



(I D) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 92366 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07C229/56 A	C07C229/58 B
C07C063/70 B	C07D265/26 B
C07D215/56 B	A61K031/47 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.11.21	(73) <i>Titular(es):</i> PFIZER INC. 235 EAST 42ND STREET NEW YORK, N.Y. 10017 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.11.23 US 275449	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.05.31	(72) <i>Inventor(es):</i> BRIAN T. O'NEILL US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 01/96 1996.01.16	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS DE ÁCIDO QUINOLONOCARBOXÍLICO

(57) *Resumo:*

[Fig.]

425.5

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a novos intermediários de ácido quinolonocarboxílico úteis para a preparação dos ácidos 6-fluoro-7-substituídos-quinolo-

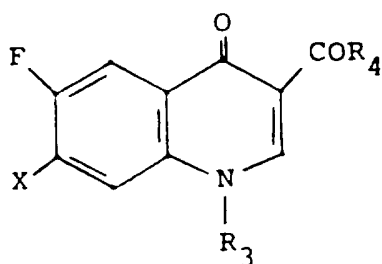
=====
PFIZER INC

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INTERMEDIARIOS DE ÁCIDO
QUINOLONOCARBOXILICO"

~~_____~~

nocarboxilicos, antibacterianos, e que são preparados a partir do ácido ou do éster 2-(iodo, bromo ou cloro)-3-fluoro-4-(fluoro ou cloro)-fenil)carboxilico.

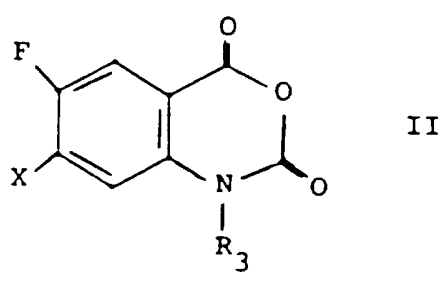
Os compostos preparados de acordo com o invento apresentam a fórmula (I):



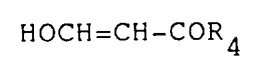
I

em que R₃ é etilo, t-butilo, ciclopropilo, fenilo, 4-fluorofenilo, ou 2,4-difluorofenilo, R₄ é hidroxil, alcoxi C₁-C₃, amino ou alquil C₁-C₄-amino.

O processo de preparação consiste mais concretamente, em se fazer reagir um composto da fórmula (II):



em que R_3 e X são como anteriormente defenido, com um seu sal de metal alcalino de um composto de fórmula

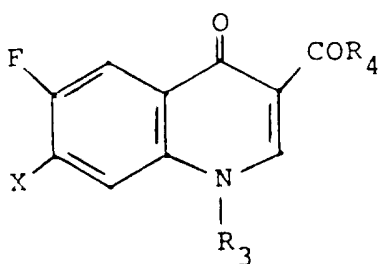


em que R_4 é como anteriormente definido.

O invento diz respeito a intermediários, proveitosos na preparação de intermediários do ácido 6-fluoro-halo-quinolonocarboxílico, para a preparação dos ácidos 6-fluoro-7-substituídos-quinolonocarboxílicos, que têm uma actividade antibacteriana, e diz respeito, também, a processos para a preparação de tais intermediários.

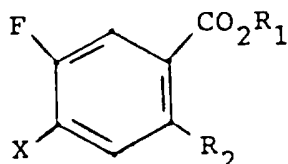
De um modo geral, os ácidos 6-fluoro-7-substituídos-quinolonocarboxílicos são preparados por substituição dos correspondentes intermediários ácido 7-halo-6-fluoro-quinolonocarboxílico, nos quais o átomo de halo é, de preferência, fluor ou cloro. Os processos da técnica anterior, para a preparação de tais intermediários 7-halo, encontram-se descritos nas Patentes Nº.4.563.459 e Nº.4.623.650, ambas dos Estados Unidos da América.

O invento em consideração diz respeito a processos novos, para a preparação dos intermediários ácido 7-halo-quinolonocarboxílico, da fórmula



em que R_3 é etilo, t-butilo-ciclopropilo, fenilo, 4-fluorofenilo, ou 2,4-difluorofenilo, R_4 é hidroxí, alcoxi de C_1-C_4 , amino ou alquilamino de C_1-C_4 , e X é fluor ou cloro, e diz respeito, também aos intermediários novos úteis nesse processo

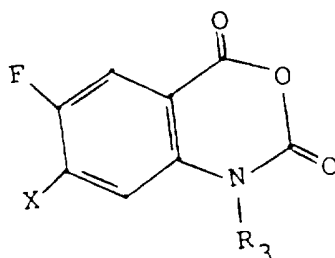
Uma classe de intermediários do invento é os compostos novos da fórmula:



V

em que R_1 é hidrogénio ou alquilo de C_1-C_4 , R_2 é iodo, t-butilamino, ciclopropilamino, fenilamino, 4-fluorofenilamino, ou 2,4-difluorofenilamino, e X é fluoro ou cloro, com a ressalva de que, quando R_2 é iodo, R_1 é hidrogénio. Os intermediários preferidos, dentro desta classe, são compostos da fórmula V, em que R_1 é hidrogénio, X é fluoro, e R_2 é iodo, ciclopropilamina, ou 2,4-difluorofenilo.

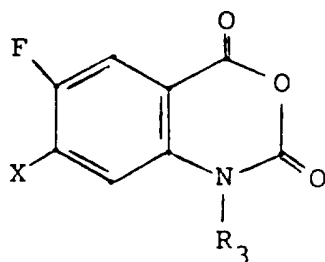
Uma outra classe de intermediários do invento são os compostos novos da fórmula:



II

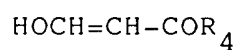
em que X e R_3 são o que ficou definido no precedente, a respeito da fórmula I.

De acordo com o invento, os compostos da fórmula I são preparados fazendo reagir um composto da fórmula:



II

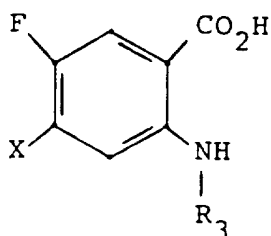
em que R₃ e X são o que ficou definido no precedente, com um sal de um metal alcalino de um composto da fórmula



em que R₄ é o que ficou definido no precedente, a respeito da fórmula I.

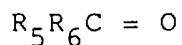
Os compostos da fórmula II são preparados, de acordo com o invento, fazendo reagir um composto da fórmula:

~~Handwritten signature~~



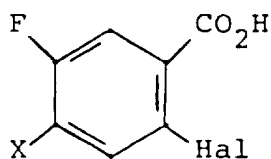
III

em que X e R₃ são o que ficou definido no precedente, com um composto da fórmula



em que R₅ e R₆ são ambos cloro ou triclorometiloxi, ou R₅ é cloro e R₆ é alcoxi de C₁-C₆, triclorometiloxi, fenoxi, ou fenoxi substituído por um substituinte que seja inerte sob as condições de reacção, tais como um, dois ou três de entre halo, nitro, alquilo C₁-C₆, ou trifluorometilo. De preferência, R₅ e R₆ são ambos triclorometoxi, ou ambos cloro, ou R₅ é cloro e R₆ é triclorometiloxi.

Os compostos da fórmula III são preparados, de acordo com o invento, fazendo reagir um composto da fórmula:



IV

em que X é fluoro ou cloro, e Hal é iodo, bromo ou cloro, com um composto da fórmula R_3NH_2 , em que R_3 é etilo, t-butilo, ciclopropilo, fenilo, 4-fluorofenilo, ou 2,4-difluorofenilo, na presença de cobre ou de um composto de cobre.

Toda a reacção, para se prepararem os compostos da fórmula I, a partir dos compostos da fórmula IV, passando pelas fases do processo intermediário precedente, para a preparação dos compostos das fórmulas II e III, faz, também, parte do invento.

Os compostos da fórmula IV, em que Hal é iodo, são compostos novos. Eles podem ser preparados a partir do composto conhecido, ácido 2-amino-4,5-difluorobenzóico, por reacção com o nitrito de sódio, numa solução de ácido sulfúrico diluído, a uma temperatura cerca de -10 a $0^\circ C$, e a pressão ambiente. O composto formado de diazónio é, em seguida, tratado com uma solução de iodeto de potássio, em ácido sulfúrico diluído, a uma temperatura compreendida entre cerca de -10 e $0^\circ C$, e a pasta escura resultante é agitada, durante cerca de 12 a 24 horas, sob aquecimento lento, até a temperatura ambiente.

A preparação dos compostos do ácido antranílico da fórmula III, a partir dos compostos da fórmula IV, processa-se na presença de quantidades catalíticas de cobre (0), ou de um composto de cobre, tal como o óxido cúprico ou o óxido cuproso, ou de um sal de cobre, tal como o acetato cúprico, o sulfato cúprico, o cloreto cúprico, o brometo cúprico, o triflato cúprico, o cloreto cuproso, o brometo cuproso e o triflato cuproso. O catalisador de cobre encontra-se presente de um modo geral, em quantidades cerca, pelo menos, da percentagem molar de 5%, e de um modo geral, cerca de

10 a 20%. A reacção efectua-se na presença de um solvente apróxico, bipolar, inerte, tal como a dimetilformamida, o tetrahidrofurano, o dimetoxietano, a N-metil-pirrolidinona, dimetilacetamida ou o dimetil-sulfóxido, e na presença de uma base orgânica, tal como a piridina ou a dimetilaminopiridina, na presença facultativa de uma base de amina terciária, tal como a trietilamina ou a di-isopropiletilamina. A base orgânica encontra-se, de um modo geral, presente em quantidades de equivalentes de 1 a 2 moles, habitualmente em equivalentes de 1,5 moles.

A temperatura da reacção depende de Hal, na fórmula IV, ser iodo, bromo ou cloro. Quando Hal é iodo, a reacção pode ser conduzida a cerca de 10 a 40° C, e, com vantagem, à temperatura ambiente, tal como cerca de 20 a 25° C. Quando Hal é bromo, a temperatura da reacção é cerca de 20 a 50° C. Quando Hal é cloro, a temperatura da reacção é cerca de 50 a cerca de 100° C, de um modo geral cerca de 70° C, e a reacção é conduzida num recipiente vedado, dando origem a uma pressão de reacção compreendida entre uma atmosfera e cerca de duas atmosferas.

Quando Hal, na fórmula IV, é iodo ou cloro, a reacção é conduzida, pelo menos inicialmente, na ausência de ar, por exemplo, pela introdução de um gás inerte, tal como o azoto, no recipiente da reacção, ou conduzindo a reacção num recipiente vedado.

Verificou-se que se obtêm rendimentos elevados, empregando-se cerca de dois equivalentes molares do reagente da fórmula R_3NH_2 , cerca de 1,5 equivalentes molares de base orgânica piridina em dimetilformamida, e cerca de 0,2 equivalentes molares do catalisador de cobre.

A reacção pode, também, ser conduzida com um equivalente de R_3NH_2 , com um equivalente de cobre ou de seus sais, e com 1,5 equivalentes de piridina em dimetilformamida.

Os anidridos isatóicos de fórmula II são preparados a partir de compostos de fórmula III, por reacção com um reagente da fórmula $R_5R_6C=O$, em que R_5 e R_6 são o que ficou estabelecido no precedente. Por exemplo, se o reagente for fosgénio ou, de preferência, o bis-(triclorometil) carbonato (trifosgénio), que é adquirível no mercado, ele é como um sólido, fácil de se manusear. Quando o reagente precedente for um sólido, a reacção é conduzida num solvente inerte, tal como um alcano clorado, por exemplo, o cloreto de metileno ou o clorofórmio, o tetracloreto de carbono ou o dicloroetano, ou num solvente aromático, tal como o tolueno, o benzeno ou o xileno. A reacção é conduzida a cerca de -10 a $15^\circ C$, durante cerca de 15 minutos a 1,5 horas, habitualmente durante meia hora. Quando o reagente é o fosgénio, o solvente pode, também, ser um ácido aquoso, tal como o ácido clorídrico. Quando o reagente é um líquido, tal como o cloroformiato de metilo ou o cloroformiato de etilo, o solvente pode ser omitido, e um excesso do reagente pode ser empregado, em sua vez. A mistura da reacção é, em seguida, aquecida a cerca de 150 a $200^\circ C$, durante cerca de 18 a 24 horas.

A reacção, para se formarem os anidridos isatóicos da fórmula II, é executada na presença de uma base orgânica, tal como a piridina ou a dimetilaminopiridina, na presença facultativa de uma amina terciária, tal como a trietilamina ou a di-isopropiletilamina.

As quinolonas da fórmula I são

preparadas a partir dos anidridos isatóicos II, por reacção com, pelo menos, cerca de um equivalente do sal de metal alcalino de 3-hidroxiacrilato de alquilo C_1-C_3 . O metal alcalino é o sódio, o lítio ou o potássio. A reacção é conduzida num solvente aprótico, bipolar, tal como a dimetilformamida, o tetra-hidrofurano, o dimetoxietano, a N-metilpirrolidinona, ou a dimetilacetamida. A temperatura da reacção é cerca de 20 a 100° C, habitualmente cerca de 50° C, e o tempo da reacção é cerca de 1 a 24 horas, habitualmente cerca de 1 hora. A reacção é conduzida, com vantagem, na presença de um agente de quelação para os iões de metais alcalinos. Exemplos de agentes de quelação adequados são a N,N'-dimetilpropileno-ureia e a tris [2-(metoxietoxi)etil]amina.

As quinolonas da fórmula I, em que R_4 é hidroxil, podem ser preparadas, a partir dos ésteres correspondentes da fórmula I, em que R_4 é alcoxi de C_1-C_4 , pela hidrólise convencional, por exemplo aquecendo com um ácido, tal como o ácido clorídrico.

Os exemplos, que se seguem, esclarecem o invento.

EXEMPLO I

Num balão de fundo redondo, com quatro tubuladuras, de 1 litro, equipado com um agitador mecânico, com dois funis conta-gotas e um termómetro, introduziram-se 20 gramas (86,71 mmoles) do ácido 2-amino-4,5-difluorobenzóico e uma solução de 12,3 ml de ácido sulfúrico concentrado em 90 ml de água. A mistura foi arrefecida até cerca de 0 a 5°C, num banho de gelo-acetona. Um dos funis conta-gotas foi carregado com uma solução de 6,57 gramas (95,22 mmoles) de nitrilo de sódio, em 30 ml de água, e iniciou-se uma adição lenta da solução. A temperatura da reacção interna nunca se elevou acima de 0°C, e toda a solução se introduziu após 5 minutos. O segundo funil conta-gotas foi carregado com uma solução de 21,6 gramas (128,31 mmoles) de iodeto de potássio em 45 ml de ácido sulfúrico a 1N. Esta solução foi, em seguida, adicionada, gota a gota e lentamente, durante um período superior a 10 minutos, com a temperatura interna de, ou inferior a, 0°C. Durante a adição, a mistura da reacção desprende o gás azoto, que deu origem a alguma espuma. Assim que a adição se tivesse completado, a mistura escura foi agitada de um dia para o outro, enquanto se aquecia, lentamente, até a temperatura ambiente. A mistura da reacção foi temperada com uma solução de 30 gramas de bissulfito de sódio, em 165 ml de água, e a suspensão foi ajustada a pH 2,5 com 5 ml de ácido clorídrico a 6 N. A pasta resultante foi agitada a 0°C, durante 30 minutos, e, em seguida, foi filtrada. A purificação do material escuro foi efectuada por dissolução da maior parte do sólido em acetato de etilo, seguida pela clarificação e tratamento com carvão vegetal activado. Depois da filtração com a ajuda de um filtro (celite) e da evaporação, obtiveram-se 20 gramas (82%) de ácido 2-iodo-4,5-difluorobenzóico, com o ponto de fusão de 126 a 127°C.

EXEMPLO II

Num balão de fundo redondo, com uma tubuladura, de 35 ml, equipado com uma haste de um agitador magnético e um orifício de admissão, introduziram-se 45 mg (0,704 mmole) de bronze de cobre, 5 ml de dimetilformamida (DMF), anidra, 430 μ l (5,28 mmoles) de piridina e 537 μ l (7,75 mmoles) de ciclopropilamina. A suspensão resultante foi, em seguida, tratada com uma solução de 1 grama (3,52 mmoles) de ácido 2-iodo-4,5-difluorobenzóico, em 5 ml de DMF, e a mistura foi agitada, de um dia para o outro, à temperatura ambiente. A mistura da reacção, agora quase uma solução, foi clarificada e em seguida, foi adicionada a água (100 ml), a pH 4,5. Uma espuma formou-se, imediatamente, mas, antes da filtração, a mistura foi, mais uma vez, ajustada a pH 4,5, com o ácido clorídrico a 6N, e foi arrefecida até 0 $^{\circ}$ C. A filtração do sólido branco deu origem a 0,720 grama (95%) de ácido 2-N-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzóico; com o ponto de fusão de 175 a 176 $^{\circ}$ C.

EXEMPLO III

Num balão de reacção de pressão libertável, equipado com um agitador magnético e com uma tampa de septo de teflon, introduziu-se uma solução de 1,0 grama (5,19 mmoles) de ácido 2-cloro-4,5-difluorobenzóico, 792 μ l (11,43 mmoles) de ciclopropilamina, 800 mg (4,15 mmoles) de iodeto de cobre (I) e 630 μ l (7,79 mmoles) de piridina, 8,0 ml de N,N-dimetilacetamida. O balão foi vedado e foi aquecido até 70 $^{\circ}$ C, enquanto se agitava durante um período de 16 horas. A mistura da reacção foi deixada a arrefecer-se até a temperatura ambiente, e foi, em seguida, adicionada a 100 ml de água. A suspensão foi ajustada a pH 13, com uma solução de hidróxido

de sódio, e foi agitada, durante 15 minutos, à temperatura ambiente. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi ajustado a pH 4,5 com o ácido clorídrico aquoso concentrado. A filtração da mistura resultante deu origem a 451 mg (41%) de ácido 2-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzóico, com o ponto de fusão de 175 a 176 ° C.

EXEMPLO IV

Num balão de fundo redondo, com uma única tubuladura, de 10 ml, equipado com um septo e com uma haste de um agitador magnético, introduziu-se uma solução de 100 mg (0,46 mmole) de ácido 2-N-ciclopropilamino-4,5-difluorobenzóico e 62 µl (0,44 mmole) de trietilamina, em 2 ml de cloreto de metileno. A solução foi arrefecida até 0° C, e foi tratada com uma solução de 45 mg (0,147 mmole) de bis-(triclorometil)carbonato, em 0,5 ml de cloreto de metileno. Finalmente, uma quantidade catalítica de dimetilaminopiridina (10 mg) foi introduzida, como uma solução em cloreto de metileno (0,5 ml). Depois de se agitar, a 0° C, durante 1,5 horas, a mistura da reacção foi temperada, adicionando-se uma quantidade pequena de ácido clorídrico a 1N. A fase orgânica foi seca sobre o sulfato de sódio, e, em seguida, foi concentrada até se produzir um óleo amarelo, dando origem a 114 ml de N-ciclopropil-6,7-difluoro-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)diona (100%). O produto foi cristalizado em etanol quente, com o ponto de fusão de 138 a 139° C.

EXEMPLO V

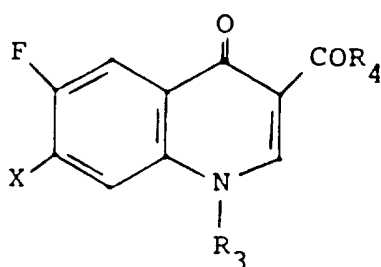
Num balão de fundo redondo, com uma única tubuladura, de 15 ml, equipado com um agitador magnético, e sob uma atmosfera de azoto, introduziram-se 60 mg (0,484 mmole) do sal de sódio de 3-hidroxiacrilato de metilo, em 1,5 ml de dimetilformamida. A solução resultante foi agitada, na presença de canos moleculares 4A, de um dia para o outro, e, em seguida, foi filtrada para um outro recipiente de reacção, equipado com um condensador, com um tubo para azoto e com um agitador magnético. Na mistura, derramaram-se 52 μ l (0,467 mmole) de N,N'-dimetilimidazolidinona, e a solução foi aquecida até 55 $^{\circ}$ C. A este reactor, adicionou-se uma solução de 93 mg (0,388 mmole) de N-ciclopropil-6,7-difluoro-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)diona, em 1,5 ml de dimetilformamida. A mistura da reacção foi agitada a 55 $^{\circ}$ C, durante 1 hora. O conjunto foi deixado a arrefecer-se, até à temperatura ambiente, e foi, em seguida, adicionado a 30 ml de água, a pH 4,0. O pH da suspensão resultante foi ajustado a 5,5, e a mistura foi arrefecida até 0 $^{\circ}$ C, e foi filtrada. Depois de seca, obtiveram-se 50 mg (46%) de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxilato de metilo, com o ponto de fusão de 223 a 224 $^{\circ}$ C. O filtrado foi extraído com o cloreto de metileno, e, depois de seco e da evaporação, obteve-se um suplemento de 47 mg (43,5% rendimento total 89,5%) do produto desejado.

EXEMPLO VI

Uma suspensão de trietilamina (15 ml, 0,11 mole), 2,4-difluoranilina (25 ml, 0,24 mole), bronze de cobre (2,7 gramas, 0,04 mole), em dimetilformamida quente (25 ml), foi tratada com uma solução de ácido 2-cloro-4,5-difluorobenzóico (23 gramas, 0,12 mole), em 25 ml de dimetilformamida, e a temperatura foi mantida a 85° C, durante 8 horas. A mistura da reação foi deixada a arrefecer-se até a temperatura ambiente, e foi, em seguida, agitada, de um dia para o outro. A mistura da reação foi evaporada no vácuo, e o resíduo foi partilhado entre o éter e o cloreto de amônio aquoso. A fase orgânica foi lavada com o ácido clorídrico a 2 N e uma solução de cloreto de lítio aquosa saturada. O éter foi seco sobre o sulfato de sódio, foi tratado com darco e foi em seguida, filtrado e evaporado. O resíduo foi cristalizado em hexano-éter, dando origem a 21,6 gramas (62%) de ácido 2-(2,4-difluorofenilamino)-4,5-difluorobenzóico, com o ponto de fusão de 215 a 216° C.

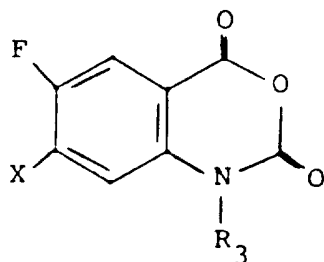
REIVINDICAÇÕES

1a. - Processo para a preparação de um composto da fórmula



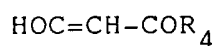
I

em que R₃ é etilo, t-butilo, ciclopropilo, fenilo, 4-fluorofenilo, ou 2,4-difluorofenilo, R₄ é hidroxilo, alcoxi C₁-C₃, amino ou alquilo C₁-C₃-amino, e X é fluoro ou cloro, caracterizado por compreender a reacção de um composto da fórmula



II

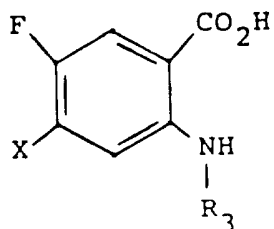
em que R_3 e X são o que foi definido no precedente, com um sal de um metal alcalino de um composto da fórmula



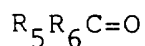
em que R_4 é o que foi definido no precedente.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por X ser fluor, R_3 ser ciclopropilo, e o referido sal de metal alcalino ser um sal de sódio.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto da fórmula II ser preparado por reacção de um composto da fórmula



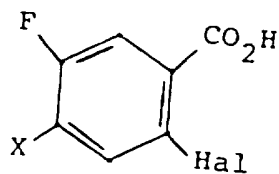
em que X e R³ são o que foi definido na reivindicação 1 ou 2 com um composto da fórmula



em que R₅ e R₆ são ambos cloro ou triclorometiloxi, ou R₅ é cloro e R₆ é alcoxi C₁-C₆, triclorometiloxi, fenoxi, ou fenoxi substituído por um substituinte que seja inerte nas condições da reacção.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por R₅ e R₆ serem ambos triclorometiloxi ou cloro, ou R₅ ser cloro, e R₆ ser triclorometiloxi.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o composto da fórmula III ser preparado por reacção de um composto da fórmula



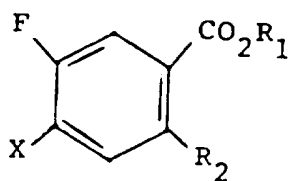
IV

~~_____~~

em que X é fluoro ou cloro, e Hal é iodo, bromo ou cloro, com um composto da fórmula R_3NH_2 em que R_3 é etilo, t-butilo, ciclopropilo, fenilo, 4-fluorofenilo, ou 2,4-difluorofenilo, na presença de cobre, ou de um composto de cobre.

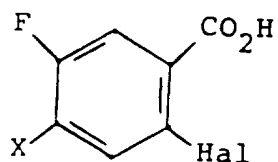
6a. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por X ser fluoro, Hal, ser iodo e R_3 ser ciclopropilo.

7a. - Processo para a preparação de um composto da fórmula



V

em que R_1 é hidrogénio ou alquilo de C_1-C_4 é iodo, ciclopropilamino, fenilamino, 4-fluorofenilamino, 2,4-difluorofenilamino, ou t-butilamino, e X é fluoro ou cloro, com a ressalva de que, quando R_2 é iodo, R_1 é hidrogénio, caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula IV:



IV

em que X é fluoro ou cloro e Hal é iodo, bromo ou cloro, com um composto da fórmula R_3NH_2 em que R_3 é etilo, t-butilo, ciclopropilo, fenilo, 4-fluorofenilo, ou 2,4-difluorofenilo, na presença de cobre ou de um composto de cobre.

8a. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por R_1 ser hidrogénio e X ser fluoro.

9a. - Processo de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizado por R_2 ser iodo, ciclopropilamino, ou 2,4-difluorofenilamino.

Lisboa, 21 de Novembro de 1989.

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA