



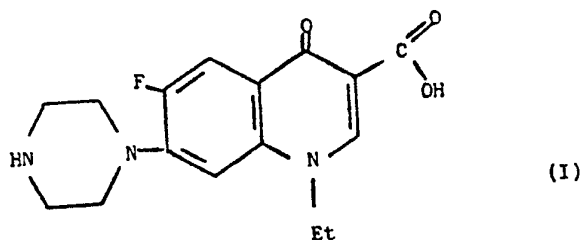
"Processo de preparação do ácido 1-etil-
-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(1-piperazinil)-
-4-oxoquinolina-3-carboxílico"

para que

ISTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERAPICO-ABC-
-S.p.A. e UNIBIOS S.p.A., pretendem obter
privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

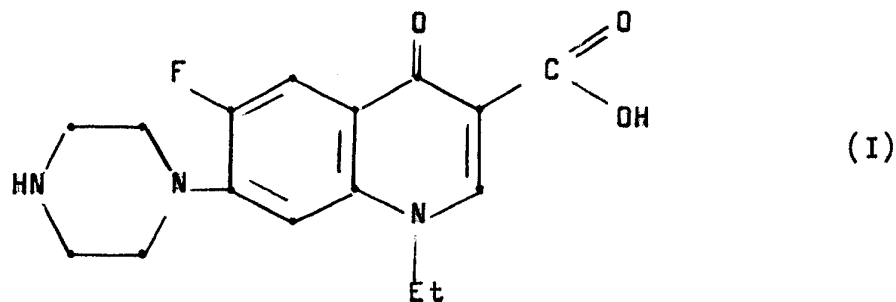
Revela-se a preparação do ácido 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico de fórmula



permitindo operar, ao contrário dos métodos convencionais, com menores quantidades de piperazina, sendo obtido um produto puro com notável melhoria dos rendimentos das reacções, compreendendo o processo do invento duas fases de reacção com a piperazina e uma fase final na presença de um hidróxido de metal alcalino.

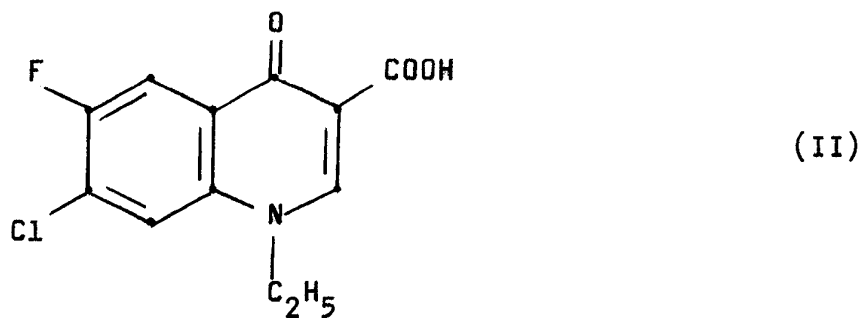
DESCRIÇÃO DO INVENTO

O presente invento refere-se a um processo de preparação do ácido 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico de fórmula:



Este composto, também conhecido pelo nome não-químico de norfloxacin, mostra uma forte actividade antibacteriana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

Esta substância está descrita na patente belga Nº. 863 429 de 30 de Janeiro de 1978 que também se refere à sua preparação por aquecimento da piperazina com um ácido de fórmula:



num solvente inerte, a uma temperatura variando de-preferência de 100°C até 180°C.

De acordo com o pedido de patente italiana Nº. 69 163 A/78, a selectividade da reacção é melhorada quando a reacção se realiza em piridina ou num seu derivado metilado.

De qualquer forma é necessário operar com grande excesso de piperazina e sob condições de reacção bastante delicadas.

Além disso, o produto da reacção vem contaminado com produtos secundários da reacção, por exemplo o derivado N,N-disubstituído da piperazina.

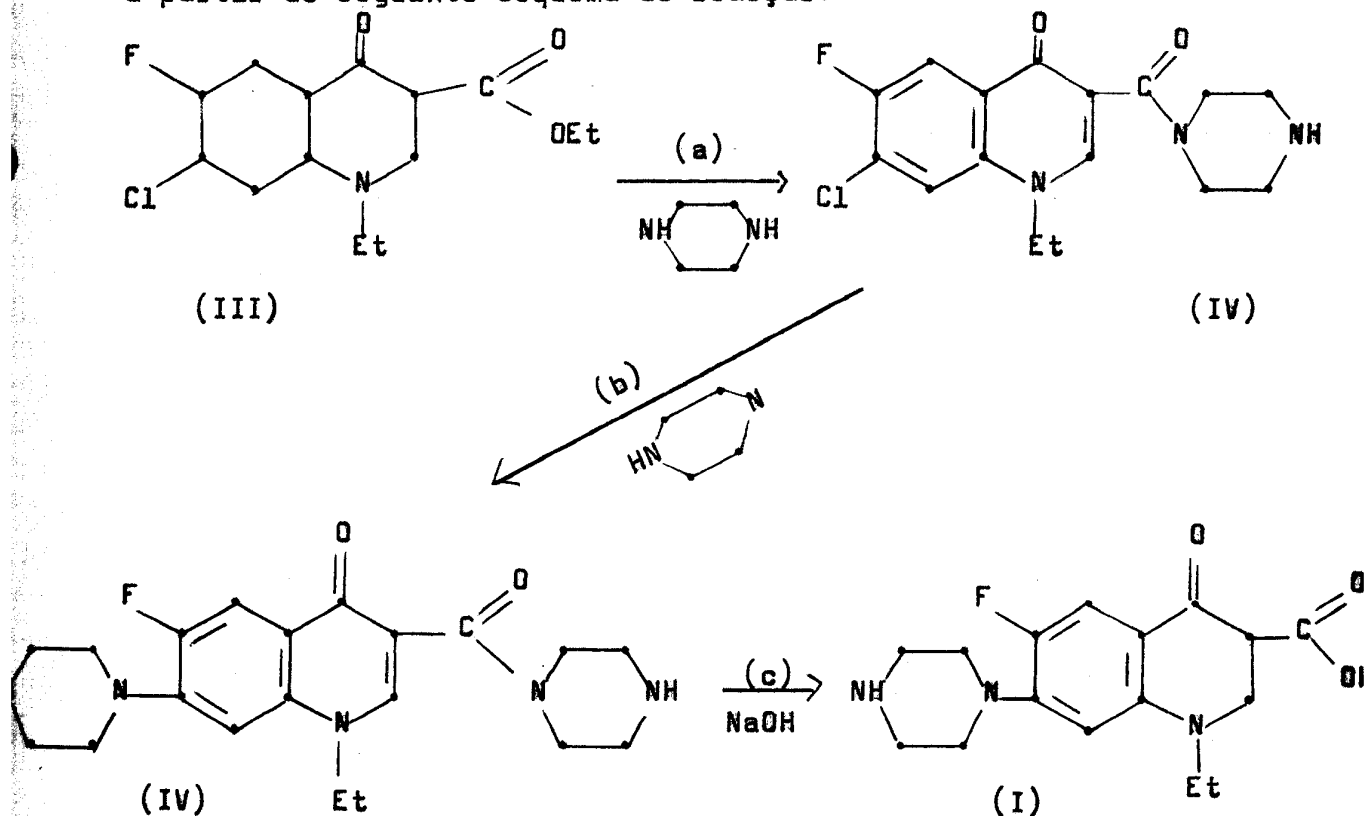
Per fim o rendimento da reacção é modesto.

Assim existe a necessidade de se obter um processo industrialmente vantajoso para preparar a norfloxacin (I), que ultrapasse os acima mencionados inconvenientes, sendo este o principal objectivo do presente invento.

Com este fim, o processo do presente invento caracteriza-se pelas seguintes fases:

- fazer reagir 7-cloro-3-etoxycarbonil-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina e piperazina;
- fazer reagir a 7-cloro-3-carbonilpiperazina-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina resultante, de novo com piperazina; e
- fazer reagir a 1-etil-6-fluoro-7-(1-piperazinil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonilpiperazina com hidróxido de sódio, obtendo-se assim o desejado composto (I).

O processo do presente invento pode ser melhor entendido a partir do seguinte esquema de reacção:



-4-

Os solventes aqui usados podem ser alcoois com 1 a 4 átomos de carbono, alquilaminas secundárias e picolinas.

Os tempos de reacção variam de 30 minutos a 20 horas. De acordo com o processo do invento, o composto (IV) pode ser isolado antes de convertido em norfloxacinina ou, em alternativa, a mistura reagente obtida da conversão do composto (III) no composto (IV) pode sofrer directamente a saponificação.

As vantagens principais e as características do processo de acordo com o invento ressaltam claramente dos seguintes exemplos não limitadores aqui apresentados unicamente com o fim de ilustrarem o processo.

EXEMPLO 1

Preparação da 7-cloro-3-carbonilpiperazina-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina (IV)

Num balão de três tubuladuras equipado com agitador, funil com torneira e meios de arrefecimento, colocam-se os seguintes compostos:

7-cloro-3-etoxicarbonil-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina (40 g; 0,134 moles)

piperazina (11,6 g; 0,134 moles)

dimetilanilina (200 ml).

A mistura é submetida a refluxo durante 4 horas sob agitação. Depois da reacção terminar, recolhe-se a dimetilanilina por concentração no vácuo e o resíduo oleoso é extraído de novo com uma pequena quantidade de acetona e é vertido, sob agitação, em 400 ml de água fria.

A 7-cloro-3-carbonilpiperazina-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina (IV) precipita e é depois cristalizada a partir de 70 ml de isopropanol.

Obtiveram-se 40,70 g de produto (rendimento 90%, p.m. 337); p.f. 137°C. Por análise encontrou-se um teor de Cl de 10,65% em vez do valor teórico de 10,50%.

PORTUGAL

-5-

Na fig. 1, em anexo, mostra-se o espectro I.V. do composto (IV).

EXEMPLO 2

Preparação da 1-etil-6-fluoro-7-(1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonilpiperazina (V)

Carrega-se um balão de três tubuladuras, equipado com agitador, funil e torneira e um arrefecedor, com:

7-cloro-3-carbonilpiperazina-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina (58 g; 0,17 moles);

piperazina (23 g; 0,267 moles);

picolina (230 ml);

e submeteu-se a mistura a refluxo durante 30 horas.

Depois de terminar a reacção, a picolina foi recuperada por concentração no vácuo, e o resíduo oleoso foi vertido em 150 ml de água.

A solução homogênea resultante foi extraída três vezes com 50 ml de CHCl_3 .

O clorofórmio, após secagem sobre Na_2SO_4 , foi concentrado no vácuo, o resíduo foi tomado em 60 ml de acetona e cristalizado.

A mistura foi seca a 70°C sob vácuo, obtendo-se 56,60 g do produto (V), com um rendimento de 85% e um ponto de fusão de 173°C .

A análise deu:

flúor teórico: 4,91%

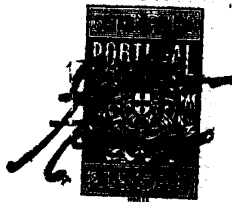
flúor encontrado: 5,05%

Na fig. 2 encontra-se o espectro IV. do composto (V).

EXEMPLO 3

Preparação do ácido 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(1-piperazinil)-4-exoquinolina-3-carboxílico (I)

Um balão de três tubuladuras equipado com agitador, funil com torneira e um arrefecedor, foi carregado com:



1-etil-6-fluoro-7-(1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonilpiperazina (50 g);

10% NaOH (200 ml);

e submeteu-se a mistura a refluxo durante 30 minutos.

Depois de terminada a reacção arrefeceu-se a mistura reagente e a norfloxacin (I) precipitou quando se levou a solução a pH = 7 com 10% HCl.

Obtiveram-se 40 g do produto, com um ponto de fusão de 222-224°C.

O espectro I.V. do produto assim obtido está de acordo com o espectro já conhecido da norfloxacin.

EXEMPLO 4

Carregou-se um balão de três tubuladuras equipado com agitador, termómetro e arrefecedor, com:

7-cloro-3-etoxicarbonil-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina (29 g);

piperazina anidra (22,1 g);

N,N-dimetilanilina (115 ml) e conduziu-se a reacção durante 5 horas a 140°C.

Depois da reacção terminar, recuperou-se a N,N-dimetilanilina por destilação no vácuo.

Tomou-se o residuo em 500 ml de 20% NaOH e saponificou-se durante 1 hora sob refluxo; arrefeceu-se então a mistura e a norfloxacin precipitou quando se levou a referida mistura até pH = 7 com 10% HCl.

Após filtração e secagem obtiveram-se 29 g de norfloxacin. Dissolveu-se de novo o produto em água e ácido acético, filtrou-se para eliminar uma turvação residual e finalmente precipitou-se levando a mistura até pH = 7 com 10% NaOH.

Depois de filtrar e secar obtiveram-se 23,3 g de norfloxacin com um rendimento de 75% em relação ao teórico.

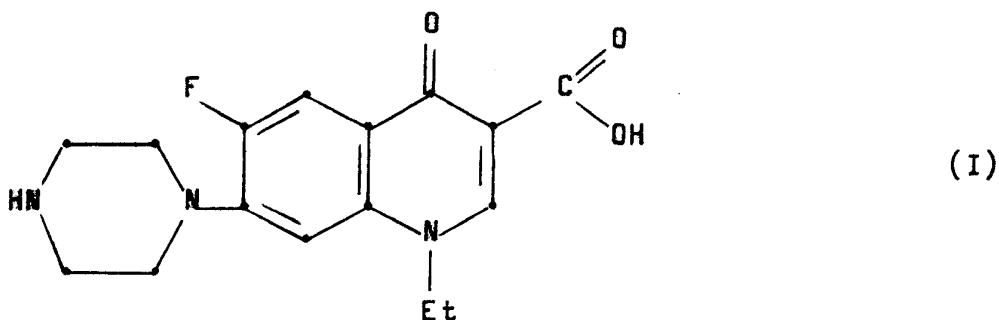
É óbvio que no processo do presente invento se podem efec

-7-

tuar modificações evidentes. É ainda importante salientar que o acima mencionado processo inclui a preparação de compostos intermédios, isto é, os compostos (IV) e (V), que se considera também abrangida no âmbito do presente invento.

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação do ácido 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(1-piperazinil)-4-oxoquinolina-3-carboxílico de fórmula (I)



caracterizado pelas seguintes operações:

- a) fazer reagir a 7-cloro-3-etoxicarbonil-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina com a piperazina;
- b) fazer reagir a 7-cloro-3-carbonilpiperazina-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina resultante com piperazina de novo e
- c) fazer reagir a 1-etil-6-fluoro-7-(1-piperazinil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carbonilpiperazina resultante com um hidróxido de metal alcalino, sendo então obtido o desejado composto (I).

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida operação (a) ser conduzida sob agitação e à temperatura de refluxo da mistura reagente num solvente que pode ser um álcool de 1 a 4 átomos de carbono, uma alquilamina secundária ou uma picolina.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida operação (b) ser conduzida nos mesmos solventes que na reivindicação 2, à temperatura de refluxo da mistura reagente.

62 796

Ref: 84 GI 27 E

Case: NORFLOXACINA

-8-

4 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a referida operação (c) ser conduzida à temperatura de re-fluxo da mistura reagente.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a mistura reagente obtida da operação (b), sofrer directamente a saponificação com o hidróxido de metal alcalino, sendo as sim obtida directamente a norfloxacina.

6 - Processo de acordo com as reivindicações 1 e 5, caracterizado por o referido hidróxido alcalino ser o hidróxido de sódio.

Lisboa, 17 JUN 1984

Pelos INSTITUTO BIOLOGICO CHEMIOTERAPICO-ABC-S.p.A. e

UNIBIOS S.p.A.

- O AGENTE OFICIAL -

A handwritten signature in black ink is written over a rectangular official stamp. The stamp contains the word "PORTUGAL" at the top and some illegible text below it. The signature is a cursive, stylized name.

uma folha

