

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100.597

REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial,
com sede em 235 East 42nd Street, New York,
N.Y. 10017, Estados Unidos da América do
Norte

EPÍGRAFE: "AGENTES ANTIBACTERIANOS AZAESPIRO-QUINOLONA"

INVENTORES: BINGWEI VERA YANG, residente nos Estados
Unidos da América do Norte

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

Estados Unidos da América do Norte, em 19 de Junho de 1991,
sob o No.717,552

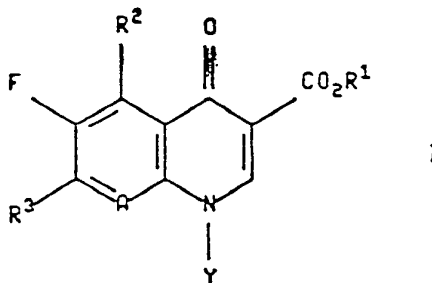
Handwritten signature or mark at the top of the page.

"AGENTES ANTIBACTERIANOS AZAESPIRO-QUINOLONA"

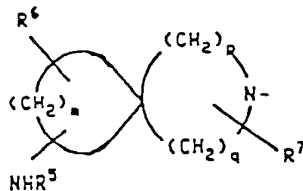
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a ácidos quinolono-carboxílicos de fórmula



em que R¹ é hidrogénio, alquilo C₁-C₃, benzilo, um catião farmacologicamente aceitável, ou um grupo de pró-droga; A é, por exemplo, CH, CF ou COCH₃; Y é, por exemplo, alquilo C₁-C₃ ou halo-alquilo C₁-C₂; R² é hidrogénio, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, halogéneo ou aminometilo; e R³ é um grupo de fórmula



em que R^5 é hidrogénio, ou alquilo C_1-C_3 , R^6 e R^7 são cada um independentemente hidrogénio, alquilo C_1-C_3 ou halogéneo, m é 2 ou 3, p é 1 ou 2, q é 2 ou 3 e $p + q$ é 4, e R^6 está localizado a seguir ao grupo NHR^5 .

Estes compostos possuem propriedades antibacterianas.

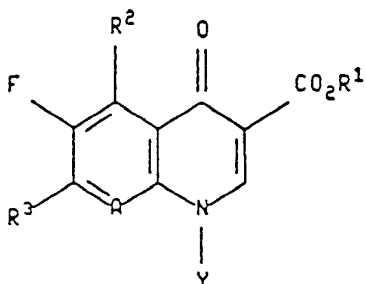
O invento relaciona-se com os ácidos quinolono-carboxílicos substituídos em 7 com azaspiro, com composições farmacêuticas que contêm estes compostos e com métodos de tratamento com estes compostos.

Desde a introdução do agente antibacteriano o ácido nalidíxico, o ácido 1,4-di-hidro-1-etil-4-oxo-7-metil-1,8-naftiridino-3-carboxílico, em 1963, um grande número de patentes e de especificações científicas têm sido publicados sobre compostos antibacterianos que têm uma estrutura relacionada com a quinolina ou com a naftiridina.

Representativo das publicações das patentes mais recentes sobre o assunto são a Publicação da Patente Europeia 357047, e a Publicação da Patente Japonesa 1056673. A Publicação de Patente Europeia 357047 refere-se a quinolinas que estão substituídas em 7 por um grupo azaspiro-alquilo que por sua vez está substituído com amino no grupo azaciclo-alquilo. A Publicação da Patente Japonesa 1056673 refere-se a quinolinas que estão substituídas em 7 por um grupo pirrolidinilo que tem um grupo espiro ligado a ele. Por sua vez, os compostos do invento estão substituídos com amino num grupo espiro ligado ao anel de seis membros que contém azoto.

O invento fornece compostos antibacterianos que têm a fórmula

[Handwritten signature]



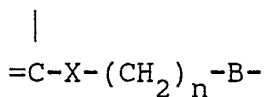
I .

em que

R¹ é hidrogénio, alquilo C₁-C₃, benzilo, um catião farmacêuticamente aceitável, ou um grupo de pró-droga,

A é CH, CF, COCH₃, C-CH=CH₂, C-alquilo (C₁-C₃), C-CF₃, C-CN ou N;

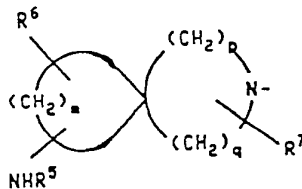
Y é alquilo C₁-C₃, halo-alquilo C₁-C₂, ciclopropilo, halociclopropilo, vinilo, 2-halofenilo, 2,4-difluorofenilo, metoxi ou NHCH₃; ou A e Y em conjunto formam um grupo de fórmula



em que X é O, S, ou CH₂, n é 0 ou 1, e B é CH-alquilo (C₁-C₃), C=CH₂ ou CH-CH₂F;

R² é hidrogénio, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, halogénico ou aminometilo; e

R³ é um grupo de fórmula



em que R^5 é hidrogénio, ou alquilo C_1-C_3 , R^6 e R^7 são cada um independentemente hidrogénio, alquilo C_1-C_3 ou halogéneo, m é 2 ou 3, p é 1 ou 2, q é 2 ou 3 e $p + q$ é 4, e R^6 está localizado a seguir ao grupo NHR^5 .

Compostos preferidos do invento são aqueles de fórmula (I) em que R^1 é hidrogénio ou um seu catião farmacologicamente aceitável como de sódio, e seus hidratos.

Outros compostos preferidos são aqueles em que A é CH ou N , aqueles em que Y é ciclopropilo ou 2,4-difluorofenilo, e aqueles em que R^2 é hidrogénio.

Compostos preferidos são aqueles em que R^3 é 1-amino-6-azaspiro[2.5]oct-6-ilo, 1-amino-5-azaspiro[2.5]oct-5-ilo, ou 2-amino-7-azaspiro[3.5]non-7-ilo.

Compostos preferidos específicos do invento são: ácido 7-(1-amino-6-azaspiro[2.5]oct-6-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-quinolino-3-carboxílico, e ácido 7-(2-amino-7-azaspiro[3.5]non-7-il)-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

Compostos específicos do invento são:

ácido 7-(1-amino-6-azaspiro[2.5]oct-6-il)-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

ácido 7-(1-amino-6-azaspiro[2.5]oct-6-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

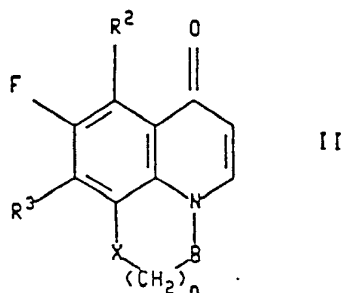
ácido 7-(trans-1-amino-5-azaspiro[2.5]oct-5-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, e

ácido 7-(cis-1-amino-5-azaspiro[2.5]oct-5-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

O invento também inclui uma composição farmacêutica que compreende um suporte ou um diluente farmacêuticamente aceitável e um composto de fórmula (I) numa quantidade antibacteriológicamente eficaz.

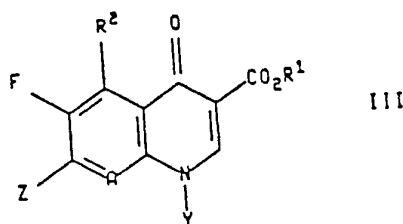
O invento ainda inclui um método de tratamento de um hospedeiro, como um animal ou um ser humano, que tem uma infecção bacteriana, que compreende a administração a um hospedeiro de uma quantidade antibacteriológicamente eficaz de um composto de fórmula (I), ou de uma composição farmacêutica como anteriormente definida.

Num modo de realização específico do invento, quando A
|
e Y em conjunto forem =C-X-(CH₂)_n-B-, os compostos de fórmula (I) terão a fórmula:



em que X, R², R³, B e n são como anteriormente definidos com referência à fórmula (I).

Os compostos (I) do invento podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula



em que Z é um grupo facilmente rejeitável como fluoro, cloro, bromo, alquilsulfonilo C₁-C₃ ou fenilsulfonilo, e R¹, R², A e Y são como anteriormente definidos com relação à fórmula (I), com um composto de fórmula R³H, em que R³ é como anteriormente definido com referência à fórmula (I), à excepção de R⁵ na definição de R³ não incluir hidrogénio, mas ser alquilo C₁-C₃ ou o grupo protector de NR⁸. Os grupos protectores de azoto R⁸ são conhecidos no ramo, e incluem acilo C₁-C₆, alcóxicarbonilo C₂-C₆

como t-butoxicarbonilo (t-BOC), benziloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, sililo, tritilo, tetra-hidropiraniolo, viniloxicarbonilo, o-nitrofenilsulfonilo, difenilfosfinilo, p-toluenosulfonilo, e benzilo opcionalmente substituídos. O grupo protector do azoto é removido através de métodos conhecidos no ramo como hidrogenação ou hidrólise para a formação de compostos de fórmula (I), em que R^5 é hidrogénio. Convenientemente, quando R^8 for um grupo protector do azoto hidrolizável como t-BOC e R^1 for alquilo C_1-C_3 ou benzilo, a remoção de R^8 e de R^1 é conseguida num só passo por hidrólise ácida.

A reacção pode ser conduzida com ou sem um solvente. O solvente, quando usado, deve ser inerte sob condições reaccionais. Solventes adequados são acetonitrilo, tetra-hidrofurano, etanol, clorofórmio, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, piridina, água, ou suas misturas.

A temperatura reaccional normalmente está na gama desde cerca dos 20°C ou cerca dos 150°C .

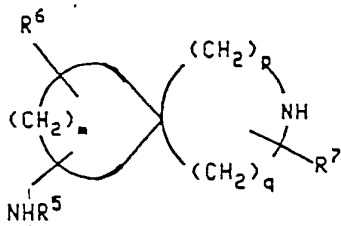
A reacção pode vantajosamente ser realizada na presença de um aceitador ácido como uma base inorgânica ou orgânica, e.g. um carbonato ou bicarbonato de um metal alcalino ou de um metal alcalino terroso, ou de uma amina terciária, e.g. trietilamina, piridina ou picolina.

Quando R^1 for alquilo C_1-C_3 , a converção ao ácido correspondente pode ser realizada sob condições acídicas ou básicas convencionais para a hidrólise de um éster de um ácido carboxílico, desde cerca dos 20°C até aos 150°C .

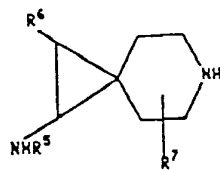
Os materiais de partida de fórmula (III) são conhecidos no ramo, e.g. como descrito na Patentes dos E.U. 4.571.396 e

4.775.668, cujas descrições estão incorporadas aqui como referência.

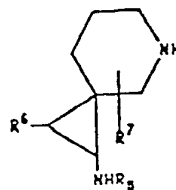
O material de partida de fórmula R^3H tem a fórmula geral seguinte



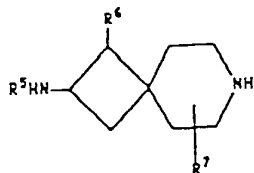
em que R^5 , R^6 e R^7 , m , p e q são como anteriormente definidos com relação à fórmula (I). As fórmulas específicas destes materiais de partida são as seguintes:



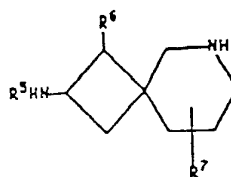
V



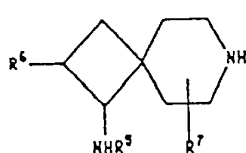
VI



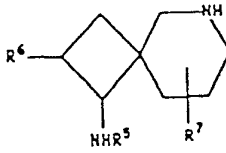
VII



VIII



IX



X

A preparação dos compostos (V) a (X) está indicada a seguir em secções que referem as fórmulas dos compostos preferidos.

Visto que os materiais de partida (V) e (X) podem ter um ou mais átomos de carbono assimétricos, pode resultar do processo da sua preparação uma mistura de isómeros, como diastereoisómeros e enantiómeros. Os compostos de fórmula (I) quando resultam da reacção desses isómeros serão também isoméricos. O invento inclui todos esses isómeros dos compostos de fórmula (I) quando em misturas, ou como diastereoisómeros ou enantiómeros isolados. Qualquer separação em diastereoisómeros e enantiómeros pode ser realizada através dos métodos convencionais.

No processo descrito a seguir, quando referência é feita à protecção do azoto no anel de piridina, este é convenientemente ligado por reacção com benzilcloroformato e carbonato de sódio para a formação de um grupo benziloxycarbonilo (CBZ) no azoto do anel de piridina (depois N-CBZ protegido).

A remoção do grupo protector no azoto da piridina (depois desprotecção da piridina) pode ser conseguida por hidrogenólise para a remoção do grupo CBZ. A hidrogenólise é geralmente conduzida num solvente inerte à reacção como álcool C_1-C_6 , ou um solvente aromático ou etéreo como benzeno ou tetra-hidrofurano, na presença de um catalizador. Catalizadores adequados são metais nobres como paládio, platina e ródio, níquel de Raney. Os tempos de reacção usuais são desde cerca de 3 a 12 horas. A reacção é adequadamente conduzida em etanol na presença de formato de amónio e paládio em carvão activado, à temperatura ambiente.

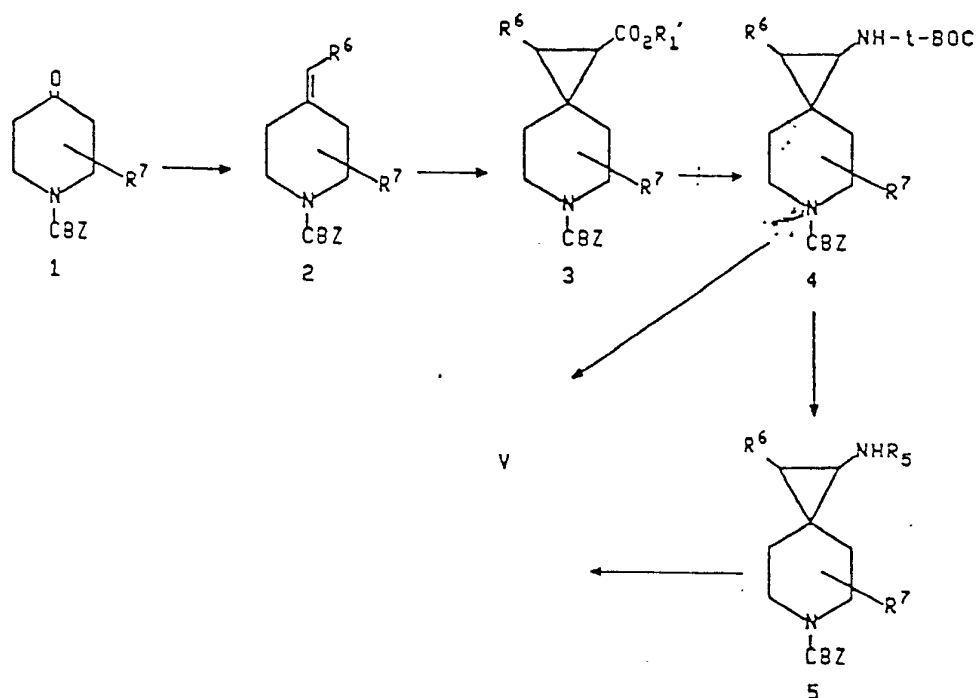
R⁶ e R⁷ substituídos-1-(R⁵ substituído-amino)-6-azaspiro[2.5]octano (V)

(a) R⁶ é hidrogénio ou alquilo C_1-C_3 .

Com referência ao esquema 1, N-CBZ protegido R₇ substituído-4-piperidona de fórmula (1) é reagido com um reagente de Wittig preparado a partir de trifenilfosfina e de um haleto de alquilo (C_1-C_3) como brometo ou iodeto de alquilo (C_1-C_3), na presença de uma base. Bases adequadas incluem o carbanião de metilsulfinilo ($CH_3SOCH_2^-$, gerado a partir de sulfóxido de dimetilo com hidreto de sódio), hidreto de sódio, t-butóxido de potássio, hexametildisilazida de alquilo, di-isopropilamida de lítio (LDA), n-butil-lítio ou fenil-lítio. A reacção é conduzida num solvente aprótico polar, como dimetilsulfóxido,

dimetilformamida, tetra-hidrofurano, éter de etilo ou um álcool C_1-C_6 , como etanol. A temperatura reaccional geralmente está na gama desde cerca de $-100^{\circ}C$ a cerca de $100^{\circ}C$ e os tempos reaccionais na gama entre os 10 minutos a cerca das 12 horas. Preferencialmente, a converção de (1) a (2) é realizada na presença de hidreto de sódio em sulfóxido de dimetilo, a cerca dos $55^{\circ}C$, durante cerca das 3 horas. Em alternativa, os compostos de fórmula (1) podem ser convertidos a compostos de fórmula (2) através da olefinação de Peterson. Esta reacção é normalmente conduzida com cloreto de trimetilsililmagnésio em tetra-hidrofurano, aos $-78^{\circ}C$, seguido por converção do produto formado a um composto de fórmula (2) na presença de hidreto de sódio ou de hidróxido de sódio.

Esquema 1





Os compostos de fórmula (2) são convertidos a compostos de fórmula (1), em que R_1' é alquilo (C_1-C_6), através de reacção com um éster de alquildíazo, na presença de um sal inorgânico. Sais inorgânicos adequados são sais de cobre como sulfato cúprico, sais de ródio, ou sais de paládio como acetato de paládio, ou bronze de cobre. Solventes adequados são solventes etéreos como éter ou tetra-hidrofurano, e hidrocarbonetos como tolueno, benzeno, ou hexano, ou hidrocarbonetos halogenados. A temperatura reaccional geralmente está na gama desde a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente, e o tempo reaccional desde cerca dos 10 minutos a cerca das 24 horas. Preferencialmente, o reagente é diazoacetato de etilo, o catalizador é acetato de ródio, o solvente é cloreto de metileno, e a temperatura reaccional é a temperatura ambiente.

O composto de fórmula (3) é convertido ao ácido correspondente, em que R_1' é hidrogénio, através de reacção com um hidróxido alcalino aquoso na presença de um co-solvente como dioxano, álcool ou tetra-hidrofurano, sendo a temperatura reaccional desde cerca da temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente.

O ácido é convertido a um composto de fórmula (4) por formação de um intermediário activado como um cloreto ácido ou um anidrido misturado, seguido por reacção com uma azida de um metal alcalino numa mistura de solvente e um co-solvente, como acetona ou tetra-hidrofurano. O rearranjo da azida de acilo resultante no solvente de hidrocarboneto à temperatura de refluxo, como tolueno na presença de t-butanol e com um catalizador de ácido orgânico como ácido p-toluenosulfónico ou 4-terc-butilcatechol. Os reagentes preferidos para a formação da azida de acilo são cloroformato de etilo e azida de sódio.

Os compostos de fórmula (4) são hidrolizados na presença de um ácido para a formação dos compostos de fórmula (5), em que R^5 é hidrogénio. Ácidos adequados incluem ácidos minerais como ácido clorídrico, e outros ácidos fortes como ácido trifluoroacético.

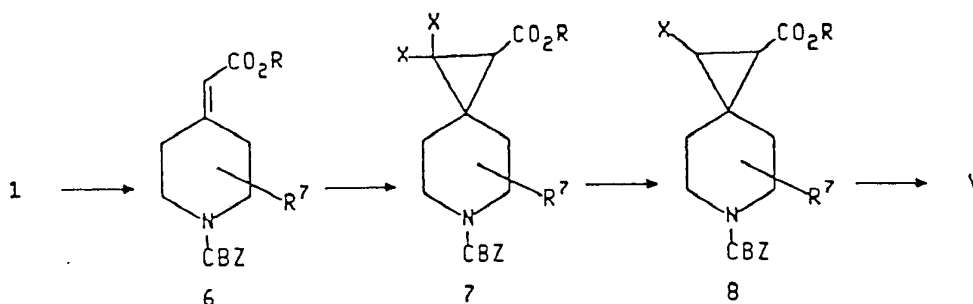
Os compostos de fórmula (5), em que R_5 é alquilo C_1-C_3 , são obtidos a partir dos compostos de fórmula (5), em que R_5 é hidrogénio, por alquilação com um alquilaldeído de fórmula $R'CHO$ em que R' é alquilo C_1-C_3 e subsequente redução com um hidreto metálico. A alquilação é geralmente realizada num solvente inerte à reacção como um hidrocarboneto, um hidrocarboneto halogenado, um solvente aromático, ou um solvente etéreo na presença de um catalizador, a uma temperatura desde cerca dos $15^\circ C$ e a temperatura de refluxo do solvente. Solventes adequados incluem hexanos, benzeno, tolueno, clorofórmio, cloreto de metileno, THF, éter e acetato de etilo. A temperatura reaccional é preferencialmente mantida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente. O catalizador pode ser um ácido orgânico, um ácido mineral, um ácido suportado num polímero, um haleto metálico ou peneiras moleculares. Exemplos de catalizadores apropriados são tricloreto de titânio, tetracloreto de titânio, ácido canfor-sulfúrico e cloreto de hidrogénio. Hidretos metálicos adequados são cianoboro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de potássio, boro-hidreto de sódio, e borano.

A desprotecção da piperadina nos compostos de fórmula (4) ou (5) resulta em compostos de fórmula (V) em que R^5 é o grupo t-BOC ou alquilo C_1-C_3 .

~~_____~~

(b) R^6 é halogéneo.

Esquema 2



Com referência ao esquema 2, o composto de fórmula (1) (ver esquema 1) é convertido a um composto de fórmula (6), através de reacção com reagente de Horner-Emmons, que é preparado por reacção de fosfito de trietilo ou de outro alquilo C_1-C_3 , com um haleto de fórmula $R_1'CO_2CH_2X$ em que R_1' é alquilo C_1-C_3 e X é um halogéneo que inclui cloro e bromo. A reacção é conduzida na presença de uma base como hidreto de sódio, t-butóxido de potássio, hexametildisilazida alcalina, em que a porção alcalina é lítio, sódio ou potássio, di-isopropilamida de lítio, n-butil-lítio, e fenil-lítio. O solvente reaccional é adequadamente um solvente aprótico polar que inclui dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetra-hidrofurano, éter de etilo ou um álcool C_1-C_6 , e.g. etanol. A temperaturta reaccional geralmente está na gama desde cerca dos $-100^\circ C$ a cerca dos $100^\circ C$ e o tempo reaccional desde cerca dos 10 minutos a cerca das 12 horas. Normalmente, a converção do composto (1) ao composto (6) é realizada na presença de hidreto de sódio em tetra-hidrofurano, aos $70^\circ C$, durante 3 horas.

Os compostos de fórmula (6) são convertidos em compostos de fórmula (7), em que X é halogéneo como cloro ou bromo, através de reacção com clorofórmio ou bromofórmio na presença de



uma base como t-butóxido de potássio, e hidróxido de um metal alcalino, na presença opcional de um catalizador de transferência de fase, como um sal de amônio quaternário ou fosfônio, por exemplo, cloreto de trietilbenzilamônio ou brometo de tributil-hexadecilfosfônio. Solventes adequados são um solvente etéreo como éter de etilo, um hidrocarboneto halogenado como clorofórmio ou cloreto de metileno, ou um hidrocarboneto como tolueno, benzeno ou hexano. Quando um catalizador de transferência de fase está presente, água é usada como um co-solvente.

A monodesalogenação do composto de fórmula (7) para a formação do composto de fórmula (8) é geralmente conseguida por redução parcial com um hidreto metálico, como hidreto de alumínio e lítio ou boro-hidreto de sódio, na presença de um catalizador como cloreto de tributil-estanho, boro-hidreto de sódio, na presença opcional de 2,2'-azasbis(isobutilnitrilo), ou metais de baixa valência como zinco, lítio ou sódio. Solventes adequados são benzeno, hexano, tetra-hidrofurano ou um álcool C₁-C₆. As temperaturas reaccionais estão na gama desde cerca dos -140°C a cerca da temperatura de refluxo do solvente reaccional. Os tempos reaccionais estão na gama desde cerca dos 10 minutos a cerca das 24 horas.

A desalogenação anterior pode resultar na redução do éster de fórmula (7) para a produção de um composto de fórmula (8) que tem um grupo de álcool em vez de um grupo de éster. Neste caso, um passo adicional é necessário para a converção do álcool ao éster correspondente por oxidação convencional.

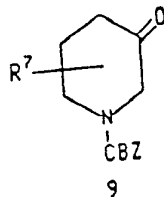
O composto de fórmula (V), em que R⁶ é halogéneo, é preparado a partir de um composto de fórmula (8) do mesmo modo como o descrito acima para a preparação de um composto de fórmula

(V) a partir de um composto de fórmula (3) com referência ao esquema 1.

R⁶ e R⁷ substituído-1-(R⁵ substituído-amino)-5-azaspiro[2.5]octano (VI)

(a) R⁶ é hidrogênio ou alquilo C₁-C₃.

A preparação dos compostos de fórmula (VI) segue a mesma descrição com referência ao esquema 1, usando como material de partida um composto de fórmula




em vez do composto de fórmula 1.

(b) R⁶ é halogênio.

A preparação dos compostos de fórmula (VI), em que R⁶ é halogênio, segue a mesma descrição com referência ao esquema 2, agora usando como material de partida um composto de fórmula (9) em vez de um composto de fórmula (1).

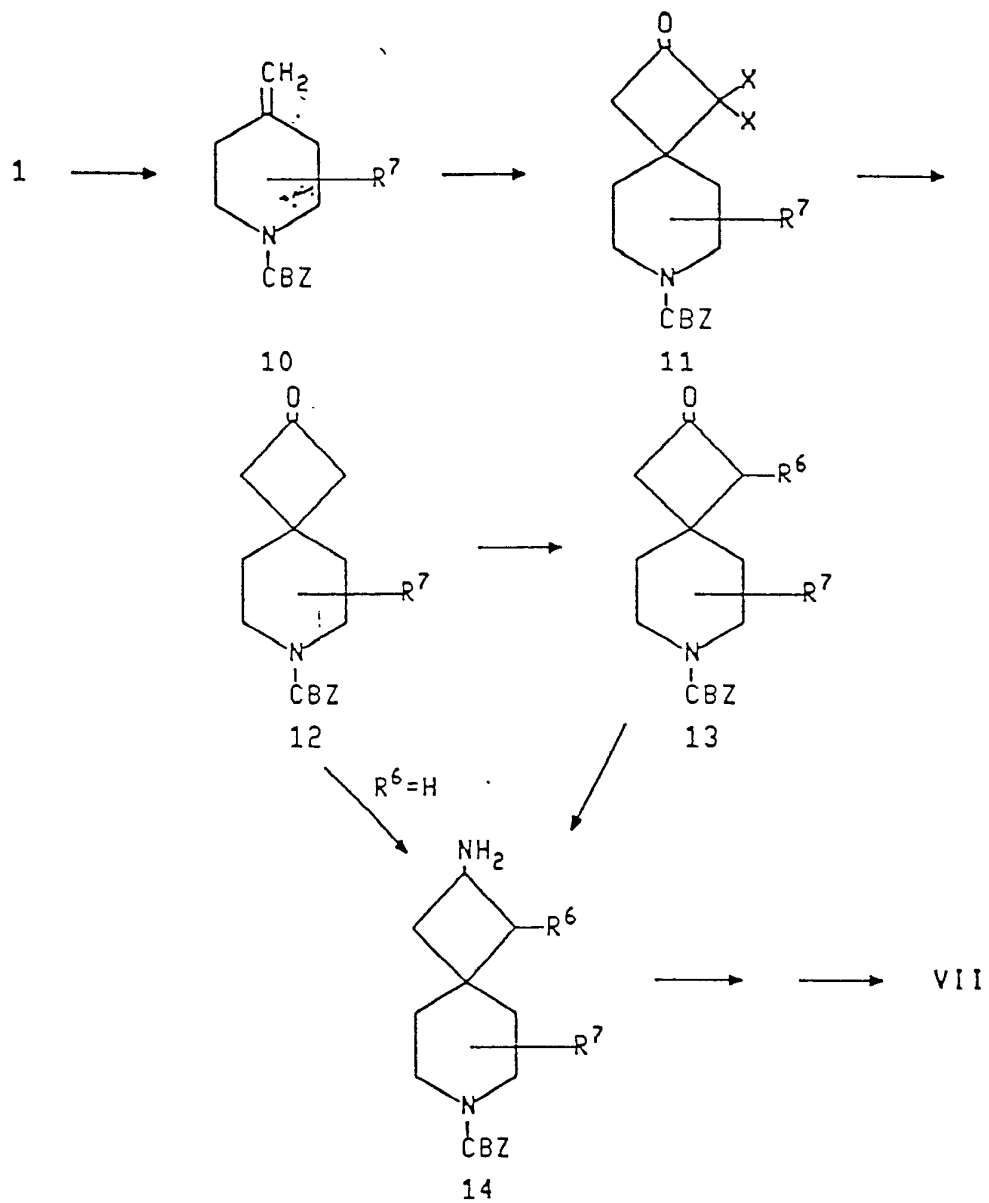
R⁷ substituído-1-(R⁶ substituído)-2-(R⁵ substituído-amino)-7-azaspiro[3.5]nonano (VII)

Com referência ao Esquema 3, um composto de fórmula (1) (ver Esquema 1) é reagido com um reagente de Wittig, preparado a



partir de trifenilfosfina e de brometo de metilo ou iodeto de metilo, como descrito com referência ao Esquema 1 para a preparação de um composto de fórmula (2), agora para a preparação de um composto de fórmula (10).

Esquema 3



O composto de fórmula (11), em que X é halogéneo como cloro ou bromo, é obtido por reacção de um composto de fórmula (10) com dicloroceteno preparado a partir de um haleto de tricloroacetilo, como o cloro e bromo, com zinco activado ou a partir de haleto de dicloroacetilo, como o cloro e bromo, com uma trialkilamina como trietilamina. Solventes adequados são tetra-hidrofurano, éter de etilo ou hexano. Preferencialmente, a reacção é realizada com cloreto de tricloroacetilo, par zinco - cobre, e oxicloreto fosforoso em éter anidro ao refluxo, durante 3 a 12 horas.

A desalogenação do composto de fórmula (11) origina o composto de fórmula (12). A reacção é geralmente conduzida na presença de zinco activado, num meio ácido como ácido acético ou cloreto de amónio num álcool C_1-C_6 como metanol. A reacção é convenientemente realizada a cerca da temperatura de refluxo do solvente, durante cerca de doze horas.

Os compostos de fórmula (12) são α -alquilados ou α -halogenados para a formação de compostos de fórmula (13), em que R^6 é alquilo C_1-C_3 ou halogéneo. A α -alquilação é geralmente conduzida com um haleto de alquilo C_1-C_6 como um brometo ou cloreto na presença de uma base, num solvente aprótico polar. Bases adequadas são hidreto de sódio, t-butóxido de potássio, hexametildisilazida alcalina, di-isopropilamida de lítio, hidróxido alcalino ou carbonato alcalino. Solventes adequados são dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetra-hidrofurano, um halo-hidrocarboneto ou um álcool C_1-C_6 . A temperatura reaccional está na gama desde cerca dos $-100^\circ C$ a cerca da temperatura de refluxo do solvente. O tempo reaccional está na gama desde cerca dos 10 minutos a cerca das doze horas.

A α -halogenação é geralmente realizada com cloro ou bromo na presença de um ácido de Lewis como cloreto ou brometo de

alumínio, num solvente como um hidrocarboneto halogenado ou um hidrocarboneto aromático a uma temperatura desde cerca dos 0°C a cerca da temperatura ambiente.

O grupo carbonilo nos compostos de fórmula (12) ou (13) pode ser convertido num grupo amino através de três métodos diferentes. Num método, o grupo carbonilo é reagido com hidroxilamina de metilo na presença de uma base como um hidróxido alcalino, carbonato alcalino ou uma amina como trietilamina, numa mistura de água e um co-solvente como um álcool C₁-C₆, dioxano ou tetra-hidrofurano. A o-metiloxima formada é reduzida à amina correspondente (14) com um hidreto metálico como borano, boro-hidreto de sódio, ou por meio de uma redução de um metal dissolvido, como sódio em etanol.

Num outro método, o grupo carbonilo é convertido ao grupo amino por reacção com acetato de amónio, na presença de um agente de redução como um hidreto metálico e.g. cianoboro-hidreto de sódio, num solvente etéreo ou um álcool C₁-C₆, e.g. metanol, a uma temperatura de cerca dos 0°C a cerca da temperatura de refluxo do solvente.

Ainda um outro método, o composto amino (14) é formado através de uma série de passos intermédios, em que o carbonilo é em primeiro lugar convertido em hidroxil por redução com um hidreto metálico como hidreto de alumínio e lítio, um boro-hidreto alcalino, ou borano, num solvente como éter, tetra-hidrofurano ou um álcool C₁-C₆, e.g. metanol, a uma temperatura desde cerca dos 0°C a cerca da temperatura ambiente. O álcool é convertido ao mesilato ou tosilato correspondente, por reacção com cloreto de metanosulfonilo ou cloreto de p-toluenosulfonilo, na presença de uma base como trietilamina, 4-dimetilaminopiridina ou piridina, num solvente como um hidrocarboneto halogenado a cerca

dos 0°C a cerca da temperatura ambiente. O mesilato ou tosilato é convertido na azida correspondente por reacção com uma azida de metal alcalino, como azida de lítio ou de sódio, num solvente aprótico polar como exemplificado acima, e.g. acetonitrilo ou formamida de dimetilo, desde cerca da temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente.

A azida é reduzida com um hidreto de metal como boro-hidreto de sódio, hidreto de alumínio e lítio ou hidreto de tributil-estanho, num solvente como éter de etilo, tetra-hidrofurano, ou um álcool C_1-C_6 , ou com trifenilfosfina seguido por hidrólise, ou por hidrogenação na presença de um metal nobre como paládio ou ródio. A hidrogenólise é mais convenientemente realizada na presença de catalizador de Lindlar em metanol sob uma atmosfera de hidrogénio.

Os compostos de fórmula (14) são reagidos com carbonato de di-t-butilo, na presença de uma base como hidróxido alcalino ou trietilamina numa mistura de água e um co-solvente como tetra-hidrofurano, dioxano ou acetona, para a obtenção dos compostos correspondentes em que um hidrogénio do grupo amino está substituído pelo grupo t-butoxi-carbonilo (t-BOC). O composto de fórmula (VII), em que R^5 é t-BOC, é depois formado por desprotecção da piperidina de um modo idêntico ao descrito para a preparação do composto (V) a partir do composto (4) no esquema 1.

Os compostos de fórmula (12) ou (13) podem ser formados em compostos correspondentes, em que o grupo carbonilo está substituído por um grupo amino-alquilo, por reacção com um composto de fórmula R^5NH_2 , em que R^5 é alquilo C_1-C_3 , na presença de um agente de redução como um hidreto metálico, como cianoboro-hidreto de sódio, num solvente etéreo ou num álcool C_1-C_6 , como metanol, desde cerca dos 0°C a cerca da temperatura de refluxo do

solvente. O composto correspondente de fórmula (VII), em que R⁵ é alquilo C₁-C₃, é depois formado identicamente em relação ao método para a preparação do composto (V) a partir do composto (5) no esquema 1, através de desprotecção da piperidina.

R⁷ substituído-1-(R⁶ substituído)-2-(R⁵ substituído-amino)-6-azaspiro[3.5]nonano (VIII)

Os compostos de fórmula (VIII) são preparados a partir de compostos de fórmula (9) de um modo idêntico ao descrito para a preparação dos compostos de fórmula (VII), a partir dos compostos de fórmula (1) no esquema 4.

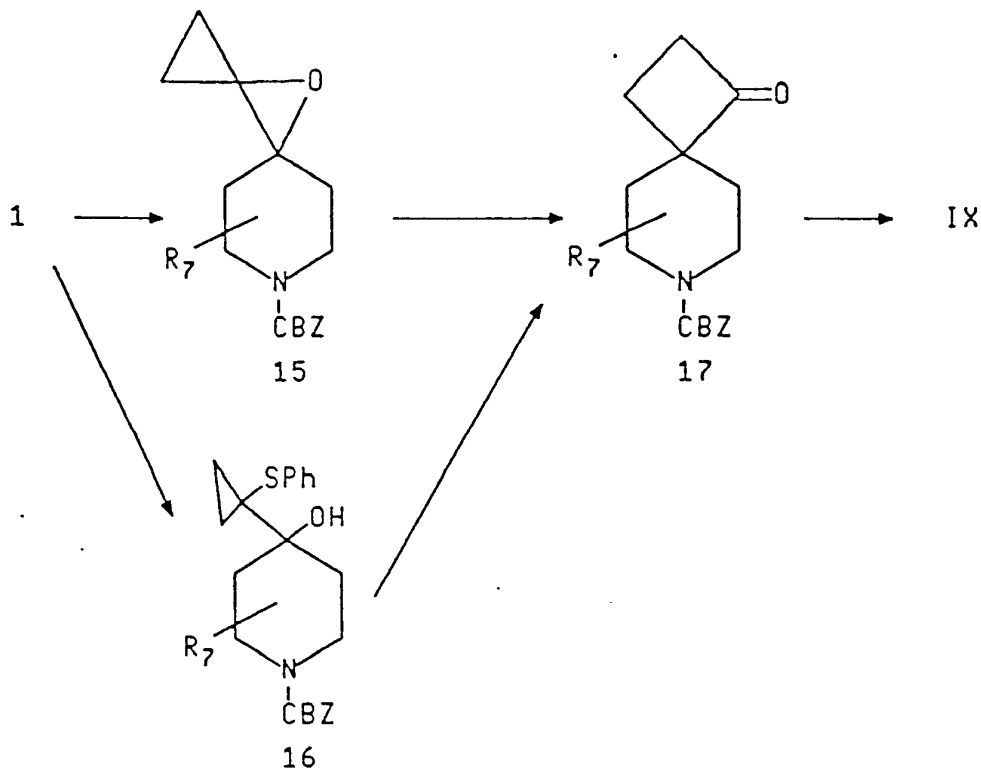
R⁷ substituído-2-(R⁶ substituído)-1-(R⁵ substituído-amino)-7-azaspiro[3.5]nonano (IX)

Com referência ao esquema 4, os compostos de fórmula (1) (ver esquema 1) são convertidos em compostos de fórmula (17), por reacção com ciclopropileto de difenilsulfónio, formado a partir de fluoroborato de ciclopropilsulfónio e uma base como hidróxido de potássio ou t-butóxido de potássio, em dimetilsulfóxido a cerca de temperatura ambiente, seguido por tratamento dos compostos formados de fórmula (15) com um ácido forte como ácido trifluorobórico ou ácido clóridrico.

Em alternativa, os compostos de fórmula (1) podem ser reagidos com o anião litiado de sulfureto de fenilo de ciclopropilo, formado a partir de n-butil-lítio e sulfureto de fenilo de ciclopropilo em tetra-hidrofurano a cerca dos 0°C, seguido por tratamento dos compostos intermediários de fórmula (16) com uma quantidade de catalizador de um ácido de Lewis como ácido fluorobórico, ácido p-toluenosulfónico ou cloreto estânico, para originar os compostos de fórmula (17).

~~Handwritten signature or mark~~

Esquema 4



Os compostos de fórmula (17) são ainda reagidos de um modo idêntico ao descrito no esquema 3 para a preparação dos compostos de fórmula (VII), a partir de compostos de fórmula (12) para originarem os compostos de fórmula (IX).

R⁷ substituído-1-(R⁵ substituído-amino)-2-(R⁶ substituído)-6-azaspiro[3.5]nonano (X)

Os compostos de fórmula (X) são preparados a partir dos compostos de fórmula anterior (9) de um modo idêntico ao descrito para a preparação dos compostos de fórmula (IX), a partir dos compostos de fórmula (1) (ver esquema 1).



Os sais catiónicos farmacêuticamente aceitáveis dos compostos (I) podem ser preparados por métodos convencionais a partir dos ácidos correspondentes, e.g. por reacção com cerca de uma quantidade equimolar de uma base. Estes sais catiónicos não aumentam a toxicidade do composto em relação aos organismos dos animais. Exemplos dos sais catiónicos adequados são aqueles dos metais alcalinos como de sódio ou de potássio, de metais alcalino terrosos como de magnésio ou de cálcio, e de amónio ou de aminas orgânicas como dietanol-amina ou N-metilglucamina.

Os novos compostos de fórmula (I) são úteis no tratamento de infecções bacterianas em largo espectro, particularmente o tratamento de estirpes de bactérias gram-positivas.

Os compostos do invento podem ser administrados sozinhos, mas geralmente serão administrados em mistura com um suporte farmacêutico seleccionado tendo em conta a via pretendida de administração e a prática farmacêutica padrão. Por exemplo, eles podem ser administrados oralmente ou na forma de comprimidos que contêm excipientes como amido e lactose, ou em cápsulas sozinhos ou em mistura com excipientes, ou na forma de elixires ou suspensões que contêm agentes de gosto ou de coloração. No caso de animais, eles vantajosamente estarão contidos num alimento animal ou na água de beber numa concentração de 5 - 5000 ppm, preferencialmente de 25 - 500 ppm. Eles podem ser injectados parenteralmente, por exemplo, intramuscularmente, intravenosamente ou subcutaneamente. Para a administração parenteral, eles são melhores usados na forma de uma solução aquosa esterelizada que pode conter outros solutos, por exemplo, sal suficiente ou glucose de modo a tornar a solução isotónica. No caso de animais, os compostos podem ser administrados intramuscularmente ou subcutaneamente a níveis de dosagem de cerca de 0,1 - 50

mg/kg/dia, vantajosamente de 0,2 - 10 mg/kg/dia dados numa dose simples diariamente ou até 3 doses divididas.

O invento também fornece composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz antibacteriana de um composto de fórmula (I) em conjunto com um diluente ou suporte farmacêuticamente aceitável.

Os compostos do invento podem ser administrados a humanos para o tratamento de doenças bacteriológicas por via oral ou parenteral, e podem ser administrados oralmente a níveis de dosagem de cerca de 0,1 a 500 mg/kg/dia, vantajosamente de 0,5 - 50 mg/kg/dia, dados numa dose simples ou até 3 doses divididas. Para administração intramuscular ou intravenosa, os níveis de dosagem são cerca de 0,1 - 200 mg/kg/dia, vantajosamente de 0,5 - 50 mg/kg/dia. Enquanto que a administração intramuscular pode ser uma dose simples ou até 3 doses divididas, a administração intravenosa pode incluir um gotejar contínuo. Variações na administração necessariamente ocorrerão dependendo do peso e da condição do sujeito a ser tratado e da via particular de administração escolhida, como é do conhecimento daqueles que são peritos no ramo.

A actividade antibacteriana dos compostos do invento está indicada pelo teste de acordo com a técnica de replicação de Steer que é um teste bacteriano in vitro padrão, método descrito por E. Steers et al., Antibiotics and hemotherapy, 9, 307, (1959).

Os exemplos seguintes ilustram o invento.

Exemplo 1

A. Éster de etilo do ácido 7-(1-terc-butoxicarbonilamino-6-azaspiro[2.5]oct-6-il)-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Uma solução de 1-terc-butoxicarbonilamino-6-azaspiro[2.5]octano (250 mg; 1,11 mmol), o éster de etilo do ácido 7-cloro-6-fluoro-1-(2,4-diclorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico (382 mg; 1,00 mmol) e trietilamina (0,78 ml; 5,55 mmol) em acetonitrilo (15 ml) foram aquecidos ao refluxo, durante a noite. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi cromatografado em sílica gel (eluentes: 50 % de acetato de etilo/hexano, depois acetato de etilo/hexano/metano 5:5:1) para originar o produto em epígrafe na forma de um sólido esbranquiçado (494 mg; 0,86 mmol; rendimento de 86 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 8,36 (s, 1H); 8,05 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,01 (m, 2H); 4,70 (s largo, 1H); 4,35 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,52 (m largo, 2H); 3,58 (m largo, 4H); 2,41 (m, 1H); 1,46 (m largo, 4H); 1,40 (s, 9H); 1,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 0,71 (m, 1H); 0,31 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H).

B. Sal de hidrocloreto do ácido 7-(1-amino-6-azaspiro[2.5]oct-6-il)-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridno-3-carboxílico

Uma solução do composto de passo A (441 mg; 0,77 mmol) em acetato de etilo (9 ml) e de cloreto de hidrogénio 3 N (9 ml) foi aquecida ao refluxo, durante a noite. Os solventes foram removidos in vacuo e o resíduo foi recristalizado a partir de metanol - acetonitrilo, para originar o produto em epígrafe na

forma de um sólido amarelo, p.f. 217°C (decomp.), (133 mg; 0,29 mmol; rendimento de 38 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,80 (s, 1H); 8,04 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,24 (m, 1H); 3,90 (m largo, 2H); 3,53 (m largo, 2H); 2,55 (m, 1H); 1,77 (m, 1H); 1,59 (m largo, 2H); 1,31 (m, 1H); 1,01 (m, 1H); 0,81 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H).

Exemplo 2

A. Ácido 7-(1-terc-butoxicarbonilamino-6-azaspiro[2.5]-oct-6-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-quinolino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1A, o 1-terc-butoxicarbonilamino-6-azaspiro[2.5]octano (260,0 mg; 1,15 mmol) e o ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxoquinolino-3-carboxílico (274 mg; 1,04 mmol) foram reagidos para gerar o composto em epígrafe (474 mg; 1,00 mmol; rendimento de 97 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 8,71 (s, 1H); 7,93 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H); 7,34 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H); 4,70 (s largo, 1H); 3,51 - 3,37 (m largo, 5H); 2,50 (m largo, 1H); 1,73 (m largo, 2H); 1,50 (m largo, 2H); 1,42 (s, 9H); 1,33 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,17 (m, 2H); 0,80 (m, 1H); 0,40 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H).

B. Sal de hidrocloreto do ácido 7-(1-amino-6-azaspiro[2.5]oct-6-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-quinolino-3-carboxílico

De acordo com a procedimento do exemplo 1B, o composto

do passo A (420 mg; 0,89 mmol) foi hidrolizado com ácido clorídrico, para originar o produto em epígrafe, p.f. 218°C (decomp.), 197 mg (0,53 mmol, rendimento de 60 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,65 (s largo, 3H); 7,87 (d, J = 13,3 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 3,85 (m, 2H); 3,64 (m, 1H); 3,44 (m, 1H); 3,29 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); 1,88 (m, 1H); 1,65 (m, 1H); 1,51 (m, 1H); 1,31 (m, 2H); 1,23 (m, 2H); 0,87 (d, J = 5,9 Hz, 1H).

Exemplo 3

A. Éster de etilo do ácido 7-1-terc-butoxicarbonilamino-6-azaspiro[2.5]oct-6-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1A, o 1-terc-butoxicarbonilamino-6-azaspiro[2.5]octano (170 mg; 0,75 mmol) e o éster de etilo do ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico (229 mg; 0,74 mmol) foram reagidos para gerar o produto em epígrafe (348 mg; 0,70 mmol; rendimento de 94 %).

RMN ^1H (CDCl $_3$): 8,43 (s, 1H); 8,01 (d, J = 13,5 Hz, 1H); 4,77 (s largo, 1H); 4,32 (q, J = 7,3 Hz, 2H); 3,86 (m, 4H); 3,44 (m, 1H); 2,46 (m, 1H); 1,61 (m, 2H); 1,56 (m, 1H); 1,40 (s, 9H); 1,34 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 1,26 (m, 1H); 1,13 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 0,97 (m, 2H); 0,75 (m, 1H); 0,37 (t, J = 4,7 Hz, 1H).



B. Sal de hidrocloreto do ácido 7-(1-amino-6-azaspiro[2.5]oct-6-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1B, o composto de passo A (331 mg; 0,66 mmol) foi hidrolizado com ácido clorídrico, para originar o produto em epígrafe, p.f. 217 - 220°C (decomp.) (135 mg; 0,33 mmol; rendimento de 50 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,59 (s, 1H); 8,54 (s largo, 2H); 8,05 (d, J = 14,0 Hz, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,93 (m, 1H); 3,85 (m, 2H); 3,70 (m, 1H); 2,48 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 1,55 (m, 1H); 1,49 (m, 1H); 1,15 (m, 2H); 1,10 (m, 2H); 0,85 (m, 2H).

Exemplo 4

A. Éster de etilo do ácido 7-(trans-1-terc-butoxicarbonilamino-5-azaspiro[2.5]oct-5-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1A, o hidrocloreto de trans-1-terc-butoxicarbonilamino-5-azaspiro[2.5]octano (125 mg; 0,47 mmol) e o éster de etilo do ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico (147 mg; 0,47 mmol) foram reagidos para gerar o produto em epígrafe (240 mg; 0,47 mmol; rendimento de 100 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 8,41 (s, 1H); 7,96 (d, J = 13,8 Hz, 1H); 4,73 (s largo, 1H); 4,30 (q, J = 7,3 Hz, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,55 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 2,52 (m, 1H); 1,76 (m, 3H); 1,52 (m, 1H); 1,33 (s largo, 9H); 1,30 (s, 3H); 1,11 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 0,94 (m, 2H); 0,86 (m, 1H); 0,34 (s largo, 1H).

B. Sal de hidrocloreto do ácido 7-(trans-1-amino-5-azaspiro[2.5]oct-5-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1B, o produto do passo A (235 mg; 0,47 mmol) foi hidrolizado com ácido clorídrico, para originar o composto em epígrafe, p.f. 210 - 215°C (decomp.) (72,0 mg; 0,18 mmol, rendimento de 38 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,59 (s, 1H); 8,46 (s largo, 2H); 8,04 (d, J = 13,9 Hz, 1H); 3,93 (m, 2H); 3,68 (m, 3H); 2,63 (m, 1H); 1,86 (m, 3H); 1,83 (m, 1H); 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 1,10 (m, 2H); 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 0,76 (t, J = 4,0 Hz, 1H).

Exemplo 5

A. Éster de etilo do ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-7-azaspiro[3.5]non-7-il)-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Uma solução de 2-terc-butoxicarbonilamino-7-azaspiro[3.5]nonano (200 mg; 0,83 mmol) e o éster de etilo do ácido 7-cloro-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico (301 mg; 0,78 mmol) foram reagidos para originar o produto em epígrafe (444 mg; 0,75 mmol; rendimento de 93 %).

RMN ^1H (CDCl $_3$): 8,34 (s, 1H); 8,01 (d, J = 13,5 Hz, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,03 (m, 2H); 4,78 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,40 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 3,34 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 2,23 (t, J = 10,0 Hz, 2H); 1,60 - 1,43 (m, 6H); 1,38 (s, 9H); 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

B. Sal de hidrocloreto do ácido 7-(2-amino-7-azaspiro[3.5]non-7-il)-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Uma solução de éster de etilo do ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-7-azaspiro[3.5]non-7-il)-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico (399 mg; 0,68 mmol) foi hidrolizada com ácido clorídrico para originar o produto em epígrafe, p.f. 270°C (decomp.), 223 mg (0,45 mmol; rendimento para os dois passos 58 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,34 (s, 1H); 8,24 (s largo, 2H); 8,09 (d, J = 13,5 Hz, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,61 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 3,42 (m, 4H); 2,10 (m, 2H); 1,91 (t, J = 1,9 Hz, 2H); 1,52 (m, 4H).

Exemplo 6

A. Éster de etilo do ácido 7-(cis-1-terc-butoxicarbonilamino-5-azaspiri[2.5]oct-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento de exemplo 1A, o cis-1-terc-butoxicarbonilamino-5-azaspiro[2.5]octano (125 mg; 0,47 mmol) e o éster de etilo do ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico (147 mg; 0,47 mmol) foram reagidos para gerar o produto em epígrafe (255 mg, em bruto).

RMN ¹H (CDCl₃): 8,44 (s, 1H); 8,01 (d, J = 14,0 Hz, 1H); 5,00 (s largo; 1 H); 4,33 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 3,95 (d, J = 3,7 Hz, 2H); 3,68 (d, J = 3,7 Hz, 2H); 3,52 (m, 1H); 2,43 (m, 1H); 1,78 (m, 2H); 1,53 (m, 2H); 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 1,29

(s, 9H); 1,14 (d, J = 7,2 Hz, 3H); 0,99 (m, 1H); 0,91 (m, 1H); 0,76 (t, J = 4,1 Hz, 1H); 0,55 (m, 1H).

B. Sal de hidrocloreto do ácido 7-(cis-1-amino-5-azaspiro[2.5]oct-5-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1B, o composto de passo A (230 mg; 0,45 mmol) foi hidrolizado com ácido clorídrico para originar o produto em epígrafe, p.f. 236°C (decomp.), 73,5 mg (0,18 mmol, rendimento de 38 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,59 (s, 1H); 8,56 (m largo, 2H); 8,06 (d, J = 13,6 Hz, 1H); 3,97 - 3,80 (m, 4H); 2,46 (m, 1H); 1,77 (m, 2H); 1,59 (m, 1H); 1,46 (m, 1H); 1,20 - 1,10 (m, 4H); 1,01 (m, 2H); 0,80 (t, J = 7,2 Hz, 1H).

Exemplo 7

A. Éster de etilo do ácido 7-(cis-1-terc-butoxicarbonilamino-5-azaspiro[2.5]oct-5-il)-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento de exemplo 1A, o cis-1-terc-butoxicarbonilamino-5-azaspiro[2.5]octano (190 mg; 0,84 mmol) e o éster de etilo do ácido 7-cloro-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico (289 mg; 0,76 mmol) foram reagidos para gerar o produto em epígrafe (293 mg; 0,51 mmol; rendimento de 68 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 8,33 (s, 1H); 8,02 (q, J = 14,2 Hz, 1H); 7,42 (m, 1H); 7,05 (m, 2H); 4,46 (s, 1H); 4,33 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 3,63 (m, 2H); 3,46 (m, 2H); 2,31 (s largo, 1H); 1,66 (m,

2H); 1,61 (m, 2H); 1,57 (t, J = 7,0 Hz, 3H); 1,37 (s, 9H); 0,59 (m, 1H); 0,25 (m, 1H).

B. Sal de hidrocloreto do ácido 7-(cis-1-amino-5-azaspiro[2.5]oct-5-il)-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1B, o composto do passo A (293 mg; 0,51 mmol) foi hidrolizado com ácido clorídrico para originar o produto em epígrafe, p.f. 192°C (decomp.), 163 mg (0,33 mmol, rendimento de 66 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,88 (s, 1H); 8,65 (s largo, 2H); 8,14 (d, J = 13,9 Hz, 1H); 7,86 (m, 1H); 7,62 (t, J = 8,7 Hz, 1H); 7,36 (m, 1H); 3,76 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 3,68 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 3,53 (m, 1H); 3,24 (m, 1H); 2,39 (m, 1H); 1,64 (m, 1H); 1,50 (m, 2H); 0,85 (t, J = 4,8 Hz, 1H); 0,73 (m, 1H).

Exemplo 8

A. Ácido 7-(1-terc-butoxicarbonilamino-6-azaspiro[2.5]oct-6-il)-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-quinolino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1A, o 1-terc-butoxicarbonilamino-6-azaspiro[2.5]octano (181,2 mg; 0,80 mmol) e o ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-quinolino-3-carboxílico (239,8 mg; 0,72 mmol) foram reagidos para gerar o produto em epígrafe (352,2 mg; em bruto).

RMN ¹H (CDCl₃): 8,74 (s, 1H); 7,9 (d, J = 7,86 Hz, 1H); 4,80 (s largo, 1H); 4,05 (m, 1H); 3,50 (m, 2H); 3,41 (m, 2H); 2,53 (m, 1H); 1,72 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,60 (m, 1H); 1,42 (s,

1H); 1,31 (m, 2H); 1,21 (m, 2H); 0,81 (t, J = 6,8 Hz, 1H); 0,41 (m, 1H).

B. Sal de hidrocloreto do ácido 7-(1-amino-6-azaspiro[2.5]oct-6-il)-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-quinolino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1B, o composto de passo A (352,2 mg; em bruto) foi hidrolizado com ácido clorídrico para originar o produto em epígrafe, p.f. 241°C (decomp.), 130,7 mg (0,31 mmol; rendimento para os dois passos 43 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,66 (s, 1H); 8,52 (s largo, 2H); 7,80 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 4,12 (m, 1H); 3,51 (m, 1H); 3,32 (m, 3H); 2,46 (m, 1H); 1,87 (m, 1H); 1,77 (m, 1H); 1,57 (m, 1H); 1,43 (m, 1H); 1,20 (m, 4H); 0,83 (m, 2H).

Exemplo 9

A. Éster de etilo do ácido 7-(trans-1-terc-butoxicarbonilamino-5-azaspiro[2.5]oct-5-il)-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do Exemplo 1A, o trans-1-terc-butoxicarbonilamino-5-azaspiro[2.5]octano (186 mg; 0,70 mmol) e o éster de etilo do ácido 7-cloro-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico (252,4 mg; 0,66 mmol) foram reagidos para gerar o produto em epígrafe (343,4 mg; 0,60 mmol, rendimento de 91 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 8,34 (s, 1H); 8,03 (d, J = 13,8 Hz, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,04 (m, 2H); 4,52 (s largo, 1H); 4,34 (q, J = 4,34 Hz, 2H); 3,81 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,29 (m, 3H); 2,25 (m,

1H); 1,68 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 1,38 (s, 9H); 1,33 (t, J = 4,3 Hz, 3H); 0,58 (dois multipletos, 1H); 0,22 (s, 1H).

B. Sal de hidrocloreto do ácido 7-(trans-1-amino-5-azaspiro[2.5]oct-5-il)-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1B, o composto do passo A (268,7 mg; 0,46 mmol) foi hidrolizado com ácido clorídrico, para originar o produto em epígrafe, p.f. 204°C (decomp.), 137,1 mg (0,29 mmol, rendimento de 62 %).

RMN ¹H (D₂O): 8,80 (s, 1H); 7,65 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 7,58 (m, 1H); 7,30 (m, 2H); 3,76 (m, 2H); 3,42 (s largo, 2H); 2,36 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 1,77 (m, 4H); 0,71 (m, 2H).

Exemplo 10

A. Ácido 7-(trans-1-terc-butoxicarbonilamino-5-azaspiro[2.5]oct-5-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-quinolino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1A, o trans-1-terc-butoxicarbonilamino-5-azaspiro[2.5]octano (150 mg; 0,66 mmol) e o ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-quinolino-3-carboxílico (156 mg; 0,59 mmol) foram reagidos para gerar o produto em epígrafe (310 mg; em bruto).

RMN ¹H (CDCl₃): 8,63 (s, 1H); 7,81 (d, J = 13,2 Hz, 1H); 4,76 (s largo, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 3,19 (m, 2H); 2,94 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 1,89 (m, 2H); 1,72 (m, 1H); 1,56 (m, 1H); 1,40 (s, 9H); 1,34 (m, 2H); 1,15 (m, 2H); 0,90 (m, 1H); 0,45 (m, 1H).

B. Sal de hidrocloreto do ácido 7-(trans-1-amino-5-azaspiro[2.5]oct-5-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-quinolino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1B, o composto do passo AS (310 mg; em bruto) foi hidrolizado com ácido clorídrico, para originar o produto em epígrafe, p.f. 190°C (decomp.), 107,6 mg (0,26 mmol, rendimento para os dois passos 45 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,64 (s, 1H); 8,56 (s largo, 2H); 7,87 (d, J = 13,1 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 7,65 Hz, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,45 (m, 2H); 3,07 (s largo, 2H); 2,58 (m, 2H); 1,94 (m, 1H); 1,80 (m, 2H); 1,30 (m, 2H); 1,18 (m, 2H); 0,92 (m, 1H); 0,82 (m, 1H).

Exemplo 11

A. Ácido 7-(trans-1-terc-butoxicarbonilamino-5-azaspiro[2.5]oct-5-il)-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-quinolino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1A, o trans-1-terc-butoxicarbonilamino-5-azaspiro[2.5]octano (150 mg; 0,66 mmol) e o ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-quinolino-3-carboxílico (198 mg; 0,59 mmol) foram reagidos para gerar o produto em epígrafe (347,5 mg; em bruto).

RMN ^1H (CDCl $_3$): 8,78 (s, 1H); 7,74 (d, J = 10,3 Hz, 1H); 4,73 (s largo, 1H); 3,97 (m, 1H); 3,36 (m, 2H); 3,25 (m, 1H); 2,88 (d, J = 12,5 Hz, 1H); 2,51 (m, 1H); 1,79 (m, 2H); 1,70 (m, 1H); 1,61 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); 1,25 (m, 2H); 1,13 (m, 2H); 0,89 (m, 1H); 0,43 (m, 1H).

B. Sal de hidrocloreto do ácido 7-(trans-1-amino-5-azaspiro[2.5]oct-5-il)-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-quinolino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1B, o composto do passo A (347,5 mg; em bruto) foi hidrolizado com ácido clorídrico, para originar o produto em epígrafe, p.f. 204°C (decomp.), 145,4 mg (0,34 mmol, rendimento para os dois passos 58 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6): 8,66 (s, 1H); 8,45 (s largo, 2H); 7,80 (d, J = 11,9 Hz, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,14 (d, J = 12,2 Hz, 1H); 3,02 (d, J = 12,2 Hz, 1H); 2,56 (m, 1H); 1,90 - 1,75 (m, 4H); 1,19 (m, 4H); 0,91 (m, 1H); 0,77 (m, 1H).

Exemplo 12

A. Éster de etilo do ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-7-azaspiro[3.5]non-7-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1A, o 2-terc-butoxicarbonilamino-7-azaspiro[3.5]nonano (200 mg; 0,83 mmol) e o éster de etilo do ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico (242 mg; 0,78 mmol) foram reagidos para gerar o produto em epígrafe (405 mg; 0,78 mmol; rendimento de 100 %, em bruto).

RMN ^1H (CDCl $_3$): 8,38 (s, 1H); 7,94 (d, J = 13,6 Hz, 1H); 4,92 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 4,08 (m, 1H); 3,67 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 3,60 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 3,42 (m, 1H); 2,28 (t, J = 10,1 Hz, 2H); 1,66 - 1,59 (m, 6H); 1,35 (s, 9H); 1,31 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 1,12 (m, 2H); 0,94 (m, 2H).

B. Sal de hidrocloreto do ácido 7-(amino-7-azaspiro-[3.5]non-7-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naf-tiridino-3-carboxílico

De acordo com o procedimento do exemplo 1B, o composto do passo A (288 mg; 0,56 mmol) foi hidrolizado com ácido clorídrico, para originar o produto em epígrafe, p.f. 213 - 215°C (decomp.), 134 mg (0,29 mmol; rendimento para os dois passos 58 %).

RMN ^1H (D_2O): 8,48 (s, 1H); 7,37 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 3,91 (m, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,73 (m, 2H); 3,53 (m, 1H); 2,42 (m, 2H), 2,04 (m, 2H); 1,77 (m, 4H); 1,26 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 0,98 (m, 2H).

Preparação A

1. 1-Benziloxicarbonil-4-piperidona

Uma mistura de hidrocloreto de 4-piperidona mono-hidratado (15 g; 0,10 mol), de cloroformato de benzilo (17 ml; 0,12 mol) e de bicarbonato de sódio (25 g; 0,50 mol) em dioxano (120 ml) e água (100 ml) foi agitada à temperatura ambiente, durante 48 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extractada com cloreto de metileno; a camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. Depois de evaporação, o composto em epígrafe foi obtido na forma de um líquido incolor (21,7 g; 0,093 mol, rendimento de 93 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 7,36 (m, 5H); 5,15 (s, 2H); 3,78 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 2,43 (m, 4H).

2. 1-Benziloxicarbonil-4-metilenopiperidina

Num frasco de três bocas, de 500 ml, seco à chama, que contém um condensador foi colocado hidreto de sódio (2,42 g de uma suspensão a 60 % em óleo, 66,7 mmol), que foi lavado duas vezes com pentano (50 ml de cada vez). 120 ml de sulfóxido de dimetilo seco foi adicionado e a suspensão foi aquecida aos 65°C, durante 1,5 horas. A solução límpida cinzenta resultante foi arrefecida aos 0°C e uma solução de brometo de metiltrifenilfosfônio (23,58 g; 66,2 mmol) em sulfóxido de dimetilo (140 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante 45 minutos; o composto em epígrafe do passo 1 (12,85 g; 55,2 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura reaccional foi aquecida aos 50°C, durante 1,5 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extractada com éter. A camada de éter foi lavada várias vezes com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. A evaporação in vacuo originou um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente: 10 % de acetato de etilo/hexano) para originar o composto em epígrafe na forma de um líquido incolor (11,15 g; 48,2 mmol; rendimento de 88 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 7,35 (m, 5H); 5,13 (s, 2H); 4,74 (s, 2H); 3,49 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H); 2,18 (m, 4H).

3. Éster de etilo do ácido 6-benziloxicarbonil-6-azaspiro[2.5]octano-1-carboxílico

Uma solução do composto em epígrafe do passo 2 (5,0 g; 21,63 mmol) em cloreto de metileno (250 ml) foi tratada com acetato de ródio (285 mg; 1,29 mmol). Uma solução de diazoacetato de etilo (6,81 ml; 64,89 mmol) em cloreto de metileno (3,2 ml) foi depois adicionada durante 20 horas (a uma velocidade de 0,5 ml/hr), por via por uma bomba de seringa. Depois de finda a

adição, a mistura reaccional foi filtrada através de celite; a concentração do filtrado originou mistura do produto em bruto. Esta foi depois cromatografada em sílica gel (eluente: 15 % de acetato de etilo/hexano) para originar 3,35 g (10,5 mmol, rendimento de 49 %) do composto em epígrafe puro, na forma de um óleo viscoso amarelo e uma outra porção de 1,19 g que contém 60 % (por RMN) do produto (rendimento de 16,5 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 7,30 (m, 5H); 5,10 (s, 2H); 4,10 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H); 3,50 (m, 3H); 3,32 (m, 1H); 1,69 (m, 2H); 1,53 (dd, $J = 8,4$; 5,1 Hz, 1H); 1,39 (m, 2H); 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); 1,14 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H); 0,89 (dd, $J = 8,4$; 3,8 Hz, 1H).

4. Ácido 6-benziloxicarbonil-6-azaspiro[2.5]octano-1-carboxílico

O composto em epígrafe do passo 3 (2,85 g; 8,98 mmol) foi dissolvido em dioxano aquoso (20 % em volume, 180 mol). Hidróxido de sódio em pó (3,59 g) foi adicionado e a mistura foi agitada aos 60°C, durante 2 horas. Depois de ser arrefecida à temperatura ambiente, a solução foi extractada com éter. A camada aquosa foi acidificada com bisulfato de sódio a um pH de 2 e extractada com cloreto de metileno. As camadas de cloreto de metileno foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio e concentradas para originarem o composto em epígrafe (2,28 g; 7,90 mmol; rendimento de 88 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 7,33 (m, 3H); 7,16 (m, 2H); 5,11 (s, 2H); 3,53 (m, 3H); 3,43 (m, 1H); 1,74 (m, 2H); 1,57 (dd, $J = 8,0$; 5,0 Hz, 1H); 1,43 (m, 2H); 1,19 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H); 1,00 (m, 1H).

5. 6-Benziloxicarbonil-1-(terc-butoxicarbonil)amino-6-
-azaspiro[2.5]octano

Uma mistura do composto em epígrafe do passo 4 (2,28 g; 7,88 mmol) e de trietilamina (1,2 ml; 8,66 mmol) em acetona (80 ml) foi arrefecida aos 0°C; cloroformato de etilo (0,90 ml; 9,45 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada aos 0°C, durante 30 minutos. Uma solução de azida de sódio (5,12 g; 78,8 mmol) em água (10 ml) foi depois adicionada lentamente. Depois de umas duas horas adicionais, a mistura foi diluída com água e extractada com éter. A camada de éter foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada in vacuo para originar a azida de acilo (2,45 g; 7,78 mmol, em bruto) que foi usada directamente na próxima reacção.

Uma solução da azida de acilo em tolueno (100 ml) foi adicionada gota a gota numa solução de tolueno (150 ml) de t-butanol (40 ml) e de tosilato de piridínio (10 mg) aos 100°C. Depois de finda a adição, a mistura reaccional foi mantida aos 100°C, durante 12 horas. A mistura reaccional foi concentrada in vacuo, e o resíduo foi cromatografado em sílica gel (eluente: 22 % de acetato de etilo/hexano), para originar o composto em epígrafe na forma de uma espuma incolor (2,26 g; 6,28 mmol, rendimento de 80 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 7,32 (m, 5H); 5,11 (s, 2H); 4,61 (s largo, 1H); 3,56 (m largo, 4H); 2,42 (m, 1H); 1,41 (s, 9H); 1,34 (m, 4H); 0,72 (dd, J = 7,6; 6,0 Hz, 1H); 0,31 (m, 1H).

6. 1-(terc-Butoxicarbonil)amino-6-azaspiro[2.5]octano

A uma solução do composto em epígrafe do passo 5 (2,2

g; 6,10 mmol) em etanol (60 ml) foi adicionado formato de amônio (1,15 g; 18,3 mmol) seguido por paládio activado em carvão (teor em paládio de 10 %, 1,94 g; 1,83 mmol). A mistura foi agitada à temperatura reaccional, durante 1 hora. A mistura reaccional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado in vacuo para originar o composto em epígrafe na forma de uma espuma branca (1,4 g; 6,1 mmol; rendimento de 100 %).

RMN ^1H (CD_3OD): 8,54 (s, 1H); 3,30 (m, 1H); 3,04 (m, 3H); 2,39 (m, 1H); 1,60 (m, 1H); 1,50 (m, 4H); 1,44 (s, 9H); 0,75 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 0,46 (m, 1H).

Preparação B

1. 1-Benziloxicarbonil-3-hidroxipiperidina

A uma solução de hidrocloreto de 3-hidroxipiperidina (20,0 g; 0,145 mol) em dioxano (500 ml) e água (500 ml) foi adicionado cloroformato de benzilo (24,88 ml; 0,17 mol) e trietilamina (101 ml; 0,73 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante a noite. A mistura reaccional foi extractada com éter e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada. O produto em bruto foi purificado através de cromatografia em sílica gel (eluente: acetato de etilo/hexano 1:1) e o composto em epígrafe foi obtido na forma de um óleo amarelo claro (20,7 g; 88 mmol, rendimento de 61 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 7,33 (m, 5H); 5,09 (s, 2H); 3,78 (dd, J = 13; 3,5 Hz, 1H); 3,69 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 3,08 (dd, J = 13, 7,3 Hz, 1H); 1,85 (m, 1H); 1,75 (m, 1H); 1,47 (m, 2H).

2. 1-Benziloxicarbonil-3-piperidinona

A uma solução do composto do passo 1 (10,6 g; 45 mmol) em acetona (500 ml) foi adicionado reagente de Jones (17,0 ml) gota a gota, aos 0°C. A mistura foi agitada a esta temperatura durante 2 horas. Depois de ser diluída com água, o produto foi extractado em cloreto de metileno e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secas sobre sulfato de magnésio. A remoção do solvente in vacuo originou o composto em epígrafe na forma de um óleo viscoso amarelo claro (10,4 g; 44,4 mmol, rendimento de 98,5 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 7,32 (m, 5H); 5,11 (s, 2H); 4,04 (s, 2H); 3,62 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H); 2,43 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 1,95 (m, 2H).

3. 1-Benziloxicarbonil-3-metileno-piperidina

Num frasco de três bocas, seco à chama, equipado com um condensador e um funil de adição, foi colocado hidreto de sódio (1,95 g de uma suspensão a 60 % em óleo, 48,9 mmol) que foi lavado duas vezes com pentano (20 ml de cada vez). 100 ml de sulfóxido de dimetilo seco foi adicionado e a suspensão foi aquecida aos 65°C, durante 1,5 horas. A solução cinzenta resultante foi arrefecida à temperatura ambiente e uma solução de brometo de metilfenilfosfônio (19,1 g; 53,4 mmol) em sulfóxido de dimetilo (150 ml) foi adicionado através do funil de adição. A solução amarela viva foi agitada à temperatura ambiente, durante 45 minutos; o composto em epígrafe do passo 2 (10,38 g; 44,5 mmol) foi lentamente adicionado. A mistura reaccional foi aquecida aos 50°C, durante 5,5 horas. Água foi depois adicionada e a mistura foi extractada com éter. A camada de éter foi lavada várias vezes com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. A

evaporização in vacuo originou um óleo amarelo que foi purificado por cromatografia em sílica gel (eluente: 15 % de acetato de etilo/hexano) para originar o composto na forma de um líquido incolor (3,12 g; 13,5 mmol; rendimento de 30,3 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 7,31 (m, 5H); 5,11 (s, 2H); 4,82 (s largo; 1H); 4,75 (s, 1H); 3,94 (s, 2H); 3,50 (t, $J = 6$ Hz, 2H); 2,25 (t, $J = 6$ Hz, 2H); 1,61 (m, 2H).

4. Éster de etilo do ácido trans-5-benziloxicarbonil-5-azaspiro[2.5]octano-1-carboxílico

Um solução do composto em epígrafe do passo 3 (4,25 g; 18,3 mmol) em cloreto de metileno (180 ml) foi tratado com acetato de ródio (242 mg; 1,1 mmol). O diazoacetato de etilo (5,76 ml; 54,9 mmol) foi adicionado durante 23 horas, por via de uma bomba de seringa. Depois de finda a adição, a mistura reaccional foi filtrada através de celite; a concentração do filtrado originou a mistura de produto em bruto. A mistura foi cromatografada em sílica gel (eluente: 15 % de acetato de etilo/hexano) para originar 2,44 g (7,70 mmol, rendimento de 42 %) do composto em epígrafe a partir da fracção com valor de R_f elevado (R_f de 0,44; 15 % de acetato de etilo/hexano). A fracção com valor de R_f baixo (R_f 0,34; 15 % de acetato de etilo/hexano) originou o isómero cis (1,05 g; 3,31 mmol, rendimento de 18 %).

RMN ^1H para o composto em epígrafe (CDCl_3): 7,32 (m, 5H); 5,10 (s, 2H); 4,08 (q, $J = 6,8$ Hz, 3H); 3,47 (m largo, 2H); 3,24 (m largo, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,59 (m largo, 2H); 1,49 (m, 2H); 1,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 1,07 (t, 4,6 Hz, 1H).

RMN ^1H para o isómero cis (CDCl_3): 7,32 (m, 5H); 5,09 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 5,05 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 4,20 (q, $J = 7,0$ Hz,

2H); 4,15 (m largo, 2H); 3,60 - 3,50 (m largo, 4H); 1,63 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 1,25 (t, J = 7,0 Hz); 1,16 (m largo, 1H); 0,81 (dd, J = 8,0; 4,7 Hz, 1H).

5. Ácido trans-5-Benziloxicarbonil-5-azaspiro[2.5]octano-1-carboxílico

O composto em epígrafe do passo 4 (2,40 g; 7,51 mmol) foi dissolvido em dioxano aquoso (20 % em volume, 100 ml). Hidróxido de sódio em pó (3,0 g; 75 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada aos 60°C, durante 2 horas. Depois de ser arrefecida à temperatura ambiente, a solução foi extractada com cloreto de metileno. A camada aquosa foi depois acidificada com bissulfato de sódio a um pH de 2 e extractada com éter. As camadas de éter foram depois lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio e concentradas para originarem o composto em epígrafe (1,38 g; 4,78 mmol, rendimento de 63 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 7,30 (m, 5 H); 5,09 (s, 2H); 3,54 (m largo, 1H); 3,44 (m, 1H); 3,24 (m largo, 2H); 1,78 (m, 2H); 1,70 (m, 1H); 1,57 (m largo, 2H); 1,10 (m, 2H).

6. Ácido trans-5-benziloxicarbonil-1-(terc-butoxicarbonil)-1-amino-5-azaspiro[2.5]octano-1-carboxílico

Uma mistura do composto em epígrafe do passo 5 (1,38 g; 4,7 mmol) e de trietilamina (0,72 ml; 5,1 mmol) em acetona (100 ml) foi arrefecida aos 0°C e cloroformato de etilo (0,53 ml; 5,6 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada aos 0°C, durante 30 minutos. Uma solução de azida de sódio (3,05 g; 47,0 mmol) em água (10 ml) foi depois adicionada lentamente. Depois de umas duas horas adicionais, a mistura foi diluída com água e extractada com éter. A camada de éter foi lavada com salmoura,

seca sobre sulfato de magnésio e concentrada in vacuo para originar azida de acilo (1,07 g; 3,4 mmol, em bruto), que foi usado directamente na próxima reacção.

Uma solução de azida de acilo em tolueno (30 ml) foi adicionada gota a gota numa solução de tolueno (20 ml) de t-butanol (25 ml) e de tosilato de piridínio (10 mg), aos 100°C. Depois de finda a adição, a mistura reaccional foi mantida aos 100°C, durante 24 horas. A mistura reaccional foi concentrada in vacuo e o resíduo foi purificado num cromatotron (eluente: acetato de etilo a 11 %/hexano), originando o composto em epígrafe na forma de um óleo viscoso amarelo claro (0,92 g; 2,6 mmol, rendimento de 54,3 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 7,30 (m, 5H); 5,08 (s largo, 2H); 4,62 (m largo, 1H); 3,65 (m largo, 1H); 3,21 (m largo, 3H); 2,45 (m largo, 1H); 1,93 (m largo, 1H); 1,61 (m largo, 3H); 1,36 (s largo, 9H); 0,82 (m largo, 1H); 0,28 (m largo, 1H).

7. Hidrocloreto de trans-1-(terc-butoxicarbonil)-amino-5-azaspiro[2.5]octano

A uma solução do composto em epígrafe do passo 6 (0,92 g; 2,55 mmol) em etanol (50 ml) foi adicionado formato de amónio (482 mg; 7,65 mmol) seguido por paládio em carvão activado (teor em paladio de 10 %; 811 mg; 0,76 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante 2,5 horas. A mistura reaccional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado in vacuo. O produto em bruto foi dissolvido em acetona (10 ml) e uma solução de éter (2,5 ml; 1,0 M) de cloreto de hidrogénio foi adicionada. A suspensão resultante foi concentrada e o resíduo foi triturado com éter para formar o precipitado do sal de hidrocloreto. Depois

de filtração, o composto em epígrafe foi obtido na forma de um sólido branco (426 mg; 1,61 mmol; rendimento de 63 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 4,85 (s largo, 1H); 3,17 - 2,90 (m largo, 5H); 2,59 (m largo, 1H); 1,91 (m largo, 2H); 1,63 (m largo, 1H); 1,55 (m largo, 1H); 1,39 (s, 9H); 1,13 (m largo, 1H); 0,64 (m largo, 1H).

Preparação C

1. Ácido cis-5-benziloxicarbonil-5-azaspiro[2.5]octano-1-carboxílico

Êster de etilo do ácido cis-5-benziloxicarbonil-5-azaspiro[2.5]octano-1-carboxílico (1,05 g; 3,3 mmol) foi dissolvido em dioxano aquoso (20 % em volume, 100 ml). Hidróxido de sódio em pó (1,32 g; 3,3 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada aos 60°C, durante 2 horas. Depois de ser arrefecida à temperatura ambiente, a solução foi extractada com cloreto de metileno. A camada aquosa foi acidificada com bissulfato de sódio a um pH de 2 e extractada com éter. As camadas de éter foram lavadas para originarem o composto em epígrafe (730 mg; 2,5 mmol; rendimento de 76,5 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 9,99 (s largo, 1H); 7,31 (m, 5H); 5,02 (m largo, 2H); 3,71 (m largo, 1H); 3,45 (m largo, 3H); 1,63 (m largo, 2H); 1,51 (m, 3H); 1,24 (m largo, 1H); 0,87 (dd, J = 7,6; 4,6 Hz, 1H).

2. cis-5-Benziloxicarbonil-1-(terc-butoxicarbonilamino)-5-azaspiro[2.5]octano

Uma mistura do composto em epígrafe do passo 1 (0,73 g; 2,53 mmol) e de trietilamina (0,38 ml; 2,75 mmol) em acetona (25 ml) foi arrefecida aos 0°C; cloroformato de etilo (0,29 ml; 2,99 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada aos 0°C, durante 30 minutos. Uma solução de azida de sódio (1,62 g; 25 mmol) em água (5 ml) foi adicionada lentamente. Depois de 2 horas adicionais, a mistura foi diluída com água e extractada com éter. A camada de éter foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada in vacuo para originar a azida de acilo (0,74 g; 2,36 mmol, em bruto) que foi usada directamente na próxima reacção.

Uma solução de azida de acilo em tolueno (50 ml) foi adicionada gota a gota numa solução de tolueno (50 ml) de t-butanol (30 ml) e de tosilato de piridínio (10 mg), aos 100°C. Depois de finda a adição, a mistura reaccional foi mantida aos 100°C, durante 24 horas. A mistura reaccional foi concentrada in vacuo, e o resíduo foi purificado num cromatotron (eluente: acetato de etilo a 11 %/hexano), originando o composto em epígrafe na forma de uma espuma amarela (0,72 g; 1,99 mmol, rendimento de 79 %).

RMN ¹H (CDCl₃): 7,34 (m, 5H); 5,12 (s, 2H); 3,74 (m largo, 1H); 3,52 (m largo, 1H); 3,30 (m largo, 2H); 2,34 (m largo, 1H); 1,57 (m largo, 2H); 1,49 (m, 2H); 1,43 (s, 9H); 1,23 (m, 1H); 0,73 (m, 1H); 0,53 (m, 1H).

3. cis-1-(terc-Butoxicarbonil)amino-5-azaspiro[2.5]octano

A uma solução do composto em epígrafe do passo 2 (0,72 g; 1,99 mmol) em etanol (50 ml) foi adicionado formato de amónio (376 mg; 5,97 mmol) seguido por paládio em carvão activado (teor em paládio a 10 %, 625,6 mg; 0,59 mmol). A mistura foi agitada à



temperatura ambiente, durante 2,5 horas. A mistura reaccional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado in vacuo para originar o composto em epígrafe na forma de uma espuma branca (220 mg; 0,97 mmol; rendimento de 49 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 5,87 (s largo, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,22 (m, 1H); 2,97 (m, 2H); 2,37 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 1,86 (m largo, 2H); 1,41 (s, 9H); 1,13 (m, 1H); 0,86 (m, 2H); 0,67 (dd, $J = 6,6$; 4,2 Hz, 1H).

Preparação D

1. 7-Benziloxicarbonil-1,1-dicloro-7-azaspiro[3.5]nonan-3-ona

A uma solução agitada de 1-benziloxicarbonil-4-metilenopiperidina (11,1 g; 49,3 mmol) e par de zinco - cobre (95: 5, 7,98 g; 12,2 mmol) em 200 ml de éter anidro foi adicionado uma solução de cloreto de tricloroacetilo (10,18 ml; 91,2 mmol) e de oxicloreto fosforoso (8,77 ml; 94,0 mmol) em 50 ml de éter anidro. A mistura reaccional foi refluxada durante a noite. Depois de arrefecimento à temperatura ambiente, a solução foi filtrada através de celite e o filtrado foi lavado com salmoura e bicarbonato de sódio frio, seco sobre sulfato de magnésio e depois de evaporação originou o composto em epígrafe na forma de um líquido amarelo, 15,3 g (em bruto).

RMN ^1H (CDCl_3): 7,36 - 7,24 (m, 5H); 5,12 (s, 2H); 4,15 (m largo, 2H); 3,08 (s, 2H); 2,95 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 1,74 (m, 2H):

2. 7-Benziloxicarbonil-7-azaspiro[3.5]nonan-3-ona

A uma mistura agitada do composto em epígrafe da Preparação D.1 (15,3 g) e de cloreto de amônio (7,16 g; 134 mmol) em metanol (200 ml) foi adicionado pó de zinco (8,76 g; 134 mmol). A mistura foi refluxada durante 5 horas. Depois de arrefecimento à temperatura ambiente, a solução foi filtrada através de celite, e o solvente foi removido em vácuo. O óleo resultante foi dissolvido em cloreto de metileno e lavado com salmoura, solução de bicarbonato de sódio saturada arrefecida e seco sobre sulfato de magnésio. A evaporação in vacuo originou um óleo viscoso amarelo, 7,28 g (26,7 mmol, rendimento de 54 % a partir de 1-benziloxicarbonil-4-metilenopiperidina).

RMN ^1H (CDCl_3): 7,34 (m, 5H); 5,11 (s, 2H); 3,47 (m, 4H); 2,80 (s, 4H); 1,69 (m, 4H).

3. 7-Benziloxicarbonil-7-azaspiro[3.5]nonan-2-ole

A uma solução do composto em epígrafe da Preparação D.2 (7,28 g; 26,7 mmol) foi adicionado boro-hidreto de sódio em pó (5,07 g; 133,5 mmol) em porções, aos 0°C. A mistura foi agitada aos 0°C, durante quatro horas. Depois de adição de água, a mistura foi extractada com éter, a camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de magnésio. A evaporação in vacuo originou o produto em bruto, que foi cromatografado em sílica gel (eluente: 20 % depois 40 % de acetato de etilo/hexano), originando o composto em epígrafe puro na forma de um óleo viscoso incolor (5,589 g; 20,3 mmol; rendimento de 76 %).

RMN ^1H (CDCl_3): 7,31 (m, 5H); 5,08 (s, 2H); 4,27 (m, 1H); 3,36 (m, 4H); 2,38 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 2,23 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 1,48 (m largo, 4H).

4. 7-Benziloxicarbonil-2-azido-7-azaspiro[3.5]nonano

A uma solução agitada do composto em epígrafe da Preparação D.3 (5,53 g; 20,0 mmol) em cloreto de metileno (60 ml) foi adicionado trietilamina (8,4 ml; 60,0 mmol) seguido por adição de cloreto de metanosulfonilo (2,32 ml; 30,0 mmol), aos 0°C. A mistura foi agitada aos 0°C, durante três horas. Depois de adição de água, a mistura foi extractada com cloreto de metileno e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada para originar 7-benziloxicarbonil-2-metilsulfoniloxil-7-azaspiro[3.5]nonano na forma de um óleo amarelo claro (7,47 g, em bruto).

A uma solução agitada da mesilato (7,39 g; 20,0 mmol, em bruto) em N,N-demetilformamida (60 ml) foi adicionado azida de sódio (3,9 g; 60,0 mmol) e a mistura foi aquecida aos 90°C, durante quatro horas. A solução foi arrefecida à temperatura ambiente e cloreto de metileno foi adicionado. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada para originar o produto em bruto, que foi purificado através de cromatografia em sílica gel (eluentes: 30 % de acetato de etilo/hexano) para originar o composto em epígrafe puro na forma de um óleo incolor (4,51 g; 15,0 mmol, rendimento de 75 % a partir do composto em epígrafe da Preparação D.3).

RMN ¹H (CDCl₃): 7,32 (m, 5H); 5,09 (s, 2H); 3,87 (quint, J = 7,7 Hz, 1H); 3,38 (m, 4H); 2,22 (m, 2H); 1,83 (m, 2H); 1,53 (s largo, 4H).

5. 7-Benziloxicarbonil-2-amino-7-azaspiro[3.5]nonano

Uma solução do composto em epígrafe da Preparação D.4

(4,43 g; 14,8 mmol) em etanol (50 ml) foi agitada com catalizador Lindlar (1,92 g; 1,48 mmol; 5 % de Pd/CaCO₃) sob 1 atm de hidrogênio, durante 4,5 horas. A solução foi filtrada através de celite e o filtrado foi concentrado in vacuo para originar o composto em epígrafe na forma de um óleo viscoso incolor (3,84 g; 14,0 mmol; em bruto).

RMN ¹H (CDCl₃): 7,28 (m, 5H); 5,05 (s, 2H); 3,38 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 3,30 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 2,17 (s, 2H); 1,52 - 1,34 (s largo, 7H).

6. 2-(terc-Butoxicarbonil)amino-7-azaspiro[3.5]nonano

A uma solução do composto em epígrafe da Preparação D.5 (3,73 g; 13,6 mmol) e de dicarbonato de di-t-butilo (3,58 g; 16,3 mmol) em dioxano (50 ml) e água (5 ml) foi adicionado trietilamina (2,9 ml; 20,4 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, diluída com bicarbonato de sódio saturado e extractada com cloreto de metileno. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada para originar um óleo viscoso incolor. Este óleo foi cromatografado em sílica gel (eluente: 30 % de acetato de etilo/hexano) para originar 7-benziloxicarbonil-2-(terc-butoxicarbonil-7-azaspiro[3.5]nonano (5,38 g; em bruto).

RMN ¹H (CDCl₃): 7,29 (m, 5H); 5,06 (s, 2H); 4,74 (s largo, 1H); 3,39 (m, 2H); 3,31 (m, 2H); 2,36 (m, 2H); 1,58 - 1,44 (m largo, 4H); 1,39 (s, 9H).

A uma solução de terc-butoxicarbonilaminospiroonano (5,08 g; em bruto) em etanol (50 ml) foi adicionado formato de amônio (2,57 g; 40,8 mmol) seguido por paládio em carvão activado (2,57 g; 40,8 mmol). A mistura foi agitada à temperatura

ambiente, durante 3 horas. A mistura reaccional foi filtrada, e o filtrado foi concentrado in vacuo para originar uma espuma branca. Esta espuma foi triturada com éter para originar o composto em epígrafe puro na forma de um sólido branco. (1,86 g; 7,75 mmol; rendimento de 52,5 % a partir do composto em epígrafe da Preparação D.4).

RMN ^1H (CDCl_3): 6,23 (s largo, 1H); 4,66 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H); 4,06 (m largo, 1H); 2,98 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H); 2,91 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H); 2,28 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H); 1,80 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H); 1,73 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H); 1,62 (m, 2H); 1,30 (s, 9H).

Lisboa, 17 de Junho de 1992

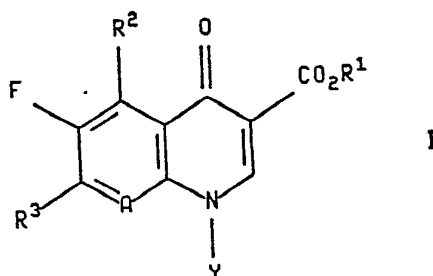


J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Composto, caracterizado por apresentar a fórmula:

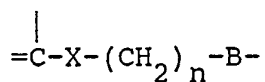


em que

R^1 é hidrogénio, alquilo C_1-C_3 , benzilo, um catião farmacologicamente aceitável, ou um grupo de pró-droga,

A é CH, CF, $COCH_3$, $C-CH=CH_2$, C-alquilo (C_1-C_3), $C-CF_3$, $C-CN$ ou N;

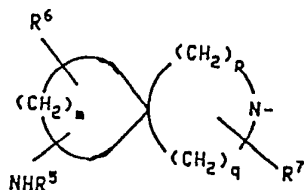
Y é alquilo C_1-C_3 , halo-alquilo C_1-C_2 , ciclopropilo, halociclopropilo, vinilo, 2-halofenilo, 2,4-difluorofenilo, metoxi ou $NHCH_3$; ou A e Y em conjunto formam um grupo de fórmula



em que X é O, S, ou CH_2 , n é 0 ou 1, e B é CH-alquilo (C_1-C_3), $C=CH_2$ ou $CH-CH_2F$;

R^2 é hidrogénio, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , amino, halogénico ou aminometilo; e

R^3 é um grupo de fórmula



em que R^5 é hidrogénio, ou alquilo C_1-C_3 , R^6 e R^7 são cada um independentemente hidrogénio, alquilo C_1-C_3 ou halogéneo, m é 2 ou 3, p é 1 ou 2, q é 2 ou 3 e $p + q$ é 4, e R^6 está localizado a seguir ao grupo NHR^5 .

2^a. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 ser hidrogénio e A ser CH ou N.

3^a. - Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por Y ser ciclopropilo.

4^a. - Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por Y ser 2,4-difluorofenilo.

5^a. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido composto ser o ácido 7-(1-amino-6-azaespiro[2,5]oct-6-il)-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-naftiridino-3-carboxílico.

6^a. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido composto ser o ácido 7-(1-amino-6-azaespiro[2,5]oct-6-il)-1-ciclopropilo-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-quinolino-3-carboxílico.

7^a. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido composto ser o ácido .

7-(1-amino-6-azaespiro[2,5]oct-6-il)-1-ciclopropilo-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

8ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido composto ser o ácido 7-(trans-1-amino-5-azeaspiro[2,5]oct-5-il)-1-ciclopropilo-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

9ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido composto ser o ácido 7-(2-amino-7-azaespiro[3,5]oct-7-il)-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

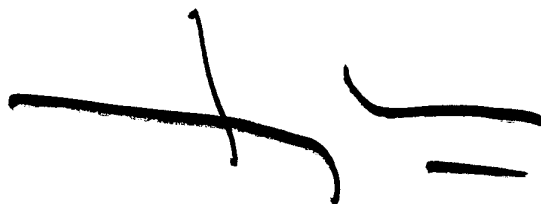
10ª. - Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por R^3 ser 1-amino-6-azaespiro[2.5]oct-6-ilo.

11ª. - Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por R^3 ser 1-amino-5-azaespiro[2.5]oct-5-ilo.

12ª. - Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por R^3 ser 2-amino-7-azaespiro[3.5]non-7-ilo.

13ª. - Composição antibacteriana, caracterizada por compreender um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 e um suporte farmacologicamente aceitável.

Lisboa, 17 de Junho de 1992



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