

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.519

REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial,
em 235 East 42nd Street, new York -U.S.A.

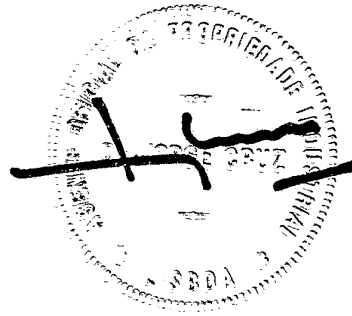
EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS
DE 1,4-DI-HIDRO-4-OXO-3-QUINOLINA UTEIS
COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS SELECTIVOS
EM MAMÍFEROS"

INVENTORES: PAUL R.McGUIRK

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América do Norte, em 6 de Outubro de
1989, sob o No.PCT/US89/04438

95.519



PFIZER INC.

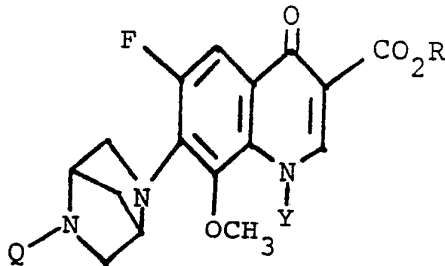
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE 1,4-DI-HIDRO-4-OXO-3-
-QUINOLINA ÚTEIS COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS SELECTIVOS EM
MAMIFEROS

=====

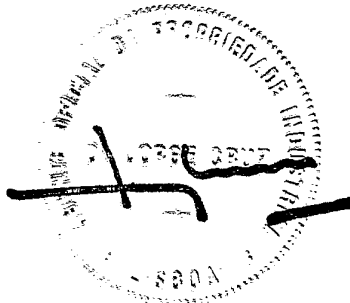
MEMÓRIA DESCRITIVA

RESUMO

O presente invento diz respeito a um processo para a
preparação de compostos de fórmula:

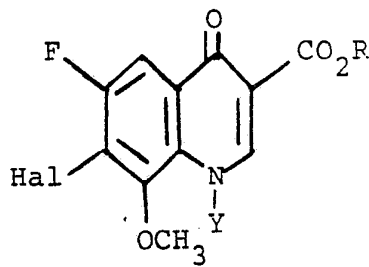


e dos seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que Q é hidrogé-
nio; R é, por exemplo, hidrogénio ou (C₁-C₃) alquilo; e Y é
ciclopropilo ou ciclopropilo substituído.



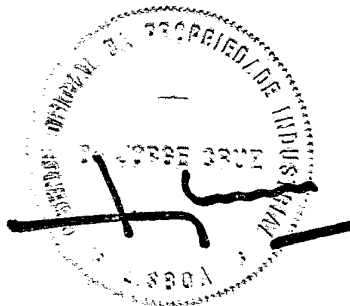
Estes compostos de fórmula I são agentes antibacterianos de espectro amplo para mamíferos e apresentam selectividade favorável contra células procarióticas.

O referido processo consiste, por exemplo, na reacção de um composto tendo a fórmula:



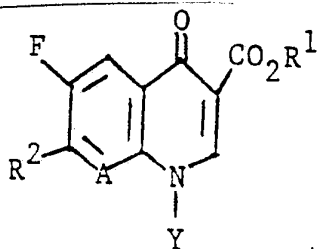
em que R e Y são como anteriormente definidos e Hal é cloro, bromo, fluoro ou iodo, com um composto de fórmula:





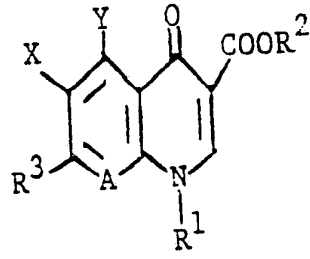
O presente invento diz respeito a novos derivados 1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolina que são agentes antibacterianos próprios para o tratamento de infecções bacterianas e micoplasmáticas em mamíferos, incluindo seres humanos. Os compostos do invento apresentam uma selectividade inesperadamente favorável contra células procarióticas, como medido pela sua actividade contra girase DNA procariótica versus topoisomerase II em mamíferos.

As Patentes dos Estados Unidos 4.775.668 e 4.861.779 referem-se a compostos antibacterianos tendo a fórmula

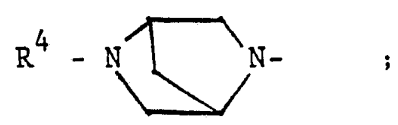


em que R^1 é hidrogénio, um catião farmacologicamente aceitável, ou alquilo; A é CH, CF, CCl ou N; Y é alquilo, haloalquilo, ciclopropilo, vinilo, metoxi, N-metilamino, p-fluorofenilo, p-hidroxifenilo ou p-aminofenilo; ou A é carbono e é tomado em conjunto com Y e o carbono e azoto aos quais o A e o Y estão ligados para formar um anel de cinco a sete membros o qual é opcionalmente substituído; e R^2 é um grupo diazabicycloalquilo em ponte.

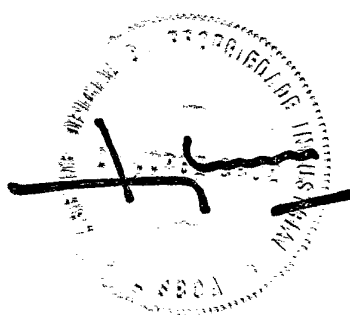
O documento de pesquisa anónimo Derwent no. 88-103269/15 refere-se a compostos de fórmula



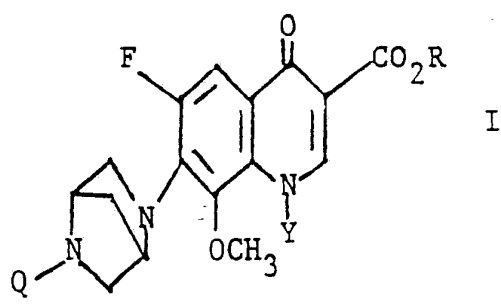
em que R¹ é (C₁-C₃)alquilo, ciclopropilo, vinilo, hidroxietilo, fluoroetilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, fenilo, 4-fluorofenilo ou 2,4-difluorofenilo; R² é hidrogénio, (C₁-C₄)alquilo ou 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo; R³ é metilo ou um dos onze grupos amino cíclicos em que um dos referidos onze grupos amino cíclicos é



R⁴ é hidrogénio, (C₁-C₄)alquilo, hidroxietilo, alilo, propargilo, CH₂COCH₃, fenacilo, CHO, SCFCl₂, SO₂CFCl₂, SCOOME, benzilo, 4-aminobenzilo ou 5-metil-2-oxo-1,3-dioxo-4-ilmetilo; R⁵ é hidrogénio ou metilo; R⁶ é hidrogénio, amino, metilamino, etilamino, aminometilo, metilaminometilo, etilaminometilo, dimetilaminometilo, hidroxi ou hidroximetilo; R⁸ é metilo, etilo ou cloro; X é fluor, cloro ou nitro; Y é hidrogénio, fluor ou amino; A é azoto ou CR⁹; e R⁹ é hidrogénio, alcoxi, (C₁-C₃)alquiltio, halogénio, metilo ou nitro; ou R¹ e R⁹ são OCH₂CH(Me), SCH₂CH(Me), COCH₂CH(Me) ou CH₂CH₂CH(Me). Esta ampla divulgação genérica inclui vários compostos do presente invento mas não ensina ou sugere a sua selectividade surpreendente e favorável como agentes antibacterianos contra células procarióticas versus células eucarióticas.



O presente invento diz respeito a compostos de fórmula



em que Q é metilo, etilo, hidroxietilo ou hidrogénio;

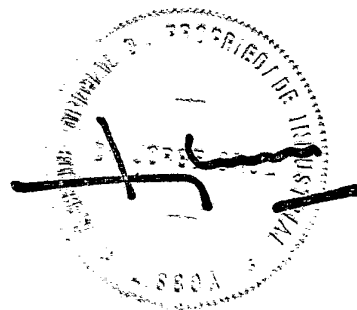
R é hidrogénio, (C₁-C₃) alquilo, benzilo, (C₁-C₃)alcanoiloximetilo, (C₁-C₃)alcanoiloxietilo, benzoiloximetilo, benzoiloxietilo, ou 5-[(C₁-C₃)alquill]-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo; e

Y é ciclopropilo ou ciclopropilo substituído, em que o referido ciclopropilo substituído é substituído com um a três substituintes seleccionados independentemente entre o grupo formado por (C₁-C₃)alquilo, halo hidroxil, ou (C₁-C₃)alcoxi;

e sais e hidratos farmacologicamente aceitáveis de tais compostos.

Conforme aqui usado, a menos que indicado de outro modo, "halo" inclui fluor, cloro, bromo e iodo.

Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I são os sais de adição dos ácidos acético, láctico, succínico, maleico, tartárico, cítrico, glucónico, ascórbico, benzóico, metanosulfónico, cinâmico, fumárico, fosfórico, hidrocloreto, hidrobrometo, hidroiodeto, e dos ácidos sulfónicos, e os sais catiónicos de metais alcalinos tal como sódio ou potássio, de metais alcalino terrosos tal como magnésio



ou cálcio, amônio, e aminas orgânicas tal como dietanolamina e N-metilglucamina.

O termo "sais e hidratos farmacêuticamente aceitáveis", conforme aqui usados, incluem sais farmacêuticamente aceitáveis, hidratos, sais de hidratos farmacêuticamente aceitáveis, e hidratos de tais sais.

O presente invento também diz respeito a uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade antibacterialmente efectiva de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou um suporte farmacêuticamente aceitável.

O presente invento também diz respeito a um método de tratamento de um mamífero, incluindo um ser humano, tendo uma doença bacteriana, o qual compreende a administração a um mamífero de uma quantidade antibacterialmente efectiva de um composto de fórmula I, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Os compostos de fórmula I em que R é (C_1-C_3) alquilo, benzilo, (C_1-C_3) alcanoiloximetilo, (C_1-C_3) alcanoiloxietilo, (C_1-C_3) benzoiloximetilo, (C_1-C_3) benzoiloxietilo ou 5-[(C_1-C_3)alquill]-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, são pró-drogas de compostos de fórmula I em que R é hidrogênio.

Os compostos de fórmula I podem ter centros quirais e podem existir em várias formas estereoisoméricas. O invento inclui todos os estereoisômeros dos compostos de fórmula I, e suas misturas.

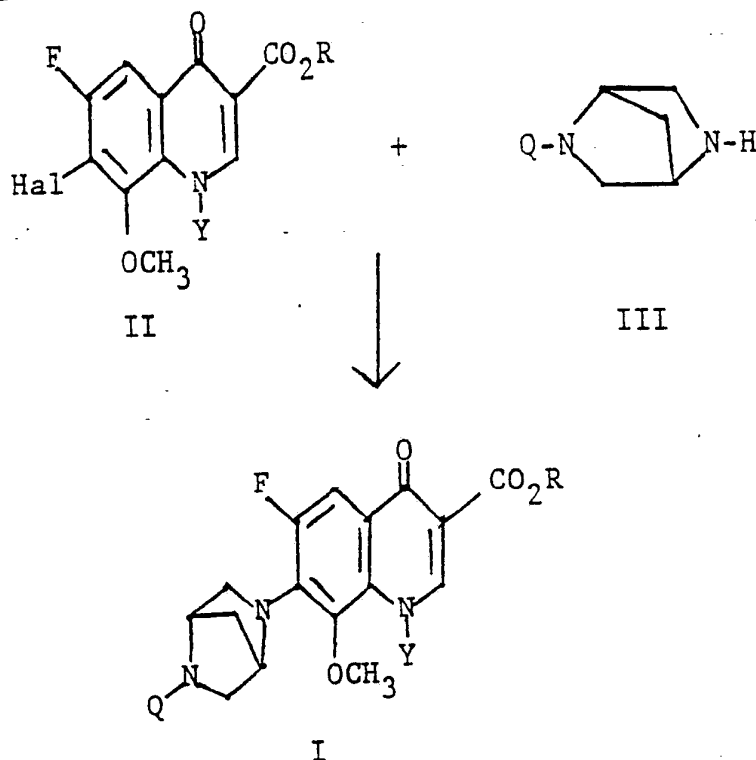
Os compostos preferidos do invento são ácido 1-ciclopropil-6-fluor-8-metoxi-7-(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolina carboxílico e os seus sais e hidratos farmacêuticamente aceitáveis.



Descrição Detalhada do Invento

Os compostos de fórmula I podem ser preparados como se ilustra no esquema reaccional seguinte.

Esquema I



Referindo-nos ao esquema reaccional anterior, os compostos de fórmula I, em que Q é hidrogénio e R e Y são como acima definidos, podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula II, em que R e Y são como acima definidos e Hal é cloro, fluor ou iodo, com um composto de fórmula III.

A reacção pode ser efectuada na ausência de um solvente ou na presença de um solvente polar, inerte à reacção, tal como acetonitrilo, tetrahydrofurano, etanol, clorofórmio, dimetilformamida, piridina, ou água, ou suas misturas. A reacção é de preferência efectuada na presença de uma base tal como carbonato



ou bicarbonato de metal alcalino ou metal alcalino terroso, ou de uma amina secundária ou terciária tal como trietilamina, piridina ou picolina. A temperatura preferida para a reacção vai de cerca de 60 a cerca de 100°C, mas as temperaturas de cerca de 10 a cerca de 150°C são em geral apropriadas.

Os materias de partida de fórmula II são conhecidos na arte, e.g. como divulgados na Aplicação da Patente Europeia 0230295A2.

Os compostos de fórmula III, em que Q é hidrogénio, podem ser como descritos na Patente U.S. 3.947.445 e in J. Org. Chem., 31, 1059 (1966).

Os compostos de fórmula I em que Q é metilo podem ser preparados a partir dos compostos correspondentes de fórmula I em que Q é hidrogénio por processos de metilação convencional. Por exemplo, um processo de metilação padrão conhecido na arte envolve o uso de ácido fórmico e paraformaldeido. De acordo com este processo, uma mistura de um formato de metal alcalino ou de metal alcalino terroso (de preferencia formato de sódio), ácido fórmico (de preferência ácido fórmico a 87%), formalina (de preferência formalina a 37%), e um composto de fórmula I em que Q é hidrogénio reagem para obtermos um composto de fórmula I em que Q é metilo. A reacção é tipicamente efectuada por agitação dos reagentes durante aproximadamente 0,5 a 24 horas, de preferência cerca de 2 horas, a uma temperatura de cerca de 80 a cerca de 150°C, de preferência de 100 a 120°C. Os compostos de fórmula I assim produzidos podem ser isolados por técnicas de purificação convencionais.

Os compostos de fórmula I em que Q é etilo ou hidroxietilo podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula I

em que Q é hidrogénio com, respectivamente, iodeto de etilo ou 2-bromoetanol. Esta reacção é em geral efectuada num solvente inerte à reacção tal como tetrahydrofurano (THF) ou dimetilformamida (DMF), e na presença de uma base orgânica tal como trietilamina, a uma temperatura de cerca de 50 a 150°C, de preferência cerca de 100°C, durante aproximadamente 24 horas. O composto de fórmula I assim produzido pode ser isolado por técnicas de purificação convencionais.

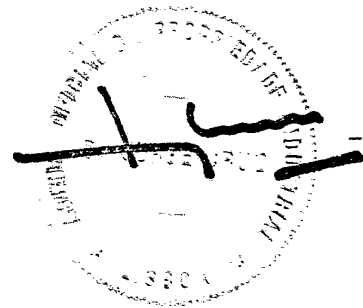
Em cada uma das reacções acima descritas, a pressão não é crítica. Pressões de cerca de 0,5 a cerca de 3 atmosferas são em geral apropriadas, e a pressão ambiente é a preferida por fins de conveniência.

Os sais ácidos de adição farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I podem ser preparados da maneira convencional por tratamento de uma solução ou suspensão da base livre de fórmula I com cerca de um equivalente químico de um ácido farmacologicamente aceitável. As técnicas de concentração e recristalização convencionais são empregadas para isolar os sais.

Os sais catiónicos farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I podem ser preparados por métodos convencionais a partir dos ácidos correspondentes, e.g. por reacção com cerca de um equivalente molar de uma base.

Os novos compostos de fórmula I e os seus sais ácidos de adição farmacologicamente aceitáveis são úteis no tratamento de infecções bacterianas de espectro amplo, em particular no tratamento de infecções bacterianas gram-positivo.

Os compostos do invento podem ser administrados sózinhos, mas serão em geral administrados em mistura com um suporte



farmacêutico seleccionado em relação com a via de administração pretendida e a prática farmacêutica padrão. Por exemplo, eles podem ser administrados oralmente ou na forma de pastilhas contendo tais excipientes como amido ou lactose, ou em cápsulas quer sós quer em mistura com excipientes, ou na forma de elixires ou suspensões contendo agentes fragrantes ou corantes. No caso dos animais, eles podem ser com vantagem incluídos na ração animal ou na água de beber numa concentração de cerca de 5 a cerca de 5000 ppm, de preferência cerca de 25 a cerca de 500 ppm. Eles podem ser injectados parenteralmente, por exemplo, intramuscularmente, intravenosamente ou subcutaneamente. Para administração parenteral, eles podem ser melhor usados na forma de uma solução aquosa estéril a qual pode conter outros solutos, por exemplo, sal ou glicose suficiente para tornar a solução isotónica. No caso dos animais, os compostos podem ser administrados intramuscularmente ou subcutaneamente com níveis de dosagem de cerca de 0,1 a cerca de 50 mg/kg/dia, de preferência cerca de 0,2 a cerca de 10 mg/kg/dia dadas numa dose única diária ou até 4 doses divididas.

Os compostos do invento podem ser administrados a seres humanos para o tratamento de doenças bacterianas quer pela via oral quer parenteral e podem ser administrados oralmente com níveis de dosagem de cerca de 0,1 a cerca de 500 mg/kg, com vantagem cerca de 0,5 a cerca de 50 mg/kg/dia dadas numa dose única diária ou até 4 doses divididas. Para administração intramuscular ou intravenosa, os níveis de dosagem são cerca de 0,1 a cerca de 200 mg/kg/dia, de preferência cerca de 0,5 a 50 mg/kg/dia. Enquanto a administração intramuscular pode ser uma dose única ou até 4 doses divididas, a administração intravenosa pode incluir um gotejar contínuo. Ocorrerão necessariamente variações dependendo do peso e condição do indivíduo a ser



tratado e da via particular de administração escolhida como será conhecido dos especialistas da arte.

A actividade antibacteriana dos compostos do presente invento pode ser determinada por teste de acordo com as técnicas de duplicação de Steer, as quais representam um método de teste padrão bacteriano in vivo descrito por E. Steers et al., Antibiotics and Chemotherapy, 9, 307 (1959). A actividade antibacteriana selectiva dos compostos de fórmula I contra células procarióticas versus células eucarióticas pode ser determinada por comparação da sua actividade contra DNA-girase procariótica versus topoisomerase II em mamíferos de acordo com o processo de Barrett et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 33 (10) (outubro de 1989).

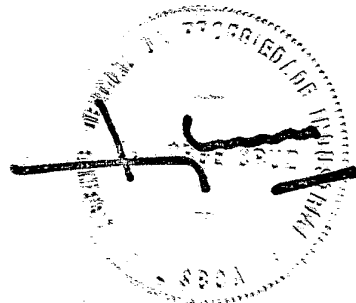
Os exemplos seguintes servem para ilustrar mas não limitam o presente invento.

Exemplo 1

a. Etil 3-metoxi-2,4,5-trifluorobenzoilacetato

Dianião de monoetilmalonato: A uma solução de ácido monoetilmalónico (9,8 g; 73 mmol) em tetrahidrofurano anidro (350 mL) a -78°C juntamos n-butillitio (50 mL, 80 mmol, 1,6 M, 1,1 equiv). A temperatura da reacção foi a seguir elevada para -5°C e juntamos gota a gota mais n-butillitio (50 mL, 80 mmol, 1,6 M, 1,1 equiv). A mistura reagente foi deixada a agitar durante mais uma hora a -5°C e foi arrefecida a 78°C.

Adição de cloreto ácido: O cloreto de 3-metoxi-2,4,5-trifluorobenzoilo (6,38 g; 24 mmol), preparado a partir de ácido 3-metoxi-2,4,5-trifluorobenzóico (5,0 g; 24 mmol) e excesso de



cloreto de tionilo a refluxo durante 2 horas seguido por remoção do excesso de cloreto de tionilo em vácuo, foi adicionado gota a gota na forma de uma solução em tetrahidrofurano anidro (50 mL) ao dianião de monoetilmalonato a -78°C . a mistura reagente foi deixada a aquecer à temperatura ambiente durante 2 horas e foi a seguir arrefecida deitando-a em ácido hidrocloreico 1N. A camada aquosa foi extraída com éter dietílico (3 x 150 mL) e o conjunto das camadas orgânicas foi lavado com bicarbonato de sódio aquoso saturado e água, seco sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado e concentrado em vácuo para obtermos 5,15 g, 76% de rendimento de um sólido branco após recristalização a partir de hexanos, p.f. $42-44^{\circ}\text{C}$.

Anal.: Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4$: C, 52,20; H, 3,90.

Observada: C, 52,18; H, 3,85.

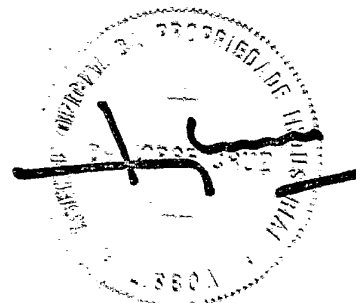
MS (baixa resolução) $\text{M}^+ = 276$.

b. Etil 2-(3-metoxi-2,4,5-trifluorobenzóil)-3-etoxi-acrilato

Uma mistura de etil-3-metoxi-2,4,5-trifluorobenzóil-acetato (500 mg, 1,8 mmol), ortoformato de etilo (0,45 mL, 2,72 mmol) e anidrido acético (460 mg, 4,5 mmol, 2,5 eq) foi digerida a 110°C durante 12 horas e os reagentes em excesso foram removidos por destilação sob um vácuo elevado (0,1 mm de Hg) para obtermos 590 mg de um óleo amarelo alaranjado. Este material foi usado directamente na etapa seguinte sem purificação ou caracterização adicional.

c. Etil 2-(3-metoxi-2,4,5-trifluorobenzóil)-3-ciclopropilaminoacrilato

A uma solução de etil-3-metoxi-2,4,5-trifluorobenzóil)-



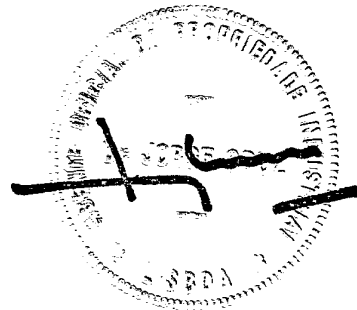
-3-etoxiacrilato (590 mg, 1,8 mmol) em cloreto de metileno (15 mL) a 0°C, juntamos uma solução de ciclopropilamina (114 mg, 1,98 mmol, 1,2 equiv) em cloreto de metileno (5 mL). A mistura reagente foi aquecida à temperatura ambiente e deixada a agitar durante 2 horas. O solvente foi removido em vácuo e o concentrado em bruto foi purificado por cromatografia de expansão sobre sílica gel (cloreto de metileno/acetato de etilo 50:1 v/v) para obtermos 438 mg, rendimento de 62% em duas etapas, de um óleo amarelo viscoso.

d. Etil 8-metoxi-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinecarboxilato

A uma solução de etil 2-(3-metoxi-2,4,5-trifluorobenzoil)-3-ciclopropilaminoacrilato (440 mg, 1,29 mmol) em tetrahydrofurano anidro (15 mL) a 0°C juntamos hidreto de sódio (62 mg, 1,5 mmol, 1,1 equiv, 60% em óleo mineral). A mistura reagente foi deixada a agitar a 50°C durante 12 horas. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e filtrada. A água mãe foi concentrada e formou-se um precipitado branco. O material foi recolhido por filtração por sucção e seco por ar para obtermos 312 mg, rendimento de 75% de um sólido branco puro, p.f. 178-181°C.

e. Ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinecarboxílico

Uma mistura de ácido etil-1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolina carboxílico (500 mg, 1,55 mmol), ácido acético glacial (5 mL), e ácido hidrocloreto (1 mL) foi deixada em refluxo durante 2 horas e foi deitada em água gelada. O precipitado resultante foi recolhido por filtração por sucção e lavado com água destilada e éter etílico para

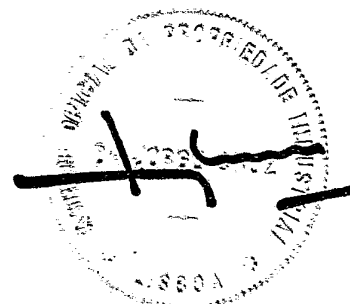


obtermos 420 mg, rendimento de 91% de um sólido branco puro, p.f. 187-189°C.

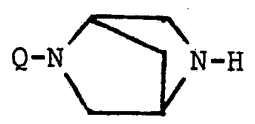
f. Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-[(1S:4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinecarboxílico

Uma mistura de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-me-toxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolina carboxílico (400 mg, 1,4 mmol), dihidrocloreto de (1S:4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano (300 mg, 1,63 mmol, 1,2 equiv) e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (710 mL, 4,75 mmol, 3,4 equiv) em dimetil sulfóxido anidro (25 mL) foi aquecida a 75°C durante 18 horas. A mistura reagente foi arrefecida à temperatura ambiente e deitada em água destilada ajustada a pH = 7,4 com bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada aquosa foi extraída várias vezes com clorofórmio. A camada de clorofórmio foi a seguir extraída com HCl 1N e a fase aquosa acídica foi de novo extraída com clorofórmio. A camada aquosa foi ajustada a pH = 7,4 com bicarbonato de sódio aquoso saturado e foi extraída com clorofórmio. Os extratos de clorofórmio foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados em vácuo para obtermos um óleo escuro o qual foi purificado por cromatografia de expansão (clorofórmio/metanol 10:1 v/v) para obtermos 65 mg, rendimento 12% de um sólido branco, p.f. 190-212°C com decomposição.

Anal.: Calcd. para $C_{20}H_{22}FN_3O_4 \cdot 0,5H_2O$: C, 60,60; H, 5,80; N, 10,60. Observada: C, 60,57; H, 5,70; N, 10,59.

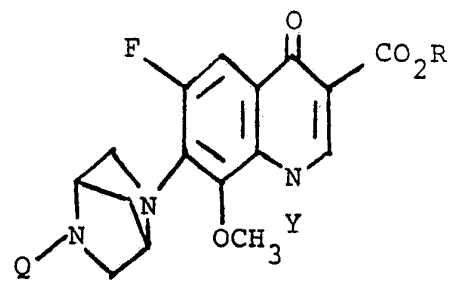


em que R e Y são como anteriormente definidos e Hal é cloro, bromo, fluoro ou iodo, com um composto de fórmula:



III

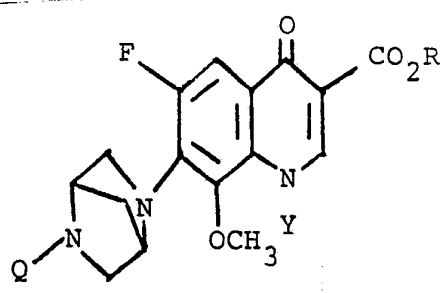
2a. - Processo para a preparação de um composto tendo a fórmula:



I

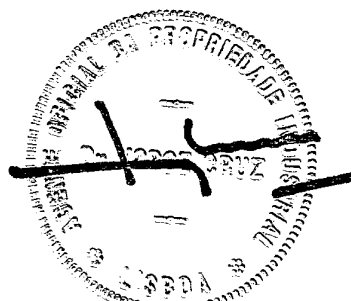
em que Q é metilo e R e Y são como definidos na Reivindicação 1, caracterizado pr compreender a reacção de um composto tendo a fórmula I, em que Q é hidrogénio e R e Y são como definidos na Reivindicação 1, com um agente de metilação.

3a. - Processo para a preparação de um composto tendo a fórmula:



I

em que Q é metilo e R e Y são como definidos na Reivindicação 1, caracterizado por compreender a reacção de um composto tendo a



fórmula I, em que Q é hidrogénio, com, respectivamente, iodeto de etilo ou 2-bromoetanol.

4a. - Processo de acordo com as Reivindicações 1-3, caracterizado por o referido processo produzir um composto de fórmula I em que Y é ciclopropilo.

5a. - Processo de acordo com as Reivindicações 1-3, caracterizado por o referido processo produzir um composto de fórmula I em que R é hidrogénio.

6a. - Processo de acordo com as Reivindicação 3, caracterizado por o referido processo produzir um composto de fórmula I em que Q é etilo.

7a. - Processo de acordo com as Reivindicação 3, caracterizado por o referido processo produzir um composto de fórmula I em que Q é hidroxietilo.

8a. - Processo de acordo com as Reivindicação 2, caracterizado por o referido processo produzir ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(15,45)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

9a. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incluir na referida composição uma quantidade antibacteriamente eficaz de um composto de acordo com a Reivindicação 1 e um suporte farmacêuticamente aceitável.

10a. - Método para o tratamento ou prevenção de uma doença bacteriana num mamífero, caracterizado por compreender a administração ao referido mamífero de uma quantidade antibacteriamente eficaz de um composto de acordo com a Reivindicação 1.



sendo a gama de dosagem de composto activo de cerca de 0,1 a 500 mg/kg de peso corporal por dia, de preferência de 0,2 a 50 mg por quilograma de peso corporal por dia.

Lisboa, 4 de Outubro de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA