



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 90900 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D215/56 A

A61K031/47 B

C07C211/00 B

C07C229/00 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.06.19	(73) <i>Titular(es):</i> PFIZER INC. 235 EAST 42ND STREET NEW YORK, N.Y. 10017 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.06.21 US 209680	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.12.29	(72) <i>Inventor(es):</i> PAUL R. MCGUIRK US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 08/94 1994.08.10	(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 DERIVADOS DO ÁCIDO 6-FLUORO-1,4-DI-HIDROQUINOL-4-ONO-3-CARBOXÍLICO E DE INTERMEDIÁRIOS PARA ESSE FIM

(57) *Resumo:*

[Fig.]

10

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 90 900

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

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO 6-FLUORO-1,4-DI-HIDROQUINOL-4-ONO-3-CARBOXÍLICO E DE INTERMEDIÁRIOS PARA ESSE FIM "

INVENTORES: Paul Robert Mcguirk.

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

Estados Unidos da América do Norte em 21 de Junho de 1988, sob o n.º. 209.660.

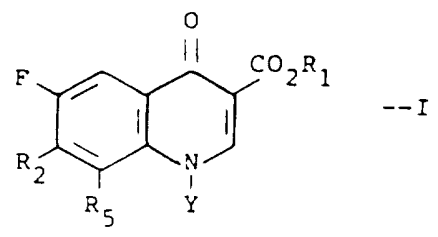
~~1/1~~

90.900

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento refere-se a um processo para a preparação de novos derivados de ácido 6-fluoro-1,4-di-hidroquinol-4-ono-3-carboxílico 1,7-dissubstituídos e de certos dos seus ésteres e sais catiónicos, de fórmula (I):



=====

PFIZER INC.

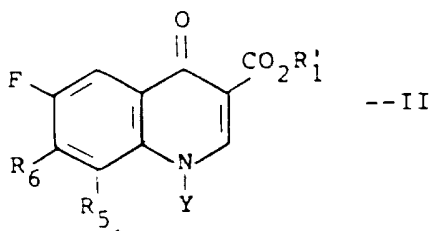
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DO ÁCIDO 6-FLUORO-1,4-DI-HIDROQUINOL-4-ONO-3-CARBOXILICO E DE INTERMEDIÁRIOS PARA ESSE FIM"

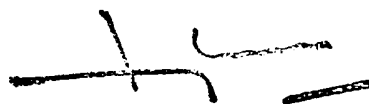
em que R_5 é H, F, Cl, ou CH_3 ; R_1 é H, (C_1-C_7) -alquilo, benzilo ou um catião farmacologicamente aceitável; R_2 é, por exemplo, vinilo, $CH_3\equiv C-$ ou ciclopropilo; e Y é, por exemplo (C_1-C_3) -alquilo ou (C_1-C_3) -haloalquilo.

Estes compostos são úteis na preparação de composições antibacterianas utilizadas no tratamento de hospedeiros sofrendo de doenças bacterianas.

O invento refere-se também a um novo processo para a preparação de novos intermediários N-ciclopropilo, que podem ser utilizados na preparação de determinados derivados de ácido 6-fluoro-1,4-di-hidroquinol-4-ona-3-carboxílico 1,7-di-substituídos do presente invento, que contêm um substituinte ciclopropilo na posição 1, bem como para a preparação de outros derivados de ácido 1,4-di-hidroquinol-4-ono-3-carboxílico, substituídos por ciclopropilo.

O processo de preparação consiste, por exemplo, em se acoplar um composto organometálico contendo R_2 , através de um acoplamento catalisador por metais de transição, com um composto da fórmula (II):





em que R_1 é (C_1-C_7)-alquilo ou benzilo e R_6 é bromo ou iodo, num solvente inerte.

O presente invento refere-se a novos derivados 1,7-dissubstituidos de ácido 6-fluoro-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxílico e a determinados ésteres e sais catiónicos dos referidos derivados. Além disso, o invento refere-se à preparação destes compostos, a composições antibacterianas contendo os referidos compostos, bem como se refere a métodos para a utilização dos compostos deste invento.

O invento refere-se também a um novo processo para a preparação de novos compostos intermédios de N-ciclopropilo, que se podem utilizar na preparação de determinados derivados 1,7-dissubstituidos de ácido 6-fluoro-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxílico do presente invento, e que contêm um substituinte ciclopropilo na posição 1, bem como se refere à preparação de outros derivados de ácido 1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxílico, substituídos por ciclopropilo.

Muito embora determinados derivados de ácido 1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxílico substituídos sejam compostos conhecidos e figurem nas especificações anteriores como sendo agentes antibacterianos, não deixa de haver necessidade de novos compostos antibacterianos para o combate de infecções bacterianas.

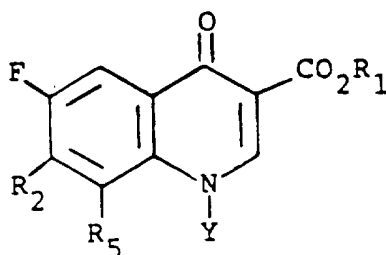
Assim, um dos objectivos do presente invento consiste em idealizar novos derivados 1,7-dissubstituidos de ácido 6-fluoro-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxílico e certos ésteres e sais catiónicos destes compostos. Além disso, o presente invento refere-se a novos derivados 1,7-dissubstituidos de ácido 6-fluoro-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxílico e a certos ésteres e sais catiónicos destes compostos, que se podem empregar como agentes antibacterianos.

Além disso, o presente invento refere-se a novos métodos para a preparação dos novos derivados 1,7-dissubstituídos de ácido 6-fluoro-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxílico e de determinados ésteres e sais catiónicos dos referidos compostos.


Um outro objectivo do presente invento consiste em idealizar um novo processo para a preparação de novos compostos substituídos por N-ciclopropilo, que se podem utilizar como compostos intermédios na preparação de derivados de ácido 1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxílico, contendo um substituinte ciclopropilo na posição 1.

O presente invento refere-se ainda a composições antibacterianas contendo os novos compostos do presente invento. Mais um objectivo do presente invento reside num método para a utilização dos novos compostos do invento no tratamento de um paciente sofrendo de uma doença bacteriana.

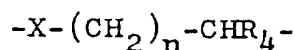
Assim, o presente invento refere-se a determinados novos derivados substituídos de ácido 1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxílico de fórmula



---I

em que R_5 representa H, F, Cl, OCH_3 ou Z. R_1 representa H, (C_1-C_7) -alquilo, benzilo ou um catião farmacêuticamente aceitável; R_2 representa vinilo, vinilo W-substituído, $CH_3C=C-$, $W-CH_2C=C-$, ciclopropilo ou W ;

W representa $R_3-(CH_2)_m-$; m é igual a 1 ou 2; R_3 representa OH, NH_2 , $NH(C_1-C_3)$ -alquilo, $SO_2(C_1-C_3)$ -alquilo, $SO_2NH(C_1-C_3)$ -alquilo ou SO_2NH_2 ; Y representa (C_1-C_3) -alquilo, (C_1-C_3) -haloalquilo, ciclopropilo, vinilo, p-fluorofenilo ou o,o-difluorofenilo; ou R_5 significa Z, e Z em conjunto com Y representa a fórmula



onde X representa CH_2 ou O e está ligado à posição 8 do anel de quinolona; n é igual a 0, 1 ou 2; e R_4 é escolhido do grupo formado por hidrogénio, alquilo e halo-alquilo com 1 a 3 átomos de carbono, hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, fenilo e metileno, e se refere aos seus sais, farmacêuticamente aceitáveis.

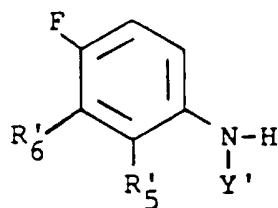
Compostos preferidos do presente invento são aqueles, em que R_5 representa H ou F, e aqueles em que R_2 representa ciclopropilo e ainda aqueles compostos, em que Y e R_2 , independentemente um do outro, representam ciclopropilo.

Compostos ainda mais preferidos do invento são aqueles, em que R_1 representa hidrogénio ou um catião, farmacêuticamente aceitável.

Compostos especificamente preferidos do presente invento são ácido 1-etil-6-fluoro-7-vinil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxílico, ácido 1-etil-6-fluoro-7-ciclopropil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxi-

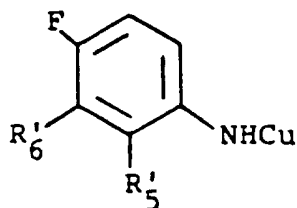
lico, ácido 1-etil-6,8-difluoro-7-ciclopropil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilico, ácido 1-etil-6,8-difluoro-7-vinil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilico, ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-ciclopropil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilico e ácido 1-etil-6,8-difluoro-7-(2-hidroximetilcicloprop-1-ilo)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilico.

O presente invento refere-se também ao novo processo para a preparação dos novos compostos de fórmula



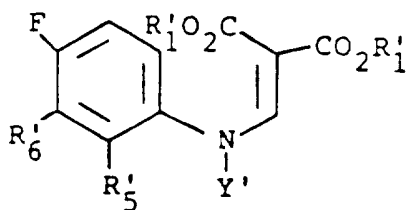
---VIII'

em que R'6 representa F, Cl ou Br, Y' representa ciclopropilo e R'5 representa H, F, Cl, Br ou OCH3, caracterizado por se fazer reagir cerca de 3 a 5 equivalentes de ciclopropilato de lítio, num solvente inerte, e ao abrigo de oxigénio, com cerca de 1 equivalente de um composto de fórmula



em que R'_6 e R'_5 são tal como atrás se define, a uma temperatura reaccional de cerca de -80°C a cerca de -40°C , se aquecer a mistura reaccional entre cerca de 0°C e cerca de 35°C , e se tratar a mistura reaccional, a cerca de -78°C , com O_2 . Determinados compostos de fórmula VIII', em que R'_6 representa Br e R'_5 representa H, F, Cl, Br ou OCH_3 , podem ser utilizados na preparação de compostos de fórmula I, em que Y' representa ciclopropilo. Ainda outros compostos de fórmula VIII' são úteis para a preparação de outros derivados de ácidos 1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilicos, contendo um substituinte ciclopropilo na posição 1.

Além disso, o presente invento refere-se à utilização dos novos compostos de fórmula VIII', atrás referidos, para a preparação dos novos compostos de fórmula





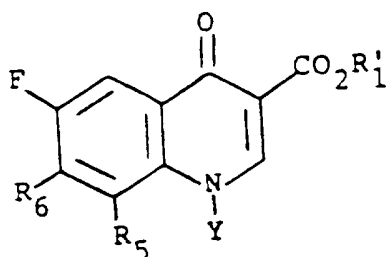
---IX

em que R'_5 , R'_6 e Y' são tal como atrás se refere e R'_1 significa C_1 - C_7 -alquilo ou benzilo.

Além disso, o presente invento refere-se a composições antibacterianas, que contêm um agente excipiente, aceitável em termos da referida acção antibacteriana, e um composto de fórmula I. Composições preferidas contêm os compostos preferidos de fórmula I, atrás designados.

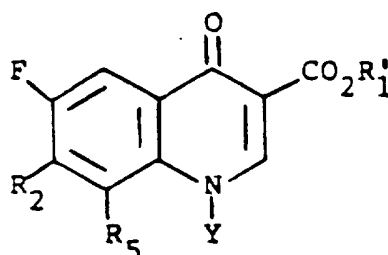
O presente invento refere-se ainda a um método para o tratamento de um paciente, tal como um ser humano ou animal atingido por uma doença bacteriana, que se caracteriza pela administração, ao referido paciente, de uma quantidade de acção antibacteriana, de um composto de fórmula I. Segundo os métodos de tratamento preferidos, administra-se um composto de fórmula I preferido, tal como atrás se indica.

De acordo com o processo descrito na patente norte-americana No. 4.623.650, os compostos de fórmula I, em que R_2 é tal como se define acima, com excepção de ciclopropilo ou de W  são preparados por meio de acoplamento de catálise de um metal de transição de um composto organo-metálico apropriado, contendo o grupo R_2 (excepto ciclopropilo ou W ) , com o éster de 7- R_6 -quinolona apropriado, de fórmula II



---II

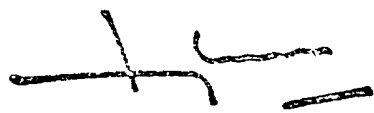
em que R_5 e Y são tal como atrás se define, R_1 representa (C_1-C_7) -alquilo ou benzilo e R_6 representa bromo ou iodo. Quando se pretende preparar composto de fórmula I, em que R_2 representa ciclopropilo, então o composto de fórmula III



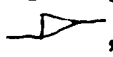
---III

em que R_2 representa vinilo, e que se preparar segundo o processo atrás indicado, será transformado num composto de fórmula III, em que R_2 representa ciclopropilo, mediante ciclicização do substituinte vinilo, de acordo com processos usuais, na presença de diazometano ou diidometano, utilizando-se zinco como agente catalisador.

Além disso, quando se pretende preparar compostos de fórmula I, em que R_2 representa vinilo W -substituído ou $W-CH_2C\equiv C-$, então estes compostos serão preparados mediante acoplamento catalítico de um composto metálico contendo álcool propargílico, protegido por tetrahidropirano (THP), com o éster de 7- R_6 -quinolona apropriado, de fórmula II, atrás referido. Remove-se THP por meio da reacção com ácido *p*-toluenossulfónico, em etanol absoluto, por processos usuais, quando se pretende obter compostos, em que R_2 representa propargilo. Se se desejar obter compostos em que R_2 representa vinilo cis-hidroximetilo-substituído, a hidrogenação realiza-se com um catalisador de Lindlar (carbonato de paládio-em-carvão, contaminado por chumbo), seguida da remoção de THP com



ácido *p*-toluenossulfônico, em etanol absoluto, mediante processos usuais.

Para a preparação de compostos de fórmula I, em que R_2 representa W , obtêm-se estes compostos pelo acoplamento catalítico de um composto de alcinilo-metálico apropriado, protegido por THP, com o éster de 7- R_6 -quinolona apropriado, de fórmula II, seguido por hidrogenação com um catalisador de Lindlar, ciclização na presença de diazometano, e remoção de THP por reação com ácido *p*-toluenossulfônico, em etanol absoluto, de acordo com processos usuais.

Os compostos em que R_3 representa OH podem continuar a reagir com ácido azotídrico, tal como se descreve em *Helvetica Chimica Acta*, Vol. 59, fasc. 6, a pags. 2100-2113 (1976) sendo hidrogenados com um catalisador de Lindlar, para se obterem compostos de fórmula I, em que R_3 representa NH_2 , ou podem reagir com haletos de alquilo, para se formarem compostos de fórmula I, em que R_3 representa $NH(C_1-C_3)$ -alquilo.

A reação de acoplamento realiza-se num dissolvente inerte, em especial num solvente etéreo, tal como um éter de dialquilo por ex., éter dietílico ou éter dipropílico, dimetoxietano, ou éteres cíclicos, tal como tetrahidrofurano (THF). Juntamente com o éter poderá estar presente um hidrocarboneto, em especial um hidrocarboneto aromático ou alifático, contendo entre 5 e 10 átomos de carbono, por ex., benzeno ou tolueno.

O composto organo-metálico pode preparar-se por meio de métodos habituais, conhecidos, alguns dos quais irão ser descritos mais adiante.

O composto organo-metálico pode ser preparado a partir do correspondente haleto mediante permuta directa de halogénio por lítio, utilizando-se n-butilato, sec.-butilato ou t-butilato de lítio, seguida de trans-metalização com uma larga gama de sais, adoptando métodos conhecidos, por ex., os referidos em E. Negishi, Organometallics in Organic Synthesis, Vol, 1 page 104.

Os sais utilizados serão escolhidos de sais de zinco, cádmio, magnésio, mercúrio, estanho, prata, cobre e alumínio, de preferência zinco. Os sais utilizados normalmente são os haletos, em especial cloretos, brometos e iodetos e cianetos, tal como cianeto de cobre. O sal mais preferido é cloreto de zinco.

Com vantagem, o tratamento, atrás referido, com um composto de butil-lítio realiza-se em tetrahidrofurano, a uma temperatura entre -78° e -50°C , de preferência -78°C . Outros solventes apropriados, para além de THF, são solventes etéreos, quer isoladamente, quer em mistura com um hidrocarboneto alifático ou aromático, contendo entre 5 e 10 átomos de carbono, tal como benzeno ou tolueno. Exemplos de éteres apropriados são éteres de dialquilo, tais como éter dietílico ou éter dipropílico, dimetoxietano e éteres cíclicos.

De acordo com um método alternativo, os compostos organo-metálicos podem formar-se por permuta de hidrogénio-metal, entre o correspondente composto de alceno ou de alcino e uma base forte, tal como t-butóxido de potássio-butilato de lítio ou TMEDA-butilato de lítio.

O acoplamento do composto orga-



no-metálico realiza-se com o éster de 7-R₆-quinolinona apropriado, de fórmula II, na presença de 0,5-10 mole-% de um metal de transição catalisador, a temperaturas reacionais que podem variar entre a temperatura ambiente a 50°C.

Os metais de transição utilizados como catalisadores são conhecidos, por ex., os referenciados em Negishi, E., Acc. Chem. Res., 15, 340-348 (1982). Metais de transição convenientes são platina, cobalto, ferro, zircônio, molibdênio, rutênio, manganês, ródio, de preferência níquel, paládio e platina. Os citados metais são combinados com ligandos, tais como PPh₃, P(CH₃)₃ e P(C₂H₅)₃, em que Ph representa fenilo. Metais de transição catalisadores preferidos são (PPh₃)₄Pd, (PPh₃)₂PdCl₂, (PPh₃)₄Ni e (PPh₃)₂NiCl₂.

Para a preparação daqueles compostos, em que Z e Y, em conjunto formam um composto tricíclico, prefere-se utilizar (PPh₃)₂-NiCl₂.

Certos métodos para a preparação dos compostos de fórmula II são análogos aos referidos no ramo da especialidade. As reacções globais segundo dois métodos da técnica anterior exemplificam-se na sequência de reacções (III) --> (IV) --> (VI) --> (VII) ---->(II), do esquema A e do esquema B, adiante apresentados. É inédita a parte do esquema A, segundo a qual a sequência reaccional é de (IV) ----> (VIII) ----> (IX) ---->(II), e onde Y representa ciclopropilo. Além disso, são novos certos compostos de fórmula (VIII) e (IX).

Segundo o Esquema A faz-se reagir uma anilina de fórmula IV, em que R₅ e R₆ são tal como se define, com alcoximetileno-malonato de dialquilo



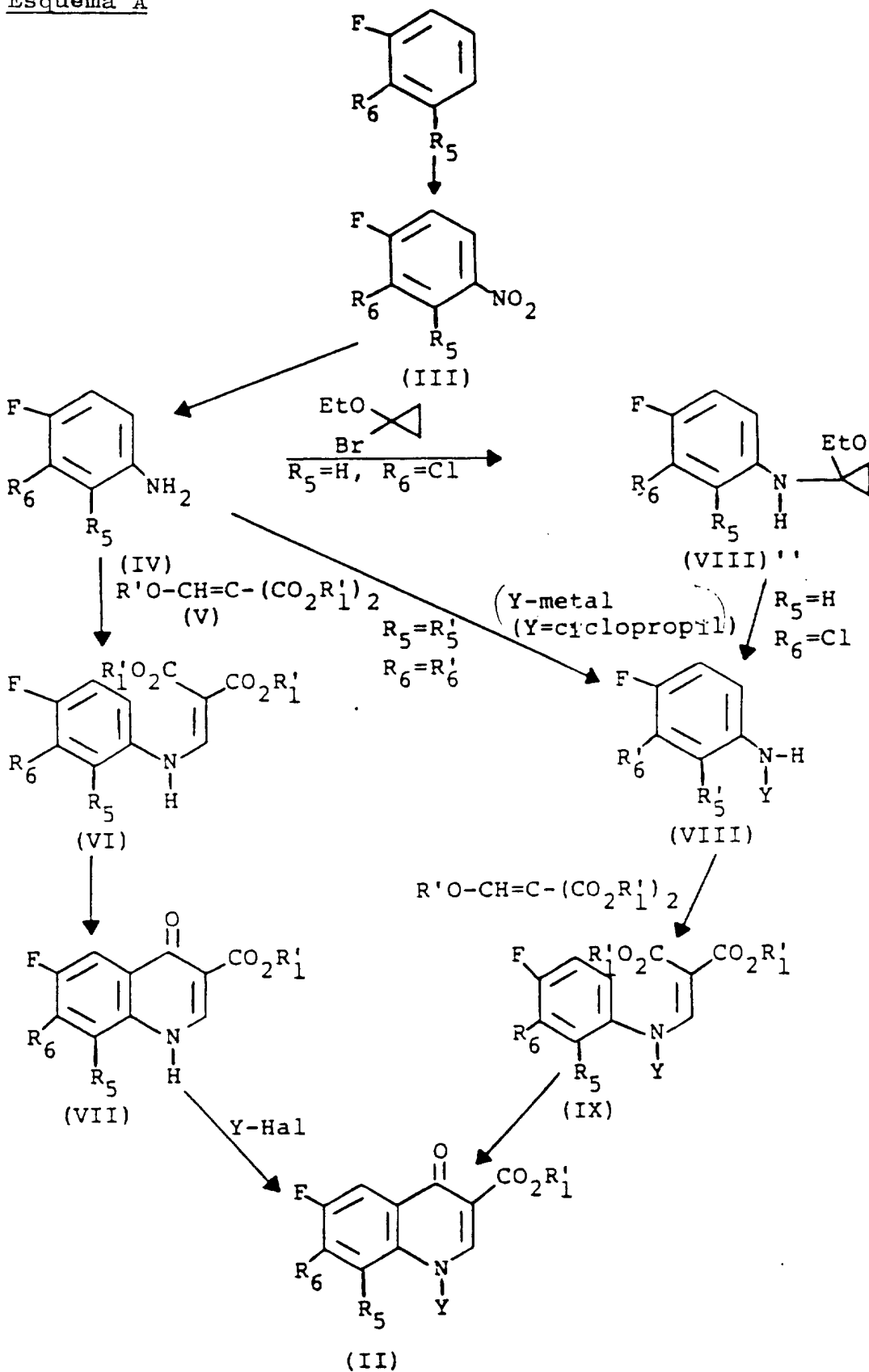
ou de dibenzilo de fórmula V, em que R' representa um grupo alquilo com 1 a 7 átomos de carbono e R'₁ representa um grupo alquilo com 1 a 7 átomos de carbono ou benzilo.

Geralmente, a reacção realiza-se sem solvente, a cerca de 100° a 200°C, de preferência, entre 150° e 175°C, durante um periodo de cerca de 0,5 a 24 horas, geralmente durante 0,5 a 2 horas. Os compostos intermédios resultantes, de fórmula VI, são cristalizados a partir de um solvente etéreo ou hidrocarboneto, tal como petroleo ligeiro ou éter dietilico, e são ciclizados mediante aquecimento, a cerca de 150° a 250°C, em solventes com elevado ponto de ebulição, tais como diclorobenzeno, tetralina, éter difenilico ou éter dimetilico de dietileno glicol, de preferência 'Dowtherm A (Fluka Chemical Corp., Hauppauge, N.Y.), que é uma mistura solvente de elevado ponto de ebulição, de éter difenilico e dibenzofurano, e que se pode adquirir ao comércio da especialidade. O periodo reaccional varia entre cerca de 0,5 e 12 horas.

Os compostos intermédios de fórmula VII formados são substituidos em N, por um haleto de fórmula Y-Hal, em que Y é tal como atrás se define, com excepção de ciclopropilo, e Hal representa halogénio. Exemplos de haletos apropriados são iodeto de etilo, 2-fluoro-1-iodo-etano, brometo de alilo e 2-bromo-etanol. O produto de adição (aduto) formado a seguir à reacção com 2-bromoetanol pode ser transformado num composto de fórmula I, em que Y representa vinilo, mediante activação com hidroxilo, por ex., com cloreto de tionilo, seguida de uma reacção de eliminação com uma base apropriada, tal como trietilamina, diaza-biciclo-undecano e diaza-biciclo-nonano. Geralmente, a substituição realiza-se em DMF, com uma base inorgânica, tal como carbonato de potássio, a temperaturas entre a temperatura ambiente e 110°C.

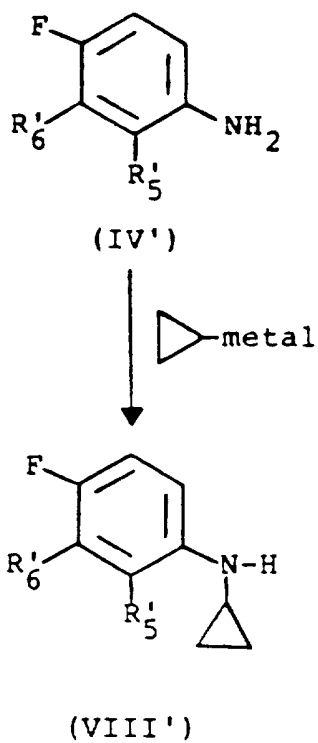
~~_____~~

Esquema A



~~Handwritten scribbles~~

Esquema A'



Para a preparação de compostos de fórmula II, em que Y representa ciclopropilo, os compostos de fórmula IV são levados a reagirem com cerca de 3-5 equivalentes molares de um composto metálico de ciclopropilo, preparado da maneira atrás indicada em relação a compostos metálicos de alcenilo e de alcinilo, na presença de cerca de 1,5 equivalentes molares de cianeto cuproso e cerca de 1 equivalente molar de um composto de fórmula IV, num dissolvente inerte, a uma temperatura entre cerca de -80°C e cerca de -40°C , na ausência de oxigênio. Geralmente, a reação dura cerca de 15 a 24 horas. Aquece-se a mistura reaccional entre cerca de 0°C e cerca de 35°C e, em seguida, a mistura é arrefecida até -78°C e oxigenada, antes da recuperação do produto de fórmula VIII. Conforme se mostra no esquema A', podem preparar-se de acordo com a mesma reação, outros novos compostos úteis como compostos intermédios, e em que R'₅ e R'₆ são tal como atrás se define.

De acordo com um processo alternativo, pelo menos determinados compostos de fórmula VIII podem ser preparados por meio de 1-etoxiciclopropilação de compostos de fórmula IV, segundo os métodos divulgados por Kang, J. et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 897-898, 1987. De acordo com um desses métodos, que, segundo consta, dão elevados rendimentos e, por esta razão, seria um método de síntese preferida para os referidos compostos, agita-se um excesso de 1-bromo-1-etoxiciclopropano com compostos de fórmula IV, na presença de trietilamina, num dissolvente não-polar, a refluxo, tal como diclorometano ou pentano, e reduz-se o produto obtido na presença de um ácido de Lewis. Um agente redutor especialmente adequado para este método é uma mistura de NaBH_4 (2 equivalentes) e BF_3OEt_2 (2 equivalentes), em tetrahidrofurano, agitada a 0°C , durante 0,5 hora.

Em seguida, preparam-se compostos de fórmula IX, fazendo reagir compostos de fórmula VIII com um alcoximetileno-malonato de dialquilo ou de dibenzilo, de fórmula V, em que R' representa um grupo alquilo com 1 a 7 átomos de carbono e R'₁ representa um grupo alquilo com 1 a 7 átomos de carbono ou benzilo, nas condições reaccionais descritas atrás para a transformação de compostos de fórmula IV em compostos de fórmula VI, no esquema A.

As anilinas mono- ou di-fluoradas, de fórmula IV, que se utilizam também no esquema reaccional B, adiante apresentado, podem preparar-se mediante processos usuais de nitração e redução, tal como se revela em March, J., Adv. Org. Chem., Second Ed., McGraw Hill, 474, 1125 (1977), a partir dos correspondentes fluorobenzenos, que se podem adquirir ao comércio da especialidade.

De acordo com o esquema reaccional B, faz-se reagir um composto de fórmula VIII, em que R₆ e R₅ são tal como atrás se define, com a excepção de que R₅ não representa Z, com um alcoximetileno-malonato de dialquilo ou de dibenzilo, de fórmula V, em que R' representa alquilo com 1 a 7 átomos de carbono e R'₁ representa um grupo alquilo com 1 a 7 átomos de carbono ou benzilo. As condições da reacção são tal como se refere para a transformação de compostos de fórmula IV em compostos de fórmula VI, segundo o esquema A.

Realiza-se a ciclização do composto de fórmula IX, formado no esquema reaccional atrás referido, mediante aquecimento, num meio acidico, tal como ácido polifosfórico, a cerca de 100°C, até 250°C durante cerca de 0,5 a 24 horas, de preferência, entre 100° e 150°C, durante 0,5 a 2 horas. Este processo vem descrito por Albrecht, R., Prog. Drug Res., Vol., 21, 35-

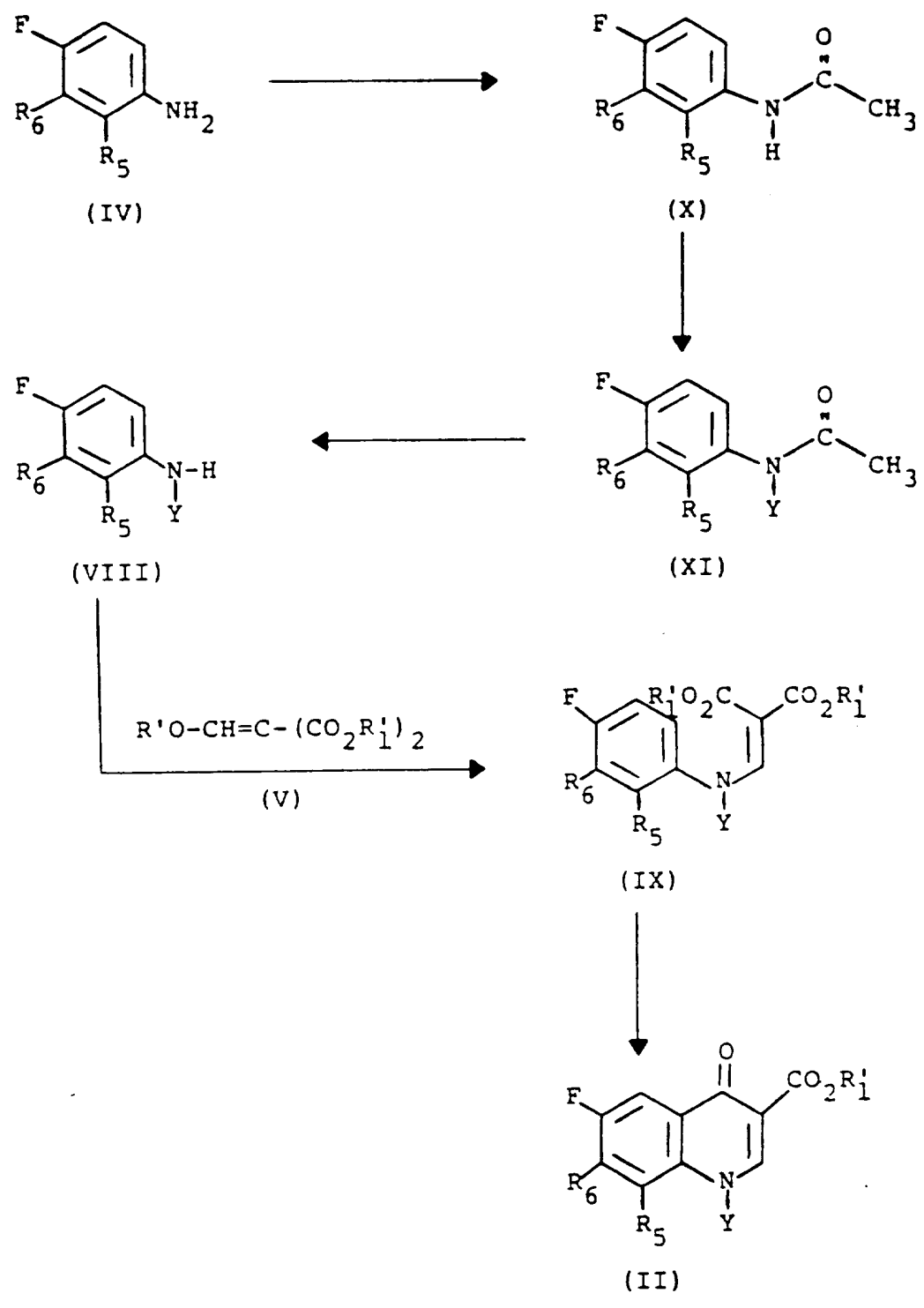


49 (1977). Geralmente, o éster resultante, de fórmula II, é purificado mediante recristalização ou por meio de cromatografia.

Os compostos de fórmula VIII podem ser preparados a partir daqueles de fórmula IV mediante processos usuais. Assim, por ex., segundo o esquema B, pode-se fazer reagir um composto de fórmula IV com anidrido acético, em etanol, entre cerca de 25°C e 100°C, Faz-se reagir o composto obtido, de fórmula X, com uma base apropriada, tal como hidreto de sódio e procede-se à N-substituição com um apropriado haleto, tosilato ou mesilato, contendo o grupo Y. O grupo acetilo no composto formado, de fórmula XI, é removido aquecendo, ao refluxo, num meio aquoso, tal como ácido clorídrico 6N, para se formar o composto de fórmula VIII.

~~Handwritten scribble~~

Esquema B





De acordo com um processo alternativo. Podem obter-se anilinas N-substituídas, de fórmula VIII, por meio de aminação redutora com um aldeído apropriado, e um agente redutor conveniente, tal como diborano, paládio-em-carvão, com hidrogénio, boro-hidreto de sódio ou cianoborohidreto de sódio, tal como se descreve, por ex., na referência atrás citada (March, pags., 819-820). De acordo com mais um processo de formação de compostos N-substituídos de fórmula VIII, fazem-se reagir compostos de fórmula IV com um anidrido ou cloreto de ácido apropriado, procedendo-se à redução directa a compostos de fórmula VIII, com diborano em THF.

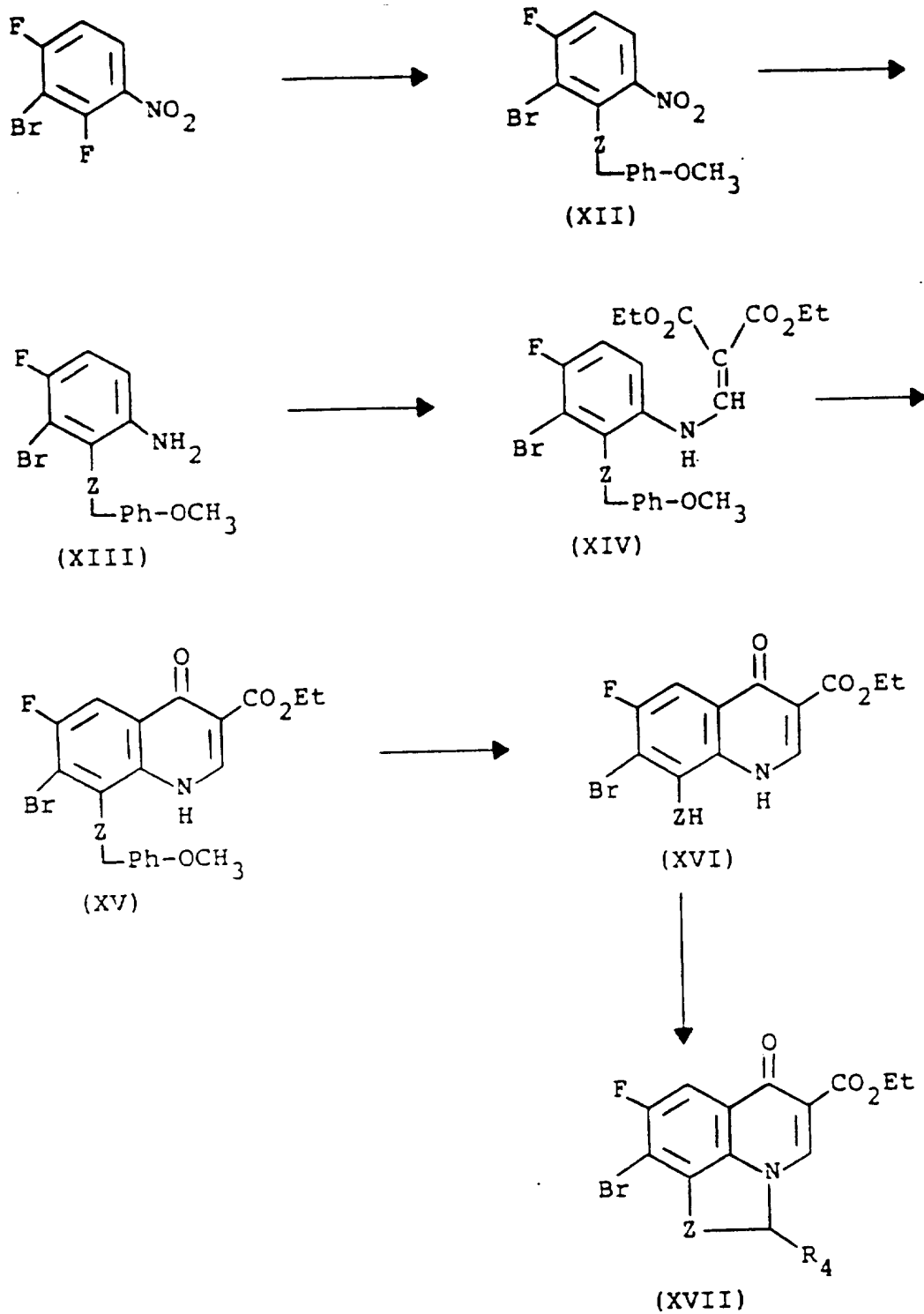
A N-substituição inicial do composto de fórmula IV, segundo o esquema B, que se prefere à do esquema A, verifica-se especialmente útil no caso em que Y represente polifluoroalquilo, uma vez que a substituição por haletos de polifluoroalquilo não constitui uma operação de síntese viável. Os compostos intermédios de fórmula II, em que R_5 e Y, em conjunto, dão origem à formação de compostos tricíclicos, são preparados mediante os métodos dos esquemas C a H, adiante apresentados.

O composto de partida, utilizado nesses processos, é 2,4-difluoro-3-bromo-1-nitrobenzeno formado a partir de 1,3-difluoro-2-bromobenzeno mediante nitração usual, tal como se descreve na citada referência bibliográfica (March, a pags, 474-476).

O esquema C apresenta a preparação de compostos intermédios tricíclicos, de fórmula XVII, com um terceiro anel pentagonal, em que R_4 é tal como atrás se define.

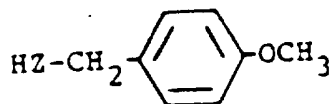
~~Handwritten scribbles~~

ESQUEMA C





Faz-se reagir 2,4-difluoro-3-bromonitrobenzeno com um composto de fórmula



em que Z representa enxofre, oxigénio, NH ou NCH_3 , num solvente organico polar, tal como THF. Se Z representar enxofre, a reacção deverá decorrer na presença de uma base inorgânica, tal como trietilamina. Caso Z represente oxigénio, a reacção necessita da presença de uma base, tal como hidreto de sódio. É necessária a presença de trietilamina, piridina ou de uma outra base, no caso de Z representar NH ou NCH_3 , utilizando-se apenas 1 equivalente do composto atrás indicado.

O composto de fórmula XII é reduzido de forma selectiva para se obter a correspondente anilina, mediante hidrogenação catalitica ou por meio de redução quimica, tal como mediante cloreto de estanho, em etanol. A seguir à condensação do composto de fórmula XIII com maolnato de dietil-etoximetileno, a cerca de 150°C , forma-se o composto de fórmula XIV. A ciclização do composto de fórmula XIV efectua-se sob aquecimento, utilizando-se por ex., 'Dowtherm A' como solvente. Remove-se o grupo benzilo substituido em condições acidicas, por ex., com ácido trifluorometanossulfónico, ácido trifluoroacético e anisole.

Forma-se a terceira estrutura cíclica mediante reacção do composto de fórmula XVI com R_4CHI_2 ou R_4CHO , em que R_4 representa um grupo definido atrás, para se obter o composto de fórmula XVII.



O esquema D mostra a preparação de compostos intermediários tricíclicos de fórmula XXIII, em que \underline{n} é igual a 0, 1 ou 2, Z representa S, NH ou NCH_3 e R_4 representa um grupo atrás definido.

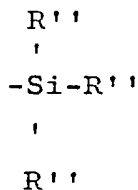


Faz-se reagir 2,4-difluoro-3-bromonitrobenzeno com um composto de fórmula $\text{HZ}-(\text{CH}_2)_n-\text{CHR}_4-\text{OH}$, em que Z representa S, NH ou NCH_3 e n é igual a 1 ou 2, num solvente polar, tal como THF, a 0° até à temperatura ambiente. Caso Z represente S, requiere-se uma base, tal como trietilamina.

Faz-se reagir o composto de fórmula XVIII com um composto capaz de ceder um grupo protector, tal como um grupo sililo, em especial cloreto de *t*-butildimetilsililo, geralmente em DMF e imidazole, obtendo-se o composto de fórmula XIX.

A seguinte sequência de operações ou etapas é igual à indicada em relação ao esquema B. Assim, procede-se à hidrogenação do grupo nitro e à condensação com malonato de dietil-etoximetileno. O composto de fórmula XXI é tratado com fluoreto para remover o grupo sililo protector, conseguindo-se a ciclização, fazendo reagir, primeiro, o composto de fórmula XXII com trifenilfosfina e azodicarboxilato de etilo, para se formar o segundo anel, mediante aquecimento com ácido poli-fosfórico ou o correspondente éster, a cerca de 120°C até 150°C durante 0,5 a 2 horas.

O termo 'sililo' designa um grupo trialquilo-sililo de fórmula



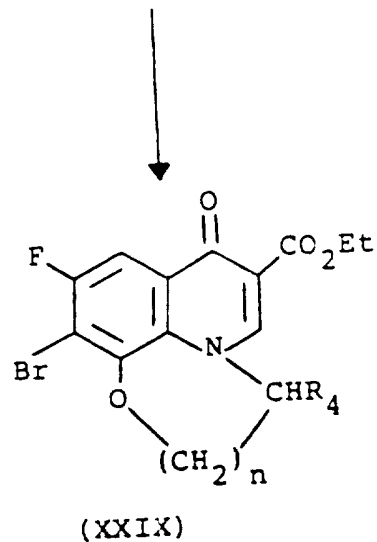
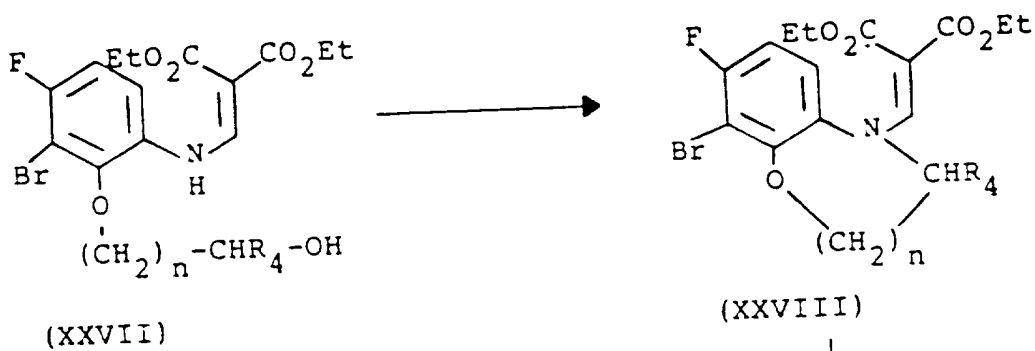
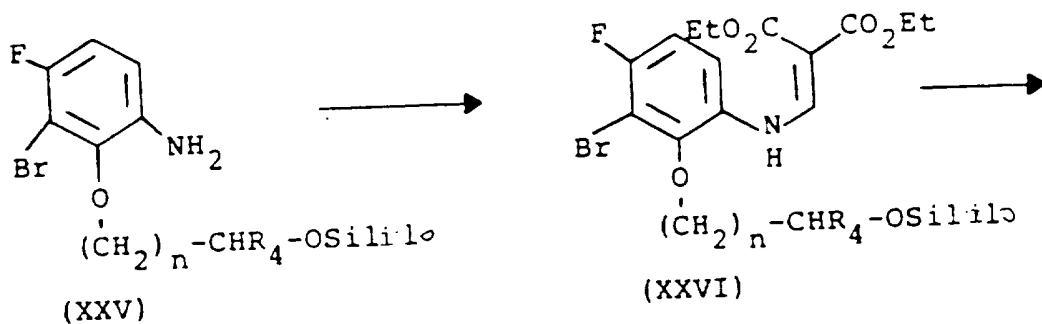
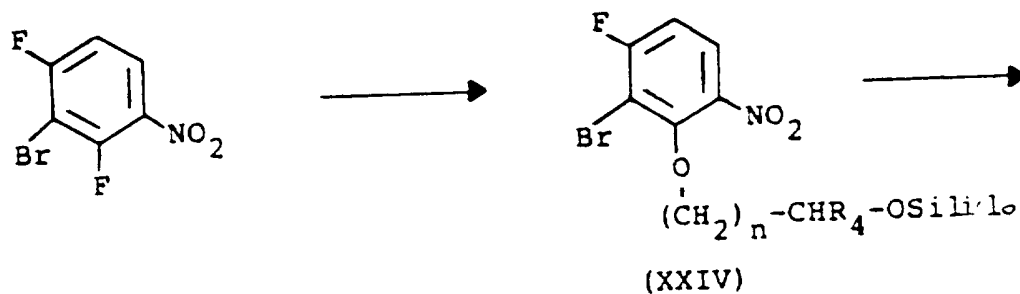
em que R' representa um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono.



O esquema E exemplifica a preparação de compostos intermediários tricíclicos de fórmula XXIX, em que \underline{n} e R_4 são tal como atrás se define.

~~Handwritten scribble~~

Esquema E



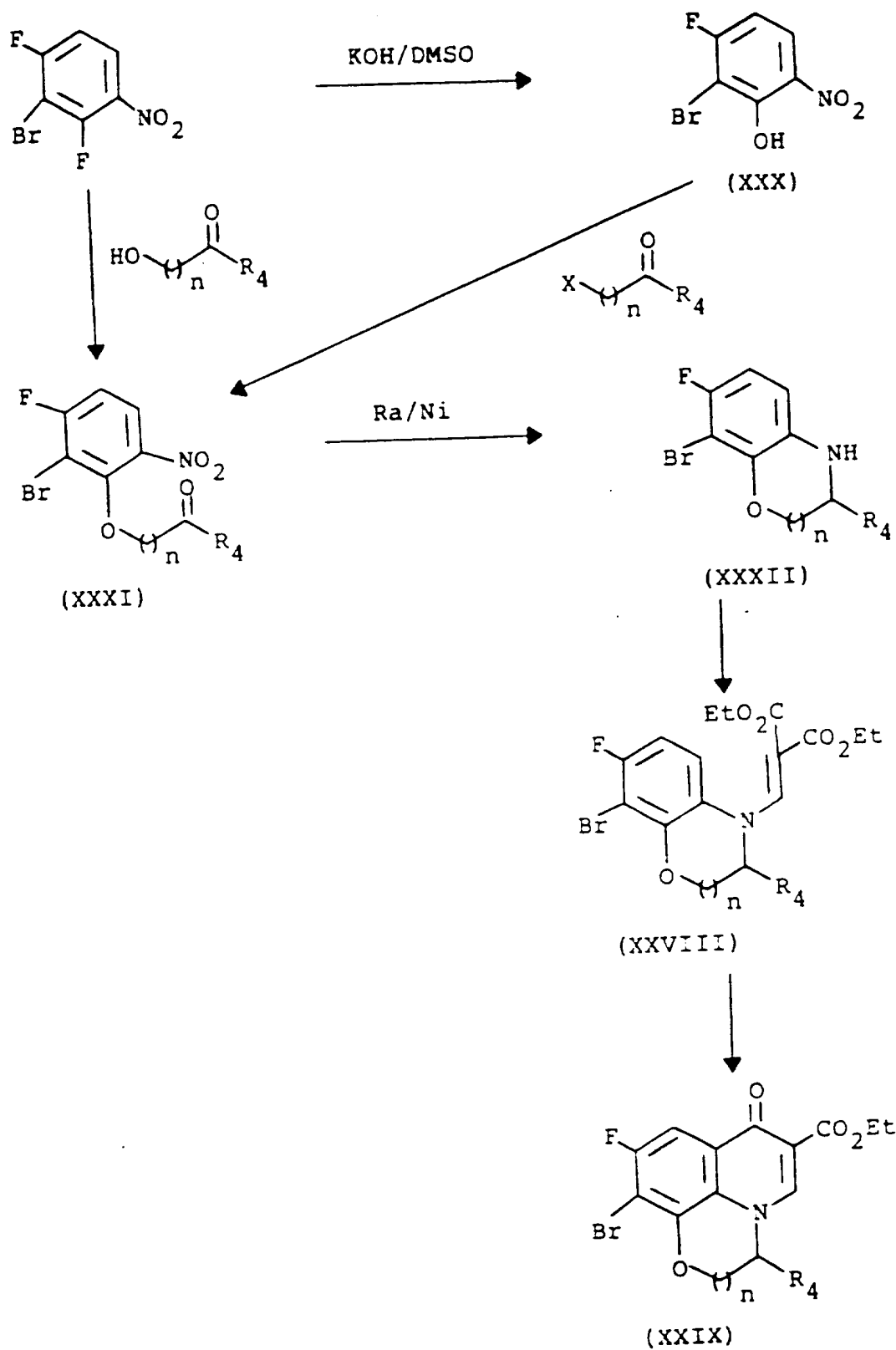


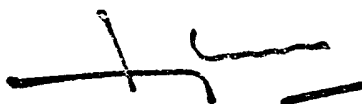
Faz-se reagir 2,4-difluoro-3-bromonitrobenzeno com um diol mono-prottegido, de fórmula silil-O-(CH₂)_n-CHR₆-OH e uma base, tal como hidreto de sódio, em THF, a 0°C até à temperatura ambiente, obtendo-se um composto de fórmula XXIV. De acordo com uma sequência reaccional idêntica à apresentada no esquema D, transforma-se o composto intermédio de fórmula XXIV em um composto de fórmula XXIX, mediante redução do grupo nitro, condensação com malonato de etoximetileno, para se formar o composto de fórmula XXVI, desprotecção com o auxilio de fluoreto, ciclização para formar o segundo anel mediante trifenilfosfina e azodicarboxilato de etilo, bem como ciclização subsequente para se formar o composto triciclico mediante ácido polifosfórico ou o correspondente éster, entre 120°C e 150°C, durante um periodo de reacção de 0,5 a 2 horas.

O esquema F indica ainda outros processos para a obtenção de compostos tricíclicos de fórmula XXIX. Faz-se reagir 2,4-difluoro-3-bromonitrobenzeno quer directamente com uma hidroxicetona, HO(CH₂)_n-C(O)-R₄, em que R₄ e n são tal como atrás se define, ou primeiro com hidróxido de potássio em DMSO, para se formar o fenol de fórmula XXX, e, em seguida, com uma halocetona, X(CH₂)_n-C(O)R₄, em que R₄ é tal como atrás se define, e n é igual a 1 ou 2, e X representa halogénio, para se obter o composto intermédio XXXI. Submete-se o composto de fórmula XXXI a ciclização redutora, para se formar o composto de fórmula XXXII (benzoxazina). Em seguida, o composto de fórmula XXXII é condensado com malonato de etoximetileno e é ciclizado, na presença de ácido polifosfórico ou o correspondente éster, adoptando-se as condições referidas atrás, após o que se forma o composto triciclico de fórmula XXIX.

~~Handwritten scribble~~

Esquema F



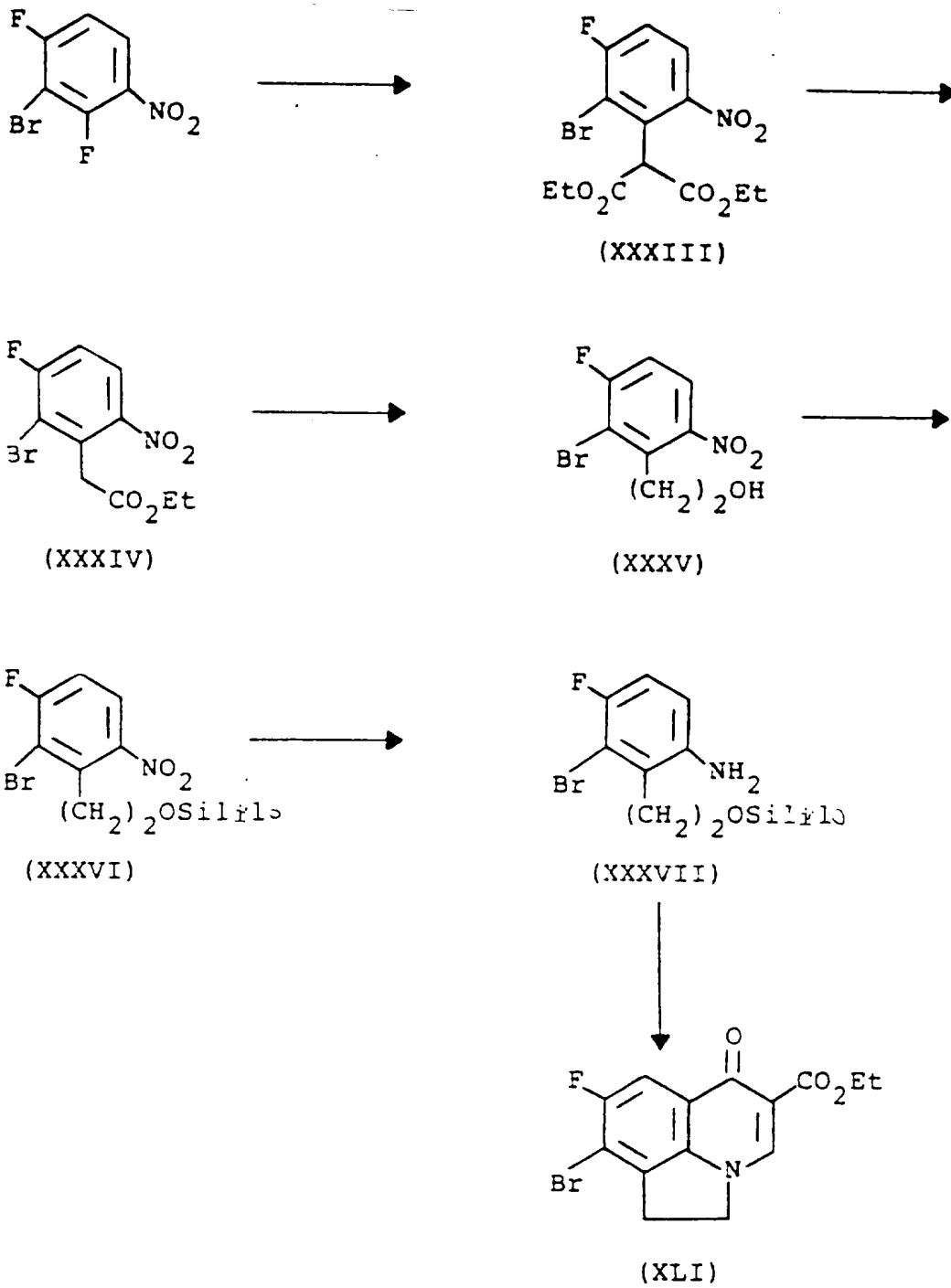


Os esquemas reaccionais G e H apresentam a preparação de compostos intermediários tricíclicos em que Z representa CH_2 e R_4 e n são tal como atrás se define.

O esquema G exemplifica a preparação de compostos intermédios tricíclicos, de fórmula XLI, contendo um terceiro anel pentagonal. Neste caso, faz-se reagir 2,4-difluoro-3-bromonitrobenzeno com malonato de dietilo sódico, em THF, a 0°C até à temperatura ambiente, obtendo-se o composto intermédio de fórmula XXXIII. Realiza-se a mono-descarboxilação com ácido para-toluenossulfónico, em THF, e água a 80°C . O éster resultante de fórmula XXXIV é reduzido, com diborano em THF a 50°C , durante 48 horas. Por meio da protecção do álcool, mediante um grupo protector 'sililo' e redução do grupo nitro com níquel de Raney, em etanol, obtém-se a anilina intermédia de fórmula XXXVII. Observando a sequência reaccional idêntica descrita nos esquemas D, E e F, obtém-se o composto tricíclico de fórmula XLI.

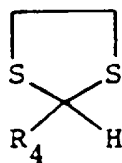
~~Handwritten scribbles~~

Esquema G

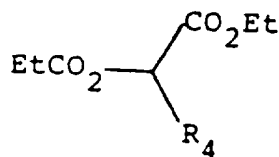


~~Handwritten signature or scribble~~

O esquema H apresenta a preparação de compostos intermédios tricíclicos de fórmula XLIX, com um terceiro anel, de 6 e 7 átomos cíclicos, em que R_4 é tal como atrás se define, e n é igual a 1 ou 2. Mediante o composto de fórmula XXXVII (esquema G), remove-se o grupo sililo e activa-se o grupo hidroxilo no composto resultante, de fórmula XXXVII, mediante reacção com cloreto de para-toluenossulfonilo, em CH_2Cl_2 e piridina. A adição de 1 ou 2 átomos de carbono realiza-se por meio da reacção do composto de fórmula XLII (em que Ts representa p-toluenossulfonilo) com KCN, o anião de ditio-acetal



ou o anião de malonato de dietilo substituído em R_4



em que R_4 é tal como atrás se define. Os compostos intermédios resultantes da adição de carbaníons são submetidos a hidrólise, descarboxilação (caso seja necessária), e redução por meio de processos usuais, obtendo-se compostos intermédios de fórmula XLIII, em que n é igual a 1 ou 2.

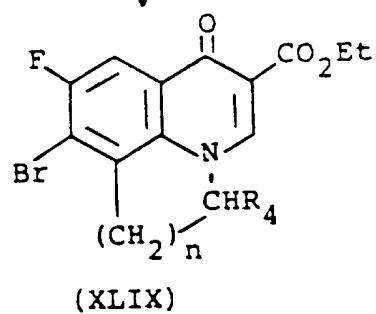
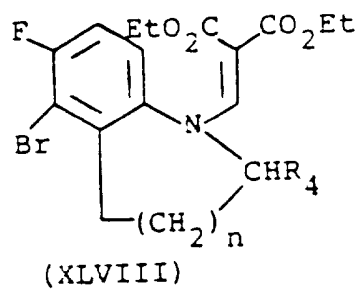
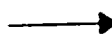
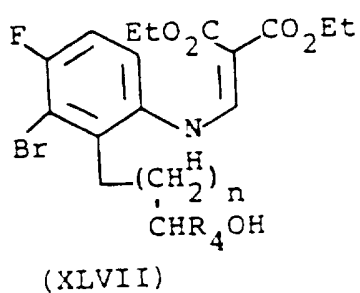
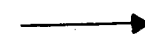
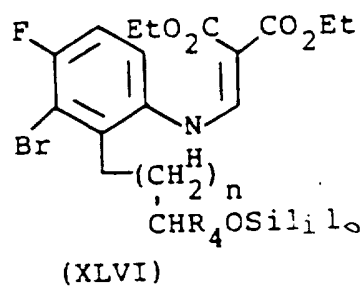
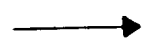
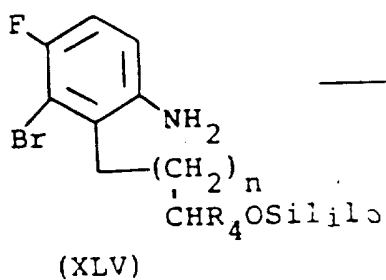
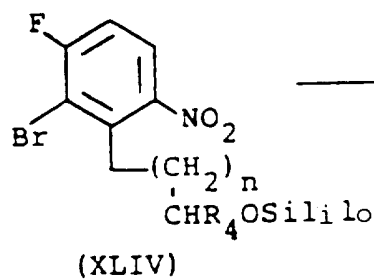
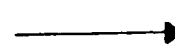
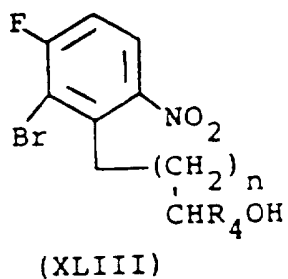
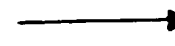
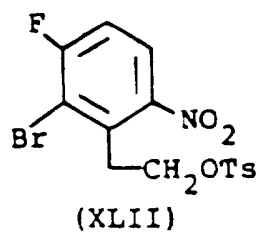
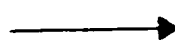
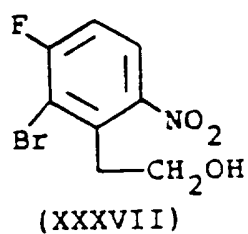


Por meio da protecção mediante um grupo 'silylo' redução do grupo nitro, para se formar a anilina de fórmula XLV, e condensação com etoximetileno-malonato de dietilo, obtém-se o composto de fórmula XLVI. O grupo protector é removido com um ião fluoreto e o segundo anel e o terceiro anel são formados mediante reacção com trifenilfosfina, azodicarboxilato de etilo e ácido polifosfórico ou o correspondente éster, respectivamente, obtendo-se o composto intermédio de fórmula XLIX, em que n é igual a 1 ou 2.

Obtêm-se os compostos de fórmula I, em que R_1 representa hidrogénio, mediante hidrólise acídica ou básica dos correspondentes ésteres, em que R_1 representa alquilo ou benzilo, ou por meio de hidrogenólise dos correspondentes compostos, em que R_1 representa benzilo.

~~_____~~

Esquema H





Os sais catiónicos, farmacêuticamente aceitáveis, dos compostos de fórmula I, podem ser preparados mediante processos usuais. Assim, por ex., os sais podem obter-se mediante tratamento do composto de fórmula I, em que R_1 representa hidrogênio, com uma solução aquosa do catião desejado, farmacêuticamente aceitável, e evaporação da solução resultante, até à secagem, de preferência, sob pressão reduzida. Catiões apropriados farmacêuticamente aceitáveis, incluem sais de metais alcalinos, tais como sais de potássio, sódio e lítio, sais de metais alcalino-terrosos, tais como sais de cálcio e de magnésio, sais de amônio e sais de aminas orgânicas, tais como sais de colina e dietanolamina.

O presente invento abrange também os sais de adição de ácidos dos compostos de fórmula I, em que R_1 representa hidrogênio e o grupo R_2 apresenta um átomo de azoto suficientemente básico para poder ser protonado com um ácido.

Estão incluídos em especial, sais de adição de ácidos, farmacêuticamente aceitáveis, tais como sais de ácido clorídrico. Estes sais podem ser preparados de maneira usual, por ex., mediante tratamento de uma solução ou suspensão de um composto de fórmula I com um equivalente químico de um ácido. Para isolar os sais adoptam-se os processos habituais de concentração ou cristalização. Sais apropriados são aqueles dos seguintes ácidos: acético, láctico, succínico, maleico, tartárico, cítrico, glucónico, ascórbico, benzóico, cinâmico, fumárico, sulfúrico, fosfórico, clorídrico, sulfâmico e sulfónico, tais como os ácidos metanossulfónico, benzenos sulfónico e p-toluenossulfónico.

Em virtude da sua hidrossolu-



bilidade preferem-se os sais catiónicos de sódio e de potássio para a administração por via parentérica.

Os compostos do presente invento podem ser administrados sem qualquer excipiente, mas, de uma forma geral, eles serão ministrados em mistura com um excipiente, farmacêuticamente aceitável, escolhido consoante a via de administração prevista e com base na praxe farmacêutica. Assim, por ex., os compostos podem ser administrados por via oral ou sob a forma de comprimidos, contendo excipientes, tais como amidos ou lactoses, ou em cápsulas, ser isoladamente, quer em mistura com excipientes, ou sob a forma de elixires ou suspensões contendo aromatizantes ou corantes. Para a sua administração a animais, os compostos são com vantagem incorporados na ração dos animais ou na água de beber, numa concentração de 5 a 1000 ppm, de preferência 10 a 300 ppm. Os compostos podem ser injectados por via parentérica, por ex., por via i.m. i.v. ou s.c. Para a administração parentérica, os compostos são utilizados com vantagem sob a forma de uma solução aquosa esterilizada, que poderá conter outros solventes, por ex., um sal ou glucose. para tornar a solução isotónica. Para os animais, os compostos podem ser administrados por via i.m. ou s.c. em concentrações de cerca de 0,25 a 25 mg/kg/dia, com vantagem 0,5 a 10 mg/kg/dia, administrados numa dose diária única ou até a um máximo de 3 doses individuais.

O presente invento refere-se também a composições farmacêuticas contendo uma quantidade antibacterianamente efectiva de um composto de fórmula I, em conjunto, com um diluente ou excipiente, farmacêuticamente aceitável.



Para o tratamento de doenças bacterianas, os compostos do presente invento podem ser administrados a seres humanos, quer por via oral ou parentérica, assim, por via oral, os compostos podem ser administrados em concentrações de cerca de 0,1 a 500 mg/kg/dia, com vantagem, entre 0,5 e 50 mg/kg/dia, numa dose única ou em 3 doses individuais. Para a administração i.m ou i.v. a posologia varia entre cerca de 0,1 e 200 mg/kg/dia, com vantagem, entre 0,5 e 50 mg/kg/dia.

Ao passo que a administração i.m. poderá consistir numa única dose ou, no máximo, em 3 doses individuais, a administração i.v. poderá revestir a forma de gotejamento contínuo. Quaisquer alterações a este esquema poderão surgir consoante o peso corporal e o estado de saúde do paciente, bem como em virtude da respectiva via de administração adoptada, circunstâncias essas, aliás, sobejamente conhecidas dos técnicos do ramo.

O presente invento refere-se ainda a um método para o tratamento de animais de sangue quente, inclusivé seres humanos, atingidos por doenças bacterianas, método esse que consiste em administrar ao animal uma quantidade antibacterianamente efectiva de um composto de fórmula I, ou de uma composição farmacêutica tal como atrás se define.

A acção antibacteriana dos compostos do presente invento pode ser demonstrada por meio de ensaios, por ex., segundo a técnica de replicação de Steer, que constitui um método experimental padronizado, in vitro, para bactérias, e que E. Steer et al., descrevem em Antibiotics and Chemotherapy, 2, 307 (1959).

Os seguintes exemplos práti-



cos servem para ilustrar o presente invento, mas não pretendem restringir-lhe o alcance inventivo.

EXEMPLO 1

1-Etil-6-fluoro-7-vinil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo

Num balão de 250 ml de capacidade, previamente seco à chama e submetido a uma corrente de azoto, introduziram-se 8,8 ml (8,77 mmoles) de brometo de vinil-magnésio 1N, que, em seguida, foi arrefecido até -78°C , numa atmosfera de azoto, pelo que se formou um precipitado.

Em seguida, juntou-se uma solução contendo 1,59 g (11,7 mmoles) de cloreto de zinco derretido, anidro, em 20 ml de tetrahydrofurano anidro. A suspensão resultante foi aquecida até -20°C , juntando-se sucessivamente, 1,00 g (2,92 mmoles) de 1-etil-6-fluoro-7-bromo-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (preparação E), em 20 ml de tetrahydrofurano anidro, e, em seguida, 0,34 g (10 mole %) de tetrakis-(trifenilfosfina)paládio. A mistura reaccional foi aquecida até à temperatura ambiente, sendo mantida a esta temperatura durante 1,3 horas. A suspensão obtida foi aplicada a um funil separador, contendo volumes iguais de acetato de

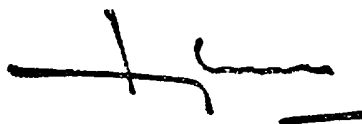


etilo e cloreto de amônio saturado, procedeu-se a extração e a fase orgânica foi lavada 2 vezes com cloreto de amônio saturado, as fases de cloreto de amônio reunidas foram lavadas (1 x) com acetato de etilo e as águas de lavagem são combinadas com a solução do produto. A solução dos produtos reunidos foi lavada (1 x) com uma solução de cloreto de sódio saturada, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada, num vácuo, e cromatografada numa coluna de sílica-gel (95% de acetato de etilo/hexanos, 1% de trietilamina). A seguir à recristalização a partir de benzeno quente obtiveram-se 0,416 g do composto em epigrafe sob a forma de cristais alaranjados (rendimento: 50%). P.F. = 155-160°C.

Análise Elementar:

Calculado: C, 66,44; H, 5,54; N, 4,84%

Encontrado: C, 66,46; H, 5,55; N, 4,73%.



EXEMPLO 2

Ácido 1-etil-6-fluoro-7-vinil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxílico

Juntam-se 8 ml de tetrahydrofurano e 8 ml de ácido clorídrico 1N a 0,308 g (1,07 mmol) de 1-etil-6-fluoro-7-vinil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (exemplo 1). A mistura reaccional é mantida ao refluxo, durante 24 horas. Evapora-se o THF pela remoção do condensador de refluxo. Os componentes remanescentes, inclusivé um precipitado, foram diluidos com água desionizada, deitados em gelo/água, filtrados com sucção e lavados várias vezes com água desionizada e, em seguida, com éter dietílico. Seguidamente, o precipitado foi seco numa corrente de ar, durante 1 hora, obtendo-se 0,258 g (rendimento de 92,8%) do composto em epigrafe sob a forma de cristais granulados castanho-amarelados.

P.F. parcial = $\sim 220^{\circ}\text{C}$.

EXEMPLO 3

1-Etil-6-fluoro-7-ciclopropil-1,4-diidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo

Adicionam-se 1,27 g (8,65 mmoles) de N-metil-N'-nitro-N-nitroso-guanidina a uma primeira mistura de 15 ml de hidróxido de potássio a 40% e 15 ml de éter/acetato de etilo (1:1), a 0°C. Prepara-se uma segunda mistura com 0,250 g (0,865 mmoles) de 1-etil-6-fluoro-7-vinil-1,4-diidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (exemplo 1), 50 ml de acetato de etilo/éter dietílico/clorofórmio (7:1:1) e 0,001 - 0,002 equivalentes de acetato de paládio-(II). A segunda mistura foi também arrefecida até 0°C. A primeira mistura é rapidamente adicionada à segunda mistura o que resulta numa reacção imediata, com intenso desprendimento de gás. A mistura reaccional é extraída com acetato de etilo/água desionizada e a fase orgânica é lavada (1 x) com ácido acético/água desionizada (1:1) e, em seguida, é lavada várias vezes com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e depois, duas vezes com uma solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada por sucção, é concentrada, num vácuo, e é cromatografada numa coluna de sílica-gel (acetato de etilo, 90%, trietilamina, 1%), Removeu-se o resíduo do solvente, num alto vácuo, obtendo-se 0,174 g de um sólido cor-de-rosa, contendo uma impureza.

Por conseguinte, repetiu-se o método atrás indicado, com a excepção de que a reacção com diazometano e acetato de paládio-(II) foi repetida por 3 vezes, obtendo-se, após recristalização a partir de álcool, 0,122 g (rendimento de 33,2%) do composto em epigrafe sob a forma de um sólido fracamente rosado.

P.F. = 160-161°C.

EXEMPLO 4

Ácido 1-etil-6-fluoro-7-ciclopropil-1,4-diidroquinol-4-on-3-carboxílico

Adicionaram-se 0,110 g (0,363 mmoles) de 1-etil-6-fluoro-7-ciclopropil-1,4-diidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo a 4 ml de ácido clorídrico 1N e 4 ml de tetrahidrofurano. A mistura foi mantida ao refluxo, durante 17 horas. Em seguida, o THF foi evaporado, pela remoção do condensador de refluxo. O precipitado resultante foi filtrado por sucção, foi lavado com água desionizada, lavado com éter, e, em seguida, foi seco durante 3 horas. Obtiveram-se 0,086 g (rendimento de 86%) do composto em epigrafe sob a forma de cristais brancos, brilhantes.

P.F. = 221-223°C.

EXEMPLO 5

Ácido 1-etil-6,8-difluoro-7-ciclopropil-1,4-diidroquinol-4-on-3-carboxílico

A) 1-Etil-6,8-difluoro-7-vinil-1,4-diidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo

4,5 g de cloreto de zinco foram adicionados, em 50 ml de THF anidro, à temperatura ambiente, a 25 ml de brometo de vinil-magnésio (25 mmoles THF 1N). Em seguida, juntaram-se 3,0 g (8,3 mmoles) de 1-etil-6,8-difluoro-7-bromo-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (Preparação A) sob a forma de um sólido e 3,0 g de tetrakis-(trifenilfosfina)-paládio. A mistura reaccional foi aquecida até 40°C, durante 18 horas, foi arrefecida até à temperatura ambiente e, em seguida, foi deitada numa solução saturada, aquosa, de cloreto de amónio e acetato de etilo. A fase aquosa foi extraída (2 x) com 150 ml de acetato de etilo e, em seguida, a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, foi filtrada e concentrada, num vácuo. O produto concentrado, em estado bruto, foi cromatografado sobre sílica-gel com 60% de acetato de etilo/hexano, obtendo-se 400 mg (rendimento de 16%) de 1-etil-6,8-difluoro-7-vinil-1,4-diidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo sob a forma de um sólido branco. P.F. = 130-133°C.

b) 1-Etil-6,8-difluoro-7-ciclopropil-1,4-diidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo

Um excesso de diazometano, em éter dietílico e acetato de paládio-(II) catalítico fo-

ram adicionados a 100 mg (0,33 mmoles) de 1-etil-6,8-difluoro-7-vinil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (Parte A) acima), em 70 ml de acetato de etilo, a 5°C. A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos, a 5°C. O diazometano em excesso foi removido com ácido acético. Em seguida, a mistura reaccional foi deitada em água desionizada e foi extraída com uma solução saturada, aquosa, de bicarbonato de sódio. Em seguida, a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, foi filtrada e concentrada, num vácuo.

O concentrado bruto foi submetido a cromatografia, obtendo-se 92 mg (rendimento de 87%) de 1-etil-6,8-difluoro-7-ciclopropil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo sob a forma de um sólido branco.

P.F. = 128-130°C.

Segundo um método alternativo, juntou-se um excesso, a 90% de diazometano, em éter dietílico, e acetato de paládio-(II) catalítico a 260 mg (0,85 mmoles) de 1-etil-6,8-difluoro-7-vinil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (Parte A, acima), em 100 ml de acetato de etilo. A mistura reaccional foi agitada durante 2 horas, a 5°C, e, em seguida, o diazometano foi removido com ácido acético. A mistura reaccional neutralizada foi deitada em água desionizada e foi extraída com uma solução saturada, aquosa, de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada, num vácuo. O concentrado bruto foi cromatografado sobre silicagel (100% de acetato de etilo), obtendo-se 246 mg (rendimento de 90%) de 1-etil-6,8-difluoro-7-ciclopropil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo sob a forma de um sólido branco.

P. F. = 128-130°C.

C) Ácido 1-etil-6,8-difluoro-7-ciclopropil-1,4-diidroquinol-4-on-3-carboxílico

134 mg (0,42 mmoles) de 1-etil-6,8-difluoro-7-ciclopropil-1,4-diidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (Parte B, acima) foram hidrolisados, em ácido clorídrico 1N/tetrahidrofurano/ácido acético, a 120°C, durante 2 horas. Em seguida, a mistura reaccional foi arrefecida até à temperatura ambiente, e o precipitado obtido foi colhido, por filtração com sucção e foi seco numa corrente de ar.

O precipitado foi recristalizado a partir de DMSO, obtendo-se 110 mg (rendimento de 89%) do composto em epigrafe sob a forma de um sólido branco.

P.F. = 238-239°C.

EXEMPLO 6

1-Etil-6,8-difluoro-7-(3-hidroxi-1-propinil)-1,4-diidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo

A: Uma primeira solução contendo 13,6 g (97,2 mmoles) de álcool propargílico (propinol) protegido por tetrahidropiraniolo (THP), em 500 ml de tetrahidrofurano, foi arrefecida até -78°C, após o que se juntaram 40 ml (97,2 mmoles) de n-butilato de lítio 2,5M, lentamente, e gota a gota. Em seguida, e separado, 20,0 g (117 mmoles) de cloreto de zinco anidro foram introduzidos num balão, num

alto vácuo, e derretidos por aquecimento mediante uma fonte de calor alimentada a propano. Deixou-se que o balão arrefecesse até à temperatura ambiente, e juntaram-se 200 ml de tetrahidrofurano a fim de dissolver o cloreto de zinco, sob aquecimento e agitação. O cloreto de zinco dissolvido foi adicionado, por meio de uma cânua, à primeira solução, a -78°C e, em seguida, a mistura foi aquecida até -40°C . Juntaram-se à mistura, 3,0 g (2,59 mmoles) de tetrakis-(trifenilfosfina)-paládio e 10 g (27,7 mmoles) de 1-etil-6,8-difluoro-7-bromo-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (Preparação A) sob a forma de sólidos. A mistura reaccional foi aquecida lentamente, até à temperatura ambiente, e, em seguida, até 50°C , durante 36 horas. Seguidamente, a mistura de reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e deitada em 500 ml de uma solução saturada, aquosa, de cloreto de amónio e foi extraída (2 x) com 500 ml de acetato de etilo.

A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada em vácuo. o óleo bruto resultante foi submetido a cromatografia (silica-gel) com 70% de acetato de etilo/hexanos, obtendo-se 4,94 g (rendimento de 43%) de 1-etil-6,8-difluoro-7-(1,7-(3-tetrahidropiranyl)oxi-1-propinil)-1,4-diidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo sob a forma de um sólido amarelo, após trituração com éter/hexano (50:50).
P.F. $137-138^{\circ}\text{C}$.

B) Juntou-se a 20 ml de etanol absoluto, 0,5 g (1,19 mmoles) de 1-etil-6,8-difluoro-7-(1,7-(3-tetrahidropiranyl)-oxi-1-propinil)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (Parte A, acima) e 0,011g (0,0597 mmoles) de monohidrato de ácido *p*-toluenossulfônico. Em seguida, a mistura reaccional foi mantida ao refluxo, durante 2,0 horas. A mistura foi depois arrefecida até 0°, sendo mantida a esta temperatura durante 1 hora. O precipitado resultante foi filtrado, por sucção, foi lavado com etanol frio e seco numa corrente de ar, obtendo-se 0,340 g (rendimento de 85,2%) do composto em epigrafe sob a forma de um sólido ligeiramente bege.

P.F. = 206-208°C.

EXEMPLO 7

Ácido 1-etil-6,8-difluoro-7-(3-hidroxi-1-propinil)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxílico

Juntaram-se 0,280 g (0,836 mmoles) de 1-etil-6,8-difluoro-7-propinil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (Exemplo 6) a uma mistura de 7,0 ml de ácido clorídrico 1N. A mistura reaccional foi mantida ao refluxo durante 11 horas e em seguida, foi arrefecida até à temperatura ambiente. O precipitado resultante foi filtrado por sucção, foi lavado com água desionizada e éter, e foi seco com uma pistola de secagem. O produto obtido foi suspenso em 20 ml de metanol, filtrado por sucção para remover impurezas e foi seco numa corrente de ar, obtendo-se 0,193 g (rendimento de 75,1%) do composto

em epigrafe.

P.F. = 258-260°C.

EXEMPLO 8

1-Etil-6,8-difluoro-7-(3-tetrahidropiranyl)-oxi-1-propinil)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo

A. Juntaram-se 0,283 g (0,675 mmoles) de 1-etil-6,8-difluoro-7-(7-3-(tetrahidropiranyl)-oxi-1-propinil)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (exemplo 6, parte A) e 0,10 g de catalisador de Lindlar (carbonato de cálcio-em-paládio) contaminado com chumbo) a 50 ml de acetato de etilo, num balão de Parr para hidrogenações.

A mistura foi hidrogenada, a uma pressão de 15 psi (1,055 kg/cm²) de hidrogénio, durante cerca de 3 horas, período durante o qual se deu conversão incompleta.

Em seguida, juntou-se à mistura reaccional mais 53 mg de catalisador de Lindlar e a mistura obtida foi hidrogenada, a uma pressão de 20 psi de hidrogénio, durante uma noite. A mistura foi filtrada com sucção, através de um filtro de Celite (Johns-Mansville Corp.), utilizando-se acetato de etilo quente, e o filtrado foi totalmente liberto do solvente, num vácuo. O sólido resultante foi dissolvido em cerca de 3 ml de benzeno, e 6 ml de hexano foram adicionados à solução obtida, que foi congelada num frigorífico. O sólido cristalizado resultante foi recuperado por filtração, com sucção lavado com hexano e foi seco numa corrente de ar, obtendo-se 0,200 g (rendimento de 70,4%) do composto em epi-

grafe sob a forma de um sólido branco.

P.F. = 91,5 - 93,5°C.

B. Segundo um processo alternativo, juntaram-se 2,00 g (4,77 mmoles) do composto preparado no exemplo 6, parte A e 1,0 g de catalisador de Lindlar a 150 ml de acetato de etilo aquecido, num balão de Parr para hidrogenações. A mistura foi hidrogenada, a 20 psi, durante 6 horas, (hidrogenação incompleta). Em seguida, 0,5 g de catalisador de Lindlar foram adicionados, 3 vezes, durante as horas seguintes. A mistura reaccional foi agitada durante cerca de 2 1/2 dias. Ao fim deste periodo de tempo, a mistura reaccional foi filtrada com sucção, através de um filtro 'Celite' (Johns Mansville Corp.) com acetato de etilo quente, seguidamente, procedeu-se à evaporação do solvente, num vacuo, cromatografia em coluna, com sílica-gel (90% de acetato de etilo/hexano, 1% de trietilamina) e à recristalização a partir de hexano/benzeno (1,5 : 1,0), obtendo-se 1,33 g (66,2 % de rendimento) do composto em epigrafe sob a forma de um sólido branco. P.F. = 93,5 - 96,0°C.

C. Adoptando o processo atrás referido e partindo de 1,96 g (4,68 mmoles) do composto preparado no exemplo 6, parte A, e 1,5 g de catalisador de Lindlar, obtiveram-se após recristalização a partir de hexano/benzeno (2:1) e secagem numa corrente de ar, 1,66 g (84,3% de rendimento) do composto em epigrafe sob a forma de um sólido bege. P.F. = 94-96°C.

EXEMPLO 9

1-Etil-6,8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-propenil)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo

Juntaram-se 0,80 g (1,90 mmoles) de 1-etil-6,8-difluoro-7-(2-propen-1-tetrahidropiranil-ol-3-il)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (exemplo 8, parte C) e alguns cristais de monohidrato de ácido p-toluenossulfônico a 20-25 ml de etanol absoluto. A mistura foi mantida ao refluxo durante 2 horas. Em seguida, removeu-se o condensador de refluxo, deixando-se o etanol evaporar. Obteve-se um pequeno volume da mistura reaccional, que foi armazenada durante a noite num frigorífico. O precipitado resultante foi filtrado, com sucção, com éter e hexano, obtendo-se 0,584 g (rendimento de 91,3%) do composto em epigrafe sob a forma de um sólido branco, cristalino.
P.F. = 162-166°C.

EXEMPLO 10

1-Ciclopropil-6-fluoro-7-vinil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo

A. Introduziram-se num balão seco a chama, purgado com uma corrente de azoto, 0,86 ml (0,856 mmoles) de brometo de vinil magnésio 1M, que em seguida, foi arrefecido até -78°C, numa atmosfera de azoto. Juntou-se seguidamente, uma solução contendo 0,16 g (1,14 mmoles) de cloreto de zinco derretido, em 3-5 ml de tetrahidrofurano anidro.

A suspensão obtida foi aquecida até -20°C e, juntaram-se, sucessivamente, 0,101 g (0,285 mmoles) de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-bromo-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (Preparação D) em 13 ml de THF anidro e 0,033 g (10 mmoles-%) de tetrakis-(trifenilfosfina)-paládio. A mistura reaccional foi aquecida até à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A reacção foi interrompida, deitando-se a mistura num funil de separação, contendo acetato de etilo/cloreto de amónio saturado. A fase orgânica foi lavada 3 vezes com uma solução saturada de cloreto de amónio e, em seguida, 1 vez com cloreto de sódio, foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada por sucção e concentrada, por evaporação num vácuo. O concentrado foi cromatografado numa coluna de sílica-gel (95% de acetato de etilo/hexano), obtendo-se 0,037 g (rendimento de 43%) do composto em epigrafe sob a forma de um composto amarelo, fluorescente.

B) Repetiu-se o processo atrás referido, utilizando-se 1,79 ml (1,79 mmoles) de brometo de vinil-magnésio LM, 0,333 g (2,44 mmoles) de cloreto de zinco derretido em 10 ml de THF anidro, 0,210 g (0,593 mmoles) de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-bromo-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo, em 26 ml de THF anidro, e 0,069 g (10 mmoles-%) de tetrakis-(trifenilfosfina)-paládio. A reacção decorreu durante um periodo de 4 horas. Em seguida, o produto da parte A foi combinado com o produto desta parte B, e recristalizado a partir de benzeno, com adições de éter dietílico (Darco Treatment), obtendo-se 0,067 g do composto em epigrafe sob a forma de cristais amarelados. P.F. = $214-217^{\circ}\text{C}$.

C. Repetiu-se de novo o processo da parte A, utilizando-se 2,37 ml (2,37 mmoles) de brometo de magnésio-vinilo 1M, 0,431 g (3,16 mmoles) de $ZnCl_2$ derretido, em 25 ml de THF anidro, 0,280 g (0,791 mmoles) de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-bromo-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo, em 25 ml de tetrahidrofurano e 0,095 g (10 moles-%) de tetrakis-(trifenilfosfina)-paládio. A reacção decorreu num período de 1,5 horas. Após cromatografia em coluna, sobre sílica-gel (90% de acetato de etilo/hexano, 1% de trietilamina) obtiveram-se 0,115 g (rendimento de 48,3%) do composto em epigrafe (a seguir à recristalização a partir de álcool quente).
P.F. = 221-223°C.

EXEMPLO 11

1-Ciclopropil-6-fluoro-7-ciclopropil-1,4-dihidroquinolin-4-on-3-carboxilato de etilo

Juntaram-se 0,76 g (5,15 mmoles) de N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina a uma mistura de 15 ml de hidróxido de potássio frio, a 40%, e 15 ml de acetato de etilo, formando-se uma solução de diazometano. Preparou-se uma mistura em separado pela adição de 0,155 g (0,515 mmoles) de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-vinil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo a 50 ml de uma mistura (6:1) de acetato de etilo/clorofórmio e, em seguida, esta mistura foi arrefecida até 0°C. A solução orgânica, amarela, de diazometano foi adicionada aos restantes reagentes, juntando-se vários mg de acetato de paládio-(II) à mistura reaccional, verificando-se desprendimento de gás, de nitrogénio. Prepararam-se soluções adicio-

nais de diazometano, tal como atrás se refere, passadas 2 horas de tempo de reacção, realizando-se um total de 7 adições suplementares de diazometano fresco, com mais acetato de paládio-(II) catalisante, no decorrer de um periodo reaccional total de 9 horas. Em seguida, a mistura reaccional foi deitada em acetato de etilo/água desionizada (1:1) e a fase orgânica foi lavada (1 x) com ácido acético/água desionizada (1:1), várias vezes com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e 2 vezes com uma solução de cloreto de sódio. Em seguida, a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, foi filtrada com sucção, concentrada, por evaporação num vácuo, e cromatografia sobre sílica-gel (80% de acetato de etilo/hexano, 1% de trietilamina, obtendo-se 0,111 g (rendimento de 68,5%) do composto em epigrafe sob a forma de um sólido.

P.F. = 215-218°C.

EXEMPLO 12

Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-ciclopropil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilico

0,105 g (0,333 mmoles) de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-ciclopropil-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo foram adicionados a uma mistura de 7 ml de ácido clorídrico 1N e 7 ml de tetrahydrofurano anidro. A mistura reaccional foi agitada e foi aquecida, num banho de óleo, até cerca de 70°C, durante 18 horas. Em seguida, após evaporação do tetrahydrofurano, a mistura reaccional foi arrefecida, durante várias horas, num frigorífico. O precipitado resultante foi recuperado mediante filtração com sucção, foi seco numa corrente de ar e foi aquecido por meio de uma pistola de secagem, num vácuo

(acetona). Obtendo-se 0,070 g (rendimento de 73%) do composto em epigrafe sob a forma de cristais brilhantes, fracamente amarelados.

P.F. = 218-220°C.

EXEMPLO 13

1-Etil-6,8-difluoro-7-(3-azido-1-propenil)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo

A. Preparação de ácido hidrazóico (Organic Reactions, Vol. III, page 327, John Wiley & Sons, Inc., New York).

3,25 g (50 mmoles) de azida de sódio foram introduzidos num balão dotado de um termómetro e uma peça adaptadora para uma tubagem de descarga de gás, contendo 3,25 ml de água desionizada, em seguida, colocou-se ainda um dispositivo agitador magnético.

A mistura reaccional foi agitada e arrefecida até 0°C. Em seguida, juntaram-se 30 ml de benzeno e, seguidamente, 2,45 g de ácido sulfurico concentrado, mantendo-se a temperatura reaccional abaixo de 10°C. A fase orgânica foi decantada e seca sobre sulfato de sódio anidro, a cerca de 0°C.



B. De acordo com o processo de base descrito em Helvetica Chimica Acta., Vol. 59, Fasc. 6, a páginas 2100-2113 (1976), juntaram-se 0,100 g (0,297 mmoles) de 1-etil-6,8-difluoro-7-(3-hidroxi-1-propenil)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (exemplo 9) à temperatura ambiente e 0,087 g (0,327 mmoles) de trifenilfosfina, em 7,5 ml de benzeno. Juntaram-se a esta suspensão, cerca de 3,5 ml da solução benzénica do ácido hidrazóico (preparada na parte A) e 0,057 g (0,327 mmoles) de azo-dicarboxilato de dietilo, em 1,5 ml de benzeno. Decorrida meia hora, a mistura reaccional foi interrompida pela adição de uma solução saturada de bicarbonato de sódio.

A fase orgânica foi lavada (1 x) com solução saturada de cloreto de sódio, foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, com sucção, e concentrada, por evaporação, num vácuo, O concentrado foi cromatografado numa coluna de sílica-gel (70% de acetato de etilo/hexanos, 1% de trietilamina), obtendo-se 0,0691 g (rendimento de 64,6%) do composto em epigrafe sob a forma de cristais beges/brancos.

P.F. = 106-110°C.

EXEMPLO 14

1-Etil-6,8-difluoro-7-(2-hidroxi metil-1-ciclopropil)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo

A. 0,607 g (1,44 mmoles) de 1-etil-6,8-difluoro-7-(3-(tetrahidropirani)oxi-1-propenil)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo foram adicionados a 30 ml de acetato de etilo, e a mistura foi arrefecida até 8°C.

Foi preparada uma mistura separada de 40-45 ml de éter e de 30 ml de uma solução de hidróxido de potássio, a 40%, foi arrefecida até 0°C, e, em seguida, juntaram-se 4,24 g (28,8 mmoles) de N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina, para se formar diazometano. A solução de éter/diazometano foi transferida para a mistura reaccional atrás indicada, juntando-se um pequeno volume de acetato de paládio-(II) como catalisador. Foram obtidas 4 soluções adicionais de diazometano, da maneira atrás referida, que foram adicionadas à msitura reaccional, com volumes adicionais de acetato de paládio-(II), durante um periodo reaccional total de 46 horas. A mistura reaccional foi filtrada com sucção para remover o catalisador precipitado e o filtrado foi adicionado a uma mistura de acetato de etilo/ácido acético glacial diluido. A fase orgânica foi lavada várias vezes com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada com sucção e concentrada, por evaporação num vácuo. Em seguida, o concentrado foi cromatografado sobre silica-gel (50 ---> 55% de acetato de etilo/hexanos, 1% de trietilamina), obtendo-se 0,306 g (rendimento de 48%) de um óleo amarelo, após remoção num alto vácuo, do solvente residual.

B. 0,306 g (0,703 mmoles) do produto da Parte A deste exemplo e alguns cristais de mono-hidrato de ácido p-toluenossulfônico foram adicionados a 10 ml de álcool absoluto. A mistura reaccional foi mantida ao refluxo durante 6,5 horas e, em seguida, concentrada, por evaporação. O concentrado foi arrefecido até à temperatura ambiente, diluído com 75 ml de acetato de etilo, lavado (2 x) com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e 1 vez com solução de cloreto de sódio e foi seco sobre sulfato de sódio. Em seguida, a solução foi filtrada, por sucção, concentrada, por evaporação, num vácuo, e submetida a um alto vácuo, para remover o solvente residual, obtendo-se 0,217 g (rendimento de 87,9%) do composto em epigrafe sob a forma de um sólido bege.
P.F. = 135-138°C.

EXEMPLO 15

1-Etil-6,8-difluoro-7-(2-azidometil-1-ciclopropil)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo

0,100 g (0,285 mmoles) de 1-etil-6,8-difluoro-7-(2-hidroximetil-1-ciclopropil)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (exemplo 14) e 0,112 g (0,427 mmoles) de trifenilfosfina foram adicionados a 8 ml de benzeno, à temperatura ambiente. A esta suspensão foi adicionada uma solução benzénica de ácido hidrazóico, preparada segundo o processo da parte A do exemplo 13, e 0,074 g (0,427 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo, em 1 ml de benzeno. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente, durante a noite, e, em seguida, foram adicionados 0,56 g (2,14 mmoles) de trifenilfosfina, mais ácido hidrazóico e 0,37 g (2,13 mmoles) de

azodicarboxilato de dietilo. Ao fim de mais 0,5 hora, a mistura reaccional foi neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi lavada (1 x) com uma solução saturada de bicarbonato de sódio 1 vez com uma solução saturada de cloreto de sódio, e, em seguida, foi seca sobre sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada com sucção, foi concentrada, por evaporação, num vácuo, cromatografia numa coluna de sílica-gel (75% de acetato de etilo/hexano, 1% de trietilamina) e novamente cromatografia sobre sílica-gel (40% de acetato de etilo/hexano), 1% de trietilamina, obtendo-se 0,087 g (81,6% de rendimento) do composto em epigrafe. Espectro de massa de elevada resolução: ião molecular progenitor a m/e 376, pico de base m/e: 304 (M-72).

EXEMPLO 16

Ácido 1-etil-6,8-difluoro-7-(2-hidroximetil-1-ciclopropil)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxílico

Juntaram-se 0,0881 g (0,251 mmoles) de 1-etil-6,8-difluoro-7-(2-hidroximetil-1-ciclopropil)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo a uma mistura de 7 ml de THF e 7 ml de ácido clorídrico 1N, e a mistura reaccional foi mantida ao refluxo durante 6 horas. Removeu-se o condensador de refluxo, deixando-se evaporar o tetrahydrofurano. Em seguida, a mistura foi colocada, durante a noite, num frigorífico, acondicionada num recipiente vedado. O precipitado branco resultante foi recuperado mediante filtração, com sucção, lavado várias



vezes com água desionizada e, depois, com éter dietílico e, em seguida, foi seco numa corrente de ar, obtendo-se 0,0545 g (rendimento de 67,2 % do composto em epigrafe sob a forma de um pó branco.
P.F. = 201-203°C.

EXEMPLO 17

Ácido 1-etil-6,8-difluoro-7-(3-azido-1-propenil)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxílico

Juntaram-se 0,0583 g (0,161 mmoles) de 1-etil-6,8-difluoro-7-(3-azido-1-propenil)-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo (exemplo 13) a uma mistura de 2 ml de ácido clorídrico 1N e 3 ml de tetrahydrofurano, e a mistura reaccional foi mantida ao refluxo durante 22,5 horas. Em seguida, o THF foi removido por evaporação, e a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente. O precipitado branco resultante foi recuperado mediante filtração, com sucção, e foi seco numa corrente de ar, obetdo-se 0,0425 g (rendimento de 79%) do composto em epigrafe sob a forma de um sólido branco.
P.F. ~190°C.

Preparação A

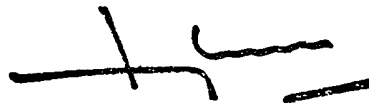
1-Etil-6,8-difluoro-7-bromo-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo

Prepara-se o composto em epigrafe segundo o processo descrito no exemplo 1 da patente norte-americana No. 4.623.650 concedida a Gilligan et al., cujos preceitos se incluem na presente memória descritiva a titulo de referência.

Preparação B

N-ciclopropil-3-bromo-4-fluoro-anilina

Juntaram-se 5,63 g (46,5 mmoles) de brometo de ciclopropilo a um balão, seco a chama, contendo 60 ml de éter etílico anidro, e a mistura resultante foi arrefecida até -78°C , numa atmosfera de azoto. Em seguida, juntaram-se lentamente 27,4 ml (46,5 mmoles) de t-butilato de lítio 1,7M. A mistura obtida foi aquecida até -40°C . Introduziram-se, num segundo balão, seco a chama, 2,95 g (15,5 moles) de 3-bromo-4-fluoro-anilina e 50 ml de tetrahydrofurano anidro. Também esta mistura foi arrefecida até -78°C numa atmosfera de azoto. Em seguida, juntaram-se 9,7 ml (15,5 mmoles) de n-butilato de lítio à segunda mistura reaccional, que foi agitada, a -78°C , durante 25 minutos, em seguida, juntaram-se 1,39 g (15,5 mmoles) de cianeto cuproso. Em seguida, a mistura foi aquecida até -40°C , agitada durante 30 minutos a -40°C , e



depois foi arrefecida até -78°C . Em seguida, por um processo de adição invertida, o anilino-cuprato foi adicionado mediante uma cânula, à solução de ciclopropilato de lítio/éter, a -78°C .

A mistura reaccional foi aquecida até à temperatura ambiente e mantida a esta temperatura, durante a noite, após o que se procedeu ao aquecimento até 35°C , num banho de óleo, durante cerca de 9 horas.

A mistura foi arrefecida até -78°C , juntou-se oxigénio durante 5 minutos e, em seguida adicionaram-se 100 ml de uma mistura (1:1) de hidróxido de amónio concentrado/solução de cloreto de amónio saturada. A mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e a fase orgânica foi lavada por 3 vezes com hidróxido de amónio/cloreto de amónio (1:1) e 2 vezes com uma solução saturada de cloreto de sódio.

A solução resultante foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada por sucção, concentrada num vácuo, e submetida a cromatografia numa coluna de sílica-gel (20% de acetato de etilo/hexano, 1% de trietilamina), obtendo-se o composto em epígrafe (2 componentes): $\underline{1,03\text{ g}}$ (rendimento de 28,9%) e $\underline{1,30\text{ g}}$ (rendimento de 44,1%)7.

Preparação C

3-Bromo-4-fluoro-N-ciclopropilanelinometileno-malonato de dietilo

Juntaram-se 0,95 g (4,13 mmoles) de N-ciclopropil-3-bromo-4-fluoro-anilina (preparada segundo a Preparação B) e 0,89 g (4,13 mmoles) de etoximetileno-malonato de dietilo. A mistura foi aquecida até 150-160°C, numa atmosfera de azoto. Decorridas 1 1/2 horas, ainda permaneceu um pouco do composto de partida, pelo que se juntou mais etoximetilenomalonato de dietilo à mistura reaccional, que foi aquecida até 150-160°C, durante a noite (periodo reaccional total de 18 horas). A mistura foi cromatografada numa coluna de silica-gel (5% de acetato de etilo/hexano, 1% de trietilamina), obtendo-se 1,5 g (rendimento de 90,9%) de um óleo contendo o composto em epigrafe.

Repetiu-se o processo atrás referido, utilizando-se 0,69 g (3,0 mmoles) de N-ciclopropil-3-bromo-4-fluoroanilina e 0,65 g (3,0 mmoles) de etoximetileno-malonato de dietilo (tempo de reacção de 4 horas). A seguir à cromatografia em coluna (silica-gel 1-15% de acetato de etilo/hexanos, 1% de trietilamina) obtiveram-se 0,66 g (rendimento de 55%) de um óleo castanho contendo o composto em epigrafe.

Preparação D

1-Ciclopropil-6-fluoro-7-bromo-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo

Juntaram-se, lentamente, 2,14 g (5,35 mmoles) do composto obtido na Preparação C, em cerca de 72 ml de éter, a 14 ml de PPE, a 150°C. Deixou-se evaporar o éter e a mistura reaccional foi agitada durante 60 minutos, numa atmosfera de azoto, a 150°C. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e neutralizada com água desionizada. A suspensão obtida foi neutralizada lentamente com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e, em seguida, foi agitada durante 3 horas. Depois de se certificar que o valor pH permanecera ao ponto neutro, o precipitado foi recuperado mediante filtração, por sucção, foi lavado com água desionizada e parcialmente seco numa corrente de ar. O sólido resultante foi dissolvido numa mistura (1:1) de acetato de etilo/cloreto de metileno, foi lavado (3 x) com água desionizada, lavado duas vezes com uma solução saturada de cloreto de sódio e, em seguida, foi seco sobre sulfato de sódio anidro.

Em seguida, a solução foi filtrada, por sucção, foi concentrada, por evaporação num vácuo, e submetida a cromatografia em coluna (silica-gel; 75% de acetato de etilo/hexano, 1% de trietilamina), obtendo-se 0,10 g (rendimento de 13%) do composto em epigrafe e 0,21 g (rendimento de 28%) do isómero oposto do composto em epigrafe.



Preparação E

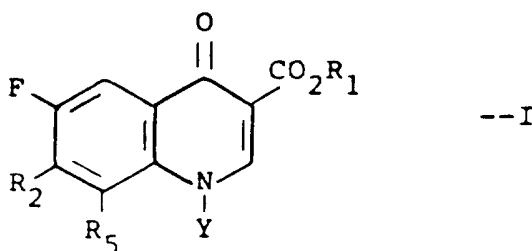
1-Etil-6-fluoro-7-bromo-1,4-dihidroquinol-4-on-3-carboxilato de etilo

Juntaram-se 6,05 g (19,3 mmoles) de éster etílico de 7-bromo-6-fluoro-quinolona, 6,06 g (38,5 mmoles) de iodeto de etilo e 8,0 g (57,9 mmoles) de carbonato de potássio anidro, numa atmosfera de azoto, a 85 ml de dimetilformamida anidra. A mistura reaccional foi aquecida até 50°C, durante a noite. Em seguida, a mistura reaccional foi deitada num funil de separação, contendo acetato de etilo/água desionizada. Em seguida, a fase orgânica foi extraída (3 x) com água desionizada, 1 vez com uma solução saturada de cloreto de sódio e, seguidamente, foi seca sobre sulfato de sódio anidro.

Em seguida, a solução foi filtrada, por sucção, foi concentrada por evaporação num vácuo, e submetida a cromatografia em coluna (silica-gel, 70% de acetato de etilo/hexano, 1% de trietilamina), obtendo-se 3 produtos diferentes. O composto em epigrafe foi obtido, por cromatografia, num rendimento de 69,5% (4,85 g) sob a forma de um sólido branco.

REIVINDICAÇÕES:

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



em que R_5 representa H, F, Cl ou OCH_3 ;

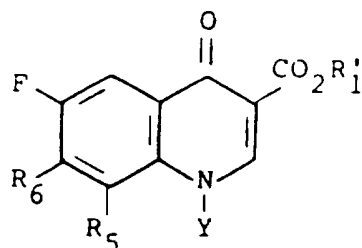
R_1 representa H, (C_1-C_7) -alquilo, benzilo ou um catião farmacologicamente aceitável;

R_2 representa vinilo, vinilo W-substituído, $CH_3\equiv C-$;

$W-CH_2\equiv C-$, ciclopropilo ou $W-\triangle$

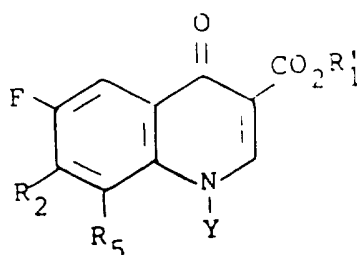
W representa $R_3-(CH_2)_m$; m é igual a 1 ou 2; R_3 representa OH, NH_2 , $NH(C_1-C_3)$ -alquil, $SO_2(C_1-C_3)$ -alquil, $SO_2NH(C_1-C_3)$ -alquil ou SO_2NH_2 ; Y representa (C_1-C_3) -alquilo, (C_1-C_3) -haloalquilo, ciclopropilo, vinilo, *p*-fluorofenilo, *o*,*p*-difluorofenilo; ou um dos seus sais, farmacologicamente aceitáveis; caracterizado por, para a preparação de compostos de fórmula I, em que R_1 , R_5 e Y são tal como atrás se define e R_2 representa vinilo ou $CH_3=C-$, se acoplar um composto organometálico contendo R_2 , em que R_2 representa vinilo ou $CH_3\equiv C-$, por meio de acoplamento com catálise por metais de transição, com um composto de fórmula

~~_____~~



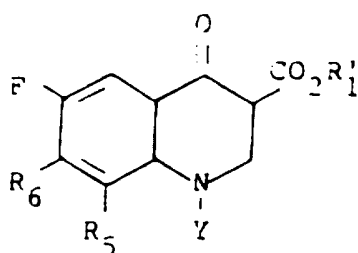
--II

em que R_5 e Y são tal como atrás se define; R'_1 representa (C_1-C_7) -alquilo ou benzilo; e R_6 representa bromo ou iodo, num solvente inerte, e, para a preparação de compostos de fórmula I, em que R_1 representa H, se hidrolisarem os correspondentes ésteres, em que R_1 representa alquilo ou benzilo ou se hidrolisarem os correspondentes ésteres, em que R_1 representa benzilo; e, para a preparação de compostos de fórmula I, em que R_1 , R_5 e Y são tal como atrás se define na fórmula I, e R_2 representa ciclopropilo, o substituinte vinilo de um composto de fórmula



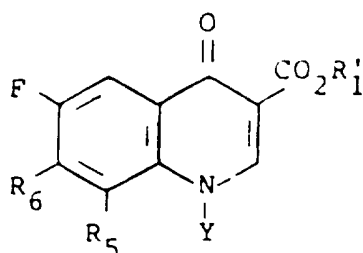
em que Y é tal como atrás se define, R'_1 representa (C_1-C_7) -alquilo ou benzilo e R_2 representa vinilo, ser ciclizado na presença de diazometano ou diclorometano, com um catalisador de zinco e, para a preparação de compostos de fórmula I, em que R_1 representa H, se hidrolisarem os correspondentes ésteres, em que R_1 representa (C_1-C_7) -alquilo ou benzilo, ou hidrogenolisarem os correspondentes ésteres, em que R_1 representa benzilo, e para a preparação

de compostos de fórmula I, em que R_1 , R_3 , R_5 , Y , W e m são tal como atrás se define na fórmula I, e R_2 representa vinilo W -substituído ou $W-CH_2C=C-$, se proceder ao acoplamento catalítico de um correspondente composto metálico de álcool propargílico, protegido por tetra-hidropiraniolo com um composto de fórmula



em que Y é tal como atrás se define; R'_1 representa (C_1-C_7) alquilo ou benzilo; e R_6 representa bromo ou iodo; e se remover o grupo tetra-hidropiraniolo mediante reacção com ácido p -toluenossulfónico em etanol absoluto; e, para a preparação de compostos, em que R_2 representa vinilo W -substituído, se proceder à hidrogenação do correspondente composto, na condição de que, no caso de R_2 representar vinilo *cis*-hidroximetilo-substituído, o composto seja hidrogenado antes da remoção do grupo tetra-hidropiraniolo; e para a preparação de compostos em que R_3 representa NH_2 ou $NH(C_1-C_3)$ -alquilo, se fazer reagir o correspondente composto, em que R_3 representa OH , com ácido hidrazólico e se proceder à hidrogenação com um catalisador de Lindlar, para se obterem compostos de fórmula I, em que R_3 representa NH_2 , ou se fazer reagir o correspondente composto com um haleto de alquilo apropriado, para se obterem compostos de fórmula I, em que R_3 representa $NH(C_1-C_3)$ -alquilo; e, para a preparação de compostos de fórmula I, em que R_1 representa H , se proceder à hidrólise dos correspondentes ésteres, em que R_1 representa

benzilo; e, para a preparação de compostos de fórmula I, em que R_1 , R_3 , R_5 , Y , W e m são tal como atrás se define na fórmula I, e R_2 representa $W \triangleleft$, se proceder ao acoplamento catalítico de um correspondente composto alcenil-metálico, protegido por tetra-hidropiraniolo, com um composto de fórmula



em que R_5 e Y são tal como atrás se define; R'_1 representa (C_1-C_7) -alquilo ou benzilo; e R_6 representa bromo ou iodo; e se proceder à hidrogenação do composto resultante com um catalisador de Lindlar; se proceder à ciclização do composto, na presença de diazometano; se proceder à remoção do grupo tetra-hidropiraniolo com ácido *p*-toluenosulfónico, em etanol absoluto; é, para a preparação de compostos, em que R_3 representa NH_2 ou $NH(C_1-C_3)$ -alquilo, se fazer reagir o correspondente composto, em que R_3 representa OH , com ácido hidrazóico e se proceder à hidrogenação com um catalisador de Lindlar, para se obterem compostos de fórmula I, em que R_3 representa NH_2 , ou se fazer reagir o correspondente composto com um haleto de alquilo apropriado, para se obterem compostos de fórmula I, em que R_3 representa $NH(C_1-C_3)$ -alquilo; e, para a preparação de compostos de fórmula I, em que R_1 representa H , se proceder à hidrólise dos correspondentes ésteres, em que R_1 representa (C_1-C_7) -alquilo ou benzilo, ou se proceder à hidrogenólise dos correspondentes ésteres, em

que R_1 representa benzilo.

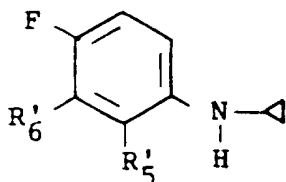
2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto, em que R_5 representa H ou F.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se proceder um composto, em que R_2 representa ciclopropilo.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por se preparar um composto, em que R_2 e Y representa ciclopropilo.

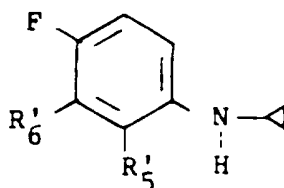
5ª. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por se preparar um composto, em que R_1 representa H.

6ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula

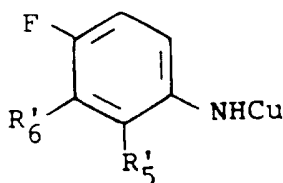


~~Handwritten scribbles~~

em que R'_6 representa F, Cl ou Br e R'_5 representa H, F, Cl, Br ou OCH_3 , caracterizado por compreender os passos a) de fazer reagir 3 a 5 equivalentes de ciclopropil lítio num solvente inerte, e num ambiente isento de oxigénio, com cerca de 1 equivalente de um composto de fórmula

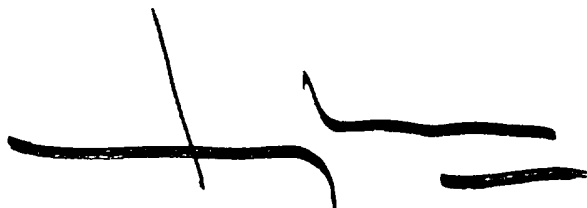


em que R'_6 e R'_5 são tal como atrás se define, a uma temperatura reaccional de cerca de $-80^{\circ}C$ a cerca de -40° ; b) de aquecer a mistura reaccional a uma temperatura compreendida entre cerca de $0^{\circ}C$ e cerca de $35^{\circ}C$, e c) tratar a mistura reaccional com O_2 , a $-78^{\circ}C$.



7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o solvente inerte ser tetra-hidrofurano ou éter dietílico.

Lisboa, 19 de Junho de 1989



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