



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.⁷: C 07 F 5/04

(21) Patentansøgning nr: PA 1991 02068

(22) Indleveringsdag: 1991-12-27

(24) Løbedag: 1991-12-27

(41) Alm. tilgængelig: 1993-06-28

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2002-10-14

(73) Patenthaver: Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., 5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101, Japan

(72) Opfinder: Naomi Takagi, 5961-21, Tomonuma, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi-ken, Japan
Hironobu Fubasami, Kawagishi-Dormitory, 2-7-6, Kawagishi-naka, Okaya-shi, Nagano-ken, Japan
Hiroshi Matsukubo, 5-11-29, Minato, Okaya-shi, Nagano-ken, Japan

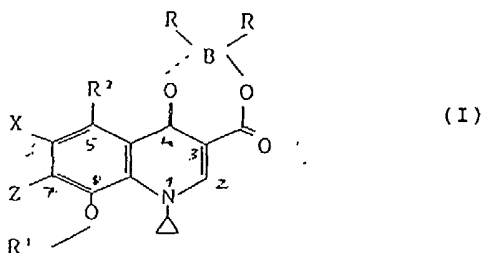
(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang Zacco A/S, Hans Bekkevolds Allé 7, 2900 Hellerup, Danmark

(54) Benævnelse: (6,7-substituerede-8-alkoxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre-O³,O⁴)-bis-(acyloxy-O)-borater, salte deraf, hydrater deraf og fremgangsmåder til fremstilling af disse

(56) Fremdragne publikationer:
US A 4874764

(57) Sammendrag:

En hidtil ukendt forbindelse [1-cyclopropyl-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-6-fluor-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre-O³,O⁴]-bis-(acetat-O)-borat (renhed 91,0%),



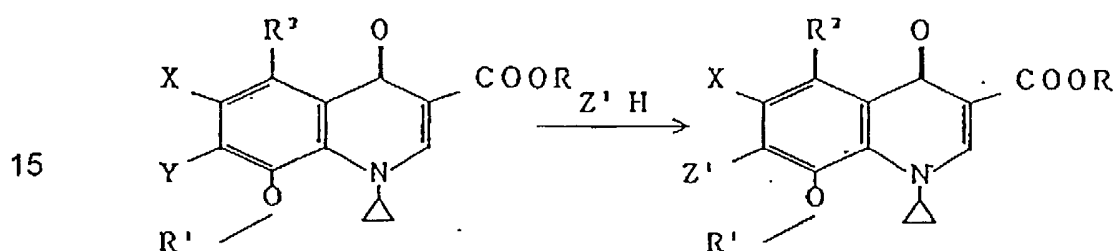
salte deraf og hydrater deraf.

Disse forbindelser er vigtige mellemprodukter til brug ved fremstilling af nye quinoloncarboxylsyre, som er et anvendeligt medikament.

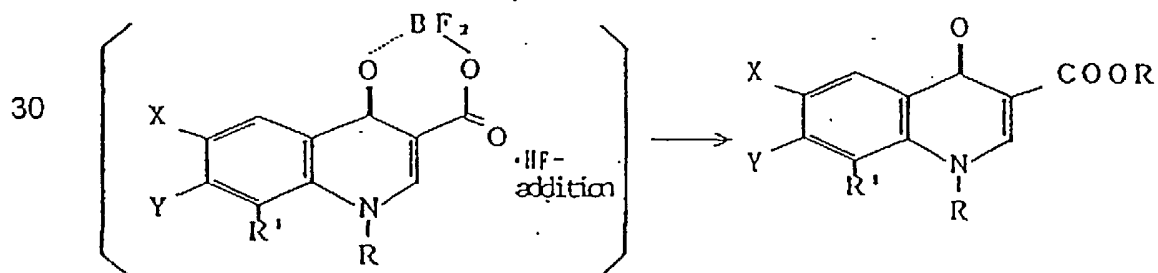
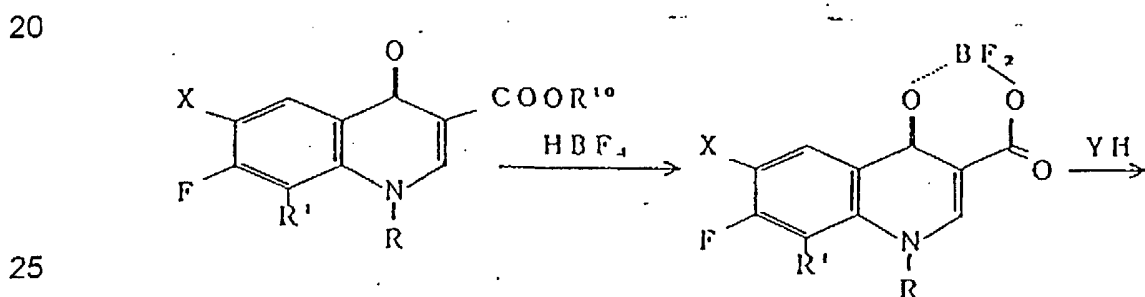
Den foreliggende opfindelse angår nye (6,7-substituerede-8-alkoxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre-0³-0⁴)-bis-(acyloxy-O)-borater, salte deraf, hydrater deraf og fremgangsmåder til fremstilling af disse. Forbindelserne er vigtige mellemprodukter ved fremstilling af antibakterielle quinolincarboxylsyrer med en alkoxygruppe på 8-positionen deraf.

Man har tidligere fremstillet quinoloncarboxylsyrederivater med en alkoxygruppe på 8-positionen på en af følgende to metoder.

(1) (beskrevet i japansk patent Kokai Sho nr. 62-252772)



(2) (beskrevet i japansk patent Kokai Sho nr 63-198664)



I den første af disse metoder (1) er der en elektrondonerende alkoxygruppe i 8-positionen på udgangsforbindelserne. Dette bevirker, at 7-positionens aktivitet er nedsat, og at man kun kan opnå de ønskede 8-alkoxyquinoloncarboxylsyrederivater med et meget lavt udbytte under milde reaktionsbetingelser. Hvis man laver reaktionsbetingelserne stærkere, vil alkoxygruppen på 8-positionen undergå en alkylering og blive til en hydroxylgruppe, og det ønskede produkt kan således ikke opnås i en høj renhed.

Den anden metode (2) foregår via en borfluoridorganometalforbindelse, det ønskede produkt kan blive dannet med et stort udbytte. Fluorineret borsyre er dog så dyr, at fremstillingen ligeledes bliver dyr og yderligere er det svært at fremstille produktet ved brug af almindeligt udstyr, fordi hydrogenfluoridsyre dannes som et sideprodukt under fremstillingen af mellemproduktet.

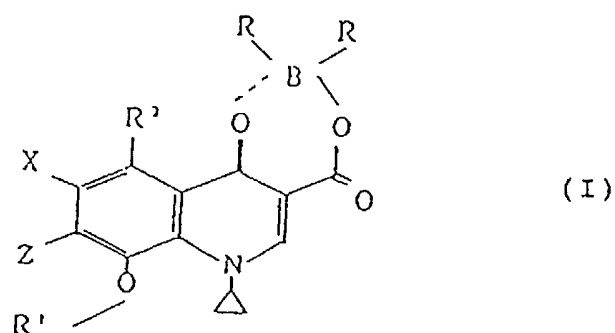
Under disse omstændigheder har opfinderne af den foreliggende opfindelse, efter en ihærdig forskning af fremgangsmåder til fremstilling af quinoloncarboxylsyrer med en alkoxygruppe på 8-positionen fundet frem til at problemet kan løses ved at anvende (6,7-substituerede-8-alkoxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydra-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre-O³-O⁴)-bis-(acyloxy-0)-borater, salte deraf og hydrater deraf repræsenteret som mellemprodukterne.

Med andre ord er organometalforbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse anvendelige til industriel fremstilling, fordi de ikke alene ikke danner hydrogenfluoridsyre som sideprodukt, hvilket korroderer reaktionsudstyret og andet under syntesen deraf, men også fordi at det ønskede produkt kan blive opnået med et højt udbytte, og med høj renhed ved at anvende disse organometalforbindelser.

Yderligere er det også en væsentlig fordel, at produktet kan blive fremstillet til en væsentlig lavere pris end ved de kendte metoder.

Forbindelserne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved at have den almene formel (I).

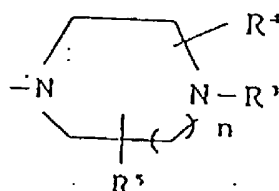
5



10

hvor X betegner et halogenatom, R betegner en alifatisk acyloxygruppe med 2-6 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med et halogenatom eller en aromatisk acyloxygruppe med 7-11 carbonatomer, R¹ betegner en lavere alkylgruppe, R² betegner et hydrogenatom, et halogenatom, en aminogruppe eller en nitrogruppe, Z betegner et halogenatom, en gruppe med formelen

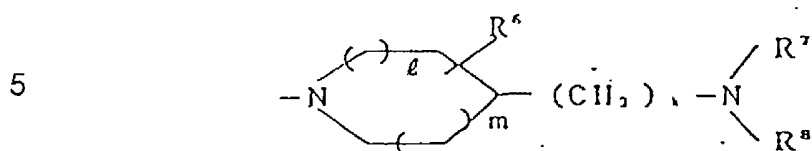
20



25

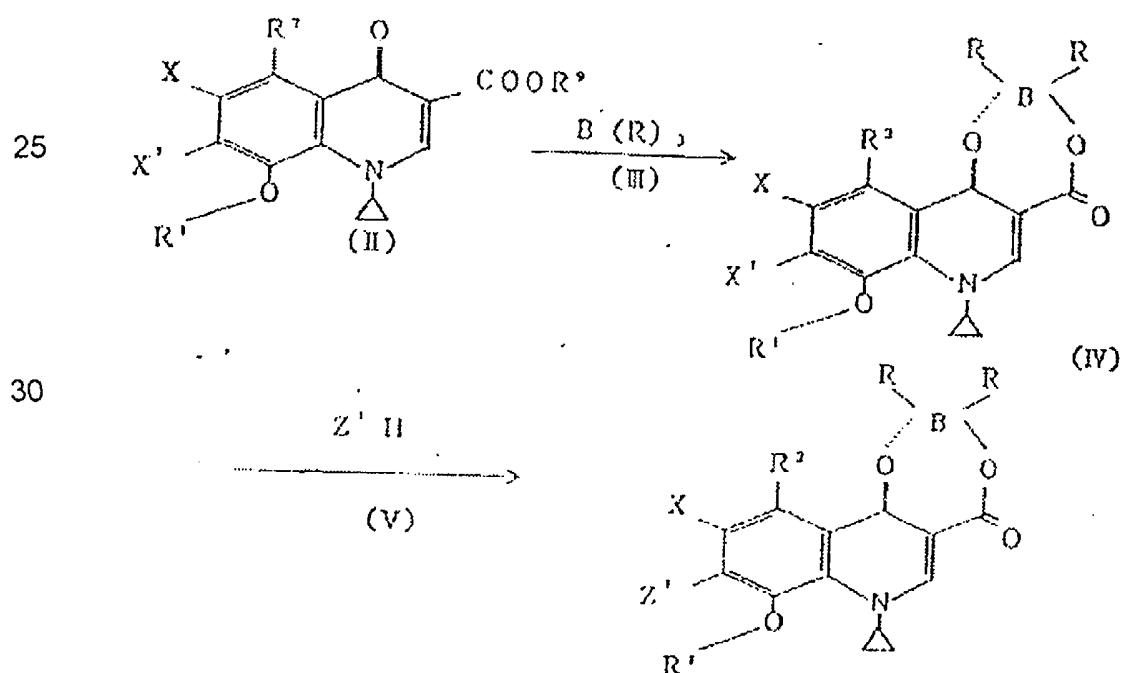
hvor n er 1 eller 2, R³ betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller en aralkylgruppe, R⁴ og R⁵ betegner hver især, uafhængigt af hinanden et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en cycloalkylgruppe eller en phenylgruppe eller Z betegner en gruppe med formelen

30



10 hvor k er 0, 1 eller 2, l er 0, 1 eller 2, m er 0 eller 1, R⁶ betegner et hydro-
genatom, et halogenatom, en lavere alkylgruppe eller en hydroxylgruppe, R⁷
15 betegner et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, R⁸ betegner et hydro-
genatom, en lavere alkylgruppe, en acylgruppe, en alkoxycarbonylgruppe
eller en aralkylgruppe eller Z betegner en azetidingruppe, en pyrrolidingrup-
pe, en 3-hydroxypyrrolidingruppe, en piperidingruppe, en morphoringruppe
20 eller en thiomorphoringruppe, samt salte og hydrater af forbindelsen med den
generelle formel (I).

Organometalforbindelsen ifølge opfindelsen kan fremstilles som angivet ved
20 den følgende reaktionsproces.



hvor X' betegner et halogenatom, R^9 betegner et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, X , R , og R^2 er som nævnt ovenfor og Z' er en af Z i hvilke et halogenatom ikke er repræsenteret.

- 5 En forbindelse af den generelle formel, hvor Z er halogen kan fremstilles ved at lade forbindelsen med den generelle formel II reagere med triacyloxyboratderivat med den generelle formel III i nærværelse af en solvent. Triacyloxyboratderivatet med den generelle formel III kan anvendes i kvantiteter af 1-50 ækvivalenter, fortrinsvis 5 ækvivalenter til forbindelsen med den generelle
10 formel II.

Som reaktionssolvent er en organisk syre f.eks. acetatsyre, propionsyre eller trifluoracetatsyre anvendelig. På dette tidspunkt ligger reaktionstemperaturen i området 20-200 °C, fortrinsvis i området fra 20 °C til kogepunktet af den
15 anvendte solvent. Triacyloxyboratderivatet med den generelle formel III kan fremstilles ved at lade borsyre reagere i en organisk syre, f.eks. acetatsyre, propionsyre eller trifluoracetatsyre eller en organisk syreanhydrid, f.eks. acetatanhydrid, propionatanhydrid eller trifluoracetatanhydrid i nærværelse af zinkchlorid.

20 Den anvendte borsyre anvendes i mængder på 1,1 til 2 ækvivalenter fortrinsvis 1,5 ækvivalenter i forhold til forbindelsen med den generelle formel II. Ved denne forbindelse kan den opnåede triacyloxyboratderivat, uden yderligere isolering anvendes til reaktion med forbindelsen med den generelle formel II.

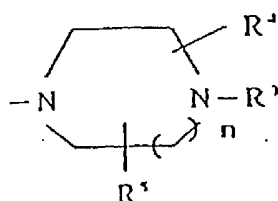
25 En forbindelse med den generelle formel I, hvor Z er andet end halogen, kan fremstilles ved at lade en forbindelse repræsenteret med den generelle formel IV, som er den generelle formel I, hvor Z er halogen, kondensere med en cyclisk aminoforbindelse repræsenteret med den generelle formel V.

30



hvor Z' betegner en forbindelse med formien

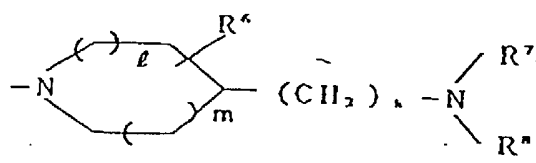
5



10

hvor R^3 , R^4 og R^5 har de i krav 1 anførte betydninger eller Z' betegner en forbindelse med formelen

15



- 20 hvor k , ℓ , m , R^6 , R^7 og R^8 har de i krav 1 anførte betydninger eller Z' betegner en azetidingruppe, en pyrrolidingruppe, en 3-hydroxypyrrolidingruppe, en piperidingruppe, en morphoringruppe eller en thiamorphoringruppe.

- 25 Reaktionen af forbindelsen med den generelle formel I; hvori Z er halogen med en cyclisk aminoforbindelse repræsenteret med den generelle formel IV, kan gennemføres uden solvent eller i nærværelse af et polært solvent såsom vand, alkohol, acetonitril, dimethylformamid (DMF), dimethylsulfoxid (DMSO), hexamethylphosphoramid (HMPA), pyridin, picolin og så fremdeles.

- 30 Reaktionstemperaturen er fortrinsvis valgt imellem stuetemperatur og 200 °C fortrinsvis imellem stuetemperatur og 100 °C.

Især foretrækkes det at lade forbindelsen med den generelle formel I, hvori Z er halogen, reagere med 1-5 gange så mange mol af cyclisk aminaforbindelse repræsenteret ved den generelle formel IV, i 2-10 gange volumen af den ovennævnte solvent, ved en temperatur imellem stuetemperatur til 50 °C i 1-50 timer. På dette tidspunkt er det også foretrukket at tilsætte triethylamin, diazabicyclobase, kaliumcarbonat eller lignende.

I det følgende og under henvisning til eksemplerne beskrives opfindelsen nærmere.

10

EKSEMPEL 1

Til en blanding af 67,5 g borsyre (0,925 mol) og 1,24 g zinkchlorid blev tilsat 300 ml acetatanhydrid, hvilket derefter blev omrørt i 1,5 timer ved 110 °C.

15

Til denne reaktionsblanding blev tilsat 400 ml krystalliseret acetatsyre hvorefter det blev hensat til omrøring i 1 time ved samme temperatur.

Efter afkøling blev 200 g (0,619 mol) ethyl-1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-8-methoxy-oxo-3-quinolincarboxylat tilsat til blandingen ved en temperatur på mellem 50-60 °C og derefter blev 200 ml krystalliseret acetatsyre tilsat, hvilket derefter blev hensat til reaktion i 5 timer.

Reaktionsblandingen blev derefter destilleret under et reduceret tryk. Den olieagtige destillationsrest blev hældt i 8 liters flasker med isvand. Det resulterende bundfald blev samlet ved filtrering og genopløst i 3 liter vand, hvorefter det atter blev filtreret. Derefter blev det tørret hvilket gav 249 g (1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxa-3-quinolincarboxylsyre- O^3, O^4)-bis-(acetat-O)-borat som et lyst orangegult pulver.

30

Smeltepunkt 113-117 °C.

Værdier ved elementæranalyse (%) (som $C_{18}H_{16}BF_2NO_8 \cdot \frac{1}{4} H_2O$)

Kalkuleret værdi C, 50,56; H, 3,89; N, 3,28

Observeret værdi C, 50,32; H, 3,71; N, 3,33

5 NMR spektra (CDCl₃, δ)

1,13 - 1,60 (4H, m_s)

1,92 (6H, s, -OCOCH₃)

4,2 (3H, d, J = 2 Hz, -OCH₃)

10 4,33 - 4,73 (1H, m_s)

7,97 - 8,28 (1H, dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 5-H)

9,24 (1H, s, 2-H)

EKSEMPEL 2

15

Til 12,13 g (29,1 mmol) (1-cyclopropyl-6,7-difluor-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxa-3-quinolincarboxylsyre-0³,O⁴)-bis-(acetat-0)-borat blev tilsat en blanding af 4,38 g (43,7 mmol) af 2-methylpiperazin, 8,2 ml triethylamin og 30 ml acetonitril, hvilket derefter blev henstillet natten over under omrøring ved stuetemperatur.

20

Destilleringsresten efter afdestillation af solventen blev genopløst i 40 ml ethylacetat. Derefter blev den vasket med vand og tørret over natriumsulfatanhydrid. Den blev koncentreret og tørret op under reduceret tryk, hvilket resulterede i 12,9 g [1-cyclopropyl-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-6-fluor-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre-0³,O⁴]-bis-(acetat-0)-borat (renhed 91,0%).

25

Smeltepunkt 126-129 °C.

30

Værdier af elementæranalyse (%) (som C₂₃H₂₇BFN₃O₈ · ¾ H₂O)

Kalkuleret værdi C, 53,45; H, 5,56; N, 8,13

Observeret værdi C, 53,36; H, 5,46; N, 7,93

NMR spektra (CDCl₃, δ)

- 5 0,84 - 1,47 (7H, m,)
 2,04 (6H, s, -OCOCH₃)
 2,47 (1H, = N - H)
 2,82 - 3,66 (7H, m,)
 3,80 (3H, s, -OCH₃)
 10 4,10 - 4,35 (1H, m,)
 7,93 (1H, d, J = 12 Hz, 5 Hz)
 9,12 (1H, s, 2-H)

EKSEMPEL 3

- 15 2,0 g (1-cyclopropyl-6,7-difluor-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre-O³,O⁴)-bis-(acetat-0)-borat, 1,4 g cis-3-t-butoxycarbonylamino-4-methylpyrrolidin, 6 ml acetonitril og 1,6 g triethylamin blev blandet og henstillet til omrøring ved stuetemperatur i 24 timer.

- 20 Efter opløsning i ethylacetat blev vasket med vand.

- Efter tørring over natriumsulfatanhydrid, blev det koncentreret og tørret, hvorefter det gav 2,8 g [7-cis-3-t-butoxycarbonylamino-4-methyl-1-pyrrolidiny]-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre-O³,O⁴]-bis-(acetat-0)-borat (renhed 98,2%).
 25

Smeltepunkt 146-148 °C.

- 30 Værdier af elementæranalyse (%) (som C₂₈H₃₅EFN₃O₁₀ · 1-3/4 H₂O)

Kalkuleret værdi C, 52,97; H, 6,11; N, 6,62

Observeret værdi C, 53,01; H, 5,73; N, 6,57

[1-cyclopropyl-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-6-fluor-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre-0³,O⁴]-bis-(acetat-0)-borat (renhed 91,0%) og [7-cis-3-t-butoxycarbonylamino-4-methyl-1-pyrrolidiny] -1-cyclopropyl-6-fluor-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre-0³,O⁴]-bis-(acetat-0)-borat (renhed 98,2%), som blev fremstillet i de to ovennævnte eksempler, kan omdannes til 8-alkoxyquinoloncarboxylsyre, hvilket er industrielt anvendeligt i den følgende proces.

10

EKSEMPEL 4 (Referenceeksempel 1)

Til 14,2 g [1-cyclopropyl-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-6-fluor-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre-0³,O⁴]-bis-(acetat-0)-borat (renhed 91,0%) (29,1 mmol) blev tilsat en blanding af 50 ml triethylamin (0,36 mol), 264 ml ethanol og 66 ml vand, hvilket derefter blev reflukset under omrøring i 6 timer.

Efter reaktionsopløsningen var afkølet, blev uopløst materiale frafiltreret og filtratet blev koncentreret og tørret, hvilket gav et gult olieagtigt materiale. Dette materiale blev genopløst under varme i 240 ml ethanol, hvorefter det blev afkølet. Den resulterende udfældning blev opsamlet ved filtrering og gav 9,1 g 1-cyclopropyl-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-6-fluor-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (83,4%).

25

EKSEMPEL 5 (referenceeksempel 2)

2,8 g [7-cis-3-t-butoxycarbonylamino-4-methyl-1-pyrrolidiny]-1-cyclopropyl-6-fluor-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre-0³,O⁴]-bis-(acetat-0)-borat (renhed 98,2%) blev opløst i dichlormethan og 40 ml trifluoracetat blev adderet dråbevis dertil under vandkøling.

30

Efter omrøring ved stuetemperatur i 30 minutter, blev det koncentreret. Derefter blev til bundfaldet adderet 40 ml vand og neutraliseret med natriumhydroxid i vandig opløsning, derefter blev der ekstraheret med ethylacetat.

- 5 Efter at det organiske lag var blevet vasket med mættet saltvand, blev det tørret over natriumsulfatanhydrid, hvorefter det blev koncentreret og tørret.

- 10 Det tørrede produkt blev genopløst under varme ved tilsætning af 10 ml ethanol. Efter det var blevet afkølet blev det resulterende bundfald opsamlet ved filtrering efterfulgt af en tørring hvilket gav 1,0 g 7-cis-3-amino-4-methyl-1-pyrrolidiny-1-cyclopropyl-6-fluor-8-methoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolincarboxylsyre (57,4%).

Smeltepunkt 214-215 °C.

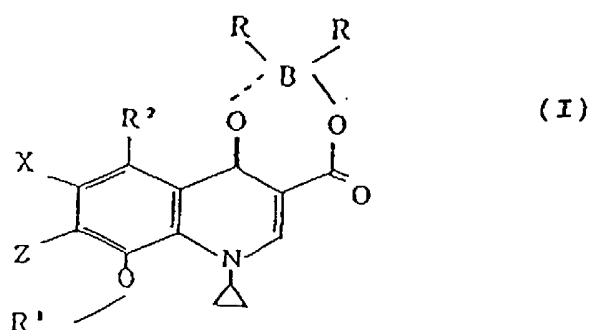
Patentkrav:

1. (6,7-substituerede-8-alkoxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxa-3-quinolin-
carboxylsyre- O^3-O^4)-bis-(acyloxy-O)-borater med den generelle formel (I)

5

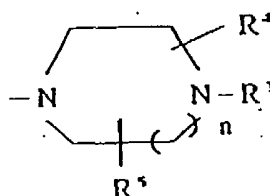
10

15



hvor X betegner et halogenatom, R betegner en alifatisk acyloxygruppe med
2-6 carbonatomer, som eventuelt er substitueret med et halogenatom eller en
20 aromatisk acyloxygruppe med 7-11 carbonatomer, R^1 betegner en lavere
alkylgruppe, R^2 betegner et hydrogenatom, et halogenatom, en aminogruppe
eller en nitrogruppe, Z betegner et halogenatom, en gruppe med formlen

25

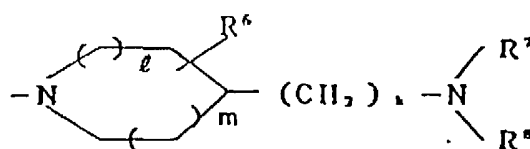


30

hvor n er 1 eller 2, R^3 betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe eller en aralkylgruppe, R^4 og R^5 betegner hver især, uafhængigt af hinanden et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en cycloalkylgruppe eller en phenylgruppe eller Z betegner en gruppe med formlen

5

10



15

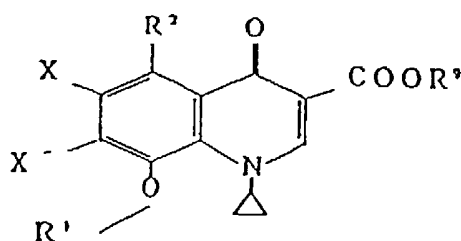
20

hvor k er 0, 1 eller 2, l er 0, 1 eller 2, m er 0 eller 1, R^6 betegner et hydrogenatom, et halogenatom, en lavere alkylgruppe eller en hydroxylgruppe, R^7 betegner et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, R^8 betegner et hydrogenatom, en lavere alkylgruppe, en acylgruppe, en alkoxycarbonylgruppe eller en aralkylgruppe eller Z betegner en azetidingruppe, en pyrrolidingruppe, en 3-hydroxypyrrolidingruppe, en piperidingruppe, en morphoringruppe eller en thiomorphoringruppe, samt salte og hydrater af forbindelsen med den generelle formel (I).

25

2. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den generelle formel (I), hvor Z er et halogenatom og X, R, R^1 og R^2 har de i krav 1 anførte betydninger, k e n d e t e g n e t ved, at man lader en forbindelse med den generelle formel (II)

30



(II)

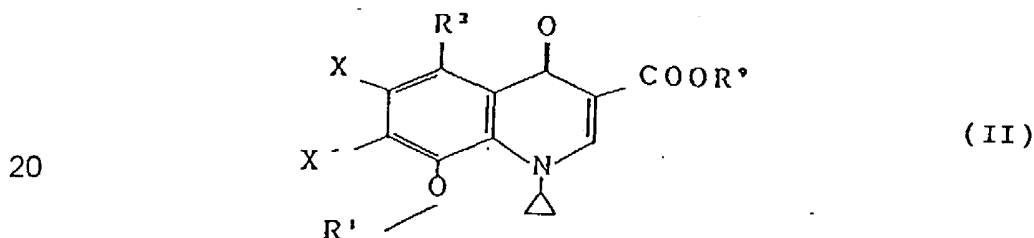
hvor X' og X hver især betegner et halogenatom, R^9 betegner et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe og R^1 og R^2 har de i krav 1 anførte betydninger reagere med et triacyloxyboratderivat med den generelle formel (III)



hvor R har den i krav 1 anførte betydning.

3. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med den generelle formel (I), hvor Z er et halogenatom og X , R , R^1 og R^2 har de i krav 1 anførte betydninger, k e n d e t e g n e t ved, at man lader borsyre reagere i en organisk syre eller organisk syreanhydrid i nærværelse af zinkchlorid til frembringelse af et triacyloxyboratderivat og uden at isolere derivatet lader det reagere med en forbindelse med den generelle formel (II)

15



hvor X , X^1 , R , R^1 , R^2 og R^9 har de i krav 1 og 2 anførte betydninger.

25

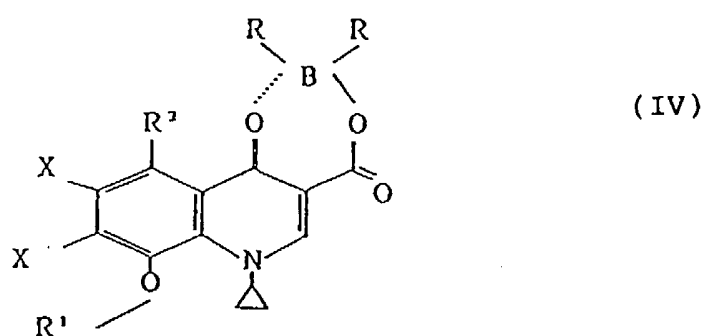
4. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med den generelle formel (I), hvor X , R , R^1 og R^2 har de i krav 1 anførte betydninger og Z har de i krav 1 anførte betydninger bortset fra et halogenatom, k e n d e t e g n e t ved, at man lader en forbindelse med den generelle formel (IV) som svarer til den generelle formel (I), hvor Z er et halogenatom

30

15

5

10



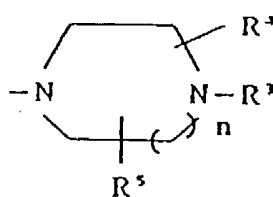
hvor X, X', R, R' og R² har de tidligere anførte betydninger kondensere med en cyclisk aminogruppe med den generelle formel (V)

15

Z'H

hvor Z' betegner en gruppe med formlen

20

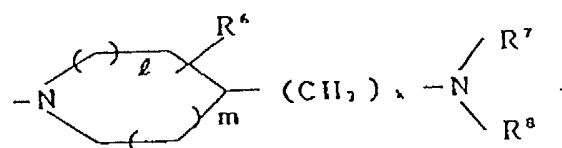


25

hvor R³, R⁴, R⁵ og n har de i krav 1 anførte betydninger eller Z' betegner en gruppe med formlen

30

5



- 10 hvor k, l, m, R⁶, R⁷ og R⁸ har de i krav 1 anførte betydninger eller Z' betegner en acetidingruppe, en pyrrolidingruppe, en 3-hydroxypyrrolidingruppe, en piperidingruppe, en morphoringruppe eller en thiomorphoringruppe.