



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 94 02530
(22) A bejelentés napja: 1993. 01. 07.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
07/844,367 1992. 03. 02. US
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/US 93/00008
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 93/18001

(40) A közzététel napja: 1995. 10. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2001. 03. 28.

(11) Lajstromszám:

215 837 B

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 209/52

(72) Feltaláló:

Braish, Tamim Fehme, Ledyard,
Connecticut (US)

(73) Szabadalmas:

Pfizer Inc., New York, New York (US)

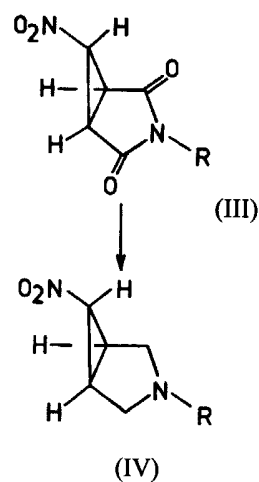
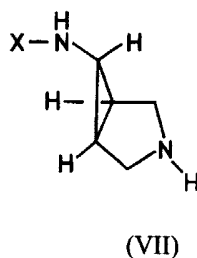
(74) Képviselő:

Válas Györgyné dr., DANUBIA Szabadalmi
és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Eljárás kinolinantibiotikumok szintézise köztitermékeinek előállítására
és ezen eljárás intermedierjei**

KIVONAT

A találmány tárgya új eljárás a (VII) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben X jelentése amino-védőcsoport. A (VII) általános képletű vegyületek az antibakteriális aktivitású azabiciklokinolinkarbonsav-származékok előállításának hasznos köztitermékei. A találmány tárgyát képezik a (VII) általános képletű vegyületek előállításának (III) és (IV) általános képletű új köztitermékei is.



HU 215 837 B

A találmány tárgya új eljárás a kinolinantibiotikum, a 7-(1 α ,5 α ,6 α)-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav és rokon antibiotikus vegyületek szintézisének (VII) általános képletű köztiterméke előállítására. A 7-(1 α ,5 α ,6 α)-(6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-1-(2,4-difluor-fenil)-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav kinolinantibiotikum az (I) képlettel írható le. Ez a vegyület és a vele rokon azabicyclokinolinkarbonsav-származékok, amelyek antibakteriális aktivitással bírnak, a 07/551 212 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben és a WO 91/02526 közzétételi számú szabadalmi leírásban szerepelnek. Mindkét hivatkozott anterioritás bejelentője jelen bejelentésével azonos, és ezeket a szakirodalmakat leírásunkba teljes terjedelmükben referenciaként építjük be.

A találmány szerinti új eljárások a (VII) általános képletű köztitermék előállítására alkalmasak, amely köztitermék az (I) általános képletű kinolinantibiotikum és az előzőekben hivatkozott azabicyclokinolinkarbonsav antibiotikumok szintézisének köztiterméke. A (VII) általános képletű vegyületnek a fenti antibiotikus vegyületekké való alakítására szolgáló eljárások a 07/551 212 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben és a WO 91/02526 közzétételi számú PCT szabadalmi leírásban részletesen megtalálhatók.

A találmány szerinti eljárás részét képezi a (III) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben R jelentése benzilcsoport, amelynek a fenilegysége adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozhat, a helyettesítők egymástól függetlenül halogénatom (például klór-, fluor-, bróm- vagy jódatom), nitro-, 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, amino- és trifluor-metil-csoport –, az eljárás abban áll, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R jelentése az előzőekben megadott – halogén-nitro-metánnal reagáltatunk bázis jelenlétében.

A találmány egy előnyös megvalósítási módja szerint a találmány szerint előállított (III) általános képletű vegyület R helyettesítője benzilcsoport.

„Halogénatom” megjelölésen klór-, fluor-, bróm- vagy jódatomot értünk.

A találmány szerinti eljárás részét képezi továbbá az előzőek szerint előállított (III) általános képletű vegyület redukálószerrel való reagáltatása, minek során a (IV) általános képletű vegyületet nyerjük – a képletben R jelentése az előzőekben megadott.

A találmány tárgyát képezik továbbá az új (III) és (IV) általános képletű vegyületek, amelyekben R jelentése az előzőekben megadott.

A következőkben a találmányt részleteiben ismertetjük.

A találmány szerinti eljárás és a találmány szerinti vegyületek előállítása az 1. reakcióvázlatban látható. Ha más megjelölés nem szerepel, a reakcióvázlatban és az azt bemutató leírásban az (I), (II), (III) és (IV) általános képletek és az R és X helyettesítők jelentése az előzőekben megadott.

Az 1. reakcióvázlatban az előzőekben hivatkozott kinolinantibiotikumok szintézisének hasznos köztitermékeiként szolgáló (VII) általános képletű vegyületek előállítását mutatjuk be.

A (II) általános képletű vegyületnek halogén-nitro-metánnal, előnyösen klór-nitro-metánnal (ClCH₂NO₂) vagy bróm-nitro-metánnal (BrCH₂NO₂) bázis jelenlétében végzett reagáltatásával a megfelelő (III) általános képletű vegyületet nyerjük. A reagáltatást általában inert, poláros, aprotikus oldószerben, például dimetilformamidban, dimetil-szulfoxidban vagy dimetil-acetamidban végezzük, vagy egy inert éteres oldószert, például etil-étert, glimet vagy tetrahidrofuránt vagy más inert oldószert, például benzolt, toluolt vagy klórozott benzolt vagy toluolt alkalmazunk. Előnyös a toluol. A reagáltatást célszerűen mintegy –78 °C és mintegy 80 °C közötti tartományban végezzük, előnyösen 0 °C hőmérsékleten folytatjuk le. Előnyös, ha a bázist utolsóként adagoljuk. A megfelelő bázisok körébe tartoznak például a karbonátok, például a kálium- vagy a nátrium-karbonát, a foszforin-amid-bázisok, például a 2-terc-butil-imino-2-dietil-amino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diaza-foszforin és az aminbázisok, például a trietil-amin, a guanidin, a diizopropil-etil-amin, a tetrametil-guanidin, az 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-én (DBU) és az 1,5-diazobicyclo[4.3.0]non-5-én (DBN). Előnyösek az aminbázisok, legelőnyösebb a DBU alkalmazása.

Az így kapott (III) általános képletű vegyületek redukálásával nyerjük a megfelelő (IV) általános képletű vegyületeket. A megfelelő redukálószer körébe tartoznak például a borán/dimetil-szulfoxid, borán/tetrahidrofurán, nátrium-bór-hidrid és bór-trifluorid-éterát elegy, az előnyös redukálószer a borán/tetrahidrofurán elegy. A redukálást jellemzően mintegy 45 °C és mintegy 90 °C közötti hőmérséklet-tartományban végezzük inert éteres oldószerben, például glimben, diglimben, dietil-éterben, diizopropil-éterben vagy tetrahidrofuránban. Előnyösen a reagáltatást mintegy 66 °C hőmérsékleten tetrahidrofuránban végezzük.

A kapott (IV) általános képletű vegyületet a megfelelő (V) általános képletű aminná egy fémmel és egy szervesen savval való reagáltatás révén alakítjuk. Előnyös fém a cink. Megfelelő szervesen savak például a hidrogén-klorid és a kénsav. Előnyös a hidrogén-klorid. A reagáltatást általában rövid szénláncú alkoholban, például etanolban, metanolban, 1-propanolban vagy 2-propanolban, előnyösen etanolban végezzük mintegy 0 °C és mintegy 80 °C közötti, előnyösen mintegy 25 °C hőmérsékleten.

Az olyan megfelelő (VI) általános képletű vegyület, amelyben X jelentése amino védőcsoport, úgy képezzük ezután, hogy a megfelelő amino-védőcsoportot az (V) általános képletű vegyület helyettesítetlen aminonitrogénjére visszük. A technika állásából jól ismert amino-védőcsoportokat alkalmazhatunk. Az ilyen amino-védőcsoportok leírása számos szakirodalmi forrásban, például a Protective Groups in Organic Synthesis, 2. kiadás, szerkesztette: Theodora W. Greene és Peter G. M. Wuts; John Wiley et. Sons Inc., 1991 szakirodal-

mi hely 309–405. oldalán található. Az ilyen csoportok körébe tartoznak például a 2–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportok, az adott esetben helyettesített benzil-oxi-karbonil-csoport, aril-oxi-karbonil-csoport, szilil-, tritil-, vinil-oxi-karbonil-, O-nitro-fenil-szulfonil-, difenil-foszfínil-, p-toluolszulfonil- és benzilcsoport. Előnyösen di(terc-butil)-dikarbonátot vagy 2-(terc-butoxi)-karbonil-oxi-imino-2-fenil-acetonitrilt alkalmazunk. Az aminos-védőcsoport kapcsolását általában klórozott szénhidrogén oldószerben, például metilén-kloridban vagy 1,2-diklór-etánban vagy egy éteres oldószerben, például glimben, diglimben vagy tetrahidrofuránban végezzük katalitikus mennyiségű aminbázis, például trietil-amin, diizopropil-etil-amin vagy piridin, előnyösen trietil-amin jelenlétében vagy hiányában mintegy 0 °C és mintegy 50 °C közötti, előnyösen mintegy 25 °C hőmérsékleten.

A kívánt (VII) általános képletű vegyületet az előző lépésben kapott (VI) általános képletű vegyületből az R helyettesítő hidrogenolitikus eltávolításával nyerjük. Ezt általában úgy végezzük, hogy a (VI) általános képletű vegyületet légköri nyomás és a légköri fölött mintegy $13,79 \times 10^3$ kPa közötti nyomású, előnyösen a légköri fölött 345 kPa nyomású hidrogéngázzal reagáltatjuk nemesfém-katalizátor, például palládium, platina vagy ródiium jelenlétében. Előnyös katalizátor a szénhordozós palládiumkatalizátor vagy szénhordozós palládium-hidroxid-katalizátor. A reagáltatás során mintegy 20 °C és mintegy 80 °C közötti, előnyösen mintegy 25 °C hőmérsékletet alkalmazunk, oldószerként általában rövid szénláncú alkoholt, előnyösen metanolt használunk.

Azok az eljárások, amelyekkel a (VII) általános képletű vegyületekből az (I) képletű és rokon azabiklokinolinkarbonsav antibiotikumok előállíthatók, a 07/551 212 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben és a WO 91/02526 közzétételi számú PCT szabadalmi leírásban találhatók, mindkettőt teljes egészében referenciaként építjük leírásunkba.

Az (I) képletű antibakteriális vegyület és a vele rokon azabiklokinolinkarbonsav antibiotikumok a találmány szerinti eljárást és vegyületeket felhasználva szintetizálhatók, és hasznosak állatok, köztük ember bakteriális fertőzéseinek kezelésére. Ezek a vegyületek a bakteriális fertőzések széles spektrumára hatnak, különösen Gram-pozitív baktériumtörzsek kezelésére alkalmasak.

Ezen antibiotikus vegyületek adagolásának megfelelő dózistartományát és módjait a 07/551 212 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban és a WO 91/02526 közzétételi számú PCT szabadalmi leírásban ismertetik részletesen. Ezekben az anterioritásokban olyan eljárás is szerepel, amely ezen vegyületek antibakteriális aktivitásának meghatározására alkalmas.

A következőkben a találmányt példákban mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül.

1. példa

1 α ,5 α ,6 α -3-Benzil-6-nitro-2,4-dioxo-3-azabiklo[3.1.0]hexán előállítása

24,3 g, 130 mmol N-benzil-maleimidhez és 18,2 ml és 260 mmol bróm-nitro-metánhoz 250 ml toluolt adunk, és az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Az

elegyhez erőteljes keverés közben 30 perc alatt cseppenként hozzáadunk 200 ml toluóllal hígított 58 ml, 390 mmol 1,8-diazabiklo[5.4.0]undec-7-ént (DBU). Az elegyet további 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a toluolos fázist dekantáljuk, 2×100 ml 0,1 mol/l-es hidrogén-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. Így 17%-os hozammal 5,4 g terméket nyerünk, amelynek olvadáspontja 114–115,5 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,31 (m, 5H, aromások), 4,54 (s, 2H, benziles), 4,47 (t, 1H, nitrocsoporthoz képest α), 3,35 (d, 2H, 3-gyűrű).

2. példa

1 α ,5 α ,6 α -3-Benzil-6-nitro-3-azabiklo[3.1.0]hexán

2 g, 8,1 mmol, az 1. példa szerinti $1\alpha,5\alpha,6\alpha$ -3-benzil-6-nitro-2,4-dioxo-3-azabiklo[3.1.0]hexánt 20 ml tetrahidrofuránban veszünk fel, és 32,4 ml 1 mol/l-es tetrahidrofurános borán-tetrahidrofurán komplexet (32,4 mmol) adunk hozzá, és az elegyet visszafolyatató hűtő alatt 3 órán át forraljuk. Az elegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, és óvatosan hozzáadunk 10 ml metanolt. Ezután az elegyet további 15 percig visszafolyatató hűtő alatt forraljuk, majd az oldószeret lepároljuk róla, a visszamaradó olajat 200 ml diklór-metánban oldjuk, és 3×100 ml vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. Így 90%-os hozammal 1,5 g terméket nyerünk világos színű olaj formájában. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,35–7,19 (m, 5H, aromások), 4,63 (t, 1H, nitrocsoporthoz képest α), 3,59 (s, 2H, benziles), 3,14 (m, 2H, 5-gyűrű), 2,49 (m 2H, 5-gyűrű), 2,51 (m, 2H, 3-gyűrű).

3. példa

1 α ,5 α ,6 α -3-Benzil-6-amino-3-azabiklo[3.1.0]hexán

6 g, 27,5 mmol, a 2. példa szerinti $1\alpha,5\alpha,6\alpha$ -3-benzil-6-nitro-3-azabiklo[3.1.0]hexánt 50 ml etanolban veszünk fel, és 18,0 g, 275 mmol cinkport adunk hozzá. Ezután az elegyhez 150 ml 1 mol/l-es hidrogén-kloridot adunk olyan sebességgel, hogy az elegy soha ne haladjon meg a 40 °C hőmérsékletet (ez mintegy 1 órát vesz igénybe). Az elegyet szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük, majd Celite-en szűrjük. A szűrletről az oldószeret lepároljuk, és a visszamaradó sűrű, fehér anyagot 500 ml 1 mol/l-es nátrium-hidroxid-oldattal 3 órán át reagáltatjuk. Az elegyet ezután 2×300 ml diklór-metánnal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 3×100 ml sóoldattal mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk. Az oldatról az oldószeret lepároljuk, így 79%-os hozammal 4,06 g terméket nyerünk. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,35–7,20 (m, 5H, aromások), 4,62 (széles s, 1H, NO_2 -hoz képest α), 3,60 (s, 2H, benziles), 3,14 (m, 2H, 5-gyűrű), 2,52 (m, 2H, 5-gyűrű és m, 2H, ciklopropil).

4. példa

1 α ,5 α ,6 α -3-Benzil-6-[(terc-butil-karbonil)-amino]-3-azabiklo[3.1.0]hexán

3,75 g, 19,9 mmol, a 3. példa szerinti előállított 1 α ,5 α ,6 α -3-benzil-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexánt 50 ml tetrahidrofuranban veszünk fel, és az elegyhez 4,78 g, 21,9 mmol di(terc-butil)-dikarbonátot és 0,28 ml, 1,99 mmol trietil-amint adunk, és 4 órán át keverjük. Ezután az oldószert lepároljuk, és a visszamaradó anyaghoz 75 ml diklór-metánt adunk. Az elegyet ezután 20 ml vízzel mossuk, és magnézium-szulfáton szárítjuk, majd lepároljuk róla az oldószert, és helyébe 100 ml hexánt adunk. Az elegyet a szilárd anyag teljes oldódásáig melegítjük, majd 2,5 g aktív szenet adunk hozzá, és további 5 percig melegítjük. Ezután a szenet kiszűrjük, az elegyet lehűtjük, és a képződött szilárd anyagot kiszűrjük, és levegőn szárítjuk. Így 89%-os hozammal 5,1 g terméket nyerünk, amelynek olvadáspontja 131–132 °C (fehér tűkristályok). ¹H-NMR (CDCl₃): 7,24 (m, 5H, aromások), 3,54 (s, 2H, benzil), 3,06 (m, 2H, 5-gyűrű), 2,91 (széles, 1H, amidhoz képest α), 2,43 (m, 2H, 5-gyűrű), 1,52 (m, 2H, 3-gyűrű).

5. példa

1 α ,5 α ,6 α -[(terc-Butil-karbonil)-amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexán

2,0 g, 6,94 mmol, a 4. példa szerint előállított 1 α ,5 α ,6 α -3-benzil-6-[(terc-butyl-karbonil-amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexánt 50 ml metanolban veszünk fel, 1,0 g 50 tömeg%-os szénhordozós palládium-hidroxid-katalizátort [Pd(OH)₂/C] (50% nedvesség) adunk hozzá, és az elegyet 345 kPa hidrogéngáznyomáson 6 órán át hidrogénezünk, majd Celite-en szűrjük, és a szűrletről az oldószert lepároljuk. Így 99%-os hozammal 1,36 g terméket nyerünk. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,22–2,95 (m, 4H, 5-gyűrű), 2,61 (széles, 1H, amid), 2,32 (m, 1H, amidhoz képest α), 1,63 (m, 2H, 3-gyűrű), 1,45 (s, 9H, butil).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a (VII) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben X jelentése amino-védőcsoport, *azzal jellemezve, hogy*

i) egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R jelentése benzilcsoport, amelyben a fenilegység adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozhat, a helyettesítők lehetnek halogénatom, nitro-, 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, amino- és trifluor-metil-csoport –, halogén-nitro-metánnal reagáltatunk bázis jelenlétében;

ii) az i) lépésben kapott (III) általános képletű vegyületet – a képletben R jelentése a (II) általános képletre megadott – redukálószerrel reagáltatjuk;

iii) az ii) lépésben kapott (IV) általános képletű vegyületet – a képletben R jelentése a (II) általános képletre megadott – fémmel, előnyösen cinkkel és egy szervetlen savval reagáltatjuk;

iv) az iii) lépésben kapott (V) általános képletű amin-ra egy amino-védőcsoportot viszünk – a képletben R jelentése a (II) általános képletre megadott –; majd

v) az iv) lépésben kapott (VI) általános képletű vegyületről – a képletben X jelentése amino-védőcsoport, R jelentése a (II) általános képletre megadott – az R helyettesítőt hidrogénezéssel eltávolítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy az i) lépésében R helyettesítőként helyettesítő nélküli benzilcsoportot hordozó (II) általános képletű kiindulási anyagot alkalmazunk.*

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy az i) lépésében halogén-nitro-metánként bróm-nitro-metánt vagy klór-nitro-metánt alkalmazunk.*

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy az i) lépésében reagáltatást mintegy –78 °C és mintegy 80 °C közötti hőmérsékleten végezzük.*

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy az i) lépésében a reagáltatást benzolban, toluolban, dimetil-formamidban vagy tetrahidrofuranban végezzük.*

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a reagáltatást toluolban végezzük.*

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy az i) lépésében bázisként karbonátbázisokat, aminobázisokat és foszforin-amid-bázisokat alkalmazunk.*

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy bázisként nátrium-karbonátot, nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot, 2-terc-butyl-imino-2-dietil-amino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafoszforint, trietil-amint, guanidint, diizopropil-etil-amint, tetrametil-guanidint, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ént vagy 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ént alkalmazunk.*

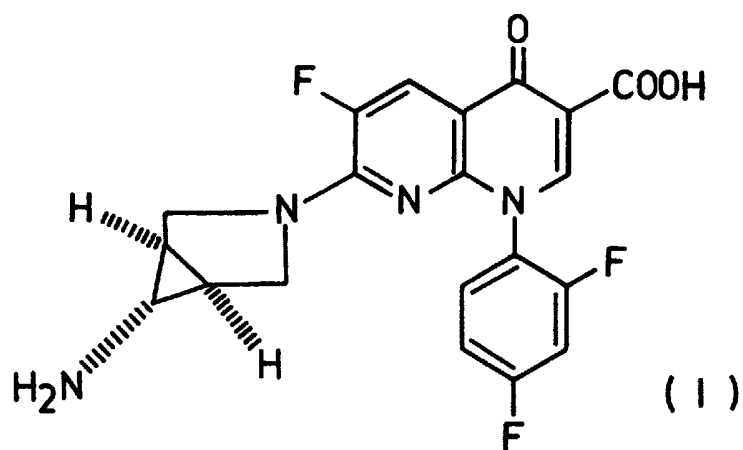
9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy bázisként 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ént alkalmazunk.*

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy az iii) lépésében savként hidrogén-kloridot vagy kénsavat alkalmazunk.*

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy az ii) lépésében redukálószerként borán-tetrahidrofuran komplexet alkalmazunk.*

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy az iv) lépésében az (V) általános képletű amin-ra terc-butoxi-karbonil-védőcsoportot viszünk fel oly módon, hogy az (V) általános képletű vegyületet di(terc-butyl)-dikarbonáttal vagy 2-terc-butoxi-karbonil-oximino-2-fenil-acetonitrillel reagáltatjuk.*

13. Egy (III) vagy (IV) általános képletű vegyület, ahol R jelentése benzilcsoport, amelynek fenilegysége adott esetben egy vagy több helyettesítőt hordozhat, ezek jelentése egymástól függetlenül halogénatom, nitro-, 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, amino- és trifluor-metil-csoport.



1. reakcióvázlat

