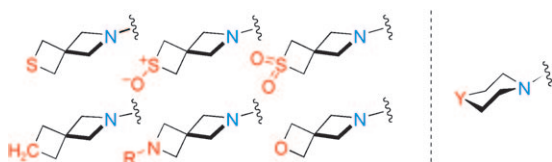


# Synthese von azaspirocyclischen Bausteinen und deren Evaluierung für die Wirkstoff-Forschung\*\*

Johannes A. Burkhard, Björn Wagner, Holger Fischer, Franz Schuler, Klaus Müller\* und Erick M. Carreira\*

In der modernen Wirkstoff-Forschung werden aussichtsreiche Verbindungen oft mithilfe von Hochdurchsatz-Prüfverfahren gefunden, doch diese Kandidaten weisen nur selten geeignete Eigenschaften bezüglich wichtiger pharmakologischer Aspekte wie Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung (ADME) auf. Durch Variation einer Leitstruktur werden pharmakologisch relevante Eigenschaften wie Basizität ( $pK_a$  [1]), Lipophilie ( $\log D$ ), Löslichkeit ( $Sol_{int}$ ) und metabolische Abbaugeschwindigkeit ( $CL_{int}$ ) verbessert. [2] Hier beschreiben wir heterosubstituierte Spiro[3.3]heptane als leicht zugängliche und potenziell interessante Analoga für in der Wirkstoff-Forschung gängige Bausteine wie Piperidin, Piperazin, Morpholin und Thiomorpholin (Abbildung 1).



**Abbildung 1.** Heterosubstituierte Spiro[3.3]heptane als neuartige Bausteine zur Leitstruktur-Optimierung in der Wirkstoff-Forschung.

Die große Mehrheit von Verbindungen, die in der chemischen und pharmazeutischen Forschung generiert werden, enthalten gesättigte oder ungesättigte sechs- oder fünfgliedrige Ringe. [3] Dagegen kommen viergliedrige Ringe nur relativ selten zum Einsatz. Wie bereits für Oxetane beschrieben, [4] lassen sich durch den Einbau von viergliedrigen Heterocyclen in das Gerüst einer Leitstruktur nicht nur die

physikalisch-chemischen und biochemischen Eigenschaften in charakteristischer Weise verändern, sondern es bieten sich auch interessante Möglichkeiten, den chemischen Raum in Biologie und Medizin signifikant zu erweitern. [5]

Oxetane können als Analoga für verschiedene wichtige Strukturelemente aufgefasst werden. So kann Oxetan als Ersatz einer Carbonylgruppe dienen; entsprechend hat 2-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan eine strukturelle Ähnlichkeit zu Azetidin-3-on. Dasselbe Oxetanylspiroazetidin ähnelt aber auch dem Morpholin. [6] In Anbetracht der häufigen Verwendung von gesättigten sechsgliedrigen Heterocyclen in der Wirkstoff-Forschung [7] haben wir unser Augenmerk auf neue Vertreter der Spiro[3.3]heptan-Familie gerichtet. Zur Beurteilung wesentlicher physikalisch-chemischer und biochemischer Eigenschaften konzentrierten wir uns auf spirocyclische Azetidin-Derivate mit topologischer  $C_2$ -Symmetrie, die zur Erleichterung der analytischen Messungen alle mit einem Piperonylrest versehen waren.

Die 2,6-Diazaspiro[3.3]heptane **2–7** und die Azetidin-thietan-Spirocyclen **9–11** wurden ausgehend von Dibromid **1** [8] hergestellt (Schema 1). Nach der Entfernung der *N*-Tosylgruppe im gemeinsamen Intermediat **2** wurden die gewünschten Diazaspiro[3.3]heptane **3–7** durch Aminfunktionalisierungen in guten Ausbeuten gewonnen. [9] Die Behandlung von **1** mit  $Na_2S$  ergab das Thietan **8**, das in **9–11** umgewandelt wurde. Eine glatte Oxidation zum Sulfon **10** gelang mit  $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O/NMO$ . Das Homospiropiperidin **13** wurde problemlos ausgehend von **12** synthetisiert. [10,11]

Dieser allgemeine Zugang wurde erfolgreich angepasst, um Substituenten in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoffatom in stereoselektiver Weise einzuführen. Eine Swern-Oxidation von Bromalkohol **14** und eine nachfolgende Kondensation mit dem Ellman-Auxiliar [12] ergaben das Sulfinylimin. Während Reagentien wie  $MeMgBr$  bei der Addition an das sterisch gehinderte Elektrophil [13] versagten, addierten die reaktiveren  $MeLi$  wie auch  $PhLi$  bei  $-78^\circ C$ . Der Ringschluss wurde darauf bei  $0^\circ C$  mit  $KOtBu$  durchgeführt, [14] und die Produkte wurden schließlich in die enantiomerenreinen Diazaspiro[3.3]heptane **17** und **18** überführt.

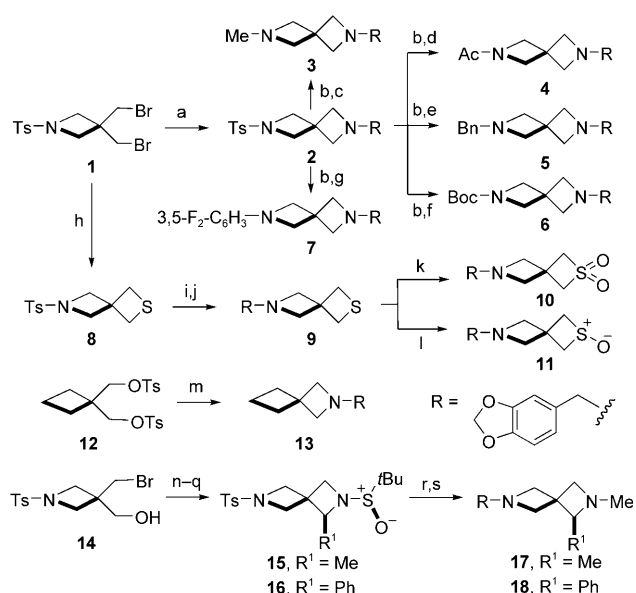
Die spirocyclischen Verbindungen und ihre sechsgliedrigen monocyclischen Vergleichsverbindungen wurden bezüglich Lipophilie, Wasserlöslichkeit, metabolischer Stabilität und Aminbasizität analysiert (Tabelle 1). Die  $pK_a$ -Werte zeigen, dass die spirocyclischen Amine generell basischer sind als die entsprechenden monocyclischen Analoga. Wenn Piperidin **34** und das Homospiropiperidin **13**, die identische Basizitäten aufweisen, als gemeinsame Referenz genommen werden, wird ersichtlich, dass die  $pK_a$ -Senkungen als Konsequenz von Y in der Homospiro-Serie typischerweise um einen

[\*] J. A. Burkhard, Prof. Dr. E. M. Carreira  
Laboratorium für Organische Chemie  
ETH Zürich, HCI H335, 8093 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 44-632-1328  
E-Mail: carreira@org.chem.ethz.ch  
Homepage: <http://www.carreira.ethz.ch>

B. Wagner, Dr. H. Fischer, Dr. F. Schuler, Prof. Dr. K. Müller  
F. Hoffmann-La Roche AG, Pharmaceuticals Division  
4070 Basel (Schweiz)  
Fax: (+41) 61-688-0986  
E-Mail: klaus.mueller@roche.com

[\*\*] Wir danken F. Hoffmann-La Roche AG für die Unterstützung dieser Forschung. J.A.B. ist dankbar für Doktoratsstipendien von Novartis und der Roche Research Foundation. Diese Arbeit wurde außerdem mit einem Zuschuss der ETH-Z (0-20449-07) unterstützt. Für die Bestimmung der MIC-Werte danken wir Dr. Sven Hobbie (Universität Zürich).

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200907108> zu finden.





**Scheme 1.** R = Piperonyl. Reagentien und Bedingungen: a) Piperonylamin, 90%; b) Mg, MeOH, Ultraschall; c)  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , 71 % (2 Stufen); d)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 71 % (2 Stufen); e)  $\text{PhCHO}$ ,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , 62 % (2 Stufen); f)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 66 % (2 Stufen); g) 1-Br-3,5- $\text{F}_2\text{-C}_6\text{H}_3$ , ( $\pm$ )-Binap,  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ ,  $\text{KOtBu}$ , 69 % (2 Stufen); h)  $\text{Na}_2\text{S}$ , 86%; i) siehe (b), dann  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_4$ ; j) Piperonal,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , 70 % (3 Stufen); k)  $\text{K}_2\text{O}_8\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NMO}$ , 99%; l)  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{AcOH}$ , 68%; m) siehe (a), 69%; n) Swern-Oxidation, 91%; o)  $(\text{R})\text{-tBu-S(O)NH}_2$ ,  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ , 79%; p)  $\text{MeLi}$ , 52:48 d.r.;  $\text{PhLi}$ , 73:27 d.r.; q)  $\text{KOtBu}$ , 40 % (2 Stufen; für **15**), 73 % (2 Stufen; für **16**); r) siehe (b), (j); s)  $\text{HCl}$ , dann (c), 42 % (4 Stufen; **15**  $\rightarrow$  **17**), 46 % (4 Stufen; **16**  $\rightarrow$  **18**). Ts = *p*-Toluolsulfonyl, Bn = Benzyl, Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, Binap = 2,2'-Bis(diphenylphosphanyl)-1,1'-binaphthalin, dba = *trans,trans*-Dibenzylidenacetone, NMO = *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid.

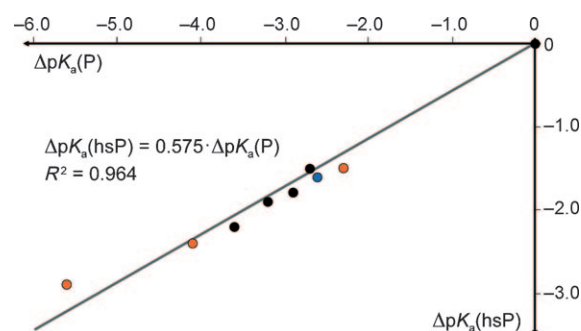
Faktor 0.5–0.6 geringer sind als zwischen den entsprechenden sechsgliedrigen Monocyclen (Abbildung 2). Dies trifft für den gesamten Bereich der  $\text{pK}_a$ -Werte zu und ist vereinbar mit der Tatsache, dass die Y-Funktionalität (siehe Tabelle 1) ihren Einfluss in den sechsgliedrigen Monocyclen über zwei Pfade von je drei  $\sigma$ -Bindungen,<sup>[1]</sup> in der homospiracyclischen Reihe aber über vier  $\sigma$ -Bindungen ausübt. In dieser Korrelation sind die dibasischen Verbindungen nicht einbezogen, da ihre  $\text{pK}_a$ -Werte nicht eindeutig bestimmten Protonierungsorten zugeordnet werden können (siehe auch die Hintergrundinformationen). Die  $\text{pK}_a$ -Daten in Tabelle 1 sind konsistent mit früher diskutierten  $\text{pK}_a$ -Senkungen<sup>[1]</sup> und vervollständigen bislang nicht erhältliche Daten über Basizitätsveränderungen durch Heterofunktionalitäten Y in  $\beta$ - und  $\gamma$ -Position zu einer Amingruppe.

Im Allgemeinen sind die Spiro[3.3]heptane weniger lipophil als ihre monocyclischen Vergleichsverbindungen (durchschnittlich  $\Delta\log D = -0.75$ ). Interessanterweise sind auch die neutralen spirocyclischen Basen etwas polarer als die entsprechenden monocyclischen Vergleichsverbindungen (die durchschnittliche Abnahme der intrinsischen Lipophilie beträgt  $\Delta\log P = -0.2$ ). Eine bemerkenswerte Ausnahme bildet das Sulfon **9**, das lipophiler ist als das Thiomorpholin-dion **32**, aber dennoch in wässrigem Phosphatpuffer besser löslich ist. Die meisten spirocyclischen Verbindungen haben

**Tabelle 1:** Physikochemische und biochemische Eigenschaften.

Verbindung <sup>[a]</sup>		logD <sup>[b]</sup> (logP) <sup>[c]</sup>	Sol <sub>int</sub> <sup>[d]</sup>	CL <sub>int</sub> (h/m) <sup>[e]</sup>	pK <sub>a</sub> <sup>[f]</sup>
					
					
A, Y = NTs	25	3.4 (3.4)	13	310/586	6.0
B, Y = NTs	2	2.5 (2.8)	23	25/114	7.4
A, Y = NMe	26	0.5 (1.1)	> 59 800	18/21	7.9
B, Y = NMe	3	−0.5 (1.6)	26 800	12/4	9.5
A, Y = NAc	27	0.9 (1.0)	> 14 900	13/39	6.4
B, Y = NAc	4	0.0 (0.5)	> 10 600	6/10	7.7
A, Y = NBn	28	2.8 (3.2)	n.b. <sup>[g]</sup>	26/156	7.6
B, Y = NBn	5	1.6 (2.7)	n.b. <sup>[g]</sup>	6/41	8.4
A, Y = NBoc	29	3.1 (3.1)	287	32/1150	6.7
B, Y = NBoc	6	2.2 (2.8)	2620	2/35	7.8
A, Y = NAr <sup>[h]</sup>	30	> 3.7 (>3.8)	12	184/495	6.9
B, Y = NAr <sup>[h]</sup>	7	> 3.0 (>3.8)	12	29/241	8.1
A, Y = S	31	2.2 (2.4)	1740	28/2300	7.3
B, Y = S	8	1.6 (2.3)	4560	18/330	8.1
A, Y = SO <sub>2</sub>	32	0.1 (0.1)	1440	7/100	4.0
B, Y = SO <sub>2</sub>	9	0.5 (0.6)	4930	21/30	6.7
A, Y = SO	33	0.5 (0.5)	> 33 000	0/6	5.5
B, Y = SO	10	0.1 (0.3)	> 32 000	9/0	7.2
A, Y = CH <sub>2</sub>	34	0.9 (3.1)	2060	8/18	9.6
B, Y = CH <sub>2</sub>	13	1.0 (3.2)	3280	9/26	9.6
A, Y = O	35	1.5 (1.6)	36 300	9/8	7.0
B, Y = O <sup>[g]</sup>	36	0.5 (1.2)	100 000	3/7	8.0
A, Y = NMe;α-Me	37	n.b. <sup>[g]</sup>	n.b. <sup>[g]</sup>	0/23	7.9
B, Y = NMe;α-Me	17	n.b. <sup>[g]</sup>	n.b. <sup>[g]</sup>	9/39	9.3
A, Y = NMe;α-Ph	38	2.9 (3.1)	796	16/91	7.1
B, Y = NMe;α-Ph	18	2.0 (3.1)	2490	16/67	8.4

[a] R = Piperonyl. [b] Logarithmischer *n*-Octanol/Wasser Verteilungskoeffizient bei pH 7.4. [c] Intrinsische Lipophilie der neutralen Base gemäß  $\log P = \log D + \log_{10}(1 + 10^{(\text{pK}_a - \text{pH})})$ . [d] Intrinsische molare Löslichkeit [ $\mu\text{mol L}^{-1}$ ] der neutralen Base aus der experimentellen thermodynamischen Löslichkeit in Phosphatpuffer (50 mM) bei pH 9.9 und  $(22.5 \pm 1)^\circ\text{C}$  und korrigiert für  $\text{pK}_a$ . [e] Intrinsische Abbaugeschwindigkeiten in  $\text{min}^{-1}/(\text{mg}(\text{Protein})/\mu\text{L})$  gemessen in humanen (h) und Maus- (m) Lebermikrosomen. [f] Aminbasizität in  $\text{H}_2\text{O}$ , spektrophotometrisch bei  $24^\circ\text{C}$  gemessen (siehe die Hintergrundinformationen für Details). [g] n.b. = nicht bestimmt. [h] Ar = 3,5-Difluorphenyl.



**Abbildung 2.** Korrelation von  $\text{pK}_a$ -Senkungen für die Homospiracyclen,  $\Delta\text{pK}_a(\text{hsP})$ , mit jenen in der sechsgliedrigen Monocyclen,  $\Delta\text{pK}_a(\text{P})$ , relativ zu den Referenzverbindungen **13** bzw. **34** ohne Heterofunktionalität ( $\text{Y} = \text{CH}_2$ , siehe Tabelle 1). Die schwarzen, orangefarbenen und blauen Punkte betreffen Verbindungen mit  $\text{Y} = \text{NR}$ ,  $\text{S}(\text{O})_x$  ( $x = 0\text{--}2$ ) bzw. O-Funktionalitäten.

eine höhere intrinsische Löslichkeit als die entsprechenden monocyclischen Vergleichsverbindungen. Dies trifft auch für

jene Substanzpaare zu, die sehr ähnliche  $\log P$ -Werte haben (beispielsweise **8** und **31** oder **13** und **34**), oder wo ausnahmsweise  $\Delta \log P > 0$  ist (**9** und **32**). Die Löslichkeitsunterschiede sind in einigen Fällen recht markant; beispielsweise findet man für die *tert*-Butylcarbamate **29** und **6** eine Differenz um annähernd eine Zehnerpotenz.

Obwohl die metabolische Empfindlichkeit von der Gesamtstruktur abhängt und daher im Allgemeinen nicht auf eine spezifische Teilstruktur bezogen werden kann, ist aus Tabelle 1 ersichtlich, dass die spirocyclischen Verbindungen tendenziell weniger rasch oxidativ abgebaut werden als ihre sechsgliedrigen monocyclischen Analoga, und zwar sowohl in humanen als auch in Maus-Lebermikrosomen. Markante Unterschiede werden für die lipophileren Verbindungspaare beobachtet, besonders Carbamat **6**, Sulfonamid **2** und Anilin **7** sind metabolisch deutlich stabiler als ihre monocyclischen Analoga. Möglicherweise sind die polarerer Verbindungen infolge ihrer besseren Wasserlöslichkeiten den Cytochromen P450 und anderen membrangebundenen oxidierenden Enzymen in weniger starkem Maß ausgesetzt und entgehen so dem metabolischen Abbau. Nur in wenigen Fällen, besonders dort, wo die sechsgliedrigen monocyclischen Verbindungen ohnehin geringe intrinsische Abbaugeschwindigkeiten aufweisen, werden die spirocyclischen Analoga ähnlich schnell oder gelegentlich sogar etwas schneller abgebaut. Generell vermitteln die Daten in Tabelle 1 den Eindruck, dass der Ersatz eines sechsgliedrigen Monocyclus durch ein entsprechendes Spiro[3.3]heptan-Analogon ein vielversprechendes Konzept in der Wirkstoff-Forschung darstellt. Relevante pharmakologische Eigenschaften einer Verbindung können dadurch möglicherweise signifikant verbessert werden; insbesondere darf erwartet werden, dass die Wasserlöslichkeit erhöht und gleichzeitig sowohl die Lipophilie als auch der oxidative metabolische Abbau verringert wird.

Um den Nutzen der spirocyclischen Bausteine **23**<sup>[8]</sup> und **24**<sup>[6]</sup> in der Wirkstoff-Forschung zu testen, wurden Analoga der antibakteriellen Substanz Ciprofloxacin (**19**) hergestellt (Tabelle 2).<sup>[15]</sup> Das kommerziell erhältliche Arylchlorid **20** wurde mit **23** oder **24** bei 130 °C behandelt (KOtBu/DMSO), wobei **21** bzw. **22** in guten Ausbeuten erhalten wurden. Diese Verbindungen wurden anschließend gegen klinische Isolate von *S. aureus* getestet, wobei Ciprofloxacintrifluoracetat als Vergleichssubstanz diente. Das Azetidin-Analogon **21** zeigte 4- bis 8-fach schwächere Inhibition als Ciprofloxacin; dagegen wies **22** eine vergleichbare antibakterielle Wirksamkeit auf. Die Tatsache, dass die Analoga **21** und **22** vergleichbare oder nur um wenig geringere Aktivitäten bei einem sonst nicht optimierten Gerüst zeigen, unterstreicht das Potenzial spirocyclischer Amine in der Leitstrukturoptimierung – biologische Aktivitäten können bei gleichzeitiger Verbesserung von pharmakologischen Eigenschaften bewahrt werden, und die Wirksamkeit kann gesamthaft sogar verbessert werden. Zum Beispiel weisen das Azetidin **21** und das Oxetan **22** bei Untersuchungen an humanen Mikrosomen hohe metabolische Stabilitäten auf (Tabelle 2), während Ciprofloxacintrifluoracetat langsam abgebaut wird. Gegenüber humanen Hepatozyten ist **21** ähnlich robust wie Ciprofloxacin, während das Homospiromorpholin-Analogon **22** unter den gleichen Bedingungen praktisch nicht metabolisiert wird.

**Tabelle 2:** Synthese, Aktivität (MIC) gegen *S. aureus* und metabolische Stabilität von Ciprofloxacin (**19**) und seinen Analoga **21** und **22**.<sup>[a]</sup>

	MIC <i>S. aureus</i> [ $\mu\text{g mL}^{-1}$ ]	CL <sub>int</sub> (Mensch) mikrosomal [ $\text{min}^{-1} (\text{mg}_{\text{Protein}}/\mu\text{L})^{-1}$ ]	Hepatozyten [ $\text{min}^{-1} (10^6 \text{ Zellen}/\mu\text{L})^{-1}$ ]
<b>19</b>	0.125	5	7
<b>21</b>	0.5–1.0	0	5
<b>22</b>	0.125	0	1

[a] Reagentien und Bedingungen: a) **23**, KOtBu, DMSO, 62 %; b) TFA, 99 %; c) **24**, siehe (a), 68 %. TFA = Trifluoressigsäure.

Zusammenfassend wurde eine effiziente und skalierbare Synthese von heterosubstituierten Spiro[3.3]heptanen mit topologischer  $C_2$ -Symmetrie entwickelt, und es konnte gezeigt werden, dass pharmakologisch relevante Eigenschaften wie Löslichkeit, Lipophilie und metabolische Stabilität im Vergleich zu entsprechenden Verbindungen mit den üblicheren Bausteinen Piperidin, Piperazin, Morpholin oder Thiomorpholin vorteilhaft verändert werden können. Zudem lassen sich die spirocyclischen Bausteine einfach in Gerüste von wirkstoffähnlichen Strukturen einbauen. Dies wurde anhand der Fluorchinolone illustriert, wo der Einbau von Homospiropiperazin oder Homospiromorpholin zu Verbindungen führt, die eine nennenswerte antibakterielle Aktivität bewahren und zugleich neuen chemischen Raum belegen. Es ist zu erwarten, dass solche spirocyclische Systeme in der Wirkstoff-Forschung und darüber hinaus zahlreiche Anwendungen finden werden.

Eingegangen am 17. Dezember 2009  
Online veröffentlicht am 1. April 2010

**Stichwörter:** Amine · Heterocyclen · Metabolismus · Spiroverbindungen · Wirkstoffe

- [1] M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *ChemMedChem* **2007**, 2, 1100–1115.
- [2] a) H. van de Waterbeemd, D. A. Smith, K. Beaumont, D. K. Walker, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1313–1333; b) K. H. Bleicher, H. J. Bohm, K. Muller, A. I. Alanine, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, 2, 369–378.
- [3] a) G. W. Bemis, M. A. Murcko, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2887–2893; b) A. H. Lipkus, Q. Yuan, K. A. Lucas, S. A. Funk, W. F. Bartelt, R. J. Schenck, A. J. Trippe, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4443–4451; c) E. W. Lameijer, J. N. Kok, T. Back, A. P. Ijzerman, *J. Chem. Inf. Model.* **2006**, 46, 553–562.

- [4] G. Wuitschik, M. Rogers-Evans, K. Müller, H. Fischer, B. Wagner, F. Schuler, L. Polonchuk, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7900–7903; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7736–7739.
- [5] C. Lipinski, A. Hopkins, *Nature* **2004**, *432*, 855–861.
- [6] G. Wuitschik, M. Rogers-Evans, A. Buckl, M. Bernasconi, M. Marki, T. Godel, H. Fischer, B. Wagner, I. Parrilla, F. Schuler, J. Schneider, A. Alker, W. B. Schweizer, K. Müller, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4588–4591; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4512–4515.
- [7] Eine Suche in der Datenbank Prous Science Integrity (August 2009) nach auf dem Markt eingeführten Wirkstoffen ergab folgende Mengen an Verbindungen mit gesättigten, ausschließlich am Stickstoffatom substituierten Heterocyclen: Verbindungen mit Piperidin (21), Piperazin (90), Morpholin (20), Thiomorpholin (0; 84 Verbindungen gegenwärtig in einer präklinischen Phase).
- [8] J. Burkhard, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3525–3526.
- [9] Andere Synthesen von verschiedenen 2,6-Diazaspiro[3.3]heptan-Derivaten und deren mögliche Verwendung in der Wirkstoff-Forschung: a) D. Hamza, M. J. Stocks, A. Decor, G. Pairaudeau, J. P. Stonehouse, *Synlett* **2007**, 2584–2586; b) M. J. Stocks, D. Hamza, G. Pairaudeau, J. P. Stonehouse, P. V. Thorne, *Synlett* **2007**, 2587–2589; c) M. J. Stocks, G. R. H. Wilden, G. Pairaudeau, M. W. D. Perry, J. Steele, J. P. Stonehouse, *ChemMedChem* **2009**, *4*, 800–808; d) M. C. Hillier, C.-Y. Chen, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7885–7887; e) W. Engel, W. Eberlein, G. Trummlitz, G. Mihm, H. Doods, N. Mayer, A. De Jonge (Dr. Karl Thomae GmbH, Deutschland), EP 0–417631, **1991**.
- [10] J. Foos, F. Steel, S. Q. A. Rizvi, G. Fraenkel, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2522–2529.
- [11] Andere Verwendungen von 2-Azaspiro[3.3]heptanen: a) T. A. Blizzard et al., siehe die Hintergrundinformationen; b) M. Altman et al., siehe die Hintergrundinformationen. Die Synthese eines verwandten Bausteins wurde kürzlich beschrieben: M. J. Meyers, I. Muizebelt, J. van Wiltenburg, D. L. Brown, A. Thorarensen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3523–3525.
- [12] Übersicht: J. A. Ellman, T. D. Owens, T. P. Tang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984–995.
- [13] Eine ähnliche sterische Umgebung: Z. X. Han, D. Krishnamurthy, D. Pflum, P. Grover, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4025–4028.
- [14] Die Azetidine können auch nach dem Aufwärmen der Reaktionsmischung des Additionsschritts auf 0°C isoliert werden; einheitlichere Umsätze und höhere Ausbeuten wurden jedoch im Zwei-Schritt-Verfahren erzielt.
- [15] Ein Überblick über Ciprofloxazin und andere Fluorchinolone: a) P. C. Appelbaum, P. A. Hunter, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2000**, *16*, 5–15; b) D. T. W. Chu, P. B. Fernandes, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 131–135.