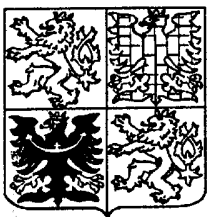


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 03.04.96
(32) 12.04.95
(31) 95/9500782
(33) ES
(40) 16.10.96

(21) 974-96

(13) A3

6(51)

C 07 D 487/08

(71) QUIMICA SINTETICA, S. A., Barcelona, ES;

(72) Darder Carlos Picornell, Barcelona, ES;
Hernandez Pedro Gonzalez, Barcelona, ES;
Gonzalez Maria Luisa Salas, Barcelona, ES;

(54) Způsob přípravy 1-cyklopropyl-6-fluor-1,
4-dihydro-7-[(1S, 4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo
[2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylové
kyseliny a jejích solí

(57) Postup podle tohoto vynálezu spočívá v reakci C_{1-4} alkyl 1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-chinolinkarboxylátu s kyselinou boritou v přítomnosti anhydridu kyseliny octové a katalytického množství zinečnaté soli, přičemž vznikne (1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto-O)boran. Tento produkt reaguje s (1S, 4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptanem nebo s jeho kyselou adiční solí, popřípadě v přítomnosti báze za vzniku meziprojektu, (1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo-[2.2.1] hept-2-yl]-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto- O^3 , O^4)bis-(acetáto-O)boranu. Po hydrolýze se získá žádaný produkt, ve vysokém výtěžku a čistotě, který se izoluje z reakční směsi konvenčními způsoby.

UŘAD
PRŮMYSLŮV
VLASTNICTVÍ
PŘÍL.

03. IV. 96

DOŠLO

02.17.96

č.j.

Způsob přípravy 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-3-chinolin-
karboxylové kyseliny a jejích solí

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny a jejích solí, což je syntetická sloučenina s výhodnými farmaceutickými vlastnostmi a která patří mezi skupinu fluorchinolonů vykazujících antibakteriální účinky a která se používá ve veterinární medicíně.

Dosavadní stav techniky

V patentu EP 215 650 a v jeho ES analogu č. 2 001 428 se popisuje postup přípravy výše uvedeného produktu reakcí mezi 6,7-difluor-1-cyklopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinou a vhodným (1S,4S)-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptanovým derivátem. Předmětem tohoto vynálezu je nový a zlepšený postup přípravy uvedeného produktu.

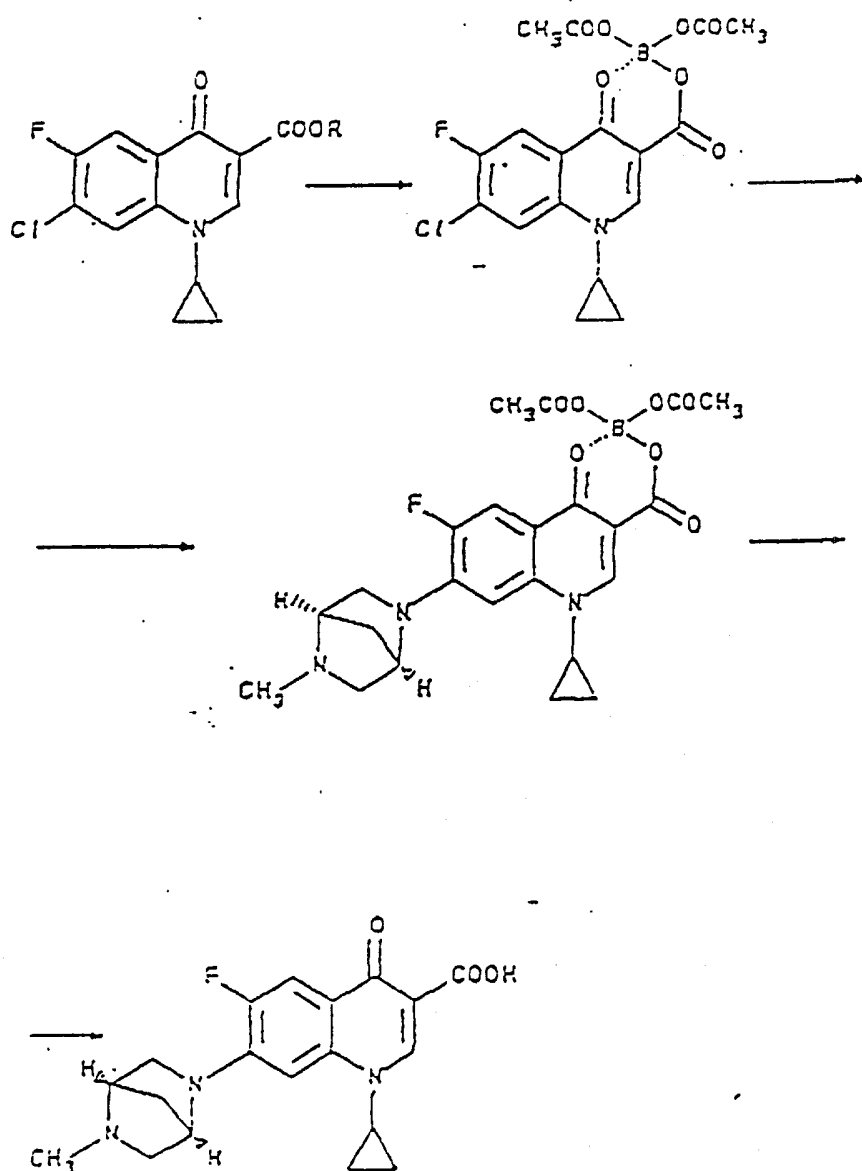
Kromě toho, v literatuře je popsána řada postupů pro přípravu některých fluorchinolonů, jako jsou ofloxacin a ciprofloxacin (ES patent č. 516 608 a 2 006 882), reakcí mezi některými cheláty boru odvozených od odpovídajících 4-oxo-3-chinolinkarboxylových kyselin a vhodných aminů.

Podstata vynálezu

Způsob přípravy 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny a jejích solí, který je předmětem tohoto vynálezu spočívá v reakci C₁₋₄ alkyl 1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chino-

linkarboxylátu s kyselinou boritou v přítomnosti anhydridu kyseliny octové a katalytického množství zinečnaté soli, přičemž vznikne (1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto- O^3, O^4)bis(acetáto- O)boran. Tento produkt reaguje s (1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]-heptanem nebo s jeho adiční solí, popřípadě v přítomnosti acidobázického akceptoru za vzniku meziproductu, (1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto- O^3, O^4)bis-(acetáto- O)boranu. Po hydrolýze se získá žádaný produkt, který se izoluje z reakční směsi konvenčními způsoby.

Chemická reakce uvedeného postupu se znázorní následovně:



Tento postup je nový a nebyl dosud popsán pro přípravu fluorchinolonů substituovaných v poloze 7 skupinami diazabicykloalkylového typu majících lipofilní povahu, jako je to v případě 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-chinolin-karboxylové kyseliny.

Navíc, tento způsob umožňuje získat žádanou sloučeninu ve vysokém výtěžku a ve vysoké čistotě a postupem, který je snadný při praktickém použití.

Příprava výchozí sloučeniny, alkyl 1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu, je popsána v ES patentu č. 516 921.

Kromě toho, konverze alkyl 1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu na (1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto- $\underline{O}^3, \underline{O}^4$)bis(acetáto- $\underline{O}$)boran je popsána v ES 2 006 881.

(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan a jeho soli, společně s příbuznými sloučeninami a jejich příprava jsou popsány v různých publikacích, jako je J. Med. Chem., 1974, 17, 481, J. Org. Chem., 1990, 55, 1684 a J. Org. Chem., 1966, 31, 1059.

Postup se výhodně provádí s izolací meziprojektu, (1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto- $\underline{O}^3, \underline{O}^4$)bis(acetáto- $\underline{O}$)boranu. Tento produkt reaguje s (1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptanem nebo s jeho adiční kyselou solí, popřípadě v přítomnosti báze za vzniku meziprojektu, (1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto- $\underline{O}^3, \underline{O}^4$)bis-(acetáto- $\underline{O}$)boranu, který se hydrolyzuje na žádaný produkt.

Postup se výhodně provádí tak, že se boranový derivát, (1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto- O^3, O^4)bis-(acetáto- O)boran, převede na žádaný produkt bez izolace.

Boranový derivát, (1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto- O^3, O^4)bis-(acetáto- O)-boran a (1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptan nebo jeho adiční kyselá sůl mohou reagovat za zahřívání na poměrně krátkou dobu v přítomnosti vhodného inertního organického rozpouštědla a případně v přítomnosti acidobázického akceptoru.

Jako organická rozpouštědla, která jsou inertní vůči reakčnímu prostředí se výhodně používají N-methyl-2-pyrrolidon, dimethylacetamid, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, sulfolan nebo pyridin.

Jako (1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptanové soli se použijí soli odvozené od halogenvodíkových kyselin, jako jsou dihydrochloridy a dihydrobromidy.

Jako zinečnaté soli se použijí chlorid zinečnatý a acetát zinečnatý.

Jako akceptor kyseliny se použije buď přebytek stejného (1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptanu nebo organické nebo anorganické báze, například více nebo méně 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]undek-7-en (DBU) nebo uhličitán nebo hydrogenuhlíčan alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin.

Teplota reakce mezi boranovým derivátem, (1-cyklopropyl-

6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto- O^3, O^4)bis-(acetáto- O)-boranem a (1S,4S)-5-methyl-2,5-diaza-bicyklo[2.2.1]heptanem nebo jeho adiční kyselou solí se pohybuje v intervalu 20 °C až 200 °C, v závislosti na použitém rozpouštědle. Podobně, reakční doba se pohybuje v intervalu 30 minut až 6 hodin, v závislosti na reakční teplotě a použitém rozpouštědle.

Postup konverze boranového derivátu, (1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto- O^3, O^4)bis-(acetáto- O)-boranu na 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylovou kyselinu se výhodně provádí hydrolýzou za kyselých nebo zásaditých podmínek.

Bázická hydrolýza se provádí zahříváním reakční směsi v přítomnosti vodného roztoku uhličitanu nebo hydroxidu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin.

Kyselá hydrolýza se provádí výhodně za použití vodného roztoku anorganických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná.

Výhodně se hydrolýza provádí ve vodném prostředí v přítomnosti ve vodě misitelného organického rozpouštědla. Tak se alkalická nebo kyselá hydrolýza provádí ve směsích vody a N-methyl-2-pyrrolidonu, dimethylacetamidu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu nebo sulfolanu.

Po skončení hydrolýzy se žádaný produkt izoluje za použití konvenčních způsobů a rekrystalizuje se z organických rozpouštědel nebo jejich směsí.

Je-li to žádoucí, 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-4-

oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina se izoluje ve formě adičních solí s organickými nebo anorganickými kyselinami standartním zpracováním volné báze se stechiometrickým množstvím odpovídající kyseliny ve vhodném rozpouštědle.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu nijak neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto- $\underline{O}^3, \underline{O}^4$)bis(acetáto- $\underline{O}$)-boran

92 g (1,5 mol) kyseliny borité se přidá po částech ke směsi 480 g (440 ml, 4,7 mol) anhydridu kyseliny octové a 1,4 g (0,01 mol) bezvodého chloridu zinečnatého. Reakční směs se zahřeje na teplotu 110 °C, ochladí se a za míchání se přidá 295,5 g (1,0 mol) methyl 1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu. Reakční směs se udržuje na teplotě 80 °C po dobu 1 hodiny a potom se nechá zchladnout na teplotu místnosti. Vysražená pevná látka se odfiltruje a promyje studenou vodou. Suchý produkt se rozkládá při teplotě 254-256 °C.

Elementární analýza pro $C_{17}H_{14}O_7NBClF$:

Vypočteno: C = 49,86 %, H = 3,45 %, N = 3,42 %

Nalezeno C = 49,80 %, H = 3,50 % N = 3,48 %

Příklad 2

1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

Směs (1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto- $\underline{O}^3, \underline{O}^4$)bis(acetáto- $\underline{O}$)-boranu (40,9 g, 0,1 mol) a dihydrochloridu (1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptanu (22 g, 0,12 mol) v 300 ml bezvodého N-methyl-2-pyrrolidonu se zpracuje s 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undek-7-enem (36,4 g, 0,24 mol). Směs se zahřívá na teplotu 85 °C po dobu 4 hodin a potom se ochladí na 10 °C. Vysražená pevná látka se odfiltruje a suspenduje se ve vodě. Přidáním 30% hydroxidu sodného, případně zahříváním se dosáhne úplného rozpuštění. Roztok se ochladí a přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové se upraví pH na neutrální hodnotu. Vysražená pevná látka se odfiltruje, promyje vodou a suší se. Získá se 33,7 g (94% výtěžek) sloučeniny uvedené v názvu.

Produkt rekrystalovaný z ethanolu má teplotu tání 275-276,5 °C. Mesylátová sůl se získá zpracováním báze slabým přebytkem methansulfonové kyseliny ve směsi ethanolu a vody. Teplota tání: 336,5-339 °C.

Příklad 3

1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylová kyselina

Směs (1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto- $\underline{O}^3, \underline{O}^4$)bis(acetáto- $\underline{O}$)-boranu (40,9 g, 0,1 mol) a dihydrochloridu (1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptanu (22 g, 0,12 mol) v 300 ml bezvodého N-methyl-2-pyrrolidonu se zpracuje s 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undek-7-enem (36,4 g, 0,24 mol). Směs se zahřívá na teplotu 85 °C po dobu 4 hodin a potom se ochladí. Část rozpouštědla se odstraní vakuovou destilací a ke zbytku se přidá voda a 30% roztok hydroxidu sodného. Směs se ochladí a přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové se upraví pH na neutrální hodnotu. Vysražená pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou a po vysušení se získá 33,0 g (92% výtěžek)

sloučeniny uvedené v názvu. Získaný produkt má stejné
vlastnosti jako produkt získaný v příkladu 2.

PV 979-86

96.11.80

01300

0 2 4 7 4 0

2.1

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-3-chinolinkarboxylové kyseliny a jejích solí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že reaguje C₁₋₄ alkyl 1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxylát s kyselinou boritou v přítomnosti anhydridu kyseliny octové a katalytického množství zinečnaté soli, přičemž vznikne (1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto-Q³,Q⁴)bis(acetáto-Q)boran, který reaguje s (1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1] heptanem nebo s jeho kyselou adiční solí, popřípadě v přítomnosti báze za vzniku meziproductu (1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto-Q³,Q⁴)bis(acetáto-Q)boranu, který se hydrolyzuje na žádaný produkt a který se izoluje z reakční směsi konvenčními způsoby.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že reakce mezi (1-cyklopropyl-6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolinkarboxyláto-Q³,Q⁴)bis(acetáto-Q)boranem a (1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptanem nebo jeho adiční solí se provádí v organickém rozpouštědle, které je inertní vůči reakčnímu prostředí, jako je N-methyl-2-pyrrolidon, dimethylacetamid, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, sulfolan nebo pyridin.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použije akceptor kyseliny, vybraný ze skupiny zahrnující 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 uhličitán nebo hydrogenuhlíčan alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že se hydrolýza provádí v kyselém prostředí.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že se hydrolýza provádí v alkalickém prostředí.