



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82504 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 207/22 (2006.01)

C07D 401/04 (2007.01)

A61K 31/435

C07D 207/46 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 4-АМІНОМЕТИЛ-3-АЛКОКСІМІНОПІРОЛІДИН МЕТАНСУЛЬФОНАТУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ (ВАРІАНТИ), А ТАКОЖ ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

1

2

(21) а200508583

(22) 06.03.2004

(24) 25.04.2008

(86) PCT/KR2004/000476, 06.03.2004

(31) 10-2003-0014469

(32) 07.03.2003

(33) KR

(46) 25.04.2008, Бюл. № 8, 2008 р.

(72) ХВАНГ ГІО-ХЬОН, КІМ ЙЕОНГ-ДЕ, НАМ ХЬОН, ЧАНГ ДЖЕЙ-ХІОК, ШИН ХЬОН-ІК, КІМ ЯНГ-КЕУН, ЛІ КЬОНГ-ХІ, ЛІ ДЖЕ-СУНГ, НОХ ХЬОН-КУК

(73) ЕЛДЖІ ЛАЙФ САЕНСЕЗ ЛТД.

(56) WO 0117961 A2, 15.03.2001

UA 2000095149 A, 15.11.2000

EP 0688772 A1, 27.12.1995

WO 2003011450 A1, 13.02.2003

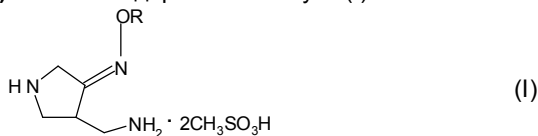
WO 200168649 A1, 20.09.2001

US 5869670 A, 09.02.1999

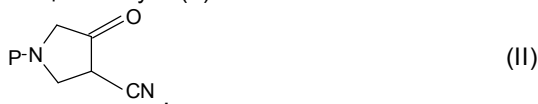
WO 199907696 A1, 18.02.1999

UA 95062822 A, 29.12.1999

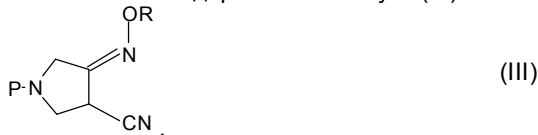
(57) 1. Спосіб одержання сполуки (I)

де R є C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-галоїдалкіл, який відрізняється тим, що включає у себе стадії:

а) реакцію сполуки (II)

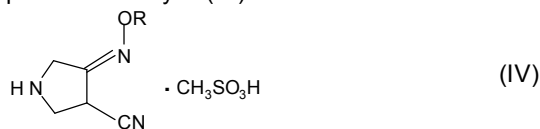


де Р є захисною групою, з алкоксіаміном або галоїдалкоксіаміном, або з сіллю того чи іншого при наявності основи з одержанням сполуки (III)



де R і Р є такими, як визначено вище;

b) реакцію сполуки (III) з метансульфоюкислотою з одержанням сполуки (IV)



де R є таким, як визначено вище; і

с) додавання метансульфоюкислоти і каталізатора гідрування до сполуки (IV) і піддавання цієї сполуки реакції гідрування з одержанням сполуки (I).

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що R є метил.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що Р є трет-бутоксикарбоніл (BOC).

4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що основою на стадії (а) є триетиламін, три-н-бутиламін, діізопропілетиламін, піридин, 4-метиламінопіридин, 4-(4-метилпіперидин-1-іл)піридин або ацетат натрію.

5. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що кількість основи, що використовується на стадії (а), складає від 0,01 до 10 екв. по відношенню до сполуки (II).

6. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що кількість використовуваної на стадіях (b) і (с) метансульфоюкислоти складає від 0,5 до 3 екв. у відношенні до сполуки (III).

7. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що реакцію на стадії (с) проводять в одному чи більше розчинниках, вибраних із групи, що складається із метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, тетрагідрофурану, диметоксietану, діоксану, етилацетату і дихлорметану.

8. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що каталізатором гідрування на стадії (с) є Pd-каталізатор, який не тільки має від 1 до 20 % (мас.) Pd, але також вбудований в основу, вибрану із групи, що складається із вуглецю, кремнезему і глинозему.

9. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що каталізатор на стадії (с) використовують у кількості

(13) C2

(11) 82504

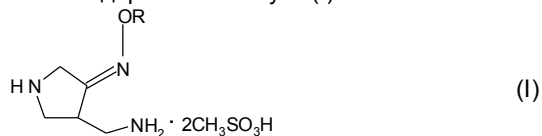
(19) UA

від 0,01 до 10 % (мас.) відносно маси сполуки (IV) в розрахунку на металевий компонент.

10. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що реакцію гідрування на стадії (с) проводять при температурі в діапазоні від 0 до 50 °С і тиску водню від 1 до 100 атм.

11. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що в ньому використовують алкоксіамінгідрохлорид або галоїдалкоксіамінгідрохлорид.

12. Спосіб одержання сполуки (I)

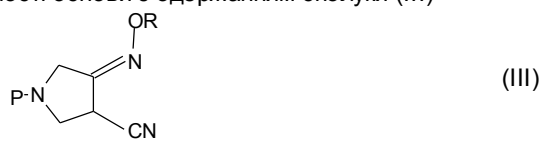


де R є C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-галоїдалкіл, який **відрізняється** тим, що включає у себе стадії:

а) реакцію сполуки (II)



де P є захисною групою, з алкоксіаміном або галоїдалкоксіаміном, або сіллю того чи іншого при наявності основи з одержанням сполуки (III)



де R і P є такими, як визначено вище; і

б) додавання метансульфокислоти і каталізатора гідрування до сполуки (III) і піддавання цієї сполуки реакції гідрування з одержанням сполуки (I).

13. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що R є метил.

14. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що P є *трет*-бутоксикарбоніл (BOC).

15. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що основою на стадії (а) є триетиламін, три-*n*-бутиламін, діізопропілетиламін, піридин, 4-метиламінопіридин, 4-(4-метилпіридин-1-іл)піридин або ацетат натрію.

16. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що кількість основи, що використовується на стадії (а), складає від 0,01 до 10 екв. у відношенні до сполуки (II).

17. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що реакцію на стадії (б) проводять в органічному розчиннику, вибраному із групи, що складається із метанолу, етанолу, *n*-пропанолу, ізопропанолу, тетрагідрофурану, диметоксietану, діоксану, етилацетату і дихлорметану, або в суміші цього органічного розчинника з водою.

18. Спосіб за п. 17, який **відрізняється** тим, що реакцію на стадії (б) проводять в суміші органічного розчинника з водою.

19. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що кількість використовуваної на стадії (б) метансульфокислоти складає від 1 до 6 екв. у відношенні до сполуки (III).

20. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що каталізатором гідрування на стадії (б) є Pd-каталізатор, який не тільки має від 1 до 20 % (мас.) Pd, але також вбудований в основу, вибрану із

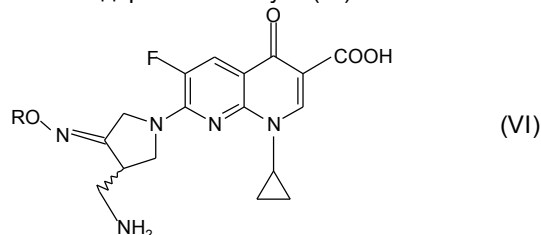
групи, що складається із вуглецю, кремнезему і глинозему.

21. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що каталізатор на стадії (б) використовують у кількості від 0,01 до 10 % (мас.) відносно маси сполуки (III) в розрахунку на металевий компонент.

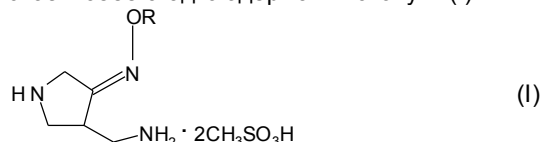
22. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що реакцію гідрування на стадії (б) проводять при температурі в діапазоні від 0 до 50 °С і тиску водню від 1 до 100 атм.

23. Спосіб за п. 12, який **відрізняється** тим, що в ньому використовують алкоксіамінгідрохлорид або галоїдалкоксіамінгідрохлорид.

24. Спосіб одержання сполуки (VI)



де R є C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-галоїдалкіл, або її солі, або гідрату її солі, який **відрізняється** тим, що він включає в себе стадію одержання сполуки (I)

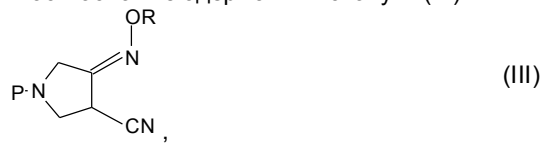


де R є такий, як визначено вище, згідно зі способом, який включає у себе стадії:

а) реакцію сполуки (II)

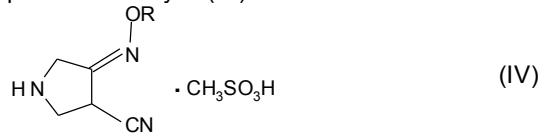


де P є захисною групою, з алкоксіаміном або галоїдалкоксіаміном, або з сіллю того чи іншого при наявності основи з одержанням сполуки (III)



де R і P є такими, як визначено вище;

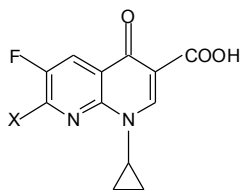
б) реакцію сполуки (III) з метансульфокислотою з одержанням сполуки (IV)



де R є таким, як визначено вище; і

с) додавання метансульфокислоти і каталізатора гідрування до сполуки (IV) і піддавання цієї сполуки реакції гідрування з одержанням сполуки (I); та реакцію одержаної сполуки (I) зі сполукою (V)

5



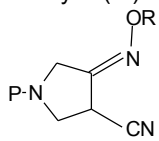
(V)

де X є відхідною групою.

25. Спосіб за п. 24, який **відрізняється** тим, що реакцію сполуки (I) зі сполукою (V) проводять при наявності основи в розчиннику.

26. Спосіб за п. 24 або 25, який **відрізняється** тим, що сполукою (VI) є метансульфонат (R,S)-7-(3-амінометил-4-*син*-метоксіімінопіролідін-1-іл)-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти або його гідрат.

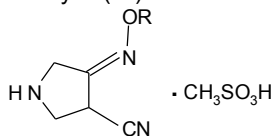
27. Сполука (III)



(III)

де R є C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-галоїдалкіл і P є захисною групою, вибраною з групи, що складається з формілу, ацетилу, трифторацетилу, бензоїлу, *п*-толуолсульфонілу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, *трет*-бутоксикарбонілу, параметоксибензилу, тритилу, тетрагідропіранілу та півалоїлу.

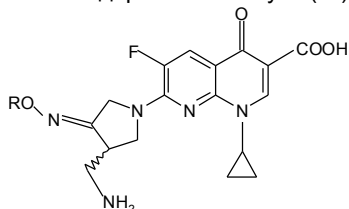
28. Сполука (IV)



(IV)

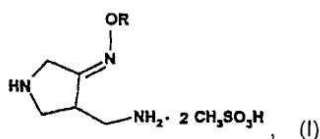
де R є C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-галоїдалкіл.

29. Спосіб одержання сполуки (VI)



(VI)

Даний винахід стосується процесу виготовлення 4-амінометил-3-алкоксиімінопіролідінметансульфонату, що описується формулою:



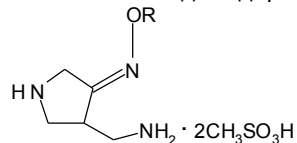
(I)

де R є C₁₋₄ алкіл або C₁₋₄ галоїдалкіл, який являє собою корисний проміжний продукт для виготовлення хінолінових антибіотиків і, зокрема, (R,S)-7-(3-амінометил-4-*син*-алкоксиімінопіролідін-1-іл)-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-

82504

6

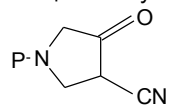
де R є C₁₋₄-алкіл або C₁₋₄-галоїдалкіл, або її солі, або гідрату її солі, який **відрізняється** тим, що він включає в себе стадію одержання сполуки (I)



(I)

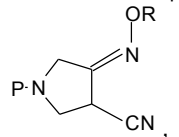
де R є такий, як визначено вище, згідно зі способом, який включає у себе стадії:

а) реакцію сполуки (II)



(II)

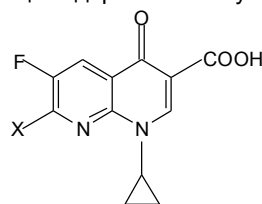
де P є захисною групою, з алкоксиаміном або галоїдалкоксиаміном, або сіллю того чи іншого при наявності основи з одержанням сполуки (III)



(III)

де R і P є такими, як визначено вище; і

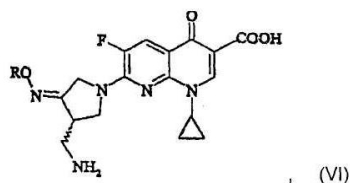
б) додавання метансульфоїкислоти і каталізатора гідрування до сполуки (III) і піддавання цієї сполуки реакції гідрування з одержанням сполуки (I); та реакцію одержаної сполуки (I) зі сполукою (V)



(V)

де X є відхідною групою.

нафтиридин-3-карбонової кислоти, що виражається формулою:



(VI)

де R є такий, як визначено вище, її солі або гідрату солі, як описано в [патенті США №5,633,262 і EP 0688 772 A1].

Процес згідно з даним винаходом має меншу кількість стадій виготовлення сполуки (I) порівняно

з відомими процесами, що дають високий вихід сполуки (I). Отже, даний винахід дозволяє зменшити виробничі витрати і, кінцею кінцем, підвищити економічність процесу виготовлення сполуки (VI).

У публікаціях WO99/44991 і WO01/17961 описаний процес виготовлення сполуки (I) у відповідності зі Схемою 1.

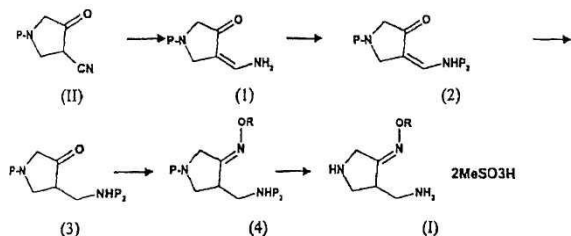


Схема 1

де R є C₁₋₄ алкіл або C₁₋₄ галоїдалкіл, а P і P₂ є однаковими або різними захисними групами.

Зокрема, в WO99/44991 описаний процес виготовлення сполуки (3) зі сполуки (II) (Схема 1), який складається з двох стадій відновлення нітрильної групи і однієї стадії захисту аміногрупи.

Сполуку (I) одержують зі сполуки (II) шляхом гідрування при наявності каталізатора, наприклад, Ra-Ni на першій стадії відновлення нітрильної групи. Як розчинник використовується суміш води з ізопропіловим спиртом у кількості від 2 до 20 екв. по відношенню до сполуки (II).

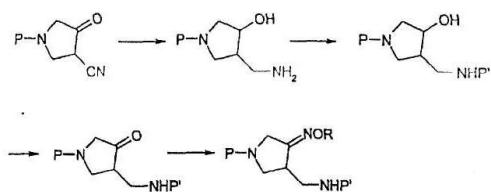
Сполуку (2) одержують зі сполуки (1) шляхом захисту аміногрупи. При цьому захисну групу вибирають серед формілу, ацетилу, трифторацетилу, бензоїлу, p-толуолсульфонілу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, t-бутоксикарбонілу, бензилоксикарбонілу, p-метоксибензилу, тритилу, тетрагідропіранілу, півалоїлу та ін. Серед цих захисних груп кращою є t-бутоксикарбонільна група. Проте (BOC)₂O, використовуваний для введення t-бутоксикарбонільної групи, є дорогим реагентом, на який припадає близько 1/3 загальних витрат на виготовлення сполуки (2) зі сполуки (1). Крім того, температуру цієї реакції важко контролювати через високу екзотермічність і швидкість останньої. Поганий контроль температури реакції призводить до утворення димеру сполуки (2). Сполука (2) може відокремлюватися за допомогою завершальних операцій екстрагування і твердіння. Ці завершальні операції значно ускладнюють даний процес.

Сполуку (3) отримують зі сполуки (2) за допомогою другого гідрування з Pd/C-каталізатором. Каталізатор використовують у кількості 0,5-20% (мас), а для запобігання відновленню карбонільної групи у 3-положенні піролідинового кільця застосовують амінний або буферний розчин.

Процес одержання сполуки (I) зі сполуки (4) описаний у WO01/17961, де захисну групу видаляють за допомогою метансульфокислоти з утворенням солі. Але цей процес потребує для одержання високоякісного продукту проведення двох операцій рекристалізації. Ці операції рекристалізації знижують продуктивність і, отже, вихід продукту.

У публікації EP 0 688 772 A1 описаний процес виготовлення сполуки (4) зі сполуки (II), де використовується реакція, зображена нижче на Схемі 2, що відрізняється від наведеної вище Схеми 1.

Схема 2



де R є C₁₋₄ алкіл або C₁₋₄ галоїдалкіл, а P і P' є однаковими або різними захисними групами.

В EP 0 688 772 A1 описаний процес виготовлення сполуки (4) зі сполуки (II), де карбонільна і нітрильна групи відновлюються одночасно з утворенням проміжного амінового спирту, а спиртова група піддається селективному окисленню з утворенням знов карбонільної групи. Цей процес потребує використання реагентів, які важко застосовувати в промислових умовах, і, таким чином, має небагато переваг над процесом WO99/44991. Зокрема, в цьому процесі для гідрування нітрильної групи використовується гомогенний каталізатор. Але приготування гомогенного каталізатора, його відновлення і відтворення після реакції є досить складною справою.

Отже, із вищевикладеного видно, що відомі процеси виготовлення сполуки (I) є складними, пов'язані з великими виробничими витратами, мають погану відтворність, а також інші недоліки, що зумовлює необхідність у розробці нового, поліпшеного процесу.

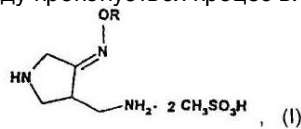
У результаті проведених авторами широких досліджень був створений новий процес, в якому дві стадії гідрування, що застосовувалися в WO99/44991, замінені однією стадією гідрування, і в якому не використовуються такі дорогі органічні реагенти, як (BOC)₂O, а також різноманітні органічні розчинники та інші реагенти.

Таким чином, даним винаходом пропонується новий, ефективний процес виготовлення сполуки (I).

Винаходом пропонується також процес виготовлення сполуки (VI) зі сполуки (I), одержаної за допомогою зазначеного нового процесу.

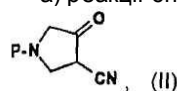
Крім того, винаходом пропонуються нові проміжні продукти, що використовуються у процесі одержання сполуки (I).

Відповідно до першого аспекту даного винаходу пропонується процес виготовлення сполуки (I)

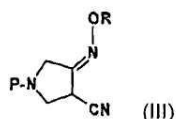


де R є C₁₋₄ алкіл або C₁₋₄ галоїдалкіл, який включає у себе стадії:

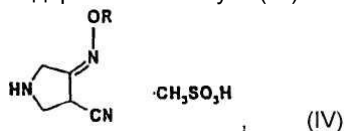
а) реакції сполуки (II)



де P є захисна група, з алкосіаміном або галоїдалкосіаміном, або з сіллю того чи іншого при наявності основи з одержанням сполуки (III)



де R і P є такі, як визначено вище;
b) реакції сполуки (III) з метансульфою
з одержанням сполуки (IV)

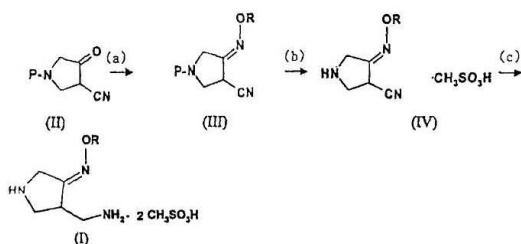


де R є такий, як визначено вище, і
с) додавання метансульфою і каталіза-
тора гідратування у сполуку (IV) і піддавання цієї
сполуки реакції гідратування з одержанням сполуки
(I).

У цьому процесі захисною групою Р можуть
бути форміл, ацетил, трифторацетил, бензоїл, р-
толуолсульфоніл, метоксикарбоніл, етоксикарбо-
ніл, t-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, р-
метоксибензил, тритил, тетрагідропіраніл, півало-
їл, тощо, серед яких найкращим є t-
бутоксикарбоніл (BOC). Крім того, кращим R є мет-
тил.

Описаний процес виготовлення сполуки (I)
може бути відображений такою схемою:

Схема 3



де R є C₁₋₄ алкіл або C₁₋₄ галоїдалкіл, а Р є за-
хисна група.

Стадія (а)

Стадія перетворення сполуки (II) на сполуку
(III) здійснюється при наявності основи. Кращими
основами для цього є триетиламін, три-п-
бутиламін, діізопропілетиламін, піридин, 4-
метиламінопіридин, 4-(4-метилпіридин-1-
іл)піридин і ацетат натрію. Кількість основи на цій
стадії в кращому випадку лежить у межах від 0,01
до 10екв. по відношенню до сполуки (II).

Реагенти, алкоксіамін і галоїдалкоксіамін, бажано
використовувати у формі солі приєднання кис-
лоти і, особливо, у формі гідрохлориду. Алкоксі-
амін, галоїдалкоксіамін або сіль того чи іншого
використовуються в кількості від 1 до 2 екв. по
відношенню до сполуки (II).

Як розчинник на стадії (а) можуть використо-
вуватися вода, органічний розчинник або їх суміш
і, зокрема, прямолінійний або розгалужений С'є
спирт, де кращими є MeOH, ЕЮН або IPA (ізопро-
піловий спирт).

Температура і тривалість реакції на стадії (а)
можуть бути різними залежно від використовува-
них основи і розчинника. Наприклад, температура
реакції може бути у межах від кімнатної до 200°C.
У загальному випадку визначити відповідні темпе-
ратуру і тривалість реакції можна, виходячи з ви-
користовуваних основи і розчинника.

У кращому варіанті здійснення винаходу як
основу використовують триетиламін. У цьому ви-
падку сполуку (II) піддають кип'ятінню зі зворотним
холодильником з алкоксіамінгідрохлоридом при
наявності триетиламіну і метанолу протягом
22год.

В іншому кращому варіанті як основу викорис-
товують ацетат натрію. При цьому сполуку (II) до-
дають у розчин гідрохлориду алкоксіаміну й ацета-
ту натрію в етанолі або метанолі, і суміш кип'ятять
протягом приблизно 18год.

У ще одному кращому варіанті здійснення ви-
находу як основу використовують піридин. У цьому
випадку сполуку (II) додають у розчин гідрохлори-
ду алкоксіаміну і піридину в ізопропіловому спирт
або метанолі, де суміш реагує в умовах перемішу-
вання протягом приблизно 5год. Цей варіант відрі-
зняється особливою вигідністю завдяки тому, що
реакцію в ньому проводять при кімнатній темпера-
турі.

У кращому варіанті виконання цієї стадії спо-
лука (III) може бути одержана без утворення побі-
чного продукту, наявність якого може бути виявле-
на з допомогою HPLC-хроматографії (рідинної
хроматографії з високою розрізнявальною спро-
можністю).

Стадія (b)

На цій стадії здійснюється перетворення спо-
луки (III) на сполуку (IV) для видалення захисної
групи метансульфою. Метансульфою вико-
ристовують у кількості приблизно від 0,5 до
3екв., а в кращому варіанті - приблизно від 1 до
1,2екв. по відношенню до сполуки (III). При цьому
метансульфою дозволяє дуже легко вида-
лити захисну групу. Як буде показано нижче на
прикладі здійснення винаходу, аналізи методами
ядерного магнітного резонансу (ЯМР) і HPLC-
хроматографії отриманого в цих умовах продук-
ту показують, що захисна група видалається при
приблизно 30хв. кип'ятінні зі зворотним холоди-
льником.

Стадія (с)

На цій стадії сполуку (IV) перетворюють на ці-
льову сполуку (I) за допомогою реакції селективно-
го гідратування з металевим каталізатором Ренея,
наприклад, нікелевим сплавом Ренея, кобальто-
вим сплавом Ренея і т.п., або з металевими ката-
лізаторами, вбудованими в основу із активованого
вугілля, глинозему, кремнезему і т.п. Як активний
компонент каталізатора при цьому можуть вико-
ристовуватися такі метали, як Ni, Co, Pt, Pd, Ru, Rh,
Ir, Cu, тощо та сполуки паладію на зразок хлориду
паладію, нітрату паладію, ацетату паладію, тощо,
серед яких чистий паладієвий каталізатор є най-
кращим. У загальному випадку активність ката-
лізатора може регулюватися шляхом добавлення
інших металів у малій кількості у формі співката-
лізатора або шляхом регулювання умов реакції,
наприклад, температури, тиску і т.п., і таким чином
може легко регулюватися селективність до цільо-
вого продукту. Каталізатором гідратування, особли-
во прийнятним для цілей даного винаходу, є пала-
дієвий каталізатор не тільки у формі чистого
паладію, взятого в кількості від 1 до 20%(мас), але
також паладію, вбудованого в основу, матеріал
якої може бути вибраний із сукупності, що склада-

ється із вуглецю, кремнезему і глинозему. Каталізатор гідрування цього типу використовується в кількості від 0,01 до 10%(мас.) відносно маси сполуки (IV) у розрахунку від її металевого компонента.

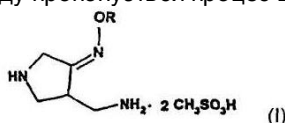
Реакцію гідрування проводять у кращому варіанті при температурі в інтервалі від 0 до 50°C і тиску водню від 1 до 100атм.

Метансульфоокислоту додають у реакційний розчин у кількості, приблизно, від 0,5 до 3екв., краще - приблизно від 1 до 1,2екв. по відношенню до сполуки (III).

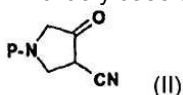
Як розчинник на цій стадії можуть використовуватися один або більше органічних розчинників, вибраних із групи, що складається із метанолу, етанолу, n-пропанолу, ізопропанолу, тетрагідрофурану, диметоксітану, діоксану, етилацетату і дихлорметану, серед яких кращим є метанол.

Реакція на стадії (с) також може проводитися при наявності ще однієї добавки -кислоти. Такою добавкою може бути, наприклад, соляна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, оцтова кислота, метансульфоокислота та ін., серед яких найкращою є метансульфоокислота. Для підвищення виходу корисного продукту цю кислоту оажано додавати в такій кількості, щоб рН реакційного розчину встановлювати на рівень 2,5 під час реакції гідрування, а додавати кислоту в реакційний розчин можна під час ініціації цієї реакції або безперервно у середині періоду реакції.

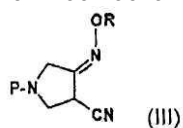
Відповідно до другого аспекту даного винаходу пропонується процес виготовлення сполуки (I)



де R є C₁₋₄ алкіл або C₁₋₄ галоїдалкіл, який включає у себе стадії: а) реакції сполуки (II)



де Р є захисна група, з алкосіаміном або галоїдалкосіаміном, або з сіллю того чи іншого при наявності основи з одержанням сполуки (III)



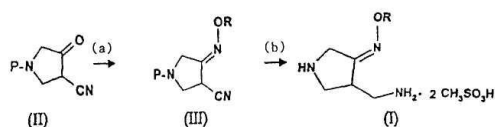
де R і Р є такі, як визначено вище, і

(b) додавання метансульфоокислоти і каталізатора гідрування в сполуку (III), і піддавання цієї сполуки реакції гідрування з одержанням сполуки (I).

У кращому варіанті виконання описаного вище процесу R є метил, а Р є t-бутоксикарбоніл (BOC).

Запропонований процес виготовлення сполуки (I) може здійснюватися за наведеною нижче Схемою 4.

Схема 4



де R є C₁₋₄ алкіл або C₁₋₄ галоїдалкіл, а Р є захисна група. Другий з цих процесів має ті самі переваги, що і перший процес, але до того ж є більш ефективним, оскільки кількість стадій у ньому скорочена від 3 до 2.

Стадія (а)

Стадію (а) другого процесу проводять так само, як стадію (а) першого процесу.

Стадія (b)

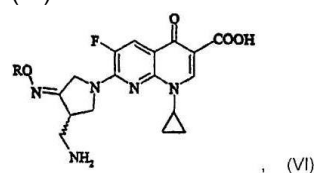
На стадії (b) другого процесу здійснюють водночас стадії (b) і (с) першого процесу.

При цьому метансульфоокислоту використовують у кількості, що складає загальну кількість її на стадіях (b) і (с) першого варіанту процесу, тобто приблизно від 1 до 6екв., а в ще кращому випадку - приблизно від 1,5 до 2,5екв. по відношенню до сполуки (III). Каталізатор гідрування вводять у кількості від 0,01 до 10%(мас.) по відношенню до маси сполуки (III) в розрахунку на її металевий компонент.

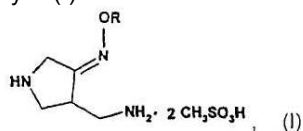
На стадії (b) другого процесу використовують органічний розчинник, вибраний із групи, що складається із метанолу, етанолу, n-пропанолу, ізопропанолу, тетрагідрофурану, диметоксітану, діоксану, етилацетату і дихлорметану, а також суміші цього органічного розчинника з водою. Кращим серед них варіантом є суміш цього органічного розчинника з водою. При застосуванні цієї суміші об'ємне співвідношення її компонентів лежить в інтервалі від 0,2 до 50 об'ємів органічного розчинника до 1 об'єму води. В особливо кращому варіанті таким розчинником є суміш метанолу з водою.

Крім того, на цій стадії можуть використовуватися такі самі умови реакції, що й на стадії (с) першого процесу.

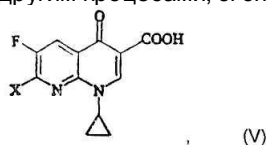
У відповідності з третім аспектом даного винаходу пропонується процес виготовлення сполуки (VI)



де R є C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ галоїдалкіл або сіль того чи іншого, який включає у себе стадію реакції сполуки (I)



де R є таким, як визначено вище, яку одержують у відповідності з описаними вище першим або другим процесами, зі сполукою (V)



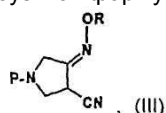
де Х є група, що відходить, якою в кращому варіанті є галоген.

У цьому процесі реакцію сполуки (I) зі сполукою (V) в кращому варіанті проводять у розчиннику при наявності основи. Специфічні умови цієї реакції

ції можуть легко регулюватися фахівцем у даній галузі у відповідності з описом, поданим у RCT/GBOO/03358.

Сполукою (VI) у кращому варіанті є метансульфонат (R,S)-7-(3-амінометил-4-синметоксіімінопіролідин-1-іл)-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти або його гідрат.

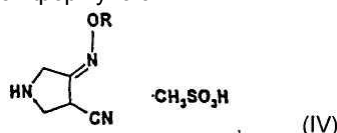
У відповідності з четвертим аспектом даного винаходу пропонується нова сполука (III), що описується формулою:



де R є C₁₋₄ алкіл або C₁₋₄ галоїдалкіл, а P є захисна група.

У кращому варіанті захисною групою P є t-бутоксикарбоніл (BOC).

У відповідності з п'ятим аспектом даного винаходу пропонується нова сполука (IV), що описується формулою:



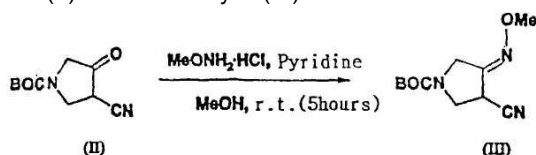
де R є C₁₋₄ алкіл або C₁₋₄ галоїдалкіл.

Зазначені вище сполуки (III) і (IV) можуть використовуватися як проміжні продукти в процесі виготовлення сполуки (I).

Нижче розглянуто деякі конкретні приклади здійснення даного винаходу. Цілоком зрозуміло, що наведені приклади жодним чином не обмежують даного винаходу.

Приклад 1

(1) Синтез сполуки (III)



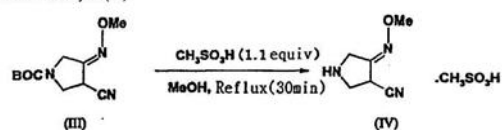
До розчину сполуки (II) (10,5г, 0,05моль) у 100мл метанолу при наявності піридину (4,84мл, 1,2екв.) в умовах перемішування при кімнатній температурі додали метоксиламінідгидрохлорид (5,0г, 1,2екв.). Через 5год. HPLC-хроматографія, що проводилася в таких умовах:

Колонка:	Capcellpak C18
Розчинник:	AN/H ₂ O/TFA = 60/40/0,1
Довжина хвилі:	210 нм
Витрата:	1 мл/хв.
Температура:	кімнатна,
показала завершення реакції.	

Леткі речовини були ретельно видалені у вакуумі, а до залишку додали етилацетат (50мл). Органічний шар двічі промили насиченим водним розчином NaHCO₃ (100мл) і двічі соляним розчином (100мл). Для видалення вологи до органічного шару додали безводний сульфат магнію, і суміш концентрували у вакуумі, одержавши сполуку (III) (11,09г, вихід 92,8%).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ (x10⁻⁶мас.ч.): 1,47(s, 9H), 3,69(dd, 1H), 3,95(s, 3H), 3,98-4,06(m, 2H), 4,10-4,22(m, 2H).

(2) Синтез сполуки (IV)



мін:хвилини

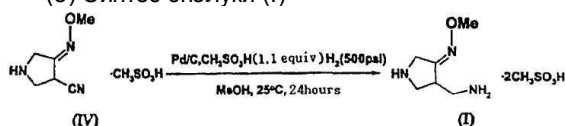
Ref lix:зворотній холодильник

Equiv:еквівалент

До розчину сполуки (III) (3,0г, 0,0125 моль) у 25мл метанолу по краплях при перемішуванні додали метансульфоїкислоту (0,91мл, 1,1екв., 98%), і суміш гріли зі зворотним холодильником протягом 30хв. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, концентрували під зниженим тиском і рекристалізували, одержавши сполуку (IV) (4,14г, вихід 98,8%).

¹H ЯМР (400МГц, D₂O) δ (x10⁻⁶мас.ч.): 2,69 (s, 3H), 3,76-3,82 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H).

(3) Синтез сполуки (I)



hours:години

psl: фунт/кв.дюйм

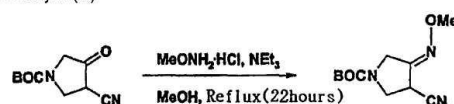
Equiv:еквівалент

До розчину сполуки (IV) (4,19г, 0,0125 моль) у 80мл метанолу при перемішуванні додали Pd/C-катализатор (0,3г, у мокрому стані) і метансульфоїкислоту (1,0мл, 1,1екв., 98%), і провели реакцію гідрування протягом 24 годин при температурі 25°C і тиску водню 500 фунт/кв.дюйм (манометричний). По завершенні реакції суміш перепустили через целіт, видаливши таким чином катализатор, а фільтрат концентрували у вакуумі. До залишку додали метанол (50мл) і як зародковий матеріал - сполуку (I) (1мг). Суміш перемішали при кімнатній температурі протягом 1 години і відфільтрували. Одержану в результаті тверду речовину розчинили у водяній бані при температурі приблизно 50°C, рекристалізували при -20°C і відфільтрували, одержавши сполуку (I) (0,99г, вихід 23,1%).

¹H ЯМР (400МГц, DMSO) δ (x10⁻⁶мас.ч.): 2,39 (s, 6H), 3,07 (dd, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,24-3,30 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,97 (dd, 2H).

Приклад 2

(1) Синтез сполуки (III)



hours:години

Ref lix:зворотній холодильник

До суспензії сполуки (II) (10,5г, 0,05 моль) у 100мл метанолу при перемішуванні додали метоксиламінідгидрохлорид (5,0г, 1,2екв.) і триетиламін (8,4мл, 1,2екв.), і суміш гріли зі зворотним холодильником протягом 22 годин. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, концентрували під вакуумом, і до залишку додали етилацетат (50мл). Органічний шар двічі промили

насиченим водним розчином NaHCO_3 (100мл) і двічі соляним розчином (100мл). Після цього додали безводний сульфат магнію, суміш відфільтрували, і фільтрат концентрували під вакуумом, отримавши сполук; (III) (11,35г, вихід 95,0%).

(2) Синтез сполуки (IV)

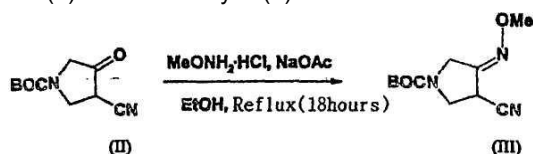
Сполука (IV) була одержана у відповідності з процесом, описаним у Прикладі 1 (2).

(3) Синтез сполуки (I)

Сполука (I) була одержана у відповідності з процесом, описаним у Прикладі 1 (3).

Приклад 3

(1) Синтез сполуки (3)



hours:години

Ref lux:зворотний холодильник

До суспензії сполуки (II) (10,5г, 0,05 моль) у 100мл метанолу при перемішуванні додали метоксиамінгідрохлорид (5,0г, 1,2екв.) і ацетат натрію (4,92мл, 1,2екв.), і суміш гріли зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Після цього реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, концентрували під вакуумом, і до залишку додали етилацетат (50мл). Органічний шар двічі промили насиченим водним розчином NaHCO_3 (100мл) і двічі соляним розчином (100мл). Після цього додали безводний сульфат магнію, суміш відфільтрували, і фільтрат концентрували під вакуумом, отримавши сполуку (III) (11,35г, вихід 95,0%).

(2) Синтез сполуки (IV)

Сполука (IV) була одержана у відповідності з процесом, описаним у Прикладі 1 (2).

(3) Синтез сполуки (I)

Сполука (I) була одержана у відповідності з процесом, описаним у Прикладі 1 (3).

Приклад 4

(1) Синтез сполуки (III)

Сполука (III) була одержана у відповідності з процесом, описаним у Прикладі 1 (1).

(2) Синтез сполуки (IV)

Сполука (IV) була одержана у відповідності з процесом, описаним у Прикладі 1 (2).

(3) Синтез сполуки (I)

Сполуку (I) (0,72г, вихід 16,8%) було виготовлено у відповідності з процесом, описаним у Прикладі 1 (3), за винятком того, що реакцію гідратування проводили під тиском, зниженим від 500 фунт./кв.дюйм до 200 фунт./кв.дюйм.

Приклад 5

(1) Синтез сполуки (III)

Сполука (III) була одержана у відповідності з процесом, описаним у Прикладі 1 (1).

(2) Синтез сполуки (I)

До 100мл реактора високого тиску додали сполуку (III) (5г), метанол (40мл) і воду (10мл). До утвореного розчину додали 10% Pd/C (0,18г) і метансульфокислоту (2,2мл). Суміш перемішали при температурі 30°C під тиском водню 100 фунт./кв.дюйм (манометричний) протягом 1 години. Каталізатор відфільтрували, і фільтрат концентрували повністю під зниженим тиском. Залишок

розчинили в метанолі (10мл), і до нього додали сполуку (I) (1мг) як зародковий матеріал для утворення кристалу при 5°C. Утворений кристал охолодили до -10°C і відфільтрували, одержавши метансульфонат 3-амінометил-4-З-метилоксіімінопіролідину (3,15г, вихід 45%).

Приклад 6

Синтез (R,S)-7-(3-амінометил-4-син-метоксиімінопіролідин-1-іл)-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти.

До 7-хлорциклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти (3,05г) у воді (25мл) при 15-20°C додали триетиламін (5,1мл), і суміш перемішали протягом 20 хвилин. До суміші додали сполуку (I) (3,86г), одержану так, як описано в Прикладі 1, і воду (5мл), і утворену суміш перемішували при 20-25°C протягом 18 годин. Одержаний таким чином продукт відфільтрували, і фільтрат промили водою (30мл) й етанолом (30мл). Після просушування при 50°C під вакуумом отримали зазначену в заголовку сполуку (4,23г) у вигляді твердої речовини білого кольору. Дані ідентифікації продукту були такі самі, що мав автентичний зразок.

Приклад 7

Синтез метансульфонату (R,S)-7-(3-амінометил-4-син-метоксиімінопіролідин-1-іл)-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти.

До суспензії (R,S)-7-(3-амінометил-4-син-метоксиімінопіролідин-1-іл)-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти (1,5г, чистота 89,9%, 3,46 ммоль) у суміші дихлорметану (23,2мл) й етанолу (2,7мл) при 30°C додали розчин метансульфокислоти (0,33г, 3,43 ммоль) у дихлорметані (1мл). Суміш перемішували при 30°C протягом 3 годин, а потім охолодили до 20°C і профільтрували. Фільтрат промили дихлорметаном (20мл) і просушили при температурі 50°C під вакуумом, одержавши зазначену в назві сполуку (1,71г). Дані ідентифікації продукту були такі самі, що мав автентичний зразок.

Приклад 8

Синтез полуторного гідрату метансульфонату (R,S)-7-(3-амінометил-4-син-метоксиімінопіролідин-1-іл)-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти.

Метансульфонат (R,S)-7-(3-амінометил-4-син-метоксиімінопіролідин-1-іл)-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти (27,5г, чистота 91%, 51,4 ммоль) перемішали в суміші ізопропанолу (150мл) з водою (75мл) і після цього гріли (52°C) до утворення світлого розчину. Розчин охолодили до 34°C, і до нього додали як зародковий кристал полуторний гідрат метансульфонату (R,S)-7-(3-амінометил-4-син-метоксиімінопіролідин-1-іл)-1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-3-карбонової кислоти. Утворену суспензію залишили охолоджуватися протягом 1 год. до 25°C і потім перемішували протягом 18 годин. Далі суспензію охолодили до 0-4°C, перемішали протягом 2 год. і відфільтрували. Фільтрат промили ізопропанолом (30мл). Продукт просушили відсмоктуванням протягом 2 год., а потім у вакуумі при 50°C. Висушений про-

дукт зволожили вологим азотом, отримавши зазначений у заголовку полуторний гідрат (22,9г, 92%). Дані ідентифікації продукту були такі самі, що мав автентичний зразок.

Експеримент 1

Для визначення того, чи можна виготовлену згідно з даним винаходом сполуку (I) використовувати як матеріал для антибіотиків, сполуку (I), одержану в Прикладі 1, піддали HPLC-хроматографічному аналізу в таких умовах:

Колонка: Shodex ODP-50 6E (4,6×250мм, 5мкм, Asahipak)

Розчинник: AN/H₂O (включаючи 5мМ 1-гексансульфофосфат) TFA=5/95/0,1

Довжина 207нм

хвилі:

Витрата: 1 мл/хв.

Температура: 40°C

Вміст домішок та ізомерів був визначений за відношенням площі піків PAR (Peak Area Ratio) згідно з формулою:

$$PAR(\%) = A/B \times 100$$

де А є площа піку кожної домішки, а В - сума площ піків усіх домішок за винятком піків, ідентифікованих у холостому розчині (тобто в розчині, що не містив зразка).

Стандарт якості щодо вмісту домішок та ізомерів у величинах PAR, прийнятий компанією-

заявником, і результати HPLC-аналізу домішок наведені нижче в Табл. 1.

Таблиця 1

	Стандарт якості	Результати аналізу сполуку (I), одержаної у Прикладі 1
Е-ізомер	PAR ≤ 2,7%	PAR ≤ 0,96%
Специфічні непідтверджені домішки	PAR ≤ 1,2%	PAR ≤ 0,88%
Нові домішки	PAR ≤ 0,1%	PAR ≤ 0,02%

Проведений аналіз не показав наявності в продуктах сполук (1), (2), (3), (4) і т.д., що утворювалися в попередніх процесах при виготовленні сполуку (I).

Усі сполуки (I), одержані згідно з Прикладами 2-5, також задовольняли вимогам стандарту якості.

Промислова придатність

Даним винаходом поліпшені деякі аспекти відомих процесів одержання 4-амінометил-3-алкоксиімінопіролідінметансульфонату, використовуваного як проміжний продукт для виготовлення хінолінових антибіотиків. Загальна кількість стадій процесу зменшена до 2-3, що дозволило виключити такі операції, як фільтрація й екстрагування, а також уникнути необхідності використання дорогого реагенту (BOC)₂O, як і інших дорогих органічних розчинників і реагентів.