

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610074123.5

[51] Int. Cl.

*C07D 401/04 (2006.01)*

*C07D 215/56 (2006.01)*

*A61K 31/4709 (2006.01)*

*A61P 31/00 (2006.01)*

[43] 公开日 2007 年 10 月 3 日

[11] 公开号 CN 101045725A

[22] 申请日 2006.3.28

[21] 申请号 200610074123.5

[71] 申请人 宝洁公司

地址 美国俄亥俄州

[72] 发明人 N·L·雷德曼 - 富里

J·E·戈德威斯基

M·L·迪克斯

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 徐 迅

权利要求书 3 页 说明书 25 页 附图 13 页

[54] 发明名称

某些喹诺酮化合物的苹果酸盐和多晶型物

[57] 摘要

本发明涉及(3S, 5S) -7 - [3 - 氨基 - 5 - 甲基 - 哌啶基] - 1 - 环丙基 - 1, 4 - 二氢 - 8 - 甲氧基 - 4 - 氧代 - 3 - 喹啉羧酸的苹果酸盐以及它的多晶型物。 本发明还涉及包含所述盐和多晶型物的药物组合物。

1. (3S, 5S)-7-[3-氨基-5-甲基-哌啶基]-1-环丙基-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸的苹果酸盐。
2. (3S, 5S)-7-[3-氨基-5-甲基-哌啶基]-1-环丙基-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸的多晶型苹果酸盐，其中存在按重量计介于约 0% 至约 5% 之间的水。
3. 如权利要求 2 所述的化合物，其特征在于，其中存在按重量计介于约 1% 至约 5% 之间的水。
4. 如权利要求 2 所述的化合物，其特征在于，其中存在按重量计介于约 0% 至约 2% 之间的水。
5. 如权利要求 3 所述的化合物，其特征在于，所述化合物具有特征基本与附图 1 的图案一致的 X 射线衍射图。
6. 如权利要求 3 所述的化合物，其特征在于，所述化合物具有特征基本与附图 2 的图案一致的 X 射线衍射图。
7. 如权利要求 3 所述的化合物，其特征在于，所述化合物具有特征基本与附图 3 的图案一致的 X 射线衍射图。
8. 如权利要求 3 所述的化合物，其特征在于，所述化合物具有特征基本与附图 4 的图案一致的固态  $^{13}\text{C}$  核磁共振波谱。
9. 如权利要求 3 所述的化合物，其特征在于，所述化合物具有特征基本与附图 5 的图案一致的固态  $^{13}\text{C}$  核磁共振波谱。
10. 如权利要求 3 所述的化合物，其特征在于，所述化合物具有特征基本与附图 6 的图案一致的固态  $^{13}\text{C}$  核磁共振波谱。
11. 如权利要求 4 所述的化合物，其特征在于，所述化合物具有特征基本与附图 7 的图案一致的固态  $^{13}\text{C}$  核磁共振波谱。
12. 如权利要求 4 所述的化合物，其特征在于，所述化合物具有特征基本与附图 8 的图案一致的固态  $^{13}\text{C}$  核磁共振波谱。
13. 如权利要求 3 所述的化合物，其特征在于，所述化合物具有特征基本与附图 9 的图案一致的红外光谱图。

14. 如权利要求 3 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物具有特征基本与附图 10 的图案一致的红外光谱图。
15. 如权利要求 3 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物具有特征基本与附图 11 的图案一致的红外光谱图。
16. 如权利要求 4 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物具有特征基本与附图 12 的图案一致的红外光谱图。
17. 如权利要求 4 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物具有特征基本与附图 13 的图案一致的红外光谱图。
18. 如权利要求 3 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物具有的特征 X 射线衍射峰在  $2\theta$  为约 10.7、约 11.98 和约 12.5 度。
19. 如权利要求 3 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物具有的特征 X 射线衍射峰在  $2\theta$  为约 9.3、约 12.1 和约 22.6 度。
20. 如权利要求 3 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物具有的特征 X 射线衍射峰在  $2\theta$  为约 9.5、约 11.7 和约 12.3 度。
21. 如权利要求 2 所述的多晶型盐, 其特征在于, 所述多晶型盐选自 D, L-苹果酸盐半水合物、D-苹果酸盐水合物、L-苹果酸盐水合物、D-苹果酸盐无水物以及 L-苹果酸盐无水物。
22. (3S, 5S)-7-[3-氨基-5-甲基-哌啶基]-1-环丙基-1, 4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸的 D, L-苹果酸半水合多晶型盐。
23. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含:
  - (a) 安全有效量的如权利要求 1 所述的化合物; 和
  - (b) 可药用载体。
24. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含:
  - (a) 安全有效量的如权利要求 2 所述的化合物; 和
  - (b) 可药用载体。
25. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含:
  - (a) 安全有效量的如权利要求 22 所述的化合物; 和
  - (b) 可药用载体。
26. 一种治疗或预防需要这种治疗的人或其它动物中感染性病征的方法, 所述方法包括:

- (a) 鉴定需要治疗或预防感染性疾病的人或其它动物；和
- (b) 向所述人或其它动物施用安全有效量的如权利要求 1 所述的化合物。

## 某些喹诺酮化合物的苹果酸盐和多晶型物

### 发明领域

本发明涉及 (3S, 5S)-7-[3-氨基-5-甲基-哌啶基]-1-环丙基-1, 4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸的苹果酸盐和苹果酸盐的各种多晶型物以及它们的药物组合物。

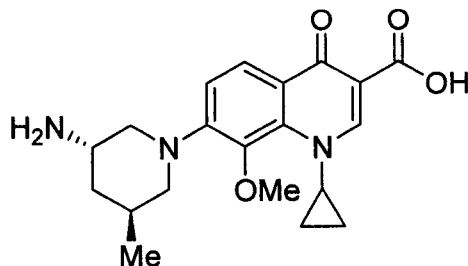
### 发明背景

抗微生物的喹诺酮化合物 (3S, 5S)-7-[3-氨基-5-甲基-哌啶基]-1-环丙基-1, 4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸和 (3S, 5R)-7-[3-氨基-5-甲基-哌啶基]-1-环丙基-1, 4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸公开于美国专利 6, 329, 391, 该文献全文引入本文以供参考。各种喹诺酮化合物的合成已经在文献中有报道, 例如美国专利 6, 329, 391; 美国专利 6, 803, 469; B. Ledoussal 等人的 “Non 6-Fluoro Substituted Quinolone Antibacterials: Structure and Activity”, *J. Med Chem.*, 第 35 卷, 第 198 页至 200 页 (1992); V. Cecchetti 等人的 “Studies on 6-Aminoquinolines: Synthesis and Antibacterial Evaluation of 6-Amino-8-methylquinolones”, *J. Med Chem.*, 第 39 卷, 第 436 页至 445 页 (1996); V. Cecchetti 等人的 “Potent 6-Desfluoro-8-methylquinolones as New Lead Compounds in Antibacterial Chemotherapy”, *J. Med Chem.*, 第 39 卷, 第 4952 页至 4957 页 (1996)。

上述化合物可用来处理细菌感染。然而, 何种盐类有利于制备适于可药用的组合物产品是未知的。因此, 本领域需要开发这些抗微生物化合物的有用的盐类和多晶型物。

## 发明概述

一方面，本发明涉及



(3S, 5S)-7-[3-氨基-5-甲基-哌啶基]-1-环丙基-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸（以下为化合物 I，另外参见发明详述的 D 部分中的中间体 (23)）的苹果酸盐。

一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型苹果酸盐，其中存在按重量计介于约 0% 至约 5% 之间的水。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其中存在按重量计介于约 1% 至约 5% 之间的水。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其中存在按重量计介于约 0% 至约 2% 之间的水。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有特征基本与图 1 的图案一致的 X 射线衍射图。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有特征基本与图 2 的图案一致的 X 射线衍射图。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有特征基本与图 3 的图案一致的 X 射线衍射图。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有特征基本与图 4 的图案一致的固态  $^{13}\text{C}$  核磁共振波谱。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有特征基本与图 5 的图案一致的固态  $^{13}\text{C}$  核磁共振波谱。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有特征基本与图 6 的图案一致的固态  $^{13}\text{C}$  核磁共振波谱。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有特征基本与图 7 的图案一致的固态  $^{13}\text{C}$  核磁共振波谱。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有特征基本与图 8 的图案一致的固态  $^{13}\text{C}$  核磁共振波谱。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有特征基本与图 9 的图案一致的红外光谱。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有特征基本与图 10 的图案一致的红外光谱。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有特征基本与图 11 的图案一致的红外光谱。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有特征基本与图 12 的图案一致的红外光谱。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有特征基本与图 13 的图案一致的红外光谱。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有的特征 X 射线衍射峰在  $2\theta$  为约 10.7、约 11.98 和约 12.5 度。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有的特征 X 射线衍射峰在  $2\theta$  为约 9.3、约 12.1 和约 22.6 度。

另一方面，本发明涉及化合物 I 的多晶型盐，其具有的特征 X 射线衍射峰在  $2\theta$  为约 9.5、约 11.7 和约 12.3 度。

另一方面，本发明涉及多晶型盐，其选自 D,L-苹果酸盐半水合物、D-苹果酸盐水合物、L-苹果酸盐水合物、D-苹果酸盐无水物以及 L-苹果酸盐无水物。

另一方面，本发明涉及药物组合物，其包含安全有效量的依照上述多晶型物的任何一种多晶型物和可药用载体。

另一方面，本发明涉及治疗或预防需要这样的治疗的人或其它动物中感染性疾病的方法，包括：确定需要治疗或预防某一感染性疾病的人或其它动物；并且给予该人或其它动物安全有效量的 (3S, 5S)-7-[3-氨基-5-甲基-哌啶基]-1-环丙基-1, 4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸的苹果酸盐。

### 附图概述

图 1 表示化合物 I 的 D,L-苹果酸盐半水合物多晶型盐的典型的 X 射线衍射图。

图 2 表示化合物 I 的 D-苹果酸盐水合物多晶型盐的典型的 X 射线衍射图。

图 3 表示化合物 I 的 L-苹果酸盐水合物多晶型盐的典型的 X 射线衍射图。

图 4 表示化合物 I 的 D,L-苹果酸盐半水合物多晶型盐的典型的固态  $^{13}\text{C}$  核磁共振波谱。

图 5 表示化合物 I 的 D-苹果酸盐水合物多晶型盐的典型的固态  $^{13}\text{C}$  核磁共振波谱。

图 6 表示化合物 I 的 L-苹果酸盐水合物多晶型盐的典型的固态  $^{13}\text{C}$  核磁共振波谱。

图 7 表示化合物 I 的 D-苹果酸盐无水物多晶型盐的典型的固态  $^{13}\text{C}$  核磁共振波谱。

图 8 表示化合物 I 的 L-苹果酸盐无水物多晶型盐的典型的固态  $^{13}\text{C}$  核磁共振波谱。

图 9 表示化合物 I 的 D,L-苹果酸盐半水合物多晶型盐的典型的红外光谱。

图 10 表示化合物 I 的 D-苹果酸盐水合物多晶型盐的典型的红外光谱。

图 11 表示化合物 I 的 L-苹果酸盐水合物多晶型盐的典型的红外光谱。

图 12 表示化合物 I 的 D-苹果酸盐无水物多晶型盐的典型的红外光谱。

图 13 表示化合物 I 的 L-苹果酸盐无水物多晶型盐的典型的红外光谱。



## 发明详述

本文描述了各种苹果酸盐和苹果酸盐的不同多晶型物。具有所需特征（例如溶解度、稳定性、易于制剂）的可药用的盐的选择需要评价多种盐和所得的多晶型物（参见 Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use. PH Stahl, C. G. Wermuth 编 (Wiley-VCH, Zurich, 2002)）。

固体不是以无定形的形式就是以结晶的形式存在。在结晶形式的情况下，分子定位于三维晶格格位内。当化合物从溶液或浆液中结晶出来时，它可以不同的空间点阵排列结晶（这种性质被称作“多晶型现象”），形成具有不同的结晶形式的晶体，这各种结晶形式被称作“多晶型物”。给定物质的不同多晶型物可在一个或多个物理属性方面（如溶解度和溶解速率、真比重、晶形、堆积方式、流动性和/或固态稳定性）彼此不同。

### 结晶

可以通过操作溶液，使得感兴趣化合物的溶解度极限被超过，从而完成生产规模的结晶。这可以通过多种方法来完成，例如，在相对高的温度下溶解化合物，然后冷却溶液至饱和极限以下。或者通过沸腾、常压蒸发、真空干燥或通过其它的一些方法来减小液体体积。可通过加入抗溶剂或化合物在其中具有低的溶解度的溶剂或这样的溶剂的混合物，来降低感兴趣化合物的溶解度。另一种可选方法是调节 pH 值以降低溶解度。有关结晶方面的详细描述请参见 Crystallization, 第三版, J W Mullens, Butterworth-Heineman Ltd., 1993, ISBN 0750611294。

假如期望盐的形成与结晶同时发生，如果盐在反应介质中比原料溶解度小，那么加入适当的酸或碱可导致所需盐的直接结晶。同样，在最终想要的形式比反应物溶解度小的介质中，合成反应的完成可使最终产物直接结晶。

结晶的优化可包括用所需形式的晶体作为晶种接种于结晶介质中。另外，许多结晶方法使用上述策略的组合。一个实施例是在高温下将感兴趣的化合物溶解在溶剂中，随后通过受控方式加入适当体积的抗溶剂，以使体系正好在饱和水平之下。此时，可加入所需形式的晶种（并保持晶种的完整性），将体系冷却以完成结晶。

### 药物制剂和使用方法

本发明还提供了治疗或预防人或其它动物对象中感染性病症的方法，包括给所述对象施用安全有效量的盐或多晶型物。本文所用术语“感染性病症”是指任何以存在微生物感染为特征的病症。本发明的优选方法用于治疗细菌感染。上述感染性病症包括（例如）中枢神经系统感染、外耳感染、中耳感染（如急性中耳炎）、颅窦感染、眼感染、口腔感染（如牙齿、牙龈和粘膜感染）、上呼吸道感染、下呼吸道感染（包括肺炎）、泌尿生殖器感染、肠胃感染、妇科感染、败血病、脓毒病、腹膜炎、骨头和关节感染、皮肤和皮肤组织感染、细菌性心膜炎、烧伤、外科抗菌预防以及外科手术后患者或无免疫力患者（如接受癌化学疗法的患者或接受器官移植的患者）的抗菌预防。

可施用本发明的盐或多晶型物来治疗或预防各种由细菌引起的疾病。药物组合物可包含：

- (a) 安全有效量的本发明的盐或多晶型物；和
- (b) 可药用的载体。

本文所用术语“治疗”是指施用本发明化合物减轻了宿主内的疾病或病症。因此，术语“治疗”包括预防宿主内病症的发生，尤其是当宿主倾向于患有该疾病但尚未诊断出该疾病时；抑制病症；和/或缓和或治愈病症。在将本发明方法用于预防病症的情况下，应当理解的是，术语“预防”不需完全抑制疾病。（参见 Webster 的“Ninth Collegiate Dictionary”。）相反，本文所用术语“预防”包括本领域技术人员识别易感染疾病群体的能力，这样即可在疾病开始发作之前使用本发明化合物。该术语并不意味着可完全避免病状。用本发明筛选方法确定的化合物可与其它化合物协同使用。

确定的化合物的安全性和治疗功效可通过使用体外或体内技术的标准程序来确定。显示出具有足够治疗指数的化合物是优选的，尽管也可以使用具有其它不足的治疗指数的化合物。从体外和体内的毒物学和药理学技术得到的数据，可用于配制剂量范围。化合物的功效可进一步在动物模型或在病人临床试验中被评估。

本发明化合物的“安全有效量”是指能在宿主体内待处理的感染部位有效抑制微生物生长，具有可接受的副作用（例如毒性、刺激性或过敏反应）

的量。具体的“安全有效量”将根据以下因素而变化，例如治疗的具体症状、患者的身体状况、治疗持续时间、协同治疗的性能（如果存在）、欲使用的具体剂型、使用的赋形剂和本组合物期望的剂量疗程等。

本文所用“可药用的载体”是指包括与药物的施用相容的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。药物活性物质的介质与试剂的使用为本领域所熟知。除了任何常规的介质与试剂是与该化合物不相容外，这种介质可以在本发明的组合物中使用。辅助的化合物也可被掺入组合物。本发明的药学组合物可配制为与其预期的给药途径相容。给药途径的实例包括肠胃外给药（例如，静脉注射、皮内注射、皮下注射、肌肉注射）、口服、吸入、透皮给药（表面用药）、经粘膜给药和直肠给药。用于肠胃外、皮层内注射或皮下注射给药的溶液或悬浮液，可包括以下组分：消毒的稀释剂例如注射用水、盐水溶液、不挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成的溶剂；抗菌剂例如苜醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂例如乙二胺四乙酸；缓冲液例如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐、和用来调节张力的试剂如氯化钠或右旋糖。可用合适的酸或碱调节 pH 值。肠胃外给药制剂可以装在玻璃或塑料制的安剖内、一次性的注射器或多剂量小瓶中。

适于注射的药用组合物包括无菌的水溶液（水溶性的）或分散体和用以无菌可注射溶液或分散体临时制剂的无菌粉末。对于静脉注射，合适载体包括盐水、Cremophor EL™（BASF, Parsippany, N. J.）或磷酸盐缓冲液（PBS）。所述组合物可以是无菌的并且是易于以针剂形式存在的流体。在制造和储存条件下必须稳定，并且必须避免被微生物（例如细菌和真菌）污染。载体可以是溶剂或包含例如，水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和聚乙二醇），以及它们的合适的混合物的分散体介质。流动性可以通过例如使用包衣例如卵磷脂、在分散体中维持所需的粒度和使用表面活性剂来维持。可以通过多种抗菌的和抗真菌的试剂来预防微生物生长，例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、抗坏血酸、硫柳汞。可包括等渗剂，例如，糖、多元醇（如甘露糖醇）、山梨醇以及氯化钠。注射组合物的延长吸收可以通过将能延迟吸收的试剂（例如铝—硬脂酸盐和明胶）包括到组合物中来实现。

无菌注射溶液可以通过将所需量的化合物掺入到合适的溶剂中，可与上文列举的成分的一种或组合一起掺入，接着通过过滤除菌来制备。分散介质可通过将化合物掺入到可包含基础分散介质和其它成分的无菌载体中来制备。在用以制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下，优选的制备方法包括真空干燥和冷冻干燥，它们产生所述化合物加上任何额外的所需成分的粉末，所需成分来自以前它们无菌过滤后的溶液。

口服组合物可包惰性稀释剂或可食用的载体。它们可被包进明胶胶囊或压成片剂。对于口服给药，通过已知的方法试剂能被容纳以肠衣的形式通过胃，或进一步被包衣或混和以释放在胃肠道的特定区域。为了达到口服治疗剂的目的，所述化合物可被掺入赋形剂并以片剂、锭剂(troch)或胶囊的形式使用。口服组合物也能使用流体载体制备，用作漱口水，其中流体载体中的化合物被口服给药，漱口并吐出或咽下。药物相容的结合剂和/或辅剂物质能作为一部分被包括进组合物。片剂、药丸、胶囊、锭剂等能包含任何下述成分或具有相似性质的化合物：粘合剂如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂如淀粉或乳糖、崩解剂如藻酸、Primogel™或谷物淀粉；润滑剂如硬脂酸镁；助流剂如胶态二氧化硅；甜味剂如蔗糖或糖精；或调味剂如薄荷油、水杨酸甲酯或橙味剂。

对于吸入给药，化合物可以气溶胶喷雾的形式被递送，气溶胶喷雾来自加压的容器或分配器，它们包含合适的推进剂例如像二氧化碳这样的气体或喷雾器。

系统给药也可以通过经粘膜的或透皮给药的方法。对于经粘膜或透皮的给药，对想要渗透通过障碍的适用的渗透剂可被用于制剂中。这些渗透剂是本领域通常已知的，并且包括例如为经粘膜的给药，洗涤剂、胆汁盐和梭链孢酸衍生物。经粘膜的给药可以使用鼻喷剂或栓剂而完成。对于透皮给药，所述化合物可被配制成本领域通常已知的油膏剂、药膏、凝胶或霜膏。

化合物也能以栓剂（例如用常规栓剂基质如椰子油和其它甘油酯）或用于直肠递送的保留灌肠的形式制备。

在一个实施方案中，所述化合物和载体一起被制备，载体将保护化合物不被身体迅速地消除，例如一种受控的释放制剂，包括灌输和微胶囊化的递送体系。可使用可生物降解的、生物相容的聚合物，例如乙烯乙酸乙烯酯、

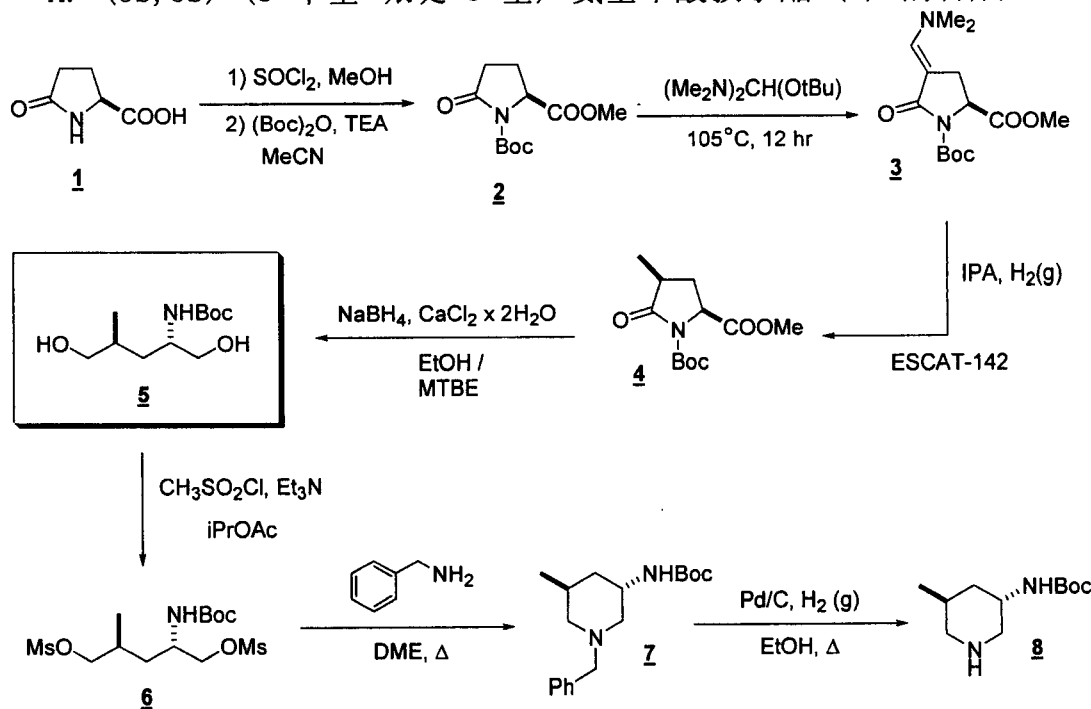
聚酐、聚羟基乙酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。制备这些制剂的方法为本领域的技术人员所熟知。也可使用脂质悬浮液作为可药用的载体。

可以有利地以剂量单位的形式配制口服的或肠胃外给药的组合物，以易于给药和同一化剂量。本文所用“剂量单位形式”是指宜用作被治疗的个体一体剂量的物理离散单元，每个单位包含与药物载体联合使用，产生所需治疗效果计算的预定量的所述化合物。本发明的剂量单位形式的规格可受控并可取决于所述化合物的性质和想要获得的具体治疗效果，以及本领域制备这样一种用于动物治疗的化合物所受的内在限制。

### 实施例：

实施例 1：(3S, 5S)-7-[3-氨基-5-甲基-哌啶基]-1-环丙基-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸及其苹果酸盐的合成。

A. (3S, 5S)-(5-甲基-哌啶-3-基)-氨基甲酸叔丁酯 (8) 的合成：



(2S)-1-(1,1-二甲基乙基)-5-氧代-1,2-吡咯烷二羧酸-2-甲酯, (2)。将化合物 (1) (5.50kg, 42.60 mol)、甲醇 (27L) 装入一 50 升的反应器中，并且冷至 10°C 至 15°C。在 65 分钟的时间段内通过滴加漏斗加入亚硫酸氯 (10.11kg, 2.0 当量)，同时外部冷却以维持温度低于 30°C。在 25°C±5°C 搅拌所得溶液约 1.0 小时，在这之后减压下蒸去甲醇。将所得粘稠

油状物与乙酸乙酯 (3 x 2.5L) 共沸以除去残留的甲醇。将残留物溶解于乙酸乙酯 (27.4L), 装入 50L 的反应器中, 并且通过在 30 分钟的时间内从滴加漏斗加入三乙基胺 (3.6kg) 中和。中和温度通过外部冷却维持在低于 30°C。通过过滤除去所得的悬浮的三乙基胺盐酸盐, 并且将澄清的母液连同 DMAP (0.53kg) 一起装入 50L 的反应器。在 30 分钟的时间内通过热水加热的加料漏斗加入二碳酸二-叔丁酯 (8.43kg), 同时外部冷却以维持温度在约 20°C 至 30°C。1 小时后用 TLC 分析检测, 反应完全。用冰冷的 1N HCl (2 x 7.5L)、饱和碳酸氢钠溶液 (1 x 7.5L) 洗涤有机相, 并且用硫酸镁干燥。通过真空吸滤过滤器过滤该混合物, 并且减压下移除乙酸乙酯以产生结晶浆, 将其与 MTBE (10.0L) 一起捣碎并且过滤以得到中间体 (2) 白色固体 (5.45kg, 52.4%)。分析:  $C_{11}H_{17}NO_5$  的计算值: C, 54.3; H, 7.04; N, 5.76。检测值: C, 54.5; H, 6.96; N, 5.80。HRMS (ESI<sup>+</sup>) 对于期望的  $C_{11}H_{17}NO_5$ , [M+H] 244.1185。检测值 244.1174; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$ =4.54 (dd, J = 3.1, 9.5 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.41 (ddd, 1H, J = 17.6, 9.5, 3.7), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); <sup>13</sup>CNMR (CDCl<sub>3</sub>, 125.70 MHz)  $\delta$  173.3, 171.9, 149.2, 83.5, 58.8, 52.5, 31.1, 27.9, 21.5; Mp 70.2°C。

(2S, 4E)-1-(1,1-二甲基乙基)-4-[(二甲基氨基)亚甲基]-5-氧代-1,2-吡咯烷二羧酸-2-甲酯 (3)。将中间体 (2) (7.25kg, 28.8mol)、DME (6.31kg) 和 Bredereck 试剂 (7.7kg, 44.2mole) 装入一 50 升反应器中。搅拌溶液并且加热至 75°C±5°C 至少三小时。用 HPLC 监控反应进行。在一小时的时间内将反应物冷至 0°C±5°C, 在此期间形成沉淀。将该混合物维持在 0°C±5°C 一小时, 并且通过真空吸滤过滤器过滤, 并且将产品在真空干燥箱中在 30°C±5°C 干燥至少 30 小时以得到中间体 (3) 白色结晶固体 (6.93kg, 77.9%)。分析:  $C_{14}H_{22}N_2O_5$  的计算值: C, 56.4; H, 7.43; N, 9.39。检测值 C, 56.4; H, 7.32; N, 9.48; HRMS (ESI<sup>+</sup>) 对于期望的  $C_{14}H_{22}N_2O_5$ , [M+H] 299.1607。检测值 299.1613; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 499.8 MHz)  $\delta$  = 7.11 (s, 1H), 4.54 (dd, 1H, J = 10.8, 3.6), 3.74 (s, 3H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.97-2.85 (m, 1H), 1.48 (s, 9H);

$^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125.7 MHz)  $\delta$  = 172.6, 169.5, 150.5, 146.5, 90.8, 82.2, 56.0, 52.3, 42.0, 28.1, 26.3。Mp 127.9°C。

(2S, 4S)-1-(1,1-二甲基乙基)-4-甲基-5-氧代-1,2-吡咯烷二羧酸-2-甲酯 (4)。用氮气惰化—10加仑 Pfaudler 反应器，并且装入 ESCAT 142 5% 钨碳粉末 (50% 浸润, 0.58kg 浸润重量)、中间体 (3) (1.89kg, 6.33mol) 以及异丙醇 (22.4kg)。在 45°C 310kPa(45psi) 氢气下搅拌反应混合物 18 小时。然后将反应混合物冷至室温，并且通过真空吸滤过滤器中的硅藻土 (Celite) (0.51kg) 层过滤以除去催化剂。减压下蒸发母液以得到粘稠油状物，静置结晶出 4 (1.69kg, 100%)，其为 93:7 非对映异构体混合物。通过制备型 HPLC 纯化产品混合物样品以给出用于分析数据的材料。分析： $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  的计算值：C, 56.0; H, 7.44; N, 5.44。检测值 C, 55.8; H, 7.31; N, 5.44; MS (ESI<sup>+</sup>) 对于期望的  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ , [M+H] 258.1342。检测值 258.1321;  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 499.8 MHz)  $\delta$  = 4.44 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.60–2.48 (m, 2H), 1.59–1.54 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125.7 MHz)  $\delta$  = 175.7, 172.1, 149.5, 83.6, 57.4, 52.5, 37.5, 29.8, 27.9, 16.2。Mp 89.9°C。

(1S, 3S)-(4-羟基-1-羟甲基-3-甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯 (5)。将中间体 (4) (3.02kg, 11.7mol)、无水乙醇 (8.22kg) 和 MTBE (14.81kg) 装入—50 升反应器中。搅拌该溶液并冷至 0°C±5°C，并且以小份加入硼氢化钠 (1.36kg, 35.9 mol) 以使得反应温度维持在 0°C±5°C。观察到少量冒泡。将反应混合物升温至 10°C±5°C，并且在一小时的时间内以低速加料的方式加入氯化钙二水合物 (2.65kg) 以使得反应温度维持在 10°C±5°C。在一小时的时间内使反应升温至 20°C±5°C，并且在 20°C±5°C 再搅拌 12 小时。将反应冷却至 -5°C±5°C，以一定速率加入冰冷的 2N HCl (26.9kg) 以维持反应温度在 0°C±5°C。停止搅拌以使相分离。移去下层水相 (pH = 1)。在五分钟内将饱和碳酸氢钠水溶液 (15.6kg) 装入反应器。停止搅拌以使相分离。移去下层水相 (pH = 8)。将硫酸镁 (2.5kg) 装入反应器并且搅拌至少 10 分钟。通过真空吸滤过滤器过滤混合物，并且在减压下浓缩以得到中间体 (5) (1.80kg, 66%)。分析： $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  的计算值：C, 56.6 H, 9.94; N, 6.00。检测值 C, 56.0; H, 9.68; N, 5.96; HRMS (ESI<sup>+</sup>) 对于期

望的  $C_{11}H_{24}NO_4$ ,  $[M+H]$  234.1705。检测值 234.1703;  $^1H$ NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  = 6.34 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H,  $NH$ ), 4.51 (t,  $J$  = 5.8, 5.3 Hz, 1H,  $NHCHCH_2OH$ ), 4.34 (t,  $J$  = 5.3, 5.3 Hz, 1H,  $CH_3CHCH_2OH$ ), 3.46-3.45, (m, 1H,  $NHCH$ ), 3.28 (dd,  $J$  = 10.6, 5.3 Hz,  $NHCHCHHOH$ ), 3.21 (dd,  $J$  = 10.2, 5.8 Hz, 1H,  $CH_3CHCHHOH$ ), 3.16 (dd,  $J$  = 10.2, 6.2 Hz, 1H,  $NHCHCHHOH$ ), 3.12 (dd,  $J$  = 10.6, 7.1 Hz, 1H,  $CH_3CHCHHOH$ ), 1.53-1.50 (m, 1H,  $CH_3CHCHHOH$ ), 1.35 (s, 9H,  $O(CH_2)_3$ ), 1.30 (ddd,  $J$  = 13.9, 10.2, 3.7 Hz, 1H,  $NHCHCHHCH$ ), 1.14 (ddd,  $J$  = 13.6, 10.2, 3.4 Hz, 1H,  $NHCHCHHCH$ ), 0.80 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$ NMR ( $CDCl_3$ , 125.7 MHz)  $\delta$  156.1, 77.9, 50.8, 65.1, 67.6, 65.1, 35.6, 32.8, 29.0, 17.1。Mp 92.1°C。

(2S, 4S)-甲磺酸 2-叔-丁氧羰基氨基-5-甲磺酰氧基-4-甲基-戊基酯 (6)。将中间体 (5) (5.1kg) 的乙酸异丙酯 (*i*-PrOAc) (11.8kg) 溶液加入一 50 升反应器, 随后用另外的 7.9kg *i*-PrOAc 冲洗。将反应冷却至 15°C  $\pm$ 5°C 并且在维持设定温度的同时加入三乙基胺 (TEA) (7.8kg)。将反应进一步冷却至 0°C  $\pm$ 5°C 并且在维持设定温度的同时向反应液加入甲磺酰氯 (MsCl) (6.6kg)。将反应搅拌数小时并且用 HPLC 或 TLC 监控反应完成。通过加入饱和的碳酸氢盐水溶液结束该反应, 并且用冷的 10% 三乙基胺水溶液, 冷的 HCl 水溶液, 冷的饱和碳酸氢盐水溶液, 和最后饱和食盐水溶液接连洗涤分离所得的有机相。将有机相干燥, 过滤, 并且在低于 55°C  $\pm$ 5°C 真空浓缩直至得到包含中间体 (6) 的固体/液体浆。该浆体直接用于随后的反应不用进一步表征。

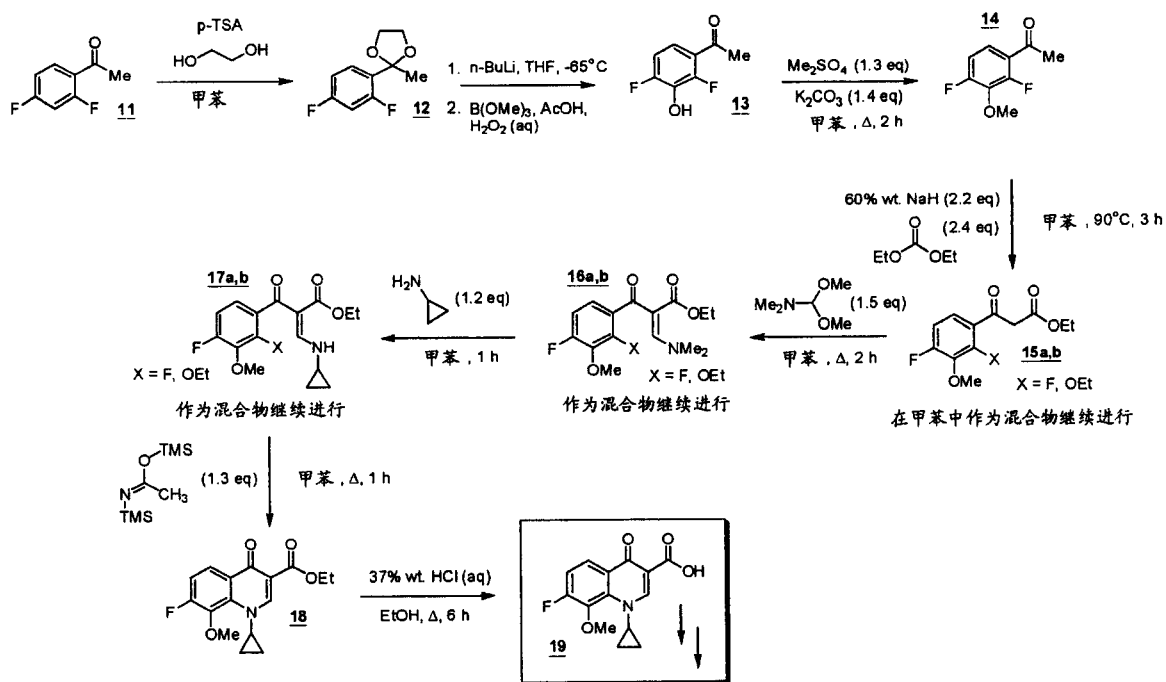
(3S, 5S)-(1-苄基-5-甲基-哌啶-3-基)-氨基甲酸叔-丁酯 (7)。将 9.1kg 的纯苄胺装入一 50 升反应器。将反应器升至 55°C 并且将温度维持在 60°C  $\pm$ 5°C 的同时向反应器加入中间体 (6) (8.2kg) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (DME) (14.1kg) 溶液。在将该溶液加入完成之后, 在 60°C  $\pm$ 5°C 搅拌该反应数小时并且用 TLC 或 HPLC 监控完成。将反应冷至环境温度并且通过真空下旋转蒸发除去挥发性物质 (DME)。将残留物用 11.7kg 的 15% (体积/体积) 乙酸乙酯/己烷溶液稀释, 并且在搅拌的同时用 18.7kg 的 20% (重量) 碳酸钾水溶液处理。静置后得到三相混合物。移去底层的水相, 并且将



中间相置于旁边。收集上层有机相并且保存以与另外萃取的萃取物合并。用 11.7kg 量的 15% (体积/体积) 乙酸乙酯/己烷溶液萃取分离出的中间相两次, 将每次的萃取物与原有机相合并。将合并的有机萃取物转移至旋转蒸发器内, 并且在真空下除去溶剂直至剩下油状残留物。然后通过大规模的制备性色谱纯化残留物以得到纯化的中间体 (7), 为油。

(3S, 5S)-(5-甲基-哌啶-3-基)-氨基甲酸叔-丁酯 (8)。在氮气流下将 0.6kg 50% 浸润的固体钨碳 (E101, 10 重量%) 装入一 40 升压力容器。然后在氮气下将 3.2kg 中间体 (7) 的无水乙醇 (13.7kg) 溶液装入反应器。用氮气净化反应器, 然后以 45psi 压入氢气。然后在维持氢气压力为 45psi 的同时将反应加热至 45°C。用 TLC 或 LC 监控反应直至完成。将反应冷至环境温度, 放空, 并且通以氮气。通过硅藻土层过滤反应物, 并且用 2.8kg 无水乙醇洗涤该固体。通过真空下旋转蒸发浓缩滤液直至获得蜡状固体以得到中间体 (8): TLC  $R_f$  (硅胶  $F_{254}$ , 70:30 体积/体积 乙酸乙酯-己烷,  $KMnO_4$  显色) = 0.12;  $^1H$ NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.31 (br s, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 2.92 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H), 2.77 (AB quart,  $J_{AB}=12.0$  Hz,  $\Delta v=50.2$  Hz, 2H), 2.19 (t,  $J=10.7$  Hz, 1H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.54 (br s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.25-1.15 (m, 1H), 0.83 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H);  $^{13}C$ NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  155.3, 78.9, 54.3, 50.8, 45.3, 37.9, 28.4, 27.1, 19.2; MS (ESI+)  $m/z$  215 (M+H), 429 (2M+H)。

B. 1-环丙基-7-氟-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸 (19) 的合成:



从 13 的总产率为 68%

中间体(12): 向反应器装入中间体(11)(1.2kg, 7.7mol, 1.0当量)的无水甲苯(12L)溶液, 随后加入乙二醇(1.8L, 15.7mol, 4.2当量)和固体对-甲苯磺酸(120g, 10重量%)。在环境温度下搅拌反应混合物至少30分钟, 然后加热至回流, 在Dean Stark接受管中收集水/甲苯共沸物直至用TLC分析(15% EtOAc/己烷 体积/体积)检测反应完全。完成后, 将反应冷至环境温度并倾至碳酸氢钠的水溶液(6L)中。将有机甲苯相移出并且用饱和碳酸氢钠溶液(6L)、蒸馏水(2 x 6L)和饱和食盐水(6L)洗涤。将有机相移出并且用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并且减压下蒸发以得到中间体(12)油(1.3kg, 86%)。将该物质用于随后的反应步骤, 不用进一步纯化。

中间体(13): 将中间体(12)(1.2kg, 6.0mol, 1.0当量)的无水四氢呋喃(12L)溶液装入反应器, 并且在-40°C加入正-丁基锂(2.5M溶于己烷, 2.6L, 6.6mol, 1.1当量), 同时在加料过程中始终维持该温度。在-40°C搅拌反应至少一小时并且向该混合物加入硼酸三甲酯(0.9L, 7.8mol, 1.3当量), 同时维持温度在-40°C或低于-40°C。在-40°C搅拌反应混合物至少一小时直至用TLC分析(30% EtOAc/己烷 体积/体积)检测完成。稍微加热反应至-30°C并且缓慢加入乙酸(3L)。加料完成之后, 向反应加

入水 (0.5L), 并且使混合物迅速升温至环境温度, 同时搅拌过夜。在 45°C 通过减压下蒸馏从反应中除去有机溶剂。在环境温度下向反应残留物缓慢加入 3 至 4 体积的水 (6L) 和 30% 过氧化氢 (0.7L, 1.0 当量), 同时提供冷却以控制放热。在环境温度搅拌反应至少一小时直至用 TLC (15% EtOAc/己烷 体积/体积) 检测完成。将反应混合物冷至 0°C 至 5°C, 并且用外加的 10% 亚硫酸氢钠水溶液 (2L) 分解过量的过氧化物。检测混合物以确保负的过氧化物结果, 并且加入 6N HCl (水溶液) (1.2L) 酸化反应。搅拌反应直至用 TLC 或 NMR 分析检测水解反应完成。通过抽滤收集所得固体以得到中间体 (13) 黄色固体 (1.0kg, 79%)。

中间体 (14): 将溶于干燥甲苯 (2.7kg, 3.1L) 中的中间体 (13) (0.53kg, 3.0mol, 1.0 当量) 装入反应器。向该溶液中加入硫酸二甲酯 (0.49kg, 3.9mol, 1.30 当量), 随后加入固体碳酸钾 (0.58kg, 4.2mol, 1.4 当量)。将反应混合物加热至回流并且保持至少 1 小时直至用 HPLC 检测完成。在此期间, 观察到剧烈放出气体。然后将反应冷却至环境温度并且用蒸馏水 (3.2L) 和 30% NaOH (溶液) (0.13kg, 0.33 当量) 一起将其稀释。分离出水相, 并且用蒸馏水 (3.2L) 与 30% NaOH (溶液) (0.13kg, 0.33 当量) 的组合萃取剩余的甲苯相两次以上, 每次移去水相。通过在约 40°C 真空蒸馏 (< 100mbar) 浓缩上层有机相直至获得浓缩的甲苯溶液。将所得溶液冷却至环境温度, 通过 HPLC 核验质量和收率, 并且转到合成的下一步骤不用进一步纯化 (中间体 (14) 假定的理论产量, 0.56kg)。

中间体 (15a, b): 将 1.8kg (2.1L) 无水甲苯和氢化钠 (0.26kg, 6.6mol, 2.20 当量) (作为矿物油中 60 重量%的分散体) 一起装入反应器。当该反应混合物在 1 小时内加热至 90°C 时, 向该混合物加入碳酸二乙酯 (0.85kg, 7.2mol, 2.4 当量)。将得自前面步骤的中间体 (14) (~1.0 当量) 的甲苯溶液加入反应, 同时维持温度在 90°C±5°C。在此加料期间, 可观察到气体放出。在加料完成之后, 搅拌反应至少 30 分钟或直至用 HPLC 分析检测完成。完成之后, 将混合物冷却至环境温度并且在搅拌下用 10 重量%的硫酸水溶液 (3.8kg, 3.9mol, 1.3 当量) 稀释。使相分离并且移去下层水相。通过在约 40°C 真空下 (< 100mbar) 浓缩剩余的有机相直至获得浓缩

的甲苯溶液。将所得溶液冷却至环境温度，并且转到合成的下一步骤不用进一步纯化（中间体（15a, b）假定的理论产量，0.85kg）。

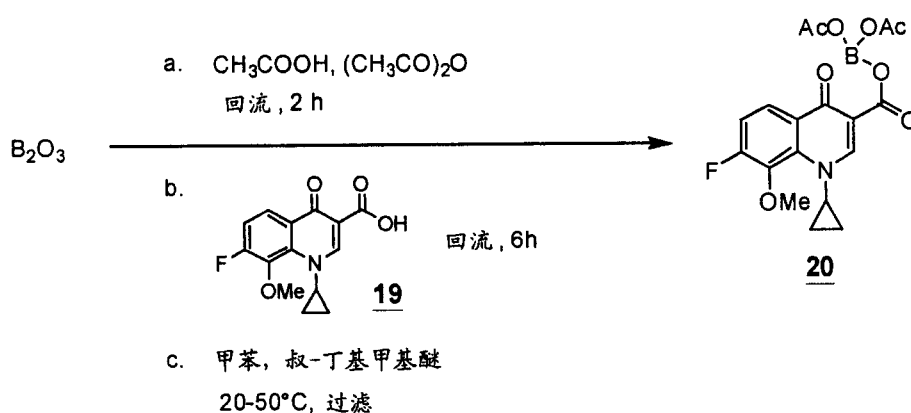
中间体(16a, b; 17a, b)：将得自前面步骤的中间体（15a, b）（0.85kg, ~3.0mol, ~1.0 当量）的甲苯溶液装入反应器。然后向反应器加入二甲基乙酰胺-二甲基乙缩醛（0.54kg, 4.5mol, 1.5 当量），并且将所得溶液加热至回流温度（~95℃ 至 105℃）。当温度维持在  $\geq 90^\circ\text{C}$  时，使低沸点溶剂（来自反应的甲醇）蒸馏掉。继续加热至少 1 小时或直至用 HPLC 分析检测完成。完成之后，将包含中间体（16a, b）混合物的反应物冷却至环境温度，并且将甲苯（1.8kg, 2.1L）和环丙基胺（0.21kg, 3.6mol, 1.2 当量）一起加入反应中。在环境温度搅拌反应至少 30 分钟直至用 HPLC 检测完成。完成之后，在搅拌下用 10 重量%的硫酸水溶液（2.9kg, 3.0mol, 1.0 当量）稀释反应，然后使相分离。移去水相，并且在约 40℃ 减压下（ $< 100\text{mbar}$ ）通过蒸馏浓缩有机相。当达到所需浓度时，将溶液冷却至环境温度，并且将包含中间体（17a, b）混合物的甲苯溶液转到合成的下一步不用进一步纯化（中间体（17a, b）假定的理论产量，~1.1kg）。

中间体(18)：在环境温度下将中间体（17a, b）（~4.7kg, ~3.0mol）的混合物溶液装入反应器。向反应器加入 N,0-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺（0.61kg, 3.0mol, 1.0 当量），并且将反应加热至回流温度（~105℃ 至 115℃）至少 30 分钟或直至用 HPLC 分析检测完成。假如没有完成，向反应加入额外量的 N,0-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺（0.18kg, 0.9mol, 0.3 当量）以达到完成。完成之后，将反应冷却至低于 40℃ 并且在约 40℃ 减压下（ $< 100\text{mbar}$ ）通过蒸馏除去有机溶剂直至沉淀形成。将反应冷至环境温度，并且通过抽滤分离出沉淀的固体，并且用蒸馏水洗涤两次（1 x 1.8L, 1 x 0.9L）。将固体干燥以得到中间体（18）白色固体（0.76kg, 82%）。该物质无需进一步纯化即用于下一反应步骤。

中间体(19)：在环境温度下向反应器装入固体中间体（18）（0.76kg, ~2.5mol, ~1.0 当量），随后加入乙醇（5.3kg, 6.8L）和 32 重量%的盐酸水溶液（1.1kg, 10mol）。将反应混合物升至回流温度（76℃ 至 80℃），在此期间该混合物首先变为均相，随后变为非均相。将该混合物加热回流至少 5 小时或直至用 TLC 分析（15% EtOAc/己烷 体积/

体积) 检测完成。完成之后, 将反应冷至  $0^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ , 并且通过过滤分离沉淀的固体并且用蒸馏水 (1.7kg) 随后用乙醇 (1.7kg) 洗涤。将分离出的固体干燥以得到中间体 (19) 白色固体 (0.65kg, ~95%)。 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 14.58 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)。  $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3 + \text{CFCl}_3$ , 292 MHz)  $\delta$  (ppm): -119。HPLC: 按面积 99.5%。

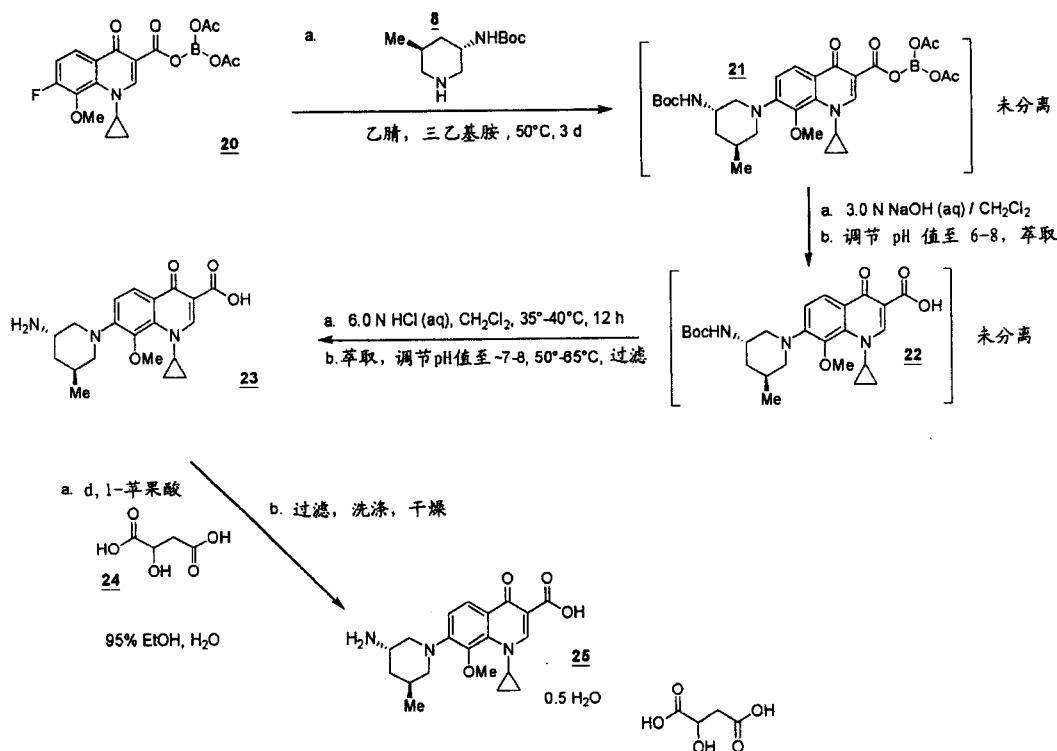
C. 1-环丙基-7-氟-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸硼酯螯合物的合成 (20):



将氧化硼 (2.0kg, 29 mol) 装入反应器, 随后用冰醋酸 (8.1L, 142mol) 和乙酸酐 (16.2L, 171mol) 稀释。将所得混合物加热至回流温度至少 2 小时。将反应物冷却至  $40^{\circ}\text{C}$ , 并且将固体 7-氟喹诺酮酸中间体 (19) (14.2kg, 51mol) 加至反应混合物。将混合物再次加热至回流温度至少 6 小时。用 HPLC 和 NMR 监控反应进行。将混合物冷却至约  $90^{\circ}\text{C}$ , 并且将甲苯 (45L) 加至反应中。将反应进一步冷却至  $50^{\circ}\text{C}$ , 并且将叔-丁基甲基醚 (19L) 加至反应混合物中以促使产品沉淀。然后将混合物冷却至  $20^{\circ}\text{C}$ , 并且通过过滤分离出固体产品 19。然后在  $40^{\circ}\text{C}$  真空炉 (50 托) 中干燥之前用叔-丁基甲基醚 (26L) 洗涤分离出的固体。在该反应中中间体 (20) 所获得的产品收率为 86.4%。Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3084.7, 3022.3, 2930.8, 1709.2, 1620.8, 1548.5, 1468.0, 1397.7, 1368.3, 1338.5, 1201.5, 955.3, 653.9, 580.7, 552.8, 384.0, 305.8。NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm): 9.22 (s, 1H), 8.38-8.33 (m, 1H), 7.54 (t,  $J=9.8$  Hz, 1H), 4.38-4.35

(m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.42-1.38 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 2H)。TLC (Whatman MKC18F 硅胶, 60Å, 200 μm), 流动相: 1:1 (体积/体积) CH<sub>3</sub>CN : 0.5N NaCl (aq), UV (254/366nm) 显示; R<sub>f</sub>=0.4-0.5。

D. 1-环丙基-7-氟-8-甲氧基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸 (20) 与 (3S, 5S)-(5-甲基-哌啶-3-基)-氨基甲酸叔-丁基酯 (8) 的偶联, 和 (3S, 5S)-7-[3-氨基-5-甲基-哌啶基]-1-环丙基-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸的苹果酸盐 (25) 的合成:



将固体中间体 (20) (4.4kg, 10.9mol) 装入反应器, 随后在室温下用三乙基胺 (TEA) (2.1L, 14.8mol) 和哌啶侧链中间体 (8) (2.1kg, 9.8mol) 的乙腈 (33.5L, 15.7L/kg) 溶液稀释。将所得混合物加热至约 50°C 直至反应刚好完全。用 HPLC 或反相 TLC 监控反应过程。当完成时, 将反应冷却至约 35°C, 并且通过在 0 至 400 托(torr)之间的真空下蒸发乙腈以使反应体积减少至约一半。然后将 28.2kg 的 3.0N NaOH (aq) 溶液装入反应器, 并且温度升至约 40°C。真空下继续蒸馏 1 至 4 小时或直至再没有馏出液被观察到。然后将反应冷至室温并且用 HPLC 或反相 TLC 监控该水解

反应。完成之后，通过加入~4 至 5kg 的冰醋酸将反应混合物中和至 pH 为 6 和 8 之间。然后将作为萃取剂的 12.7kg (9.6L) 的二氯甲烷加入反应器，搅拌该混合物，使相分离，并且移除有机的二氯甲烷相。使用 12.7kg (9.6L) 的二氯甲烷额外重复萃取过程两次，每次收集下层有机相。弃去水相并且将有机萃取物合并在一单独的反应器中。将反应物加热至 40℃，并且通过蒸馏将反应体积减至约一半。然后将 20.2kg 6.0N HCl (aq) 溶液装入反应器，调节温度至 35℃，并且搅拌至少 12 小时以使得 Boc 去保护反应发生。用 HPLC 或反相 TLC 监控该反应。当完成时，停止搅拌并且使相分离。移去下层有机相并且置于旁边。然后将作为萃取剂的 12.7kg (9.6L) 的二氯甲烷加入反应器，搅拌该混合物，使相分离，并且将有机的二氯甲烷相移除。将有机萃取物合并并且弃去。用 18.3kg 蒸馏水稀释剩下的水相并且将温度升至约 50℃。真空下 (100-400 托) 进行蒸馏以从反应中除去残留的二氯甲烷。然后用约 9.42kg 的 3.0N NaOH (aq) 溶液将反应的 pH 值调节到 7.8 和 8.1 之间，同时保持反应温度低于 65℃。将反应冷至 50℃，并且在将该混合物冷至室温前陈化沉淀的固体至少一小时。通过抽滤分离出固体并且用 5.2kg 量的蒸馏水洗涤两次。用抽真空将该固体干燥至少 12 小时，然后在 55℃ 的对流烘箱中另外干燥 12 小时。在该实施例中中间体 (23) 所达到的产量为 3.2kg (79%)。将 3.2kg 固体中间体 (23) 装入反应器，并且将该固体悬浮在作为溶剂的 25.6kg 的 95% 乙醇中。然后向反应器加入 1.1kg 的固体 D,L-苹果酸 (24)，并且将混合物加热至回流温度 (~80℃)。将蒸馏水 (~5.7L) 加至反应直至实现完全溶解，并且加入 0.2kg 的活性炭。将反应混合物通过一过滤器以实现净化，将其冷至 45℃ 并且保存至少 2 小时的时间以使得出现结晶。将反应混合物进一步冷至 5℃，并且用抽滤分离出悬浮的固体。然后用 6.6kg 的 95% 乙醇洗涤该固体，并且用真空下抽气干燥至少 4 小时。然后在 45℃ 在对流烘箱内进一步干燥该固体至少 12 小时以得到 3.1kg 的中间体 (24) (70%)。NMR (D<sub>2</sub>O, 300 MHz) δ (ppm): 8.54 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 4.10-3.89 (m, 1H), 3.66 (br s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.45 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.34 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.16 (d, J=12.9 Hz, 1H), 2.65 (dd, J=16.1, 4.1 Hz, 1H), 2.64-2.53

(m, 1H), 2.46 (dd, J=16.1, 8.0 Hz, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.87 (d, J=14.4 Hz, 1H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.15-0.95 (m, 2H), 0.91 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.85-0.78 (m, 2H)。TLC (Whatman MKC18F 硅胶, 60Å, 200µm), 流动相: 1:1 (体积/体积) CH<sub>3</sub>CN : 0.5N NaCl (水溶液), UV (254/366nm) 显示。HPLC: 流动相 H<sub>2</sub>O 和 0.1% 甲酸/乙腈和 0.1% 甲酸, 用 88% H<sub>2</sub>O/甲酸 至 20% H<sub>2</sub>O/甲酸梯度洗脱, Zorbax SB-C8 4.6mm x 150mm 色谱柱, 零件号 883975.906, 1.5 ml/分钟的流速, 20 分钟运行时间, 292nm, 监测器型号 G1314A, S/N JP72003849, 四元泵型号 G1311A, S/N US72102299, 自动进样器型号 G1313A, S/N DE14918139, 脱气装置型号 G1322A, S/N JP73007229; 中间体 (19) 大概的保留时间: 13.0 分钟; 中间体 (20) 大概的保留时间: 11.6 分钟; 中间体 (21) 大概的保留时间: 16.3 分钟; 中间体 (22) 大概的保留时间: 18.2 分钟; 中间体 (23) 大概的保留时间: 8.6 分钟; 化合物 (25) 大概的保留时间: 8.6 分钟。

### 实施例 2. 盐的制备和盐类的评估

以 100mg 的游离碱进行盐的筛选。通过核磁共振、元素分析、TG-DTA、XRD 和 HPLC 评估分离出的盐类。表 1 描述了这些盐类的物理和化学特性。如所展示的那样, 苹果酸盐可在期望的溶解度、稳定性和易分离性之间提供一个平衡。另外, 使用苹果酸盐可有助于手性纯化。此外, D, L-苹果酸盐、D-苹果酸盐或 L-苹果酸盐还可提供不同的优点, 其依赖于要被除去的手性杂质的性质。该水合物形式可提供更佳的水分和固态稳定性以及更加易于分离。无水形式的使用可提高表观溶解度和溶解速率。因此, 化合物 I 的苹果酸盐显示具有一定的优点, 包括易于分离、降低的吸湿性、在水中更大的溶解度、更高的稳定性以及易于制剂。



表 1

盐类	溶解度 (mg/ml)	易分离性	盐的化学计量学 控制	水合态和多晶型控制	评论
DL-苹果酸盐, 半水合物, 无水物	12 (半水合物)	快速分离	可靠的	易于控制。	容易且可靠的分离
甲苯磺酸盐	2	快速分离	可靠的	确定的两相	较低的溶解度
游离碱 (Freebase)	< 1	倾向于—相至 凝胶状	不适用	确定的两相	较低的溶解度, 难以分离
L-酒石酸盐	7	快速分离	可靠的	确定的三相	难以控制最终的固态形式
延胡索酸盐	9	快速分离	可靠的	确定至少有两相。	难以控制最终的固态形式
L-谷氨酸盐	>160	难以分离	可能包含游离碱	未做	难以分离为固体形式
D-葡萄糖醛酸盐	8	降解	可靠的	观察到单相	规模放大降解
HCl	未测定	快速分离	观察到混合盐	观察到至少两相, 吸湿相	难以控制最终的固态形式
马来酸盐		未分离			不能分离为固体
甲磺酸盐		未分离			不能分离为固体
乳酸盐		未分离			不能分离为固体
柠檬酸盐		未分离			不能分离为固体

### 实施例 3: 化合物 I 的 D,L-苹果酸半水合盐的制备

A. 从游离碱合成化合物 I 的 D,L-苹果酸盐: 将十克化合物 I 游离碱和一当量的 D,L-苹果酸在 105mL 的 95% 乙醇中加热至回流 (大约 78°C)。加入十五毫升水同时维持温度接近于 78°C。继续搅拌和加热直至完全溶解。可加入额外的水以确保溶解完全。将溶液缓慢 (至少 3 小时) 冷却至室温同时搅拌以开始结晶。假如有油状物或蜡状物 (或除半水合物以外的相) 沉淀, 将溶液重新加热以使沉淀完全溶解并且更加缓慢地冷却。然后过滤结晶的固体并且用小体积的 95% 乙醇洗涤。在环境压力、室温下, 在相对湿度为 25% 至 75%RH 干燥晶体。

B. 现有的化合物 I 苹果酸盐的结晶: 将十克化合物 I 的 D,L-苹果酸盐在 105mL 的 95% 乙醇中加热至回流 (大约 78°C)。加入十五毫升水同时维持温度接近于 78°C。继续搅拌和加热直至盐完全溶解。可加入额外的水以确保溶解完全。将溶液缓慢 (至少约 3 小时) 冷却至室温同时搅拌以开始结晶。假如有油状物或蜡状物 (或除半水合物以外的相) 沉淀, 将溶液重新加热以使沉淀完全溶解并且更加缓慢地冷却。然后过滤结晶的固体并且用小体积的 95% 乙醇洗涤。在环境压力、室温下, 在相对湿度为 25% 至 75%RH 干燥晶体。

### 实施例 4. 化合物 I 的 D-苹果酸水合盐的制备

A. 从游离碱合成化合物 I 的 D-苹果酸盐: 将十克化合物 I 游离碱和一当量的 D-苹果酸在 75mL 的 95% 乙醇中加热至回流 (大约 78°C)。加入二十五毫升的水同时维持温度接近于 78°C。继续搅拌和加热直至完全溶解。可加入额外的水以确保溶解完全。将溶液缓慢 (至少 3 小时) 冷却至室温同时搅拌以开始结晶。假如有油状物或蜡状物 (或除水合物以外的相), 将溶液重新加热以使沉淀完全溶解并且更加缓慢地冷却。然后过滤结晶的固体并且用小体积的 95% 乙醇洗涤。在环境压力、室温下, 在相对湿度为 25% 至 75%RH 干燥晶体。

B. 现有的化合物 I D-苹果酸盐的结晶: 将十克化合物 I 的 D-苹果酸盐在 75mL 的 95% 乙醇中加热至回流 (大约 78°C)。加入二十五毫升的水同时维持温度接近于 78°C。继续搅拌和加热直至盐完全溶解。可加入额外的水以确保溶解完全。将溶液缓慢 (至少 3 小时) 冷却至室温同时搅拌以开始结晶。假如有油状物或蜡状物 (或除水合物以外的相) 沉淀, 将溶液重新加热以使沉淀完全溶

解并且更加缓慢地冷却。然后过滤结晶的固体并且用小体积的 95% 乙醇洗涤。在环境压力、室温下，在相对湿度为 25% 至 75%RH 干燥晶体。

#### 实施例 5: 化合物 I 的 L-苹果酸盐水合物的制备

A. 从游离碱合成化合物 I 的 L-苹果酸盐: 将十克化合物 I 游离碱和一当量的 L-苹果酸在 75mL 的 95% 乙醇中加热至回流 (大约 78°C)。加入二十五毫升的水同时维持温度接近于 78°C。继续搅拌和加热直至完全溶解。可加入额外的水以确保溶解完全。将溶液缓慢 (至少 3 小时) 冷却至室温同时搅拌以开始结晶。假如有油状物或蜡状物 (或除水合物以外的相) 沉淀, 将溶液重新加热以使沉淀完全溶解并且更加缓慢地冷却。然后过滤结晶的固体并且用小体积的 95% 乙醇洗涤。在环境压力、室温下, 在相对湿度为 25% 至 75%RH 干燥晶体。

B. 现有的化合物 I L-苹果酸盐的结晶: 将十克化合物 I 的 L-苹果酸盐在 75mL 的 95% 乙醇中加热至回流 (大约 78°C)。加入二十五毫升的水同时维持温度接近于 78°C。继续搅拌和加热直至盐完全溶解。可加入额外的水以确保溶解完全。将溶液缓慢 (至少 3 小时) 冷却至室温同时搅拌以开始结晶。假如有油状物或蜡状物 (或除水合物以外的相) 沉淀, 将溶液重新加热以使沉淀完全溶解并且更加缓慢地冷却。然后过滤结晶的固体并且用小体积的 95% 乙醇洗涤。在环境压力、室温下, 在相对湿度为 25% 至 75%RH 干燥晶体。

#### 实施例 6: 化合物 I 的 D-苹果酸盐无水物的制备

将 280mg 的化合物 I 的 D-苹果酸半水合盐在 5mL 干燥的甲醇中加热至 70°C。继续加热和搅拌直至盐完全溶解。然后在搅拌下使溶液缓慢冷却至室温 (花至少约 3 小时来冷却)。将晶体滤出并且在干燥的氮气流下干燥以保护样品在干燥进行期间不受潮。

#### 实施例 7: 化合物 I 的 L-苹果酸盐无水物的制备

将 200mg 化合物 I 的 L-苹果酸半水合盐在 2mL 干燥的甲醇中加热至 70°C。继续加热和搅拌直至盐完全溶解。使溶液非常缓慢地冷却至室温。长时间搅拌溶液直至出现结晶, 用干燥的氮气蒸发溶液从而导致更快的结晶以保护物料在结晶和分离阶段不吸水。

#### 实施例 8: 多晶型物的分析

可使用上述方法获得各种多晶型物, 其可使用下列技术进一步表征。

通过热重量分析 (TG) 测定水含量。用 Perkin-Elmer TGA-7 来进行水分分析。在氮气下在敞口的铝样品盘中以 5°C/分钟的扫描速率运行样品 (5-12 mg)。

观察到的半水合物和水合物的水分含量, 如被认为标准的那样, 其范围为 1.5% 至 3.0%。可将水合物和半水合物干燥至更低的水分含量并且仍可维持全水合物的光谱和 XRD 特征。观察到的无水物的水分含量范围为检测不到至 1.0%。

X-射线衍射分析: 使用 Bruker D5000 X-射线衍射仪对样品进行 X-射线粉末衍射。所述 D5000 装有 2.2 kW Cu 阳极 X-射线管、Anton Parr TTK-1 低温台和高速方位传感器 (PSD)。使用 Cu K 射线 ( $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$ ) 以获得粉末图案。将双箔镍滤光器置于 X-射线的接收路径上以除去 K  $\beta$ -射线。将材料安装在前装载样本夹持器上并且在上面分析。在 3.5-40  $2\theta$  的范围内, 以 0.02 步长每步 0.2 秒进行扫描。

固态核磁共振 (SSNMR) 分析: 所有数据在一台 Varian 300 Unity Inova 谱仪上记录, 其装有一 7mm CPMAS 探头, 该探头以 5kHz 旋转。用横向极化快速角度旋转 (CP/MAS) TOSS (旋转边带总体压制) 实验记录 75.4MHz  $^{13}\text{C}$  谱。样品不碾碎而直接装进 7mm 氮化硅转子。

红外 (IR) 分析: 通过分割研磨技术使用具有 KBr 分光器的 BioRad FTS-3000 傅立叶红外变换光谱仪分析样品。对于每个样品以 4 波数的分辨率成功进行十六次背景和样品扫描。样品准备包括使用玛瑙研钵和杵将约 1% 样品和适当的研磨剂 (例如, 对于 4000 至 1350 波数用氟碳润滑剂, 对于 1350 至 450 波数用医药用润滑油) 混合。样品可在与研磨剂混合前不被碾碎。背景扫描的进行使用相应的 KBr 片, 将研磨的样品夹入其中以进行样品分析。

#### 实施例 9: 各种盐类的表征

在实际制造条件下可形成和分离出 7-[3S-氨基-5S-甲基-哌啶基]-1-环丙基-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸的苹果酸盐。在一些实例中对于盐的形成 (作为外消旋混合物或手性纯物) 使用手性苹果酸盐可有助于 7-[3S-氨基-5S-甲基-哌啶基]-1-环丙基-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸的手性纯化。作为一类, 该苹果酸盐在水中是可溶的至微溶的 (根据美国药典 28 定义) 并且显示具有良好的化学稳定性。对于相对湿度最多 75% 的相对湿度该水合物显示具有相稳定性, 该相对湿度用动态蒸汽吸附法并且通过潮湿箱研究测定。使

用同样的测试方法，显示该无水物形式暴露于湿气下吸收湿气并且自发地转变成相应的水合物形式。

#### 化合物 I 的 D,L-苹果酸半水合盐

D,L-苹果酸盐半水合物的结构最终通过单晶 X-射线衍射确定。最小单位的这种碎片由两分子的 7-[3S-氨基-5S-甲基-哌啶基]-1-环丙基-1,4-二氢-8-甲氧基-4-氧代-3-喹啉羧酸、一分子的 D-苹果酸、一分子的 L-苹果酸和一分子的水组成。水合作用具有通道性质，其导致用相对湿度的水含量的某种变型。

#### 化合物 I 的 D-苹果酸水合盐和 L-苹果酸水合盐

D-苹果酸盐水合物和 L-苹果酸盐水合物可易于从含水溶剂体系作为结晶固体分离出来。成功的分离需要使用手性纯的酸。像 D,L-苹果酸盐半水合物，水合作用的水表现为通道性，就如有些依赖于相对湿度的水含量。

#### 化合物 I 的 D-苹果酸无水盐和 L-苹果酸无水盐

没有一种无水物分离出具有足够尺寸的微晶以产生高质量的 X 射线衍射图。无水物的分离通常导致油状物或蜡状物，其缓慢结晶成具有高表面积的物质。该无水物产生的粉末图案与纳米结晶材料一致。所得的 X 射线衍射图具有非常低的信号和不能分辨的峰。该纳米结晶的高表面积的无水物暴露在湿气下转变成相应的水合物形式。

除非另外指明，所有包括数量、百分比、分数和比例的量被理解为由词“约”所修饰，并且量并不旨在表示有效数字。

除非另外说明，本文中“一个(a、an)”或“所述(the)”是指“一个或多个”。

在发明详述中引用的所有文献的相关部分均引入本文以供参考；任何文献的引用不可理解为是对其作为本发明的现有技术的认可。当本书面文献中术语的任何含义或定义与引入本文以供参考的文献中术语的任何含义或定义冲突时，将以赋予本书面文献中术语的含义或定义为准。

尽管已用具体实施方案来说明和描述了本发明，但对于本领域的技术人员显而易见的是，在不背离本发明的精神和保护范围的情况下可作出许多其它的变化和修改。因此，有意识地在附加的权利要求书中包括本发明范围内的所有这些变化和修改。

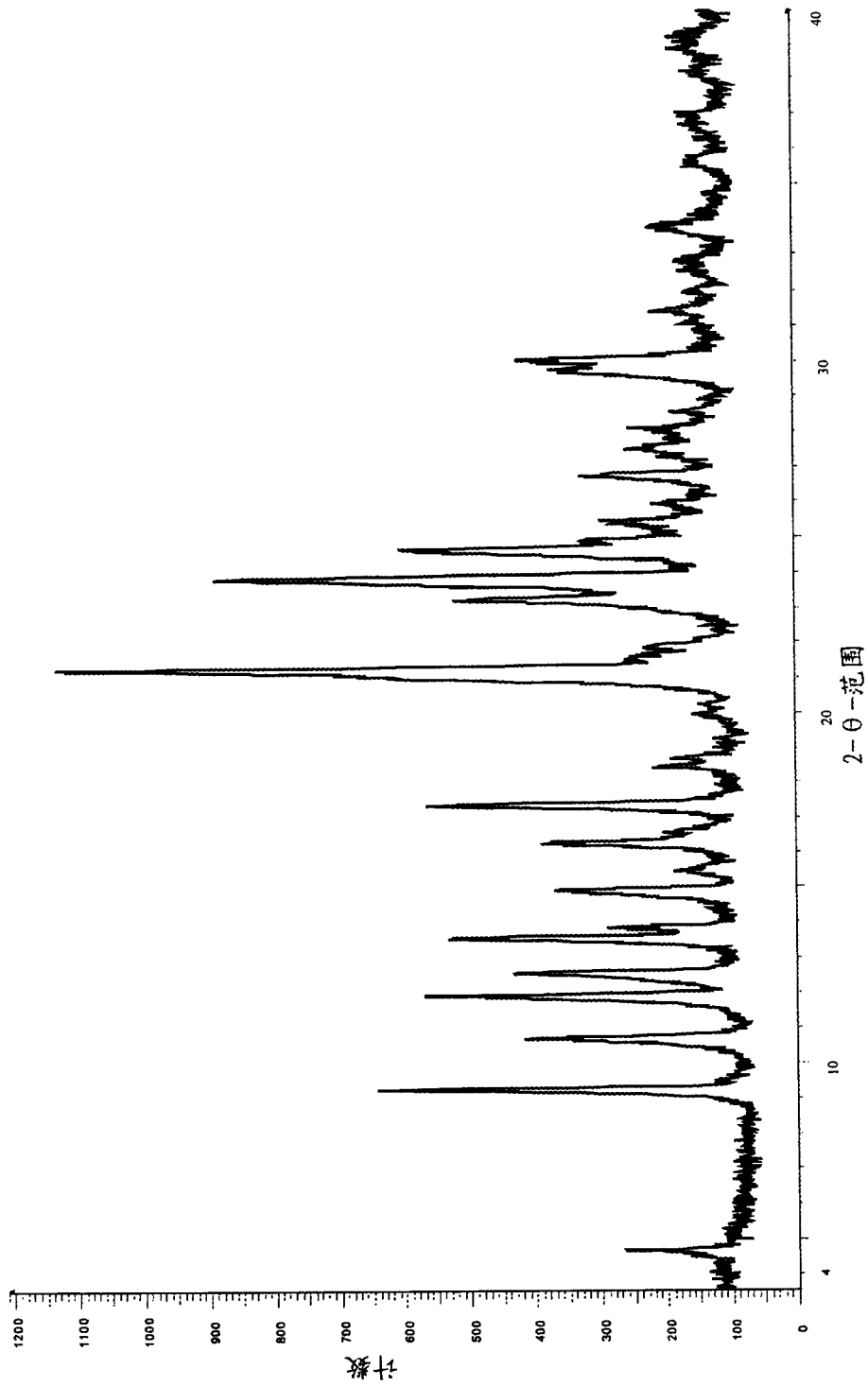
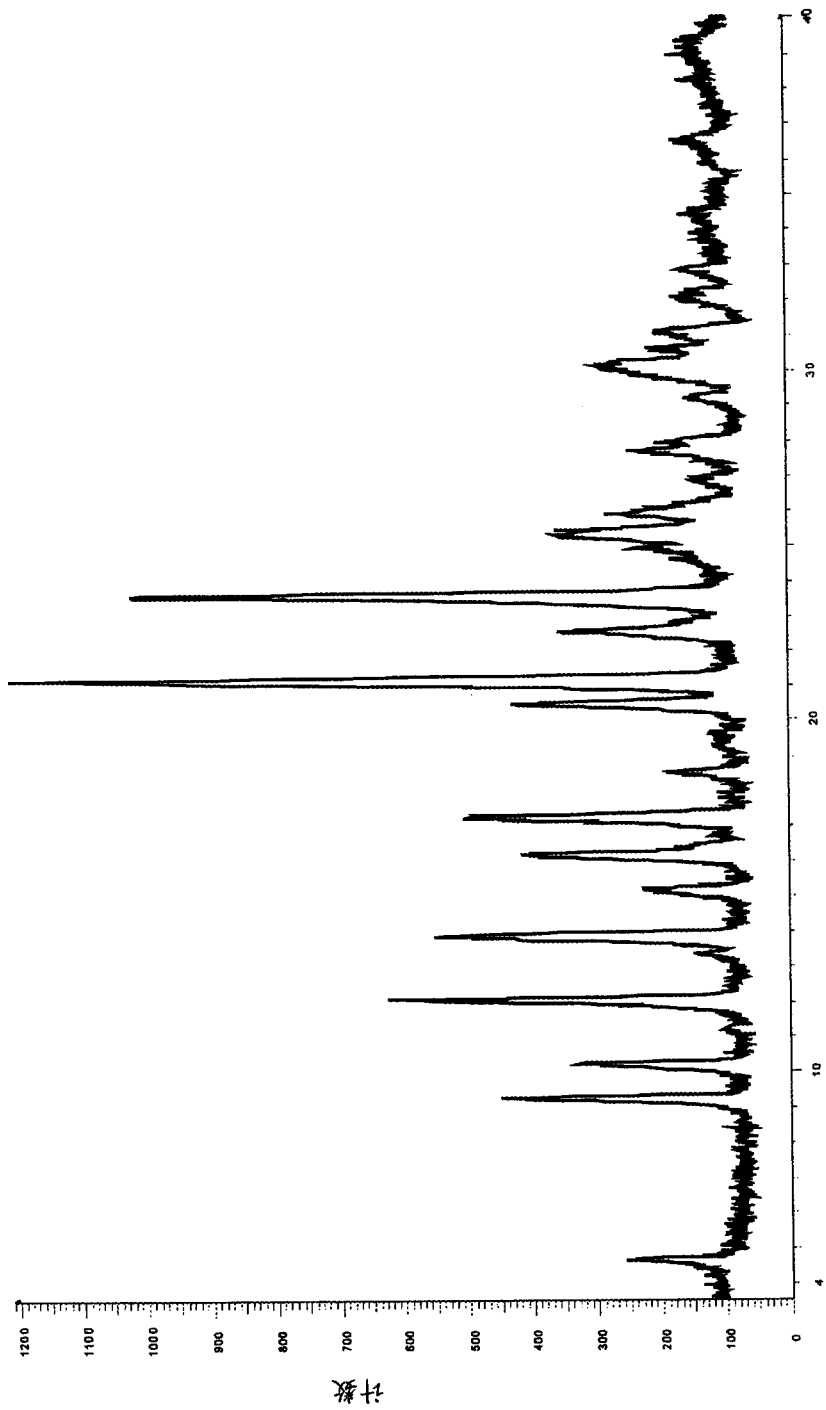


图 1



2-θ-范围  
图 2

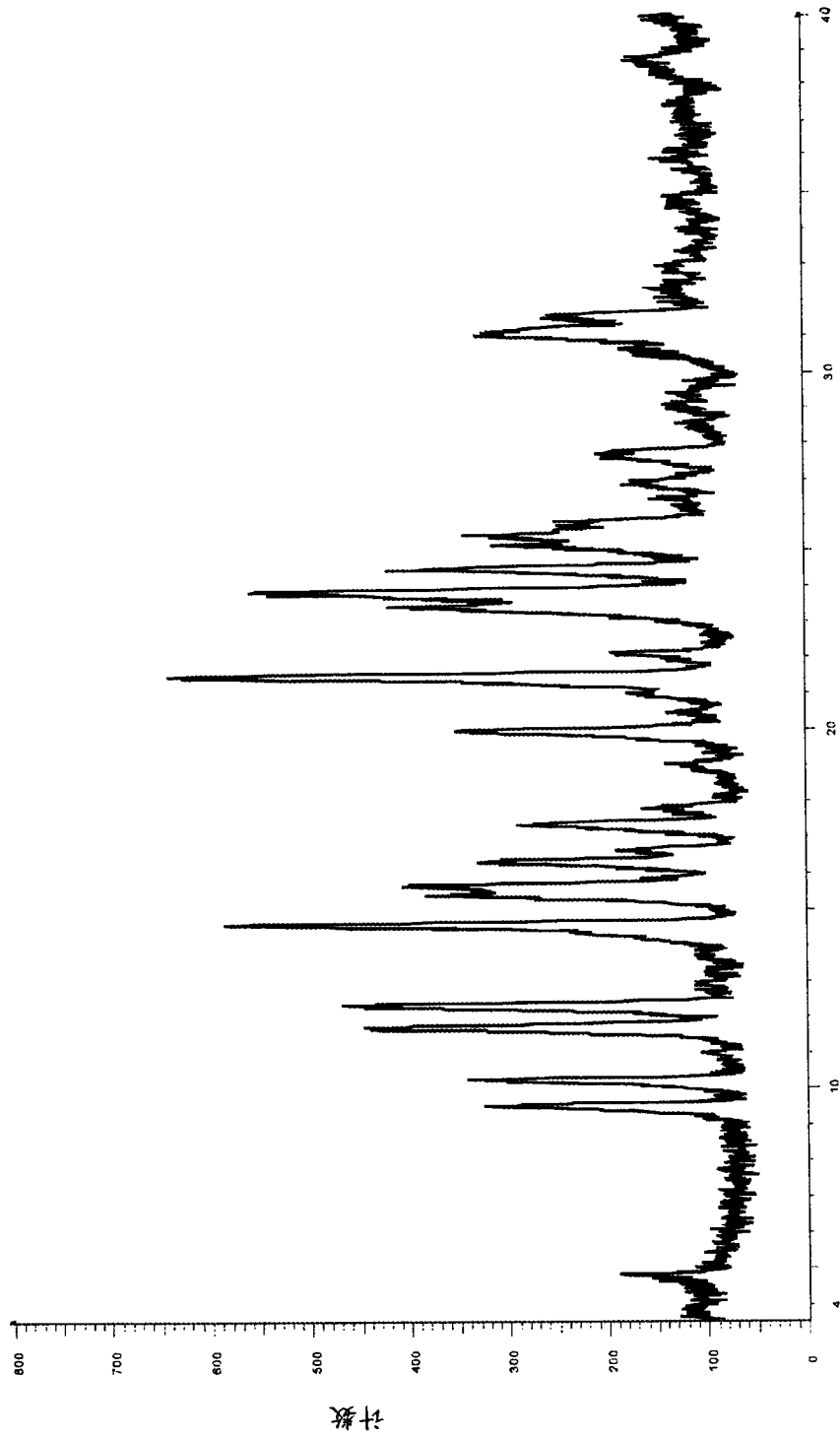


图 3



D,L-苹果酸盐半水合物

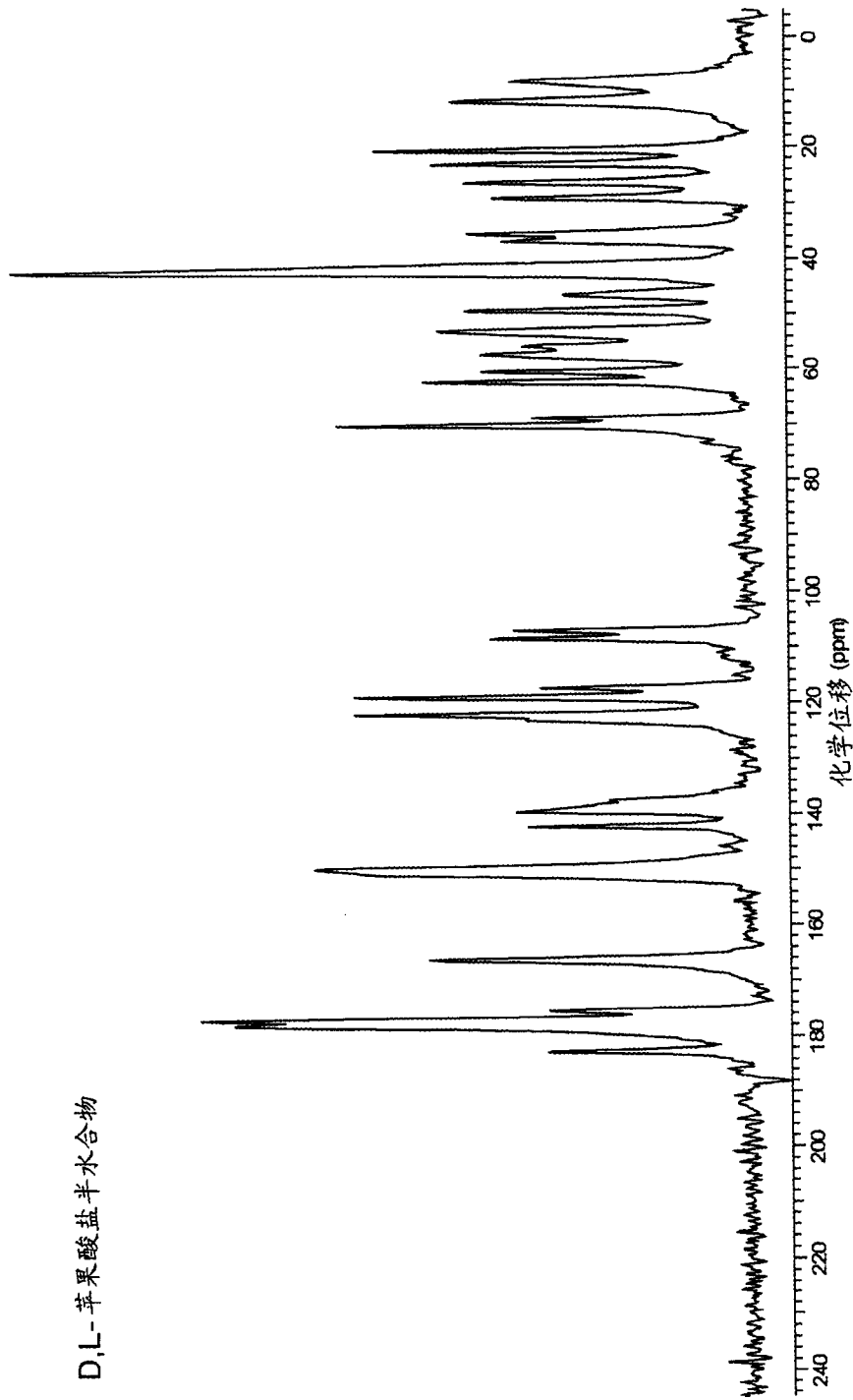


图 4

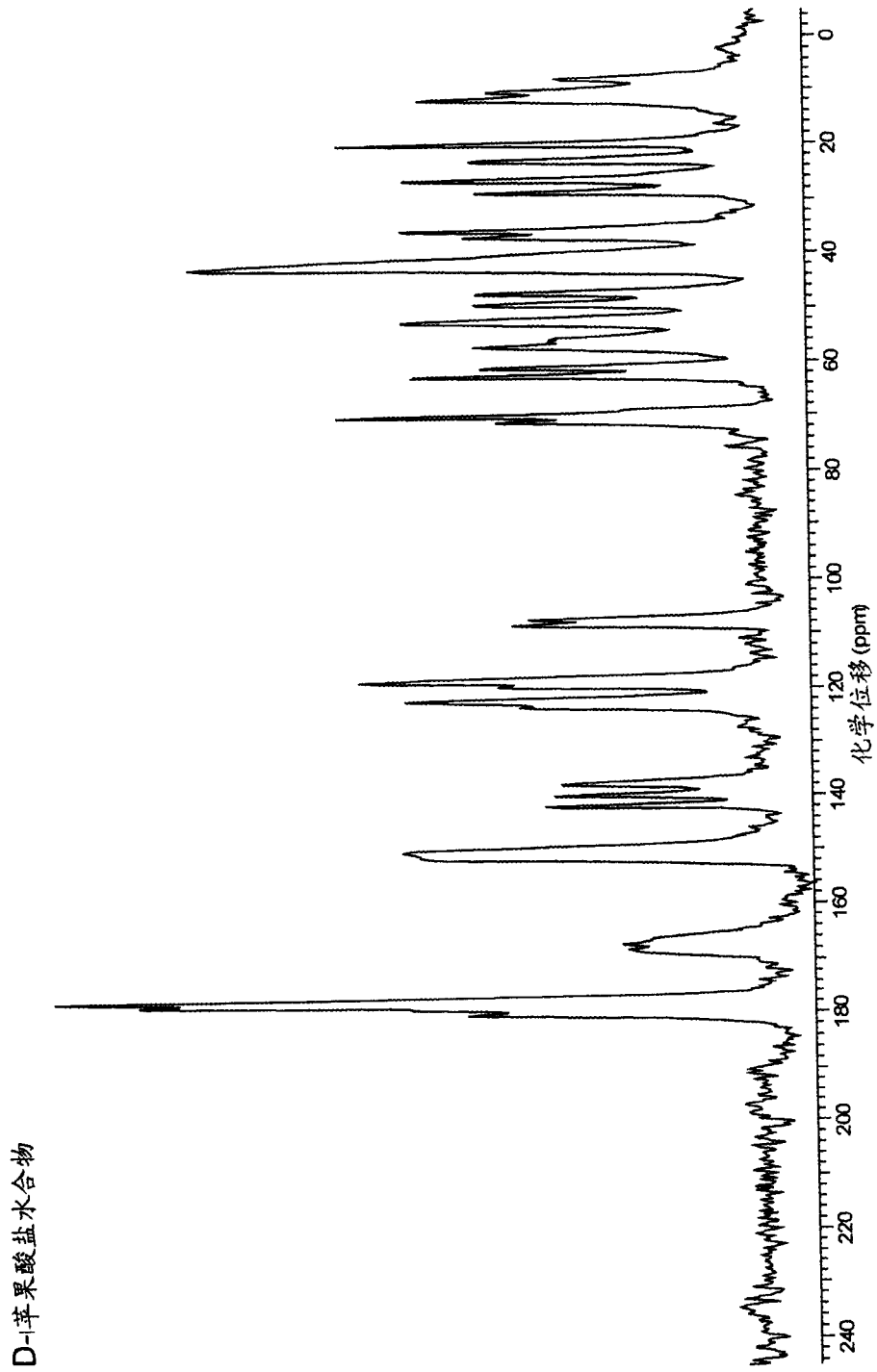


图 5

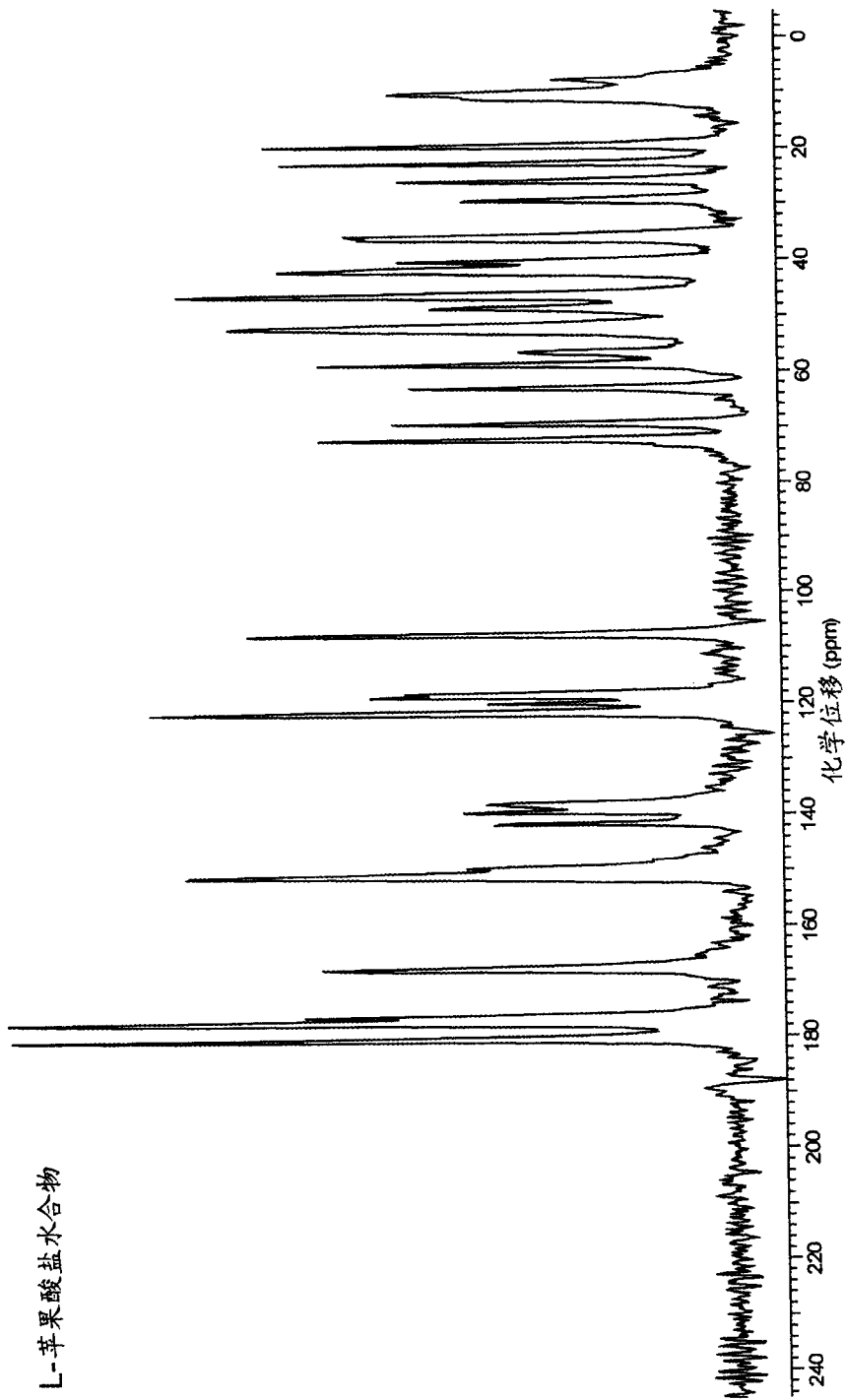


图 6

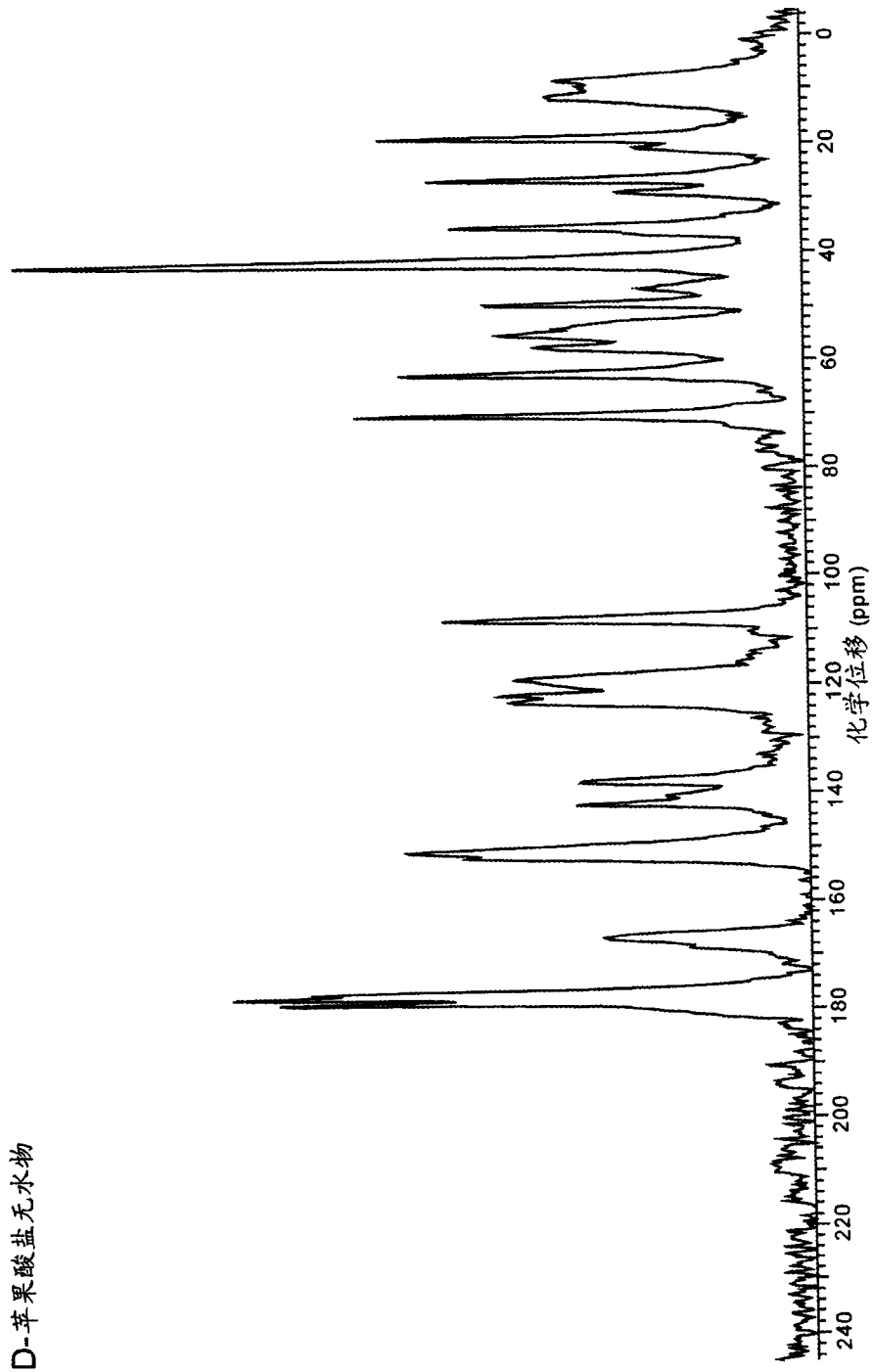


图 7

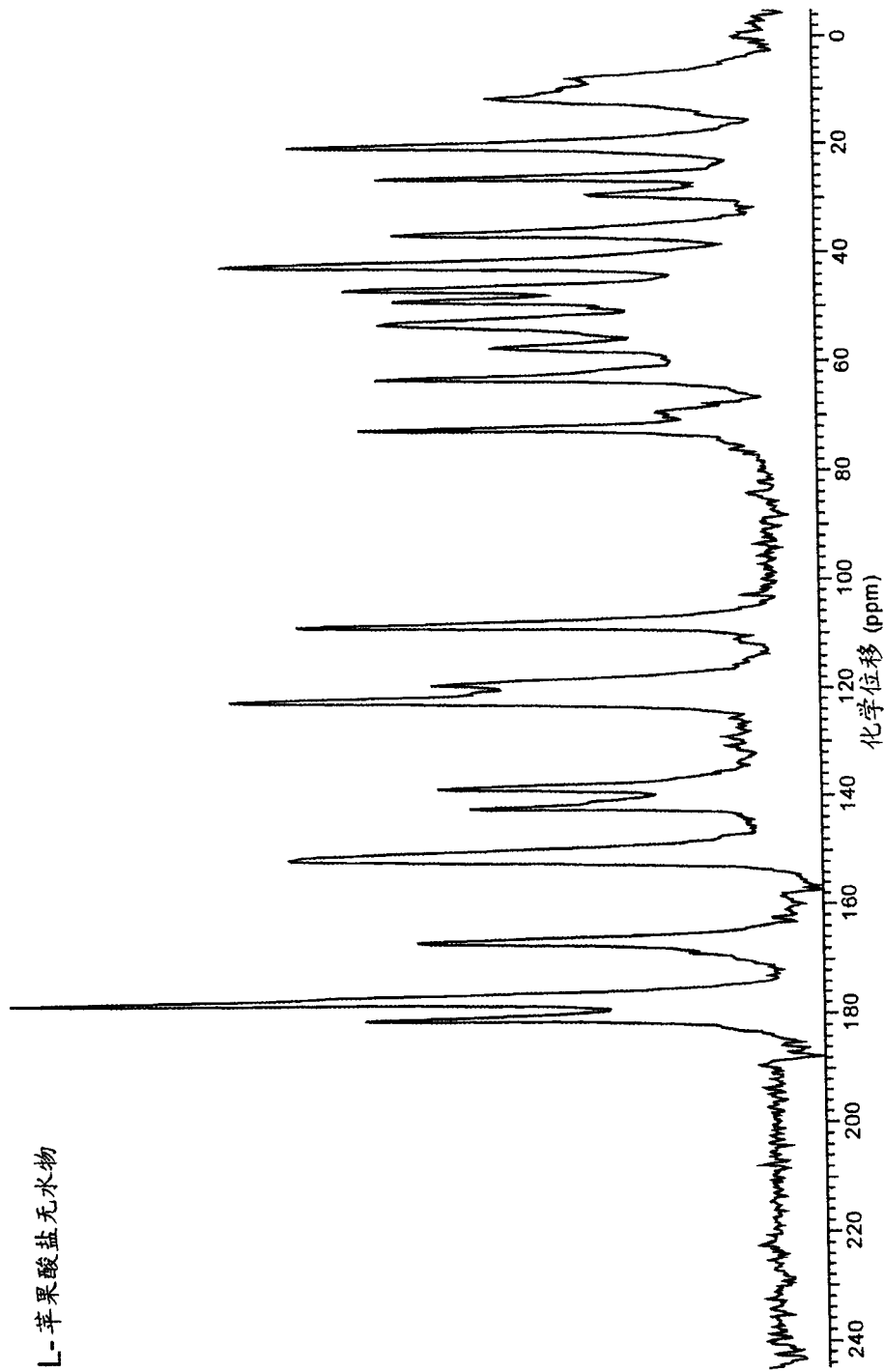


图 8

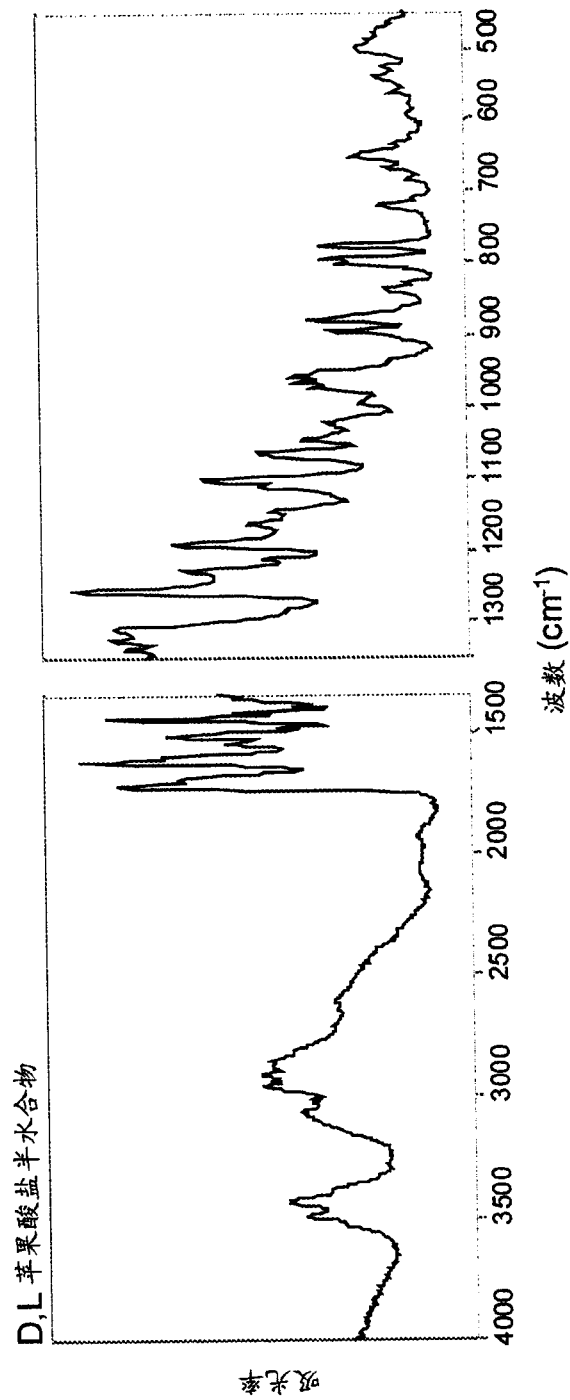


图 9

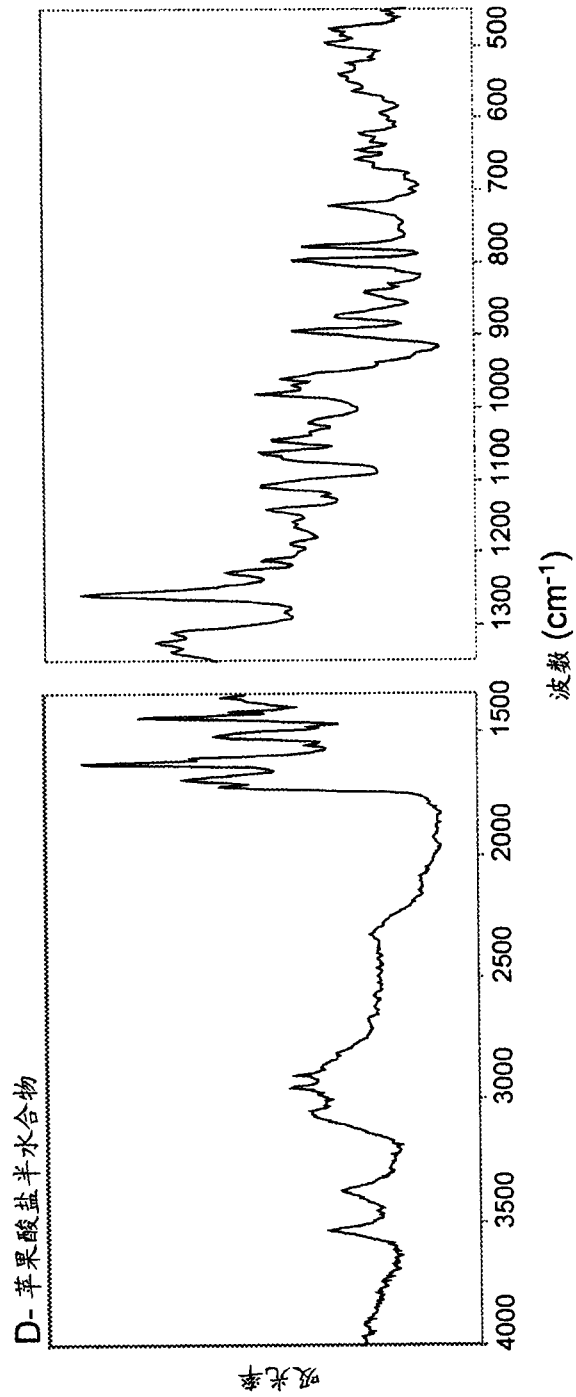


图 10

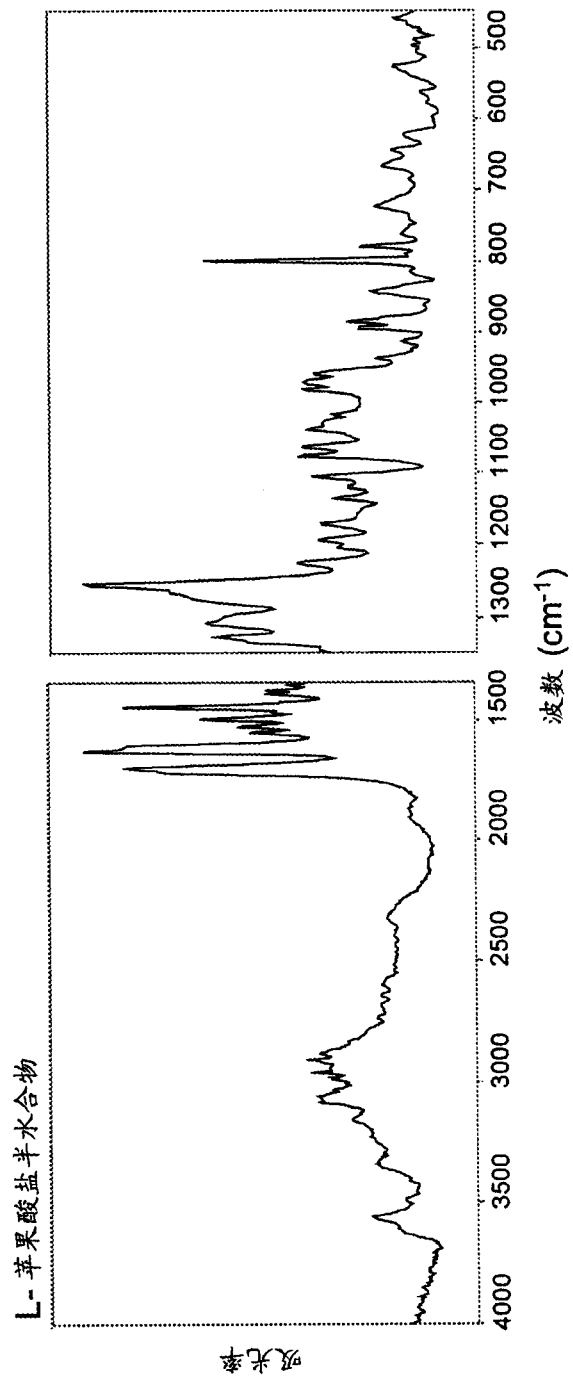


图 11



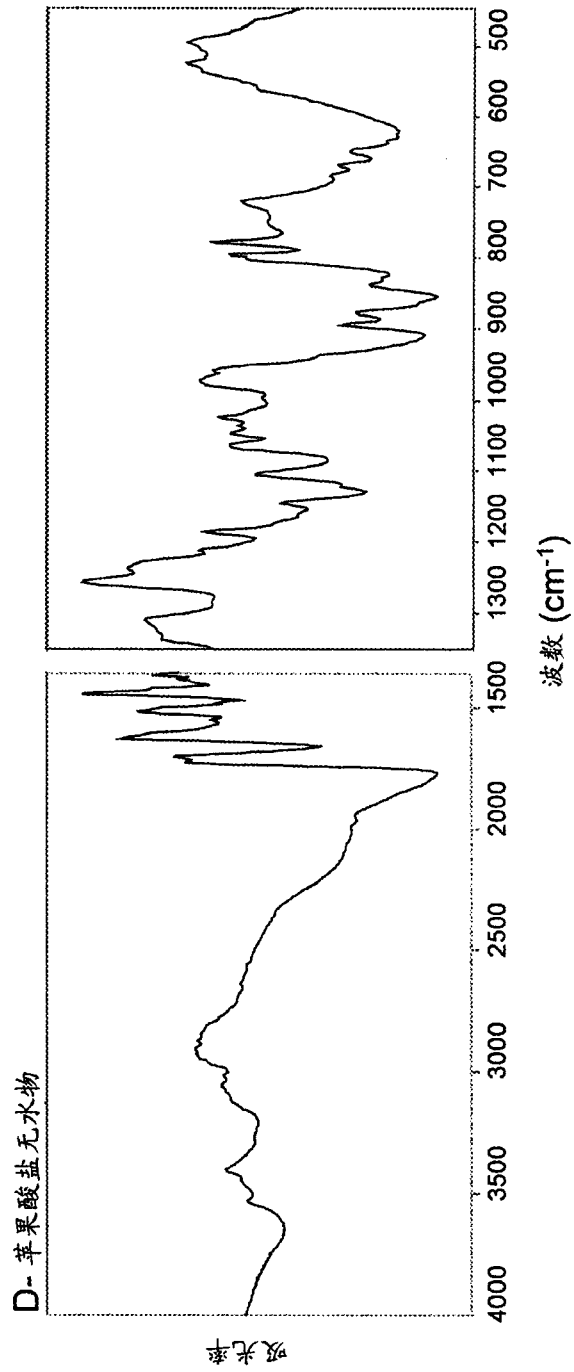


图 12

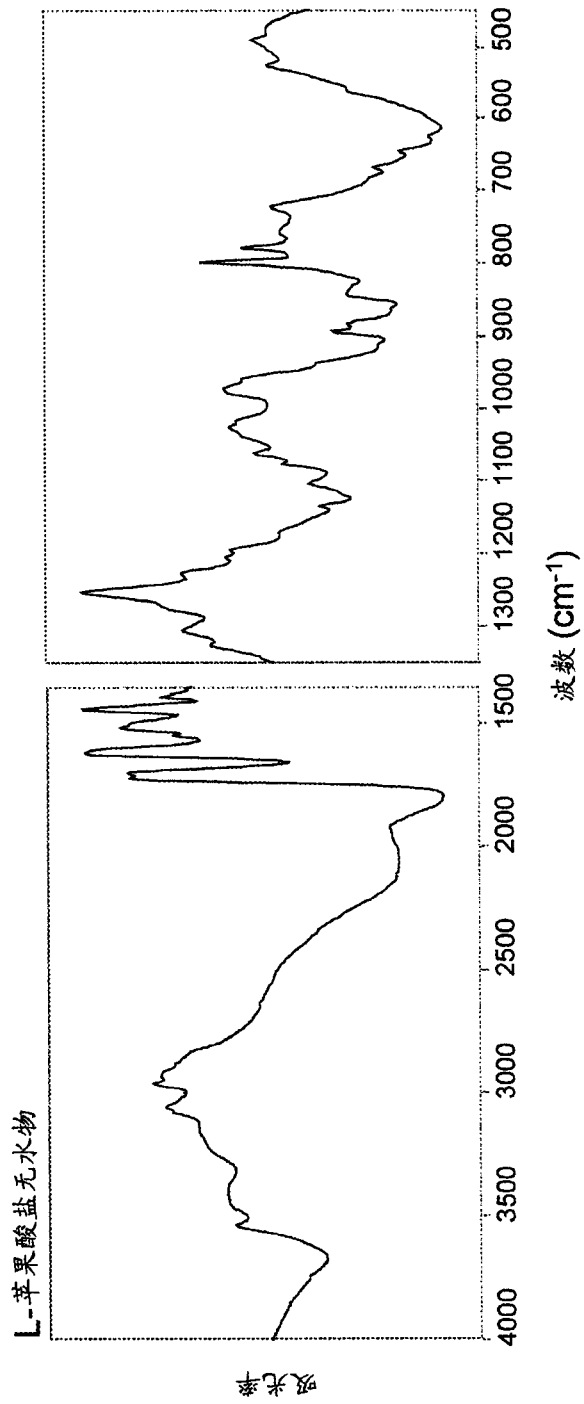


图 13