



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2015 00957

(22) Data de depozit: 05/06/2013

(30) Prioritate:
13/05/2013 UA a 2013 05962

(41) Data publicării cererii:
30/05/2016 BOPi nr. 5/2016

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. UA 2013/000055 05/06/2013

(87) Publicare internațională:
Nr. WO 2014/185881 20/11/2014

(71) Solicitant:
• DERKACH NATALIIA MYKOLAIVNA,
UL.KLINICHNA, 23-25, KV.173, KIEV, UA

(72) Inventatori:
• DERKACH NATALIIA MYKOLAIVNA,
UL.KLINICHNA, 23-25, KV.173, KIEV, UA

(74) Mandatar:
FRISCH & PARTNERS S.R.L., BD.CAROL I
NR.54, SC.B, ET.3, AP.5, SECTOR 2,
BUCUREȘTI

(54) **METODĂ DE PREPARARE A ACIDULUI
1-CYCLOPROPYL-6-FLURO-1,4-DIHYDRO-
8-METHOXY-7-[(4AS, 7AS)/OCTAHYDRO-6H-PYRROLO
[3,4-B] PYRIDIN-6-YL]-4-OXO-3-QUINOLINĂ-CARBOXYLIC**

(57) Rezumat:

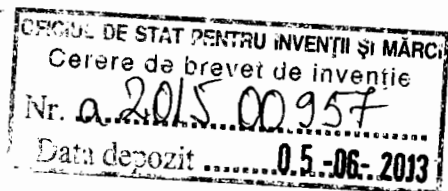
Invenția se referă la o metodă de preparare a unui compus chimic acid 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS, 7aS)-octahidro-6H-pirol[3,4-b]piridin-6-il]-4-oxo-3-chinolin-carboxilic. Metoda conform invenției cuprinde o adiție a unei amine heterociclice care conține o grupare de protecție, la etil 3-oxo-3-(2, 4,

5-trifluoro-3-metoxifenil) propanoat, urmată de o reacție cu etil ortoformiat și o adiție a unei amine ciclice, urmată de o ciclizare, rezultând produsul final.

Revendicări: 5



WO2014/185881 (PCT/UA2013/000055)



METODĂ DE PREPARARE A ACIDULUI 1-CYCLOPROPYL-6-FLUORO-1,4-DIHYDRO-8-METHOXY-7-[(4AS,7AS)-OCTAHYDRO-6H-PYRROLO[3,4-B]PYRIDIN-6-YL]-4-OXO-3-QUINOLINĂ-CARBOXYLIC

DOMENIUL INVENȚIEI

Invenția se referă la o metodă de preparare a compusului chimic acidul 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolină-carboxylic.

STADIUL TEHNICII

Derivați de acid chinolone-carboxilic sunt larg utilizați ca medicamente antibacteriene sintetice în medicină. Compușii din grupul fluorochinolonei posedă acțiune bactericidă și demonstrat activitate împotriva spectru larg de microorganisme gram-pozitive și gram-negative, anaerobe, bacterii acido-rezistente și atipice: Mycoplasma spp, Chlamydia spp, și Legionella spp. Antimicrobian pe baza acidului 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolină-carboxylic înseamnă că este eficient împotriva celor mai multe multe tulpini de microorganisme rezistente la antibiotice beta-Lacto și macrolide.

Metode de preparare a 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolinăcarboxylic compuși de acid sunt este descris și aplicarea **DE 42004144 A1** (Publicat 7/15/1993).

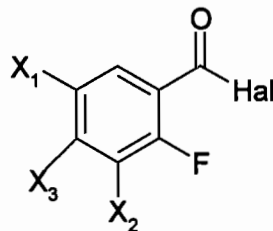
Compusul este obținut cu două metode.

În prima metodă, acidul 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolină-carboxylic este obținut din săruri de derivați ai acidului quinolone- și naphthyridonecarboxylic (săruri de adiție acidă, săruri alcaline, săruri alcalino-pământoase și sărurile de argint guanidina ale acizilor corespunzătoare) cuprinzând amine ciclice, prin interacțiunea cu un conținut de compuși cu halogen, și prezența unor agenți de acid legare.

În a doua metodă, aceleași derivații ai acidului chinolone-carboxilic sunt supuși interacțiunii cu acceptor Michael, de exemplu, acidul acetylenedicarboxylic dialchil ester, acid propiolic alil ester. În aceste metode și, compuși intermediari racemici interacționează cu reactanți auxiliari puri din grupa enantiomeric, diastereomeri obținuți sunt separați prin cromatografie, iar grupa auxiliari chirală în diastereomerul obținut este înlocuită din nou. Amine biciclice racemice pot fi înlocuite prin interacțiune cu acizi enantiomeric puri sau acizi sulfonici într-un amestec de săruri diastereomerice, care sunt separate prin cristalizare fracționată în săruri diastereomeric pure. Raportul molar dintre amină și acid enantiomeric pur poate varia de la o gamă largă.

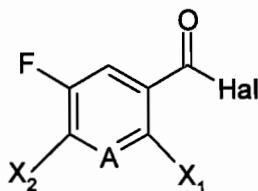
Tratamentul acestor săruri cu hidroxizi ai metalelor alcaline și pământuri alcaline permite separarea amine enantiomeric pure. Scindarea racemaților d compușilor intermediari principali formați în timpul pregătirii aminelor biciclice racemice cu acizi puri enantiomeric este realizată într-o manieră similară. Aminele racemice și compuși lor intermediari pot fi separați cromatografic pe suport chiral, conversia putând fi făcută prin legare cu reziduu acil chiral într-un amestec de diastereomeri, care sunt separați prin distilare, cristalizare sau cromatografie în derivați puri de acil alchil diastereomeric, de unde amine enantiomerice pur e chimic sunt obținute prin saponificare. Aceste metode au un dezavantaj care constă în aceea că procedeul de punere în aplicare a metodei are ca rezultate și formarea atât a amestecului racemic de compuși intermediari și amestec racemic de compuși finali, necesitând separarea cromatografică, și sa, care rândul său, necesită cheltuieli mari de solvenți și de timp.

Există o metodă cunoscută pentru prepararea derivaților de acid 3-chinolin-carboxilici, în care compușii cu formula generală

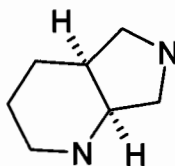


sunt supuse interacțiunii cu dietilester de acid malonic și mediul de solvent și de prezența metilatului de magneziu producând esteri corespunzători, în care substituenții corespunzători X1, X2, X3, și Hal, reprezentând diferiți substituenți, incluzând clor, fluor, iar grupul metoxi, care pot fi aceeași sau diferiți, și apoi trimiși la saponificare parțială și decarboxilarea și un mediu apos și prezența unor cantități catalitice de acid sulfuric sau acid p-toluensulfonic. Compușii obținuți sunt supuși interacțiunii cu trietil ester al acidului ortoformic în prezența anhidridei acetice. Compușii intermediari formați sunt supuși

interacțiunii cu ciclopropilamină, urmată de etapa de ciclizare, după care amina necesară este atașată (cerere EP 0167763 A1, publicat 01/15/1986). Dezavantajul acestei metode constă și randamentul nesatisfăcător al produsului. În plus, saponificarea alcalină poate duce și produse secundare capabil să formeze polimeri, care nu este de dorit. De asemenea, saponificarea în condiții acide și conduce la emanații de acid fluorhidric, care conduce la coroziunea de producției instalației și contaminarea produsului cu complexe de fluoruri metalice. Brevetul pentru invenția UA 41323 C2 descrie o metodă de preparare a derivaților acidului 3-chinolon-carboxilic cuprinzând etapele de acid interacțiune halogenurilor cu ester carboxilic și un solvent, în prezența agentului alcalin, interacțiunea cu amine heterociclice, substanțele alcaline și izolarea produsului într-o formă liberă sau sub formă de săruri. Halogenuri acide cu formul



care X1, X2, iar Hal sunt clor sau fluor, și A reprezintă CH, CF, CCl, sunt supuse saponificării cu acid cianoacrilic, apoi cu ciclopropilamină, și saponificarea ulterioară și ciclizarea au loc în prezența carbonatului de potasiu. Fiecare pas este realizată fără izolare preliminară și purificare a produselor intermediare. Următorul compus este utilizat ca aminele heterociclice:



Izolarea produsului final este realizată astfel încât după saponificare alcalină amestecul de reacție este neutralizat cu acid și separată de produsul obținut.

Dezavantajul acestei metode constă în aceea că interacțiunea cu esterii ai acidului acrilic rezultați și produse secundare capabile să inițieze reacții de adiție cu legături nesaturate ale acidului acrilic conducând la produse de polimerizare, care sunt otrăvitoare și explozive. În plus, efectuarea următoarelor etape ale metodei fără izolarea și purificarea produselor rezultate intermediare și formarea unui amestec de produse secundare, care pot participa la etape ulterioare ale metodei, rezultă în formarea de cantități mici produsului final. Produsul final conține cantități considerabile de impurități necesitând cheltuieli substanțiale pentru a-l izola de impurități. Astfel, realizarea

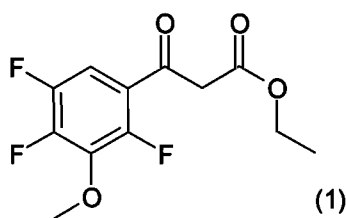
metodei necesită cheltuieli considerabile pentru reactivi, solvenți, și este complexă tehnologic.

DEZVĂLUIREA INVENȚIEI

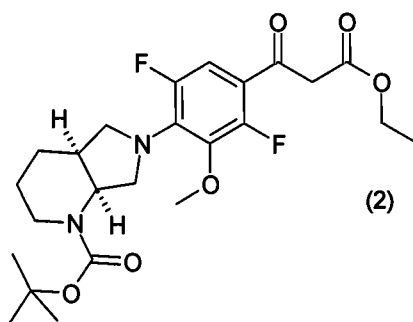
Invenția are ca scop îmbunătățirea metodei de producere a compusului acid 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolină-carboxylic prin schimbarea acțiunilor și reactivilor în metoda de preparare a compusului menționat.

Problema este rezolvată cu metoda de preparare a acidului 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolină-carboxylic, cuprinzând etapele de:

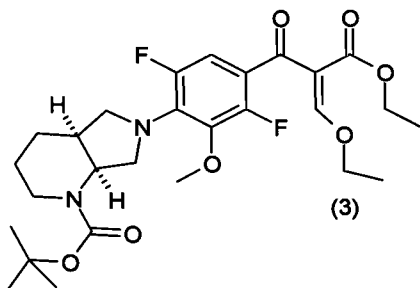
(1) Introducerea în compusul cu formula (1)



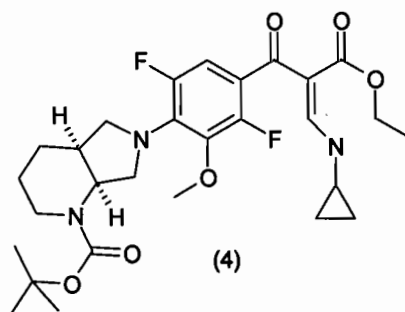
de terț-butil octahidro-1H - pirolo [3,4-b] piridină-1-carboxilat rezultând compusul cu formula (2)



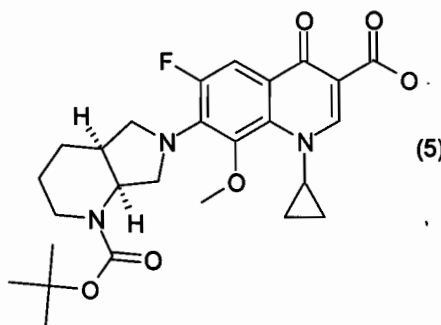
(2) Interacțiunea compusului (2) cu alchil ortoformiat (de preferat ortoformiat de trietil) și anhidridă acetică rezultând compusul cu formula (3)



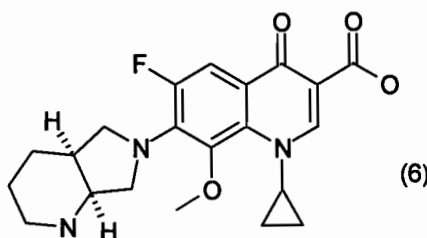
(3) Adăugarea de amină ciclică la compusul cu formula (3), rezultând compusul cu formula (4)



(4) ciclizarea compusului cu formula (4) în condiții alcaline conducând la compusul cu formula (5)



(5) scindarea Boc Protejarea grup din compusul cu formula (5), obținându-se compusul final cu formula (6)



Mai mult, metoda și etapa (1) revendicată poate fi efectuată și prezența unei baze.

Mai mult, metoda și etapa (2) revendicată poate fi efectuată și în anhidridă acetică, la 130 ° C.

Mai mult, metoda și etapa(3) revendicată poate fi efectuată la temperatura camerei.

Mai mult, metoda și etapa(4) revendicată poate fi efectuată și prezența hidroxidului de potasiu 3N la 50 ° C.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Figura 1 este un spectru de compus (4AS, 7aS) -terț-butil-6- (4- (propanol 3-metoxi) -3,6-difluor-2-metoxifenil) octahidro-1H - pirolo [3,4-b] piridină-1-carboxilat.

Figura 2 este un spectru de compus (4a S,7aS)-tert-butyl-6-(4-((Z)3-ethoxy-2-(ethoxycarbonyl)acryloyl)-3,6-difluoro-2-methoxyphenyl)octahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridină-1-carboxylate.

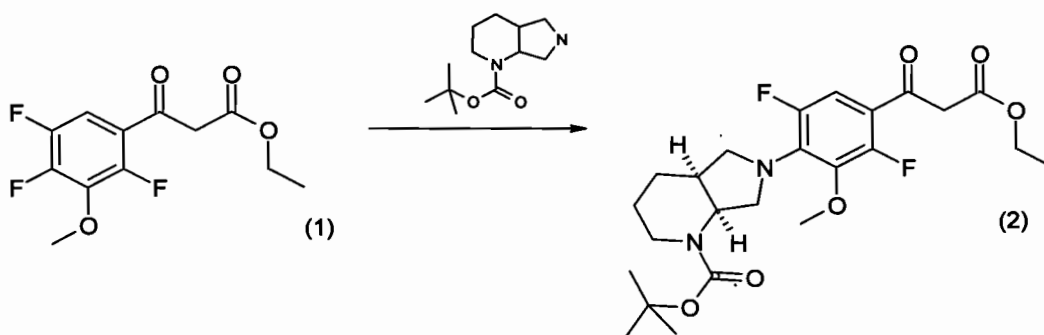
Figura 3 este un spectru de compus (4aS, 7aS)-terț-butil-6- (4 - ((Z) 3-ciclopropilamino)-2-(ethoxycarbonyl)acryloyl)-3,6-difluoro-2-methoxyphenyl)-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridină-1-carboxylate.

Figura 4 este un spectru de compus acid 7-((4aS,7aS)-1-tert-butoxycarbonyl)hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]-pyridin-6-(2H)-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihidroquinolină-3-carboxylic.

Figura 5 este un spectru de compus de acid 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihidro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolină-carboxylic.

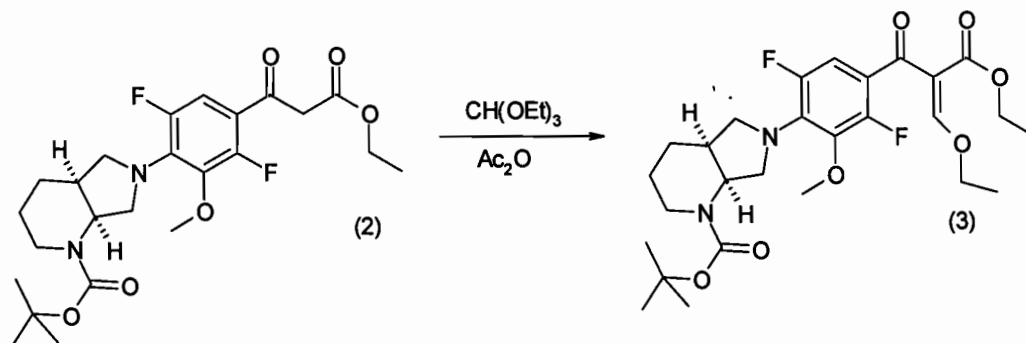
REALIZAREA/REALIZĂRILE INVENȚIEI

Pasul (1) cuprinde o acțiune, cum ar fi adunarea de amine chirale, în acest caz (4AS, 7aS) octahidro-terț-butil-1H - pirolo [3,4-b] piridină-1-carboxilat, care etil-3- -oxo-3- (2,4,5-3-metoxifenil) (1) rezultând (4AS, 7aS) -terț-butil-6- (4- (propanol 3-metoxi) - 3,6-difluor 2-metoxifenil) octahidro-1H - pirolo [3,4-b] piridină-1-carboxilat (2).



Protejarea grupei în amină poate fi aleasă din grupa constând din grupă alcoxycarbonil, o grupă alcoxycarbonil, grupa acil, alcoxialchil sau grupare siliu substituită. Nu sunt impuse limitări speciale de tipul de grupei de protecție amino, iar unele grupe pot fi utilizate în reacție până când începe inhibea interacțiunii dintre compus (1) și compus amino. Utilizată în mod avantajos este grupa terț-butoxicarbonil și un carbonil 2,2,2-tricloretilenă, grupa terț-butoxicarbonil fiind preferată. Una sau mai multe amine echivalente sunt utilizate în reacție. Reacția este efectuată în prezența unei baze, până când HF este produs în această etapă, care poate inhiba reacția cu compusul (1) prin formarea sării amină.

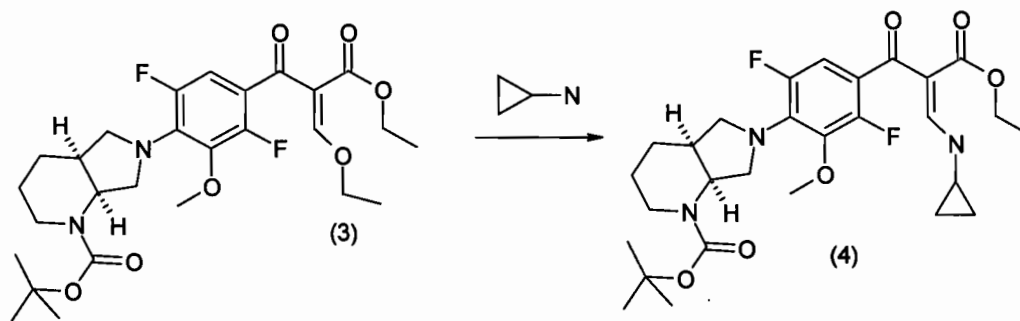
Pasul (2) cuprinde o acțiune, cum ar fi interacțiunea dintre compusul (2) cu alchil ortoformiat și anhidridă acetică și ducând la formarea compusului cu formula (3).



Alchilul ortoformiat și anhidrida acetică sunt utilizate și cantități echivalente.

Alchilul ortoformiat poate conține unul până la șase grupuri alchil. Compușii preferați sunt trietilortoformiat și s-trimetil ortoformiat. Alchilul ortoformiat este utilizat simultan ca reactiv și solvent. Reacția are loc, în intervalul de temperatură de la temperatura camerei până la punctul de fierbere al solventului de la una până la șase ore.

Pasul (3) cuprinde o interacțiune a compusului cu formula (3) cu amine ciclice rezultând compusul cu formula (4).



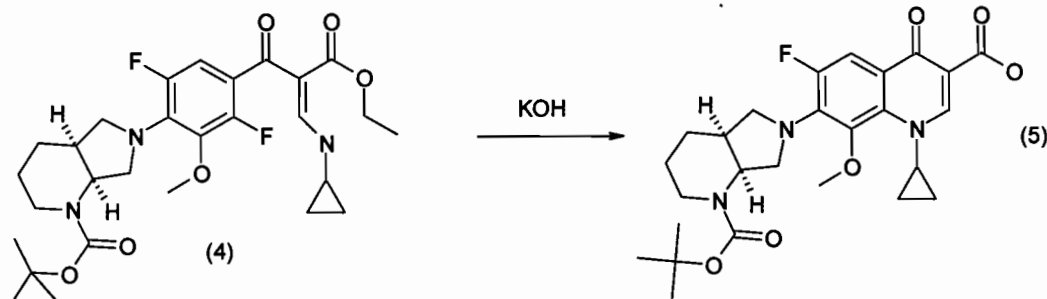
Reacția are loc în prezența unei baze, care poate fi aleasă dintr-un grup de baze organice, de exemplu, trimetilamina, trietilamina și 4-(dimetilamino) piridină, și baze anorganice, cum ar fi amoniu, carbonatul de potasiu, carbonatul de sodiu, hidroxid de sodiu, și hidroxid de potasiu. Sunt de preferat aminele terțiare, în special, trietilamina.

Compusul amină poate fi o sare acidă. Sarea acidă poate fi formată prin acizi anorganici, cum ar fi acidul clorhidric, acidul sulfuric, acidul azotic, acidul bromhidric, fluorhidric, acizi, iodhidric, precum și acizi organici, cum ar fi toluensulfonic, benzensulfonic, metansulfonic (acid sulfonic pot conține un atom de halogen sau alchil grupare ca substituent), acidul trifluoracetic, maleic și fumaric. Există de asemenea limitări în alegerea solventului, și mulți solvenți sunt utilizați până când începe inhibarea

reacției. Este posibilă utilizarea toluenului, N, N-dimetilacetamidă, N, N-dimetilformamidă, dimetil sulfoxid, și N-metilpirolidona. Se preferă în special toluenul.

Reacția este condusă la temperatura camerei timp de 30 minute până la 6 ore, în funcție de formarea produsului final și consumul a compușilor inițiali.

Pasul (4) cuprinde ciclizarea compusului cu formula (4), obținându-se compusul cu formula (5):



Pasul (4) se efectuează în prezența unei baze, catalizator de transfer de fază putând fi unul combinat, deși nu întotdeauna este necesar să se izoleze și purifice compusul (4).

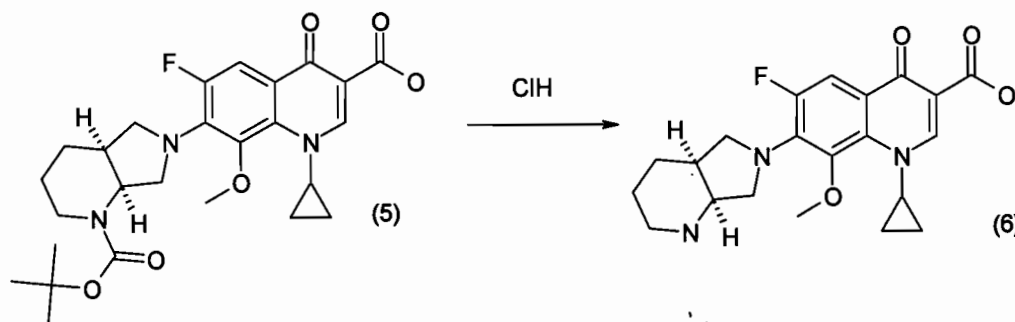
Reacția utilizează ambele baze organice, cum ar fi trimetilamina, trietilamina, și 4-(dimetilamino)piridină, și baze anorganice, cum ar fi amoniu, carbonatul de potasiu, carbonatul de sodiu, hidroxid de sodiu, și hidroxid de potasiu. Este de preferat utilizarea de hidroxid de potasiu. Baza este utilizată avantajos în cantitatea necesară pentru a capta acidul fluorhidric generat la închiderea inelului, și pentru a hidroliza esterul. Baza poate fi adăugat direct în amestecul de reacție sau se poate adăuga în amestecul de reacție ca soluție apoasă. Bază sau soluția nu sunt o forma cerută de amestec cu solventul de reacție.

Solvenții utilizați includ toluen, N, N-dimetilacetamidă, N, N-dimetilformamidă, dimetilsulfoxid, și N-metilpirolidona. Este de preferat utilizarea toluenului. Bromura de tetrabutilamoniu este utilizată drept catalizator. Reacția poate fi condusă în intervalul de temperatură de la temperatura camerei până la temperatura de fierbere a amestecului de reacție. Timpul de reacție depinde de timpul de transformarea compușilor inițiali în cei finali și poate fi de la una până la 24 ore.

În realizarea metodei revendicate, compusul (5) poate fi izolat și purificat prin tehnici obișnuite. Într-o metodă, pH amestecului de reacție este ajustat prin adăugare de acid corespunzător, iar amestecul este agitat și răcit timp cu gheață. Cristalele precipitate sunt filtrate. Într-o altă metodă, pH amestecului de reacție este ajustat prin adăugare de acid și adaosul solventului corespunzător în amestecul de reacție pentru a izola acest compus deosebită corespunzător. Extractul obținut este concentrat și

compusul (5) este recristalizat din solventul corespunzător. Compusul (5) se obține într-o formă liberă sau într-o formă de sare. Exemplele de săruri includ săruri ale acizilor anorganici, cum ar fi acidul clorhidric, acidul sulfuric, acidul azotic, acidul bromhidric, fluorhidric și iodhidric, precum și săruri ale acizilor organici, cum ar fi toluensulfonic, acidul benzensulfonic, metansulfonic, trifluoracetic, acidul tricloracetic, acidul acetic, acidul formic, acidul fumaric, și săruri ale metalelor alcaline și metalelor alcalino-pământoase, cum ar fi sodiu, potasiu, calciu sau litiu. Chiar dacă compusul este un amestec de formă liberă și sare, compusul poate fi izolat în forma solvat. Solvatul poate fi format cu apă, etanol, propanol, acetonitril, acetonă, sau poate fi format prin absorbție de apei.

Pasul (5) este realizată prin scindarea terț-butylcarboxylate din compusul cu formula (5), obținându-se compusul cu formula (6):



Pasul (5) se desfășoară în solvent prin încălzire cu acid clorhidric.

Mai jos sunt exemple care demonstrează unul dintre exemplele de realizare posibile ale metodei de preparare a compusul revendicat acidul 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pyrrolo[3,4-b]piridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolină-carboxylic.

Exemplul 1

Prepararea (4AS,7aS)-terț-butil-6-(4-(propanol3-metoxi)-3,6-difluor-2-metoxifenil) octahidro-1H-pirololo[3,4-b]piridina-1-carboxilat.

(4AS, 7aS)octahidro-terț-butil-1H-pirololo[3,4-b]piridină-1-carboxilat (4,10 g, 18.1 mmol) s-a adăugat la un conținut de etil-3-oxo-3- soluția (2, 4,5-trifluor-3-metoxifenil) propanat (5 g, 18.1 mmol), acetonitril (50 ml) și trietilamină (5,1 ml, 2 echiv.) și agitarea amestecului la 25 ° C timp de trei zile și la 50 ° C timp de 4 ore. După aceea, amestecul de reacție a fost răcit, iar solventul evaporat la presiune redusă. La reziduu s-au adăugat toluen (50 ml) și saramură saturată (30 ml). Reziduu organic se usucă pe sulfat de magneziu, iar solventul este îndepărtat la presiune redusă. Compusul s-a obținut ca o substanță galben-verde 7.295 g (84%).

Compusul a fost identificat prin metode fizico-chimice. Spectru RMN al compusului este prezentat și Fig.1.

Exemplul 2.

Prepararea (4aS, 7aS)-terț-butil-6-(4-((Z)3-etoxi-2-(etoxicarbonil)acriloi)-3,6-difluor-2-metil-fenil)tetrahidro-1H-pirol[3,4-b]piridină-1-carboxilat.

(4AS, 7aS)-terț-butil-6-(4-(propanol3-metoxi)-3,6-difluor-2-metoxifenil)octahidro-1H-pirol[3,4-b]piridină-1-carboxilat (1.033 g, 2.14 mmol) a fost dizolvat și anhidridă acetică (1,21 ml, 6 echiv.) și trietil ortoformiat (2,13 ml, 6 echiv.). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 14 ore la 130° C. După aceea, amestecul de reacție a fost răcit, iar solventul a fost îndepărtat la presiune redusă. La reziduu s-a adăugat toluen (10 ml), iar amestecul de reacție a fost refluxat de două ori. Acidul acetic prezent și lichidul a fost neutralizat cu bicarbonat de sodiu, și formate de produs anorganic a fost filtrat.

Solventul rămasă după filtrare a fost îndepărtat la presiune redusă lăsând un sediment galben-portocaliu, 933 mg (81%).

Compusul a fost identificat prin metode fizico-chimice. Spectru RMN al compusului este prezentat și Fig. 2.

Exemplul 3.

Prepararea (4aS,7aS)-terț-butil-6-(4-((Z)3-ciclopropilamino)-2-(ethoxycarbonyl)acryloyl)-3,6-difluoro-2-methoxyphenyl)octahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridină-1-carboxylate.

Ciclopropilamină (390 mg, 6,83 mmol) s-a adăugat la un conținut soluția(4aS,7aS)-tert-butyl-6-(4-((Z)3-ethoxy-2-(ethoxycarbonyl)acryloyl)-3,6-difluoro-2-methoxyphenyl)-octahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridină-1-carboxylate (787 mg, 1,45 mmoli), toluen (15,2 ml) și trietilamină (0,22 ml, 1,1 echiv.). Amestecul de reacție se agită timp de 10 minute la 25°C. Reziduu organic a fost spălat cu apă (10 ml x 2) și soluție salină (10 ml), și uscat pe sulfat de magneziu. Solventul a fost îndepărtat la presiune redusă.(4aS,7aS)-terț-butil-6-(4-((Z)3-ciclopropilamino)-2-

(ethoxycarbonyl)acryloyl)-3,6-difluoro-2-methoxyphenyl)octahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridină-1-carboxylate, 789 mg (99%) s-a obținut ca o substanță galben-portocaliu.

Exemplul 4.

Prepararea acidului 7-((4aS,7aS)-1-tert-butoxycarbonyl)hexahydro-1H-pyrrolo[3,4-b]-pyridin-6-(2H)-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinolină-3-carboxylic.

Bromură de tetrabutilamoniu (TBAB, 8 mg) s-a adăugat la soluția conținând (4aS, 7aS) -terț-butil-6- (4 - ((Z) 3-ciclopropil amino) -2- (etoxicarbonil)acryloyl) -3, 6-difluor-2-metil-fenil) octahidro-1H - pirololo [3,4-b] piridină-1-carboxilat (736 mg, 01:34 mmol), toluen (14,8 ml) și soluție 3N de hidroxid de potasiu (2,23 ml, 5 echiv.) și amestecul de reacție a fost agitat timp de 4 ore la 50 ° C. O altă cantitate de soluție 3N de hidroxid de potasiu (2,23 ml, 5 eq.) a fost adăugată la amestecul de reacție, și se continuă agitarea timp de 2 ore. Apoi amestecul de reacție a fost turnat pe gheață și ușor acidulat cu soluție de acid clorhidric 3N pentru a forma o suspensie, la care s-au adăugat apă (15 ml) și soluție salină (5 ml) pentru separare. Reziduul apos se extrage cu toluen (20 ml x 2); acest lucru a fost făcut pentru a recupera componente organice, și toate straturile organice s-au combinat. Fazele organice reunite se usucă pe sulfat de sodiu, iar solventul a fost îndepărtat în evaporatorul rotativ la presiune redusă.

Reziduul a fost cristalizat, iar solventul a fost îndepărtat la presiune redusă.

După aceea, reziduul se dizolvă în toluen (1,5 ml) și hexan (15 ml). Amestecul a fost agitat timp de 3 ore la 25 ° C. Precipitatele obținute se filtrează și se usucă. Ca urmare, 558 mg (83%) din compusul acid 7-((4aS,7aS)-1-tert-butoxycarbonyl)hexahidro-1H-pyrrolo[3,4-b]-pyridin-6-(2H)-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinolină-3-carboxylic s-a obținut sub formă de cristale de culoare galbenă-portocalie.

Compusul a fost identificat prin metode fizico-chimice. Spectru RMN al compusului este prezentat și Fig.4.

Exemplul 5.

Prepararea acidului 1-cyclopropyl-6-fluoro-7-((4aS,7aS)-hexahidro-1H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6(2H)-yl)-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinolină-3-carboxylic.

Acidul 7-((4aS,7aS)-1-tert-butoxycarbonyl)hexahidro-1H-pyrrolo[3,4-b]-pyridin-6-(2H)-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinolină-3-carboxylic a fost suspendat și etanol (727 mg, 01:45 mmol) la 22 - 30 ° C, tratat cu 21,70 mg de acid clorhidric (37 wt.%) și se încălzește sub reflux timp de 2 ore. După terminarea conversiei majoritatea alcoolului se stripează. Sarea de acid 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolină-carboxylic formată a fost constituită din acid precipitat, soluția a fost încălzită la 40 ° C, și a fost adăugat diclormetan. Precipitarea acidului 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolinăcarboxylic a fost realizată prin dizolvarea sării clorhidrat și 1: 1 amestec de solvenți EtOH / apă. Soluție 30% de hidroxid de sodiu s-au adăugat în porțiuni de

0-7 ° C până la un pH a atins o valoare pH > 12.5. După 4-48 ore substanța precipitată a fost filtrată, spălată cu apă și uscată sub vid. Metoda conduce la o pulbere albă de culoare gălbuie, 518 mg (89%) cu punct de topire 324-325 ° C.

Compusul a fost identificat prin metode fizico-chimice. Spectru RMN al compusului este prezentat în fig. 5.

Se poate observa din exemplele prezentate pentru realizarea metodei revendicate de preparare a acidului 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolină-carboxylic, că sunt utilizați reactivi care sunt ușor accesibili în efectuarea etapelor metodei revendicate ca urmare a adăugării, iar în prima etapă, a aminelor chirale care conțin grupa protectoare, nu sunt formate mestecuri racemice, care ar necesita o separare și purificare pe coloană cromatografică cu silicagel. În acest fel, compușii enantiomerici puri intermediari sunt formați și metoda conform invenției, care poate fi cristalizat ușor și purificată, și utilizate și etapele ulterioare. Datorită acestui fapt, este crescut atât randamentul compușilor intermediari cât și al produsului final.

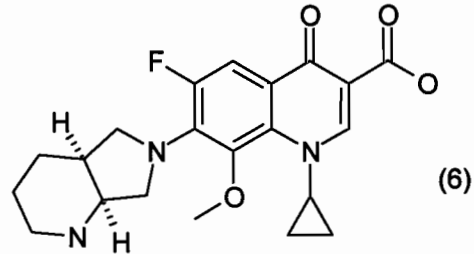
Astfel, metoda revendicată face inutile cheltuielile suplimentare pentru solvenți, silicagel, reactivi, timp, și este atractivă din punct de vedere economic. Operațiunile de producție în sine, ca o regulă, se desfășoară în condiții normale (fără încălzire suplimentară sau scădere considerabilă a temperaturii) și fără necesitatea de a menține strict valorile pH-ului, iar metoda se realizează fără a utiliza solvenți costisitori.

Rezultatele de mai sus obținute prin metoda conform invenției este simplă din punct de vedere tehnologic, în comparație cu metodele analoge și nu necesită operații tehnice complexe speciale, care la rândul său simplifică metoda de preparare a compusului chimic și reduce costul produsului final, în timp ce producția comercială care utilizează metoda revendicată are un grad scăzut de risc de mediu.

Exemplele prezentate de realizarea metodei revendicate de preparare a acidului 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolină-carboxylic sunt destinate numai pentru a ilustra invenția, și să nu o limiteze.

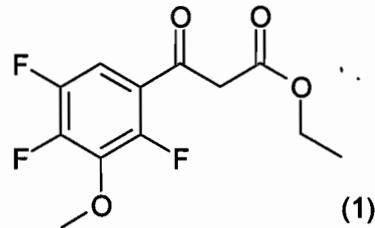
REVENDICĂRI

1. Metoda de preparare a compusului cu formula (6)

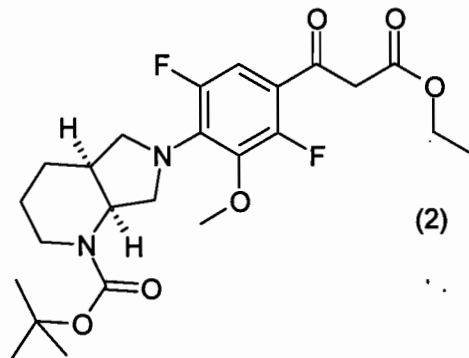


caracterizată prin aceea că metoda cuprinde etapele:

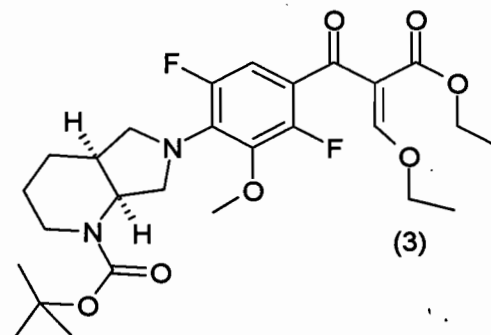
(1) introducerea în compus din formula (1)



a terț-butyloctahydro-1H-pirol [3,4-b] piridină-1-carboxilat rezultând compusul cu formula (2)

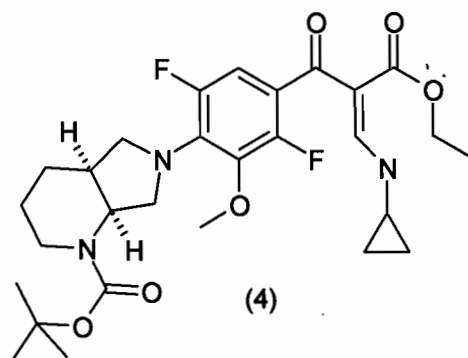


(2) interacțiunea compusului (2) cu ortoformiat trietil în anhidridă acetică conducând compusul cu formula (3)

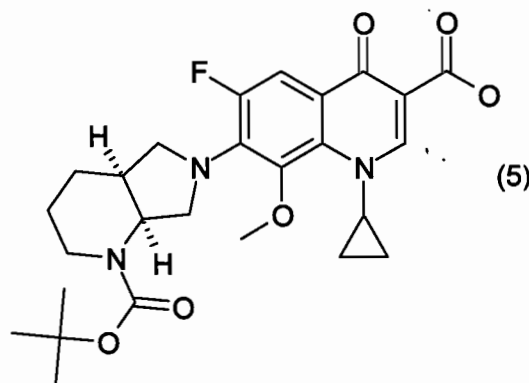


05-06-2013

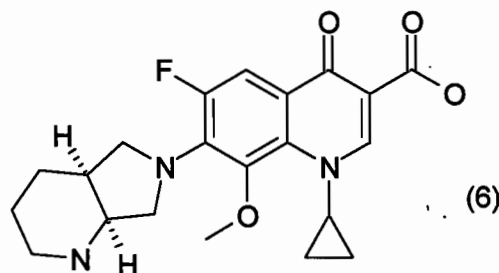
(3) adăugarea de amină ciclică la compusul cu formula (3) rezultând compusul cu formula (4)



(4) ciclizarea compusului cu formula (4) în condiții alcaline conducând la compusul cu formula (5)



(5) scindarea grupări Boc protectoare din compusul cu formula (5) obținându-se compusul final cu formula (6)



2. Metodă conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** etapa (1) este efectuată în prezența unei baze.

3. Metodă conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** etapa (2) se desfășoară în anhidridă acetică la 130 ° C.

4. Metodă conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** etapa (3) se efectuează la temperatura camerei.

5. Metodă conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea** că etapa (4) se efectuează în prezența hidroxidului de potasiu 3N la 50° C.