodiny a nechá se vychladnout na teplotu místnosti. Vysrážené pevné látky se odfiltrují, promyjí studenou vodou. Suchý produkt se rozkládá při 248 až 249 °C.

Elementární analýza pro $C_{19}H_{11}BClF_3O_7N_2$:
vypočteno 47,27 % C, 2,28 % H, 5,81 % N
nalezeno 47,37 % C, 2,25 % H, 5,80 % N.

Příklad 2

Hydrochloridová sůl kyseliny (RS)-7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové (vzorec 1a)

Směs, obsahující [7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato- O^3, O^4]bis(acetato-O)borin vzorce 3 (48,3 g, 0,1 mol) a (RS)-3-acetylaminopyrrolidin (15,4 g, 0,12 mol) ve 300 ml bezvodého N-methyl-2-pyrrolidonu se zpracuje s 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enem (36,4 g, 0,24 mol). Směs se

zahřívá na 85 °C 4 hodiny a ochladí se na 10 °C. Vysrážené pevné látky se odfiltrují a suspendují v koncentrované kyselině chlorovodíkové. Suspenze se zahřívá pod refluxem 2 hodiny, ochladí a neutralizuje. Takto získané pevné látky se odfiltrují, promyjí vodou a suší. Potom se rozpustí v koncentrované kyselině chlorovodíkové a srážení se vyvolá přidávkem ethylalkoholu. Získané krystaly se odfiltrují, promyjí ethylalkoholem a suší, získá se 37,5 g (85% výtěžek) hydrochloridové soli kyseliny (RS)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové o teplotě tání 247 až 250 °C.

Příklad 3

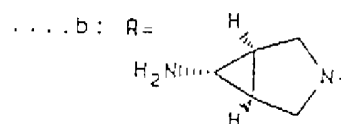
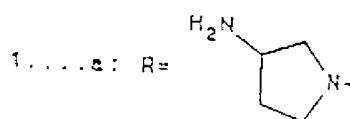
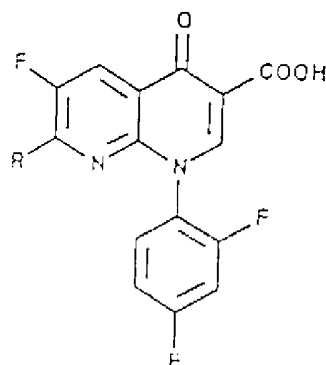
Hydrochloridová sůl kyseliny 7-(1 α ,5 α ,6 α)-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-yl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylové (vzorec 1b)

Směs, obsahující [7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato-O³,O⁴]bis(acetato-O)borin vzorce 3 (48,3 g, 0,1 mol) a (1 α ,5 α ,6 α)-6-terc.butoxykarbonylamino-3-azabicyklo[3.1.0]hexan (23,7 g, 0,12 mol) ve 300 ml bezvodého N-methyl-2-pyrrolidonu se zpracuje s 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enem (36,4 g, 0,24 mol). Směs se zahřívá na 85 °C 4 hodiny a ochladí na 10 °C. Vysrážená pevná látka se odfiltruje a suspenduje v koncentrované kyselině chlorovodíkové. Suspenze se zahřívá pod refluxem 24 hodin, ochladí a neutralizuje. Takto získaná pevná látka se odfiltruje, promyje vodou a suší. Potom se rozpustí v koncentrované kyselině chlorovodíkové a srážení se vyvolá přidávkem ethylalkoholu. Získané krystaly se odfiltrují, promyjí ethylalkoholem a suší, získá se 37 g (82% výtěžek) titulní sloučeniny o teplotě tání 244 až 246 °C.

14

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy naftyridinů obecného vzorce 1



ve kterém

R znamená 3-amino-1-pyrrolidinyl nebo (1 α , 5 α , 6 α)-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]-hex-3-yl a jejich odpovídajících hydrátů nebo solí, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se zpracuje C₁-C₄alkyl-7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylát vzorce 2 s boritou kyselinou za přítomnosti acetanhydridu a katalytických množství zinku za získání [7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato-O³,O⁴]bis(acetato-O)-borinu vzorce 3, produkt se zpracuje s (RS)-3-acetylaminopyrrolidinem nebo alternativně s (1 α , 5 α , 6 α)-6-terc.butoxykarbonylamino-3-azabicyklo[3.1.0]hexanem nebo adičními solemi těchto sloučenin s kyselinou, popřípadě za přítomnosti báze, za získání meziprojektu [6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato-O³,O⁴]bis(acetato-O)borinu vzorce 4 a konečnou hydrolýzou se získají požadované produkty obecného vzorce 1, které se izolují z reakčního media běžnými metodami.

2. Způsob podle nároku 1, kde R znamená 3-amino-1-pyrrolidinyl, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se

nechá reagovat C_1 - C_4 alkyl-7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylát vzorce 2 s boritou kyselinou za přítomnosti acetanhydridu a katalytických množství zinku za získání [7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato- O^3, O^4]bis(acetato-O)-borinu vzorce 3, s následujícím zpracováním produktu s (RS)-3-acetylamino-1-pyrrolidinyl nebo s adiční solí těchto sloučenin s kyselinou, popřípadě za přítomnosti báze jímající kyselinu, za získání meziprojektu [(RS)-7-(3-acetylamino-1-pyrrolidinyl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato- O^3, O^4]bis(acetato-O)borinu vzorce 4a a provede se konečná hydrolýza za získání požadovaného produktu vzorce 1a, který je izolován z reakčního media běžnými metodami.

3. Způsob podle nároku 1, kde R znamená (1 α , 5 α , 6 α)-6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]-hex-3-yl, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

nechá reagovat C_1 - C_4 alkyl-7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylát vzorce 2 s boritou kyselinou za přítomnosti acetanhydridu a katalytických množství zinku za získání [7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato- O^3, O^4]bis(acetato-O)-borinu vzorce 3, s následujícím zpracováním produktu s (1 α , 5 α , 6 α)-6-terc.butoxykarbonylamino-3-azabicyklo[3.1.0]hexanem nebo adiční solí této sloučeniny s kyselinou, popřípadě za přítomnosti báze, za získání meziprojektu [7-((1 α , 5 α , 6 α)-6-terc.butoxykarbonylamino-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-yl)-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato- O^3, O^4]bis(acetato-O)borinu vzorce 4b a konečnou hydrolýzou za získání požadovaného produktu obecného vzorce 1b, který je izolován z reakčního media běžnými metodami.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se reakce mezi [7-chlor-6-fluor-1-(2,4-difluorfenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylato- O^3,O^4]bis(acetato-O)borinem vzorce 3 a (RS)-3-acetylamino-pyrrolidin nebo (1α , 5α , 6α)-6-terc.butoxykarbonylamino-3-azabicyklo[3.1.0]hexan nebo adiční soli těchto sloučenin s kyselinou, provádí v organickém rozpouštědle, které je inertní k reakčnímu mediu jako je N-methyl-2-pyrrolidon, dimethylacetamid, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, sulfolan nebo pyridin.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se použije kyselinu jímající báze zvolená z triethylaminu, tributylaminu, pyridinu, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-enu (DBN), 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanu (TDE), 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undecen-7-enu (DBU) a uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se zahrnuje provedení hydrolýzy v kyselém mediu.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se zahrnuje provedení hydrolýzy v bázičném mediu.

14