

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 00812329.2

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 207/22 (2006.01)

C07B 43/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 5 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1255402C

[22] 申请日 2000.9.1 [21] 申请号 00812329.2

[30] 优先权

[32] 1999.9.3 [33] GB [31] 9920919.9

[86] 国际申请 PCT/GB2000/003358 2000.9.1

[87] 国际公布 WO2001/017961 英 2001.3.15

[85] 进入国家阶段日期 2002.3.1

[71] 专利权人 SB 药厂波多黎各公司

地址 美属波多黎各哈托里

[72] 发明人 T·J·格林特 S·霍维

审查员 汪送来

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 卢新华 王其灏

权利要求书 2 页 说明书 6 页

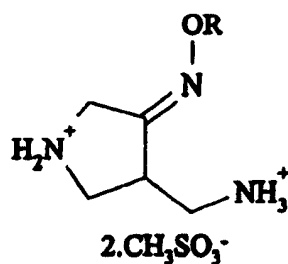
[54] 发明名称

用于制备喹诺酮羧酸衍生物的中间体

[57] 摘要

用于制备具有抗菌活性的喹诺酮羧酸衍生物的
化学中间体。

1. 式 (I) 的化合物:

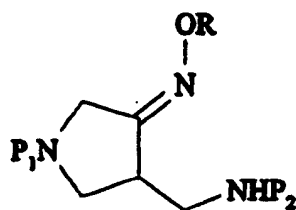


(I)

其中, R为 C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基。

2. 4-氨基甲基-3-甲氧亚胺基吡咯烷鎓的二甲磺酸盐。

3. 一种制备如权利要求 1 所定义的式 (I) 化合物的方法, 该方法包括将式 (II) 的化合物与甲磺酸反应:



(II)

其中R如式 (I) 所定义, 且P₁和P₂, 可以相同或不同, 为氨基保护基。

4. 根据权利要求 3 的方法, 其中P₁和P₂都为叔丁氧羰基。

5. 根据权利要求 3 的方法, 其中用于有效除去式 (II) 化合物的保护基的甲磺酸的量为2到4当量。

6. 根据权利要求 3 的方法, 其中反应在10°C到50°C的温度之间进行。

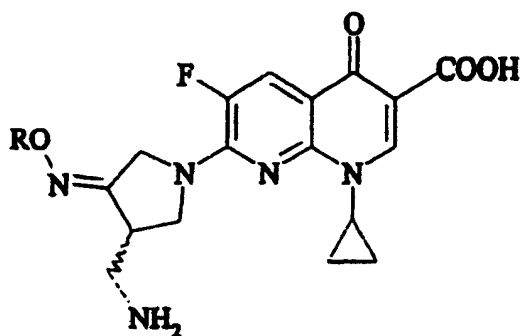
7. 根据权利要求 3—6 中任一项的方法, 其中反应在选自甲醇, 乙醇, 异丙醇, 正丙醇, 二氯甲烷, 乙腈, 丙酮, 甲基异丁基酮, DME, THF, 甲基叔丁基醚, 二氧六环, 乙酸乙酯或其任何一种混合物的溶剂中进行。

8. 权利要求 3—6 之任一项的方法, 其中的反应是在甲醇溶剂中进行

的。

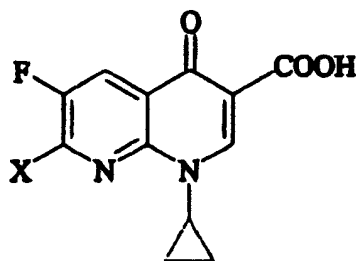
9. 权利要求 3—6 之任一项的方法, 其中的反应是在一种溶剂中进行的, 并且该溶剂的用量为4 - 10 当量体积。

10. 一种制备式 (III) 化合物, 或其药学可接受的盐或其水合物的方法:



(III)

其中, R如权利要求 1 或 3 的式 (I) 化合物所定义, 该方法包括将权利要求1 或 3 中定义的式 (I) 化合物与式 (IV) 化合物反应:



(IV)

其中X为离去基团; 并可选择地形成一药学可接受的盐或其水合物。

11. 根据权利要求10的方法, 其中式 (I) 化合物与式 (IV) 化合物的反应是在碱的存在下在溶剂中进行的。

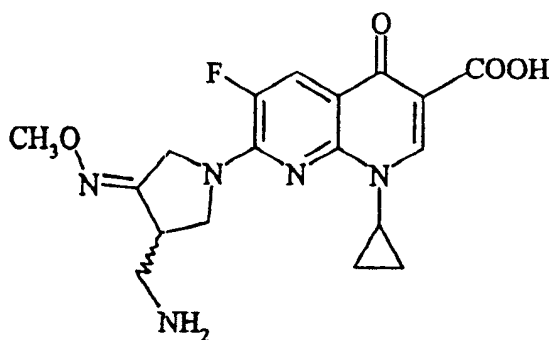
12. 根据权利要求10或11的方法, 其中式 (III) 化合物为(R,S)-7-(3-氨基甲基-4-顺式-甲氧亚胺吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸甲磺酸盐或其水合物。

用于制备喹诺酮羧酸衍生物的中间体

- 5 本发明涉及用于制备药物活性化合物，例如具有抗菌活性的喹诺酮羧酸衍生物的新化合物。

EP688772公开了新的具有抗菌活性的二氮杂萘羧酸衍生物，包括下式的无水 (R,S)-7-(3-氨基甲基-4-甲氧基亚胺基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸:

10

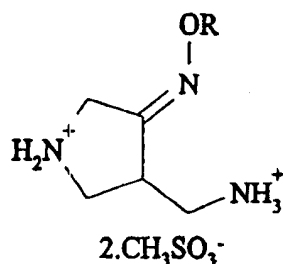


WO98/42705公开了(R,S)-7-(3-氨基甲基-4-顺式-甲氧亚胺基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸甲磺酸盐及其水合物,包括它们的倍半水合物。

- 15 PCT/KR99/00099 (在本申请的优先权日之后公开)公开了一种由氨基甲基吡咯烷-3-酮和相应的烷氧基胺制备4-氨基甲基-3-烷氧亚胺基吡咯烷及其盐的方法。所述的适宜的4-氨基甲基-3-烷氧亚胺基吡咯烷的盐为盐酸盐,三氟乙酸盐和硫酸盐。

- 20 本发明涉及用于合成具有药学活性化合物的新的4-氨基甲基-3-烷氧基亚胺基吡咯烷的盐。

根据本发明提供了式 (I) 的化合物:

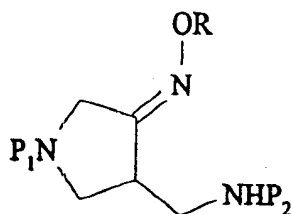


(I)

其中, R为C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基。

式(I)的化合物优选为4-氨基甲基-3-甲氧亚胺基吡咯烷二甲磺酸盐。

- 5 根据本发明的另一方面提供了一种制备式(I)化合物的方法,包括将式(II)的化合物与甲磺酸反应:



(II)

其中R如式(I)所定义,且P₁和P₂,可以相同或不同,为氨基保护基。

- 10 适宜的保护基P₁和P₂包括任何可通过用甲磺酸处理除去的适宜的氨基保护基。优选两个P₁和P₂保护基都为叔丁氧羰基。

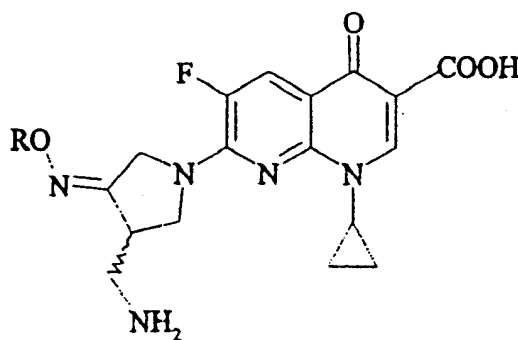
式(II)化合物与甲磺酸的反应适宜在约10℃到约50℃的温度下进行,更优选在40-45℃的温度下进行。

- 15 用于有效除去式(II)化合物的保护基的甲磺酸的适宜量在2到4当量。例如在35℃和40℃的温度之间适宜使用2.4当量;或在常温下适宜使用3当量。更优选在40-45℃的温度之间使用2.5当量。

- 20 反应适宜在溶剂例如,醇类例如甲醇,乙醇,异丙醇,或正丙醇,二氯甲烷,乙腈,丙酮,甲基异丁基酮,DME,THF,甲基叔丁基醚,二氧六环或乙酸乙酯或它们的混合物中进行。溶剂优选为甲醇。适宜使用至多为10当量体积的溶剂,例如约4当量。

式(II)化合物可以通过US 5,633,262, EP 688772和PCT/KR 99/00099中所述的方法制备。

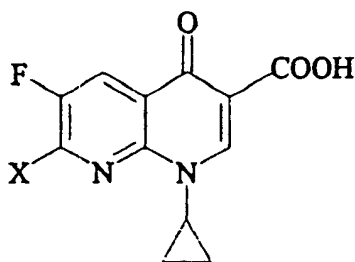
式 (I) 的化合物可用作制备特别是US 5,633,262和EP 688772中所述的喹诺酮类抗生素的中间体。因此, 根据本发明的另一方面, 提供了一种制备式 (III) 化合物, 或其药学可接受的盐和 / 或其水合物的方法:



(III)

5

其中R如式 (I) 中所定义, 该方法包括将式 (I) 化合物与式 (IV) 化合物反应:



(IV)

10 其中, X为离去基团, 例如, 卤原子, 优选氯原子; 并可选择地形成一药学可接受的盐和 / 或其水合物。

其它合适的离去基团X对本领域技术人员是显而易见的。

式 (I) 化合物和式 (IV) 化合物的反应优选在碱, 例如三乙胺的存在下进行。式 (I) 化合物和式 (IV) 化合物的反应优选在溶剂例如乙腈, 含水溶
15 剂例如乙腈水溶液或醇的水溶液, 优选水中进行。当使用水作为该方法的溶剂时, 可得到比使用其它溶剂更高质量的式 (III) 化合物。这将提高得到的药物的质量, 同时该方法可提供环保方面的优点。与式 (I) 和式 (IV) 化合物的反应有关的其它细节可在US5,633,262和EP688772中找到。式 (IV) 化合物的合成如US5,633,262和EP688772中所描述。

根据本发明的这一方面制备的式(III)化合物优选为(R,S)-7-(3-氨基甲基-4-顺式-甲氧亚胺基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸甲磺酸盐或其半水合物,如WO98/42705中所述。其甲磺酸盐和水合物可从其游离碱按照WO98/42705和WO00/17199中所述的方法合成。

- 5 本发明的化合物具有稳定的优点,即不吸湿的优点。它们可比相应的二盐酸盐或游离碱以较高产率和纯度从反应中分离。当相应的二盐酸盐或游离碱不能够成功地重结晶时,如果需要,可以使二甲磺酸盐重结晶。二甲磺酸盐可用于制备高纯度的喹诺酮抗生素,且使用此中间体有许多优点。例如,当得到的药物为(R,S)-7-(3-氨基甲基-4-顺式-甲氧亚胺基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-
10 1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸甲磺酸盐或其水合物时,它与使用相应的二盐酸盐或游离碱作为中间体制备的药物相比,具有改进的颜色和明显低含量的高分子量杂质。

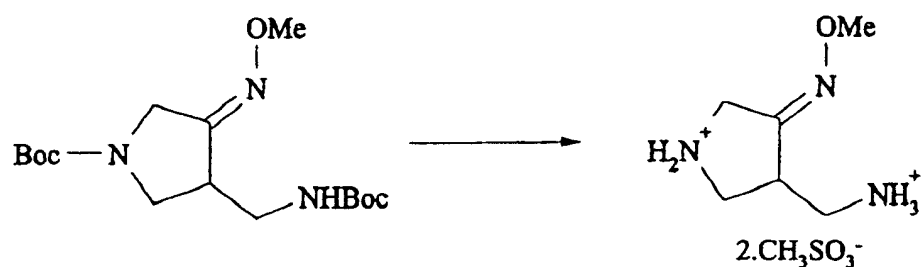
本说明书中所引用的所有公开物,包括但不限于专利和专利申请,在此共同引作参考,如同每个单独的公开物是具体的和单独的指示将如前述在此共同
15 引作参考。

本发明将通过下面的实施例举例说明。然而,应该理解这些实施例意在举例说明,而不以任何方式限制本发明的范围。

实施例1:

4-氨基甲基-3-甲氧亚胺基吡咯烷鎓的二甲磺酸盐的合成

20



- 在15—20℃和氮气保护下,将1-(N-叔丁氧羰基)-4-(叔丁氧羰基氨基甲基)吡咯烷-3-甲基脒(100g)在甲醇(660mL)中的溶液,用甲磺酸(56.4mL)处理5分钟,保持温度低于30℃。在20—25℃下搅拌溶液16—20小时。在此期间产物从粘稠的悬浊物中沉淀出来。通过过滤分离产物,用甲醇(165ml)洗
25

涤,并在25℃和真空下干燥,得到标题化合物84克(86%)。

m.p. 189-193°C;

m/z: 144 (M+H)⁺;

¹H NMR (400MHz, 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);

元素分析: C, 28.64%; H, 6.25%; N, 12.46%;

5 C₈H₂₁N₃O₇S₂的理论值: C, 28.65%, H, 6.31%; N, 12.53%.

实施例2

4-氨基甲基-3-甲氧亚胺基吡咯烷二甲磺酸盐的合成

在20℃和氮气保护下,将1-(N-叔丁氧羰基)-4-(叔丁氧羰基氨基甲基)吡咯烷-3-甲基脒(100g)在甲醇(400mL)中的溶液用甲磺酸(47mL, 10 70g, 2.5当量)处理15分钟,保持温度低于25℃。将溶液于30分钟内加热至40-45℃,并在此温度下保持4-5小时。在此期间产物从粘稠的悬浊物中沉淀出来。通过在氮气下过滤分离粗产物,并用甲醇(200ml)洗涤。将粗产物悬浮在甲醇(4体积,约360mL)中并加热回流1小时。冷却至20℃后,搅拌悬浮物1小时。过滤产物,用甲醇(2体积,约180mL)洗涤,并在真空下干燥,得到标 15 题化合物73.8克(78%)。

特征数据与标题化合物的标准样品一致。

实施例3

(R,S)-7-(3-氨基甲基-4-顺式-甲氧亚胺基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸的合成

20 于15-10℃下,向7-氯-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸(3.05g)在水(25mL)中的溶液中加入三乙胺(5.1mL),搅拌混合物20分钟。加入4-氨基甲基-3-甲氧亚胺基吡咯烷二甲磺酸盐(3.86g),而后加入水(5mL),在20-25℃下搅拌混合物17.75小时。过滤得到的产物,滤饼用水(30mL),而后用乙醇(30mL)洗涤,在50℃下在真空中干燥得到 25 标题化合物白色固体(4.23g)。(收率102%,经分析纯度为86%)。

特征数据与标题化合物的标准样品一致。

实施例4

(R,S)-7-(3-氨基甲基-4-顺式-甲氧亚胺基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-

1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸甲磺酸盐的合成

将甲磺酸 (0.33g, 3.43mmol) 在二氯甲烷 (1ml) 中的溶液在30℃下加入到 (R,S)-7-(3-氨基甲基-4-顺式-甲氧亚胺吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸 (1.5g, 纯度89.9%, 3.46mmol) 在二氯甲烷 (23.2ml) 和乙醇 (2.7ml) 的混合物中。在30℃下搅拌混合物3小时, 然后冷却到20℃并过滤。滤饼用二氯甲烷(20mL) 洗涤, 在50℃下真空干燥得到标题化合物(1.71g)。(收率102%, 经分析纯度为86%)。

特征数据与标题化合物的标准样品一致。

实施例5

10 (R,S)-7-(3-氨基甲基-4-顺式-甲氧亚胺基吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸甲磺酸盐倍半水合物的合成

将(R,S)-7-(3-氨基甲基-4-顺式-甲氧亚胺吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸甲磺酸盐 (27.5g, 纯度91%, 51.4mmol) 在异丙醇 (150ml) 和水 (75ml) 的混合物中搅拌并加热直至得到一澄清的溶液 (52℃)。把溶液冷却到34℃, 加入(R,S)-7-(3-氨基甲基-4-顺式-甲氧亚胺吡咯烷-1-基)-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-1,8-二氮杂萘-3-羧酸甲磺酸盐倍半水合物晶种。将得到的悬浊液在1小时内冷却至25℃, 并搅拌18小时。把淤浆冷却至0—4℃, 搅拌2小时, 然后过滤, 滤饼用异丙醇 (30mL) 洗涤。产物用2小时抽滤至干, 然后在50℃下真空干燥。将干燥的产物暴露在大气中, 得到倍半水合物, 22.9g (92%)。

特征数据与标题化合物的标准样品一致。