



(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 27287 A1** (51) Cl. internationale : **C07D 215/00**

(43) Date de publication :
01.04.2005

(21) N° Dépôt :
28078

(22) Date de Dépôt :
31.01.2005

(30) Données de Priorité :
05.08.2002 US 60/401,184

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2003/024258 05.08.2003

(71) Demandeur(s) :
**THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, ONE PROCTER & GAMBLE PLAZA,
CINCINNATI OHIO 45202 (US)**

(72) Inventeur(s) :
RANDALL, Jared, Lynn

(74) Mandataire :
CABINET PATENTMARK

(54) Titre : **PROCEDE DE PREPARATION D'INTERMEDIAIRES D'ANTIBIOTIQUES DE
QUINOLONE**

(57) Abrégé : " PROCEDE DE PREPARATION D'INTERMEDIAIRES D'ANTIBIOTIQUES DE QUINOLONE" Invention de : RANDALL, Jared, Lynn Priorité : demande de brevet déposée aux Etats-Unis le 5 août 2002 sous le N° 06/401 184. Procédé de préparation d'un intermédiaire d'antibiotique de quinolone répondant à la formule : dans laquelle R est un groupe alkyle en C1 ou C2, fluoroalkyle en C1 ou C2, alcényle en C2 à C4, méthoxy, chloro ou bromo ; R1 est un motif choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle en C1 ou C2, alcényle en C2 ou C3, cycloalkyle en C3 à C5 et phényle, chacun d'entre eux pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ; ledit procédé comprenant l'étape de cyclisation d'un mélange de précurseurs de quinolone, ledit mélange comprenant un intermédiaire à substitution 2-éthoxy répondant à la formule : en présence d'un agent de silylation.

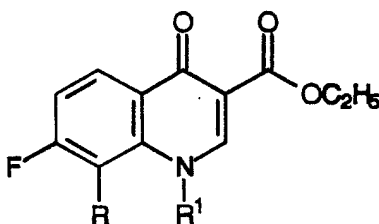
ABREGÉ DESCRIPTIF

" PROCÉDE DE PREPARATION D'INTERMEDIAIRES
D'ANTIBIOTIQUES DE QUINOLONE "

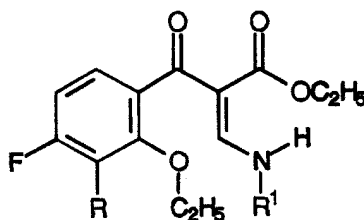
Invention de : RANDALL, Jared, Lynn

Priorité : demande de brevet déposée aux Etats-Unis le 5 août 2002
sous le N° 06/401 184.

Procédé de préparation d'un intermédiaire d'antibiotique de
quinolone répondant à la formule :



dans laquelle R est un groupe alkyle en C₁ ou C₂, fluoroalkyle en C₁ ou C₂, alcényle en C₂ à C₄, méthoxy, chloro ou bromo ; R¹ est un motif choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle en C₁ ou C₂, alcényle en C₂ ou C₃, cycloalkyle en C₃ à C₅ et phényle, chacun d'eux pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ; ledit procédé comprenant l'étape de cyclisation d'un mélange de précurseurs de quinolone, ledit mélange comprenant un intermédiaire à substitution 2-éthoxy répondant à la formule :



en présence d'un agent de silylation.

DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention concerne un procédé de préparation d'intermédiaires d'antibiotiques de quinolone. Le procédé de la présente invention utilise le résultat surprenant que les sous-produits ester d'acide 3-
5 (2-alcoxyphényl)-2-énamine-3-oxopropionique peuvent être mis en évidence et constituent des intermédiaires appropriés pour les produits de quinolone finals.

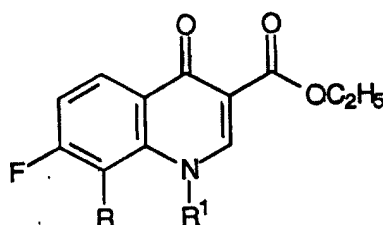
ARRIERE-PLAN DE L'INVENTION

Les antibiotiques de quinolone et de quinolonyle constituent une
10 classe récente d'agents antimicrobiens à large spectre, hautement puissants, et la recherche a été dirigée vers le développement de cette nouvelle classe d'agents antimicrobiens, en particulier ceux efficaces contre des agents pathogènes gram positifs, entre autres *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine. Ces antibiotiques de quinolone et de quinolonyle et leur
15 préparation sont bien décrits dans les documents cités ci-dessous dans le présent mémoire.

Cependant, certaines catégories d'analogues d'antibiotiques de quinolone ont des substituants le long du système cyclique quinolone, ce qui rend la synthèse de ces analogues embarrassante, indirecte et ne
20 pouvant être obtenue qu'en de faibles rendements globaux. Il existe donc depuis longtemps un besoin d'un procédé de préparation des intermédiaires d'antibiotiques de quinolone et de quinolonyle décrits ici, ledit procédé comprenant un rendement des séries de réactions directes, à haut rendement, à faible coût, apportant ainsi au consommateur l'avantage
25 d'antibiotiques abordables, efficaces.

RESUME DE L'INVENTION

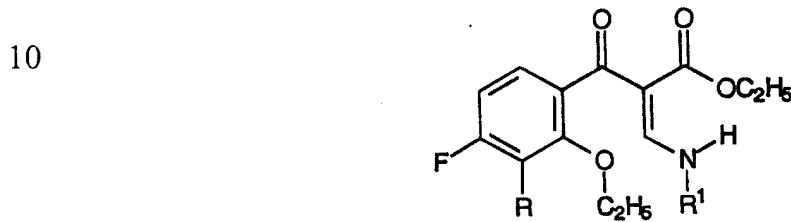
La présente invention concerne la découverte surprenante que l'on peut préparer des intermédiaires d'antibiotiques de quinolone répondant à la
30 formule :



35

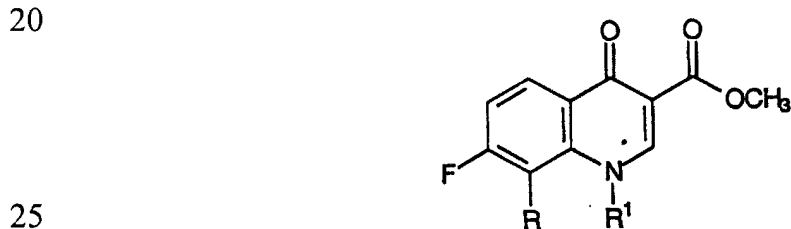
- 48267 -

dans laquelle R est un groupe alkyle en C₁ ou C₂, fluoroalkyle en C₁ ou C₂, alcényle en C₂ à C₄, méthoxy, chloro ou bromo ; R¹ est un motif choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle en C₁ ou C₂, alcényle en C₂ ou C₃, cycloalkyle en C₃ à C₅ et phényle, chacun d'entre eux pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ;
 5 en amenant à réagir un mélange de précurseurs intermédiaires d'antibiotiques de quinolone, ledit mélange comprenant un intermédiaire à substitution 2-éthoxy répondant à la formule :



15 avec un agent de silylation en tant que catalyseur de la réaction de fermeture de cycle.

D'une manière générale, la présente invention concerne un procédé de préparation d'intermédiaires d'antibiotiques de quinolone répondant à la formule :



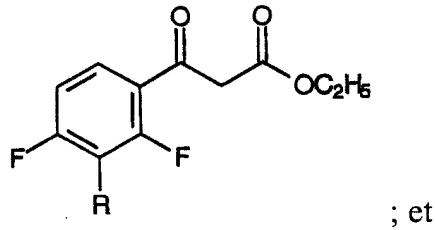
25 dans laquelle R et R¹ sont tels que définis ici ; ledit procédé comprenant les étapes consistant à :

a) amener à réagir une acétophénone répondant à la formule :

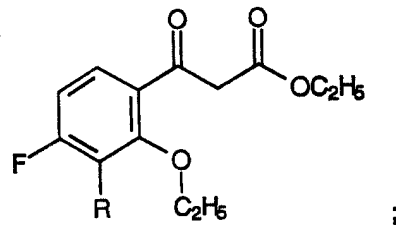


avec du carbonate de diéthyle en présence d'une base pour former un mélange de 4-fluoro- β -cétoesters répondant à la formule :

5



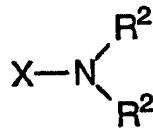
10



15

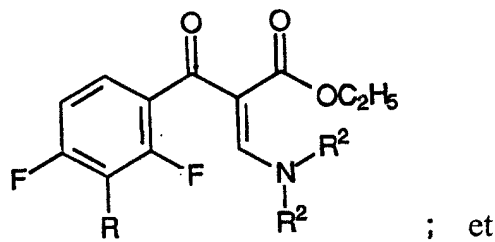
b) amener à réagir ledit mélange avec une amine capable de subir une réaction de Knoevenagel, ladite amine répondant à la formule :

20

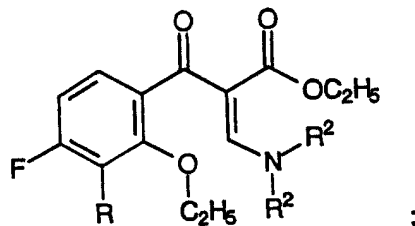


dans laquelle R^2 est un groupe alkyle en C_1 à C_4 linéaire ou ramifié, phényle, et leurs mélanges ; X est un motif aldéhyde ou un équivalent de motif aldéhyde ; pour former un mélange d'intermédiaires énamine répondant à la formule :

30

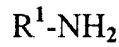


35

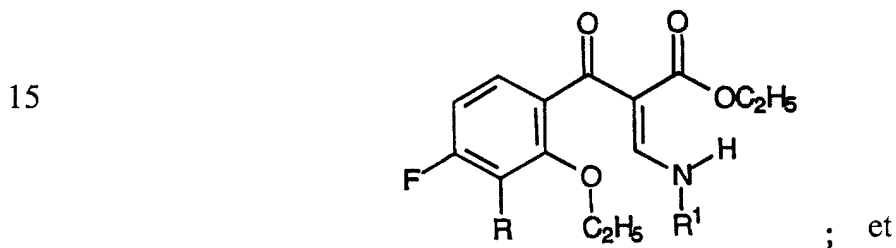
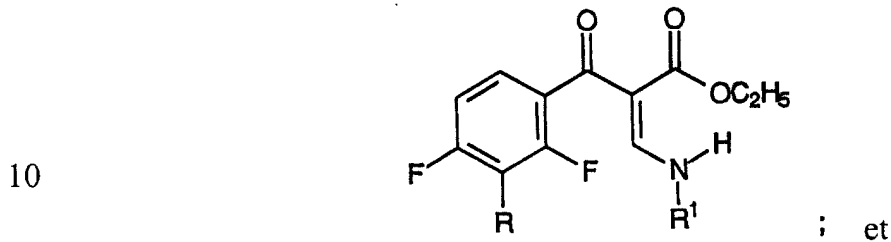


40

c) amener à réagir un mélange d'intermédiaires d'énamine avec une amine répondant à la formule :

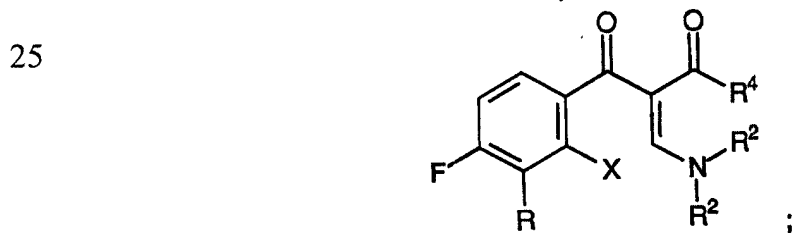


5 pour former un mélange d'intermédiaires de quinolone répondant à la formule :

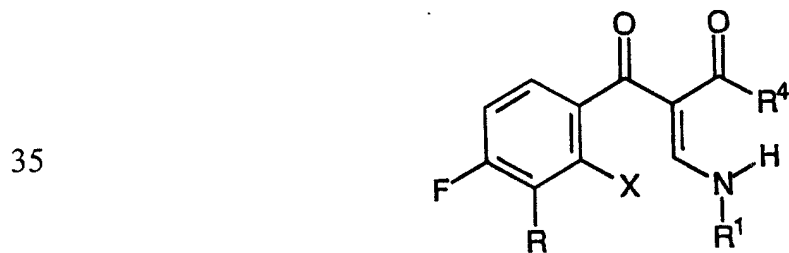


d) cycliser ledit mélange d'intermédiaires de quinoléine en présence d'un agent de silylation pour former les intermédiaires d'antibiotiques de quinoléine conformes à la présente invention.

La présente invention concerne en outre de nouveaux composés répondant à la formule :



30 et à la formule :

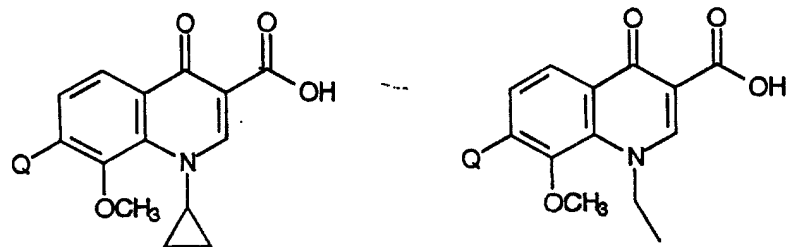


formules dans lesquelles R, R¹ et R⁴ sont définis ci-dessus, X est un groupe labile approprié, lesdits composés étant appropriés à une utilisation comme intermédiaires dans la préparation d'antibiotiques de quinolone conformes à la présente invention.

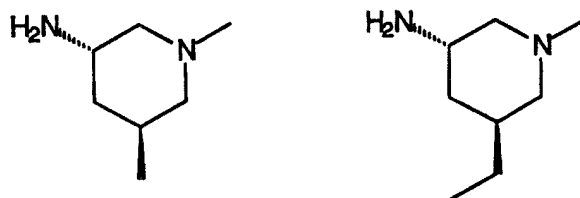
5 Ces objectifs, caractéristiques et avantages, ainsi que d'autres, apparaîtront au spécialiste ordinaire de la technique à la lecture de la description détaillée suivante et des revendications annexées. Dans le présent mémoire, tous les pourcentages, rapports et proportions sont pondéraux, sauf indication contraire. Toutes les températures sont
10 exprimées en degrés Celsius (°C), sauf indication contraire. Tous les documents cités sont, pour leur partie pertinente, incorporés à titre de référence dans le présent mémoire ; la citation d'un quelconque document n'est pas destinée à admettre qu'il fait partie de l'art antérieur par rapport à la présente invention.

15 DESCRIPTION DÉTAILLÉE DE L'INVENTION

La présente invention concerne la découverte surprenante que les quinolones 1-alkyle inférieur-8-substituées, entre autres les acides 1-cyclopropyl- et 1-éthyl-8-méthoxyquinolone-carboxyliques répondant à la
20 formule :



formules dans lesquelles Q est une pyrrolidine ou pipéridine à substitution amino, entre autres des motifs répondant à la formule :

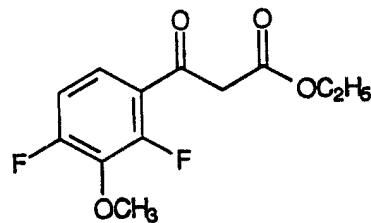


35

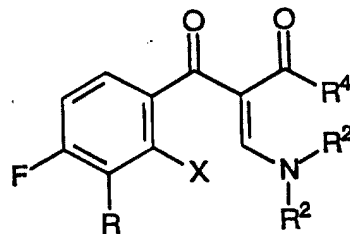
présentent de hauts niveaux d'efficacité vis-à-vis des bactéries gram positives.

En résultat de cette découverte surprenante, il s'est développé depuis longtemps le besoin d'une synthèse convergente à haut rendement, à faible coût, pour les antibiotiques de cette classe de composés. En outre, il s'est développé le désir d'un procédé adaptable à la plus large gamme d'analogues constituant cette classe d'antibiotiques.

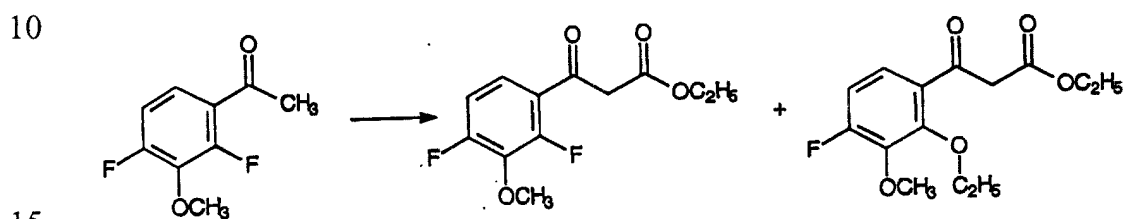
La recherche d'antibiotiques de quinolone de cette catégorie par la Demanderesse est bien décrite dans les documents U.S. 6 329 391 B1, Ledoussal et al., délivré le 11 décembre 2001 et U.S. 6 387 928 B1, Ledoussal et al., délivré le 14 mai 2002, qui sont tous deux incorporés à titre de référence dans le présent mémoire. Le procédé qui y est décrit faisait intervenir des conditions et des modes opératoires qui apportaient une protection contre l'élimination indésirable de l'atome de fluor en position 2 au cours de la préparation de précurseurs d'antibiotiques de quinolone, l'un d'entre eux répondant à la formule :



Dans son effort pour fournir un procédé à haut rendement, à bas coût, pour préparer des antibiotiques de quinolone, la Demanderesse a souhaité modifier la fermeture de cycle des intermédiaires de précurseurs d'antibiotiques de quinolone 2-énamino-β-cétoester répondant à la formule générale :

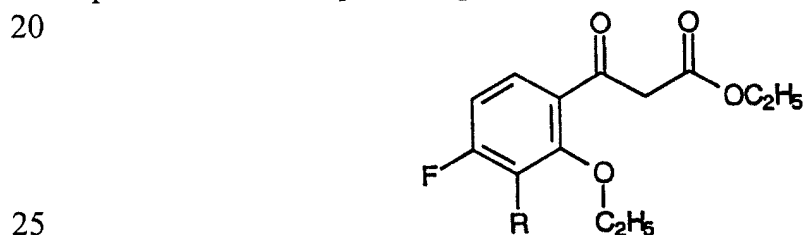


dans laquelle X est un groupe labile et R⁴ est un groupement qui est compatible avec les conditions réactionnelles de fermeture de cycle. Pour obtenir ces intermédiaires d'antibiotiques de quinolone, la Demanderesse a commencé son procédé en amenant à réagir des 2,4-difluorobenzophénones 3-substituées avec du carbonate de diéthyle en l'attente de la formation du β-cétoester correspondant. Cependant, l'analyse des produits qui résultent de la réaction de carbonate de diéthyle avec la 2,4-difluoro-3-méthoxybenzophénone a indiqué un mélange de produits de la manière mise en évidence ci-dessous :



dans lequel une quantité substantielle de l'atome de fluor en position 2 a été déplacée par un motif éthoxy dans une réaction secondaire indésirable.

On a maintenant découvert, de manière surprenante, que la présence d'une impureté répondant à la formule générale :



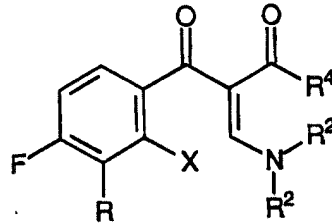
qui se forme en des quantités substantielles sous forme de sous-produit de la réaction de 2,4-difluorobenzophénones 3-substituées avec le carbonate de diéthyle, peut être cyclisée avec succès, conjointement avec le produit d'addition 2-fluoro correspondant, dans une réaction de fermeture de cycle qui donne l'intermédiaire d'antibiotique de quinolone désiré en un rendement élevé et dans des conditions douces. On a également découvert, de manière surprenante, que le motif R peut être prolongé pour inclure un groupe alkyle en C₁ ou C₂, fluoroalkyle en C₁ ou C₂, alcényle en C₂ à C₄, chloro ou bromo, ainsi que méthoxy.

35

Intermédiaires de procédé

Le procédé de la présente invention décrit ci-dessous utilise de nouveaux composés en tant qu'intermédiaires. Ces intermédiaires entrent dans deux catégories. La première catégorie concerne des énamines de β -cétoester qui sont formées à partir de la réaction d'une amine secondaire et d'un ester d'acide 3-aryl-3-oxy-propionique répondant à la formule :

10



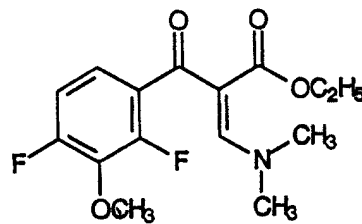
15

dans laquelle R est un groupe alkyle en C₁ ou C₂, fluoroalkyle en C₁ ou C₂, alcényle en C₂ à C₄, méthoxy, chloro ou bromo ; R² est un groupe alkyle en C₁ à C₄ linéaire ou ramifié, phényle, et leurs mélanges ; et R⁴ est un motif qui est compatible avec les conditions réactionnelles ultérieures de fermeture du cycle. Des exemples non limitatifs d'un motif qui est approprié pour R⁴ est un motif alcoxy qui a pour résultat la formation d'un ester méthylique. L'ester est le groupement qui convient le mieux, car les antibiotiques qui sont formés à partir des intermédiaires décrits ici comprennent une 3-carboxyquinolone.

20

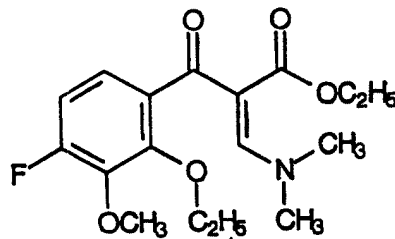
Un premier aspect de la présente invention concernant de nouveaux composés comprend des motifs R égaux à méthoxy. Une forme de réalisation de cet aspect de R répond à la formule :

25



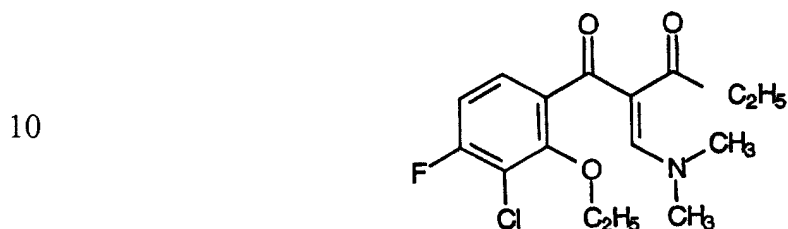
30

alors qu'une autre forme de réalisation répond à la formule :



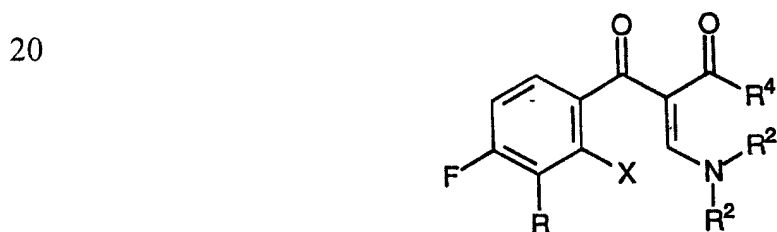
Un deuxième aspect concerne des motifs R qui sont des groupes alkyle inférieur ou alkyle inférieur à substitution fluoro, dont des itérations comprennent les groupes $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ et $-\text{CF}_3$.

Un troisième aspect concerne des motifs R comprenant ou groupe chloro ou bromo. Une forme de réalisation de cet aspect de R répond à la formule :



Un quatrième aspect concerne des motifs R comprenant une oléfine, entre autres $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

La deuxième catégorie concerne des énamines de β -cétoster qui se forment à partir de la réaction d'une amine secondaire et d'un ester d'acide 3-aryl-3-oxo-propionique répondant à la formule :

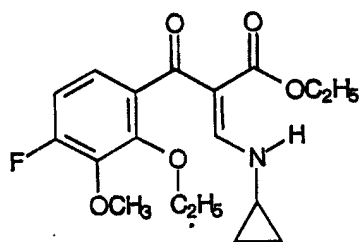


25 dans laquelle R est un groupe alkyle en C_1 ou C_2 , fluoroalkyle en C_1 ou C_2 , alcényle en C_2 à C_4 , méthoxy, chloro ou bromo ; R^2 est un groupe alkyle en C_1 à C_4 linéaire ou ramifié, phényle, et leurs mélanges ; et R^4 est un motif qui est compatible avec les conditions réactionnelles ultérieures de

30 fermeture de cycle.

Un premier aspect concerne R égal à méthoxy. Une forme de réalisation de cet aspect de R répond à la formule :

5

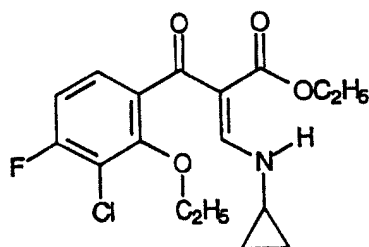


10

Un deuxième aspect concerne des motifs R qui représentent un groupe alkyle inférieur ou alkyle inférieur à substitution fluoro, dont des itérations comprennent les groupes -CH₃, -CH₂F, -CHF₂ et -CF₃.

Un troisième aspect concerne des motifs R comprenant des groupes chloro ou bromo. Une forme de réalisation de cet aspect de R répond à la formule :

15



20

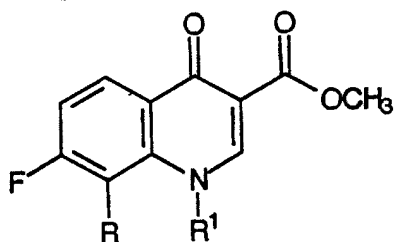
Un quatrième aspect concerne des motifs R comprenant une oléfine, entre autres -CH₂CH=CH₂.

Procédé

25

Le procédé de la présente invention concerne la préparation d'intermédiaires d'antibiotiques de quinolone répondant à la formule :

30



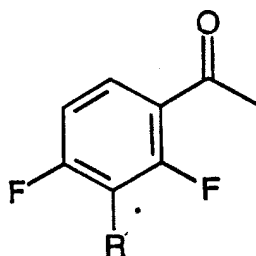
35

dans laquelle R est un groupe alkyle en C₁ ou C₂, fluoroalkyle en C₁ ou C₂, alcényle en C₂ à C₄, méthoxy, chloro ou bromo ; R¹ est un motif choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle en C₁ ou C₂, alcényle en C₂ ou C₃, cycloalkyle en C₃ à C₅ et phényle, chacun d'entre eux pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes de fluor.

Etape (a)

L'étape (a) du présent procédé concerne la réaction d'une 2,4-difluorobenzophénone 3-substituée répondant à la formule :

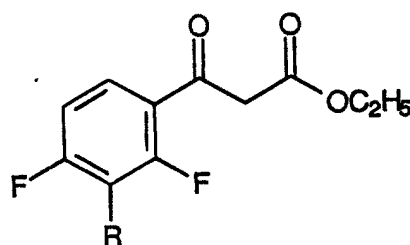
5



10

avec du carbonate de diéthyle en présence d'une base pour former un mélange d'ester méthylique d'acide 3-[2,4-difluoro-3-R-substitué]-3-oxopropionique :

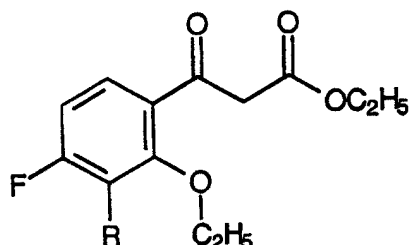
15



20

et d'ester méthylique d'acide 3-[2-éthoxy-3-R-substitué-4-fluoro]-3-oxopropionique :

25



30

La stœchiométrie de l'étape (a) nécessite au moins un équivalent de carbonate de diéthyle par équivalent de benzophénone. Cependant, d'autres aspects de l'étape (a) utilisent des quantités de carbonate de diéthyle en excès d'un équivalent molaire.

La stœchiométrie de l'étape (a) nécessite également au moins un équivalent de base. Les bases appropriées comprennent des hydrures métalliques, par exemple LiH, NaH, KH, CaH₂, etc. Un aspect relatif à la sélection d'une base utilise une suspension d'huile minérale de NaH que l'on peut utiliser convenablement et sans danger dans des opérations à grande échelle ainsi qu'à petite échelle. D'autres bases comprennent des bases

35

inorganiques, entre autres Na_2CO_3 , NaHCO_3 et K_2CO_3 , ou des bases organiques, entre autres le butyllithium et le diisopropylamide de lithium.

Un aspect de la présente invention concerne l'utilisation d'un excès de carbonate de diéthyle. Une première itération de l'étape (a) dans laquelle on utilise un excès de carbonate de diéthyle comprend l'utilisation concomitante d'une base en excès également. Un exemple non limitatif de l'étape (a) en relation avec cet aspect comprend la réaction d'une mole de benzophénone 2,4-difluoro-3-R-substituée, de 2,2 moles d'une base et de 2,4 moles de carbonate de diéthyle.

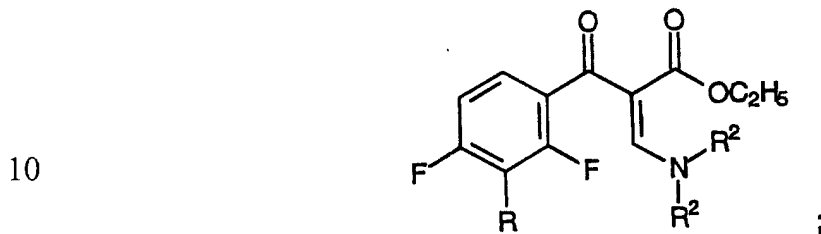
Le spécialiste de la formulation peut utiliser un solvant aprotique pour l'étape (a) à la fois pour solubiliser les réactifs et pour fournir un milieu de transfert thermique efficace. Des exemples non limitatifs de solvants comprennent le chlorure de méthylène, le dichlorométhane, l'hexaméthylphosphoramide, le tétrahydrofurane, le benzène, le toluène, des alcanes, entre autres l'hexane, ou des mélanges de solvants. La plupart des conditions nécessitent l'utilisation de solvants dépourvus d'humidité, cependant le spécialiste de la formulation peut utiliser une base en excès pour consommer toute l'eau résiduelle ou naissante qui est présente. Un aspect de la présente invention concerne l'utilisation de toluène comme solvant, que l'on peut utiliser, dans le cas de procédés qui n'isolent pas les intermédiaires, pour déshydrater de manière azéotrope le produit réactionnel.

La température à laquelle est conduite l'étape (a) est prédite à partir de plusieurs facteurs, y compris la réactivité de la benzophénone de départ, le choix de la base et le point de congélation/ébullition de tout solvant qui est utilisé. Un exemple de la présente invention, en ce qui concerne la température de l'étape (a), est décrit ci-dessous dans l'Exemple 1, dans lequel on ajoute lentement du carbonate de diéthyle à une suspension de la base (NaH) dans le toluène à 90 °C, suivi par l'addition de l'acétophénone à 90 °C-95 °C. Cependant, en fonction du choix des réactifs et de l'échelle de la réaction, le spécialiste de la formulation peut choisir d'achever la réaction à des températures inférieures.

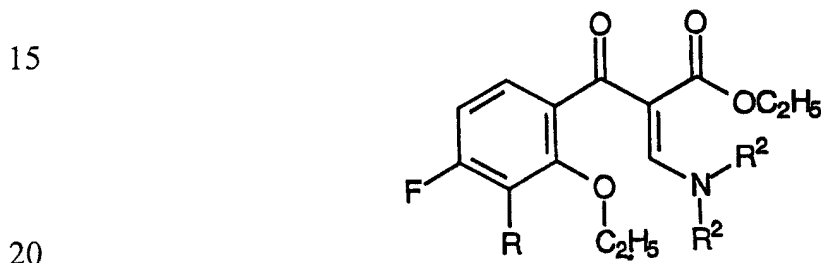
Un aspect concerne une déprotonation initiale de la benzophénone avec un réactif d'alkyllithium au froid, et le fait de laisser la solution se réchauffer avant l'addition du carbonate de diéthyle.

Etape (b)

L'étape (b) de la présente invention concerne la réaction du mélange formé dans l'étape (a) avec un produit d'addition qui est capable de subir une réaction de Knoevenagel ou de type Knoevenagel pour former un mélange d'énamines N,N-disubstituées répondant à la formule :



et à la formule :



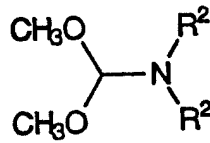
Le produit d'addition qui est amené à réagir avec le mélange de β -cétoester formé dans l'étape (a) répond à la formule :



dans laquelle R^2 représente un groupe alkyle en C_1 à C_4 linéaire ou ramifié, phényle, et leurs mélanges ; X est un motif aldéhyde ou un équivalent de motif aldéhyde. Ici, le sens de la définition de X est que le produit d'addition peut être un aldéhyde répondant à la formule :



ou un équivalent d'aldéhyde, par exemple un diméthylacétal répondant à la formule :



5 En fonction des conditions de l'étape (b), le spécialiste de la formulation peut choisir n'importe quelle forme pour le produit d'addition sous réserve qu'il soit capable de former le mélange d'énamines requis.

La stoechiométrie de l'étape (b) nécessite au moins un équivalent de l'aldéhyde ou d'un produit d'addition équivalant à un aldéhyde par
10 équivalent de benzophénone dans toutes les formes. Cependant, d'autres aspects de l'étape (b) utilisent des quantités du produit d'addition en excès d'un équivalent molaire.

Un aspect de la présente invention concerne l'utilisation d'un excès d'un produit d'addition qui comprend un équivalent d'aldéhyde. Un exemple
15 non limitatif de l'étape (b) en ce qui concerne cet aspect comprend la réaction d'une mole du mélange de β-cétoester avec 1,5 équivalent molaire d'un diméthylacétal répondant à la formule :



20 par exemple la réaction telle que décrite ci-dessous dans l'Exemple 1.

En général, le mélange de β-cétoester et le produit d'addition sont combinés conjointement à température ambiante et chauffés. Dans le cas d'un acétal comprenant des équivalents d'aldéhyde, la réaction peut être
25 conduite à son terme en éliminant par distillation l'alcool qui s'est libéré lorsque l'aldéhyde-carbonylé a réagi avec le mélange de β-cétoester.

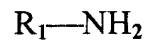
Le spécialiste de la formulation peut utiliser pour l'étape (b) n'importe quel solvant qui ne réagit pas avec les réactifs dans les conditions de l'étape, à la fois pour solubiliser les réactifs et pour fournir un milieu de
30 transfert thermique efficace. Des exemples non limitatifs de solvants comprennent le chlorure de méthylène, le dichlorométhane, l'hexaméthylphosphoramide, le tétrahydrofurane, le benzène, le toluène, des alcanes, entre autres l'hexane, ou des mélanges de solvants. Cependant, les solvants alcooliques, en particulier en présence d'équivalents d'aldéhyde, peuvent
35 limiter gravement la réactivité du produit d'addition, et ne doivent donc pas

être utilisés. Un aspect de la présente invention concerne l'utilisation de toluène comme solvant qui, dans le cas de procédés qui n'isolent pas les intermédiaires, peut être utilisé pour déshydrater de manière azéotrope le produit réactionnel.

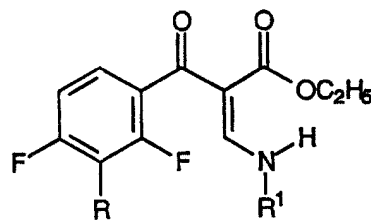
5 La température à laquelle est conduite l'étape (b) est prédite à partir de plusieurs facteurs, y compris la réactivité du produit d'addition contenant un aldéhyde ou contenant un équivalent d'aldéhyde, et le point de congélation/ébullition de tout solvant qui est utilisé. L'Exemple 1 ci-dessous fournit un exemple approprié de l'intervalle de températures auquel chaque
10 facette de l'étape (b) est conduite.

Etape (c)

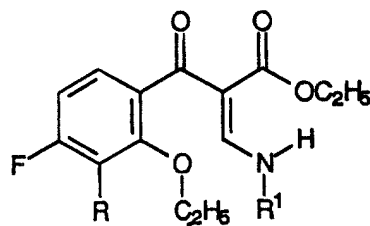
L'étape (c) du présent procédé concerne la réaction du mélange d'énamine N,N-disubstituée formée dans l'étape (b) avec une amine
15 primaire répondant à la formule :



pour former un mélange d'intermédiaires de quinolone répondant à la
20 formule :



et à la formule :



25 dans laquelle R^1 est un motif choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle en C_1 ou C_2 , alcényle en C_2 ou C_3 , cycloalkyle en C_3 à C_5 et phényle, chacun d'entre eux pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes de fluor.
30

35 La stœchiométrie de l'étape (c) nécessite au moins un équivalent de l'amine par quantité totale d'énamine présente dans le mélange. Cependant,

d'autres aspects de l'étape (c) utilisent des quantités de l'amine en excès d'un équivalent molaire.

Le spécialiste de la formulation peut utiliser un solvant aprotique pour l'étape (c) à la fois pour solubiliser les réactifs et pour fournir un milieu de transfert de chaleur efficace. Des exemples non limitatifs de solvants comprennent le chlorure de méthylène, le dichlorométhane, l'hexaméthylphosphoramidate, le tétrahydrofurane, le benzène, le toluène, des alcanes, entre autres l'hexane, ou des mélanges de solvants. La plupart des conditions nécessitent l'utilisation de solvants dépourvus d'humidité, cependant, le spécialiste de la formulation peut utiliser une base en excès pour consommer toute l'eau résiduelle ou naissante qui est présente. Un aspect de la présente invention concerne l'utilisation de toluène comme solvant qui, dans le cas des procédés qui n'isolent pas les intermédiaires, peut être utilisé pour déshydrater de manière azéotrope le produit réactionnel.

En général, l'amine peut être ajoutée sous forme d'une solution dans un solvant approprié, ou directement au mélange réactionnel si l'amine est un liquide. On peut conduire l'étape (c) à n'importe quelle température qui est suffisante pour achever la réaction. Une forme de réalisation, dont un exemple est l'Exemple 1 ci-dessous, effectue la réaction à la température ambiante.

Un aspect de la présente invention concerne l'utilisation d'un excès de l'amine. Une première itération de l'étape (c), dans laquelle on utilise un excès d'une amine, comprend un retraitement pour le produit neutre, qui comprend le traitement de la solution réactionnelle avec un acide.

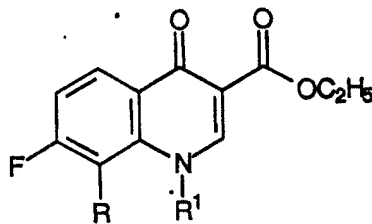
La flexibilité du présent procédé est manifeste en ce que le spécialiste de la formulation peut éventuellement combiner les étapes (b) et (c) de telle sorte que le mélange formé dans l'étape (b) ne soit pas isolé, mais soit à la place mis en évidence pour l'étape (c). Cette option apporte au spécialiste de la formulation l'avantage d'une production de lots importants des intermédiaires d'antibiotiques de quinolone lorsque les paramètres réactionnels ont été déterminés.

Etape (d)

L'étape (d) du présent procédé concerne la cyclisation du mélange d'intermédiaire de quinoléine formé dans l'étape (c) en présence d'un agent

de silylation pour former un intermédiaire d'antibiotique de quinoléine répondant à la formule :

5



Ici, l'expression "agent de silylation" désigne un composé "organo-siliconé" ou tout composé contenant du silicone qui est couramment utilisé dans des réactions de silylation, dans lequel un atome d'hydrogène, entre autres, d'azote, d'oxygène, est substitué par un groupe silyle. Des exemples non limitatifs de groupes silyle comprennent les groupes triméthylsilyle et phényldiméthylsilyle. Des exemples non limitatifs d'agents de silylation comprennent : le chlorotriméthylsilane, le N,O-bis(triméthylsilyl)-acétamide, le N,O-bis(triméthylsilyl)trifluoroacétamide, la bis(triméthylsilyl)urée, l'hexaméthyltrisilazane, le N-méthyl-N-triméthylsilyltrifluoroacétamide, le 1-triméthylsilylimidazole, le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle, le tert-butyldiméthylchlorosilane, le 1-(tert-butyldiméthylsilyl)imidazole, le N-tert-butyldiméthyl-N-méthyltrifluoroacétamide, le trifluorométhanesulfonate de tert-butyldiméthylsilyle, le tert-butylphénylchlorosilane, le tert-butyl-méthoxyphénylbromosilane, le diméthylphénylchlorosilane, le triéthylchlorosilane, le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle et le triphénylchlorosilane. L'utilisation d'un agent de silylation est décrite par Cooper, B., "Silylation in Organic Synthesis", *Proc. Biochem.* 9, (1980), incorporé ici à titre de référence. L'utilisation d'agents de silylation pour la formation de quinolone est décrite en outre dans le document U.S. 5 801 242, de Randall et al., délivré le 1 septembre 1998 ; et dans le document U.S. 5 703 231, de Randall et al., délivré le 30 décembre 1997, tous deux étant incorporés ici à titre de référence.

Sans souhaiter être lié par une théorie, la stœchiométrie de l'étape (d) proposée nécessite au moins un équivalent d'agent de silylation pour chaque équivalent d'énamine dans le mélange formé dans l'étape (c). Cependant, d'autres aspects de l'étape (d) utilisent des quantités de l'agent de silylation en excès d'un équivalent molaire.

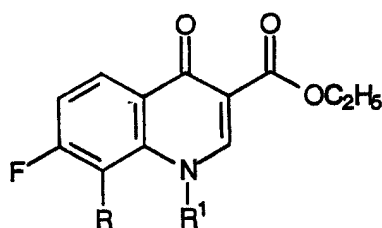
Le spécialiste de la formulation peut utiliser un solvant aprotique pour l'étape (c) à la fois pour solubiliser les réactifs et pour fournir un milieu de transfert thermique efficace. Des exemples non limitatifs de solvants comprennent le chlorure de méthylène, le dichlorométhane, l'hexaméthylphosphoramide, le tétrahydrofurane, le benzène, le toluène, des alcanes, entres autres l'hexane, ou des mélanges de solvants, entre autres l'hexane ou des mélanges de solvants. La plupart des conditions nécessitent l'utilisation de solvants dépourvus d'humidité, cependant le spécialiste de la formulation peut utiliser une base en excès pour consommer toute l'eau résiduelle ou naissante qui est présente. Un aspect de la présente invention concerne l'utilisation de toluène comme solvant qui, dans le cas de procédés qui n'isolent pas les intermédiaires, peut être utilisé pour déshydrater de manière azéotrope le produit réactionnel.

En général, les agents de silylation sont des liquides qui peuvent être ajoutés directement à la solution réactionnelle du mélange d'énamine formé dans l'étape (c), ou bien les agents de silylation sont des solides à bas point de fusion qui peuvent être ajoutés sous forme de solution dans un solvant approprié. L'étape (d) peut être conduite à n'importe quelle température qui est suffisante pour achever la réaction. Dans une forme de réalisation, qui est citée en exemple dans l'Exemple 1 ci-dessous, on ajoute l'agent de silylation à température ambiante, puis on chauffe le mélange réactionnel au reflux dans un solvant approprié jusqu'à ce que la réaction soit achevée.

La flexibilité du présent procédé prend en compte un procédé en lots continu dans lequel les mélanges d'intermédiaires n'ont pas à être isolés de la matrice de produit et purifiés. Il convient également que l'achèvement des étapes du présent procédé puissent être convenablement contrôlé par chromatographie en couche mince (CCM) ou tout système de CLHP analytique classique.

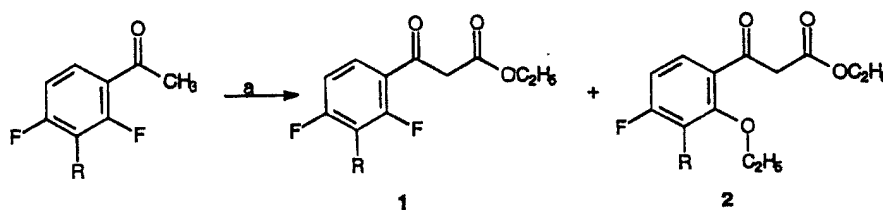
La première catégorie d'intermédiaires d'antibiotiques de quinolone qui peuvent être préparés par le procédé de la présente invention est celle des esters méthyliques de 3-carboxyquinolone répondant à la formule :

5



Le schéma suivant et l'Exemple 1 illustrent le présent procédé de préparation des composés de la catégorie un dans lequel, pour le présent exemple, R est un groupe méthoxy et R¹ est un groupe cyclopropyle.

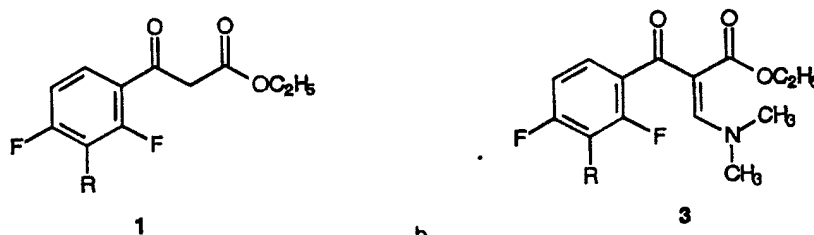
10



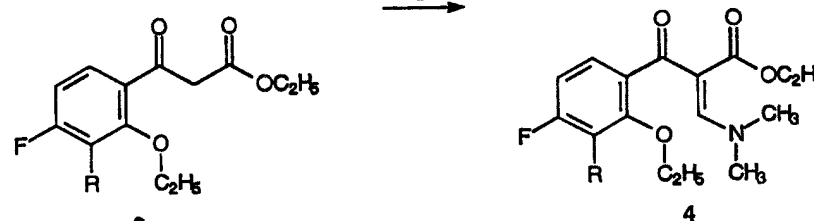
15

Réactifs et conditions : (a) (EtO)₂CO, NaH, toluène, 90 °C - 95 °C, 1,5 h.

20

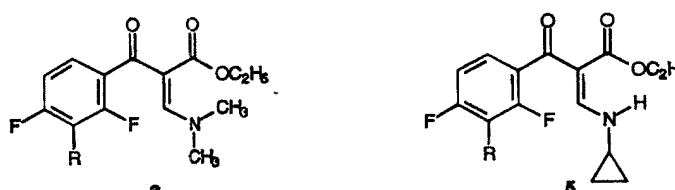


25

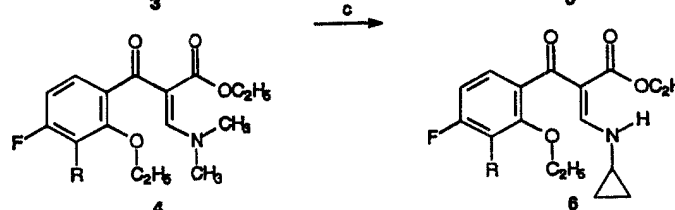


Réactifs et conditions : (b) C(OCH₃)₂N(CH₃)₂, toluène, reflux, 2 h.

30

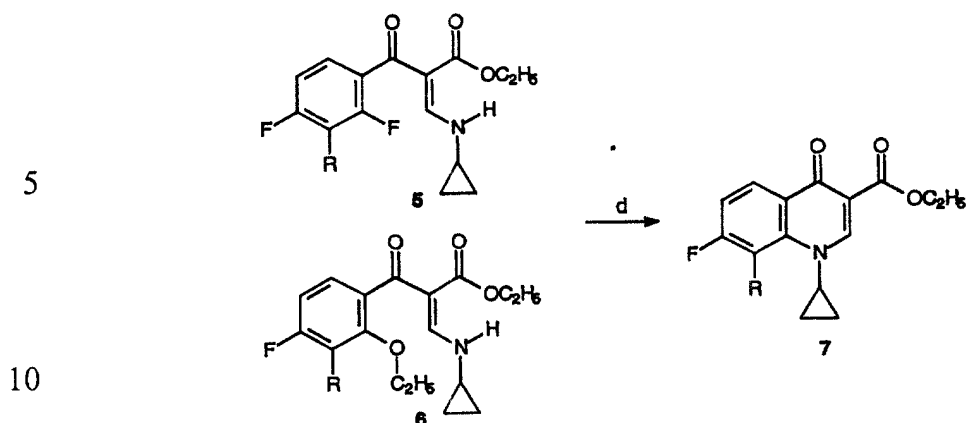


35



40

Réactifs et conditions : (c) cyclopropylamine, toluène, température ambiante, 1 h.



Réactifs et conditions : (d) N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide, toluène, reflux, 1 h.

EXEMPLE 1

15 Ester éthylique de 7-fluoro-8-méthoxyquinolone (7)

Préparation d'un mélange des ester éthylique d'acide 3-(2,4-difluoro-3-méthoxy-phényl)-3-oxo-propionique et ester éthylique d'acide 3-(2-éthoxy-4-difluoro-3-méthoxyphényl)-3-oxo-propionique (1 et 2) : On charge un réacteur avec du toluène (2 087 ml) et une dispersion huileuse de NaH contenant 60 % d'une base active (264 g, 6,6 moles). On ajoute lentement du carbonate de diéthyle (850,5 g, 7,2 moles) en un temps d'une heure à la suspension de NaH à 90 °C. On dissout de la 2,4-difluoro-3-méthoxyacétophénone (558 g, 3 moles) dans une quantité de toluène suffisante pour former une solution homogène (approximativement 2 litres), et on ajoute soigneusement cette solution au réacteur en maintenant la température réactionnelle dans l'intervalle de 90 °C-95 °C. Lorsque le dégagement d'hydrogène gazeux s'arrête, on agite la réaction pendant 30 minutes supplémentaires, après quoi on refroidit la réaction à 20° C, et on la désactive par addition d'une solution aqueuse à 10 % p/p de H₂SO₄ (3 822 g). On sépare les phases et on concentre le solvant sous vide (40 °C à une pression inférieure à 100 mbar), et on utilise l'azéotrope de toluène pour déshydrater la phase organique. On utilise le mélange résultant des composés 1 et 2 sans autre purification.

20

25

30

Préparation d'un mélange des ester éthylique d'acide 2-(2,4-difluoro-3-méthoxy-benzoyl)-3-diméthylaminoacrylique et ester éthylique d'acide 2-(2-éthoxy-3-méthoxy-4-fluorobenzoyl)-3-diméthylaminoacrylique (3 et 4) : On charge un réacteur avec un mélange des ester

35

éthylque d'acide 3-(2,4-difluoro-3-méthoxyphényl)-3-oxo-propionique et ester éthylque d'acide 3-(2-éthoxy-4-fluoro-3-méthoxyphényl)-3-oxo-propionique, **1** et **2**, (850 g, environ 3 moles) et du toluène (3 850 ml). On ajoute du diméthylacétal de diméthylformamide (536,3 g, 4,5 mol) en un temps d'environ 15 minutes, après quoi on chauffe la réaction à environ 90 °C, et on laisse le méthanol produit s'éliminer par distillation. On fait alors refluer la solution pendant environ 2 heures. A ce point, la séquence réactionnelle peut être poursuivie sans isoler **3** et **4**. On isole les produits en concentrant la solution réactionnelle sous vide, en reprenant le résidu dans du chlorure de méthylène, et en extrayant la phase organique résultante avec de l'eau. Une nouvelle concentration sous vide donne le mélange de **3** et **4**.

Préparation d'un mélange des ester éthylque d'acide 3-cyclopropylamino-2-(2,4-difluoro-3-méthoxybenzoyl)-acrylique et ester éthylque d'acide 3-cyclopropylamino-2-(2-éthoxy-3-méthoxy-4-fluorobenzoyl)-acrylique (5** et **6**) :** On refroidit à température ambiante le mélange réactionnel ci-dessus, le mélange de **3** et **4**, au point après lequel on a fait refluer la solution pendant environ 2 heures, et on ajoute du toluène (2 087 ml). On ajoute de la cyclopropylamine (205,6 g, 3,6 moles) et on continue d'agiter à température ambiante jusqu'à ce que la réaction soit achevée par CCM (environ 30 minutes). On désactive alors la réaction en ajoutant une solution aqueuse à 10 % de H₂SO₄ (2 940 g, 3 moles). On concentre la phase organique sous vide jusqu'à ce qu'aucune présence d'eau ne subsiste. La solution de toluène résultante de **5** et **6** peut être conduite jusqu'à la réaction de fermeture de cycle sans autre purification.

Préparation de l'ester éthylque d'acide 1-cyclopropyl-7-fluoro-8-méthoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique (7**) :** On charge dans un réacteur un mélange de l'ester éthylque d'acide 3-cyclopropylamino-2-(2,4-difluoro-3-méthoxybenzoyl)-acrylique et de l'ester éthylque d'acide 3-cyclopropylamino-2-(2-éthoxy-3-méthoxy-4-fluorobenzoyl)-acrylique, **5** et **6** (1 050 g, environ 3 moles), et du toluène (4 270 ml). On ajoute du N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide (610,3 g, 3 moles) et on amène la réaction au reflux pendant 30 minutes. On ajoute à la réaction du N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide supplémentaire (183 g, 0,9 mole) et on continue le chauffage pendant 30 minutes supplémentaires. On refroidit la

réaction et on réduit le solvant sous vide (40 °C, à 100 mbar). On refroidit la solution dans un bain de glace et on recueille le solide qui se forme par filtration, et on le lave deux fois avec de l'eau distillée pour donner 757 g (rendement 82 %) du produit désiré.

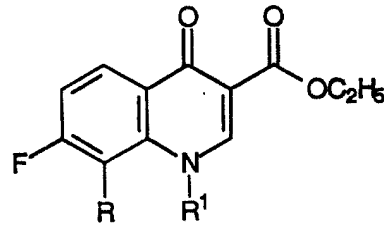
- 5 Bien que l'on ait illustré et décrit des formes de réalisation particulières de la présente invention, il serait évident pour l'homme de l'art que divers autres changements et modifications peuvent être apportés sans sortir de l'esprit et du cadre de l'invention. Il est donc envisagé de couvrir dans les revendications annexées tous ces changements et modifications qui
- 10 se situent dans le cadre de la présente invention.



REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un intermédiaire d'antibiotique de quinolone répondant à la formule :

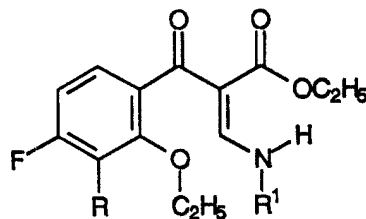
5



10

dans laquelle R est un groupe alkyle en C₁ ou C₂, fluoroalkyle en C₁ ou C₂, alcényle en C₂ à C₄, méthoxy, chloro ou bromo ; R¹ est un motif choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle en C₁ ou C₂, alcényle en C₂ ou C₃, cycloalkyle en C₃ à C₅ et phényle, chacun d'entre eux pouvant être substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ; ledit procédé

15 comprenant l'étape de cyclisation d'un mélange de précurseurs de quinolone, ledit mélange comprenant un intermédiaire à substitution 2-éthoxy répondant à la formule :



20 en présence d'un agent de silylation.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel R est un groupe -OCH₃, -CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -Cl ou -CH₂CH=CH₂.

25 3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel ladite cyclisation est conduite en présence d'un solvant choisi dans le groupe constitué par le chlorure de méthylène, le dichlorométhane, l'hexaméthylphosphoramide, le tétrahydrofurane, le benzène, le toluène, des alcanes, et leurs mélanges.

30

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-3, dans lequel ledit agent de silylation est choisi dans le groupe constitué par le

chlorotriméthylsilane, le N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide, le N,O-bis-
(triméthylsilyl)trifluoroacétamide, la bis(triméthylsilyl)urée, l'hexaméthyl-
trisilazane, le N-méthyl-N-triméthylsilyltrifluoroacétamide, le 1-triméthyl-
silylimidazole, le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle, le tert-
5 butyldiméthylchlorosilane, le 1-(tert-butyldiméthylsilyl)imidazole, le N-
tert-butyldiméthyl-N-méthyltrifluoroacétamide, le trifluorométhane-
sulfonate de tert-butyldiméthylsilyle, le tert-butyldiméthylchlorosilane, le tert-
butyl-méthoxyphénylbromosilane, le diméthylphénylchlorosilane, le
triéthylchlorosilane, le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle et le
10 triphénylchlorosilane.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-4, dans
lequel ledit agent de silylation est le N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide.

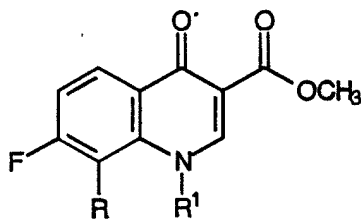
15 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-5, dans
lequel R¹ est un groupe cyclopropyle, méthyle, éthyle et benzyle.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-6, dans
lequel ladite cyclisation est conduite au reflux en présence d'un solvant.

20

8. Procédé de préparation d'un intermédiaire d'antibiotique de
quinolone répondant à la formule :

25

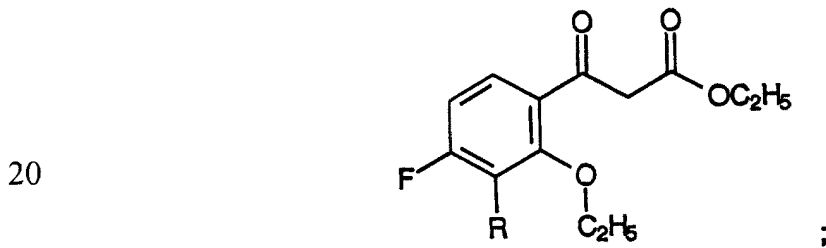
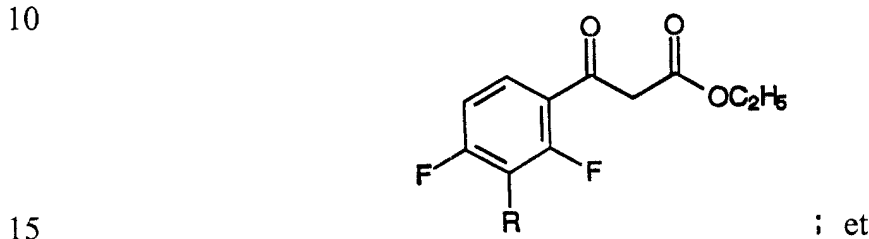


30 dans laquelle R est un groupe alkyle en C₁ ou C₂, fluoroalkyle en C₁ ou C₂,
alcényle en C₂ à C₄, méthoxy, chloro ou bromo ; et R¹ est un motif choisi
dans le groupe constitué par les groupes alkyle en C₁ ou C₂, alcényle en
C₂ ou C₃, cycloalkyle en C₃ à C₅ et phényle, chacun d'eux pouvant
être substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ; ledit procédé
comprenant les étapes consistant à :

a) amener à réagir une acétophénone répondant à la formule :



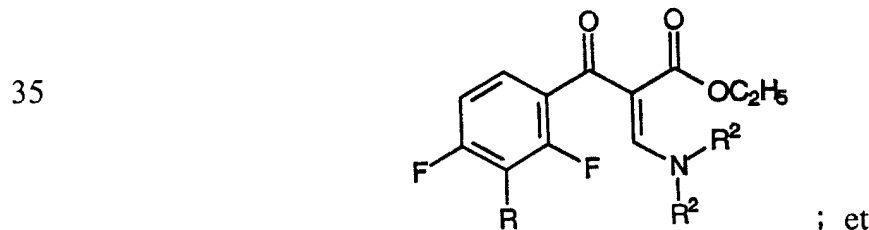
avec du carbonate de diéthyle en présence d'une base pour former un mélange de 4-fluoro- β -cétoesters répondant à la formule :



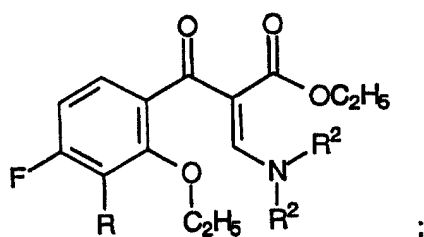
b) amener à réagir ledit mélange avec un produit d'addition d'une réaction de Knoevenagel répondant à la formule :



dans laquelle R^2 est un groupe alkyle en C_1 à C_4 linéaire ou ramifié, phényle, et leurs mélanges ; X est un motif aldéhyde ou un équivalent de motif aldéhyde ; pour former un mélange d'intermédiaires imine répondant à la formule :



5

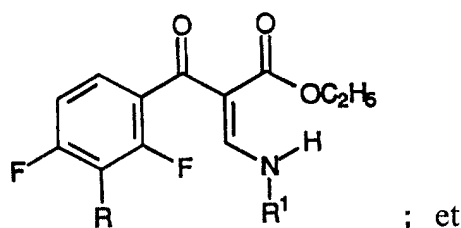


c) amener à réagir ledit mélange d'intermédiaires imine avec une
10 amine répondant à la formule :

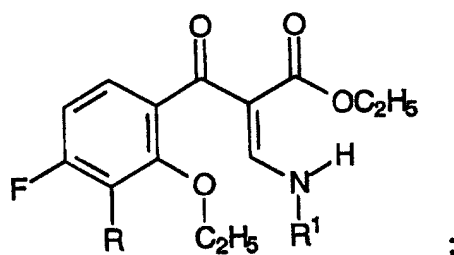


pour former un mélange d'intermédiaires de quinolone répondant à la
formule :

15



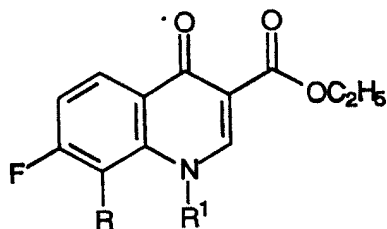
20



25

d) cycliser ledit mélange d'intermédiaires de quinoléine en présence
30 d'un agent de silylation pour former ledit intermédiaire d'antibiotique de
quinoléine répondant à la formule :

35



9. Procédé selon la revendication 8, dans lequel ladite base de
l'étape (a) est un hydrure métallique choisi dans le groupe constitué par
40 LiH, NaH, KH, CaH₂, et leurs mélanges, une base inorganique choisie dans

le groupe constitué par Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO et leurs mélanges, ou une base organique choisie entre le butyllithium et le diisopropylamide de lithium.

5 10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8 ou 9, dans lequel l'étape (a) comprend la réaction d'une mole d'une acétophénone substituée avec 2,2 moles d'une base et 2,4 moles de carbonate de diéthyle.

10 11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8-10, dans lequel l'étape (a) est conduite en présence d'un solvant choisi dans le groupe constitué par le chlorure de méthylène, le dichlorométhane, l'hexaméthylphosphoramide, le tétrahydrofurane, le benzène, le toluène, des alcanes, et leurs mélanges.

15 12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8-11, dans lequel ledit produit d'addition est un aldéhyde répondant à la formule :



13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8-12, dans lequel ledit produit d'addition est un diméthylacétal répondant à la formule :



30 14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8-13, dans lequel l'étape (b) est conduite en présence de toluène, dans lequel ledit produit d'addition est un diméthylacétal, et dans lequel en outre le mélange obtenu à partir de l'étape (a) et ledit diméthylacétal sont chauffés pour éliminer de manière azéotrope tout le méthanol qui s'est formé.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8-14, dans lequel ladite amine primaire de l'étape (c) est choisie dans le groupe constitué par la méthylamine, l'éthylamine et la cyclopropylamine.

5 16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8-15, dans lequel l'étape (c) est conduite en présence d'un solvant choisi dans le groupe constitué par le chlorure de méthylène, le dichlorométhane, l'hexaméthylphosphoramidate, le tétrahydrofurane, le benzène, le toluène, des alcanes, et leurs mélanges.

10

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8-16, dans lequel l'étape (d) est conduite en présence d'un solvant choisi dans le groupe constitué par le chlorure de méthylène, le dichlorométhane, l'hexaméthylphosphoramidate, le tétrahydrofurane, le benzène, le toluène, des alcanes, et leurs mélanges.

15

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 8-17, dans lequel ledit agent de silylation est choisi dans le groupe constitué par le chlorotriméthylsilane, le N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide, le N,O-bis(triméthylsilyl)trifluoroacétamide, la bis(triméthylsilyl)urée, l'hexaméthyltrisilazane, le N-méthyl-N-triméthylsilyltrifluoroacétamide, le 1-triméthylsilylimidazole, le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle, le tert-butyl-
20 diméthylchlorosilane, le 1-(tert-butyl-diméthylsilyl)imidazole, le N-tert-butyl-diméthyl-N-méthyltrifluoroacétamide, le trifluorométhane-sulfonate
25 de tert-butyl-diméthylsilyle, le tert-butylphénylchlorosilane, le tert-butyl-méthoxyphénylbromosilane, le diméthylphénylchlorosilane, le triéthylchlorosilane, le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle et le triphénylchlorosilane.