



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) PI 0806581-0 A2**



(22) Data de Depósito: 11/01/2008  
(43) Data da Publicação: 06/05/2014  
(RPI 2261)

**(51) Int.Cl.:**  
C07D 401/04  
C07D 413/04  
C07D 417/04  
C07D 215/233  
A61K 31/55  
A61K 31/551  
A61K 31/553  
A61K 31/554  
A61P 31/04

**(54) Título:** PROCESSOS PARA PREPARAR UMA FLUOROQUINOLONA E PARA PREPARAR UM ÁCIDO DE FLUOROQUINOLONA CARBOXÍLICO, ENANTIÔMERO DE UMA FLUOROQUINOLONA, MÉTODO PARA EFETUAR UMA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA EM UM INDIVÍDUO, E, COMPOSIÇÃO.

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 24/01/2007 US 11/626397

**(66) Prioridade Interna:** 860446

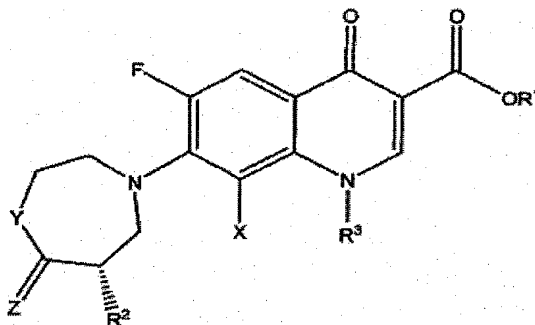
**(73) Titular(es):** Bausch & Lomb Incorporated

**(72) Inventor(es):** Arthur E. Harms

**(74) Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

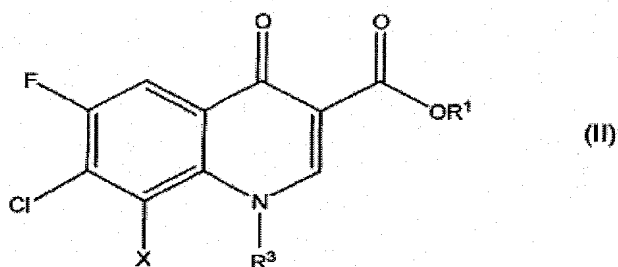
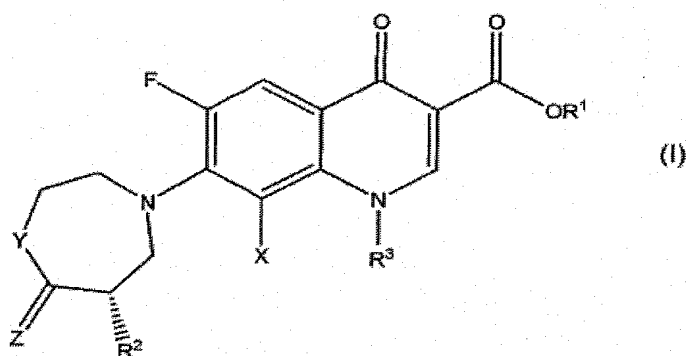
**(86) Pedido Internacional:** PCT US2008050865 de 11/01/2008

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/091752de 31/07/2008



## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar uma fluoroquinolona tendo a Fórmula I ou sais da mesma, caracterizado pelo fato de compreender o contato de um primeiro composto tendo a Fórmula II com um segundo composto tendo a Fórmula III para produzir uma fluoroquinolona tendo a Fórmula I, em que a fluoroquinolona, o primeiro composto, e o segundo composto são representados por



- em que R<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de arila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de arila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, grupos de heteroarila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de heteroarila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos; R<sup>2</sup> é selecionado do grupo consistindo de

hidrogênio, grupo de amino não substituído, e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila inferior;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de alcóxi inferior não substituídos, grupos de alcóxi inferior substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de arilóxi  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arilóxi  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarilóxi  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarilóxi  $C_5-C_{24}$  substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos; X é selecionado do grupo consistindo de átomos de halogênio; Y é selecionado do grupo consistindo de  $CH_2$ , O, S, SO,  $SO_2$  e  $NR^4$ , em que  $R^4$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos e grupos de cicloalquila; e Z é selecionado do grupo consistindo de oxigênio e dois átomos de hidrogênio.

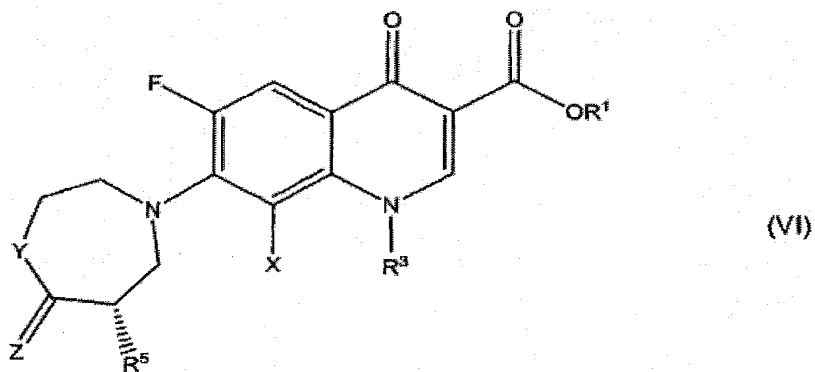
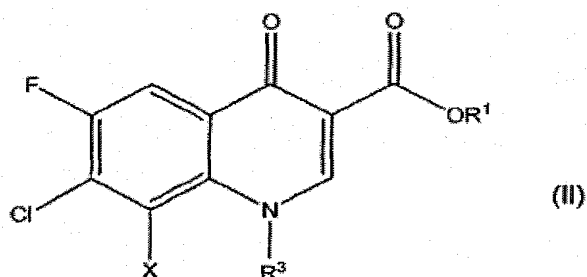
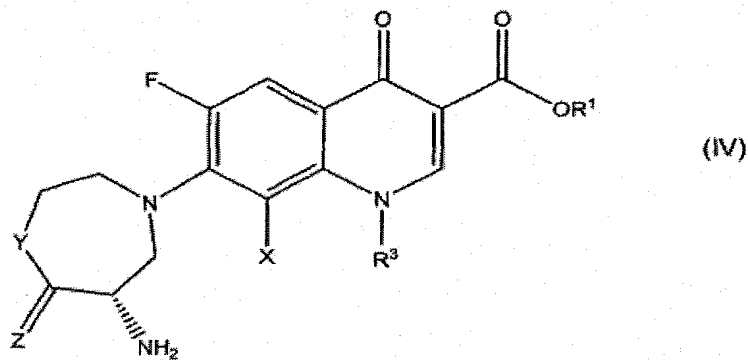
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$ , grupos de cicloalquila  $C_3-C_{10}$ , grupos de arila substituídos e não substituídos  $C_6-C_{14}$ , grupos de heteroarila substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ , e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo de grupo de amino não substituído e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila  $C_1-C_5$ ;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$ , grupos de cicloalquila  $C_3-C_{10}$ , grupos de alcóxi substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$ , grupos de arila substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ , grupos de heteroarila substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ , e grupos de arilóxi substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ ; e X é selecionado do grupo consistindo de Cl, F, e Br.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$  e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo de grupo de amino não substituído e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila  $C_1-C_5$ ;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de grupos de cicloalquila  $C_3-C_{10}$ ; X é selecionado do grupo consistindo de Cl e F; Y compreende  $CH_2$ ; e Z compreende dois átomos de hidrogênio.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a etapa de colocar em contato é realizada em uma temperatura em uma faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de  $100^\circ C$ .

5. Processo para preparar uma fluoroquinolona tendo a Fórmula IV ou sais da mesma, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) o contato de um primeiro composto tendo a Fórmula II com um terceiro composto tendo a Fórmula V para produzir um quarto composto tendo a Fórmula VI, em que a fluoroquinolona tendo a Fórmula IV, o primeiro composto, o terceiro composto, e o quarto composto são representados por



em que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de

hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de alcóxi inferior não substituídos, grupos de alcóxi inferior substituídos, grupos de arila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de arila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, grupos de heteroarila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de heteroarila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, grupos de arilóxi C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de arilóxi C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, grupos de heteroarilóxi C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de heteroarilóxi C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos; X é selecionado do grupo consistindo de átomos de halogêneo; Y é selecionado do grupo consistindo de CH<sub>2</sub>, O, S, SO, SO<sub>2</sub> e NR<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos e grupos de cicloalquila; e Z é selecionado do grupo consistindo de oxigênio e dois átomos de hidrogênio; e R<sup>5</sup> compreende um grupo de amino protegido tendo uma fórmula de -NR<sup>6</sup>, em que R<sup>6</sup> compreende um grupo de proteção que é capaz de deixar o grupo de amino protegido -NR<sup>6</sup>; e

(b) colocar em contato o quarto composto com uma quantidade suficiente de um catalisador e em uma condição suficiente para efetuar uma clivagem do grupo de proteção R<sup>6</sup> do grupo de -NR<sup>6</sup>, para produzir uma fluoroquinolona tendo a Fórmula IV.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, grupos de cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, grupos de arila substituídos e não substituídos C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, grupos de heteroarila substituídos e não substituídos C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos; R<sup>3</sup> é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, grupos de cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, grupos de alcóxi substituídos e não substituídos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, grupos de arila substituídos e não substituídos C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>, grupos de heteroarila substituídos e

não substituídos C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>, e grupos de arilóxi substituídos e não substituídos C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>; R<sup>6</sup> é selecionado do grupo consistindo de nitrofenilalquilideno, t-Boc e fmoc; e X é selecionado do grupo consistindo de Cl, F, e Br.

5 7. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado  
pelo fato de que R<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos  
de alquila substituídos e não substituídos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> e grupos que podem ser  
hidrolisados em corpos vivos; R<sup>3</sup> é selecionado do grupo consistindo de  
grupos de cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; R<sup>6</sup> compreende um grupo de  
nitrofenilalquilideno; X é selecionado do grupo consistindo de Cl e F; Y  
10 compreende CH<sub>2</sub>; e Z compreende dois átomos de hidrogênio.

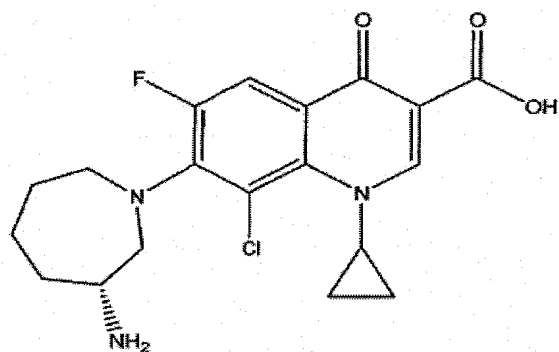
8. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado  
pelo fato de que o catalisador é selecionado do grupo consistindo de ácidos e  
bases.

15 9. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado  
pelo fato de que a etapa de colocar em contato é realizada em uma  
temperatura em uma faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de  
100°C.

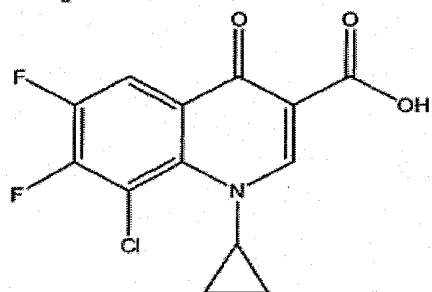
10. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado  
pelo fato de que o catalisador é ácido clorídrico.

20 11. Processo para preparar um ácido de fluoroquinolona  
carboxílico tendo a Fórmula Ia ou sais do mesmo, caracterizado pelo fato de  
que compreende:

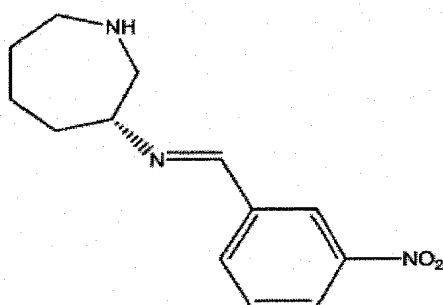
(a) o contato de um composto tendo a Fórmula IIa com um  
composto tendo a Fórmula VIIa em uma temperatura na faixa de cerca da  
25 temperatura ambiente a cerca de 100°C durante um tempo de cerca de 10  
minutos a cerca de 7 dias, para produzir um composto tendo a Fórmula VIa,  
em que a fluoroquinolona tendo a Fórmula Ia e os compostos tendo as  
Fórmulas IIa, VIa e VIIa são representados por:



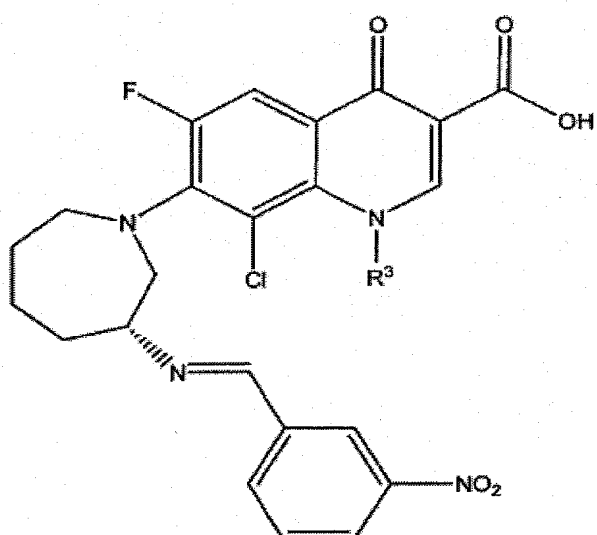
(Ia)



(IIa)



(VIIa)



(VIa)

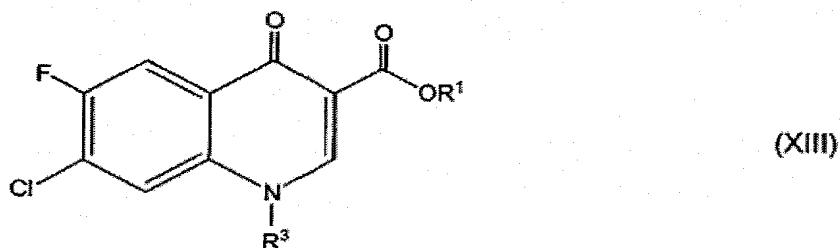
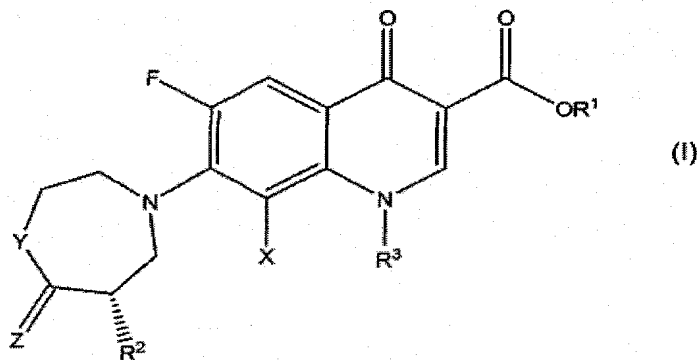
(b) colocar em contato o composto tendo a Fórmula VIa com uma quantidade de HCl igual a cerca de 0,1 a cerca de 5 moles por mol do composto tendo a Fórmula VIIa em uma temperatura na faixa de cerca da

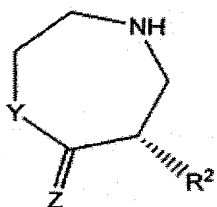


temperatura ambiente a cerca de 100°C, em uma presença de metanol, para produzir o ácido de fluoroquinolona carboxílico tendo a Fórmula Ia; e

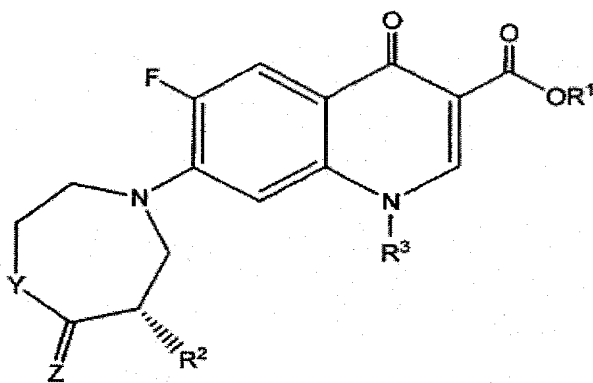
(c) recuperar o ácido de fluoroquinolona carboxílico tendo a Fórmula Ia.

- 5 12. Processo para preparar uma fluoroquinolona tendo a Fórmula I, caracterizado pelo fato de que compreende: (a) o contato de um composto tendo a Fórmula XIII com um composto tendo a Fórmula III para produzir um composto tendo a Fórmula XIV; e (b) a halogenação do composto tendo a Fórmula XIV com um agente de halogenação para produzir
- 10 a fluoroquinolonas tendo a Fórmula I;





(III)



(XIV)

em que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupo de amino não substituído, e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila inferior;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de alcóxi inferior não substituídos, grupos de alcóxi inferior substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de arilóxi  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arilóxi  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarilóxi  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarilóxi  $C_5-C_{24}$  substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos; X é selecionado do grupo consistindo de átomos de halogênio; Y é selecionado do grupo consistindo de  $CH_2$ , O, S, SO,  $SO_2$  e  $NR^4$ , em que  $R^4$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila

inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos e grupos de cicloalquila; e Z é selecionado do grupo consistindo de oxigênio e dois átomos de hidrogênio.

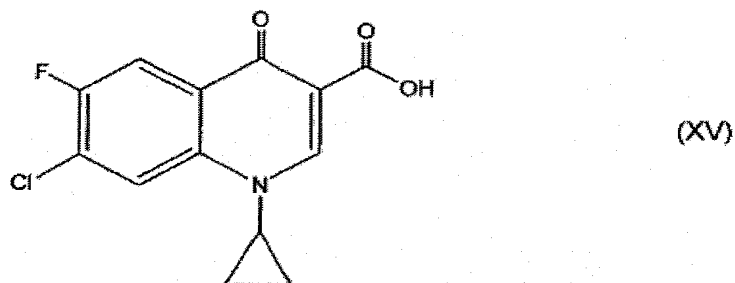
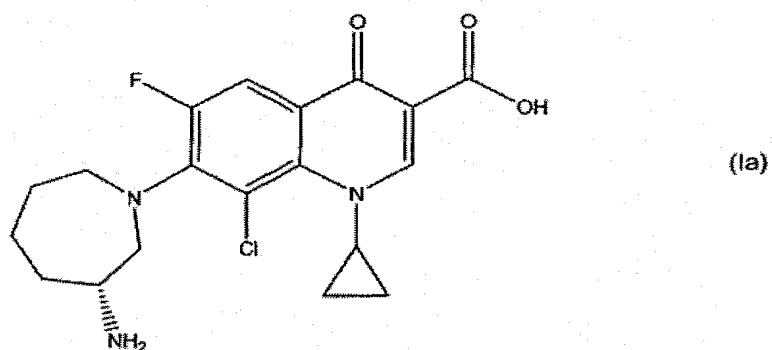
13. Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$ , grupos de cicloalquila  $C_3-C_{10}$ , grupos de arila substituídos e não substituídos  $C_6-C_{14}$ , grupos de heteroarila substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ , e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo de grupo de amino não substituído e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila  $C_1-C_5$ ;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$ , grupos de cicloalquila  $C_3-C_{10}$ , grupos de alcóxi substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$ , grupos de arila substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ , grupos de heteroarila substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ , e grupos de arilóxi substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ ; e X é selecionado do grupo consistindo de Cl, F, e Br.

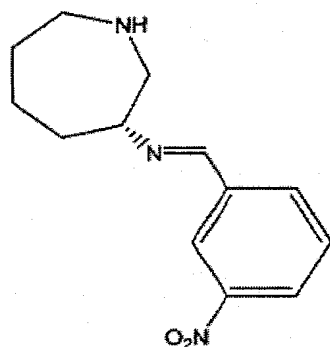
14. Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$  e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo de grupo de amino não substituído e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila  $C_1-C_5$ ;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de grupos de cicloalquila  $C_3-C_{10}$ ; X é selecionado do grupo consistindo de Cl e F; Y compreende  $CH_2$ ; e Z compreende dois átomos de hidrogênio.

15. Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o agente de halogenação é um agente de cloração, e X é Cl.

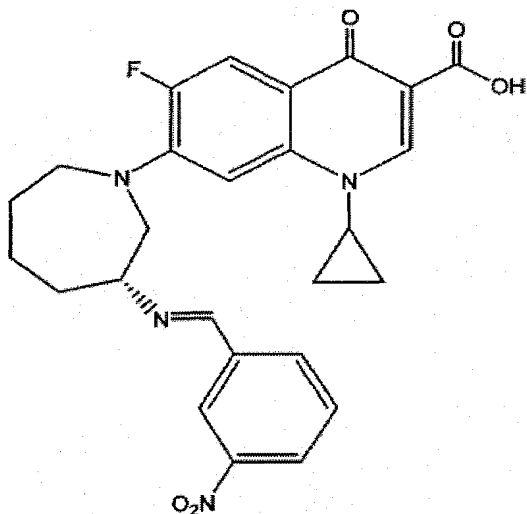
16. Processo para preparar um ácido de fluoroquinolona carboxílico tendo a Fórmula Ia, caracterizado pelo fato de compreender: (a) o contato de um composto tendo a Fórmula XV com um composto tendo a

Fórmula VIIa em uma temperatura na faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de 100°C durante um tempo de cerca de 10 minutos a cerca de 7 dias, para produzir um composto tendo a Fórmula XVI; (b) a cloração do composto tendo a Fórmula XVI com um agente de cloração para produzir as  
5 fluoroquinolonas tendo a Fórmula XVII; (c) colocar em contato o composto tendo a Fórmula XVII com uma quantidade de HCl igual a cerca de 0,1 a cerca de 5 moles por mol do composto tendo a Fórmula VIIa em uma temperatura na faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de 100°C, em uma presença de metanol, para produzir o ácido de fluoroquinolona  
10 carboxílico tendo a Fórmula Ia; e (d) recuperar o ácido de fluoroquinolona carboxílico tendo a Fórmula Ia; em que

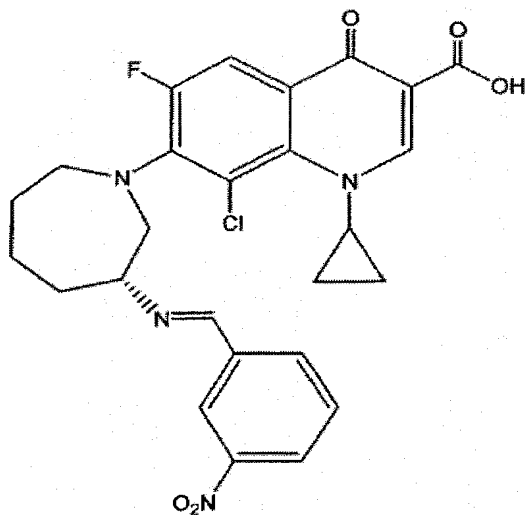




(VIIa)



(XVI)



(XVII)

17. Enantiômero de uma fluoroquinolona, caracterizado pelo fato de ter a Fórmula I preparado pelo processo como definido na reivindicação 1.

18. Enantiômero de uma fluoroquinolona, caracterizado pelo fato de ter a Fórmula Ia preparada pelo processo como definido na

reivindicação 12.

19. Enantiômero de uma fluoroquinolona, caracterizado pelo fato de ter a Fórmula Ia preparado pelo processo como definido na reivindicação 16.

5 20. Método para efetuar uma atividade antimicrobiana em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração em dito indivíduo de uma composição que compreende um enantiômero de uma fluoroquinolona como definido na reivindicação 17.

10 21. Método para efetuar uma atividade antimicrobiana em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração em dito indivíduo de uma composição que compreende um enantiômero de uma fluoroquinolona como definido na reivindicação 18.

15 22. Método para efetuar uma atividade antimicrobiana em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração em dito indivíduo de uma composição que compreende um enantiômero de uma fluoroquinolona como definido na reivindicação 20.

20 23. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que dita administração é realizada para efetuar um tratamento, redução, melhora ou prevenção de uma infecção de um olho, ouvido, nariz, garganta ou sistema respiratório.

24. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que dita administração é realizada para efetuar um tratamento, redução, melhora ou prevenção de uma infecção de um olho, ouvido, nariz, garganta ou sistema respiratório.

25 25. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que dita administração é realizada para efetuar um tratamento, redução, melhora ou prevenção de uma infecção de um olho, ouvido, nariz, garganta ou sistema respiratório.

26. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado

pelo fato de que dita administração é realizada para efetuar um tratamento, redução, melhora ou prevenção de uma infecção de um olho, ouvido, nariz, garganta ou sistema respiratório.

5 27. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um enantiômero de uma fluoroquinolona tendo a Fórmula I preparada pelo processo como definido na reivindicação 1.

28. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um enantiômero de uma fluoroquinolona tendo a Fórmula IV preparada pelo processo como definido na reivindicação 12.

10 29. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um enantiômero de uma fluoroquinolona tendo a Fórmula Ia preparada pelo processo como definido na reivindicação 15.

15 30. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um enantiômero de uma fluoroquinolona tendo a Fórmula Ia preparada pelo processo como definido na reivindicação 16.

“PROCESSOS PARA PREPARAR UMA FLUOROQUINOLONA E PARA  
PREPARAR UM ÁCIDO DE FLUOROQUINOLONA CARBOXÍLICO,  
ENANTIÔMERO DE UMA FLUOROQUINOLONA, MÉTODO PARA  
EFETUAR UMA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA EM UM INDIVÍDUO,  
5 E, COMPOSIÇÃO”

### FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito aos ácidos de quinolona  
carboxílicos, seus derivados e métodos para a sua fabricação e uso. Em  
particular, a presente invenção refere-se aos ácidos de fluoroquinolona  
10 carboxílicos, seus derivados, métodos de sua fabricação e uso.

Os patógenos bacterianos continuam a representar uma ameaça  
grave à saúde pública como indicado por um ressurgimento mundial de  
doenças bacterianas. Um aspecto deste ressurgimento parece ser o resultado  
do uso terapêutico e profilático generalizado e grandemente efetivo anterior  
15 de antibióticos, que, infelizmente, ao longo do tempo foi também selecionado  
para cepas resistentes de vários patógenos bacterianos. De especial  
preocupação para a saúde pública tem sido o aparecimento e proliferação de  
cepas bacterianas que são resistentes a múltiplos antibióticos no atual arsenal  
de agentes antimicrobianos. Tais cepas bacterianas resistentes a múltiplos  
20 antibióticos (“MAR”) incluem espécies de bactérias Gram-positivas, tais  
como cepas resistentes aos antibióticos de *Staphylococcus aureus*,  
*Enterococcus faecalis*, e *Enterococcus faecium*, que, juntamente com as cepas  
Gram-negativas resistentes a antibiótico de *Escherichia coli*, constituem o  
agente etiológico mais freqüente de doenças hospitalares (adquiridas no  
25 hospital), tais como septicemia, endocardite, e infecções de feridas e trato  
urinário. *S. aureus* é atualmente a causa mais freqüente de bacteremia  
hospitalar e infecção da pele ou ferida. *Streptococcus pneumoniae* causas  
diversas doenças graves e ameaçadoras da vida, incluindo meios contagiosos  
de meningite, bacteremia e otite. A mortalidade anual de infecção por *S.*



pneumoniae isoladamente é estimada entre 3 a 5 milhões de pessoas a nível mundial. Mais recentemente, cálculos clínicos de infecções da pele e do tecido altamente agressivas por cepas “comedoras de carne” de bactérias streptococcus do Grupo A, tais como Streptococcus pyogenes, têm reforçado a preocupação e a necessidade de novos ou melhores agentes antibacterianos.

As quinolonas constituem um grupo de antibióticos que eram disponíveis desde o início dos anos 60 e têm se revelado valiosos agentes antibacterianos. Os derivados de ácido de quinolona carboxílico tendo várias estruturas químicas foram sintetizados, desenvolvidos e comercializados. Ácido nalidíxico (ácido 1,4-diidro-1-etil-7-metil-1,8-naftiridin-4-ona-3-carboxílico), o progenitor da série, foi utilizado principalmente como um antisséptico do trato urinário. Posterior desenvolvimento forneceu agentes com atividade mais ampla, potência aumentada contra os patógenos selecionados e propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas melhoradas.

A partir de um ponto de vista de utilidade médica, as quinolonas são classificadas como compostos de primeira, segunda e terceira geração. Os compostos de primeira geração como ácido piromídico (ácido 8-etil-5,8-diidro-5-oxo-2-(1-pirrolidinil)pirido(2,3-d)pirimidina-6-carboxílico) e ácido pipemídico (ácido 8-etil-5,8-diidro-5-oxo-2-(1-piperazinil)pirido(2,3-d)pirimidina-6-carboxílico), forneceram cobertura para a Enterobacteriaceae Gram-negativas. Os compostos da segunda geração são divididos naqueles com atividade Gram-negativa intensificada, mas predominante, contra patógenos como Escherichia coli e Pseudomonas aeruginosa, e naqueles com atividade equilibrada de amplo espectro (norfloxacin, pefloxacin, enoxacin, fleroxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, rufloxacin, nadifloxacin). Norfloxacin, ofloxacin e ciprofloxacin, portanto, têm sido utilizadas principalmente para o tratamento de doenças incluindo infecções do trato urinário, infecções gastrintestinais, doenças sexualmente transmissíveis e outras mais. Os antibióticos de terceira geração (levofloxacin, pazufloxacin,

esparfloxacin, clinafloxacin, sitafloxacin, trovafloxacin, tosufloxacin, temafloxacin, grepafloxacin, balofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin) são aqueles com atividade intensificada contra cocos Gram-positivos (notavelmente clinafloxacin, sitafloxacin, trovafloxacin para *Streptococcus pneumoniae*), e, essencialmente para todas as quinolonas de terceira geração, a atividade também contra *Haemophilus influenzae* e *Legionella pneumophila* Gram-negativos, e contra patógenos anaeróbios e atípicos. Levofloxacin, moxifloxacin e gatifloxacin têm, portanto, encontrado uso para infecções adquiridas na comunidade tais como aquelas das infecções do trato respiratório superior e inferior (“RTI”) como pneumonia, sinusite e faringite, e para infecções da pele e dos tecidos macios (“SSI”) causadas por cepas Gram-positivas de estafilococos, pneumococos, estreptococos e enterococos.

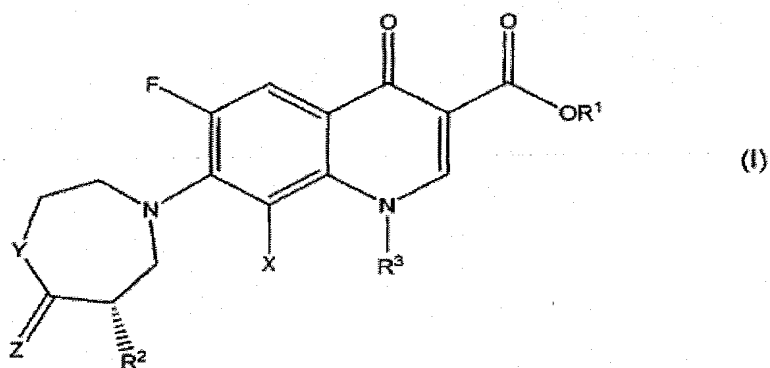
As melhoras observadas na maior parte dos antibióticos de terceira geração em uso corrente são geralmente atribuídas à sua singularidade na inibição do DNA girase e topoisomerase IV dos alvos bacterianos. Três categorias de inibição por quinolona foram sugeridas. As quinolonas do Tipo I (norfloxacin, enoxacin, fleroxacin, ciprofloxacin, lomefloxacin, trovafloxacin, grepafloxacin, ofloxacin e levofloxacin) indicam uma preferência pela inibição da topoisomerase IV. As quinolonas do Tipo II (nadifloxacin e esparfloxacin) indicam uma preferência pela inibição do DNA girase. As quinolonas do Tipo III em que algumas das quinolonas de terceira geração fazem parte (por exemplo, gatifloxacin, pazufloxacin, moxifloxacin e clinafloxacin) apresentam, no entanto, uma propriedade de segmentação dupla, e igualmente influenciam a inibição do DNA girase e inibição da topoisomerase IV. (M. Takei, et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 45, 3544-49 (2000)). O DNA girase é o alvo principal nas bactérias, e assim se explica a atividade mais fraca em bactérias Gram-positivas das quinolonas de segunda geração de segmentação da topoisomerase IV como norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin e

levofloxacin. A atividade incomum da nadifloxacin descrita na literatura, especialmente contra *S. aureus* Gram-positivo, agora pode ser explicada pela sua capacidade de direcionar o ADN girase (N. Oizumi, et al., J. Infect. Chemother., vol. 7, 191-194 (2001)). Que algumas quinolonas de terceira geração são principalmente capazes de direcionar a topoisomerase IV em estafilococos Gram-positivos, e o DNA girase em *S. pneumoniae* Gram-positivos, explica as vantagens proporcionadas pelas quinolonas de terceira geração de segmentação dupla como moxifloxacin e gatifloxacin. No entanto, devido à ameaça contínua de novas cepas de bactérias resistentes aos antibióticos que podem emergir no futuro, esforço contínuo tem sido dedicado a desenvolver novos antibióticos de amplo espectro.

Uma família de fluoroquinolonas foi recentemente desenvolvida, e alguns compostos desta família mostram boa atividade antimicrobiana contra uma ampla faixa de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Ver as Patentes U.S. 5.385.900; 5.447.926, 6.685.958 e 6.699.492; todas das quais são aqui incorporadas por referência na íntegra. Por causa da promessa de seu valor terapêutico, é muito desejável, em um aspecto, desenvolver processos melhorados para a preparação desta família das fluoroquinolonas, de modo a levar em conta uma disponibilidade mais ampla destes compostos.

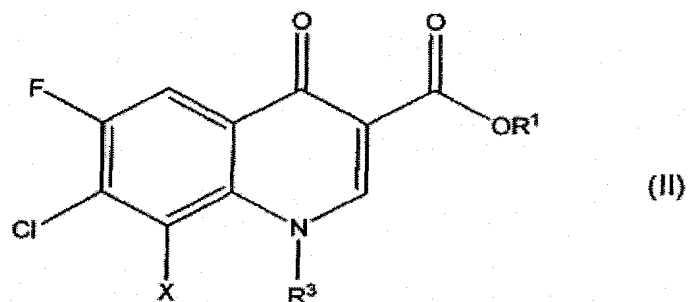
## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em geral a presente invenção fornece um processo melhorado para a preparação de fluoroquinolinas que possuem a Fórmula I ou sais dos mesmos.



em que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupo de amino não substituído, e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila inferior;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de alcóxi inferior não substituídos, grupos de alcóxi inferior substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de arilóxi  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arilóxi  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarilóxi  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarilóxi  $C_5-C_{24}$  substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos; X é selecionado do grupo consistindo de átomos de halogêneo; Y é selecionado do grupo consistindo de  $CH_2$ , O, S, SO,  $SO_2$  e  $NR^4$ , em que  $R^4$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos e grupos de cicloalquila; e Z é selecionado do grupo consistindo de oxigênio e dois átomos de hidrogênio.

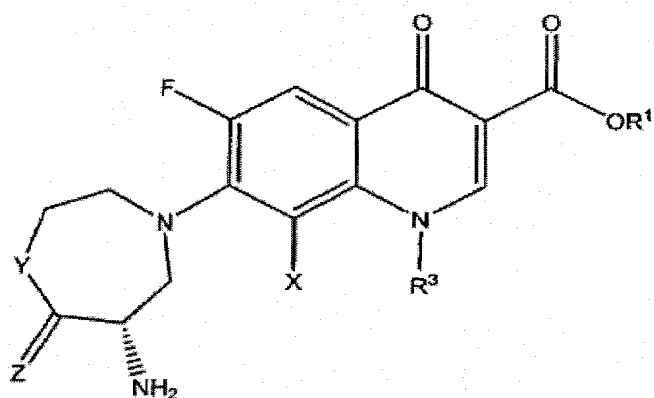
Em um aspecto, um processo para a preparação de fluoroquinolonas tendo a Fórmula I compreende o contato de um primeiro composto tendo a Fórmula II com um segundo composto tendo Fórmula III para produzir uma fluoroquinolona tendo a Fórmula I, em que o primeiro composto e o segundo composto são representados por



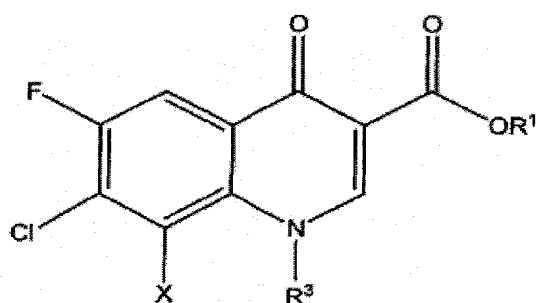
em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y e Z possuem os significados como divulgados acima.

Em um outro aspecto, um processo para a preparação de fluoroquinolonas tendo a Fórmula IV compreende: (a) o contato de um primeiro composto tendo a Fórmula II com um terceiro composto tendo a

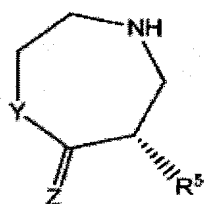
5      Fórmula V para produzir um quarto composto tendo a Fórmula VI, em que as fluoroquinolonas tendo a Fórmula IV, o primeiro composto, o terceiro composto, e o quarto composto são representados por



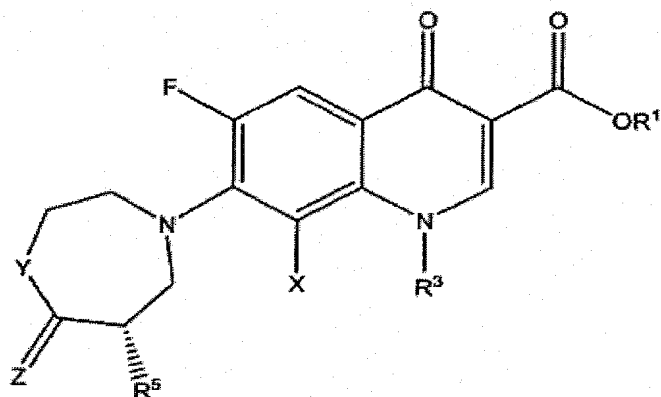
(IV)



(II)



(V)



(VI)

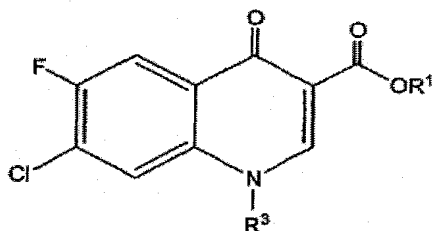
em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ ,  $Y$  e  $Z$  possuem os significados como divulgados acima e  $R^5$  compreende um grupo de amino protegido tendo um fórmula de  $-NR^6$ , em que  $R^6$  compreende um grupo de proteção que é capaz de deixar o grupo de amino protegido  $-NR^6$ ; e (b) colocar em contato o quarto

5 composto com um catalisador para efetuar uma clivagem do grupo de proteção do grupo  $-NR^6$ , para produzir uma fluoroquinolona tendo a Fórmula

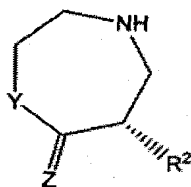
## IV.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um processo para a preparação de fluoroquinolonas tendo a Fórmula I. O processo compreende: (a) o contato de um composto tendo a Fórmula XIII com um composto tendo a Fórmula III para produzir um composto tendo a Fórmula XIV; e (b) a halogenação do composto tendo a Fórmula XIV com um agente de halogenação para produzir as fluoroquinolonas tendo a Fórmula I; em que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados nos corpos vivos;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupo de amino não substituído, e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila inferior;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de alcóxi inferior não substituídos, grupos de alcóxi inferior substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de arilóxi  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arilóxi  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarilóxi  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarilóxi  $C_5-C_{24}$  substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados nos corpos vivos; X é selecionado do grupo consistindo de átomos de halogênio; Y é selecionado do grupo consistindo de  $CH_2$ , O, S, SO,  $SO_2$  e  $NR^4$ , em que  $R^4$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos e grupos de cicloalquila; e Z é selecionado do grupo consistindo de oxigênio e dois átomos de hidrogênio. Os compostos tendo as Fórmulas XIII, III e XIV são mostrados

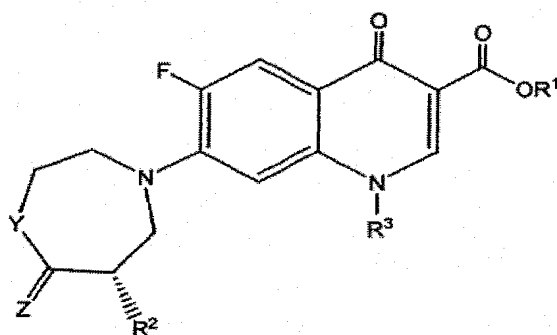
abaixo.



(XIII)



(III)



(XIV)

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece ácidos de quinolona carboxílicos preparados por qualquer processo aqui divulgado e seus derivados (tais como seus sais ou ésteres), e métodos para o uso de tais ácidos de quinolona carboxílicos e derivados.

Outros aspectos e vantagens da presente invenção se tornarão evidentes a partir da seguinte descrição detalhada e reivindicações.

### DESCRIÇÃO DETALHADA

Como aqui usado, o termo “alquila inferior” ou “grupo de alquila inferior” significa um grupo monovalente de hidrocarboneto alifático saturado de cadeia linear ou ramificada C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>, que pode ser não substituído ou substituído. O grupo pode ser parcial ou completamente substituído com átomos de halogênio (F, Cl, Br, ou I). Exemplos não limitativos de grupos de alquila inferior incluem metila, etila, n-propila, 1-metiletil(isopropil), n-butila,



n-pentila, 1,1-dimetiletila (t-butila), e outros mais. Pode ser abreviado como “Alk”.

Como aqui usado, o termo “alcóxi inferior” ou “grupo de alcóxi inferior” significa um grupo monovalente de alcóxi alifático saturado de cadeia linear ou ramificada C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>, que pode ser não substituído ou substituído. O grupo pode ser parcial ou completamente substituído com átomos de halogênio (F, Cl, Br, ou I). Exemplos não limitativos de grupos de alcóxi inferior incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, 1-metiletóxi (isopropóxi), n-butóxi, n-pentóxi, t-butóxi, e outros mais.

O termo “cicloalquila” ou “grupo de cicloalquila” significa um radical monovalente monocíclico ou policíclico de 3 a 15 membros saturado alifático estável consistindo unicamente de carbono e átomos de hidrogênio que podem compreender um ou mais anéis fundidos ou ligados com ponte, preferivelmente um anel monocíclico de 3 a 7 membros. Outras formas de realização exemplares de grupos de cicloalquila incluem anéis bicíclicos de 7 a 10 membros. A não ser que de outra maneira especificada, o anel de cicloalquila pode ser ligado em qualquer átomo de carbono que resulta em uma estrutura estável e, se substituído, pode ser substituído em qualquer átomo de carbono adequado que resulta em uma estrutura estável. Os grupos de cicloalquila exemplares incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclonoila, ciclodecila, norbornila, adamantila, tetraidronaftila (tetralina), 1-decalinila, biciclo[2.2.2]octanila, 1-metilciclopropila, 2-metilciclopentila, 2-metilciclooctila, e outros mais.

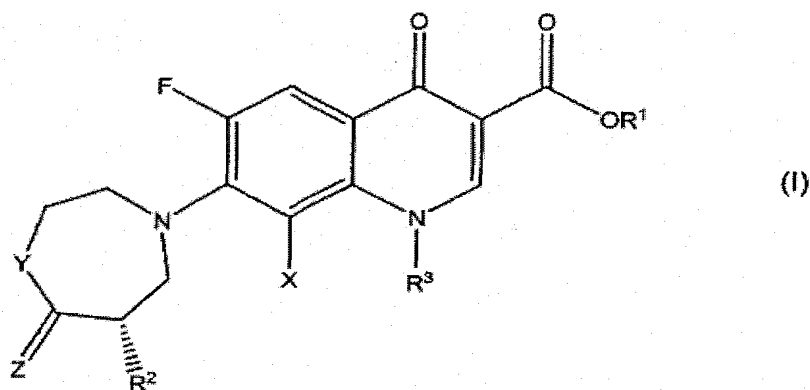
Como aqui usado, o termo “arila” ou “grupo de arila” significa um radical monovalente ou divalente carbocíclico aromático. Em algumas formas de realização, o grupo de arila possui vários átomos de carbono de 5 a 24 e possui um anel único (por exemplo, fenila ou fenileno), múltiplos anéis condensados (por exemplo, naftila ou antranila), ou múltiplos anéis ligados com ponte (por exemplo, bifenila). A não ser que de outra maneira

especificada, o anel de arila pode ser ligado em qualquer átomo de carbono adequado que resulta em uma estrutura estável e, se substituído, pode ser substituído em qualquer átomo de carbono adequado que resulta em uma estrutura estável. Exemplos não limitativos de grupos de arila incluem fenila, naftila, antrila, fenantrila, indanila, indenila, bifenila, e outros mais. Pode ser abreviado como “Ar”.

O termo “heteroarila” ou “grupo de heteroarila” significa um radical monovalente ou divalente monocíclico ou policíclico aromático estável, que pode compreender um ou mais anéis fundidos ou ligados com ponte. Em algumas formas de realização, o grupo de heteroarila possui de 5 a 24 membros, preferivelmente um radical monocíclico de 5 a 7 membros ou bicíclico de 7 a 10 membros. O grupo de heteroarila pode ter de um a quatro heteroátomos no(s) anel(is) independentemente selecionados de nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que qualquer heteroátomo de enxofre pode opcionalmente ser oxidado e qualquer heteroátomo de nitrogênio pode opcionalmente ser oxidado ou ser quaternizado. A não ser que de outra maneira especificada, o anel de heteroarila pode ser ligado em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono adequado que resulta em uma estrutura estável e, se substituído, pode ser substituído em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono adequado que resulta em uma estrutura estável. Exemplos não limitativos de heteroarilas incluem furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tetrazolila, tiadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila, indolizinila, azaindolizinila, indolila, azaindolila, diazaindolila, diidroindolila, diidroazaindolila, isoindolila, azaisoindolila, benzofuranila, furanopiridinila, fliranopirimidinila, furanopirazinila, furanopiridazinila, diidrobenzofuranila, diidrofuranopiridinila, diidrofuranopirimidinila, benzotienila, tienopiridinila, tienopirimidinila, tienopirazinila, tienopiridazinila, diidrobenzotienila, diidrotienopiridinila,

diidrotienopirimidinila, indazolila, azaindazolila, diazaindazolila,  
 benzimidazolila, imidazopiridinila, benzotiazolila, tiazolopiridinila,  
 tiazolopirimidinila, benzoxazolila, benzoxazinila, benzoxazinonila,  
 oxazolopiridinila, oxazolopirimidinila, benzisoxazolila, purinila, cromanila,  
 5 azacromanila, quinolizinila, quinolinila, diidroquinolinila,  
 tetraidroquinolinila, isoquinolinila, diidroisoquinolinila,  
 tetraidroisoquinolinila, cinolinila, azacinolinila, ftalazinila, azaftalazinila,  
 quinazolinila, azaquinazolinila, quinoxalinila, azaquinoxalinila, naftiridinila,  
 diidronaftiridinila, tetraidronaftiridinila, pteridinila, carbazolila, acridinila,  
 10 fenazinila, fenotiazinila e fenoxazinila, e outros mais.

Em geral, a presente invenção fornece um processo melhorado para a preparação de fluoroquinolonas que possuem a Fórmula I ou sais dos mesmos.



15 em que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados nos corpos vivos;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo de  
 20 hidrogênio, grupo de amino não substituído, e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila inferior;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos

de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de alcóxi inferior não substituídos, grupos de alcóxi inferior substituídos, grupos de arila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de arila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, grupos de heteroarila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de heteroarila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, grupos de arilóxi C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de arilóxi C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, grupos de heteroarilóxi C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de heteroarilóxi C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados nos corpos vivos; X é selecionado do grupo consistindo de átomos de halogênio; Y é selecionado do grupo consistindo de CH<sub>2</sub>, O, S, SO, SO<sub>2</sub> e NR<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos e grupos de cicloalquila; e Z é selecionado do grupo consistindo de oxigênio e dois átomos de hidrogênio.

Em um aspecto, R<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (ou alternativamente, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), grupos de cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (ou alternativamente, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), grupos de arila substituídos e não substituídos C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> (ou alternativamente, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, ou C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, ou C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), grupos de heteroarila substituídos e não substituídos C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> (ou alternativamente, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, ou C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, ou C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos. Em uma forma de realização, R<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo de grupos de alquila substituídos e não substituídos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (ou alternativamente, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

Em outro aspecto, R<sup>2</sup> é selecionado do grupo consistindo de grupo de amino não substituído e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (ou alternativamente, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

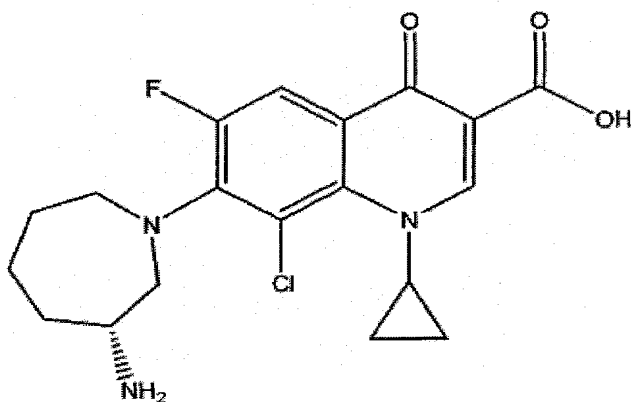
Em mais um outro aspecto, R<sup>3</sup> é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> (ou alternativamente, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), grupos de cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (ou alternativamente, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>), grupos de alcóxi substituídos e não substituídos C<sub>1</sub>-

C<sub>5</sub> (ou alternativamente, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), grupos de arila substituídos e não substituídos C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> (ou alternativamente, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, ou C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, ou C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), grupos de heteroarila substituídos e não substituídos C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> (ou alternativamente, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, ou C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, ou C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), e grupos de arilóxi substituídos e não substituídos C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> (ou alternativamente, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, ou C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, ou C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>). Em uma forma de realização, R<sup>3</sup> é selecionado do grupo consistindo de grupos de cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> (ou alternativamente, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>).

Em mais outro aspecto, X é selecionado do grupo consistindo de Cl, F, e Br. Em uma forma de realização, X é Cl. Em uma outra forma de realização, X é F.

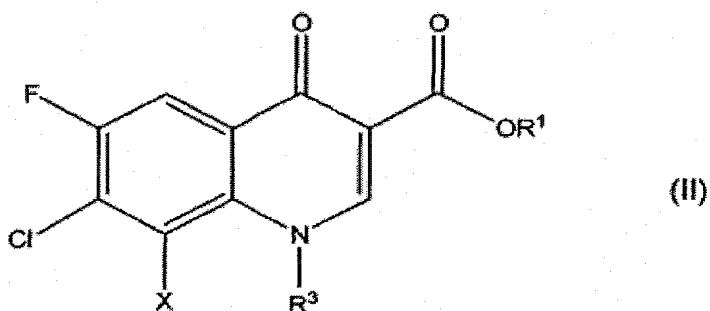
Em um outro aspecto, Y é hidrogênio. Em mais um outro aspecto, Z compreende dois átomos de hidrogênio.

Em uma forma de realização, o ácido de fluoroquinolona carboxílico possui uma Fórmula Ia.



(Ia)

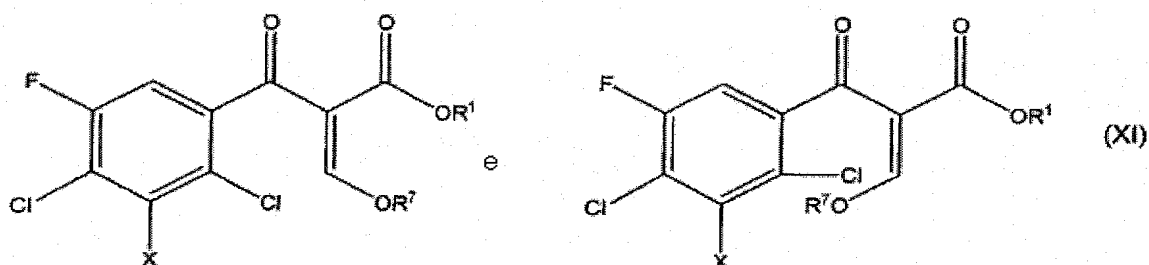
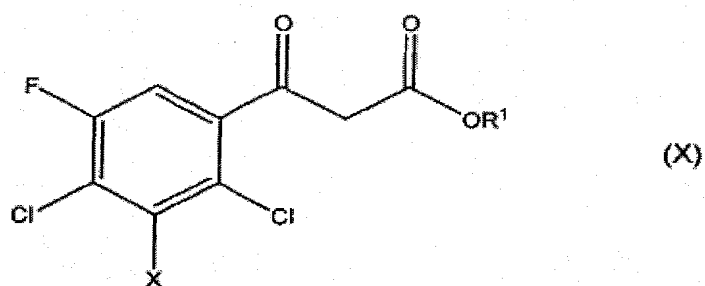
Em um aspecto, a presente invenção fornece um processo melhorado para a preparação de fluoroquinolonas tendo a Fórmula I. O processo compreende o contato de um primeiro composto tendo a Fórmula II com um segundo composto tendo a Fórmula III para produzir uma fluoroquinolona tendo a Fórmula I, em que o primeiro composto e o segundo composto são representados por



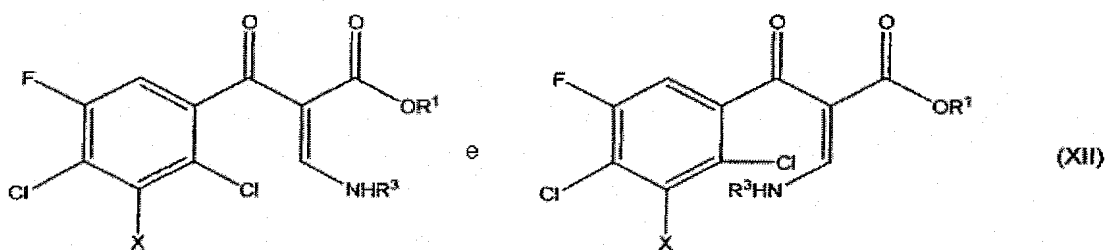
em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, Y e Z possuem os significados como divulgados acima.

Em um outro aspecto, o primeiro composto tendo a Fórmula II, o qual é usado em um processo da presente invenção como divulgado acima, pode ser preparado de acordo com o procedimento divulgado no Pedido de Patente Européia publicado EP 0230946 A2, que é incorporado em sua totalidade por referência. Por exemplo, o primeiro composto tendo a Fórmula II é preparado por um processo que compreende: (a) reagir um composto tendo a Fórmula X com uma quantidade equimolar ou em excesso de éster de ácido ortofórmico em anidrido acético (1 a 20 vezes o volume per volume total dos outros reagentes) em uma temperatura na faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de 200°C (preferivelmente, de cerca de 100°C a cerca de 150°C) durante um tempo de cerca de 30 minutos a 24 horas para produzir um composto tendo a Fórmula XI; (b) tratar o composto tendo a Fórmula XI com uma quantidade equimolar ou em excesso de uma amina tendo uma fórmula de  $NH_2R^3$  em um solvente compreendendo um álcool (preferivelmente, etanol ou propanol), para converter o composto tendo a Fórmula XI em um composto tendo a Fórmula XII; (c) tratar o composto

tendo a Fórmula XII com um sal de fluoreto (tal como aquele selecionado do grupo consistindo de fluoreto de sódio, fluoreto de potássio e fluoreto de lítio) em um solvente selecionado do grupo consistindo de dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, e sulfolano em uma temperatura na  
 5 faixa de cerca de 0°C a cerca de 200°C (preferivelmente, de cerca de 50°C a cerca de 150°C) durante um tempo na faixa range de cerca de 30 minutos a cerca de 24 horas, para produzir o composto tendo a Fórmula II. Os compostos tendo as Fórmulas X, XI e XII são apresentados abaixo.



em que  $R^7$  é grupos de alquila inferior não substituídos, grupos  
 10 de alquila inferior substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não substituídos (ou  
 alternativamente,  $C_5-C_{14}$ , ou  $C_5-C_{10}$ , ou  $C_6-C_{10}$ ), grupos de cicloalquila,  
 grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos (ou alternativamente,  $C_5-C_{14}$ , ou  $C_5-C_{10}$ , ou  
 $C_6-C_{10}$ ), grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos (ou alternativamente,  
 $C_5-C_{14}$ , ou  $C_5-C_{10}$ , ou  $C_6-C_{10}$ ), e grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos (ou  
 15 alternativamente,  $C_5-C_{14}$ , ou  $C_5-C_{10}$ , ou  $C_6-C_{10}$ ); e



Em um outro aspecto, o segundo composto tendo a Fórmula III pode ser preparado pela ciclização de vários aminoácidos. Por exemplo, tais compostos tendo a Fórmula III podem ser preparados de acordo com os métodos divulgados em D. W. Adamson, J. Chem. Soc, p. 39 (1943); R. Pellegata et al., Synthesis, p.614 (1978); e M. Saburi et al, Bull. Chem. Soc Japan, Vol. 60, pp 141-48 (1987). Estas referências são aqui incorporadas por referência. Alternativamente, várias azepinas tendo a Fórmula geral III podem ser preparadas de acordo com os métodos divulgados em H. Chong et al., J. Chem. Soc, Perkin Trans., Vol. 1, 2080-86 (2002); J. Barluenga, Pure Appl. Chem., Vol. 74, No. 8, 1317-25 (2002); e T. Naito et al. (disponível na <http://www.ch.ic.ac.uk/ectoc/echet96/papers/054/mdex.htm>. Electronic Conference on Heterocyclic Chemistry, 24 de Junho a 22 de Julho, 1996, visitado em 22 de Dezembro, 2006), usando os materiais de partida apropriados. As referências em H. Chong et al., e em J. Barluenga são aqui incorporadas por referência.

Em uma forma de realização da presente invenção, uma fluoroquinolona tendo a Fórmula I é preparada como se segue. Um mol do composto tendo a Fórmula II é reagido com cerca de 1 a 5 moles do composto tendo a Fórmula III em um solvente tal como acetonitrila, dimetilsulfóxido, ou coisa parecida, em uma temperatura na faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de 100°C durante um tempo na faixa de cerca de 10 minutos a cerca de 7 dias. Após a reação, o precipitado é coletado por filtração e levado, por exemplo, em temperatura ambiente, com uma quantidade suficiente de um solvente adequado, tal como metanol, clorofórmio, éter, ou

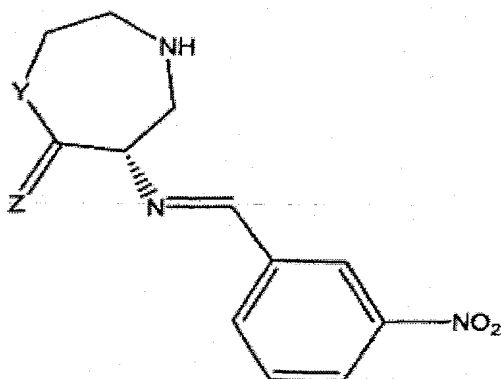


coisa parecida, para obter um produto bruto. O produto bruto é purificado, por exemplo, por cromatografia de coluna em sílica gel ou por recristalização para obter a fluoroquinolona tendo a Fórmula I.

Em uma outra forma de realização da presente invenção, uma fluoroquinolona tendo a Fórmula IV é preparada como se segue. Um mol do composto tendo a Fórmula II é reagido com cerca de 1 a 5 moles do composto tendo a Fórmula V em um solvente tal como acetonitrila, dimetilsulfóxido, ou coisa parecida, em uma temperatura na faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de 100°C durante um tempo na faixa de cerca de 10 minutos a cerca de 7 dias para produzir um composto tendo a Fórmula IV. Uma quantidade de um ácido ou base (dependendo se a clivagem do grupo de proteção for catalisável por ácido ou base), tal como de cerca de 0,1 a cerca de 5 moles por mol do composto tendo a Fórmula V, é adicionada à mistura de reação para levar em conta a divisão do grupo de proteção  $R^6$  do grupo de amino  $-NR^5$  protegido.

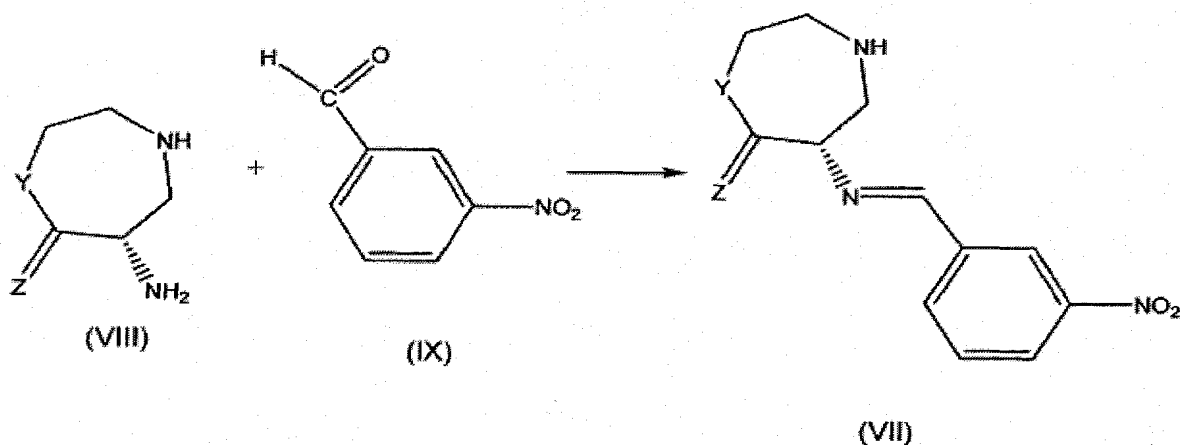
Em uma forma de realização, após esta reação, uma base é adicionada à mistura de reação para converter os ácidos HF e HX livres em seus sais (o pH resultante é ao redor de 7), que são lavados, por exemplo, em temperatura ambiente, da mistura para produzir um produto bruto. O produto bruto é purificado, por exemplo, por cromatografia de coluna em sílica gel ou por recristalização para obter a fluoroquinolona tendo a Fórmula IV.

Em uma forma de realização, o composto tendo a Fórmula geral V possui a Fórmula VII particular.



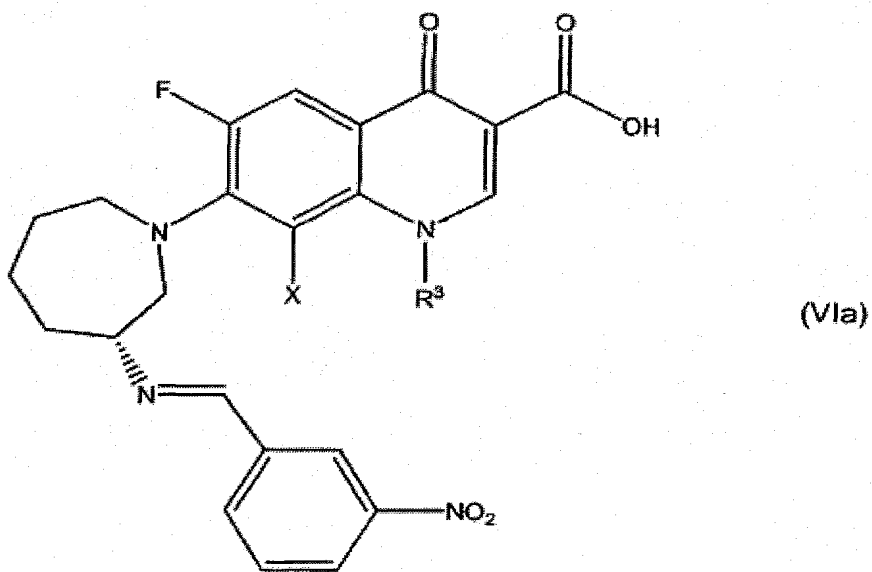
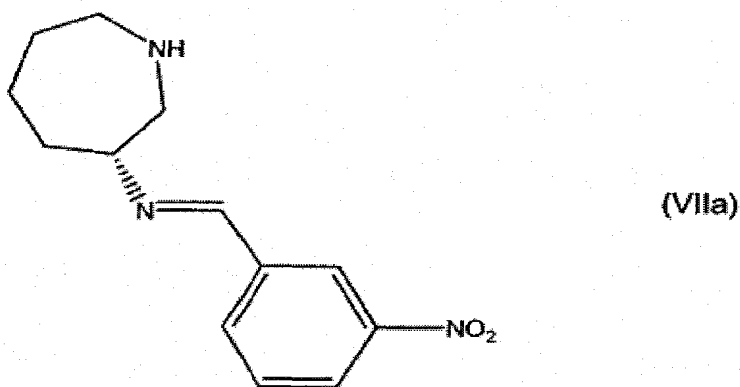
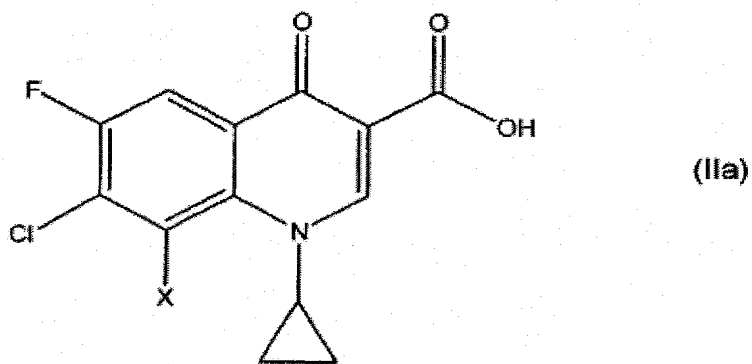
(VII)

Este composto pode ser preparado pela seguinte reação.



O grupo de proteção de nitrofenilalquilideno é divulgado no esquema cima somente para propósitos ilustrativos. Outros grupos de proteção podem ser usados em vez do grupo de nitrofenilalquilideno, como pode ser reconhecido pela pessoa tendo habilidade na técnica de síntese orgânica. Por exemplo, um outro grupo de proteção comumente usado para o componente de amina é o t-butoxicarbonila ("t-Boc"), que pode ser por fim clivado por um catalisador de ácido anídrico, tal como HCl para produzir o grupo de amino. Mais um outro exemplo de um grupo de proteção para o componente de amina é o fluorenilmetoxycarbonila ("Fmoc"), que pode ser clivado por um catalisador de base anídrica, tal como amônia, piperidina ou morfolino.

Em ainda um outro aspecto, um processo para preparar um ácido de fluoroquinolona carboxílico tendo a Fórmula Ia compreende: (a) o contato de um composto tendo a Fórmula IIa com um composto tendo a Fórmula VIIa em uma temperatura na faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de 100°C durante um tempo de cerca de 10 minutos a cerca de 7 dias, para produzir um composto tendo a Fórmula VIa



- (b) colocar em contato o composto tendo a Fórmula VIa com uma quantidade de HCl igual a cerca de 0,1 a cerca de 5 moles por mol do composto tendo a Fórmula VIIa em uma temperatura na faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de 100°C, em uma presença de metanol, para
- 5 produzir o ácido de fluoroquinolona carboxílico tendo a Fórmula Ia; e (c)

recuperar o ácido de fluoroquinolona carboxílico tendo a Fórmula Ia.

Em mais outro aspecto, o produto bruto pode compreender uma mistura de enantiômeros do composto tendo a Fórmula I ou enantiômeros do composto tendo a Fórmula IV, conforme o caso pode ser.

5 Um dos enantiômeros é freqüentemente mais solúvel em água do que o outro. Portanto, um outro aspecto da presente invenção compreende a separação de um dos enantiômeros de um produto bruto mediante lavagem ou dissolução do produto bruto com água, e recuperação de um tal enantiômero da fase aquosa.

10 No entanto, em um outro aspecto da presente invenção, um processo de preparação de um enantiômero de uma fluoroquinolona tendo a Fórmula I compreende: (a) o contato de um primeiro composto tendo a Fórmula II com um segundo composto tendo a Fórmula III para produzir uma mistura enantiomérica bruta que compreende enantiômeros da  
15 fluoroquinolona tendo a Fórmula I; (b) recuperação da mistura enantiomérica bruta; (c) colocar em contato a mistura enantiomérica bruta desta maneira recuperada com água para produzir uma solução aquosa; e (d) recuperar o enantiômero da fluoroquinolona tendo a Fórmula I da solução aquosa. Em uma forma de realização, a etapa de colocar em contato a mistura  
20 enantiomérica bruta com água é realizada em uma temperatura em uma faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de 80°C, ou de cerca da temperatura ambiente a cerca de 50°C. Em uma outra forma de realização, a etapa de colocar em contato a mistura enantiomérica bruta com água é realizada ao redor da temperatura ambiente.

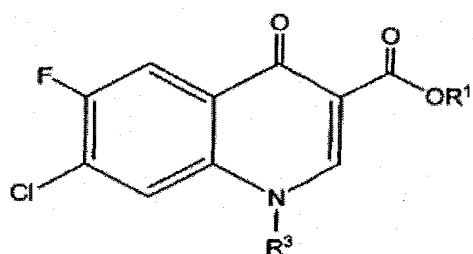
25 Em mais outra aspecto, um processo de preparação de um enantiômero de uma fluoroquinolona tendo a Fórmula IV compreende: (a) o contato de um primeiro composto tendo a Fórmula II com um terceiro composto tendo a Fórmula V para produzir um quarto composto tendo a Fórmula VI; (b) colocar em contato o quarto composto com um catalisador

capaz de auxiliar uma clivagem de um grupo de proteção do grupo de  $R^5$ , para produzir uma mistura enantiomérica bruta de fluoroquinolonas tendo a Fórmula IV; (c) recuperar a mistura enantiomérica bruta; (c) colocar em contato a mistura enantiomérica bruta desta maneira recuperada com água para produzir uma solução aquosa; e (d) recuperar o enantiômero da fluoroquinolona tendo a Fórmula IV da solução aquosa; em que X possui o significado divulgado acima. Em uma forma de realização, a etapa de colocar em contato a mistura enantiomérica bruta com a água é realizada em uma temperatura em uma faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de 80°C, ou de cerca da temperatura ambiente a cerca de 50°C. Em outra forma de realização, a etapa de colocar em contato a mistura enantiomérica bruta com a água é realizada ao redor da temperatura ambiente.

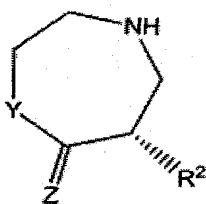
Em um outro aspecto, a presente invenção fornece um processo para a preparação de fluoroquinolonas tendo a Fórmula I. O processo compreende: (a) o contato de um composto tendo a Fórmula XIII com um composto tendo a Fórmula III para produzir um composto tendo a Fórmula XIV; e (b) halogenar o composto tendo a Fórmula XIV com um agente de halogenação para produzir as fluoroquinolonas tendo a Fórmula I; em que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados nos corpos vivos;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupo de amino não substituído, e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila inferior;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de alcóxi inferior não substituídos, grupos de alcóxi inferior substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não

substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de arilóxi  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arilóxi  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarilóxi  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarilóxi  $C_5-C_{24}$  substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados nos corpos vivos; X é selecionado do grupo consistindo de átomos de halogêneo; Y é selecionado do grupo consistindo de  $CH_2$ , O, S, SO,  $SO_2$  e  $NR^4$ , em que  $R^4$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos e grupos de cicloalquila; e

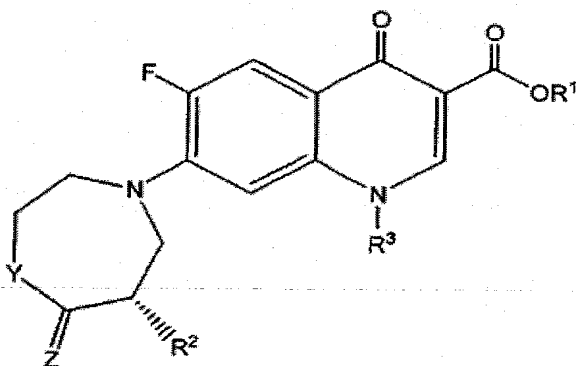
10 Z é selecionado do grupo consistindo de oxigênio e dois átomos de hidrogênio. Os compostos tendo as Fórmulas XIII, III e XIV são mostrados abaixo.



(XIII)



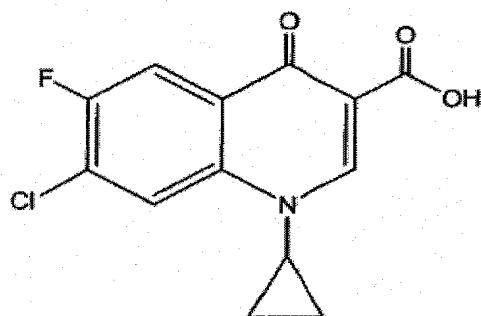
(III)



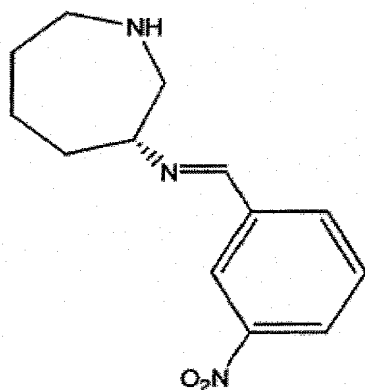
(XIV)

Em uma forma de realização, um processo para preparar um ácido de fluoroquinolona carboxílico tendo a Fórmula Ia compreende: (a) o

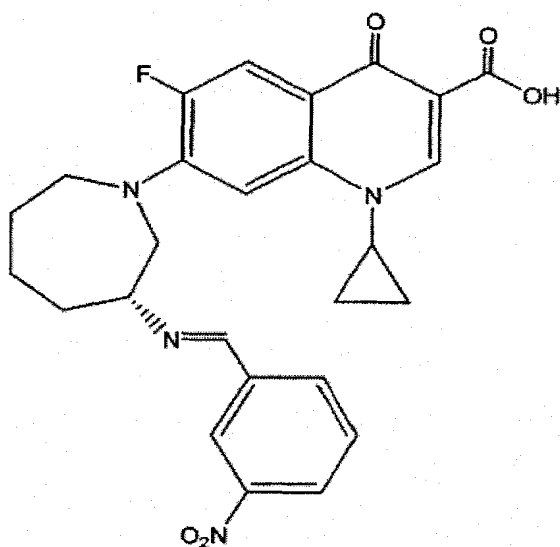
contato de um composto tendo a Fórmula XV com um composto tendo a Fórmula VIIa em uma temperatura na faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de 100°C durante um tempo de cerca de 10 minutos a cerca de 7 dias, para produzir um composto tendo a Fórmula XVI; (b) a cloração do composto tendo a Fórmula XVI com um agente de cloração para produzir as fluoroquinolonas tendo a Fórmula XVII; (c) colocar em contato o composto tendo a Fórmula XVII com uma quantidade de HCl igual a cerca de 0,1 a cerca de 5 moles por mol do composto tendo a Fórmula VIIa em uma temperatura na faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de 100°C, em uma presença de metanol, para produzir o ácido de fluoroquinolona carboxílico tendo a Fórmula Ia; e (d) recuperar o ácido de fluoroquinolona carboxílico tendo a Fórmula Ia. Os compostos tendo as Fórmulas XV, VIIa, XVI e XVII são apresentados abaixo.



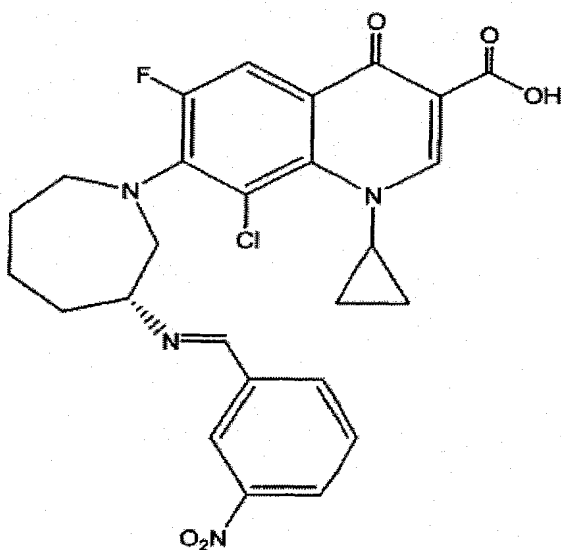
(XV)



(VIIa)



(XVI)



(XVII)

Em uma forma de realização, o agente de cloração é selecionado do grupo consistindo de cloreto de sulfurila, cloro, imida de ácido N-clorossuccínico, e outros mais, em um solvente adequado, tal como clorofórmio, diclorometano, ácido acético, metanol, etanol, e outros mais. A etapa de cloração pode ser realizada em uma temperatura na faixa de cerca de 0 a cerca de 100°C (quando a etapa de cloração for realizada em um meio líquido, pode ser preferível empregar uma temperatura mais baixa do que o ponto de ebulição do solvente) durante cerca de 10 minutos a cerca de 48 horas.



fluoroquinolona tendo a Fórmula I, Ia ou IV preparada por qualquer processo apropriado aqui apresentado.

Em algumas formas de realização, um processo da presente invenção possui as vantagens sobre o processo divulgado nas Patentes U.S. 5.385.900 e 5.447.926 em que um tal processo é mais simples e não requer a última etapa das Patentes U.S. 5.385.900 e 5.447.926 para a ligação de um átomo de halogênio na posição 8 nos compostos tendo as Fórmulas I, Ia, e IV. Esta etapa requer o uso de uma quantidade em excesso de um agente de halogenação tal como cloreto de sulfurila, cloro, bromo, iodo, flúor, imida de ácido N-clorossuccínico, imida de ácido N-bromossuccínico, ou coisa parecida. O uso de tais agentes de halogenação, especialmente na fase gasosa, requer a instalação de medidas de precaução no processo de fabricação, que deve aumentar a complexidade e custo da manufatura.

Alternativamente, em algumas formas de realização, um processo da presente invenção possui as vantagens sobre o processo divulgado nas Patentes U.S. 5.385.900 e 5.447.926 porque um processo da presente invenção efetua uma reação no material tendo a Fórmula XIII, que está mais facilmente disponível e mais economicamente favorável do que um outro material, identificado como Composto 2 nestas patentes.

Os compostos desta família de fluoroquinolonas podem ser usados eficazmente contra a sobrevivência de patógenos microbianos. Por exemplo, os compostos tendo a Fórmula I, Ia, ou IV são agentes antimicrobianos potentes e são observados de serem eficazes contra a sobrevivência de bactérias Gram-positivas, tais como *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis*, *Sarcina lutea*, *Streptococcus faecalis* e *Micrococcus lysodeikticus*; bactérias Gram-negativas, tais como *Escherichia coli*, *Samonella typhi*, *Shigella flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Kleisiela pneumonias*, *Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri* e *Serratia marcesscens*; e uma cepa resistente a metricilina de

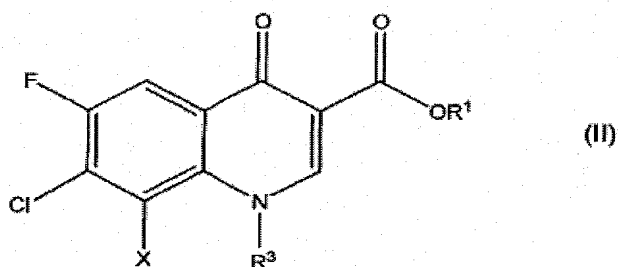
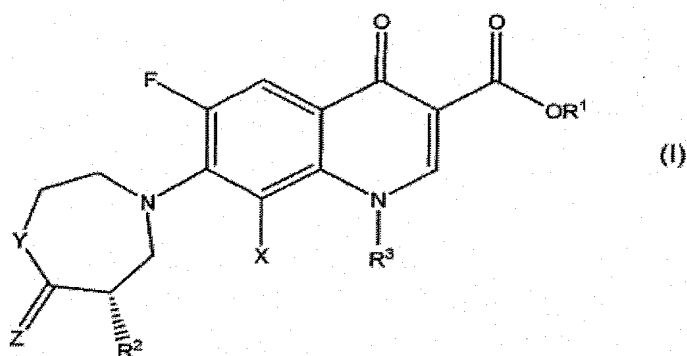
*Streptococcus aureus*. Ver, por exemplo, as Patentes U.S. 5.385.900 e 5.447.926; que são aqui incorporadas por referência em sua totalidade.

Um composto de fluoroquinolona preparado por qualquer método aqui divulgado pode ser formulado em uma composição antimicrobiana para a administração tópica, oral, sistêmica, ocular ou intraocular. Uma tal composição compreende um composto de fluoroquinolona e um excipiente apropriado para a administração, como pode ser determinado por uma pessoa tendo habilidade na técnica de formulação farmacêutica para as aplicações divulgadas acima. Por exemplo, vários excipientes conhecidos na técnica podem ser usados para formular uma solução, suspensão, dispersão, unguento, gel, cápsula ou tablete. Um composto de fluoroquinolona preparado por qualquer método aqui divulgado é particularmente adequado para um tratamento, redução, melhora ou prevenção de infecções dos olhos, ouvido, nariz, garganta ou sistema respiratório causado por bactérias, incluindo, mas não sendo limitadas a elas, aquelas bactérias divulgadas acima. Em uma forma de realização, uma tal fluoroquinolona é formulada em uma solução oftálmica, unguento, suspensão, dispersão ou gel.

Embora as formas de realização específicas da presente invenção foram descritas no precedente, será observado por aqueles versados na técnica que muitos equivalentes, modificações, substituições e variações podem ser produzidas sem divergir do espírito e escopo da invenção como definida nas reivindicações anexas.

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparar uma fluoroquinolona tendo a Fórmula I ou sais da mesma, caracterizado pelo fato de compreender o contato de um primeiro composto tendo a Fórmula II com um segundo composto tendo a Fórmula III para produzir uma fluoroquinolona tendo a Fórmula I, em que a fluoroquinolona, o primeiro composto, e o segundo composto são representados por



- em que R<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de arila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de arila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, grupos de heteroarila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de heteroarila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos; R<sup>2</sup> é selecionado do grupo consistindo de

hidrogênio, grupo de amino não substituído, e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila inferior;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de alcóxi inferior não substituídos, grupos de alcóxi inferior substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de arilóxi  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arilóxi  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarilóxi  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarilóxi  $C_5-C_{24}$  substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos; X é selecionado do grupo consistindo de átomos de halogênio; Y é selecionado do grupo consistindo de  $CH_2$ , O, S, SO,  $SO_2$  e  $NR^4$ , em que  $R^4$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos e grupos de cicloalquila; e Z é selecionado do grupo consistindo de oxigênio e dois átomos de hidrogênio.

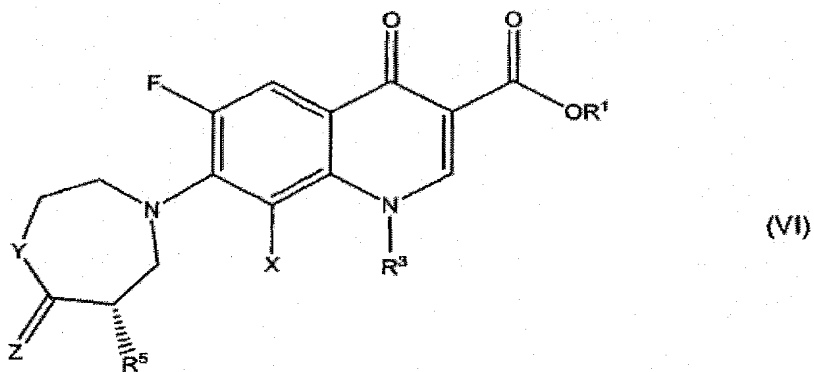
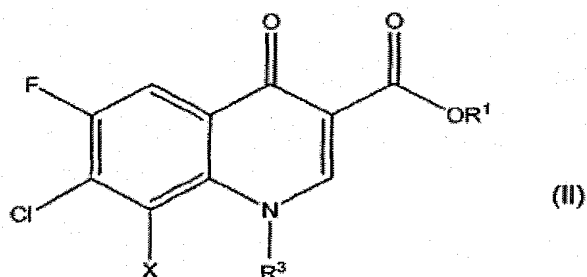
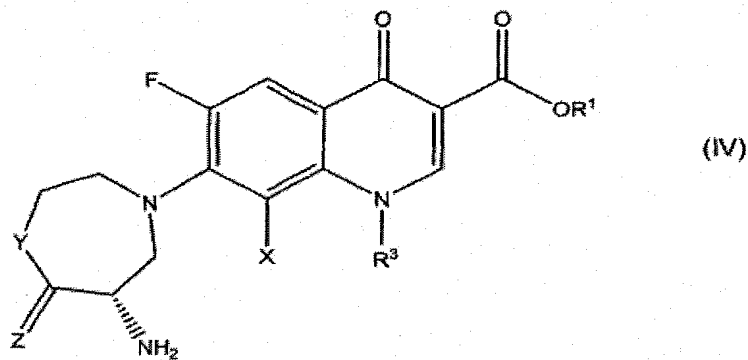
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$ , grupos de cicloalquila  $C_3-C_{10}$ , grupos de arila substituídos e não substituídos  $C_6-C_{14}$ , grupos de heteroarila substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ , e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo de grupo de amino não substituído e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila  $C_1-C_5$ ;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$ , grupos de cicloalquila  $C_3-C_{10}$ , grupos de alcóxi substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$ , grupos de arila substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ , grupos de heteroarila substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ , e grupos de arilóxi substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ ; e X é selecionado do grupo consistindo de Cl, F, e Br.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$  e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo de grupo de amino não substituído e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila  $C_1-C_5$ ;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de grupos de cicloalquila  $C_3-C_{10}$ ; X é selecionado do grupo consistindo de Cl e F; Y compreende  $CH_2$ ; e Z compreende dois átomos de hidrogênio.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a etapa de colocar em contato é realizada em uma temperatura em uma faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de  $100^\circ C$ .

5. Processo para preparar uma fluoroquinolona tendo a Fórmula IV ou sais da mesma, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) o contato de um primeiro composto tendo a Fórmula II com um terceiro composto tendo a Fórmula V para produzir um quarto composto tendo a Fórmula VI, em que a fluoroquinolona tendo a Fórmula IV, o primeiro composto, o terceiro composto, e o quarto composto são representados por



em que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de

hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de alcóxi inferior não substituídos, grupos de alcóxi inferior substituídos, grupos de arila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de arila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, grupos de heteroarila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de heteroarila C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, grupos de arilóxi C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de arilóxi C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, grupos de heteroarilóxi C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> não substituídos, grupos de heteroarilóxi C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos; X é selecionado do grupo consistindo de átomos de halogêneo; Y é selecionado do grupo consistindo de CH<sub>2</sub>, O, S, SO, SO<sub>2</sub> e NR<sup>4</sup>, em que R<sup>4</sup> é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos e grupos de cicloalquila; e Z é selecionado do grupo consistindo de oxigênio e dois átomos de hidrogênio; e R<sup>5</sup> compreende um grupo de amino protegido tendo uma fórmula de -NR<sup>6</sup>, em que R<sup>6</sup> compreende um grupo de proteção que é capaz de deixar o grupo de amino protegido -NR<sup>6</sup>; e

(b) colocar em contato o quarto composto com uma quantidade suficiente de um catalisador e em uma condição suficiente para efetuar uma clivagem do grupo de proteção R<sup>6</sup> do grupo de -NR<sup>6</sup>, para produzir uma fluoroquinolona tendo a Fórmula IV.

6. Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, grupos de cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, grupos de arila substituídos e não substituídos C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, grupos de heteroarila substituídos e não substituídos C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos; R<sup>3</sup> é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, grupos de cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, grupos de alcóxi substituídos e não substituídos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, grupos de arila substituídos e não substituídos C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>, grupos de heteroarila substituídos e

não substituídos C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>, e grupos de arilóxi substituídos e não substituídos C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub>; R<sup>6</sup> é selecionado do grupo consistindo de nitrofenilalquilideno, t-Boc e fmoc; e X é selecionado do grupo consistindo de Cl, F, e Br.

5 7. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado  
pelo fato de que R<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos  
de alquila substituídos e não substituídos C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> e grupos que podem ser  
hidrolisados em corpos vivos; R<sup>3</sup> é selecionado do grupo consistindo de  
grupos de cicloalquila C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; R<sup>6</sup> compreende um grupo de  
nitrofenilalquilideno; X é selecionado do grupo consistindo de Cl e F; Y  
10 compreende CH<sub>2</sub>; e Z compreende dois átomos de hidrogênio.

8. Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado  
pelo fato de que o catalisador é selecionado do grupo consistindo de ácidos e  
bases.

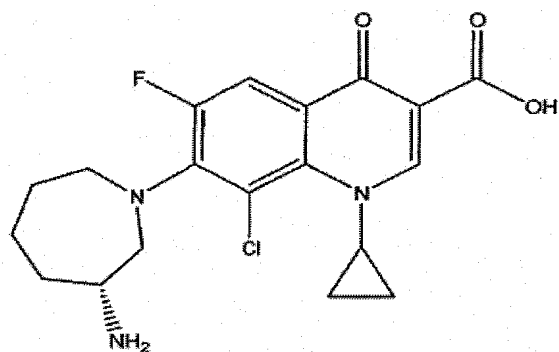
15 9. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado  
pelo fato de que a etapa de colocar em contato é realizada em uma  
temperatura em uma faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de  
100°C.

10. Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado  
pelo fato de que o catalisador é ácido clorídrico.

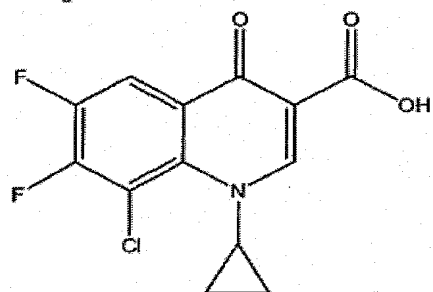
20 11. Processo para preparar um ácido de fluoroquinolona  
carboxílico tendo a Fórmula Ia ou sais do mesmo, caracterizado pelo fato de  
que compreende:

(a) o contato de um composto tendo a Fórmula IIa com um  
composto tendo a Fórmula VIIa em uma temperatura na faixa de cerca da  
25 temperatura ambiente a cerca de 100°C durante um tempo de cerca de 10  
minutos a cerca de 7 dias, para produzir um composto tendo a Fórmula VIa,  
em que a fluoroquinolona tendo a Fórmula Ia e os compostos tendo as  
Fórmulas IIa, VIa e VIIa são representados por:

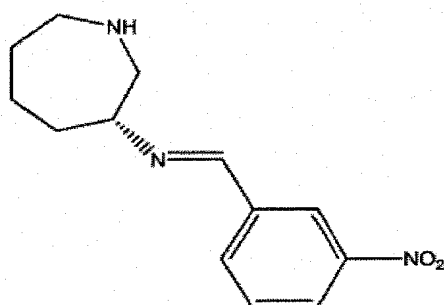




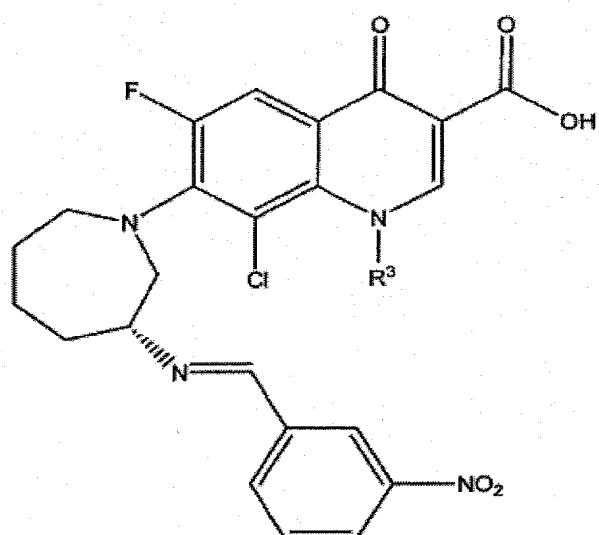
(Ia)



(IIa)



(VIIa)



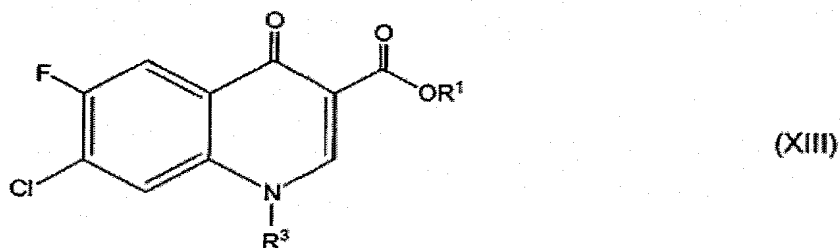
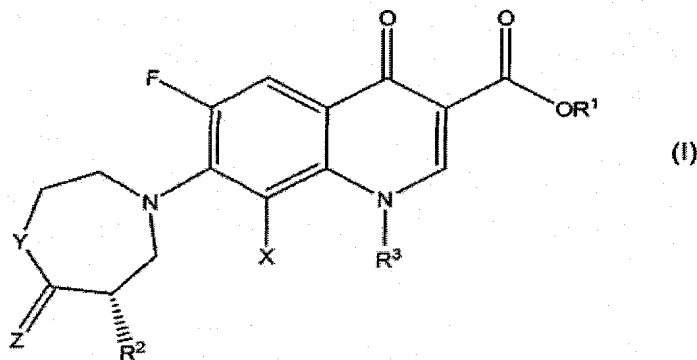
(VIa)

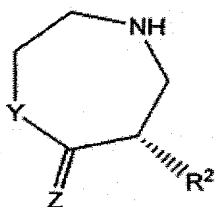
(b) colocar em contato o composto tendo a Fórmula VIa com uma quantidade de HCl igual a cerca de 0,1 a cerca de 5 moles por mol do composto tendo a Fórmula VIIa em uma temperatura na faixa de cerca da

temperatura ambiente a cerca de 100°C, em uma presença de metanol, para produzir o ácido de fluoroquinolona carboxílico tendo a Fórmula Ia; e

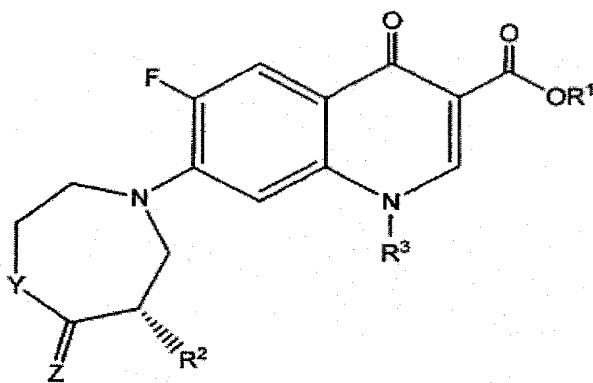
(c) recuperar o ácido de fluoroquinolona carboxílico tendo a Fórmula Ia.

- 5 12. Processo para preparar uma fluoroquinolona tendo a Fórmula I, caracterizado pelo fato de que compreende: (a) o contato de um composto tendo a Fórmula XIII com um composto tendo a Fórmula III para produzir um composto tendo a Fórmula XIV; e (b) a halogenação do composto tendo a Fórmula XIV com um agente de halogenação para produzir
- 10 a fluoroquinolonas tendo a Fórmula I;





(III)



(XIV)

em que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupo de amino não substituído, e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila inferior;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos, grupos de cicloalquila, grupos de alcóxi inferior não substituídos, grupos de alcóxi inferior substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarila  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de arilóxi  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de arilóxi  $C_5-C_{24}$  substituídos, grupos de heteroarilóxi  $C_5-C_{24}$  não substituídos, grupos de heteroarilóxi  $C_5-C_{24}$  substituídos, e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos; X é selecionado do grupo consistindo de átomos de halogênio; Y é selecionado do grupo consistindo de  $CH_2$ , O, S, SO,  $SO_2$  e  $NR^4$ , em que  $R^4$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila

inferior não substituídos, grupos de alquila inferior substituídos e grupos de cicloalquila; e Z é selecionado do grupo consistindo de oxigênio e dois átomos de hidrogênio.

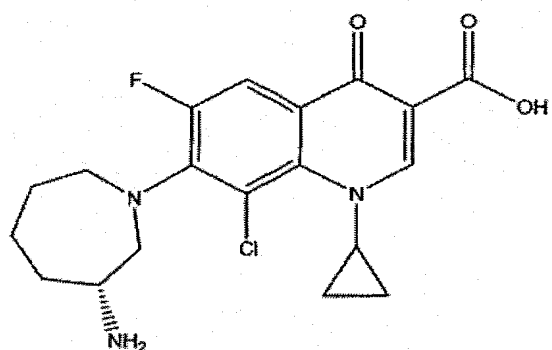
13. Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$ , grupos de cicloalquila  $C_3-C_{10}$ , grupos de arila substituídos e não substituídos  $C_6-C_{14}$ , grupos de heteroarila substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ , e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo de grupo de amino não substituído e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila  $C_1-C_5$ ;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$ , grupos de cicloalquila  $C_3-C_{10}$ , grupos de alcóxi substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$ , grupos de arila substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ , grupos de heteroarila substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ , e grupos de arilóxi substituídos e não substituídos  $C_5-C_{14}$ ; e X é selecionado do grupo consistindo de Cl, F, e Br.

14. Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, grupos de alquila substituídos e não substituídos  $C_1-C_5$  e grupos que podem ser hidrolisados em corpos vivos;  $R^2$  é selecionado do grupo consistindo de grupo de amino não substituído e grupos de amino substituídos com um ou dois grupos de alquila  $C_1-C_5$ ;  $R^3$  é selecionado do grupo consistindo de grupos de cicloalquila  $C_3-C_{10}$ ; X é selecionado do grupo consistindo de Cl e F; Y compreende  $CH_2$ ; e Z compreende dois átomos de hidrogênio.

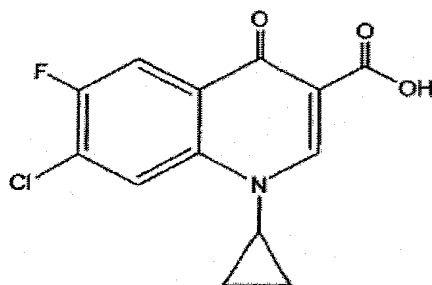
15. Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o agente de halogenação é um agente de cloração, e X é Cl.

16. Processo para preparar um ácido de fluoroquinolona carboxílico tendo a Fórmula Ia, caracterizado pelo fato de compreender: (a) o contato de um composto tendo a Fórmula XV com um composto tendo a

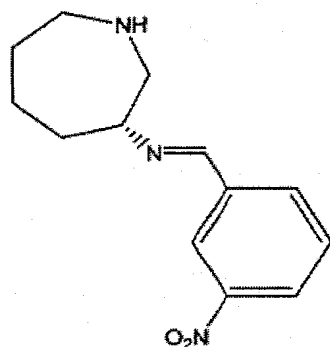
Fórmula VIIa em uma temperatura na faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de 100°C durante um tempo de cerca de 10 minutos a cerca de 7 dias, para produzir um composto tendo a Fórmula XVI; (b) a cloração do composto tendo a Fórmula XVI com um agente de cloração para produzir as  
5 fluoroquinolonas tendo a Fórmula XVII; (c) colocar em contato o composto tendo a Fórmula XVII com uma quantidade de HCl igual a cerca de 0,1 a cerca de 5 moles por mol do composto tendo a Fórmula VIIa em uma temperatura na faixa de cerca da temperatura ambiente a cerca de 100°C, em uma presença de metanol, para produzir o ácido de fluoroquinolona  
10 carboxílico tendo a Fórmula Ia; e (d) recuperar o ácido de fluoroquinolona carboxílico tendo a Fórmula Ia; em que



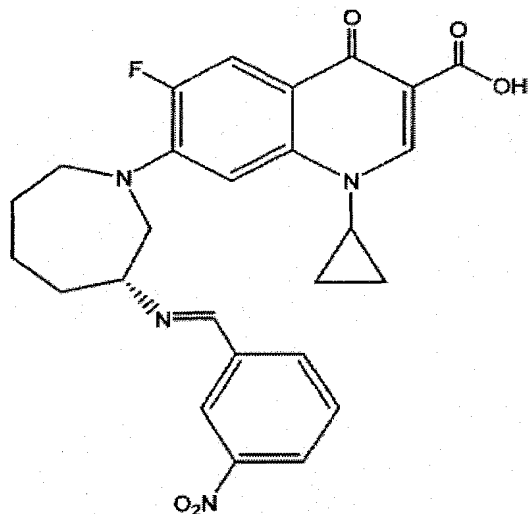
(Ia)



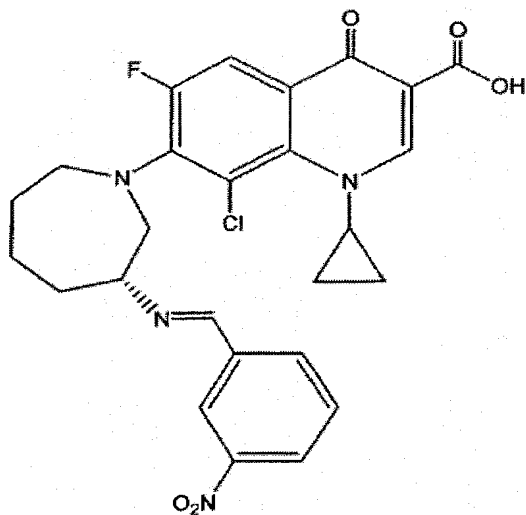
(XV)



(VIIa)



(XVI)



(XVII)

17. Enantiômero de uma fluoroquinolona, caracterizado pelo fato de ter a Fórmula I preparado pelo processo como definido na reivindicação 1.

18. Enantiômero de uma fluoroquinolona, caracterizado pelo fato de ter a Fórmula Ia preparada pelo processo como definido na

reivindicação 12.

19. Enantiômero de uma fluoroquinolona, caracterizado pelo fato de ter a Fórmula Ia preparado pelo processo como definido na reivindicação 16.

5 20. Método para efetuar uma atividade antimicrobiana em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração em dito indivíduo de uma composição que compreende um enantiômero de uma fluoroquinolona como definido na reivindicação 17.

10 21. Método para efetuar uma atividade antimicrobiana em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração em dito indivíduo de uma composição que compreende um enantiômero de uma fluoroquinolona como definido na reivindicação 18.

15 22. Método para efetuar uma atividade antimicrobiana em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração em dito indivíduo de uma composição que compreende um enantiômero de uma fluoroquinolona como definido na reivindicação 20.

20 23. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que dita administração é realizada para efetuar um tratamento, redução, melhora ou prevenção de uma infecção de um olho, ouvido, nariz, garganta ou sistema respiratório.

24. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que dita administração é realizada para efetuar um tratamento, redução, melhora ou prevenção de uma infecção de um olho, ouvido, nariz, garganta ou sistema respiratório.

25 25. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que dita administração é realizada para efetuar um tratamento, redução, melhora ou prevenção de uma infecção de um olho, ouvido, nariz, garganta ou sistema respiratório.

26. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado

pelo fato de que dita administração é realizada para efetuar um tratamento, redução, melhora ou prevenção de uma infecção de um olho, ouvido, nariz, garganta ou sistema respiratório.

5                   27. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um enantiômero de uma fluoroquinolona tendo a Fórmula I preparada pelo processo como definido na reivindicação 1.

                  28. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um enantiômero de uma fluoroquinolona tendo a Fórmula IV preparada pelo processo como definido na reivindicação 12.

10                  29. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um enantiômero de uma fluoroquinolona tendo a Fórmula Ia preparada pelo processo como definido na reivindicação 15.

15                  30. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um enantiômero de uma fluoroquinolona tendo a Fórmula Ia preparada pelo processo como definido na reivindicação 16.



## RESUMO

“PROCESSOS PARA PREPARAR UMA FLUOROQUINOLONA E PARA  
PREPARAR UM ÁCIDO DE FLUOROQUINOLONA CARBOXÍLICO,  
ENANTIÔMERO DE UMA FLUOROQUINOLONA, MÉTODO PARA  
5 EFETUAR UMA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA EM UM INDIVÍDUO,  
E, COMPOSIÇÃO”

Um processo para a preparação de ácido de quinolona  
carboxílico ou seus derivados tendo a Fórmula (I), Ia ou FV, como aqui  
mostrado, compreende o uso de uma quinolona de partida que já possui um ou  
10 mais substituintes desejados em uma ou mais posições particulares no anel de  
quinolona e que conserva a orientação de tais substituintes em toda a síntese.  
O presente processo compreende menos etapas do que os processos da técnica  
anterior. O presente processo também pode incluir uma separação simples de  
um enantiômero desejado do ácido de quinolona carboxílico ou seus  
15 derivados a partir da mistura enantiomérica. As composições farmacêuticas  
compreendendo fluoroquinolonas preparadas pelo presente processo podem  
ser usadas eficazmente contra uma variedade de patógenos microbianos.