

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.624

REQUERENTE: DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., japonesa,
com sede em 14-10, Nihonbashi 3-chome,
Chuo-ku, Tokyo, Japão

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de derivados de
piridobenzoxazina 3-aminopirrolidinil-substi-
tuídos opticamente activos"

INVENTORES: Isao Hayakawa,
Shohgo Atarashi,
Yoichi Kimura,
Katsuhiko Kawakami,

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

Japão, 28 de Novembro de 1990, sob o N.º.: Hei. 2-327594



DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

**"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRIDOBENZOXAZINA
3-AMINOPIRROLIDINIL-SUBSTITUÍDOS OPTICAMENTE ACTIVOS"**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos antimicrobianos úteis como medicamentos para os seres humanos ou para os animais (fármacos veterinários), e ainda a fármacos para a indústria da pesca.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

No que se refere aos agentes antimicrobianos sintéticos do tipo do ácido piridinocarboxílico, sabe-se que o substituinte na posição 7 da sua estrutura quinolínica (ou na posição 10 da sua estrutura piridobenzoxazina) tem influência na actividade antimicrobiana. Têm sido propostos vários grupos como substituintes na posição 7, em particular derivados do ácido piridinocarboxílico contendo um grupo 3-aminopirrolidinilo na posição 7 que são conhecidos como exibindo suficiente actividade antimicrobiana e um vasto espectro antimicrobiano contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

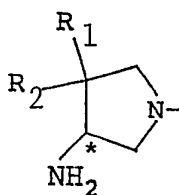


Os derivados do ácido piridinocarboxílico contêm um grupo 3-aminopirrolidinilo e uma estrutura piridobenzoxazínica que são considerados como apresentando baixas propriedades lipofílicas e as suas propriedades farmacocinéticas não são provavelmente boas devido à sua fraca absorção no tracto intestinal.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um objectivo da presente invenção é proporcionar um derivado de piridobenzoxazina aminopirrolidinil-substituído apresentando melhores propriedades lipofílicas embora exibindo propriedades antimicrobianas excelentes contra um vasto espectro de microrganismos incluindo as bactérias Gram-positivas.

Os inventores conduziram investigações extensivas e, como resultado, descobriram que o objectivo citado anteriormente da presente invenção se realiza por um derivado de piridobenzoxazina opticamente activo contendo um substituinte 3-aminopirrolidinílico em que o átomo de carbono adjacente ao átomo de carbono a que se liga o grupo amino é di-substituído com um grupo alquilo, isto é, um grupo pirrolidinilo 4-amino-3,3-dialquil-substituído opticamente activo representado pela fórmula geral :

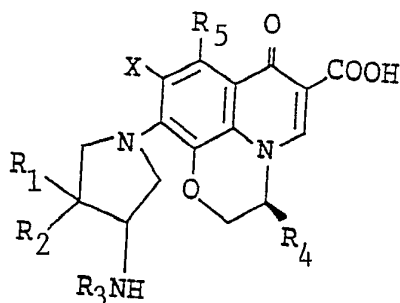


na qual

R_1 e R_2 , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo alquilo halogenado com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo hidroxialquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo alcoximetilo com 2 a 7 átomos de carbono.

Os compostos da presente invenção incluem, evidentemente, os diastereoisômeros respectivos que estão presentes sob a forma de estereoisômeros atribuídos aos seus átomos de carbono assimétricos.

A presente invenção proporciona um derivado de piridobenzoxazina opticamente activo de fórmula geral I



(I)

na qual

R_1 e R_2 têm os significados definidos antes;

R_3 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo acilo com 2 a 7 átomos de carbono, um grupo alcóxicarbonilo eventualmente halogênio-substituído com 2 a 7 átomos de carbono, um grupo fenilmetiloxicarbonilo ou um grupo fenilmetiloxicarbonilo cujo grupo fenilo pode eventualmente apresentar como substituinte um átomo de halogênio, um grupo nitro ou um grupo metoxi;

R_4 representa um grupo metilo ou fluorometilo que apresenta a configuração β ;

R_5 representa um átomo de hidrogênio, um grupo amino, um grupo hidroxilo, um grupo metilo ou um átomo de halogênio; e

X representa um átomo de flúor ou de cloro ou um seu sal.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA PRESENTE INVENÇÃO

Na fórmula geral I, R_1 e R_2 , que podem ser iguais ou

diferentes, representam, de preferência, cada um, um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo ou grupo metilo, etilo, propilo ou butilo; um grupo alquilo halogenado com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo um grupo fluorometilo, trifluorometilo ou cloroetilo; um grupo hidroxialquilo com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo hidroximetilo, hidroxietilo ou hidroxipropilo; e um grupo alcoximetilo com 2 a 7 átomos de carbono, por exemplo um grupo metoximetilo, etoximetilo ou propoximetilo. De maior preferência são os grupos alquilo, hidroxialquilo ou alquilo halogenado. O grupo mais preferido é o grupo metilo, etilo, fluorometilo ou hidroximetilo.

O símbolo R_3 representa, de preferência, um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo um grupo metilo, etilo, propilo ou butilo; um grupo acilo, por exemplo um grupo acetilo, benzoílo ou cloroacetilo; um grupo butoxi terc.-carboniloxi, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, benziloxicarbonilo ou fenilmetiloxicarbonilo, por exemplo um grupo p-nitrobenzilóxicarbonilo. Com maior preferência representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo, etilo ou propilo, sendo o átomo de hidrogênio o mais preferido.

O símbolo R_4 representa um grupo metilo ou fluorometilo e, de preferência, um grupo metilo. O átomo de carbono ao qual se liga o grupo representado pelo símbolo R_4 está ligado a um átomo de carbono assimétrico. Considera-se que a actividade antimicrobiana mais potente é exercida com este átomo de

carbono assimétrico na configuração β . Neste caso, a configuração absoluta é uma configuração (S) na qual R_4 representa um grupo metilo ou uma configuração (R) na qual R_4 representa um grupo fluorometilo.

O símbolo R_5 representa um átomo de hidrogênio, um grupo amino, um grupo hidroxilo, um grupo metilo ou um átomo de halogéneo e, de preferência, um átomo de hidrogênio.

O símbolo X representa um átomo de flúor ou de cloro mas, de preferência, um átomo de flúor.

Os compostos da presente invenção são caracterizados por apresentarem um grupo pirrolidinilo 4-amino-3,3-dialquil-substituído na posição 10 da estrutura piridobenzoxazínica. Exemplos específicos dos grupos 4-amino-3,3-dialquil-pirrolidinílicos incluem um grupo 4-amino-3,3-dimetilpirrolidinilo, 4-amino-3-etil-3-metilpirrolidinilo, 4-amino-3,3-bis(fluorometil)-pirrolidinilo e um grupo 4-amino-3,3-bis(hidroximetil)-pirrolidinilo, cada um dos quais tem actividade óptica, sendo particularmente preferido o grupo 4-amino-3,3-dimetilpirrolidinílico.

Estes grupos 4-amino-3,3-dialquil-pirrolidinílicos produzem estereoisómeros atribuídos ao átomo de carbono assimétrico ao qual o grupo amino está ligado. A configuração estérica no átomo de carbono a que se liga o grupo amino é ligado de

preferência numa configuração (S) a partir do ponto em que se exerce a actividade antimicrobiana. Na estrutura piridinobenzoxazínica, por outro lado, o átomo de carbono a que se liga o grupo representado por R_4 está ligado a um átomo de carbono assimétrico. O substituinte representado por R_4 neste átomo de carbono assimétrico encontra-se numa configuração β para a obtenção de actividade antimicrobiana mais alta.

Deste modo, os compostos da presente invenção contêm, cada um, pelo menos dois átomos de carbono assimétricos. Isto significa que há pelo menos quatro estereoisómeros para cada composto, incluindo os diastereoisómeros. Para aplicação como agentes antimicrobianos sintéticos, prefere-se em muitos casos um composto contendo isoladamente um estereoisómero em vez de uma mistura destes estereoisómeros.

Podem sintetizar-se os compostos da presente invenção mediante reacção do ácido 9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-(S)-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxílico ou um seu difluoroborato [isto é, um composto contendo um radical $-C(=O)O-BF_2$ em vez de $COOH$ na posição 6] com uma 4-amino-3,3-dialquilpirrolidina no seio de um dissolvente, na presença de uma base.

Prepara-se facilmente o difluoroborato a partir de um ácido carboxílico livre correspondente com um composto de trifluoreto de boro apropriado, por exemplo o complexo éter

trifluoreto de boro, tal como descrito na patente de invenção norte-americana Nº 5 053 407.

A reacção para a introdução de uma 4-amino-3,3-dialquilpirrolidina realiza-se, de preferência, na presença de um agente de fixação de ácido. O agente de fixação de ácido que pode ser utilizado inclui bases orgânicas e bases inorgânicas, sendo as bases orgânicas utilizadas geralmente de preferência.

As bases orgânicas incluem, de preferência, aminas terciárias. Exemplos específicos de aminas terciárias apropriadas são as trialquilaminas, por exemplo trietilamina, tripropilamina, N,N-di-isopropiletilamina e tributilamina; anilinas, por exemplo N,N-dimetilanilina e N,N-dietilanilina; e compostos heterocíclicos como, por exemplo, N-metilmorfolina, piridina e N,N-dimetilaminopiridina.

As bases inorgânicas apropriadas incluem hidróxidos, carbonatos ou hidrogenocarbonatos de metais alcalinos tais como lítio, sódio e potássio, hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio anidro, carbonato de potássio anidro, hidrogenocarbonato de sódio e hidrogenocarbonato de potássio.

A 4-amino-3,3-dialquilpirrolidina como um dos reagentes pode ser utilizada em uma quantidade igual a pelo menos duas vezes a equivalente necessária para a reacção de maneira a

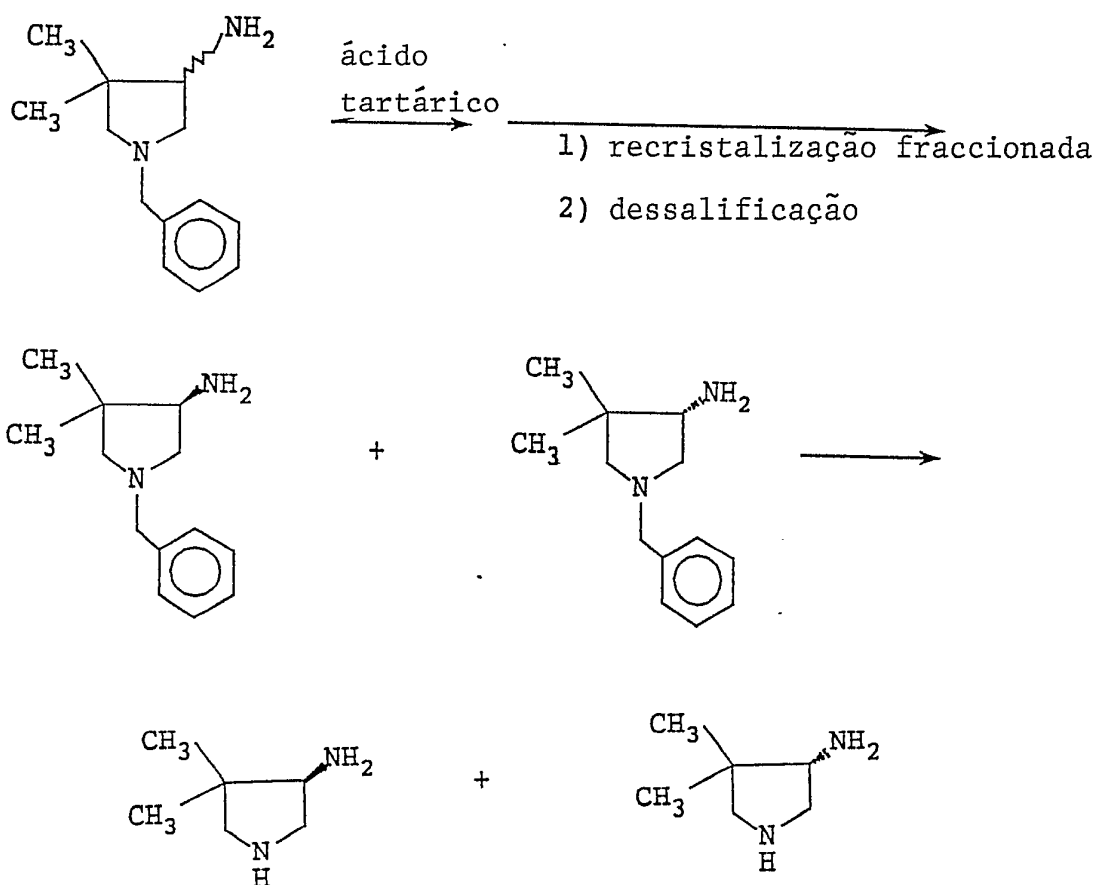
servir como agente de fixação de ácido.

Os dissolventes que se podem utilizar na reacção não são particularmente limitados desde que eles sejam inertes para a reacção e incluem, por exemplo, acetonitrilo; amidas, por exemplo N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona e N,N-dimetilacetamida; hidrocarbonetos aromáticos, por exemplo, benzeno, tolueno e xileno; dissolventes polares apróticos, por exemplo dimetilsulfóxido e sulfolano; álcoois inferiores, por exemplo metanol, etanol, propanol, butanol, álcool amílico, álcool isoamílico, álcool ciclo-hexílico e 3-metoxibutanol; e éteres, por exemplo dioxano, dimetil-celulose, dietil-celulose e diglime. Podem utilizar-se dissolventes solúveis na água como dissolvente aquoso. Neste último caso, recomenda-se o uso de uma base orgânica como agente de fixação de ácido.

A temperatura da reacção varia entre a temperatura ambiente e cerca de 180^o C. A reacção completa-se em cerca de 10 minutos a cerca de 48 horas e usualmente entre cerca de 30 minutos e cerca de 30 horas.

Quando se introduz uma 4-amino-3,3-dialquilpirrolidina que contém um grupo protegido no núcleo pirrolidínico, o grupo protector pode ser removido após a reacção, de uma forma convencional que se escolhe de acordo com o grupo protector.

A 4-amino-3,3-dialquilpirrolidina, por exemplo 4-amino-3,3-dimetilpirrolidina, pode sintetizar-se de acordo com os Exemplos de Referência descritos posteriormente e pode também ser obtida de acordo com o esquema reaccional descrito imediatamente abaixo



Quando se utiliza como composto inicial um composto de difluoroborato em que o grupo carboxilo na posição 6 foi substituído por borato, pode converter-se o produto resultante em um ácido carboxílico livre mediante tratamento com uma substância prótica tal como, por exemplo, água ou álcoois. Por exemplo, o produto é tratado com etanol na presença de trietilamina ou na presença de um agente de fixação de ácido.

O derivado de ácido piridonacarboxílico resultante de fórmula geral I é purificado por recristalização, reprecipitação, tratamento com carvão activado, cromatografia ou outro meio idêntico individualmente ou numa associação destes meios.

Os derivados de ácido piridonacarboxílico apresentando um grupo 4-amino-3,3-dialquilpirrolidinilo de acordo com a presente invenção têm propriedades lipofílicas melhoradas relativamente aos compostos correspondentes que apresentam um grupo aminopirrolidinilo sem grupos alquilo e que são, portanto, esperados como absorvidos suficientemente por administração oral de forma a manifestarem uma actividade antimicrobiana aumentada.

Os derivados do ácido piridonacarboxílico de acordo com a presente invenção podem utilizar-se sob a forma de compostos livres, sais de adição de ácido ou sais dos seus grupos carboxílicos. Exemplos destes sais de adição de ácido incluem os sais de ácidos inorgânicos como, por exemplo, clori-

drato, sulfato, nitrato, bromidrato, iodidrato e fosfato; e sais de ácidos orgânicos tais como acetato, metanossulfonato, benzenossulfonato, toluenossulfonato, citrato, maleato, fumarato e lactato.

Exemplos dos sais de grupos carboxílicos incluem sais inorgânicos ou orgânicos, por exemplo sais de metais alcalinos como, por exemplo, sais de lítio, sais de sódio e sais de potássio, sais de metais alcalino-terrosos tais como, por exemplo, sais de magnésio e sais de cálcio, sais de amônio, sal de trietilamina, N-metilglucamato ou sal de tris(hidroximetil)-aminometano.

Estes compostos livres, sais de adição de ácido e sais dos grupos carboxílicos dos derivados do ácido piridobenzoxazina-6-carboxílico podem apresentar-se sob a forma de hidratos.

Por outro lado, os derivados do ácido piridinobenzoxazina-6-carboxílico cujos grupos carboxilo são ésteres são úteis como intermediários ou pró-fármacos sintéticos. Por exemplo, ésteres de alquilo, éster benzílicos, ésteres alcoxialquílicos, ésteres fenilalquílicos e ésteres fenílicos que são úteis como intermediários sintéticos.

Os ésteres úteis como pró-fármacos são aqueles que se separam facilmente no corpo vivo para se obter um ácido carboxílico livre. Assim, por exemplo, o éster acetoximetílico, o

éster pivaloiloximetílico, o éster etoxicarboniloxi, o éster de colina, o éster dimetilaminoetílico, o éster 5-indanílico, o éster ftalidinílico, o éster 5-substituído-2-oxo-1,3-dioxol-4-il-metílico, e vários ésteres oxoalquílicos como, por exemplo, o éster 3-acetoxi-3-oxobutílico, são ésteres apropriados.

Os compostos da presente invenção têm forte acção antimicrobiana e, portanto, podem utilizar-se como medicamentos para a área humana, veterinária, peixes, químicos para a agricultura e agentes conservantes de alimentos.

A dose do composto da presente invenção como ingrediente activo do medicamento para uso humano situa-se entre 50 mg e 1 g, de preferência entre 100 mg e 300 mg por dia e por adulto. A dose de medicamento para utilização em animais situa-se entre 1 mg e 200 mg, de preferência entre 5 mg e 100 mg por kg de peso do corpo e por dia. A dose diária deve ser corrigida de acordo com certos factores consoante a utilização pretendida (com acção terapêutica ou preventiva), tipo, estatura ou idade do ser humano ou do animal a tratar, o tipo de organismo patogénico e os sintomas exibidos a tratar, etc..

A dose diária mencionada anteriormente pode ser dividida entre 1 e 4 vezes por dia. Pode ser necessário alterar a quantidade citada anteriormente de acordo com o organismo causador ou com a gravidade dos sintomas manifestados.

Os compostos de acordo com a presente invenção são activos contra um largo espectro de microrganismos que provocam diversas doenças infecciosas e é possível impedir, aliviar e/ou curar as doenças causadas por estes agentes patogénicos. Exemplos de bactérias susceptíveis ou de organismos semelhantes a bactérias em que os compostos da presente invenção são eficazes incluem Staphylococcus sp., Streptococcus pyogenes, Streptococcus haemolyticus, Streptococcus fecalis, Streptococcus pneumoniae, Peptostreptococcus sp., Neisseria gonorrhoeae, Escherichia coli, Citrobacter sp., Shigella sp., Klebsiella pneumoniae, Enterobacter sp., Serratia sp., Proteus sp., Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Acinetobacter sp., Campylobacter sp., e Chlamydozoon trachomatis.

As doenças que são provocadas por estes microrganismos patogénicos podem ser prevenidas, aliviadas ou curadas pelos compostos da presente invenção incluindo foliculite, furunculose, furúnculos, carbúnculos, erisipelas, fleimão, linfagite/linfadenite, panarício, abscessos subcutâneos, espiradenites, acne conglobata, ateroma infeccioso, abcesso perianal, mastadenite, infecções secundárias superficiais após traumatismos, queimaduras ou traumatismos por cirurgia, faringolaringite, bronquite aguda, amigdalite, bronquite crónica, bronquietasis, panbronquiolite difusa, infecções secundárias de doenças respiratórias crónicas, pneumonia, pielonefrite, cistite, prostatite, epididimitis, uretrite gonocócica, uretrite não gonocócica, colecistite,



colangite, disenteria bacilar, enterite, adnextite, infecções intra-uterinas, bartolinite, blefarite, hordeolum, dacriocistite, tersadenite, queratohelcosis, otite média, sinusite, paradentose, pericoronite, gnatite, peritonite, endocardite, septicemia, meningite e infecções cutâneas.

Os compostos da presente invenção também são eficazes sobre vários microrganismos que causam doenças em animais como, por exemplo, as que pertencem ao gênero de Escherichia sp., Salmonella, sp., Pasteurella sp., Haemophilus sp., Bordetella sp., Staphylococcus sp., e Mycoplasma sp..

Exemplos ilustrativos destas doenças de veterinária incluem as das aves de capoeira como a colibacilose, doença de pullorum, paratifose aviária, cólera aviária, coriza infecciosa, estafilomicose e micoplasmose; doenças dos porcos, como a colibacilose, salmonelose, pasteurelose, infecções por hemófilos, rinite atrófica, epidermite exsudativa e micoplasmose; doenças do gado como, por exemplo, a colibacilose, salmonelose, septicemia hemorrágica, micoplasmose, pleuropneumonia contagiosa bovina e mastite bovina; doenças dos cães como a colisepsis, salmonelose, septicemia hemorrágica, piometra e cistite; doenças dos felinos como a pleuresia hemorrágica, cistite, rinite crônica e infecções por hemófilos; e ainda doenças dos gatos jovens tais como a enterite bacteriana e a micoplasmose.

As formas de dosagem das preparações farmacêuticas que contêm um ou mais dos compostos da presente invenção como ingrediente activo podem ser escolhidas de forma apropriada de acordo com a via de administração e podem preparar-se por meios convencionais. Exemplos de forma de dosagem para administração oral incluem comprimidos, pós, grânulos, cápsulas, soluções, xaropes, elixires e suspensões oleosas ou aquosas.

As preparações injectáveis podem conter excipientes como, por exemplo, agentes estabilizantes, agentes conservantes e agentes solubilizantes. A solução injectável pode conter estes excipientes e pode ser introduzida num contentor, por exemplo, numa ampola ou num frasco-ampola, e solidificada em seguida, por exemplo por liofilização, para se obter uma preparação sólida que se dissolve imediatamente antes do uso. O contentor pode ser de dose simples ou de doses múltiplas.

As preparações tópicas incluem soluções, suspensões, emulsões, pomadas, geles, cremes, loções e sprays.

As preparações sólidas podem conter aditivos aceitáveis em farmácia tais como cargas, extensores, agentes ligantes, molhantes, aceleradores da absorção, agentes humidificantes, agentes absorventes e lubrificantes.

As preparações líquidas incluem as soluções, suspensões e emulsões. Podem conter excipientes tais como agentes suspensores, emulsionantes, agentes estabilizantes e agentes conservantes.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados a animais sob a forma de medicamentos orais ou não orais para medicina veterinária. Estes medicamentos podem administrar-se sob a forma de misturas conjuntamente com a ração ou com a água. As preparações para medicina veterinária ou aditivos podem preparar-se de acordo com métodos usuais e tais preparações incluem pós, grânulos finos, grânulos, pós solubilizados, xaropes, soluções e injeções.

Os exemplos seguintes, das composições, são puramente ilustrativos e não devem ser interpretados como restritivos em qualquer sentido.

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 1

Cápsulas

Composto do Exemplo 1	100,0 mg
Amido de milho	23,0 mg



Carboximetilcelulose de cálcio	22,5 mg
Hidroxipropilmetilcelulose	3,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg
<hr/>	
Total:	150,0 mg
	(por cápsula)

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 2

Solução

Composto do Exemplo 1	1 a 10 g
Ácido acético ou hidróxido de sódio	0,5 a 2 g
p-hidroxibenzoato de etilo	0,1 g
Água purificada	88,9 a 98,4 g
<hr/>	
Total:	100 g

EXEMPLO DE FORMULAÇÃO 3

Pó para administrar com a ração

Composto do Exemplo 1	1 a 10 g
-----------------------	----------

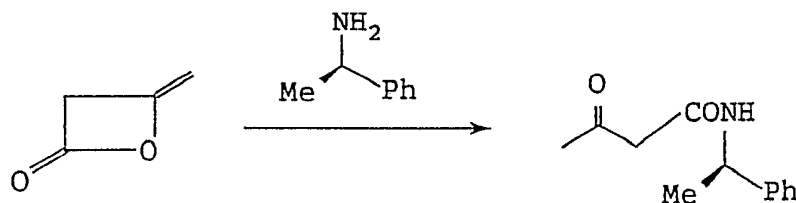


Amido de milho	98,5 a 89,5 g
Ácido silícico anidro leve	0,5 g
<hr/>	
Total:	100 g

Embora a descrição illustre e descreva uma forma de realização preferida da presente invenção, deve entender-se que ela não se restringe a isto.

Os exemplos seguintes são ilustrativos da presente invenção mas não significam que sejam limitativos do seu âmbito.

Os ensaios da actividade antibacteriana foram realizados pelo método descrito por Japan Society of Chemotherapy ["Chemotherapy" 29(1), 76 (1981)]. O Quadro de actividade antibacteriana é seguido pelos esquemas reaccionais para a síntese de vários derivados de amins cíclicas contendo um núcleo espiro, compostos intermediários para a síntese de anéis quinolona e síntese de vários compostos espiro.

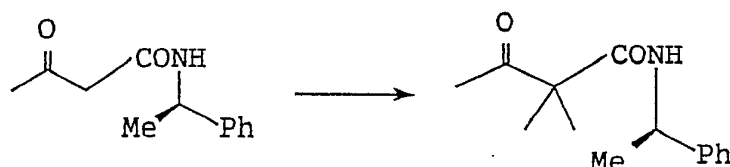
EXEMPLO DE REFERÊNCIA 1N-[1-(R)-feniletil]-3-oxobutanamida

Uma solução constituída por 21 g de diceteno em 15 ml de cloreto de metileno anidro foi adicionada, gota a gota, a uma solução de 31 g de (R)-D-(+)-feniletilamina em 85 ml de cloreto de metileno anidro sob agitação e arrefecimento com gelo. Durante a adição gota a gota a temperatura máxima alcançada pela mistura reaccional foi de 15^o C. Agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente durante 15 horas. Lavou-se a mistura reaccional sucessivamente com uma solução aquosa de ácido cítrico a 10 % e uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio e sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o dissolvente sob pressão reduzida obtendo-se 53,7 g do composto do título

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 1,48 (3H, d, J=5,4Hz); 2,24 (3H, s);
3,40 (2H, s); 5,14 (1H, q, J=5,5Hz);
7,35 (5H, s).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 2

2,2-dimetil-N-[1-(R)-feniletil]-3-oxobutanamida



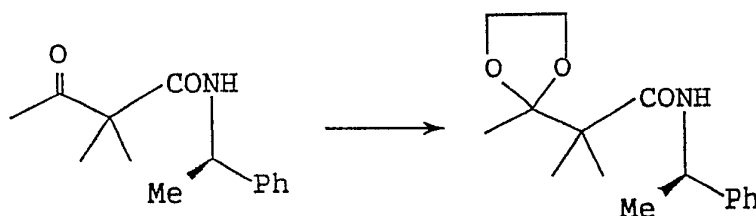
A uma solução de 48,5 g de N-[1-(R)-feniletil]-3-oxobutanamida em 250 ml de N,N-dimetilformamida anidra adicionaram-se 84 g de iodeto de metilo e 65,3 g de carbonato de potássio sob arrefecimento com gelo, após o que se agitou à temperatura ambiente durante 1 semana. Decorridas 72 horas a partir do início da reacção, adicionaram-se 10 g de iodeto de metilo e 35 g de carbonato de potássio. Após 144 horas do ponto inicial da reacção, adicionaram-se mais 10 g de iodeto de metilo. Removeu-se qualquer substância insolúvel existente na mistura reaccional por filtração e eliminou-se o dissolvente do filtrado sob pressão reduzida. Adicionaram-se ao resíduo 100 ml de água e extraíu-se a mistura com 400 ml de acetato de etilo. Lavou-se o extracto com água e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o dissolvente sob pressão reduzida para se



obterem 50 g de um cristal não purificado que constitui o composto do título. Lavou-se o cristal não purificado com álcool isopropílico para se obterem 33 g do produto purificado. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,40 (3H, s); 1,42 (3H, s); 1,50 (3H, d, $J=5,4\text{Hz}$); 2,17 (3H, s); 5,08 (1H, q, $J=5,4\text{Hz}$); 6,18 (1H, brs); 7,32 (5H, s).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 3

2-metil-2-[1-metil-1-[N-(R)-1-feniletíl]-carbamoíl]-etil-
-1,3-dioxolano



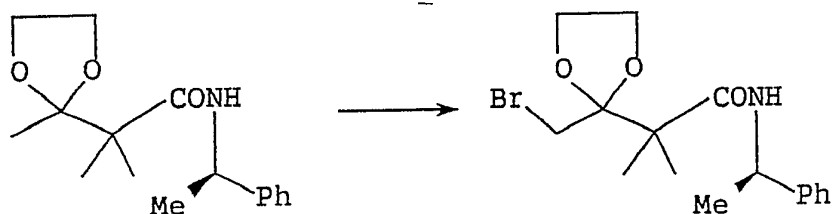
Dissolveram-se 11,65 g de 2,2-dimetil-N-[1-(R)-fenil-etil]-3-oxobutanamida em 220 ml de benzeno e adicionaram-se a esta solução 18 g de etilenoglicol e 1 g de ácido p-toluenossulfônico. Aqueceu-se a mistura sob refluxo durante 3 dias removen-

do-se a água produzida através de um aparelho de Dean-Stark. Após arrefecimento, verteu-se a mistura reaccional em 50 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio e sódio seguida de agitação, separou-se a fase orgânica e secou-se sob sulfato de sódio anidro. Removeu-se o dissolvente sob pressão reduzida para se obterem 15,2 g do composto do título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, s); 1,22 (3H, s); 1,23 (3H, s);
1,50 (3H, d, $J=5,4\text{Hz}$); 3,95 (4H, s);
5,12 (1H, q, $J=5,4\text{Hz}$); 7,12 (1H, brs.):
7,32 (5H, s).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 4

2-bromometil-2-[1-metil-1-[N-(R)-1-feniletil]-carbamoil]- -etil-1,3-dioxolano

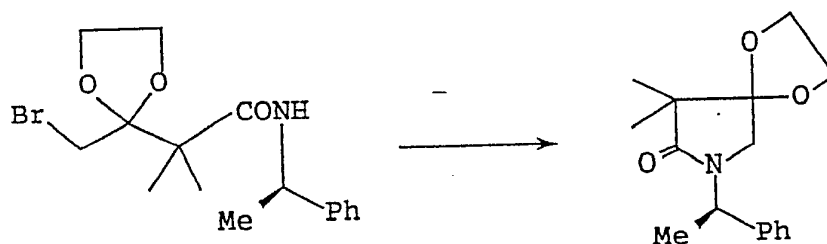


Dissolveram-se 37,68 g de 2-metil-2-[1-metil-1-[N-(R)-1-feniletíl]-carbamoíl]-etil-1,3-dioxolano em 400 ml de 1,4-dioxolano anidro e adicionaram-se 22 g de bromo, gota a gota, à temperatura ambiente seguido de agitação durante 4 horas. Removeu-se o dissolvente da mistura reaccional sob pressão reduzida e adicionaram-se ao resíduo 500 ml de clorofórmio. Lavou-se a camada clorofórmica sucessivamente com uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio, uma solução aquosa de tiosulfato de sódio a 5 % e água e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o dissolvente sob pressão reduzida obtendo-se 45,25 g do composto do título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, d, $J=3,6\text{Hz}$); 1,42 (3H, s);
1,54 (3H, s); 3,58 (2H, ABq, $J=10,8\text{Hz}$);
3,90-4,50 (4H, m); 5,05 (1H, q, $J=3,6\text{Hz}$);
7,00 (1H, brs); 7,30 (5H, s).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 5

9,9-dimetil-8-oxo-7-[1-(R)-feniletíl]-7-aza-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano

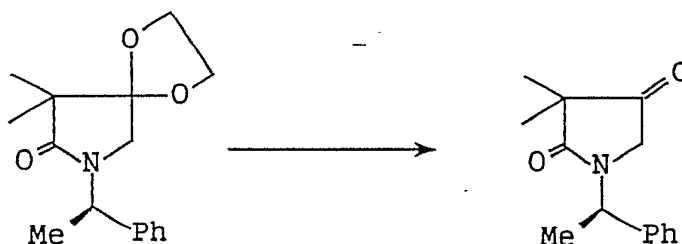


Dissolveram-se 45,25 g de 2-bromometil-2-[1-metil-1-[N-(R)-1-feniletil]-carbamoil]-etil-1,3-dioxolano em 150 ml de N,N-dimetilformamida anidra e adicionaram-se 6,5 g de hidreto de sódio a 60 %, sob arrefecimento com gelo, seguida de agitação à temperatura ambiente durante 18 horas. Verteu-se a mistura reaccional em 300 ml de água arrefecida com gelo e extraiu-se com 600 ml de benzeno. Lavou-se o extracto com água e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o dissolvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna (carregada com 350 g de gel de sílica) utilizando uma mistura a 3:1 (em volume) de n-hexano e acetato de etilo como eluente. Combinaram-se as fracções contendo o composto pretendido e eliminou-se o dissolvente sob pressão reduzida para se obterem 18,23 g do composto do título sob a forma de um produto de eluição.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,18 (3H, d, $J=4,0\text{Hz}$); 1,50 e 1,58 (cada 3H, s); 3,04 (2H, ABq, $J=10\text{Hz}$); 3,75-4,10 (4H, m); 5,60 (1H, q, $J=4\text{Hz}$); 7,32 (5H, s).

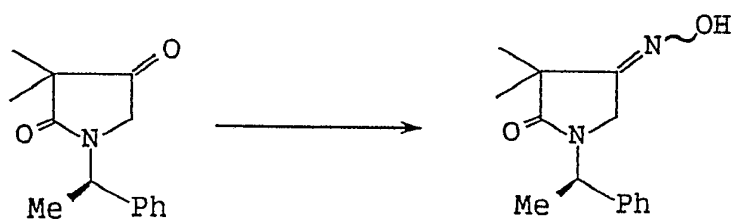
EXEMPLO DE REFERÊNCIA 6

3,3-dimetil-1-[1-(R)-feniletil]-pirrolidina-2,4-diona



Dissolveram-se 18,23 g de 9,9-dimetil-8-oxo-7-[1-(R)-feniletil]-7-aza-1,4-dioxaspiro[4,4]nonano em 250 ml de acetona e adicionaram-se 70 ml de ácido clorídrico e 20 g de ácido p-toluenossulfônico à solução. Aqueceu-se a mistura a refluxo durante 20 horas. Decorridas 7 horas a partir do início da reação, adicionaram-se 20 g de ácido p-toluenossulfônica à mistura reaccional. Terminada a reação, eliminou-se a acetona da mistura sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com 400 ml de clorofórmio. Lavou-se a camada clorofórmica com uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio e sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o dissolvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo através de uma coluna cromatográfica de gel de sílica, (350 g) utilizando-se uma mistura a 4:1 (em volume) de n-hexano e acetato de etilo como agente eluente. Das frações reunidas que continham o composto desejado eliminou-se o dissolvente sob pressão reduzida para se obterem 11,85 g do composto do título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,20 e 1,26 (cada 3H, s); 1,60 (3H, d, $J=7,2\text{Hz}$); 3,60 (2H, ABq, $J=16\text{Hz}$); 5,80 (1H, q, $J=7,2\text{Hz}$); 7,32 (5H, s).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 73,3-dimetil-4-hidroxi-imino-1-[1-(R)-feniletil]-pirrolidin-2-ona

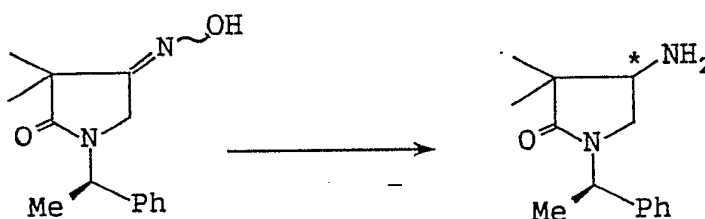
Dissolveram-se 11,85 g de 3,3-dimetil-1-[1-(R)-fenil-etil]-pirrolidina-2,4-diona em 100 ml de etanol. A esta solução adicionaram-se 8 g de cloridrato de hidroxilamina e 45 ml de trietilamina, seguida de refluxo durante 1 hora. Eliminou-se o dissolvente sob pressão reduzida e adicionaram-se ao resíduo 300 ml de clorofórmio. Lavou-se a solução clorofórmica sucessivamente com uma solução aquosa de ácido cítrico a 10 % e água e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Removeu-se o dissolvente sob pressão reduzida para se obterem 11,5 g do composto do título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,30 e 1,34 (cada 3H, s); 1,58 (3H, d, $J=7,2\text{Hz}$); 3,90 (2H, ABq, $J=16,2\text{Hz}$); 5,65 (1H, q, $J=7,2\text{Hz}$); 7,36 (5H, s).



EXEMPLO DE REFERÊNCIA 8

4-amino-3,3-dimetil-1-[1-(R)-feniletil]-pirrolidin-2-ona



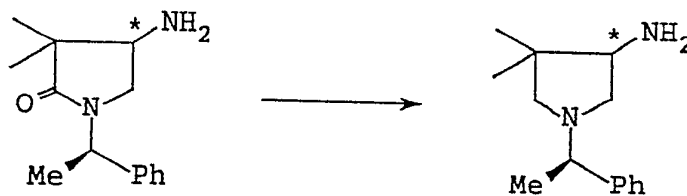
Em 300 ml de metanol dissolveram-se 11,5 g de 3,3-dimetil-4-hidroxi-imino-1-[1-(R)-feniletil]-pirrolidin-2-ona e adicionaram-se a essa solução cerca de 20 ml de níquel de Raney lavado com metanol. Conduziu-se a redução à temperatura ambiente durante 16 horas num balão de tipo oval. Retirou-se o catalisador por filtração e filtrou-se o dissolvente que se eliminou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna com 400 g de gel de sílica utilizando como mistura eluente clorofórmico e metanol a 30:1 (em volume) para se obterem 3,75 g da Fracção 1 (material polar inferior) e 10,2 g de uma mistura da Fracção 1 com a Fracção 2 (material polar superior).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (composto polar inferior) :

0,95 e 1,18 (cada 3H, s); 1,52 (3H, d, $J=7,2\text{Hz}$); 2,40-2,55 (1H, m); 3,00-3,50 (2H, m); 5,52 (1H, q, $J=7,2\text{Hz}$); 7,30 (5H, s).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 9

4-amino-3,3-dimetil-1-[1-(R)-feniletil]-pirrolidina

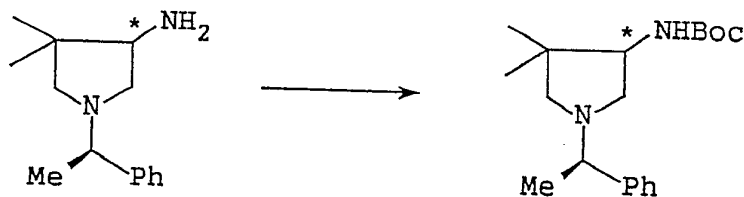


Em 150 ml de tetra-hidrofurano anidro dissolveram-se 3,7 g da Fracção 1 que se obteve no Exemplo de Referência 8 (4-amino-3,3-dimetil-1-[1-(R)-feniletil]-pirrolidin-2-ona polar inferior) e adicionaram-se lentamente 2 g de hidreto de alumínio e lítio sob arrefecimento com gelo seguida de aquecimento sob refluxo durante 13 horas. Após arrefecimento, adicionaram-se à

mistura reaccional 2 ml de água, 2 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 15 % e 6 ml de água, por esta ordem, enquanto se arrefecia com gelo, seguida de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. Retirou-se qualquer substância insolúvel por filtração e eliminou-se o dissolvente do filtrado sob pressão reduzida, obtendo-se 3,69 g do composto do título. O composto assim recolhido foi utilizado na reacção seguinte sem qualquer purificação ulterior.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 10

4-t-butoxicarbonilamino-3,3-dimetil-1-[1-(R)-feniletil]-
-pirrolidina

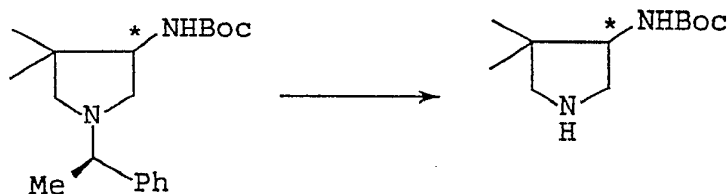


Dissolveram-se 3,69 g de 4-amino-3,3-dimetil-1-[1-(R)-feniletil]-pirrolidina que se obteve no Exemplo de Referência 9 em 40 ml de tetra-hidrofurano anidro e adicionaram-se 4,92 g de 2-(t-butoxicarbonilamino)-2-fenilacetoneitrilo (BOC-ON) sob arrefecimento com gelo. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora, retirou-se o dissolvente sob pressão reduzida e adicionou-se ao resíduo 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a mistura três vezes com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N. Secou-se a camada de acetato de etilo sobre sulfato de sódio anidro e eliminou-se o dissolvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo numa coluna cromatográfica de 200 g de gel de sílica utilizando-se clorofórmio contendo 1 % e 5 % de metanol como eluente para se obterem 4,32 g do composto do título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,00 e 1,16 (3H, s); 1,40 (3H, d, $J=7,2\text{Hz}$); 1,52 (9H, s); 2,00-3,62 (5H, m); 3,85-4,10 (1H, m); 4,90 (1H, brs); 7,38 (5H, s).

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 11

4-t-butoxicarbonilamino-3,3-dimetil-pirrolidina

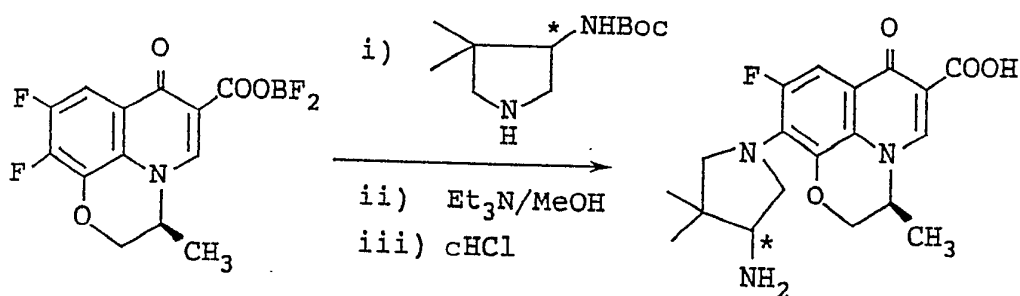


Dissolveram-se 4,32 g de 4-t-butoxicarbonilamino-3,3-dimetil-1-[1-(R)-feniletil]-pirrolidina em 90 ml de etanol e adicionaram-se 4 g de paládio sobre carvão a 10 % para se realizar a redução com uma pressão de hidrogênio de 4 atmosferas sob aquecimento por irradiação de uma lâmpada de tungstênio. Decorridas cerca de 7 horas eliminou-se o catalisador por filtração e eliminou-se o dissolvente do filtrado sob pressão reduzida. Adicionaram-se ao resíduo 200 ml de acetato de etilo, seguindo-se uma lavagem por duas vezes com uma solução aquosa de ácido cítrico a 10 %. Alcalinizou-se a solução aquosa de ácido cítrico até um valor do pH próximo de 10 com uma solução aquosa de hidróxido de sódio e em seguida extraiu-se com 200 ml de clorofórmio. Secou-se o extracto sobre sulfato de sódio anidro e eliminou-se o dissolvente sob pressão reduzida para se obterem 2,5 g do composto do título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,98 e 1,08 (cada 3H, s); 1,48 (9H, s);
2,30-4,00 (6H, m); 4,50 (1H, brs).

EXEMPLO

Ácido 10-(4-amino-3,3-dimetil-1-pirrolidinil)-9-fluoro-2,3-
-di-hidro-3-(S)-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]-
-benzoxazina-6-carboxílico



Suspenderam-se 493,5 mg de um quelato de difluoroboro do ácido 9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-(S)-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazina-6-carboxílico em 3 ml de dimetilsulfóxido anidro. A esta suspensão adicionaram-se 800 mg de 4-t-butoxicarbonilamino-3,3-dimetil-pirrolidina que se obteve no Exemplo de Referência 11 e 0,35 ml de trietilamina, à temperatura ambiente, seguida de agitação durante 30 minutos. Adicionaram-se à mistura reaccional água sob arrefecimento com gelo precipitando um cristal que se isolou por filtração e se lavou com água. Dissolveu-se o cristal em 30 ml de metanol a 90 % e adicionaram-se de seguida 4 ml de trietilamina seguida de refluxo durante cerca de 3 horas. Eliminou-se o dissolvente da mistura reaccional sob pressão reduzida. Ao resíduo adicionaram-se 5 ml de ácido clorídrico concentrado seguido de agitação

à temperatura ambiente durante 1 hora aproximadamente. Lavou-se a mistura reaccional com clorofórmio e ajustou-se o pH da fase aquosa para 7 com uma solução aquosa a 50 % de hidróxido de sódio 1N e em seguida extraiu-se com 100 ml de clorofórmio. Secou-se a fase clorofórmica sobre sulfato de sódio anidro e eliminou-se o dissolvente sob pressão reduzida para se obterem cerca de 500 mg de um cristal não purificado constituído pelo composto do título. O produto bruto foi recristalizado com etanol contendo uma pequena quantidade de amoníaco aquoso enquanto que simultaneamente se conduzia o tratamento com carvão activado para se obterem, deste modo, 337 mg de uma substância cristalina.

Ponto de Fusão: 263^o-268^o C (com decomposição)

$[\alpha]_D$: +147,6^o (c = 1,085, 1N NaOH)

Análise elementar para C₁₉H₂₂N₃O₄F:

Calculado (%): C 60,79; H 5,91; N 11,19

Encontrado (%): C 60,59; H 5,84; N 10,99

EXEMPLO DE ENSAIO

A actividade antimicrobiana do composto obtido no Exemplo 1 e, para comparação, ácido 10-(3-amino-1-pirrolidinil)-9-fluoro-2,3-di-hidro-3(S)-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-[1,4]-benzoxazina-6-carboxílico, sobre vários organismos de ensaio indicados a seguir foi determinada de acordo com o



método estabelecido pela Japan Society of Chemotherapy ["Chemotherapy" 29(1), 76 (1981)], apresentando-se no Quadro 1 seguinte as concentrações inibidoras mínimas ($\mu\text{g/ml}$) que se obtiveram.

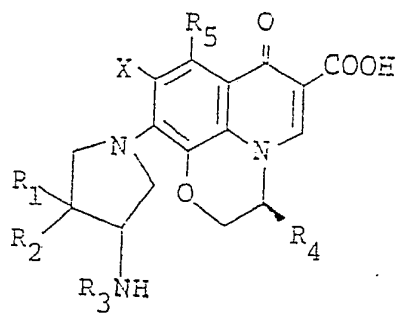
QUADRO 1

<u>Organismo de ensaio</u>	<u>Composto do Exemplo 1</u>	<u>Composto de Comparação</u>
<u>S. aureus</u> , 209P	< 0,1	< 0,1
<u>S. aureus</u> , Smith	< 0,1	< 0,1
<u>S. epidermidis</u> , 56500	0,1	0,20
<u>S. epidermidis</u> , 56556	< 0,1	0,20
<u>Str. pyogenes</u> , G-36	0,39	0,78
<u>Str. mitis</u> , IID 685	0,10	0,78
<u>Str. fecalis</u> , ATCC 19433	0,20	0,78

Embora a presente invenção tenha sido descrita em pormenor e com referência aos seus exemplos específicos, é evidente para um especialista na matéria que se podem introduzir várias modificações e alterações sem se afastar do espírito e do âmbito desta invenção.

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



(I)



na qual

R_1 e R_2 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um grupo alquilo C_{1-6} eventualmente halogenado, hidroxi-alquilo C_{1-6} ou alcoximetilo C_{2-7} ;

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo C_{1-6} , acilo C_{2-7} , alquilocarbonilo com 2 a 7 átomos de carbono e comportando eventualmente um ou mais átomos de halogéneo como substituintes, fenil-metiloxicarbonilo comportando eventualmente no núcleo fenílico um substituinte escolhido entre átomos de halogéneo e grupos nítro e metoxi;

R_4 representa um grupo metilo ou fluorometilo com a configuração β ;

R_5 representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo amino, hidroxi ou metilo;

X representa um átomo de flúor ou de cloro;

ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se fazer reagir o ácido 9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-(S)-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxílico ou um seu difluoroborato com uma 4-amino-3,3-dialquil-pirrolidina, no seio de um dissolvente, na presença de uma base.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 e R_2 re-

presentam, cada um, um grupo metilo ou dos seus sais, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de ácido 10-(4-amino-3,3-dimetil-1-pirrolidinil)-9-fluoro-2,3-di-hidro-3-(S)-3-metil-7-oxo-7H-piridido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxílico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

Lisboa, 27 de Novembro de 1991

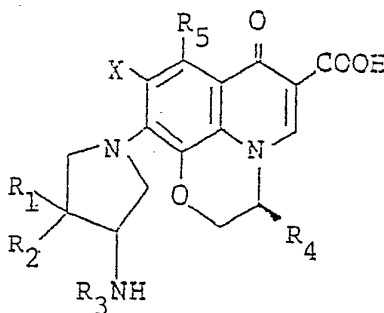
● Agente Oficial da Propriedade Industrial

Miguel Carreira

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE PIRIDOBENZOXAZINA 3-AMINOPIRROLIDINIL-SUBSTITUÍDOS OPTICAMENTE ACTIVOS"

Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



(I)

ou dos seus sais que consiste em fazer reagir o ácido 9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-(S)-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxílico ou um seu difluoroborato com uma 4-amino-3,3-dialquil-pirrolidina, no seio de um dissolvente, na presença de uma base.

Estes compostos exibem intensa acção antimicrobiana com amplo espectro antimicrobiano e propriedades lipófilas reforçadas.

Lisboa, 27 de Novembro de 1991 • Agente Oficial da Propriedade Industrial