

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97.330

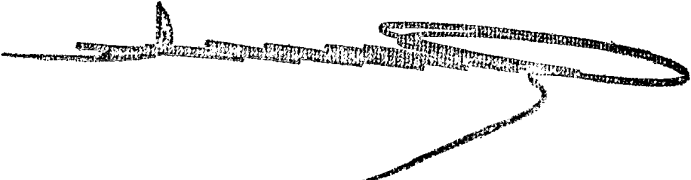
REQUERENTE: WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTIBACTERIANOS À BASE DE ÁCIDO QUINOLINOCARBOXÍLICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

INVENTORES: John Michael Domagala, William Richard Turner e Mark James Suto, residentes nos Estados Unidos da América

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

Estados Unidos da América em 12 de Abril de 1990, sob o número de série 508,886.



Descrição referente à patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventores: John Michael Domagala, William Richard Turner e Mark James Suto, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTIBACTERIANOS À BASE DE ÁCIDO QUINOLINOCARBOXÍLICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

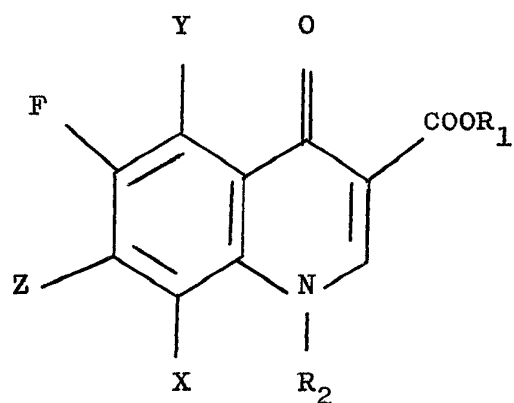
Descrição

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Embora os ácidos 8-alquiloquinolinocarboxílicos tenham sido descritos na literatura como possuindo actividade antibacteriana, os presentes ácidos 8-alcenilo e cicloalquiloquinolinocarboxílicos constituem novos agentes antibacterianos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

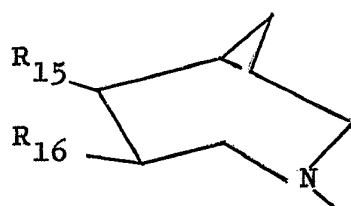
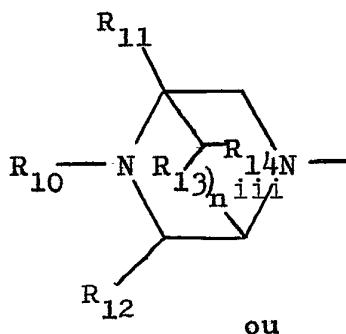
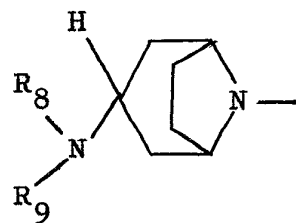
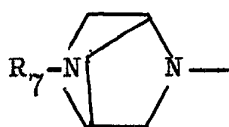
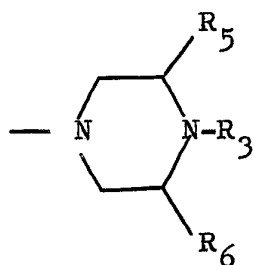
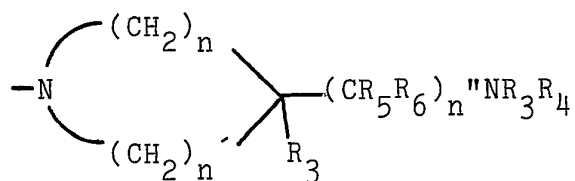
Assim a presente invenção refere-se em primeiro lugar a um composto com a fórmula I



na qual X é alcenilo, alcinilo, cicloalquilo ou cicloalquilo substituído com alquilo,

Y é hidrogénio, fluor ou amino,

Z é um grupo amino cíclico secundário com as fórmulas



em que n é 1, 2, 3 ou 4,

n' é 1, 2, 3 ou 4,

$n + n'$ é um total de 2, 3, 4 ou 5,

n'' é 0, 1 ou 2,

n''' é 0 ou 1,

R_1 é hidrogénio, alquilo com um a seis átomos de carbono ou um catião,

R_2 é alquilo com um a quatro átomos de carbono, vinilo, haloalquilo ou hidroxialquilo com um a quatro átomos de carbono, cicloalquilo com três a seis átomos de carbono, fenilo ou fenilo substituído com um ou mais átomos de halogénio,

R_3 é hidrogénio, alquilo com um a quatro átomos de carbono ou cicloalquilo com três a seis átomos de carbono,

R_4 é hidrogénio, alquilo com um a quatro átomos de carbono, hidroxialquilo com dois a quatro átomos de carbono, trifluoroetilo, ou R'_4CO em que R'_4 é alquilo com um a quatro átomos de carbono, ou alcoxi com um a quatro átomos de carbono,

R_5 e R_6 são cada um independentemente hidrogénio ou alquilo com um a três átomos de carbono,

R_7 é hidrogénio, alquilo com um a três átomos de carbono, hidroxialquilo com dois a três átomos de carbono, benzilo ou p-aminobenzilo,

R_8 e R_9 são cada um independentemente hidrogénio, alcanoilo com um a três átomos de carbono, alquilo com um a três átomos de carbono, isopropilo ou ciclopropilo,

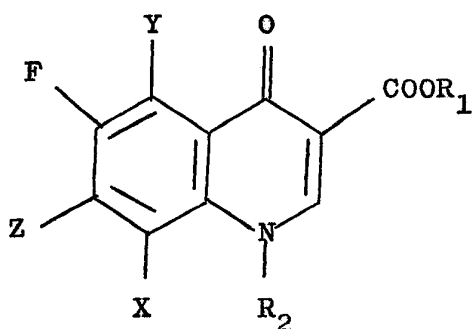
R_{10} e R_{11} são cada um independentemente hidrogénio, metilo, etilo ou benzilo,

R_{12} , R_{13} e R_{14} são cada um independentemente hidrogénio ou metilo,

R_{15} e R_{16} são cada um independentemente hidrogénio, halogénio, $NR_{17}R_{18}$, OR_{17} , SR_{17} , alquilo com um a três áto-

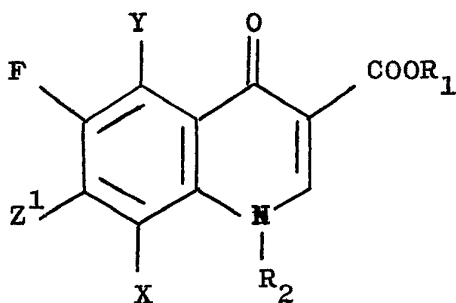
mos de carbono, em que R_{17} e R_{18} são cada um independentemen-
te hidrogênio, alquilo com um a três átomos de carbono, ou aci-
lo com 1 a três átomos de carbono,
ou de um seu sal de adição de ácido ou base farmacêuticamente
aceitável.

Outro aspecto da invenção refere-se a um pro-
cesso para a preparação dos compostos com a fórmula I



I

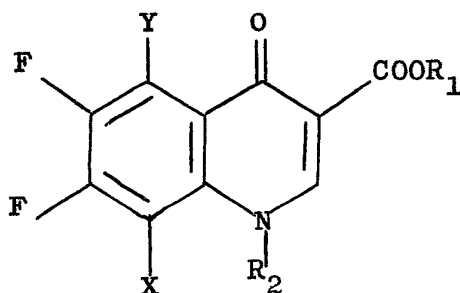
na qual X, Y, Z, R_1 e R_2 são como acima definidos fazendo
reagir um composto com a fórmula IV



IV

na qual Z^1 é um átomo de halogênio, com uma amina secundária
adequada.

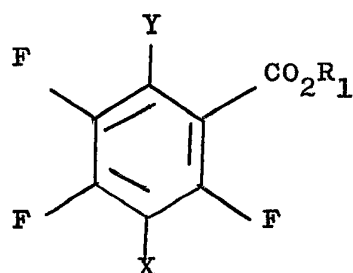
Alguns dos novos intermediários de processo
para a preparação de um composto com a fórmula I são também
incluídos na presente invenção. Eles incluem um composto com
a fórmula II



II

na qual X, Y, R_1 e R_2 são como acima definidos e um

composto com a fórmula III



III

na qual X, Y, e R₁ são como acima definidos.

A invenção também inclui uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade antibacteriana eficaz de um composto com a fórmula I ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

A invenção refere ainda um método para o tratamento de infecções bacterianas em mamíferos que compreende a administração de uma quantidade antibacteriana eficaz da composição farmacêutica acima referida a um amífero que dele o ne_{cessite}.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

São em seguida definidos os substituintes para os compostos com a fórmula I.

Os grupos alquilo considerados nesta invenção compreendem cadeia de carbono lineares e ramificadas com 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos representativos desses grupos são metilo, alquilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, t-butilo e grupos semelhantes.

Os grupos alcenilo considerados pela invenção compreendem cadeias de carbono lineares e ramificadas com 2 a 10 átomos de carbono. Exemplos representativos desses grupos são propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo e grupos semelhantes.

Os grupos alcinilo incluídos na invenção compreendem uma cadeia de carbono com 2 a 8 átomos de carbono.



Grupos representativos são etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo e grupos semelhantes.

Os grupos alenilo incluídos na invenção compreendem uma cadeia de carbono com 3 a 10 átomos de carbono contendo duas duplas ligações consecutivas entre átomos de carbono. Grupos representativos desse tipo são o aleno e grupos semelhantes.

Os grupos cicloalquilo incluídos na invenção compreendem os que possuem 3 a 6 átomos de carbono e são por exemplo, ciclopropilo, ciclometilo e ciclohexilo.

O termo alcanóilo pretende incluir $R^1 - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} -$ em que R^1 é alquilo com 1 a 3 átomos de carbono.

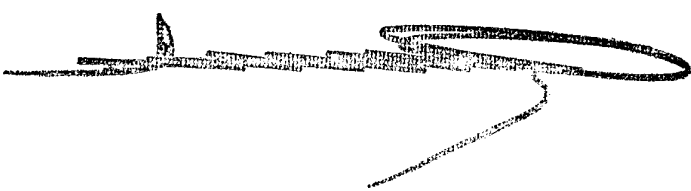
Os grupos hidroxialquilo incluídos na invenção compreendem os que possuem 2 a 4 átomos de carbono como por exemplo 2-hidroxietilo ou 3-hidroxipropilo, ou 2-, 3-, ou 4-hidroxibutilo.

Os grupos alcoxi incluídos na invenção compreendem cadeias de carbono lineares e ramificadas com 1 a 6 átomos de carbono. Os grupos representativos desse tipo são metoxi, etoxi, propoxi, *i*-propoxi, *t*-butoxi, hexoxi e grupos semelhantes.

O termo haloalquilo, pretende incluir cadeias de carbono lineares e ramificadas substituídas com halogênio com 2 a 4 átomos de carbono. Os especialistas reconhecerão facilmente que o substituinte halogênio pode não estar presente no átomo de carbono α da cadeia. Exemplos representativos desses grupos são β -fluoroetilo, β -cloroetilo, β, β -dicloroetilo, β -cloropropilo, β -cloro-2-propilo, e grupos semelhantes.

O termo halogênio pretende incluir flúor, cloro, bromo e iodo.

Alguns compostos da invenção podem existir em formas opticamente activas. O isómero R puro, o isómero S puro, bem como as suas misturas, incluindo as misturas racémica



estão incluídas na invenção. Podem estar presentes átomos de carbono assimétricos adicionais no substituinte como por exemplo um grupo alquilo. Todos esses isômeros e as suas misturas estão incluídas na invenção. Algumas cadeias laterais podem conter mais do que um centro quiral. Nestes casos os diastereoisômeros podem ser separados e utilizados individualmente. Todas essas misturas e misturas separadas estão incluídas na invenção.

Os compostos da invenção são susceptíveis de formar sais de adição de ácido e/ou sais de base, farmacologicamente aceitáveis. Os sais de base são formados com metais formados com metais ou amins, como por exemplo metais alcalinos e alcalino-terrosos ou amins orgânicas. Exemplos de metais utilizados como catiões são o sódio, potássio, magnésio, cálcio e produtos semelhantes. Estão também incluídos sais de metais pesados, como por exemplo de prata, zinco, cobalto, e cério. Esses sais de metais pesados são eficazes no tratamento de queimaduras, especialmente quando aplicados às superfícies afectadas de uma vítima de queimaduras quer directamente quer em combinação com um veículo fisiologicamente aceitável como por exemplo um veículo dispersável hidrofílico. Exemplos de amins adequadas são a N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaina, colina, dietanblamina, etilenodiamina, N-metilglucanina e procaina.

Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis são obtidos com ácidos orgânicos e inorgânicos.

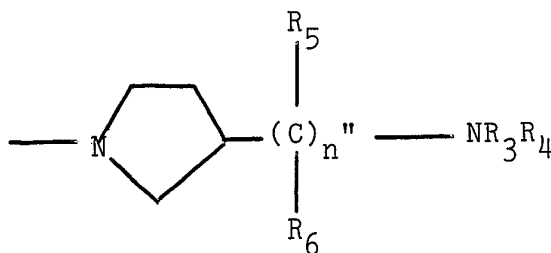
Exemplos de ácidos adequados para a formação de sais são o ácido clorídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, láctico, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, glucónico, fumárico, succínico, ascorbico maleico, metanossulfónico e produtos semelhantes. Os sais são preparados fazendo reagir a base livre com uma quantidade suficiente do ácido pretendido para produzir um mono ou di-sal de maneira convencional. As formas de base livre podem ser regeneradas por tratamento de uma forma salina com uma base. Por exemplo, podem ser utilizadas soluções diluídas de base em água. As so-

loções diluídas de hidróxido de sódio, carbonato de potássio, amoníaco e bicarbonato de sódio, são adequados para este fim. As formas de base livre diferem um pouco das respectivas formas salinas em algumas propriedades físicas como por exemplo solubilidade em solventes polares, mas os sais são no restante equivalentes às respectivas formas de base livre para os objectivos da invenção. A utilização de uma base em excesso em que R é hidrogénio produz o sal básico correspondente.

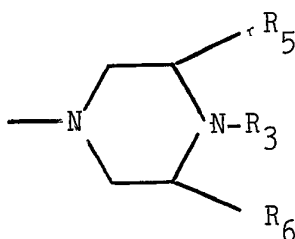
Os compostos da invenção podem existir em formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Em geral, as formas solvatadas incluindo as formas hidratadas e semelhantes são equivalentes às formas não solvatadas para os objectivos da invenção.

Os compostos preferidos desta invenção são os compostos com a fórmula I em que Y é hidrogénio ou amino e R₂ é etilo, vinilo, 2-fluoroetilo, difluoroetilo, ciclopropilo, fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, ou 2,4-difluorofenilo.

São também preferidos os compostos desta invenção em que Z é



ou

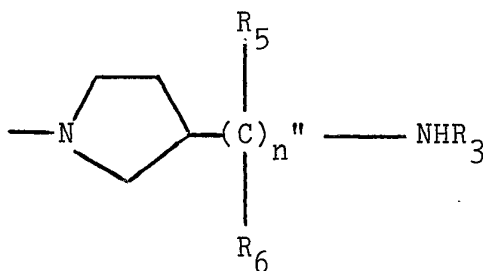


Outros compostos preferidos desta invenção são

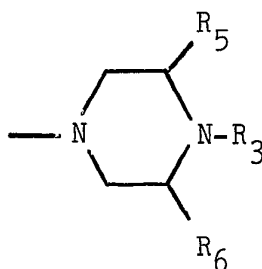
aqueles em que R_1 é hidrogénio ou um seu sal farmacêuticamente aceitável como por exemplo um sal de metal ou de amina.

Outros compostos preferidos desta invenção são aqueles em que n'' é zero ou um, R_3 , R_5 e R_6 são hidrogénio, metilo, etilo, ou n-propilo, e R_4 é hidrogénio.

Os compostos mais preferidos são aqueles em que Z é

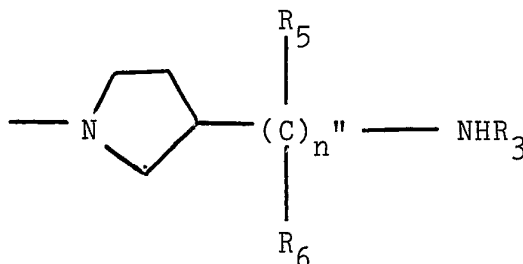


ou



em que R_1 é hidrogénio. R_2 é etilo, vinilo, 2-fluoroetilo, ciclopropilo, ou 2,4-difluorofenilo, e R_3 é hidrogénio, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, R_5 , R_6 são hidrogénio ou metilo ou um seu sal de adição ou de base farmacêuticamente aceitável.

Adicionalmente, os compostos mais preferidos incluem aqueles em que R_2 é ciclopropilo, Z é



na qual n é 0 ou 1 e R_3 é hidrogénio, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, R_5 e R_6 são hidrogénio ou metilo, e R_1 é hidrogénio ou um seu sal de base farmacêuticamente aceitável.

De entre os compostos mais preferidos com a fórmula I acima mencionados são valiosos aqueles em que X é alcinilo com 2 a 10 átomos de carbono, alcinilo com 2 a 8 átomos de carbono ou cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono. São mais valiosos os compostos com a Fórmula I em que X é alcinilo com 2 a 4 átomos de carbono, alcinilo com 2 a 3 átomos de carbono, ciclobutilo ou ciclopropilo, são mais valiosos os compostos com a Fórmula I em que X é etenilo, etinilo ou ciclopropilo.

Os compostos particularmente preferidos da presente invenção são:

ácido 1-ciclopropil-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-ciclopropil-8-etenil-7-[3(S)etilamino)-metil-1-pirrolidino]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-ciclopropil-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

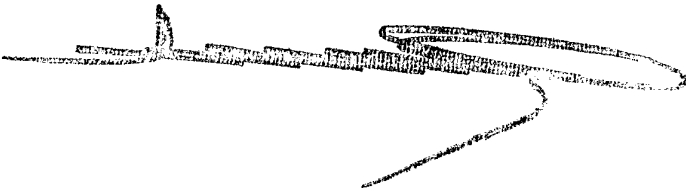
ácido 1-ciclopropil-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-[3-(metilamino)metil]-1-pirrolidinil]-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-ciclopropil-8-etenil-7-[3-[(etilamino)-metil]-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 3-(3-amino-1-piperidinil)-1-ciclopropil-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido ciclopropil-7-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-ciclopropil-7-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-


-il)-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

7-[3-(1-aminoetil)-1-pirrolidinil]-1-ciclopropil-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

7-(3-1-amino-pirrolidinil)-1-(2,4-difluorofenil)-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

1-(2,4-difluorofenil)-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-[3-[(metilamino)metil]-1-pirrolidinil]-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

1-(2,4-difluorofenil)-8-etenil-7-[3-[(metilamino)metil]-4-oxo-3-quinolinocarboxílico];

ácido 7-(3-amino-1-piperidinil)-1-(2,4-difluorofenil)-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-(2,4-difluorofenil)-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-(2,4-difluorofenil)-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-[3-(1-aminoetil)-1-pirrolidinil]-1-(2,4-difluorofenil)-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, todos os isómeros;

ácido 7-(3-amino-1-pirrolidinil)-1,8-diciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1,8-diciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-[3-[(metilaminometil)-1-pirrolidinil]-4-oxo-3-quinolinocarboxílico];

ácido 1,8-diciclopropil-7-[3-[(etilamino)metil]-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-(3-amino-1-piperidinil)-1,8-diciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1,8-diciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;


ácido 1,8-diciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(3-metil-1-piperazinil)-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1,8-diciclopropil-7-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-[3-(1-aminoetil)-1-pirrolidinil]-1,8-diciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-(3-amino-1-pirrolidinil)-8-ciclopropil-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 8-ciclopropil-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-7-[3-[(metilamino)metil]-1-pirrolidinil]-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 8-ciclopropil-1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-[etilamino)metil]-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-(3-amino-1-piperidinil)-8-ciclopropil-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 8-ciclopropil-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinocarboxílico;

ácido 8-ciclopropil-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 8-ciclopropil-7-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-[3-(1-aminoetil)-1-pirrolidinil]-8-ciclopropil-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-(1-metiletil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-[3-[(metilamino)metil]-1-pirrolidinil]-8-(1-metiletetil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;



linocarboxílico;

ácido 4-ciclopropil-7-[3-[(etilamino)metil]-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-(1-metiletetil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-(3-amino-1-piperidinil)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-(1-metiletetil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-(1-metiletetil)-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-(1-metiletetil)-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-ciclopropil-7-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]het-2-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-(1-metiletetil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-[3-(1-aminoetil)-1-pirrolidinil]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-(1-metiletetil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-(1-metiletetil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-7-[3-(metilamino)metil]-1-pirrolidinil]-8-(1-metiletetil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-[(etilamino)metil]-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-(1-metiletetil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-(3-amino-1-piridinil)-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-(1-metiletetil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-(1-metiletetil)-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-(1-metiletetil)-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;


ácido 7-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-(1-metileténil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-[3-(1-aminoetil)-1-pirrolidinil]-1-(2,4-difluorofenil)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-(1-metileténil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-ciclopropil-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-[3-[(metilamino)metil]-1-pirrolidinil]-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-ciclopropil-7-[3-[(etilamino)metil]-1-pirrolidinil]-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-(3-amino-1-piperidinil)-1-ciclopropil-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-ciclopropil-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-ciclopropil-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-ciclopropil-7-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-[3-(1-aminoetil)-1-pirrolidinil]-1-ciclopropil-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-(2,4-difluorofenil)-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

1-(2,4-difluorofenil)-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-[3-[(metilamino)metil]-1-pirrolidinil]-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-(2,4-difluorofenil)-7-[3-[(etilamino)metil]-1-pirrolidinil]-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-(3-amino-1-piperidinil)-1-(2,4-difluorofenil)-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

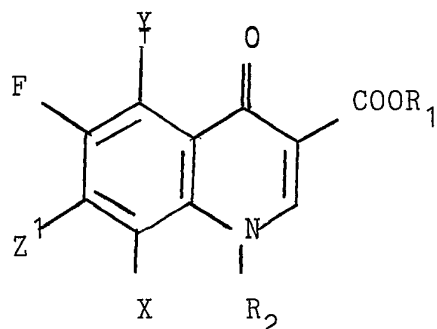
ácido 1-(2,4-difluorofenil)-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperizinil)-3-quinolinocarboxílico;

ácido 1-(2,4-difluorofenil)-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico;

ácido 7-[3-(1-aminoetil)-1-pirrolidinil]-1-(2,4-difluorofenil)-8-etinil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

O composto da presente invenção e⁴ com a fórmula I pode ser geralmente preparado fazendo reagir um composto com a fórmula IV



na qual X, Y, R₁ e R₂ são como acima definidos e Z¹ é um átomo de halogéneo, de preferência flúor, com uma amina secundária adequada, ZH, em que Z é como acima definido, e, se desejado, converter-se por processos conhecidos o zwitterião ou éster resultante num ácido livre ou num sal de adição de ácido ou de base farmacêuticamente aceitável.

Partindo de um material de partida facilmente disponível, os compostos com a fórmula I podem ser preparados através de:

a) fazer-se reagir o ácido 3-hidroxi-2,4,5-trifluorobenzoico com anidrido triflico, seguido da reacção com o reagente de estanho adeauado, por exemplo, num catalisador de paládio para formar, por exemplo, o ácido 2,4,5-flúor-3-benzilbenzoico;

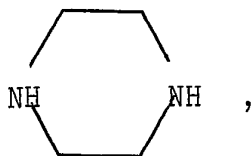
(b] fazer-se reagir o ácido benzóico acima referido com um grupo activador, por exemplo, cloreto de oxalilo ou carbonil diimidazol, e um derivado de hidrogenomalonato de alquilo e uma base formando, por exemplo, o propionato de 2,4,5-trifluoro- β -oxo-3-vinil benzeno;

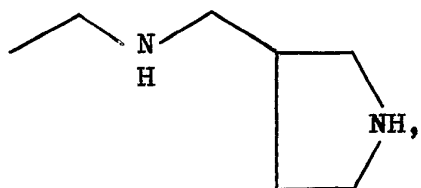
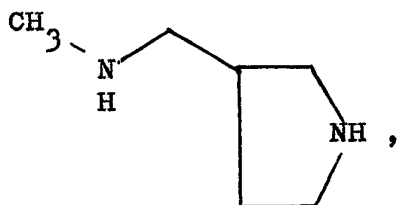
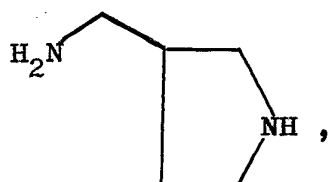
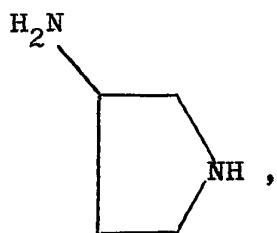
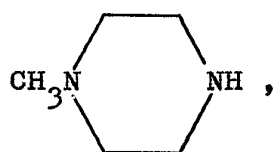
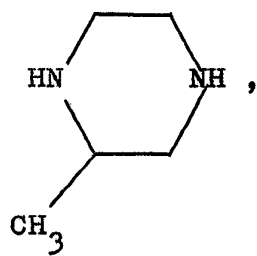
(c) fazer-se reagir o produto acima obtido com ortoformato de alquilo e anidrido acético e o propionato de etoximetileno β -oxobenzeno resultante com uma amina primária, R_2NH_2 , em que R_2 é como acima definido, formando, por exemplo, um propionato de alquil β -(n- R_2 amino-metileno)-2-4-5-trifluoro-oxo-3-vinil-benzeno;

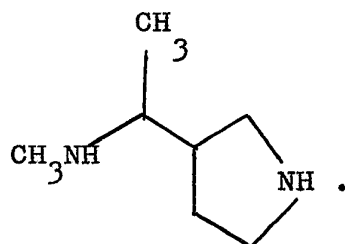
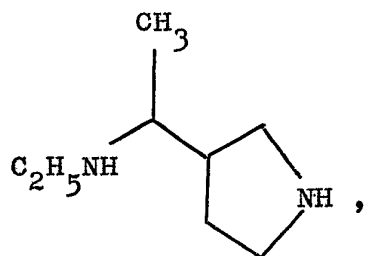
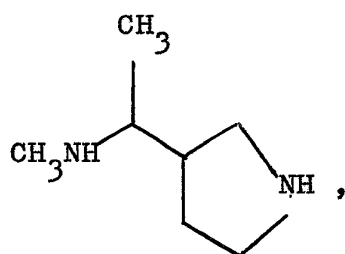
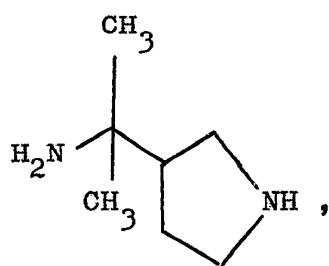
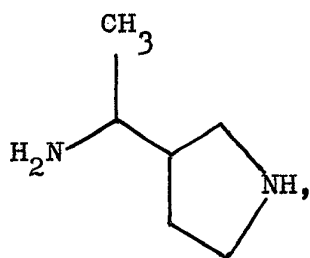
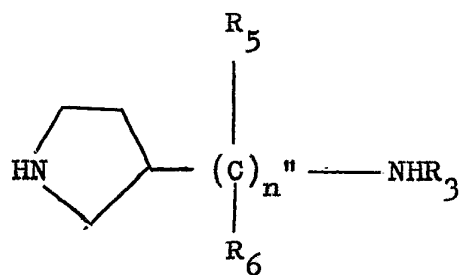
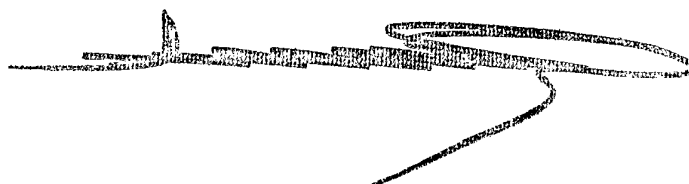
(d) ciclizar-se o composto acima referido fazendo-o reagir com uma base num solvente formado, por exemplo, por um carboxilato de alquil-1- R_2 -6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-8-vinil-3-quinolino;

(e) fazer-se reagir o éster acima referido com uma amina secundária, ZNH em que Z é como acima definido, e desesterificar-se o carboxilado formado o ácido carboxílico correspondente com a fórmula I e converter-se, se desejado, o ácido resultante no seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável.

Como ilustração, podem ser utilizadas as 1 aminas secundárias seguintes na fase (a) anterior para formar um composto com a fórmula II que pode ser convertido, se desejado, do seu sal de adição de ácido ou de base farmacêuticamente aceitável.





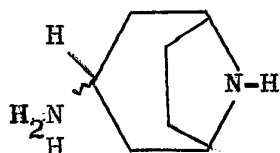




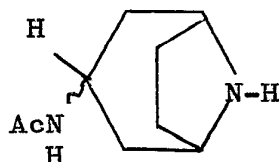
As aminas secundárias anteriores estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparadas por processos conhecidos a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis.

Algumas das aminas secundárias acima referidas têm um ou dois centros quirais que podem ser resolvidas nos seus isómeros ópticos respectivos e/ou separadas nos seus diastereoisómeros respectivos no caso de dois centros quirais por processos conhecidos como por exemplo os descritos por Y. Kimura, et al, Abstracts of the 1989 ICAAC meeting, Houston, Texas.

As aminas secundárias com pontes bicíclicas estão facilmente disponíveis ou podem ser facilmente preparadas a partir de materiais de partida conhecidos por procedimentos convencionais ou por variações suas. Por exemplo, os exo e endo-3-amino-azabicyclo[3.2.1] octanos têm a fórmula estrutural A e os derivados acetilo B

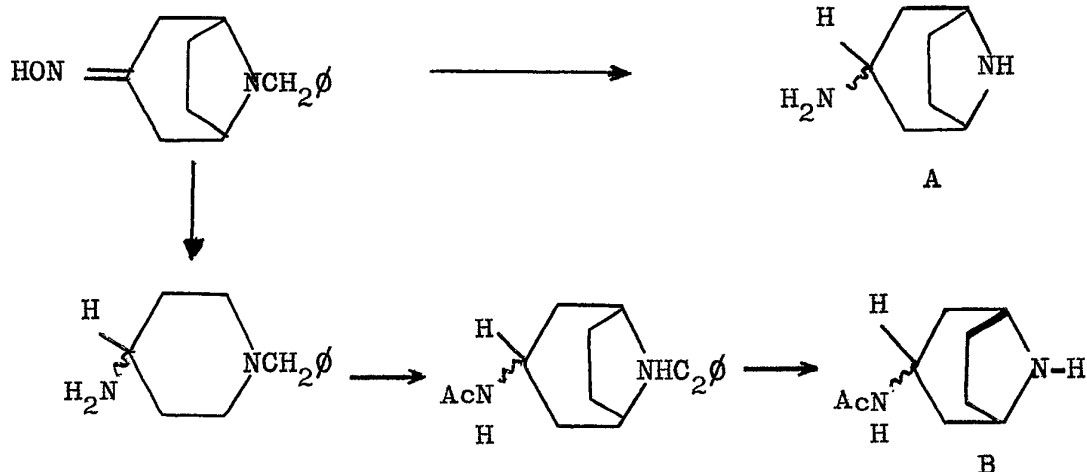


A

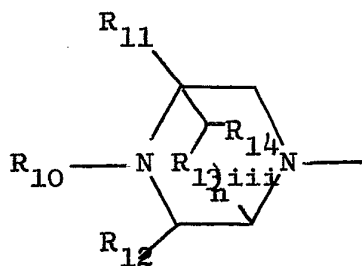


B

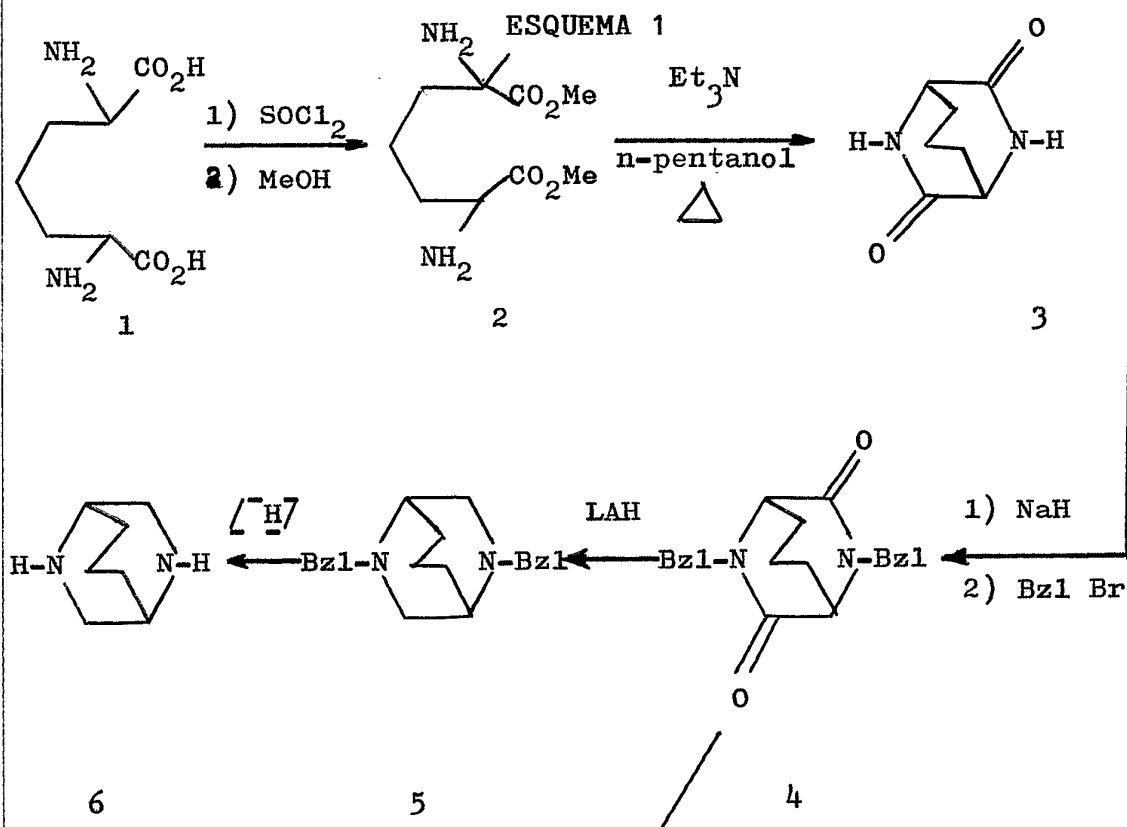
podem ser preparados facilmente, a partir do material de partida conhecido 8-fenilmetil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona, [J. R. Bagley e T.N. Riley, J. Het. Chem., 19, 485 (1982)] alguns dos compostos da reacção com uma reacção do seguinte esquema de reacção.

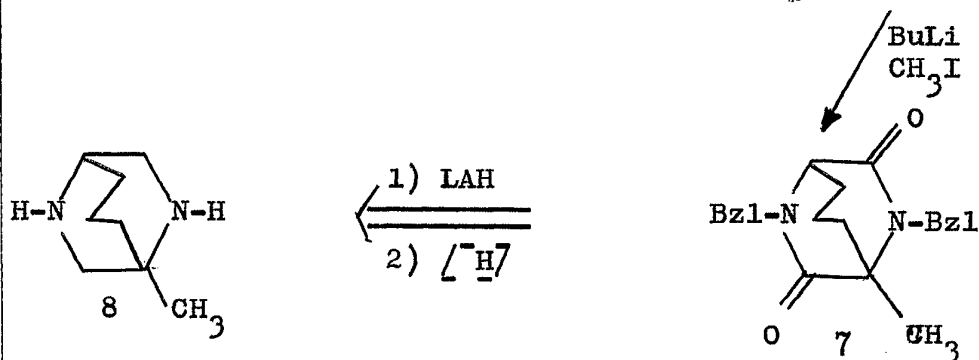


Alguns dos compostos da reacção com uma fórmula em que Z é



são preparados por um processo novo descrito em seguida de acordo com o esquema I seguinte





Os novos compostos ligados da presente invenção são preparados por esterificação do ácido 2,6-diamino-heptanodioico (i) preferivelmente com cloreto de dionilo e metanol, para formarem o cloridrato do éster de dimetilo do ácido 2,6-diaminoheptanodioico correspondente (2). O ácido 2,6-diaminoheptanodioico pode ser substituído nas posições 2, 3, ou 4 independentemente em cada uma delas por um grupo alquilo, de preferência metilo. A reacção prossegue sob refluxo e em seguida a mistura reaccional é agitada de 10 a 20 horas ou durante a noite à temperatura ambiente.

O composto esterificado é em seguida feito reagir com uma trialkilamina e um álcool tal como, por exemplo, 1-pentanol para formar a 6,8diazabicyclo-[3.2.2]nonano-7,9-diona (3) correspondente. A trietilamina é o reagente preferido. É utilizada uma solução diluída. Ela é aquecida sob refluxo durante até 4 dias.

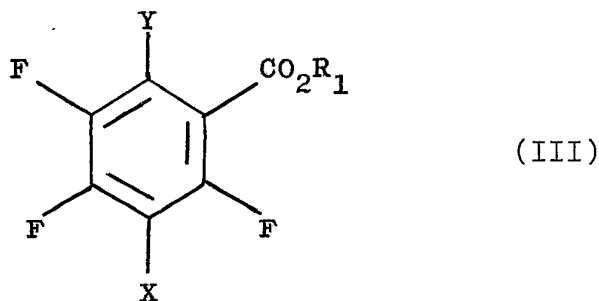
A diona formada é feita reagir com um hidreto de metal alcalino, de preferência hidreto de sódio e um halogeneto de benzilo não substituído ou substituído para formar a 6,8-bis(benzil substituído ou não substituído)-6,8-diazabicyclo-[3.2.2]nonano-7,9-diona (4). O grupo benzilo pode ser substituído por um grupo alquilo com 1 a 4, átomos de carbono, um grupo alcoxi, ou um grupo halogéneo. O grupo benzilo do metileno pode ser substituído por alquilo, preferivelmente por um grupo metilo. É utilizado de preferência o bromometilbenzeno ou halogéneo metilo benzilo como por exemplo cloro, bromo ou iodo.

Alternativamente, quando se pretende preparar a diona substituída como, por exemplo, um grupo metilo,

a diano é feita reagir com butil-lítio e com um halogéneo de alquilo para formar a 6,8-bis(fenil substituído)-0-6,8-diazabicyclo[3.2.2]-nonano-7,9-diona (7) e substituído com alquilo ligado em ponte à extremidade.

O composto contendo diona-bis-benzilada acima referido é em seguida reduzido para o correspondente 6,8-(benzil substituído ou não substituído)-6,8-diazabicyclo[3.2.2]nonano (7 ou 5) com hidreto de lítio e de alumínio em tetrahydrofurano, diglima. éter, éter dietílico ou dioxano. É utilizado de preferência o tetrahydrofurano. O composto reduzido é apenas posteriormente desbenzilado por hidrogenação catalítica. É utilizado o paládio em carbono, para formar, de preferência, o cloridrato de 6,8-diazabicyclo [3.2.2]nonano (6 ou 8). A reacção ocorre em metanol e água numa proporção de cerca de 2:1.

Os compostos com a fórmula II em que Z^1 é flúor são noos e fazem parte da presente invenção. Eles são preparados da forma anteriormente descrita a partir dos compostos com fórmula III



na qual X, Y, e R_1 são como acima definidos. Por exemplo, é feito reagir o ácido carboxílico adequado com a fórmula III com um agente de activação, como por exemplo o carbonil diimidazol num solvente como por exemplo o tetrahydrofurano, THF, a uma temperatura de cerca de $15^{\circ}C$ a $40^{\circ}C$ e em seguida é tratado com o sal de magnésio do malonato de monoetilo a uma temperatura de cerca de 15 a $40^{\circ}C$ para se obter o 2,4,5-trifluoro-3-oxo-3-propionato de etilo pretendido. Podem ser utilizados vários agentes de cloração ou bromação em conjunto com o dianion de hidrogeno malonato de etilo a uma temperatura de cerca de $-78^{\circ}C$ a $-40^{\circ}C$.

O propionato acima referido é feito reagir com um ortogormato de alquilo e anidrido acético e posteriormente com um alquilamino primário, R_2NH_2 formando um (N- R^2 -aminometileno)-3-oxo-3-aryl propionato de etilo (5b). Os restantes são preferivelmente o orotoformato de etilo e cileopropilamina, etilamina, ou 2,4-difluoroanilina. A reacção prossegue durante cerca de 1 a 6 horas sob refluxo.

O produto seco de quinolina acima referido é feito reagir com uma base num solvente orgânico para ciclizar o composto formando o N- R_2 -6,7-difluoro-8-substituído-quinol-4-ou-3-carboxilato de alquilo. Uma base preferida é um hidreto alcalino como por exemplo o hidreto de sódio ou uma amina terciária como por exemplo a trietilamina e os solventes incluem mas não se limitam ao t-butanol, DMSO, tetrahidrofurano. A reacção ocorre à temperatura de cerca de $-20^{\circ}C$ a $100^{\circ}C$.

A quinolona resultante é feita reagir com uma amina secundária ZNH . Os solventes de reacção possíveis incluem acetonitrilo, DMSO ou DMF. A reacção prossegue entre cerca de $0^{\circ}C$ e $100^{\circ}C$ durante cerca de 2 a 18 horas. As aminas secundárias reagidas com o composto podem ser protegidas se necessário. As aminas secundárias possíveis incluem mas não se limitam a todas as aminas secundárias descritas acima para Z.

A quinolina é em seguida desesterificada e, se desejado, convertida num seu sal da adição de ácido, ou base farmacologicamente aceitável. As condições úteis para a deesterificação são o hidróxido de sódio em álcool ou cloreto de hidróxido em ácido acético. A desesterificação ocorre a $25^{\circ}C$ até $40^{\circ}C$ em hidróxido de sódio durante 18 a 14 horas.

Os compostos com a fórmula III são também novos e constituem parte da presente invenção. Estes compostos podem ser preparados por vários processos a partir de materiais de partida facilmente disponíveis.

Um dos processos envolve a conversão do ácido tetrafluoroftálico no seu éster de dimetilo correspondente por processos convencionais; tratar-se o referido -

éster com metanol numa base, por exemplo carbonato de potássio em sulfoxido de dimetilo (DMSO) para se obter o 3,4,6-trifluoro-5-metioxilftalato sde dimetilo; tratar-se o referido ftalato com uma solução aquosa ácida, por exemplo, ácido sulfúrico, para se obter o ácido 3-hidroxi-2,4,5-trifluorobenzoico. Este ácido benzoico chave pode ser utilizado para preparar os compostos com a fórmula III.

Por exemplo, a esterificação de ácido e o tratamento do grupo hidroxil com anidrido de trifluorometano sulfonilo proporcionam o sulfonil-2,4,5-trifluoro metilo benzoato de 3-trifluorometilo. Os agentes de cloração típicos são o clorato de oxalilo ou o clorato de tionilo. As reações são conduzidas em solventes inertes, como por exemplo, o clorato de metileno ou tolueno. A reação do éster com anidrido de toluenometanossulfonilo em piridina entre cerca de 15°C e 30°C durante cerca de 10 a 18 horas proporciona o derivado de triftalato.

O éster de triftalato é tratado com tri-n-butil estanho com um catalisador de paládio seguido de reação com uma base típica NaOH) que proporciona o ácido 2,4,5-trifluoro-3-vinil benzóico. Os catalisadores do paládio típicos são $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{OAc})_2$. As reações são conduzidas em dioxano. DMF ou THF de 40°C até 120°C durante 10 a 24 horas.

Os processos alternativos para os compostos com a fórmula III começam com 1-bromo-2,4,5-trifluorobenzeno. A litiação de 1-bromo-2,4,5-trifluorobenzeno e o tratamento do anião com N-formilpiperidina proporciona o 5-bromo-2,3,6-trifluorobenzaldeído. Os procedimentos típicos envolvem a utilização de uma base, por exemplo, LDA (diisopropilamida de lítio), em THF entre cerca de -78°C e -100°C.

O 5-bromo-2,3,6-trifluorobenzaldeído pode ser convertido em compostos com a fórmula III em que X é alce nilo tratando o referido aldeído com o iodeto de alquiltrifenilfosfônio adequado.

Os compostos com a fórmula III em que X é al

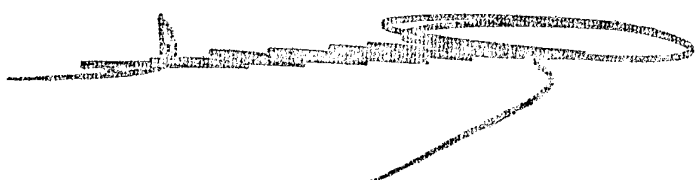
cinilo podem ser preparados directamente a partir de 1-bromo-2,4,5-trifluorobenzeno tratando o referido benzeno em primeiro lugar numa base, por exemplo, diisopropilamida de lítio, a cerca de -78°C seguido de iodo, tratando o 1-iodo-2,3,6-trifluoro-5-benzeno resultante com trimetilcililacetileno na presença de PdCl_2 , e iodeto cuproso em trietilamina a cerca de 25°C e convertendo a posição de 1-bromoem ácido carboxílico com, por exemplo, n-butil lítio e dióxido de carbono, e em seguida removendo o grupo trimetilsililo com carbonato de potássio em metanol.

Os compostos da invenção apresentam actividade antibacteriana quando ensaiados pelo método de diluição microtitulação descrito em Heiftz e col, Antimicr. Agents & Chemoth. 6, 124 (1974), que é aqui incorporado como referência.

Utilizando o método em referência acima citada, foram obtidos os seguintes valores da concentração inibidora mínima (CIM) em microgramas/ml, que se mostram na Tabela I para os compostos representativos da invenção.

TABELA I
Actividade Antibacteriana in Vitro
Concentração Inibidora Mínima (CIM ($\mu\text{g/ml}$))

Organismo	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3
<u>Enterobacter cloacae</u> MA 2646	0,1	0,1	0,2
<u>Escherichia coli</u> Vogel	0,1	0,1	0,1
<u>Eschericha Coli</u> H56	0,05	0,05	0,1
<u>Klebsiella pneumoniae</u> MGH-2	0,2	0,2	0,4
<u>Proteus rettgeri</u> M 1771	0,4	0,4	0,4
<u>Pseudomonas aeroginosa</u> UI-18	1,6	1,6	3,1
<u>Staphylococcus aureus</u> H228	0,2	0,4	0,006
<u>Staphylococcus aureus</u> UC-76	0,1	0,1	0,003
<u>Streptococcus faecalis</u> MGH-2	0,4	0,4	0,013
<u>Streptococcus pneumoniae</u> SV-1	0,2	0,4	0,003
<u>Streptococcus pyogenes</u> C-203	0,2	0,4	0,013



Os compostos da invenção podem ser preparados e administrados numa grande variedade de formas de dosagem oral, parentérica e tópica. Será obvio que as formas de dosagem seguintes podem compreender como componente activo, um composto coma fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável correspondente de um composto com a fórmula I.

Para preparar as composições farmacêuticas a partir dos compostos descritos nesta invenção, os veículos farmacêuticamente aceitáveis inertes podem ser sólidos ou líquidos. As formas de preparação sólidas incluem pós, comprimidos, grânulos dispersáveis, cápsulas, hóstias, supositórios e pomadas. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que também actuam como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes, ou agentes de desintegração de comprimidos; ele pode também ser um material encapsulante. Nos pós, o veículo é um sólido finalmente dividido que está em mistura com o composto activo finalmente dividido. No comprimido o composto activo é misturado com o veículo que possui as propriedades ligantes necessárias em proporções adequadas e é depois completado para a forma e dimensão pretendida. Os pós e comprimidos contêm de 5 a 10 a cerca de 70% de ingrediente activo. Os veículos sólidos adequados são o carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metil celulose, carboximetil celulose, de sódio, uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau e produtos semelhantes. O termo "preparação" pretende incluir a formação do composto activo com um material encapsulante como veículo proporcionando uma cápsula em que o componente activo (com ou sem outros veículos) que está assim em associação com ele. Incluem-se de forma semelhante, as hostias. Os comprimidos, pós hóstias, e cápsulas podem ser utilizados como formas de dosagem sólida adequada para administração oral.

As formas de preparação líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Como por exemplo podem ser mencionadas soluções em água ou água-propileno glicol para injeção



parentérica. Essas soluções são preparadas de forma a que sejam aceitáveis aos sistemas biológicos (isotonicidade, pH, etc). As preparações líquidas podem também ser formuladas em solução numa solução aquosa de polietileno glicol. As soluções aquosas adequadas para utilização oral podem ser preparadas por dissolução do componente activo com água e adicionando correntes, aromas, agentes de estabilização e espessantes adequados, como por exemplo pretendido. As suspensões aquosas adequadas para utilização oral podem ser obtidas por dispersão do componente finamente dividido em água com um material viscoso, isto é, gomas sintéticas ou naturais, resinas, metil celulose, carboximetil celulose, de sódio e outros agentes de suspensão bem conhecidos.

As preparações sob a forma de pomadas contêm sais de metais pesados de um composto com a fórmula I com um veículo fisiologicamente aceitável. O veículo é desejavelmente um veículo hidrofílico dispersável em água convencional ou um veículo de óleo em água, particularmente solúveis e semi-nacio, de tipo creme dispersável em água ou solúvel em água ou solúvel em água, ou uma emulsão de óleo em água que pode ser aplicada a uma superfície queimada afectada ou infectada com um mínimo de desconforto. As composições adequadas podem ser preparadas incorporando simplesmente ou misturando homogeneamente os compostos finamente divididos com o veículo ou base ou pomada hidrofílica.

A composição farmacêutica é apresentada de preferência sob uma forma de unidade de dosagem. Nessa forma a composição é subdividida em doses unitárias contendo quantidades adequadas do componente activo. A forma de unidade de dosagem pode ser uma preparação embalada, contendo a embalagem quantidades discretas da composição, por exemplo, comprimidos cápsulas em frascos ou ampolas, e pomadas em tubos ou bisnagas. A forma da unidade de dosagem pode também ser uma cápsula, hóstia, comprimidos, gel ou o próprio creme ou pode ser um número adequado de qualquer destas formas embaladas.

A quantidade de composto activo numa dose unitária da composição pode ser variada ou ajustada de 1 mg a 100 mg de acordo

com a aplicação particular e a potência do ingrediente activo.

No uso terapêutico como agentes para o tratamento de infecções bacterianas ou compostos utilizados nos processos farmacêuticos desta invenção são administrados uma dosagem inicial de cerca de 3 mg a cerca de 40 mg diariamente por cada quilograma. Preferivelmente uma dosagem diária ronda de cerca de 6 mg a cerca de 14 mg por quilograma. As dosagens podem todavia variar dependendo da necessidade do paciente, da severidade da condição em tratamento, e do composto empregado. A determinação da dosagem adequada para uma situação particular pertence ao especialista. Geralmente, o tratamento é iniciado com dosagem mais pequena que são inferiores às doses óptimas do composto. Depois, a dose é gradualmente incrementada até se alcançar o efeito óptimo nas circunstâncias. Por conveniência, se desejado, a dosagem total diária pode ser dividida e administrada em porções durante o dia.

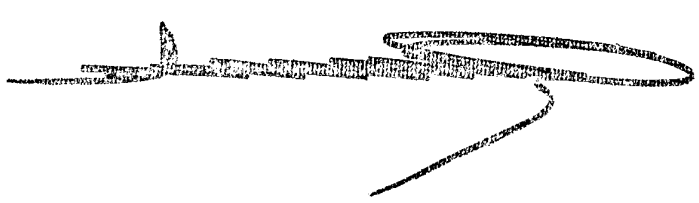
Os exemplos a seguir apresentados não são limitativos e ilustram os processos para a preparação dos compostos da invenção.

PREPARAÇÃO DOS MATERIAIS DE PARTIDA

EXEMPLO A

Éster metílico do ácido 3-hidroxi-2,4,5-trifluorobenzóico

Adicionou-se cloreto de oxalilo (79, g, 0,62 mol) a uma solução de ácido 3-hidroxi-2,4,5-trifluorobenzóico (50 g, 0,16 mol) (preparado de maneira análoga à descrita na Publicação da Pat. Eur. 271275) em cloreto de metileno (500 ml). Agitou-se esta solução à temperatura ambiente durante 18 horas, arrefeceu-se para 5°C e em seguida tratou-se gota a gota com metanol (100). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas, refluxou-se durante 0,5 horas, arrefeceu-se e concentrou-se. Repartiu-se o resíduo entre cloreto de metileno e bicarbonato de sódio saturado. Secou-se a fase orgânica (MgSO_4) e concentrou-se para se obterem 16,7 g do éster metílico do ácido 3-hidroxi-



-2,4,5-trifluorobenzóico pretendido. A acidificação da fase de bicarbonato, a extracção com éter e a concentração produziu mais 37 g do produto pretendido como indicado pelo ensaio de RMN. Este material não foi praticado mas foi usado na fase seguinte.

EXEMPLO B

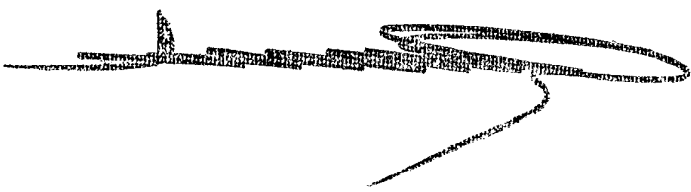
Éster metílico do ácido 2,4,5-trifluoro-3-trifluorometilsulfonil benzoico

Adicionou-se gota a gota, uma solução de anidrido de trifluorometano (73 g, 0,26 mol) em cloreto de metileno a uma solução arrefecida (0 a 5°C) do éster metílico do ácido 3-hidroxi-2,4,5-trifluorobenzoico (53,7 g, 0,26 mol) em cloreto de metileno (200 ml) e piridina (21 g). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 18 horas altura em que se adicionaram mais 20 g de anidrido de trifluorometano sulfonilo. Continuou-se a agitação durante mais 5 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com HCl a 10% (500 ml) secou-se a fase orgânica e concentrou-se. Destilou-se o óleo resultante para se obterem 77,1g (88 %) do produto pretendido; p.e. 80°C a 100°C (0,3 mol).

EXEMPLO C

Ácido 3-etenil-2,4,5-trifluorobenzóico

Adicionam-se tri-n-butil vinil estanho (21,6 g, 0,068 mol), cloreto de lítio (16,7 g, 0,37 ml), 2,6-di-t-butil-4-metilfenol (0,08 g) e paládio-tetra-trifenil-fosfina (1,1 g) a uma solução do éster metílico do ácido 2,4,5-trifluoro-3-trifluorometanosulfonilo benzoico (22,0g) em dioxano (100 ml). Aqueceu-se a mistura a 98°C durante 12 horas, arrefeceu-se, diluiu-se com éter e filtrou-se em celite. Concentrou-se a fase do éter e suspendeu-se o resíduo resultante em hexano e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado para se obter um óleo amarelo que se dissolveu imediatamente em metanol (250 ml) e hidróxido de sódio 1 N (150 ml). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 4 horas, diluiu-se com água e éter. Acidificou-se (pH $\approx$ 2) a fase



aquosa com HCl 6 N e extraiu-se com cloreto de metileno. Secou-se a fase orgânica e concentrou-se para se obter o produto pretendido (9,6 g, 77 %); p.f. 108-110°C.

EXEMPLO D

Êster metílico do ácido 3-etenil-2,4,5-trifluoro- β -oxebenzopropanoico

Adicionou-se carbonil dimidazole (4,9 g, 0,030 mol) a uma solução arrefecida arrefecida (0 a 5°C) de ácido 3-etenil-2,4,5-trifluorobenzoico (0,6 g, 0,03 mol) em THF 8100 ml). Em seguida agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 1 hora, aqueceu-se com bis(malonato de etilo) magnésio (8,7 g 0,03 mol) e refluxou-se durante e horas. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer, tratou-se com HCl 3 N (30 ml) e agitou-se durante 1,5 horas à temperatura ambiente. Repartiu-se a mistura reaccional entre éter e água. Secou-se a fase orgânica e concentrou-se para se obterem 7,65 g (93) do produto pretendido. Obteve-se uma amostra analítica por TLC preparativa (SiO₂, 9:1 hexano/EtOAC).

Análise Calculada: C 57,36, H 4,17, F 20,94

Encontrado: C 57,39, H 4,16, F 21,22.

EXEMPLO E

Ácido 1-ciclopropil-8-etenil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico

Refluxaram-se durante 6 horas o éster etílico do ácido 3-etenil-2,4,5-trifluoro- β -oxo-benzeno propiónico (7,1 g, 0,026 mol), ortoformato de etilo (7 ml) e anidrido acético (4 ml), Removeram-se os voláteis sob pressão reduzida, e dissolveu-se o óleo residual em THF (50 ml) e tratou-se gota a gota com ciclopropilamina (7,98 g, 0,034 mol) em 10 ml de THF a 0°C. Deixou-se a mistura reaccional aquecer para a temperatura ambiente e agitou-se durante 3 horas. Concentrou-se a mistura, dissolveu-se em éter, filtrou-se, e concentrou-se para se obterem 7,6 g (86 %) de um óleo.

Adicionou-se gota a gota uma solução do éster

ter do ácido β -ciclopropil-aminometileno-3-etenil-2,4,5-trifluoro- β -oxopropanóico ((7,3 g, 0,021 mol) em THF (100 ml) a uma solução arrefecida de NaH (1,1 g, 0,027 mol, dispersãoe em óleo a 60 % lavada com hexanos). Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora de 0°C a 5°C a 5°C, durante 0,5 horas à temperatura ambiente e em seguida neutralizou-se com ácido acético (1 ml). Concentrou-se a solução resultante e dissolveu-se o resíduo em clorofórmio, lavou-se com H₂O, secou-se e concentrou-se. Suspendeu-se o resíduo em metanol (100 ml), tratou-se com hidróxido de sódio 1 N a 0°C e em seguida agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. A acidificação com HCl 1 N (110 ml) e filtração produziu 3,9 g do produto pretendido. Obteve-se uma amostra analítica pela recristalização de acetato de etilo; p.f. 183-188°C.

EXEMPLO F

Ácido 8-etenil-6,7-difluoro-1-[1-(2,4-difluorobenzeno)]-1,4-oxo-3-quinolinocarboxílico

Este composto foi preparado de forma semelhante à do Exemplo E. Utilizou-se 2,4-difluoro anilina em vez, de ciclopropilamina para se obter o éster etílico. O tratamento com hidróxido de sódio produziu 0,71 g (20 % a partir do éster etílico do ácido 3-etenil- β -(etoximetileno)-2,45-trifluoro- β -oxobenzeno propiónico); p.f. 217-219°C.

EXEMPLO G

Ácido 3-ciclopropil-2,4,5-trifluorobenzoico

Aqueceu-se uma mistura de éster etílico do ácido 3-etenil-2,4,5-trifluoro benzóico (0,5 g, 2,3 mmol), tetrafluoroborato de (N⁵-ciclopentadienil) dicarboinil [(dime-tilsulfónio)-metil]ferro [J. Org. Chem. 54, 2467, 1989)] (1,8 g, 4,6 mmol), e nitrometano (3 ml) sob refluxo durante 20 horas. Diluiu-se a mistura escura resultante com cloreto de metileno, filtrou-se e concentrou-se para uma óleo. Dissolveu-se o óleo em hexano, filtrou-se e concentrou-se para se obterem 0,33 g do éster. Dissolveu-se este material em metanol (5ml) e hidróxido de sódio 1 N (1,8 mml). Após agitação durante 1 hora

repartiu-se entre H_2O e éter, aqueceu-se a fase aquosa com carvão, filtrou-se e acidificou-se com HCl 1N. Filtrou-se o precipitado e secou-se para se obterem 0,17 g (38 %) do produto pretendido; p.f. $95-97^{\circ}C$.

EXEMPLO H

3-Bromo-2,5,6-trifluorobenzaldeído

Adicionou-se gota a gota LDA (80 ml, 1,5M) a uma solução de 1-bromo-2,4,5-trifluorobenzeno (25 g, 0,12 mol) em THF (200 ml) a $-78^{\circ}C$. Agitou-se a mistura a $-78^{\circ}C$ durante 1 hora, em seguida adicionou-se de uma vez só N-formil-piperidina (16 g, 0,114 mol) e continuou-se a agitação durante 2 horas. Em seguida adicionaram-se mais 15 g de N-formilpiperidina em porções de 5 g em cada 0,5 horas. Neutralizou-se a mistura reaccional com HCl 3 N (pH 3) a $-78^{\circ}C$. Aqueceu-se a mistura reaccional para $0^{\circ}C$ e repartiu-se entre H_2O e éter. Secou-se a fase de éter e concentrou-se e destilou-se o resíduo para se obterem 13 g (45 %) do aldeído pretendido; p.e. $63-65^{\circ}C$ (0,2mm).

EXEMPLO 1

Ácido 1-ciclopropil-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

Aqueceu-se sob refluxo durante 22 horas uma mistura de ácido 1-ciclopropil-8-etenil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (0,80 g, 2,9 mmol), 2-metilpiperazina (1,9 g, 19 mmol) e acetonitrilo (5 ml). Arrefeceu-se a mistura e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em H_2O (50 ml), tratou-se com carvão e filtrou-se através de celite. Ajustou-se o pH do filtrado para 7 com HCl (3 N) e após de arrefecimento para $0^{\circ}C$ recolhem-se o precipitado e secou-se para se obterem 0,18 g (78 %) do produto pretendido; p.f. $227-231^{\circ}C$. dec.

EXEMPLO 2

Ácido 1-ciclopropil-8-etenil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinocarboxílico

Refluxou-se durante 16 horas uma mistura do

ácido 1-ciclopropil-8-etenil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (0,40 g, 1,44 mmol), piperazina (0,80 g, 7,8 mmol), e CH_3CN (3 ml). Processou-se de forma idêntica à descrita no Exemplo 1 para se obterem 0,28 g (54%) do produto pretendido; p.f. 213-218°C dec.

EXEMPLO 3

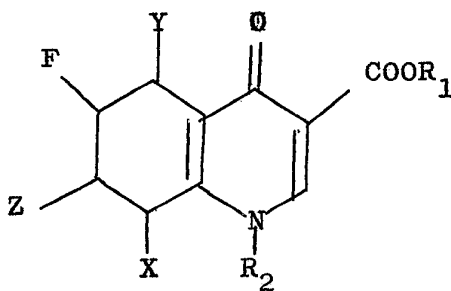
Ácido 1-ciclopropil-8-etenil-7-[3(S)-(etilamino)metil-1-pirrolidino]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico

Preparou-se este composto de maneira semelhante à descrita no Exemplo 1, para se obter um rendimento de 0,32 g, (63 %); p.f. 206-208°C. A 3-(S)-(etilamino)metil-1-pirrolidina foi obtida como descrito em J. Med. Chem. 30, 1711 (1987).

REIVINDICAÇÕES

= 1ª =

Processo para a preparação de um composto com a fórmula



na qual X é alcenilo com dois a dez átomos de carbono, alcínilo com dois a oito átomos de carbono, alenilo com três a dez átomos de carbono, cicloalquilo com três a seis átomos de carbono ou cicloalquilo substituído com alquilo em que o alquilo tem um a quatro átomos de carbono,

Y é hidrogénio, flúor ou amino,

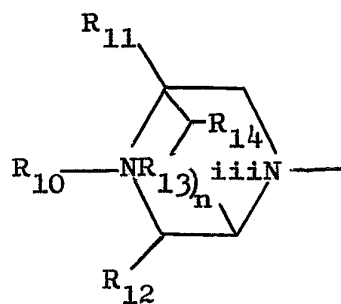
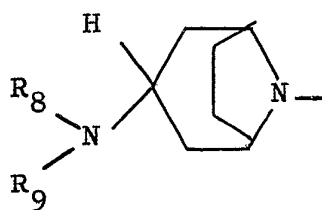
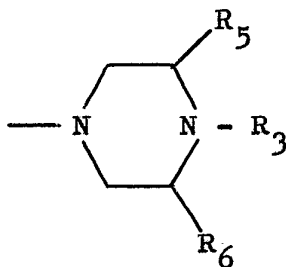
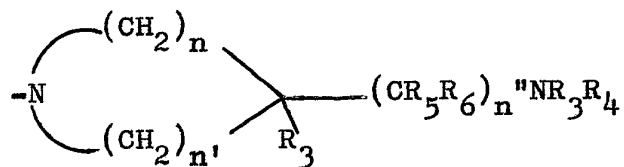
R₁ é hidrogénio, alquilo com um a seis átomos de carbono ou um catião,

R₂ é alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, vinilo, haloalquilo, ou hidroxialquilo com um a quatro átomos de carbono, ciclo-

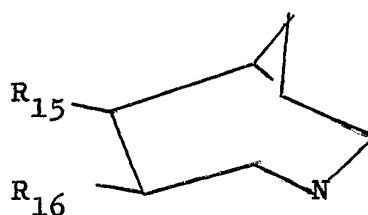
= 33 =

alquilo com três a seis átomos de carbono, fenilo ou fenilo substituído com um ou mais átomos de halogéneo,

Z é um grupo amino cíclico secundário com as fórmulas



ou



em que n é 1, 2, 3 ou 4,

n' é 1, 2, 3 ou 4,

$n + n'$ é um total de 2, 3, 4 ou 5,

n'' é 0, 1 ou 2,

n''' é 0 ou 1,

R_3 é hidrogénio, alquilo com um a quatro átomos de carbono ou ciclo alquilo com três a seis átomos de carbono,

R_4 é hidrogénio, alquilo com um a quatro átomos de carbono, hidroxialquilo com dois a quatro átomos de carbono, trifluoroetilo, ou R'_4CO em que R'_4 é alquilo com uma a quatro átomos de carbono, ou alcoxi com um a quatro átomos de carbono,

R_5 e R_6 são cada um independentemente hidrogénio ou alquilo com um a três átomos de carbono,

R_7 é hidrogénio, alquilo com 1 a 3 átomos de carbono, hidroxialquilo com dois a três átomos de carbono, benzilo ou p-aminobenzilo,

R_8 e R_9 são cada um independentemente hidrogénio, alcanoilo com um a três átomos de carbono, alquilo com um a três átomos de carbono, isopropilo ou ciclopropilo,

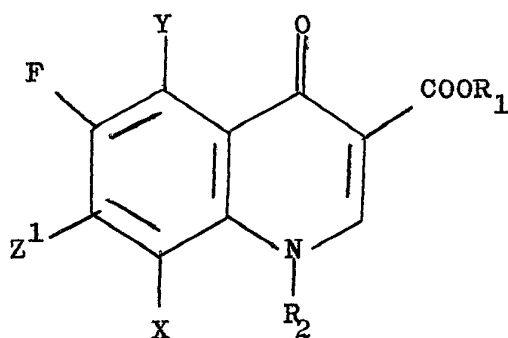
R_{10} e R_{11} são cada um independentemente hidrogénio, metilo, etilo ou benzilo,

R_{12} , R_{13} e R_{14} são cada um independentemente hidrogénio ou metilo,

R_{15} e R_{16} são cada um independentemente hidrogénio, halogénio, $NR_{17}R_{18}$, OR_{17} , SR_{17} , alquilo com um a três átomos de carbono, em que

R_{17} e R_{18} são cada um independentemente hidrogénio, alquilo com um a três átomos de carbono, ou acilo com um a três átomos de carbono,

ou de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, caracterizado por fazer-se reagir um composto com a fórmula IV



IV

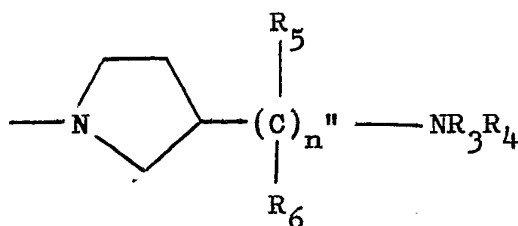
na qual X, Y, R₁ e R₂ são como acima definidos e Z¹ é um átomo de halogéneo, de preferência flúor, com uma amina secundária adequada com a fórmula ZH, na qual Z é como acima definido, e, se desejado, converter-se por processos conhecidos o zuiterião ou éster correspondente num ácido livre ou num seu sal de adição de ácido ou de base farmaceuticamente aceitável.

- 2ª -

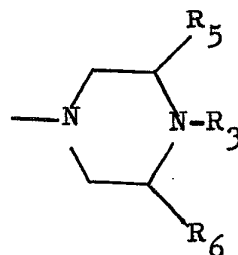
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que Y é hidrogénio ou amino, e R₂ é etilo, vinilo, 2-fluoroetilo, difluoroetilo, ciclopropilo, fenilo, 2-fluorofenilo ou 2,4-difluorofenilo.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se obter um composto em que Z é



ou



em que R₃ é hidrogénio, metilo, etilo, n-propilo ou 2-pro-

pilo, R_5 e R_6 são hidrogénio, metilo ou etilo e n'' é 0 ou 1.

- 4ª -

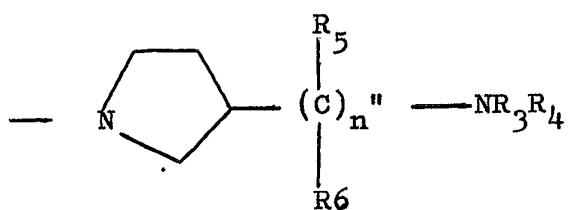
Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se obter um composto em que R_1 é hidrogénio ou um catião.

- 5ª -

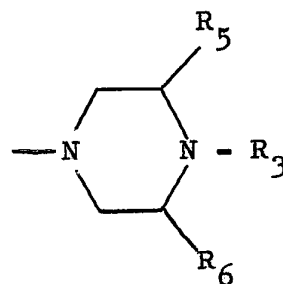
Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se obter um composto em que n'' é zero ou um, R_3 , R_5 e R_6 são hidrogénio, metilo, etilo ou n-propilo, e R_4 é hidrogénio.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se obter um composto em que Z é



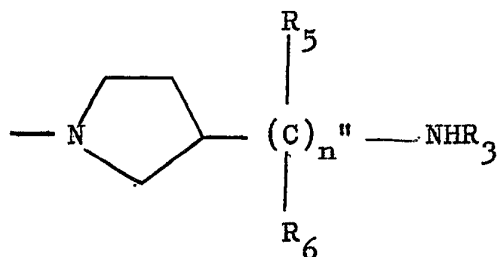
ou



em que R_1 é hidrogénio, R_2 é etilo, vinilo, 2-fluoroetilo, ciclopropilo, ou 2,4-difluorofenilo, R_3 é hidrogénio, metilo, etilo, 1-propilo ou 2-propilo, e R_5 e R_6 são hidrogénio ou metilo.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se obter um composto em que Z é



em que n'' é 0 ou 1, R_2 é ciclopropilo, R_3 é hidrogénio, metilo, etilo, 1-propilo ou 2-propilo, e R_5 e R_6 são hidrogénio ou metilo.

- 8a -

Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se obter um composto em que X é alcenilo com dois a dez átomos de carbono, alcinilo com dois a oito átomos de carbono ou cicloalquilo com três a seis átomos de carbono.

- 9a -

Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por se obter um composto em que X é alcinilo com dois a quatro átomos de carbono, alcinilo com dois ou três átomos de carbono, ciclobutilo ou ciclopropilo.

- 10a -

Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por se obter um composto em que X é etenilo ou ciclopropilo.

- 11a -

Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por se obter nomeadamente o ácido 1-ciclopropil-8-etenil-6-fluoro-1,4-di-hidro-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

- 12a -

Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por se obter nomeadamente o ácido 1-ciclopropil-8-etenil-7-[3(S)-(etilamino)-metil-1-pirrolil-

dino]-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxilico.

- 13a -

Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por se obter nomeadamente o ácido 1-ciclopropil-8-etenil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinocarboxílico.

- 14a -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar uma quantidade an tibacteriana eficaz de um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1, em associação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

A requerente reivindica apprioridade do pedido de patente norte-americana apresentado em 12 de Abril de 1990, sob o número de série 508,886.

Lisboa, 11 de Abril de 1991

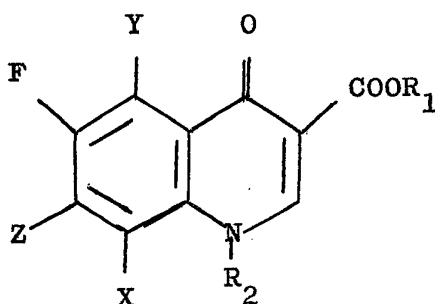
(The following information was obtained from the records of the Federal Bureau of Investigation.)



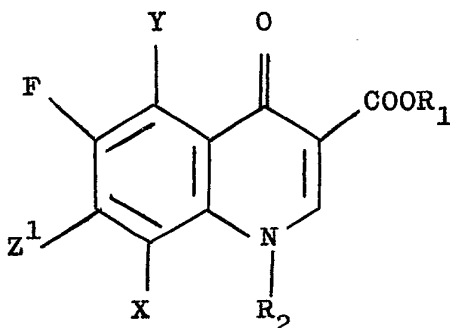
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTIBACTERIANOS À BASE DE ÁCIDO QUINOLINOCARBOXILICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a
preparação de um composto com a fórmula



ou de um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitá-
vel, que compreende fazer-se reagir um composto com a fórmula
IV



IV

com uma amina secundária adequada com a fórmula ZH e, se dese-
jado, converter-se por processos conhecidos o zwitterião ou és-
ter correspondente num ácido livre ou num seu sal de adição
de ácido ou de base farmaceuticamente aceitável.