

公告本

211002

申請日期	82 年 1 月 11 日
案 號	82100123
類 別	C07D 207/40, 207/69

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

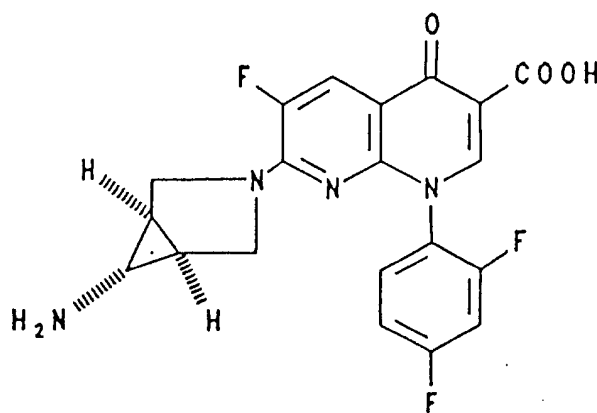
發明
新型 專利說明書

一、發明 創作名稱	中 文	在合成喹啉型抗生素過程中之中間體的製造方法
	英 文	Preparation of intermediates in the synthesis of quinoline antibiotics
二、發明人 創作人	姓 名	(1) 坦敏·百利希 Braish Tamim F.
	籍 貫 (國籍)	(1) 黎巴嫩 (1) 美國康乃狄克州里得亞雪谷路991號 991 Shewville Road, Ledyard, CT, USA
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞股份有限公司 Pfizer Inc.
	籍 貫 (國籍)	(1) 美國 (1) 美國紐約州·紐約·東四二街二三五號 235 East 42nd Street, New York NY, U.S.A.
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel Allen J.

五、發明說明(1)

本發明之背景

本發明係有關於在喹啉抗生素 7 - (1 α , 5 α , 6 α) - (6 - 胺基 - 3 - 氮雜雙環 [3.1.0] 己 - 3 - 基) - 1 - (2, 4 - 二氟苯基) - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氫 - 4 - 酮 - 1, 8 - 萘啶 - 3 - 羧酸之合成中的中間體之新穎製法, 以及相關抗生素化合物。此喹啉抗生素 7 - (1 α , 5 α , 6 α) - (6 - 胺基 - 3 - 氮雜雙環 [3.1.0] 己 - 3 - 基) - 1 - (2, 4 - 二氟苯基) - 6 - 氟 - 1, 4 - 二氫 - 4 - 酮 - 1, 8 - 萘啶 - 3 - 羧酸具有如下化學式:

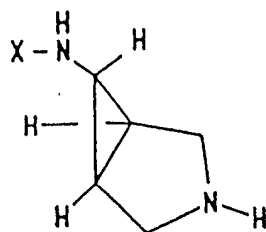


(1)

此化合物與相關氮雜雙環喹啉羧酸 (其具有抗菌活性) 可參考美國專利申請案 07/551,212 (1990 年 7 月 11 日申請) 與世界專利申請案 WO 91/02526 (1989 年 8 月 16 日申請, 1991 年 3 月 7 日公開)。前述二申請案皆讓渡予本案, 且全部併入本文參考。

五、發明說明(2)

本發明之新穎方法可用於製備下式化合物



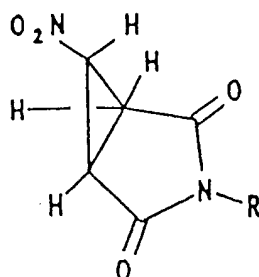
(VII)

其為合成式 I 喹啉抗生素與上述氮雜雙環喹啉羧酸抗生素之中間體。藉由此方法，式 (VII) 化合物可被轉變成此類抗生素化合物，其詳情係揭示於美國專利申請案

07/551, 212 與世界專利申請案 WO 91/02526。

本發明之簡述

本發明係有關於製備下式化合物之方法

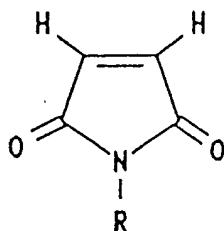


(III)

其中 R 為 C₁ - C₆ 烷基，C₃ - C₆ 環烷基或苄基，其中該苄基之苯基部份可選擇性地各經下述一或多個取代基所取代：鹵素（如氯，氟，溴或碘），硝基，C₁ - C₆

五、發明說明(3)

烷基， $C_1 - C_6$ 烷氧基，胺基與三氟甲基，此方法包括於鹼存在時令下式化合物與鹵硝基甲烷反應：



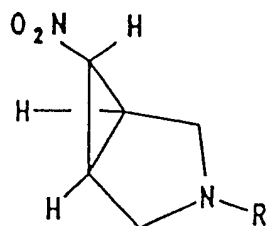
(II)

其中 R 如上所定義。

在本發明一較佳狀況中，於上述方法所形成之式 (II) 化合物為其 R 為 $C_1 - C_6$ 烷基或苄基之化合物。而更好之狀況是 R 為苄基。

此文所用「鹵素」一詞，指氯，氟，溴或碘。

本發明亦有關於上述方法，且其另包含之所生成式 (III) 化合物與還原劑反應而形成下式化合物

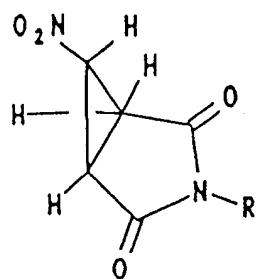


(IV)

其中 R 如上所定義。

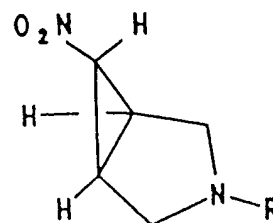
本發明亦有關於下式化合物：

五、發明說明(4)



(III)

或



(IV)

其中 R 如上所定義。

本發明之詳細敘述

本發明之方法以及本發明化合物之製備係示於下列反應圖中。除非另有指明，下述反應圖及討論中之式 (I)，(II)，(III) 與 (IV)，以及取代基 R 與 X 皆如上所定義。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

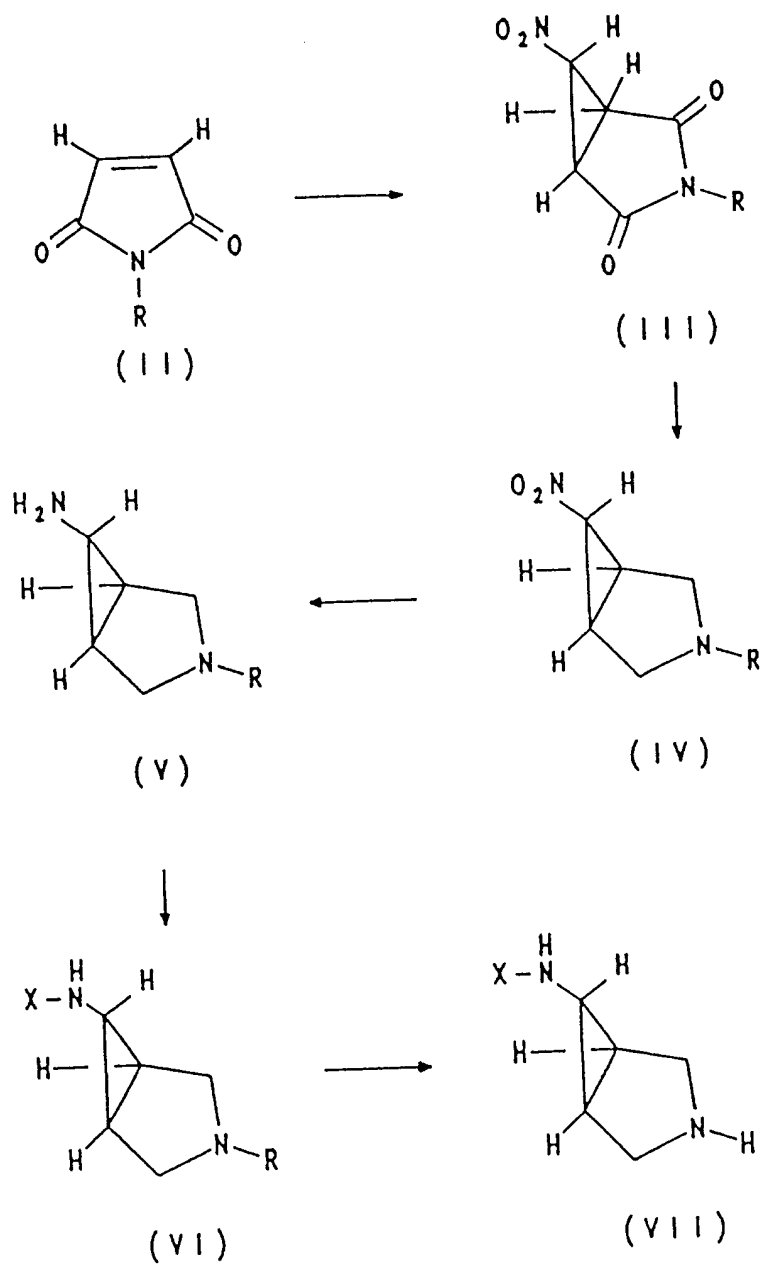
裝

訂

線

五、發明說明(5)

反應圖



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

上述反應圖例示了式(VI)化合物之製備，該化合物為上述喹啉型抗生素合成時有用之中間體。

參照上述反應圖，式(II)化合物與鹵硝基甲烷，較好為氯硝基甲烷(ClCH_2NO_2)或溴硝基甲烷(BrCH_2NO_2)，於鹼存在下反應產得對應式(III)化合物。此反應通常於一惰性，極性，非質子溶劑(如二甲基甲醯胺(DMF)，二甲基亞砜(DMSO)或二甲基乙醯胺(DMAC))，一惰性醚類溶劑(如乙醚，乙二醇二甲醚或四氫呋喃(THF))，或其他惰性溶劑(如苯，甲苯，或氯化之苯或甲苯)。較好為甲苯。適宜之反應溫度從約 -78°C 至約 80°C ，而以約 0°C 較佳。較好最後才加入鹼。適宜鹼類之例子包括碳酸鹽類，如碳酸鉀或碳酸鈉，磷啉醯胺(phosphorine amide)鹼類，如2-第三丁亞胺基-2-二乙胺基-1,3-二甲基全氫-1,3,2-二氮雜磷啉(phosphorine)，與胺鹼類，如三乙胺，胍(guanidine)，二異丙基乙胺，四甲基胍，1,8-二偶氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)與1,5-二偶氮雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)。較宜使用胺鹼類，且更好是使用DBU。

還原所得式(III)化合物得出對應式(IV)化合物。適宜的還原劑包括硼烷/二甲硫，硼烷/THF，硼氫化鈉與三氟化硼。乙醚混合物。較佳的還原劑為硼烷/THF。該還原作用典型地是於約 45°C 至 90°C 下，於惰性醚類溶劑中，如乙二醇二甲醚，二(乙二醇二甲醚)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(7)

，乙醚，二異丙醚或 T H F，而進行。較好為於約 66 °C 及 T H F 中進行。

所得式 (IV) 化合物可藉金屬與無機酸處理而轉變成對應式 (V) 胺類。較佳的金屬為鋅。適宜之無機酸包括鹽酸，硫酸。較好為鹽酸。此反應通常於低級醇類溶劑（如乙醇，甲醇，1-丙醇或2-丙醇，較好為乙醇）中，約 0 °C 至 80 °C（較好為約 25 °C）下進行。

然後藉著將適宜氮保護基加至式 (V) 化合物上之未經取代胺基的氮上而形成對應式 (VI) 化合物，其 X 為氮保護基。有許多公知的氮保護基可供使用。這些基團包括 C₂-C₆ 烷氧羰基，任意經取代的苄氧羰基，芳氧羰基，矽烷基，三苯甲基乙烯氧羰基，鄰硝苯磺醯基，二苯磷基，對甲苯磺醯基，與苄基。使用二第三丁基二碳酸酯或 2-第三丁氧羰氧基亞胺基-2-苯基乙腈為有利。氮保護基之加成通常於氯化烴溶劑（如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷）或醚類溶劑（如乙二醇二甲醚，二（乙二醇二甲醚）或 T H F）中，於催化量之胺鹼（如三乙胺，二異丙基乙胺或吡啶，較好為三乙胺）存在或不存在時，在約 0 °C 至 50 °C（較好為約 25 °C）的溫度下進行。

當 R 為苄基時，自前步驟所生成的式 (VI) 化合物以氫解方式移除此 R 基團產生預期之式 (VII) 化合物。其通常可藉著令式 (VI) 化合物（其中 R 為苄基）與氫氣於約 0 p s i 至約 2000 p s i，較好約 50 p s i 下，在貴金屬觸媒（如鈀，鉑或鉻）存在時完成反應。較好使用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

檢

211063

五、發明說明(8)

Pd/C 或 $Pd(OH)_2/C$ 。其溫度可在約 20 至 80 °C 之範圍內，較好為約 25 °C。其溶劑通常為低級醇，且較好為甲醇。

當 R 為 $C_1 - C_6$ 烷基或 $C_3 - C_6$ 環烷基時，該 R 基團可藉由與 α -氯乙基氯甲酸酯 (ACE-Cl) 反應而移除 (見 Olefson *et al.*, *J. Org. Chem.*, 49, 2081-2 (1984) and Olefson *et al.*, *Pure & Appl. Chem.*, 60 (11), 1715-24 (1988))。

式 (VII) 化合物可採用而製備式 (I) 喹啉型抗生素與相關氮雜雙環喹啉羧酸抗生素之方法步驟係揭示於美國專利申請案 07/551,212 (1990 年 7 月 11 日申請) 與世界專利申請案 WO 91/02526 (1989 年 8 月 16 日申請，且於 1991 年 3 月 7 日公開)，二者全體皆併入本文參考。

可用本發明之方法與化合物合成的抗菌性式 I 化合物及其相關氮雜雙環喹啉羧酸抗生素，係有用於治療細菌感染之動物 (包括人類)。其用於各種細菌感染之治療，特別是革蘭氏陽性 (gram-positive) 菌株。

美國專利申請案 07/551212 與世界專利申請案 WO 91/02526 詳述了施用此類抗生素化合物之適當劑量範圍與方法。這些參考資料亦述明了測定此類化合物之抗菌活性的方法。

下述實例闡釋了本發明之方法與化合物。然而應瞭解本發明並不限於這些實例之特定詳情。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(9)

實例 1

1 α , 5 α , 6 α -3-苄基-6-硝基-2, 4-二酮-3-氮雜雙環[3. 1. 0]己烷

將 250 mL 甲苯加入 N-苄基馬來醯亞胺 (24.3 g, 130 mmol) 與溴硝基甲烷 (18.2 mL, 260 mmol) 中，並將此混合物冷至 0℃。以一上部高空 (overhead) 攪拌器激烈攪拌時，在 30 分鐘之期間逐滴地將經 200 mL 甲苯稀釋之 1, 8-二氮雜雙環[5, 4, 0]十一碳-7-烯 (DBU) (58 mL, 390 mmol) 加入。令反應於室溫下再攪拌 2 小時。傾出甲苯層，以 2 × 100 mL 之 0.1 M HCl 溶液清洗後乾燥 (MgSO₄)。蒸去溶劑得出 5.4 g 產物，即 17% 之產率。M. P. = 114 - 115.5℃。¹H NMR (CDCl₃) : 7.31 (m, 5H, 芳族), 4.54 (s, 2H, 甲苯的), 4.47 (t, 1H, 硝基之 α 位), 3.35 (d, 2H, 3環)。

實例 2

1 α , 5 α , 6 α -3-苄基-6-硝基-3-氮雜雙環[3. 1. 0]己烷

將硼烷·THF 錯合物 (32.4 mL 之 1 M 的 THF 溶液, 32.4 mmol) 加入自實例 1 得來之

五、發明說明(10)

1 α , 5 α , 6 α -3-苄基-6-硝基-2, 4-二酮-3-氮雜雙環[3. 1. 0]己烷(2 g, 8. 1 mmol)於20 mL THF之溶液, 令此混合物加熱回流3小時。令反應冷卻至室溫, 小心地將10 mL 甲醇加入。加熱至回流再進行反應15分鐘。然後蒸去溶劑, 將殘留油狀物溶於200 mL CH_2Cl_2 中, 並以水清洗(3 $\times$ 100)。令有機層以 MgSO_4 乾燥, 蒸乾後得出1. 5 g 產物(輕油), 即產率為90%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7. 35-7. 19 (m, 5 H, 芳族), 4. 63 (t, 1 H, 硝基之 α 位), 3. 59 (s, 2 H, 苄基的), 3. 14 (m, 2 H, 5環), 2. 49 (m, 2 H, 5環), 2. 51 (m, 2 H, 3環)。

實例 3

1 α , 5 α , 6 α -3-苄基-6-胺基-3-氮雜雙環[3. 1. 0]己烷

將鋅粉(18. 0 g, 275 mmol)加入自實例2得來之1 α , 5 α , 6 α -3-苄基-6-硝基-3-氮雜雙環[3. 1. 0]己烷(6 g, 27. 5 mmol)於50 mL 乙醇之溶液。再於其中加入150 mL 1 M HCl 溶液, 且加入速度不使反應溫度超過40 $^{\circ}\text{C}$ (1小時)。令反應以Celite[®]濾過後於室溫下攪拌3小時。此混合物以2 $\times$ 300 mL 二氯甲烷萃取後, 將有機

211003

五、發明說明(11)

層合併，以鹽水清洗 ($3 \times 100 \text{ mL}$)，經 MgSO_4 乾燥。蒸乾溶劑得出 4.06 g 產物，即產率為 79% 。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : $7.35 - 7.20$ (m, 5 H, 芳族的), 4.62 (寬 s, 1 H, 硝基的 α 位), 3.60 (s, 2 H, 苄基的), 3.14 (m, 2 H, 5-環), 2.52 (m, 2 H, 5環與 m, 2 H, 環丙基)。

實例 4

$1\alpha, 5\alpha, 6\alpha - 3 - \text{苄基} - 6 - [(\text{第三丁基甲醯基}) \text{胺基}] - 3 - \text{氮雜雙環}[3.1.0] \text{己烷}$

將二第三丁基二碳酸酯 (4.78 g , 21.9 mmol) 與三乙胺 (0.28 mL , 1.99 mmol) 加入自實例 3 得來之 $1\alpha, 5\alpha, 6\alpha - 3 - \text{苄基} - 6 - \text{胺基} - 3 - \text{氮雜雙環}[3.1.0] \text{己烷}$ 於 50 mL THF 之溶液，令此混合物攪拌 4 小時。然後蒸去溶劑，加入 75 mL 二氯甲烷 (CH_2Cl_2)。將此混合物以 20 mL 水清洗後經 MgSO_4 乾燥。蒸掉溶劑而換成 100 mL 己烷。加熱此混合物直到所有的固體溶解，加入 2.5 g 活性炭，繼續加熱 5 分鐘。將炭濾掉。在冷卻此反應混合物時，有固體形成，將之濾出並於空氣中乾燥。產物重 5.1 g ，即產率為 89% 。M.P. = $131 - 132^\circ\text{C}$ (白色針狀)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : 7.24 (m, 5 H, 芳族的), 3.54 (s, 2 H,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(12)

芴基的)，3.06 (m, 2H, 5環)，2.91 (寬，1H，醯胺的 α 位)，2.43 (m, 2H, 5環)，1.52 (m, 2H, 3環)。

實例 5

1 α , 5 α , 6 α [(第三丁基甲醯基) 胺基] - 3 - 氮雜雙環 [3.1.0] 己烷

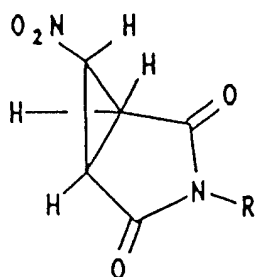
將 Pd (OH₂) / C (50% w e t) (1.0 g, 50 w t %) 加入自實例 4 得來之 1 α , 5 α , 6 α - 3 - 芴基 - 6 - [(第三丁基甲醯基) 胺基] - 3 - 氮雜雙環 [3.1.0] 己烷於 50 mL 甲醇之溶液。令此混合物於 50 p s i 下氫化 6 小時，而後以 Celite® 濾過，蒸去溶劑後得出 1.36 g 產物，產率 99%。

¹H NMR (CDCl₃) : 3.22 - 2.95 (m, 4H, 5環)，2.61 (寬，1H，醯胺)，2.32 (m, 1H，醯胺之 α 位)，1.63 (m, 2H, 3環)，1.45 (s, 9H, 丁基)。

四、中文發明摘要(發明之名稱：

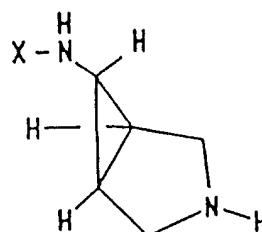
在合成喹啉型抗生素過程中之中間體的製造方法

本發明係有關於製備下式化合物之新穎方法：



(III)

及

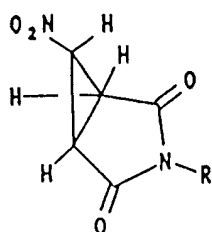


(VII)

其中 R 與 X 如下文所定義。式 (VI) 化合物係用作為合成氮雜雙環喹啉羧酸 (其具有抗菌活性) 時之中間體。本發明亦有關於在合成此類抗生素時之某些新穎中間體。

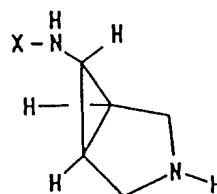
英文發明摘要(發明之名稱：Preparation of intermediates in the synthesis of quinoline antibiotics)

This invention relates to novel processes for preparing compounds of the formulae



(III)

and



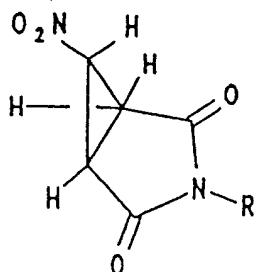
(VII)

wherein R and X defined as below. Compounds of the formulae VII are useful as intermediates in the syntheses of azabicyclo quinoline carboxylic acids having antibacterial activity. This invention also relates to certain novel intermediates in the syntheses such antibiotics.

附註：本案已向 美國 國(地區) 申請專利，申請日期：1992.3.2 案號：844,367

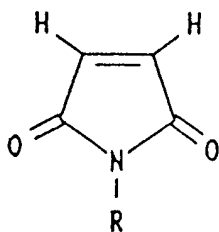
六、申請專利範圍

1. 一種製備如下式化合物之方法，



(III)

其中 R 為 C₁ - C₆ 烷基，C₃ - C₈ 環烷基或苄基，其中該苄基之苯基部份可選擇性地被各選自下列基團之一或多個所取代：鹵素，硝基，C₁ - C₆ 烷基，C₁ - C₆ 烷氧基，胺基與三氟甲基，此方法包含令下式化合物



(II)

其中 R 如上所定義，於鹼存在時與鹵硝基甲烷反應。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中所得式 (III) 化合物之 R 為 C₁ - C₆ 烷基或苄基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中 R 為苄基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該鹵硝基甲烷為溴硝基甲烷或氯硝基甲烷。

5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該方法係於約 - 78 °C 至 80 °C 之溫度間進行。

六、申請專利範圍

6. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該方法係於選自苯，甲苯，二甲基甲醯胺或四氫呋喃之溶劑中進行。

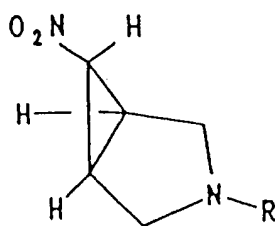
7. 如申請專利範圍第6項之方法，其中該溶劑為甲苯。

8. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該鹼係選自碳酸鹽鹼類，胺鹼類及磷啉醯胺 (phosphorine amide) 鹼類。

9. 如申請專利範圍第8項之方法，其中該鹼係選自碳酸鈉，碳酸氫鈉，碳酸鉀，碳酸氫鉀，2-第三丁亞胺基-2-二乙胺基-1,3-二甲基全氫-1,3,2-二氮雜磷啉 (diazaphosphorine)，三乙胺，胍，二異丙基乙胺，四甲基胍，1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯與1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯。

10. 如申請專利範圍第9項之方法，其中該鹼為1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯。

11. 如申請專利範圍第1項之方法，其另包含令該方法所形成之式(Ⅲ)化合物與一還原劑反應而形成下式化合物：



(IV)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

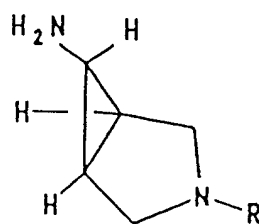
訂

線

六、申請專利範圍

其中 R 如申請專利範圍第 1 項所定義。

1 2 . 如申請專利範圍第 1 1 項之方法，其另包含令該方法所形成之式 (IV) 化合物與鋅及無機酸反應而形成下式對應胺類：



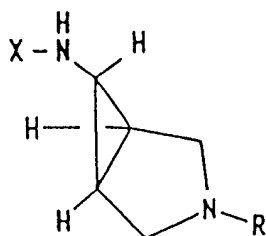
(V)

其中 R 如申請專利範圍第 1 1 項所定義。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 2 項之方法，其中該酸為鹽酸或硫酸。

1 4 . 如申請專利範圍第 1 1 項之方法，其中該還原劑為硼烷·四氫呋喃錯合物。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 2 項之方法，其另包含加入一氮保護基至該式 (V) 化合物而形成式 (VI) 化合物：



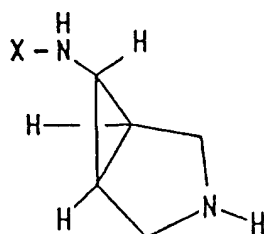
(VI)

其中 R 如申請專利範圍第 1 2 項所定義，及 X 為一氮保護基。

六、申請專利範圍

16. 如申請專利範圍第15項之方法，其中該式(V)化合物係與二第三丁基碳酸酯或2-第三丁氧羰基氧基亞胺基-2-苯基乙醯亞硝酸鹽而形成式(VI)化合物且其X為第三丁氧羰基。

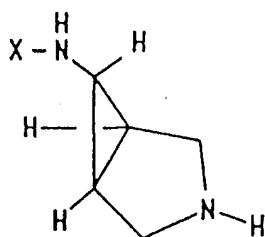
17. 如申請專利範圍第15項之方法，其產出一式(VI)化合物其R為苄基或經取代苄基，其另包含使該式(VI)化合物進行氫解移除該R基團而形成下式化合物：



(VII)

其中R如申請專利範圍第15項所定義。

18. 如申請專利範圍第15項之方法，其產出一式(VI)化合物其R為C₁-C₆烷基或C₃-C₆環烷基，其另包含令該式(VI)化合物與α-氯乙基氯甲酸酯而形成下式化合物：



(VII)

19. 具下式之化合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

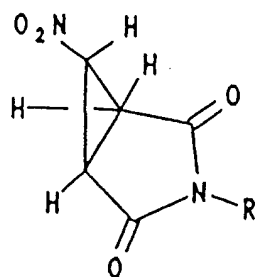
訂

線

211062

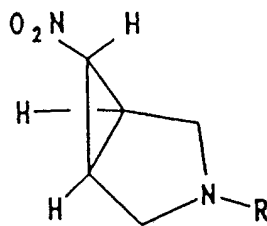
A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍



(III)

或



(IV)

其中 R 為 $C_1 - C_6$ 烷基或苄基，且其中該苄基之苯基部份可選擇性地被各選自下列基團之一或多個所取代：鹵素，硝基， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷氧基，胺基及三氟甲基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線