

BRISTOL-MYERS COMPANY

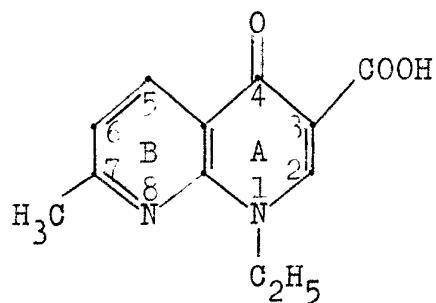
"Processo para a preparação de novos ácidos naftiridino-carboxílicos e quinolino-carboxílicos 1-t-alquilo substituídos, de composições farmacêuticas que os contêm e de compostos iniciais"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃOCampo da Invenção

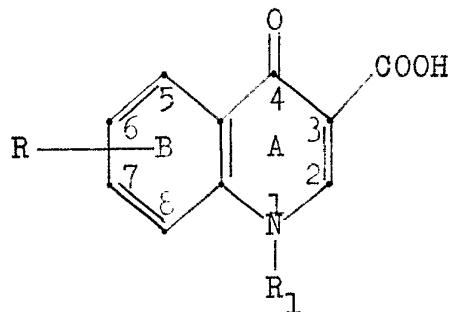
A presente invenção diz respeito a novos derivados dos ácidos 4-oxo-naftiridino-carboxílicos e 4-oxo-quinolino-3-carboxílicos com ação antibacteriana, a composições que os contêm e a novas aminas e compostos intermédios utilizados na sua preparação.

Descrição de trabalhos anteriores

R. Albrecht em Progress in Drug Research, 21, 9-104 (1977), relata o desenvolvimento de numerosas variantes estruturais com ação antibacteriana baseadas na estrutura do ácido nalidíxico (ácido 1-etil-1,4-di-hidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico) e que exibem a seguinte fórmula estrutural:



Uma das variantes descritas por Albrecht pertence à classe dos compostos citados como derivados de quinolina mais particularmente derivados dos ácidos 1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolino-carboxílicos com a seguinte fórmula estrutural:

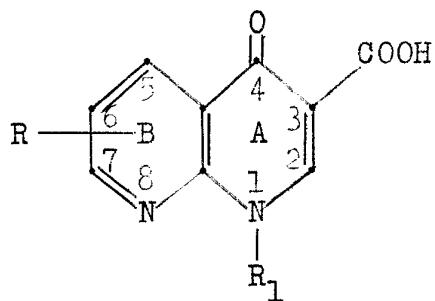


Estas quinolonas insubstituídas no núcleo benzénico B, em que R representa um átomo de hidrogénio, estão descritas como exibindo apenas ligeira acção antibacteriana. Conhecem-se numerosos derivados da quinolina com a fórmula estrutural citada antes na qual o núcleo benzénico B comporta substituintes escolhidos entre, nomeando apenas alguns, átomos de halogéneo ou grupos alquilo, cicloalquilo, fenilo e piridílio eventualmente substituídos, piperidinilo e piperadinílo, especialmente em posição 7.

Conhecem-se ainda numerosos derivados de quinolina com a fórmula estrutural citada antes, na qual o núcleo da piridona, isto é, o núcleo A, comporta na posição 1 vários substituintes escolhidos entre grupos alquilo inferior, tendo eventualmente como substituintes átomos de halogéneo ou grupos hidroxi, alcenilo inferior, alcinilo ou fenilo eventualmente substituído. Encontra-se descrito detalhadamente que num ensaio comparativo da acção dos derivados de quinolina que comportam um grupo alquilo na posição 1 se conseguiu uma acção mais eficaz e com compostos comportando radicais de cadeia mais curta e ainda, como regra, que a acção mais intensa se

obtém utilizando compostos que comportam um grupo etilo.

Uma outra variante descrita por Albrecht é a classe dos compostos citados como derivados de naftiridina, isto é, os derivados de 1,8-naftiridina ou, mais especialmente, do ácido 1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico com a seguinte fórmula de estrutura:

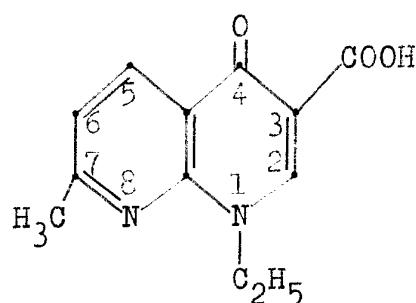


Entre os derivados de 1,8-naftiridina de fórmula estrutural citada antes, conhecem-se os derivados que comportam grupos piperazinilo e pirrolidinilo na posição 7 e etilo na posição 1. Em relação aos substituintes posicionados em 1 está descrito que entre os citados antes como fazendo parte dos derivados de quinolina, os grupos propilo ou etilo conferem uma ação máxima enquanto todos os grupos alquilo de cadeia mais curta ou mais comprida, ou grupos funcionais ou que exibam ligações duplas adicionais provocam uma diminuição de actividade. Ver pág. 60, linhas 8 a 19.

Posteriormente à revisão de Albrecht citada antes, M.P. Wentland e J. B. Cornett em Annual Report In Medicinal Chemistry, 20, 145-154 (1985), descrevem modificações e desenvolvimentos na área dos agentes antibacterianos derivados da quinolona, com particular destaque para os desenvolvimentos das 6-fluoro-7-piperazinilquinolonas tendo em vista o aumento da actividade antibacteriana contra bactérias Gram-positivas e

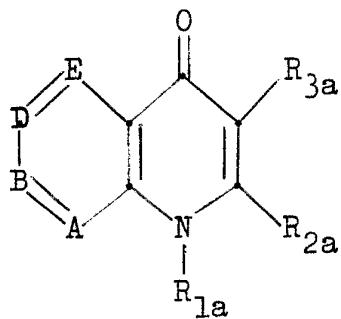
contra micro organismos anaeróbios bem como contra bactérias Gram-negativas tendo como termo de comparação a acção demonstrada pelo ácido nalidíxico. Entre os compostos mais recentemente descritos incluem-se os designados por norfloxacina [ácido 1-etil-6-fluoro-1,4-di-hidro-7-(1-piperazinil)-4-oxo-quinolino-3-carboxílico] e a ciprofloxasina "ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-7-(1-piperazinil)-4-oxo-quinolino-3-carboxílico".

A patente de invenção norte americana 3 590 036 diz respeito a numerosos ácidos 1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico insubstituídos, incluído o ácido nalidíxico, que exibem a fórmula seguinte, na qual o substituente na posição 1 pode ser um hidrocarboneto alifático com um a dez átomos de carbono, inclusive como, por exemplo, um grupo alquilo, alcenilo ou alcinilo. Exemplos dos grupos alquílicos são, por exemplo, um grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-butilo, iso-amilo ou outros similares; exemplos de grupos alcenílicos são, por exemplo, um grupo 2-propenilo (alilo), 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo ou outros similares. Os substituintes contidos no núcleo piridínico em posição 5, 6 ou 7 relativamente ao grupo de naftiridina podem ser átomos de halogéneo ou grupos alquilo-inferior ou cicloalquil (inferior)-amino.



A patente de invenção norte americana 4 284 629 diz

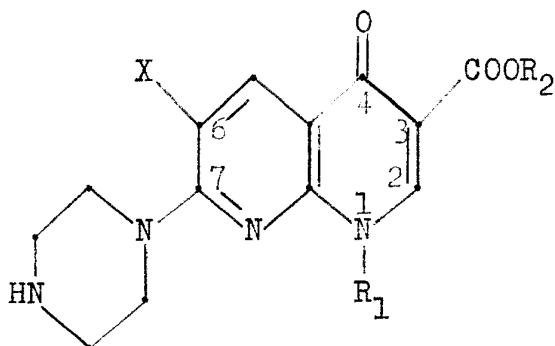
respeito à preparação de diversos ácidos 4-piridona-3-carboxílicos e seus derivados ou dos seus sais com a seguinte fórmula de estrutura:



na qual  $R_{1a}$  representa um grupo alquilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo ou amino;  $R_{2a}$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, aralquilo ou arilo;  $R_{3a}$  representa um derivado de um grupo carboxilo como, por exemplo, um grupo nitri-  
lo ou uma função éster; e até três dos símbolos A, B, D e E  
representam um átomo de azoto, representando o quarto símbolo  
restante um átomo de carbono eventualmente substituído. Embo-  
ra esta patente diga especialmente respeito a grupos alifáti-  
cos preferidos, representados pelo símbolo A como, por exemplo,  
um grupo etilo ou t-butilo descreve-se entre os trinta e cinco  
exemplos citados um exemplo que ilustra um grupo t-butilo re-  
presentado pelo símbolo  $R_{1a}$ , isto é, no exemplo 25, o ácido 1-  
-t-butil-1,4-di-hidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxí-  
lico. Contudo não se refere actividade biológica para este  
exemplo.

As patentes de invenção norte americanas 4 359 578  
e 4 352 803 dizem respeito a compostos antibacterianos com a  
seguinte fórmula de estrutura:

.../...

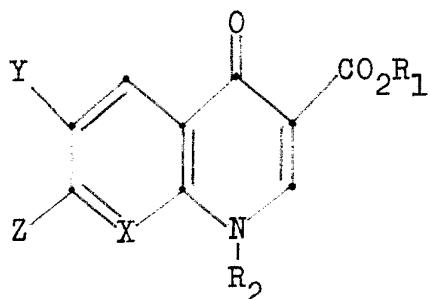


na qual x representa um átomo de halogéneo especialmente um átomo de flúor, R<sub>1</sub> representa um grupo etilo ou vinilo e R<sub>2</sub> representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo e aos seus não tóxicos.

A patente de invenção norte americana 4 146 719 diz respeito ao ácido 1-etil-6-fluoro-1,4-di-hidro-7-(1-piperazinil)-4-oxoquinolino-3-carboxílico (norfloxasina) e aos seus hidratos e sais de adição.

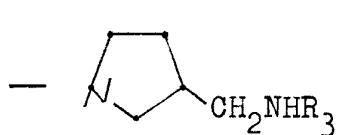
A patente de invenção alemã DE 3142854 diz respeito aos ácidos 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-7-ninera-zinil-quinolino-3-carboxílicos incluindo o composto em que o substituinte na posição 7 é um grupo piperazinilo insubstituído, isto é, a ciprofloxasina bem como um grupo pipirazinilo 4-substituído em que o substituinte representa um grupo metilo, etilo ou beta-hidroxietilo.

A patente de invenção europeia 0.153.163 diz respeito a compostos antibacterianos com a seguinte fórmula de estrutura:

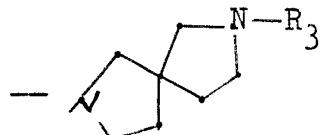


L.

na qual X representa um átomo de azoto ou um grupo CH, C-Cl, C-F, C-OH, C-O-alquilo com um a três átomos de carbono, C-NH-alquilo com um a três átomos de carbono; Y representa um átomo de Hidrogénio, Flúor, Cloro ou Bromo; Z representa um grupo heterocíclico de fórmula geral



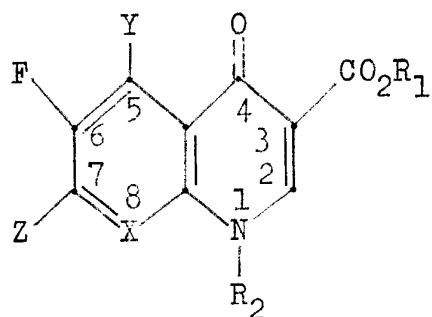
ou



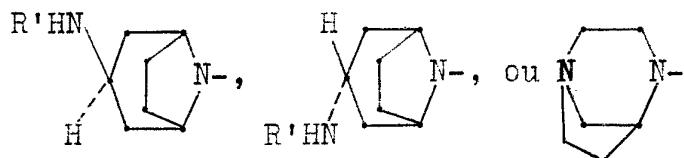
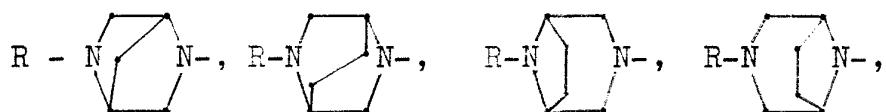
em que  $R_3$  representa um átomo de hidrogénio ou grupo metilo, etilo ou 1- ou 2-propilo;  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio ou grupo em que  $R_3$  representa um átomo de hidrogénio ou grupo metilo, etilo ou 1- ou 2-propilo;  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio ou grupo alquilo com um a seis átomos de carbono ou um catião; e  $R_2$  representa um grupo alquilo com um a quatro átomos de carbono, vinilo, halogeno-alquilo ou hidroxialquilo com dois a quatro átomos de carbono ou cicloalquilo com três a seis átomos de carbono. Entre os numerosos exemplos conhecidos descreve-se a preparação de dois compostos em que  $R_2$  representa um grupo t-alquilo, isto é, um grupo 1-metilciclopropilo (ver Exemplos 61 e 68). Contudo não se apresentam elementos sobre a actividade biológica destes compostos.

A patente de invenção norte americana 4 571 396 (correspondente à patente de invenção europeia nº. 0.159.174) diz respeito a diversos ácidos naftiridino-carboxílicos e quinolino-carboxílicos que exibem actividade antibacteriana e a seguinte fórmula de estrutura:

.../...



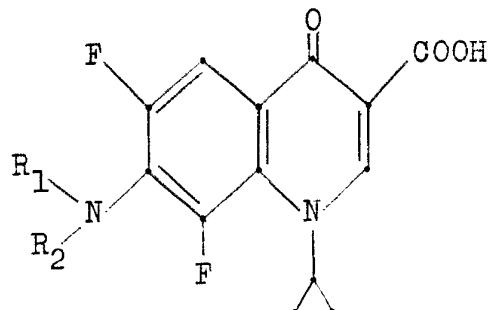
na qual Z representa um grupo aminico escolhido entre os grupos seguintes de fórmulas gerais



em que 7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com um a três átomos de carbono, hidroxialquilo com dois a três átomos de carbono, benzilo ou *p*-aminobenzilo.  $R'$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcanoílo com um a três átomos de carbono; X representa um átomo de azoto ou um grupo CH ou CF; Y representa um átomo de hidrogénio ou de flúor ou um grupo amino;  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com um a seis átomos de carbono ou um catião; e  $R_2$  representa um grupo alquilo com um a quatro átomos de carbono, vinilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo com dois a quatro átomos de carbono, ou cicloalquilo com três a seis átomos de carbono, e aos seus sais derivados de uma base ou de adição de ácido aceitá-

veis sob o ponto de vista farmacêutico.

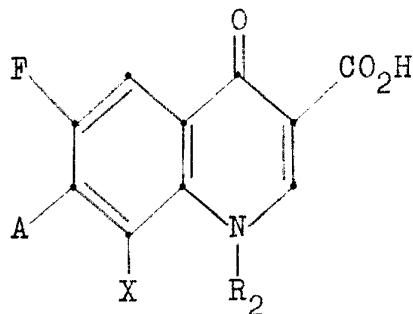
A patente de invenção norte americana 4 556 658 diz respeito a compostos antibacterianos com a seguinte fórmula de estrutura:



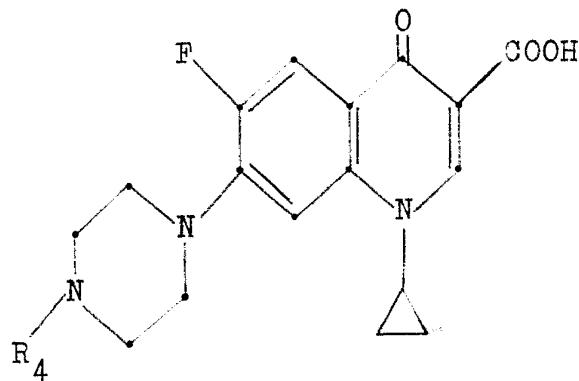
na qual  $R_1$  e  $R_2$ , iguais ou diferentes, representam um grupo alquilo  $C_{1-4}$ , tendo, eventualmente, como substituinte um grupo hidroxilo, amino, metilamino ou dimetilamino e  $R_1$  e  $R_2$  podem ainda representar, conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, um núcleo heterocíclico penta- ou hexagonal que pode, adicionalmente, conter um átomo de oxigénio ou de azoto, um grupo  $-SO-$  ou  $-SO_2-$  ou um grupo de fórmula geral  $NR_3$ . Pretende-se que os compostos de acordo com esta invenção exibam, juntamente com uma toxicidade diminuta, um largo espectro antibacteriano contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, em particular contra Enterobacteriáceas, especialmente contra as resistentes a diversos antibióticos como, por exemplo, penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídos, sulfonamidas ou outros similares.

A patente de invenção norte americana nº. 4 578 473 diz respeito a um processo aperfeiçoado para a preparação de compostos com a seguinte fórmula estrutural

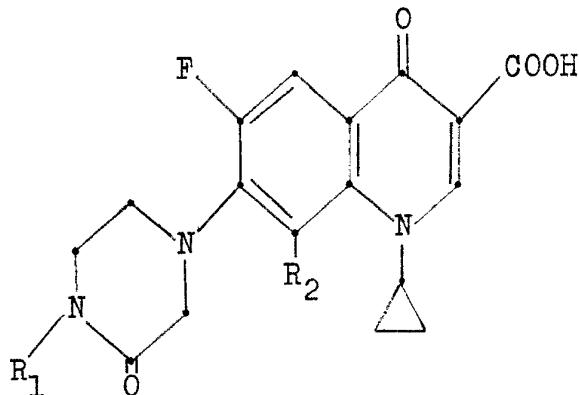
.../...



na qual A representa um grupo aminico substituído de fórmula geral  $R_1R_2N-$ ; X representa um átomo de hidrogénio ou de flúor; e  $R_2$  representa um grupo alquilo ( $C_{1-3}$ ) ou cicloalquilo ( $C_{1-6}$ ) citado antes que exibem a seguinte fórmula de estrutura:

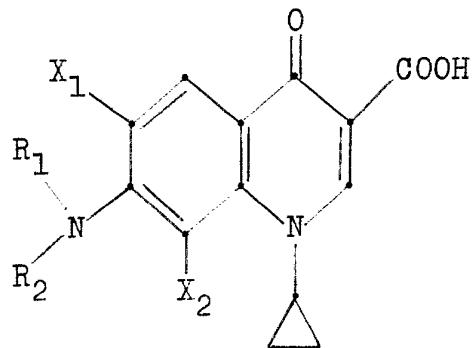


A patente de invenção europeia 0 166 939 diz respeito a ácidos 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-7-(3-oxo-1-piperazinil)-3-quinolinocarboxílicos com actividade antibacteriana e exibindo a seguinte fórmula de estrutura



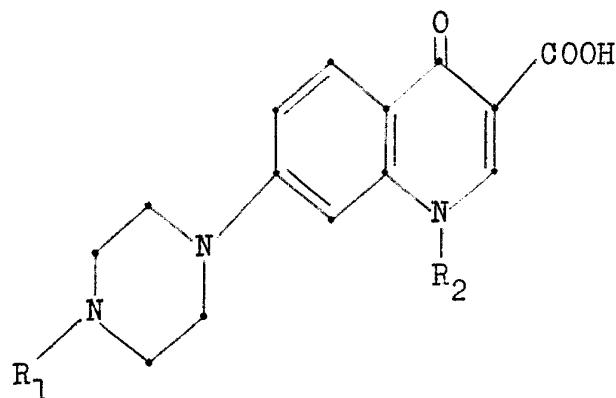
4

A patente de invenção europeia 0 167 763 diz respeito a compostos com actividade antibacteriana exibindo a seguinte fórmula de estrutura:



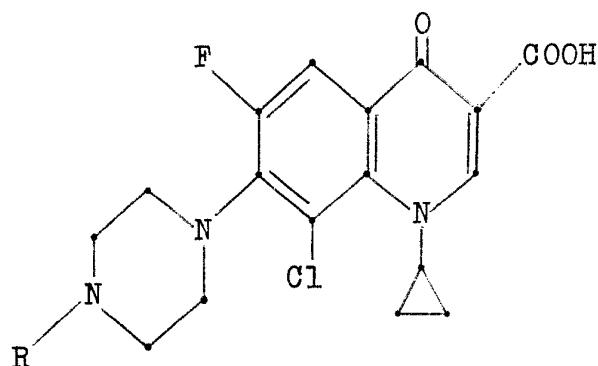
na qual  $X_1$  e  $X_2$ , iguais ou diferentes, representam um átomo de cloro ou de flúor com a condição de não representarem simultaneamente um átomo de flúor e  $R_1$  e  $R_2$ , considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, representam um núcleo penta- ou hexagonal que pode incluir um átomo de oxigénio ou de enxofre, um grupo  $-SO-$  ou  $-SO_2-$ , ou um grupo de fórmula geral  $N-R_3$  ou  $-CONR_3$ .

A patente espanhola 8504767 diz respeito a um processo para a preparação de compostos com a seguinte fórmula de estrutura



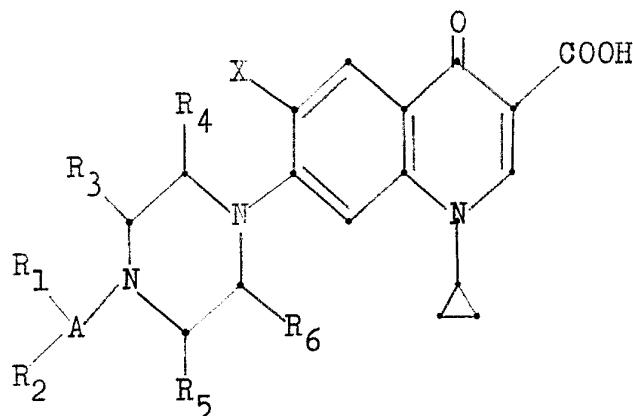
na qual  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior como, por exemplo, um grupo metilo, etilo, ou isopropilo e  $R_2$  representa um grupo metilo ou etilo, que consiste em fazer reagir uma 3-cloro-4-fluoro-(N-alquil)-anili-  
na com etoximetileno-malononitrilo, em ciclizar o composto  
intermédio resultante mediante uma reacção de Friedel-Crafts  
e em fazer reagir o composto intermédio resultante com uma  
piperazina apropriada.

A publicação do pedido de patente sul africana nº. 853954 diz respeito a compostos antibacterianos com a fórmula estrutural seguinte:

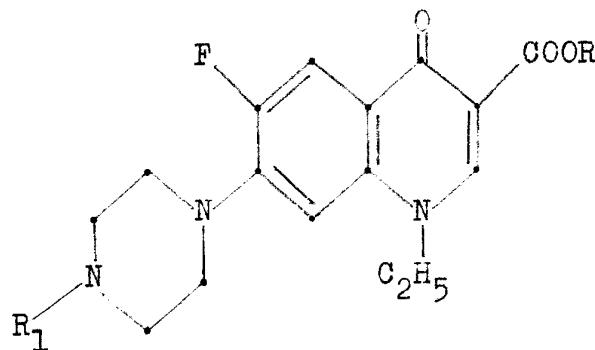


A patente norte americana nº. 4 563 448 diz respeito a um método para combater as bactérias patogénicas para as plantas mediante a utilização de um derivado do ácido ciclo-propil-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico de fórmula geral

.../...

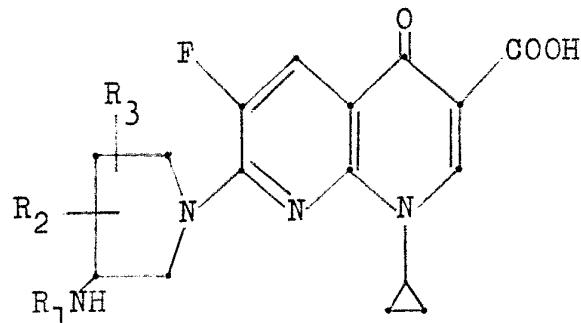


A publicação do pedido de patente de invenção inglesa nº. 2 160 519 A diz respeito a compostos derivados da quinolona com acção antibacteriana e exibindo a seguinte fórmula de estrutura



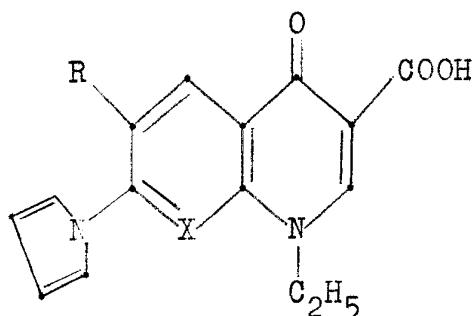
na qual  $R_1$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo.

A patente de invenção europeia 0 132 845 diz respeito a derivados da 1,8-naftiridina de fórmula geral



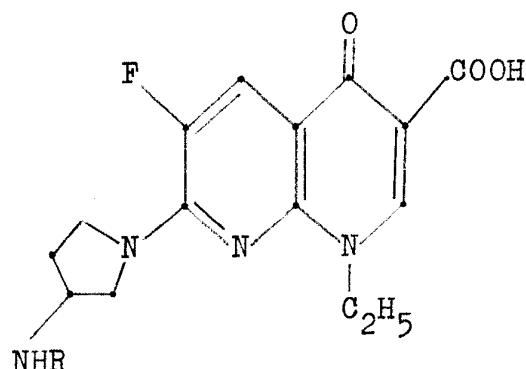
na qual  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$ , iguais ou diferentes, representam um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior com um a cinco átomos de carbono.

A patente de invenção europeia 0 134 165 diz respeito a derivados antibacterianos 7-(pirrol-1-il) do ácido 1-etil-1,4-di-hidro-4-oxo-quinolino-3-carboxílico e do ácido 1-etil-1,4-di-hidro-4-oxo-(1,8-naftiridino)-3-carboxílico de fórmula geral



na qual X representa um átomo de carbono ou de azoto e R representa um átomo de hidrogénio ou de flúor.

A patente de invenção norte americana nº. 4 341 784 diz respeito aos ácidos 7-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-etil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílicos com ação bacteriana e de fórmula geral



Embora os compostos recentemente pesquisados exibam, em comparação com compostos anteriores, melhoramentos na acti

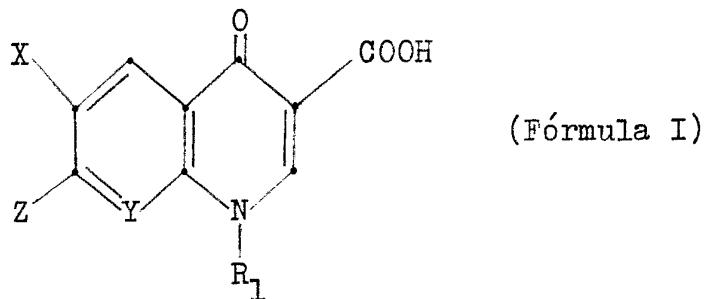
4

vidade bacteriana como, por exemplo, um mais amplo espectro de acção, uma potência mais elevada, uma maior capacidade de absorção, uma acção mais duradoura, e uma estabilidade melhorada, existe ainda a necessidade de conseguir compostos que exibam uma associação vantajosa destas e de outras propriedades desejáveis.

Como a seguir se demonstra, a presente invenção conseguiu estas e outras vantagens evidentes para os entendidos na matéria a quem a mesma se dirige.

### Sumário da Invenção

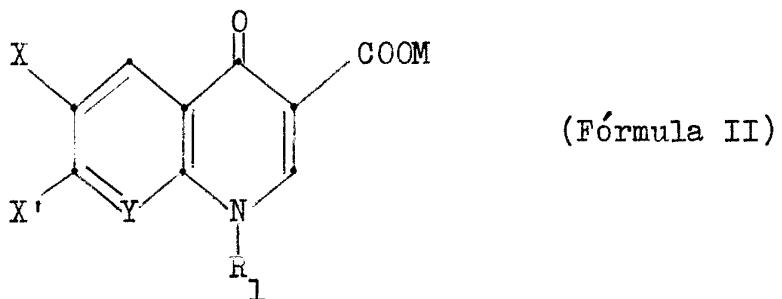
A presente invenção diz, em primeiro lugar, respeito a compostos químicos genéricos incluídos num dos grupos de compostos constituídos pelos ácidos naftiridino-carboxílico e quinolino-carboxílico que exibem a fórmula geral



na qual  $R_1$  representa um grupo t-alquilo tendo eventualmente como substituintes um a três átomos de halogéneo como, por exemplo, um átomo de flúor, X representa um átomo de halogéneo ou um grupo tri-halogenometilo, Y representa um átomo de carbono ou de azoto que dá origem a um núcleo de quinolina ou de naftiridina respectivamente e Z representa um núcleo N-heterocíclico escolhido entre um grupo piperazinilo, piperidinilo, 3-amino-1-pirrolidinilo, 3-amino-alquil-1-pirrolidinilo,

2-amino-alquil-morfolinil-4, 2-amino-alquil-tiomorfolinil-4 e diazobiciclo-alquilo contendo 7 a 9 átomos no núcleo diazobiciclo-alquilo.

Num outro aspecto a presente invenção diz respeito a compostos intermédios utilizados na preparação dos compostos de fórmula geral I e que exibem a fórmula geral



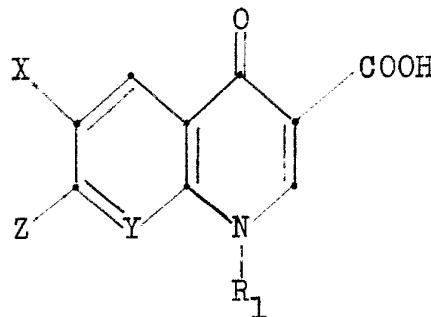
na qual  $R_1$ , X e Y têm o significado definido antes,  $X'$  tem o significado definido antes para o símbolo X ou representa um grupo alquil-, aril- ou aralquil-sulfônico e M representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo ou um catião metálico ou um ião de amônio capaz de dar origem a um sal.

Ainda de acordo com um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a um composto aminico de fórmula geral Z-H utilizado na preparação de compostos de fórmula geral I.

#### Descrição Detalhada da Invenção

De acordo com um dos aspectos da presente invenção esta diz respeito a compostos de fórmula geral

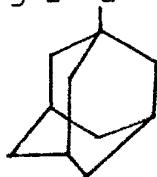
Y.



(Fórmula I)

na qual  $R_1$  representa um grupo t-alquilo tendo eventualmente como substituintes um a três átomos de halogéneo como, por exemplo, átomos de flúor, escolhido entre grupos

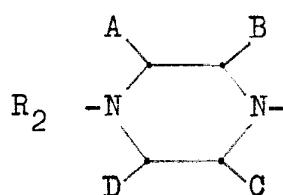
$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\overline{\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2}$ ,  
 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$  e



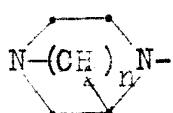
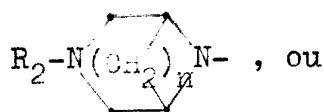
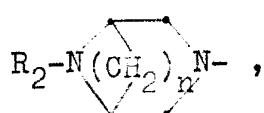
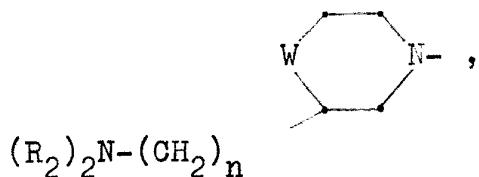
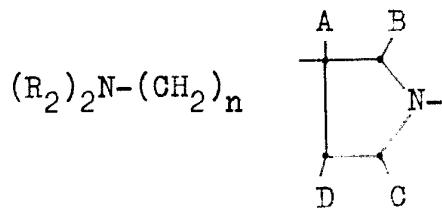
ou grupos de fórmula geral  $-\overline{\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CHRCH}_2}$ , ou  $-\overline{\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHRCH}_2}$ , em que R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo  $\text{CH}_3$ ;

X representa um átomo de halogéneo escolhido entre um átomo de flúor, cloro ou bromo ou um grupo trihalogeno-alquilo escolhido entre  $\text{CF}_3$  e  $\text{CCl}_3$ ;

Y representa um átomo de azoto ou um grupo  $\text{CH}$ ,  $\text{CF}$ ,  $\text{CCl}$ , ou  $\text{CBr}$  e Z representa um grupo de fórmula geral



4



em que W representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo de fórmula geral  $NR_2$ ;  $R_2$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo completando 1 a 6 átomos de carbono e tendo, eventualmente, 1 a 3 substituintes escolhidos entre átomos de flúor ou de cloro ou grupos amino, alquilamino, hidroxitrifluoro-acetilamino ou fenilo; ciclo-alquilo ( $C_{3-6}$ ) e ciclo-alcenilo ( $C_{3-6}$ ) A, B, C e D representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, flúor ou cloro ou um

4.

grupo amino, hidroxi, fenilo ou alquilo inferior ( $C_{1-4}$ ), tendo, eventualmente, um a três substituintes escolhidos independentemente entre átomos de flúor ou de cloro ou grupos hidroxi, amino, alquilamino, trifluoro-acetilamino ou fenilo; e N, quando presente, representa 0 ou um número inteiro 1, 2 ou 3, com a condição de Z não representar um grupo de fórmula geral



quando  $R_1$  representa um grupo de fórmula geral  $-\overline{\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHRCH}_2}$ , e aos seus sais básicos e de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Quando os radicais citados antes comportam um grupo de fórmula geral  $(R_2)_2\text{N}$  na qual cada um dos símbolos  $R_2$  representa um grupo diferente de um átomo de hidrogénio, então esses símbolos  $R_2$  representam independentemente um grupo  $\text{CH}_3$  ou  $\text{C}_2\text{H}_5$ .

Caso não se forneçam outras indicações, as fórmulas que representam os diversos compostos de acordo com a presente invenção incluem todos os isómeros ópticos abrangidos pelas mesmas.

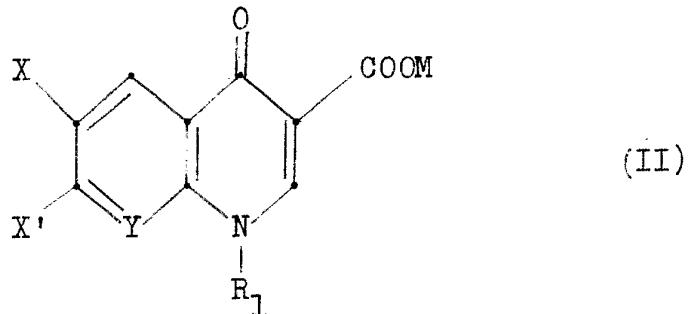
De acordo com o citado antes, a presente invenção diz ainda respeito a composições farmacêuticas contendo uma quantidade eficaz sob o ponto de vista antibacteriano de um composto de fórmula geral I.

A presente invenção diz ainda respeito a um método para combater infecções bacterianas em animais de sangue que consiste em administrar aos animais uma quantidade eficaz, sob o ponto de vista antibacteriano, de um composto de

4.

fórmula geral I ou de uma composição farmacêutica que o contém.

A presente invenção diz ainda respeito a um composto de fórmula geral



na qual  $R_1$  representa um grupo t-alquilo escolhido entre grupos  $-C(CH_3)_3$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ,  $-C(C_6H_5)(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)CH_2CH_2CH_2$ ,  $-C(CH_3)=CH_2$  ou



ou um grupo de fórmula geral  $-C(C_6H_5)CHRCH_2$ , ou  $-C(CH_3)CHRCH_2$ , em que R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo  $CH_3$ .

X representa um átomo de halogéneo escolhido entre átomos de flúor, cloro ou bromo ou um grupo tri-halogeno-alquilo escolhido entre grupos  $CF_3$  ou  $CCl_3$ ;

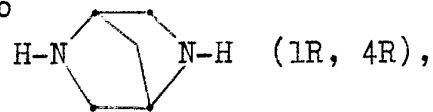
$X'$  tem o significado definido antes para X ou representa um grupo alquil-, aril- ou aralquilsulfônico; Y representa um átomo de azoto ou um grupo  $CH$ ,  $CF$ ,  $CCl$ ,  $CBr$ ; e

M representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo  $C_{1-4}$  ou iões alcalino ou alcalino terrosos, ou de amónio.

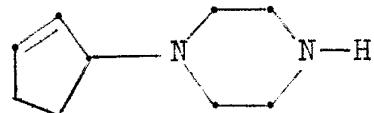
A presente invenção diz ainda respeito a um composto de fórmula geral



na qual ZH representa um grupo



,  $\text{CF}_3\text{CO}-\text{N}$  e o radical resultante da sua hidrólise isento do grupo amino ou

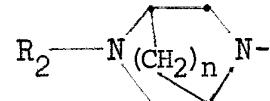
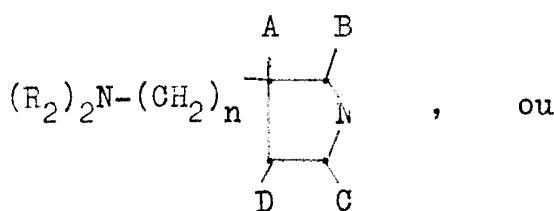
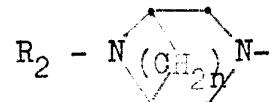
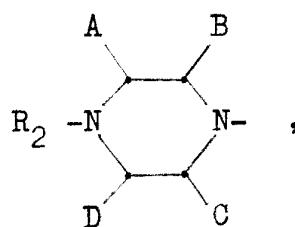


De acordo com a presente invenção preferem-se os compostos de fórmula geral I na qual  $R_1$  representa um grupo eventualmente substituído  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  e  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ;

X representa um átomo de flúor;

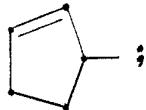
Y representa um átomo de azoto ou um grupo CH, CF; e

Z representa



em que cada um dos símbolos  $R_2$  representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo  $\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$  e  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  ou

4



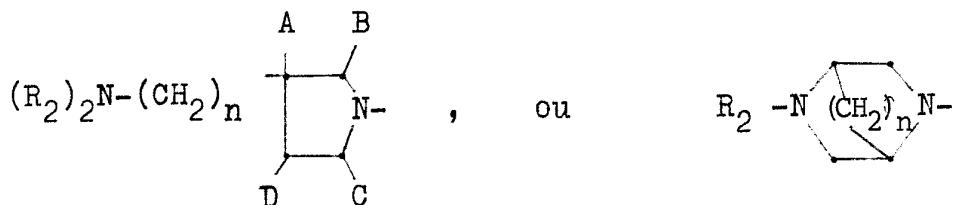
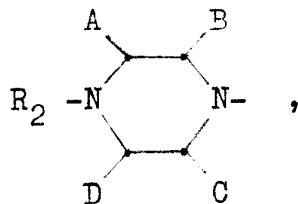
A, B, C e D representam cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo  $\text{CH}_3$  ou  $\text{C}_2\text{H}_5$ ; e n representa 0 ou o número 1 ou 2.

De acordo com a presente invenção os compostos mais preferidos são os de fórmula geral I na qual  $\text{R}_1$  representa um grupo  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{F})_2\text{CH}_3$ , ou  $-\text{C}(\text{CF}_3)(\text{CH}_3)_2$ ;

X representa um átomo de flúor;

Y representa um átomo de azoto ou um grupo CH; e

Z representa



De acordo com a presente invenção especialmente preferidos são os compostos de fórmula geral I na qual

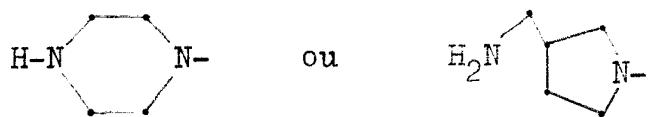
$\text{R}_1$  representa  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ;

X representa um átomo de flúor;

Y representa um grupo CH; e

Z representa um grupo

4



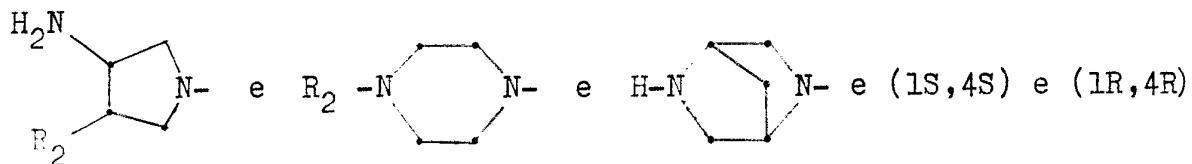
De acordo com a presente invenção preferem-se ainda de um modo especial os compostos de fórmula geral na qual

$R_1$  representa um grupo  $-C(CH_3)_3$ ;

X representa um átomo de flúor;

Y representa um átomo de azoto; e

Z representa um grupo



em que  $R_2$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo  $CH_3$ .

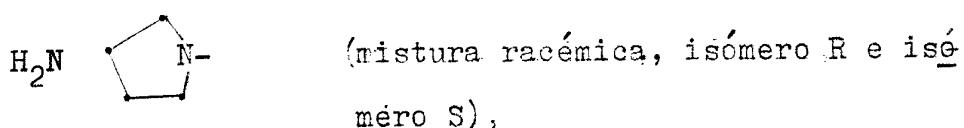
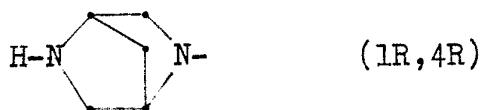
Os compostos mais especialmente preferidos são os de fórmula geral I na qual

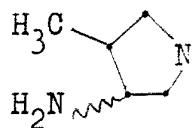
$R_1$  representa um grupo  $-C(CH_3)_3$ ;

X representa um átomo de flúor;

Y representa um átomo de azoto; e

Z representa um grupo



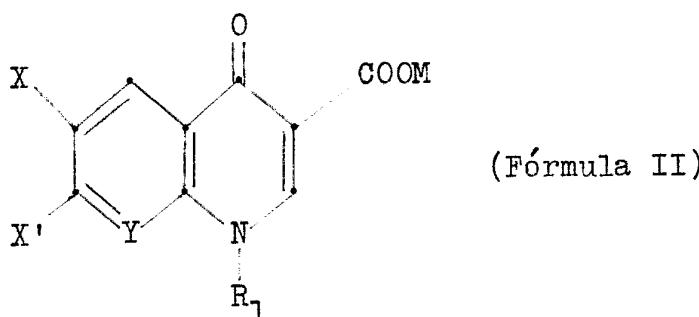


(mistura racémica, isómero-cis e isómero-trans).

As expressões "isómero-cis" e "isómero-trans" citadas antes significam que os grupos metilo e amino estão situados, respectivamente no mesmo lado do plano do núcleo pirrolidínico ou em lados opostos do mesmo plano. Para os entendidos na matéria, é óbvio que existem 2 átomos de carbono assimétricos e assim existem dois isómeros quando os grupos metilo e amino se encontram em posição cis e dois isómeros quando se encontram em posição trans.

Os compostos de fórmulas gerais I, II e III podem conter um átomo de carbono assimétrico. Como já se citou antes as fórmulas gerais I, II e III que representam compostos diversos de acordo com a presente invenção pretendem englobar todos os isómeros ópticos dos compostos abrangidos pelas fórmulas citadas antes bem como as suas misturas racémicas.

Os compostos, de acordo com a presente invenção, preparam-se facilmente fazendo reagir um composto de fórmula geral



na qual  $R_1$ ,  $X$ ,  $X'$ ,  $Y$  e  $M$  têm o significado definido antes, com

uma amina,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ , por exemplo, de fórmula geral

Z-H

(Fórmula III)

na qual Z tem o significado definido antes.

Embora na fórmula II citada antes X' tenha o significado definido antes para o símbolo X e represente os mesmos substituintes, isto é um átomo de flúor, cloro ou bromo ou um grupo  $\text{CF}_3$  ou  $\text{CCl}_3$ , pode também representar um grupo orgânico eliminável diferente dos grupos  $\text{CF}_3$  e  $\text{CCl}_3$  citados antes. De preferência, X' representa um átomo de flúor ou de cloro ou um grupo orgânico eliminável como, por exemplo, um grupo alquilsulfônico (por exemplo metano-sulfônico), arilsulfônico (por exemplo fenilsulfônico e aralquil-sulfônico (por exemplo p-tolueno-sulfônico)).

Os compostos intermédios de fórmula geral II, na qual  $\text{R}_1$  representa um grupo t-alquilo definido antes, são novas, mas podem preparar-se por técnicas convencionais ou suas derivações, a partir de compostos iniciais conhecidos. Exemplos destas técnicas são as descritas na patente de invenção norte americana nº. 4 571 396 ou em outras citadas antes na rubrica Descrição de Trabalhos Anteriores.

Algumas das aminas iniciais representadas pela fórmula geral Z-H, isto é, fórmula geral III, são novas e podem preparar-se de acordo com a técnica que a seguir se descreve.

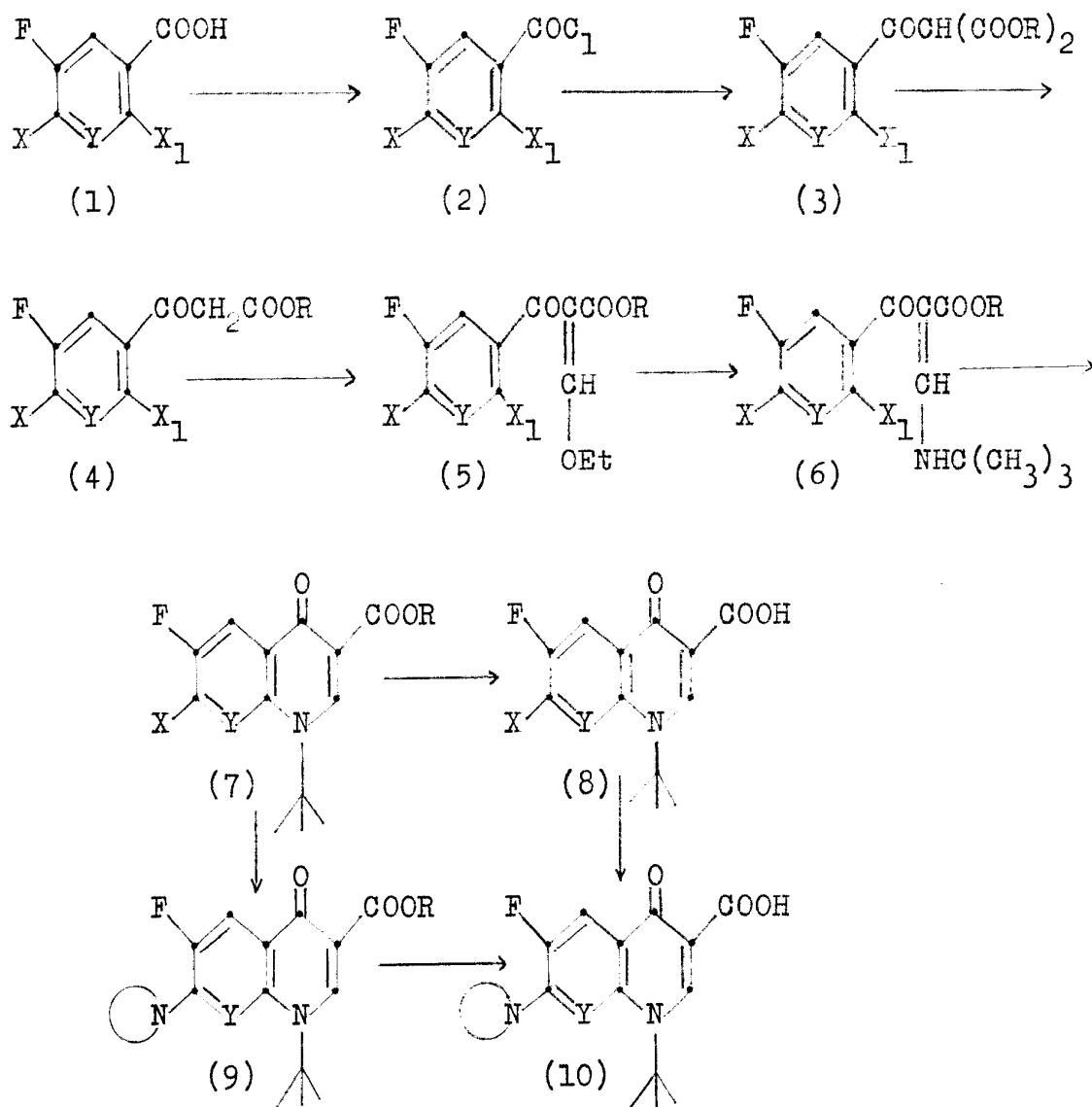
A sequência reacional seguinte, ilustra uma preparação característica dos compostos de fórmula geral I e também dos compostos de fórmula geral II. Na sequência reacional, o símbolo R representa um grupo etilo ou  $\text{PhCH}_2$ ; X e  $\text{X}_1$  representam um átomo de flúor ou cloro e Y representa um átomo de azo

to ou um grupo CH ou CF. De acordo com este método (1) converte-se um ácido aromático poli-halogenado mediante a utilização de cloreto de sulfurilo em um cloreto de ácido (2) que acila o éster malónico na presença de etilato de magnésio, obtendo-se o malonato de aroílo (3).

A hidrólise parcial e a descarboxilação do malonato de aroílo citado antes em meio aquoso e utilizando ácido p-to lueno-sulfónico como catalisador fornece (4) que se trata com ortoformato de trietilo e anidrido acético para se obter (5). A reacção de (5) com t-butil-amina no seio de álcool etílico dá origem a uma mistura isomérica de (6) que se ciclisa obtendo-se (7) com um ligeiro excesso de hidreto de sódio no seio de dioxano. A partir de (7) pode obter-se o composto (10) por duas vias:

- a) Sob condições alcalinas hidroliza-se primeiro o éster (7) obtendo-se o ácido carboxílico (8) que reage com a amina apropriada fornecendo (10); e
- b) Utilizando a amina apropriada, converte-se o éster (7) no éster (9) que se hidrolisa sob condições alcalinas, obtendo-se (10)

.../...



Os seguintes compostos incluem-se entre os preferidos, de acordo com a presente invenção

metanosulfonato do ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-7-piperazinil-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

cloridrato do ácido 7-/-4-(ciclopenten-3-il)-1-piperazinil/-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

cloridrato do ácido 7-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-

-3-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

metanosulfonato do ácido 7-(3-fenil)-1-piperazinil /-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

cloridrato do ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-7-(4-metilpiperazinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

ácido 7-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

ácido 7-(1S,4S-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico

ácido 7-(3-(aminometil)-1-pirrolidinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

ácido 7-(3-(etilamino)-metil-1-pirrolidinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

ácido 7-(3-metil-1-piperazinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

ácido 7-(3,5-dimetil)-1-piperazinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

ácido 7-(4-(dimetilamino)-1-piperazinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

ácido 7-(4-(1,1-dimetiletil)-1-piperazinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

ácido 7-piperazinil-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6,8-difluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

4

ácido 7-(3-(etilamino)-metil-l-pirrolidinil)-l-(1,1-dimetil-  
etil)-1,4-di-hidro-6,8-difluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

cloridrato de ácido 7-(3-amino-l-pirrolidinil)-l-(1,1-dimetiletil)-1,4-  
-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

ácido 7-piperazinil-l-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluo-  
ro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

ácido 7-(3-metil-l-piperazinil)-l-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-  
-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

ácido 7-(1S, 4S-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-l-(1,1-  
-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-  
-carboxílico.

ácido 7-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)-l-(1,1-dime-  
tiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carbo-  
xílico.

ácido 7-(4-(ciclopenten-3-il)-l-piperazinil)-l-(1,1-dimeti-  
-til)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxíli-  
-co.

ácido 7-(3-(aminometil)-l-pirrolidinil)-l-(1,1-dimetiletil)-1,-  
-4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

ácido 7-(3-((etilamino)-metil)-l-pirrolidinil)-l-(1,1-dimetil-  
-etil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxíli-  
-co.

ácido 7-(3-metil-l-piperazinil)-l-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hi-  
-dro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

ácido 7-(3,4-dimetil-l-piperazinil)-l-(1,1-dimetiletil)-1,4-  
-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

metanosulfonato do ácido 7-(3-fenil-1-piperazinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

ácido 7-(1R,4R-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

metanosulfonato do ácido 7-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

metanosulfonato do ácido 7-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

ácido 7-(2-aminometil-morfolin-4-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

ácido 7-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

ácido 7-(S)-3-amino-1-pirrolidinil)-1-(1,1-dimetiletil)-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

ácido 7-(3-amino-4-metil-pirrolidinil-1-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

ácido 7-(trans-3-amino-4-metil-pirrolidinil-1-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

ácido 7-(cis-3-amino-4-metil-pirrolidinil-1-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

4.

Os compostos de fórmula geral I, de acordo com a presente invenção, podem ser fornecidos sob a forma de sais de adição de ácido ou sais básicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico em que o anião ou o catião, respectivamente, não contribuem significativamente para a toxicidade do sal, sendo esses sais compatíveis com os veículos convencionais aceitáveis em farmácia e com outros excipientes ou adjuvantes também convencionais normalmente utilizados na preparação de composições farmacêuticas apropriadas para administração por via oral ou via parentérica. Os sais de adição de ácido preparam-se por técnicas convencionais que consistem em fazer reagir compostos de fórmula geral I com ácidos minerais como, por exemplo, o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido fosfórico, ou o ácido sulfúrico ou com ácidos sulfônicos ou ácidos carboxílicos orgânicos como, por exemplo, o ácido acético, o ácido cítrico, o ácido maleico, o ácido succínico, o ácido benzóico, o ácido tartárico, o ácido ascórbico, o ácido metano-sulfônico, o ácido etano-sulfônico, o ácido 2-hidroxi-etano-sulfônico, o ácido p-tolueno-sulfônico ou outros similares.

Os sais básicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico preparam-se por técnicas convencionais que consistem em fazer reagir compostos de fórmula geral I com bases metálicas alcalinas como, por exemplo de sódio ou de potássio, ou alcalino terrosas como, por exemplo, de cálcio, de bário, de zinco ou de manganésio, de preferência com bases metálicas alcalinas como, por exemplo, soluções diluídas de hidróxido de sódio e carbonato de potássio. Os sais básicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico também se preparam por téc-

4.

nicas convencionais que envolvem uma reacção com aminas como, por exemplo, a trietilamina, a dibenzilamina, a trietanolamina, a etanolamina, a N,N'-dibenzil-etenodiamina, a procaina e outras aminas equivalentes.

De acordo com a presente invenção e utilizando técnicas convencionais, podem preparar-se composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, misturando compostos de fórmula geral I também de acordo com a presente invenção, com um veículo sólido ou líquido, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e eventualmente com adjuvantes e excipientes também aceitáveis em farmácia. Entre as composições sob uma forma sólida podemos incluir pós, comprimidos, grânulos que se podem dispersar, cápsulas e supositórios. Como veículo sólido pode utilizar-se pelo menos uma substância que pode também exercer as funções de agente de diluição, agente aromatizante, agente solubilizante, agente lubrificante, agente suspensor, agente ligante, agente de desagregação nos comprimidos e agente encapsulante. Como veículos sólidos inertes, podemos citar o carbonato de magnésio, o estearato de magnésio, o talco, o açúcar, a lactose, a peptina, a dextrina, o amido, a gelatina, materiais derivados da celulose, uma cera de ponto de fusão baixo, a manteiga de cacau, ou outros similares. Composições sob a forma líquida são, por exemplo, soluções, suspensões ou emulsões. Por exemplo podem obter-se estas soluções dissolvendo os compostos, de acordo com a presente invenção, em água ou água-propilenoglicol, podendo ainda estes solventes, ou sistemas de solventes, conter, eventualmente, outros agentes convencionais apropriados como corantes, aromatizantes, agentes de estabilização e agentes espessantes.

4.

De preferência, e utilizando técnicas convencionais, dispensam-se estas composições farmacêuticas sob a forma de doses unitárias contendo quantidades apropriadas do composto activo que, neste caso, é um composto de fórmula geral I, de acordo com a presente invenção.

A quantidade do composto activo, isto é, do composto de fórmula geral I preparado de acordo com a presente invenção, incluída nas composições farmacêuticas ou nas suas doses unitárias pode variar ou ajustar-se dentro de limites muito amplos, o que depende do fim a que se destina, da potência do composto utilizado e da concentração pretendida. Na generalidade a quantidade do composto antigo varia entre 0,5% e cerca de 90% em peso da composição.

Em terapêutica, no tratamento ou combate das infecções bacterianas em animais de sangue quente, administram-se os compostos de acordo com a presente invenção ou as composições em que estes se incluem em uma dose tal, isto é, uma quantidade que permita obter e manter uma concentração do composto activo no sangue do animal em tratamento eficaz sob o ponto de vista antibacteriano. Geralmente as quantidades eficazes sob o ponto de vista antibacteriano do composto activo, estão compreendidas entre cerca de 0,1 e cerca de 15, de preferência entre cerca de 1,5 e cerca de 10 e ainda mais preferentemente entre cerca de 3 e cerca de 7 mg/kg de peso do corpo e por dia. Compreende-se que estas doses podem variar de acordo com as necessidades do doente, a gravidade da infecção bacteriana a tratar e o composto que se utiliza. Compreende-se também que, de acordo com cada caso particular, a dose inicialmente administrada pode ser superior às citadas antes para se obter rapi-

damente o nível sanguíneo desejado ou inferior, aumentando-se progressivamente a dose diária durante o tratamento.

Os compostos de fórmula geral I de acordo com a presente invenção administram-se vantajosamente por via parentérica, isto é, mediante injecção, por exemplo por via endovenosa ou por outras vias parentéricas de administração. Estas composições farmacêuticas para administrar por via parentérica contém, na generalidade, uma quantidade aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de um composto de fórmula geral I sob a forma de um sal solúvel (sal básico ou sal de adição de ácido) que se dissolve num veículo líquido aceitável em farmácia como, por exemplo, água para injectáveis e um tampão, obtendo-se uma solução isotónica tamponada exibindo, por exemplo, um pH compreendido entre cerca de 3,5 e 6. Agentes-tampão apropriados são, por exemplo, o ortofosfato tri-sódico, o hidrogeno carbonato de sódio, o citrato de sódio, a N-metilglucamina, a L(+)-lisina e a L(+)-arginina que são apenas alguns exemplos de agentes-tampão representativos. Geralmente dissolve-se um composto de fórmula geral I no veículo em uma quantidade suficiente para se obter uma concentração injectável, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, compreendida entre cerca de 1 mg/ml e cerca de 400 mg/ml da solução. Para se obter a quantidade eficaz sob o ponto de vista antibacteriano citada antes, administra-se a composição farmacêutica líquida resultante em uma quantidade compreendida entre cerca de 0,1 e cerca de 15, de preferência entre cerca de 1,5 e cerca de 10 e ainda com maior preferência entre cerca de 3 e cerca de 7 mg/kg de peso de corpo e por dia.

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção

mas não a limitam. Todas as partes e percentagens estão referidas a peso e todas as temperaturas são consideradas em graus Celsius a não ser que outra indicação seja fornecida.

Os exemplos 1 a 44 descrevem métodos diferentes, utilizados na preparação de compostos característicos de acordo com a presente invenção.

Os exemplos A a H descrevem a preparação de aminas desconhecidas.

Os exemplos I a XII descrevem a preparação de derivados de quinolona e de naftiridona que comportam um grupo t-butilo (1,1-dimetiletilo).

Preparação de Derivados de Quinolona e Naftiridona Com Ação Antibacteriana

EXEMPLO 1

metanosulfonato do ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-7-piperazinil-4-oxo-3-quinolino-carboxílico

Método 1:

Sob atmosfera de azoto aqueceu-se à temperatura de 100°C, durante 18 horas, uma suspensão de 17,7 g (59,4 mmoles) de ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-7-cloro-4-oxo-3-quinolino-carboxílico e 20,49 g (238 mmoles) de piperazina em 53 ml de piridina. Arrefeceu-se esta suspensão à temperatura de 5°C, separou-se o precipitado por filtração e lavou-se com 5 ml de piridina e éter frio. Tratou-se o precipitado resultante com 110 ml de água e ajustou-se o pH a 7,2 com ácido clorídrico 6N. Separou-se o precipitado por filtração e lavou-se com água fria, obtendo-se 14,16 g de um produ-

to bruto que se suspendeu em 823 ml de uma solução aquosa de isopropanol a 95%. Aqueceu-se esta suspensão em condições de refluxo e adicionaram-se 3,20 ml (49,3 mmoles) de ácido metano-sulfônico. A mistura resultante conservou-se durante toda a noite à temperatura ambiente, filtrou-se e secou-se, obtendo-se 8,12 g do composto do título. P.F.> 270°C.

**Método 2:**

Aqueceu-se a refluxo durante 18 horas, uma mistura de 0,3 g (1,01 mmoles) de ácido 1-(1,1-dimetiletil)-6-fluoro-7-cloro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolino carboxílico e 0,3 g (3,48 mmoles) de piperazina em 1 ml de piridina. Arrefeceu-se a mistura depois do que se concentrou sob pressão reduzida. Verteu-se o resíduo resultante sobre 10 ml de ácido acético a 10%. Separou-se os compostos insolúveis por filtração depois do que se levou o pH da solução a 6,5, se saturou com uma solução concentrada de cloreto de sódio e se extraíu por três vezes com diclorometano. Evaporou-se a solução depois do que se purificou o sólido resultante na água, obtendo-se 0,15 g de ácido.

1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-7-piperazinil-4-oxo-3-quinolino carboxílico que se purificou de acordo com o método 1.

Os compostos seguintes também se prepararam seguindo na sua quase totalidade as técnicas citadas antes:

**Exemplo 2**

Cloridrato do ácido 7-[4-(ciclopen-3-il)-1-piperazinil]-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

Exemplo 3

Cloridrato do ácido 7-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, P.F. 308ºC.

Exemplo 4

Metanosulfonato do ácido 7-(3-fenil)-1-piperazinil-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico P.F. superior a 300ºC.

Exemplo 5

Ácido 7-(3-amino-3-metil-pirrolidin-1-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-4-oxo-6-fluoro-3-quinolinocarboxílico P.F. superior a 260ºC.

Exemplo 6

Cloridrato do ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolino carboxílico

Sob atmosfera de azoto aqueceu-se à temperatura de 100ºC, durante 18 horas, uma mistura de 1,4 g (4,7 mmoles) de ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6,7-difluoro-4-oxo-3-quinolino carboxílico e 2,08 ml (18,8 mmoles) de N-metilpiperazina.

Sob pressão reduzida evaporou-se a mistura até à secura. Dissolveu-se o resíduo resultante em água e ajustou-se o pH da solução entre 6,5 e 7, utilizando ácido clorídrico 5N. Separou-se o precipitado por filtração e lavou-se duas vezes com água e uma vez com etanol, obtendo-se um produto bruto que se recristalizou, sob a forma de cloridrato, no etanol, obten-

do-se 0,54 g do composto do título. P.F. > 270°C.

Os compostos seguintes também se preparam utilizando na sua quase totalidade as técnicas citadas antes:

Exemplo 7:

Ácido 7-(2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)-1-(1,1-dimetyl)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico  
P.F. 164°C.

Exemplo 8:

Ácido 7-(1S, 4S-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-(1,1-dimetil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico  
P.F. 243°C.  $[\alpha]_D^{25} = -188^\circ$  (C=0,25, HCl 0,1N).

Exemplo 9:

Ácido 7-(3-(aminometil)-1-pirrolidinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico  
P.F. 231°C.

Exemplo 10:

Ácido 7-(3-(etilamino)-metil-1-pirrolidinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico

Exemplo 11:

Ácido 7-(3-metil-1-piperazinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico

Exemplo 12:

Ácido 7-((3,5-dimetil)-1-piperazinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico  
P.F. 197°C.

Exemplo 13:

Ácido 7-(4-(dimetilamino)-1-piperazinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico P.F. 226°C.

Exemplo 14:

Ácido 7-(1R,4R-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico P.F. 250°C.  $[\alpha]_D^{25} = +172^\circ$  (C=0,25 % HCl 0,1N).

Exemplo 15:

Ácido 7-(4-(1,1-dimetiletil)-1-piperazinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico

Durante 5 horas aqueceu-se à temperatura de 100°C uma mistura de 0,45 g (1,51 mmoles) de ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-7-cloro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolino carboxílico e 0,65 g (4,56 mmoles) de 1-(1,1-dimetiletil)-piperazina em 2 ml de N-metilnirrolidona. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Triturou-se o resíduo resultante com água. Recristalizou-se o precipitado no etanol, obtendo-se 0,136 g do composto do título P.E. > 270°C.

Exemplo 16:

Ácido 7-piperazinil-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6,8-difluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico

A uma solução aquecida a refluxo de 0,87 g (10 mmoles) de piperazina em 15 ml de acetonitrilo adicionaram-se, pouco a pouco e durante 15 minutos, 1,10 g (3,36 mmoles) do

éster etílico do ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6,7,8-trifluoro-4-oxo-3-quinolino-carboxílico. Aqueceu-se a refluxo esta mistura durante 7 horas, arrefeceu-se e evaporou-se até à secura. Tratou-se o resíduo resultante com diclorometano e uma solução concentrada de cloreto de sódio, obtendo-se 0,89 g de um produto cristalino que se utilizou tal e qual.

Utilizando 1,05 ml de hidróxido de sódio 2N hidrolisou-se durante duas horas 0,805 g (2,04 mmoles) do éster etílico do ácido 7-piperazinil-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6,8-difluoro-4-oxo-3-quinolino-carboxílico. Evaporou-se a solução resultante até à secura e neutralizou-se com ácido acético a 5% (pH 7,0). Separou-se por filtração o sólido resultante, obtendo-se 0,585 g do composto do título.

Os compostos seguintes também se prepararam utilizando quase na totalidade as técnicas citadas antes:

Exemplo 17:

Ácido 7-(3-(etilamino)-metil-1-pirrolidinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6,8-difluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico

Exemplo 18:

Ácido 7-(1R,4R-2,5-diazabiciclo [2.2.1]heptan-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6,8-difluoro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico P.F. > 260°C.

Exemplo 19:

Cloridrato do ácido 7-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolino-carboxílico

À temperatura ambiente agitou-se durante 30 minutos

C

uma mistura de 600 mg (2,13 mmoles) de ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6,7-difluoro-4-oxo-3-quinolino-carboxílico, 700 mg (3,2 mmoles) do cloridrato de 3-trifluoro-acetilaminopirrolidina e 1,3 ml (8,5 mmoles) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno em 3 ml de miridina, depois do que se evaporou até à secura e se verteu sobre água. Utilizando ácido clorídrico 1N ajustou-se o pH a 7,5. Separou-se o precipitado por filtração obtendo-se 430 mg de ácido 7-(3-trifluoroacetilamino-1-pirrolidinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolino-carboxílico. P.E. 200°C (com de composição). Do composto resultante, suspenderam-se 409 mg (0,92 mmoles) em 2 ml de hidróxido de sódio 1N e aqueceram-se a refluxo durante 2 horas. Arrefeceu-se a solução e diluiu-se com água, ajustando-se o pH a 7,5 com ácido acético a 10%. Separou-se o precipitado resultante por filtração, lavou-se com água, secou-se e recristalizou-se sob a forma de cloridrato no etanol, obtendo-se 180 mg do composto do título. PF > 270°C.

### Exemplo 20

#### Ácido 7-piperazinil-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

A uma solução aquecida a refluxo de 487 mg (5,65 mmoles) de piperazina em 30 ml de acetonitrilo adicionaram-se gradualmente e durante mais de 10 minutos 612 mg (1,87 mmoles) de éster etílico do ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-7-cloro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico. Aqueceu-se a solução resultante a refluxo, durante 30

minutos e evaporou-se até à secura. Tratou-se o resíduo resultante com água e filtrou-se, obtendo-se 435 mg de éster etílico do ácido 7-piperazinil-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

Suspenderam-se 400 mg (1,06 mmoles) deste éster em 1 ml de água e adicionaram-se 1,9 ml de uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio. Aqueceu-se a suspensão resultante a refluxo durante 30 minutos. Arrefeceu-se a solução e ajustou-se o pH a 7,5 com ácido clorídrico 1N. Separou-se o precipitado resultante por filtração e lavou-se com água. Obteve-se um produto bruto que se recristalizou na água, obtendo-se 248 mg do composto do título. P.F. > 270°C.

Os compostos seguintes também se prepararam utilizando quase na totalidade as técnicas citadas antes:

Exemplo 21:

Ácido 7-(3-metil-1-piperazinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Exemplo 22:

Ácido 7-(1S,4S-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

P.F. 250°C,  $[\alpha]_D^D = -196^\circ$  (c = 0,25, HCl 0,1N)

Exemplo 23:

Ácido 7-(1S,4S-2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico P.F. 268°C.

Exemplo 24:

Ácido 7-(4-(ciclopenten-3-il)-1-piperazinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico P.F. 222°C.

Exemplo 25:

Ácido 7-(3-(amiometil)-1-pirrolidinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico P.F. 254°C.

Exemplo 26:

Ácido 7-(3-((etilamino)-metil)-1-pirrolidinil)-1-(1,1-dimeteletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico P.F. 254°C.

Exemplo 27:

Ácido 7-(3-metil-1-piperazinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico P.F. 205°C.

Exemplo 28:

Ácido 7-(3,4-dimetil-1-piperazinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico P.F. 204°C.

Exemplo 29:

Metanosulfonato do ácido 7-(3-fenil-1-piperazinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

Exemplo 30:

Ácido 7-(1R,4R-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

A uma suspensão de 440 mg (1,69 mmoles) de dibromoato de 1R,4R-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano e 418 mg (1,28 mmoles) do éster etílico do ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-7-cloro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico em 8 ml de piridina, adicionou-se 0,67 g (4,4 mmoles) de um 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno. Aqueceu-se a solução a refluxo durante 4 horas e evaporou-se sob pressão reduzida até à secura. Tratou-se o resíduo resultante com água fria. Separou-se o precipitado por filtração obtendo-se 193 mg do éster etílico do ácido 7-(1R,4R-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

Suspenderam-se 193 mg deste éster, tal e qual, em 1,96 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N, e aqueceram-se a refluxo durante 30 minutos. Arrefeceu-se a solução e ajustou-se o pH a 7,5 com ácido clorídrico 6N. Separou-se o precipitado resultante por filtração e lavou-se três vezes com água e duas vezes com éter, obtendo-se 170 mg do composto do título. PF 250°C.  $[\alpha]_D^{25} = +173^\circ$  (c = 0,25, HCl 0,1N). O metano-sulfonato do composto do título tem PF 304°C,  $[\alpha]_D^{25} = 158,6^\circ$  (c = 0,25, HCl 0,1N).

Exemplo 31:

Preparou-se este composto utilizando na sua quase to-

talidade a técnica do exemplo 30:

Ácido 7-(1R,4R-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Utilizando também a técnica descrita no exemplo 30, preparou-se o seguinte composto, excepto que a fase de condensação se prolongou durante 24 horas:

Exemplo 32:

Metanosulfonato do ácido 7-(8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Exemplo 33

Metanosulfonato do ácido 7-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Durante 72 horas aqueceu-se à temperatura de 60°C, uma mistura de 653 mg (2 mmoles) do éster etílico do ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-7-cloro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico e 732 mg (3 mmoles) do cloridrato de 8-trifluoro-acetil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano e 985 mg (6,48 mmoles) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno em 30 ml de acetonitrilo. Arrefeceu-se a solução e evaporou-se até à secura. Tratou-se o resíduo resultante com diclorometano e água. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio e evaporou-se obtendo-se um óleo que se purificou por cromatografia em coluna utilizando gel de sílica. Obtiveram-se 220 mg do éster etílico do ácido 7-(8-trifluoro-acetil-

4  
-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octanil-3)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico. P.F 205°C.

Suspenderam-se 200 mg do éster citado antes em 1,64 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N durante 3 horas. Arrefeceu-se a solução resultante e ajustou-se o pH a 7,4 com ácido clorídrico 2N. Separou-se o precipitado resultante por filtração, dissolveu-se em 25 ml de metanol, adicionaram-se 27 µl de ácido metano-sulfónico, aqueceu-se a suspensão a refluxo, filtrou-se enquanto quente e arrefeceu-se. Separou-se o precipitado resultante por filtração obtendo-se 100 mg do composto do título. P.F 300°C.

Exemplo 34:

O composto seguinte também se preparou utilizando a técnica citada antes excepto que, depois da hidrólise alcalina e de se ajustar o pH a 7,4, a solução se evaporou, após filtração, até à secura. Recristalizou-se o resíduo resultante na mistura isopropanol/etanol (60/40):

ácido 7-(2-aminometil-morfolin-4-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

Exemplo 35:

Utilizando na sua quase totalidade a técnica descrita no exemplo 33 preparou-se o composto seguinte:

ácido 7-(3-amino-3-metil-pirrolidin-1-il)-1-(1,1-dimetiletil)-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

P.F > 260°C.

Exemplo 36:

ácido 7-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

A uma suspensão de 327 mg (1 mmole) de éster etílico do ácido 1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-7-cloro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico em 33 ml de acetonitrilo, adicionaram-se sucessivamente 615 mg (3 mmoles) de clorídrato de 3-trifluoro-acetilamino-pirrolidina e 415 mg (3 mmoles) de carbonato de potássio anidro. Agitou-se a suspensão resultante durante toda a noite e evaporou-se até à secura. Tratou-se o resíduo resultante com 7 ml de água, filtrou-se e lavou-se com 3x5 ml de água e recristalizou-se no etanol obtendo-se 400 mg de éster etílico do ácido 7-/3-trifluoro-acetilamino-1-(1-pirrolidinil) 7-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico. PF 240°C.

Suspenderam-se 370 mg (0,78 mmoles) deste éster em 3,1 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N e aqueceram-se a refluxo durante 1 hora. Arrefeceu-se a solução e ajustou-se o pH a 7,8 com ácido clorídrico 1N. Separou-se o precipitado por filtração e lavou-se com água, obtendo-se 250 mg do composto do título. PF 260°C (com decomposição).

Exemplo 37:

ácido 7-(3-fluorometil-rinerazin-4-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Preparou-se este composto seguindo a técnica, na sua quase totalidade, do exemplo 33 excepto que a duração da reacção se prolongou durante 1 hora.

Exemplo 38:

ácido 7-(3-aminometil-piperazin-4-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Preparou-se este composto, seguindo, na sua quase totalidade, a técnica do exemplo 32.

Exemplo 39:

ácido 7-(3-fluorometil-piperazin-4-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-3-quinolino-carboxílico

Preparou-se este composto de acordo com a técnica do exemplo 19.

Exemplo 40:

ácido 7-(1,4-diazabiciclo[3.2.1]oct-4-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Preparou-se este composto de acordo com a técnica descrita no exemplo 36. (A amina condensada preparou-se seguindo a técnica descrita por P. A. STURM, M. CORY, D.W. HENRY, J.W. McCALL e J.B. ZIEGLER em J.Med Chem. 1977, 20, 1333).

Exemplo 41:

ácido 7-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

a) Utilizando a técnica descrita no exemplo 33 obtém-se, principalmente, o éster etílico do ácido 7-(3-benzil-3,8-

diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico condensando o dicloridrato de 3-benzil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octano com a correspondente 1-(1,1-dimetiletil)-naftiridina na presença de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno e no seio de acetonitrilo.

b) Submeteu-se a uma hidrogenação, este composto benzílico, no seio de metanol e na presença de paládio a 10% sobre carvão, obtendo-se o éster etílico do ácido 7-(3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-il)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico que se hidrolisou de acordo com a técnica descrita antes no exemplo 33, obtendo-se o composto do título.

Exemplo 42:

Ácido 7-(3-amino-4-metil-1-pirrolidinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

(Mistura CIS e TRANS)

Obteve-se este composto utilizando a técnica descrita no exemplo 36. PF 270°C.

Exemplo 43:

Cloridrato do ácido 7-(4-aminometil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Obteve-se este composto de acordo com a técnica descrita no exemplo 33.

4

Exemplo 44:

Ácido 7-(4-aminometil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)-1-(1,1-dimethyl)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-quinilino-3-carboxílico

Obteve-se este composto de acordo com a técnica descrita no exemplo 19.

PREPARAÇÃO DE NOVAS AMINAS

Exemplo A

éster etílico da 1-(4-tolueno-sulfonil)-4-hidroxi-D-prolina

A uma solução fria de 10 g (50 mmoles) de cloridrato de éster etílico de 4-hidroxi-D-prolina (preparado de acordo com G. L. BAKER; S. J. FRITSCHEL; J. R. STILIE e J. K. STILE; em J. Org. Chem. 46,2954, 1981) em 100 ml de piridina anidra e à temperatura de 5°C, adicionaram-se, pouco a pouco, 10,66 g (56 mmoles) de cloreto de 4-tolueno-sulfônico.

Agitou-se a solução escura resultante durante 24 horas, à temperatura de 5°C e evaporou-se até à secura. Tratou-se o resíduo com 2 000 ml de diclorometano e lavou-se com ácido clorídrico 2N e depois com água. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Cristalizou-se o resíduo oleoso resultante em éter isopropílico, obtendo-se 13,70 g do composto do título. PF 78°C.

$$[\alpha]^{20} = +79,39^\circ \text{ (c=1,8, etanol)}$$

éster etílico da 1-(4-tolueno-sulfonil)-4-(4-tolueno-sulfoni-loxi)-D-prolina

A uma solução fria de 11,85 g (38 mmoles) de éster

etílico da 1-(4-tolueno-sulfonil)-4-hidroxi-D-prolina em 37 ml de piridina, adicionaram-se, pouco a pouco, durante 15 minutos e à temperatura de 0°C 8,0 g (41 mmoles) de cloreto de 4-tolueno-sulfonilo. Agitou-se a solução fria resultante durante uma hora, à temperatura de 0°C e depois durante 48 horas à temperatura ambiente. À solução arrefecida adicionaram-se, gota a gota, e à temperatura de 0°C, 100 ml de água, agitando-se depois a solução resultante durante 30 minutos à temperatura de 0°C. Preparou-se o precipitado resultante por filtração e lavou-se com água fria e éter, obtendo-se 15,55g do composto do título. PF 122°C.  $[\alpha]_D^{20} = +26,36^\circ$  (c=2, cloro fórmico)

1-(4-tolueno-sulfonil)-4-(4-tolueno-sulfoniloxi-2-hidroxime-tilpirrolidina

A uma solução agitada de 4,67 g (10 mmoles) de éster etílico da 1-(4-tolueno-sulfonil)-4-(4-tolueno-sulfonilo xi)-D-prolina em 45 ml de tetra-hidrofuran, adicionou-se, à temperatura de 0°C, 0,77 g (35 mmoles) de hidreto de boro e lítio. Agitou-se a suspensão durante uma hora, à temperatura de 0°C, e depois durante uma hora à temperatura ambiente. Adicionou-se mais 0,15 g (6,9 mmoles) de hidreto de boro e lítio e agitou-se a suspensão durante toda a noite à temperatura ambiente. Arrefeceu-se a suspensão à temperatura de 0°C e adicionou-se, gota a gota, ácido clorídrico 5N até não se observar libertação gasosa. Evaporou-se a suspensão até à secura sob pressão reduzida. Tratou-se o resíduo resultante com água e acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com um pouco de água e solução concentrada de cloreto de sódio, secou-se

sobre sulfato de magnésio e evaporou-se até à secura sob pressão reduzida, obtendo-se 4,16 g do composto do título.

PF 93°C;  $[\alpha]_D^{25} = +14^\circ$  (c=2, etanol)

1-(4-tolueno-sulfonil)-2-(4-tolueno-sulfoniloximetil)-4-(4-tolueno-sulfoniloxi)-pirrolidina

A uma solução arrefecida de 1,83 g (9,6 mmoles) de cloreto de 4-tolueno-sulfonilo em 10 ml de piridina, adicionaram-se, à temperatura de 10°C, 3,40 g (8 mmoles) de 1-(4-tolueno-sulfonil)-2-hidroximetil-4-(4-tolueno-sulfoniloxi)-pirrolidina e agitou-se a mistura resultante durante 18 horas. Verteu-se a solução resultante sobre 50 ml de ácido clorídrico 2N gelado. Separou-se o precipitado resultante por filtração, lavou-se com água e éter. Purificou-se o produto cristalino na água fervente e no éter. Purificou-se o produto cristalino resultante no etanol, obtendo-se 3,94 g do composto do título. PF 153°C  $[\alpha]_D^{25} = +46,7^\circ$  (c=1,9, acetona)

1R,4R-2-(4-tolueno-sulfonil)-5-fenilmetil-2,5-diazabiciclo-(2.2.1)-heptano

Aqueceu-se a refluxo durante 72 horas uma mistura de 3,6 g (6,2 mmoles) de 1-(4-tolueno-sulfonil)-2-(4-tolueno-sulfoniloximetil)-4-(4-tolueno-sulfoniloxi)-pirrolidina e 1,99 g (18 mmoles) de benzilamina em 12 ml de tolueno. Arrefeceu-se a mistura resultante e separou-se por filtração o tolueno-sulfonato de benzilamina. Evaporou-se o filtrado até à secura e submeteu-se a uma cromatografia intermitente, utilizando como agente de eluição a mistura diclorometano/acetato de etilo (70 para 30), obtendo-se 0,74 g do composto do título.

tulo. PF 118ºC;  $\alpha/\text{D} = +13,9^\circ$  (c=0,4, clorofórmio)

dibromato de 1R,4R-5-fenilmetil-2,5-diazabiciclo-(2.2.1)hentano

A uma solução quente de 17 ml de ácido bromídrico a 33% em ácido acético, adicionou-se, à temperatura de 70ºC, 1 g (2,9 mmoles) de 1R,4R-2-(4-tolueno-sulfônico)-5-fenilmetil-2,5-diazabiciclo-(2.2.1)hentano. Agitou-se a solução durante 12 horas à temperatura de 70ºC. Arrefeceu-se a suspensão e concentrou-se até um terço do seu volume, arrefecendo-se depois até à temperatura de 10ºC. Filtrou-se o precipitado, lavou-se com ácido acético e acetona, obtendo-se 0,9 g do composto do título.

PF 275ºC;  $\alpha/\text{D} = -0,38^\circ$  (c=1, água)

dibromato de 1R,4R-2,5-diazabiciclo-(2.2.1)heptano

À pressão atmosférica hidrogenou-se uma suspensão de 6,6 g (18,8 mmoles) de dibromato de 1R,4R-5-fenilmetil-2,5-diazabiciclo-(2.2.1)hentano e 3,0 g de paládio a 10% sobre carvão. 4 horas depois observou-se a conclusão da reação. Separou-se o catalisador por filtração e evaporou-se o filtrado. Formou-se uma pasta com o resíduo e etanol, filtrou-se e obteve-se 4,34 g do composto do título.  $\alpha/\text{D} = -20,4^\circ$  (c= 1,2, ácido clorídrico 0,1N).

Exemplo B

2-(N-ftalimida)-metil-4-fenilmetilmorfolina

A uma temperatura compreendida entre 120 e 130ºC,

agitou-se uma suspensão de 6,42 g (28,4 mmoles) de 2-clorometil-4-fenilmetilmorfolina / preparada de acordo com F. LOFTUS, Synth. Communications, 10 (1), 59 (1980) / e 5,18 g (28 mmoles) de ftalimida de potássio em 15 ml de dimetilformamida anidra. Arrefeceu-se a suspensão e verteu-se sobre água gelada, extraíu-se duas vezes com acetato de etilo, lavou-se com uma solução concentrada de cloreto de sódio, e secou-se sobre sulfato de magnésio. Recristalizou-se o resíduo resultante no isopropanol obtendo-se 6,54 g do composto do título PF 133°C.

#### 2-aminometil-4-fenilmetilmorfolina

Aqueceu-se a refluxo, durante duas horas, uma suspensão de 3,36 g (10 mmoles) de 2-(N-ftalimido)-metil-4-fenilmetilmorfolina com 1,25 g (25 mmoles) de hidrato de hidrazina a 85% em 50 ml de etanol. Arrefeceu-se a suspensão resultante e filtrou-se. Evaporou-se o filtrado até à secura, tratou-se com éter, filtrou-se novamente e concentrou-se o filtrado sob vácuo obtendo-se 2,05 g do composto do título sob a forma de um óleo amarelo.

#### 2-(N-trifluoroacetil)-aminometil-4-fenilmetilmorfolina

Durante 15 minutos, aqueceu-se a refluxo uma mistura de 6,18 g (30 mmoles) de 2-aminometil-4-fenilmetilmorfolina e 20 ml de anidrido trifluoro-acético. Arrefeceu-se a mistura e evaporou-se até à secura. Tratou-se o resíduo resultante com acetato de etilo, lavou-se com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N gelada, água e uma solução concentrada de cloreto de sódio e, secou-se sobre sulfato de magnésio e

evaporou-se até à secura. Cristalizou-se o resíduo resultante no éter obtendo-se 7,84 g do composto do título. PF 118°C.

Cloridrato de 2-(N-trifluoroacetil)-aminometilmorfolina

Sob pressão atmosférica hidrogenou-se uma suspensão de 7,92 g (26,6 mmoles) de 2-(trifluoroacetil)-aminometil-4-fenilmetilmorfolina e 1,7 g de paládio a 10% sobre carvão. Três horas depois observou-se que a reação estava concluída. Separou-se o catalisador por filtração e evanorou-se o filtrado até à secura. Ao produto oleoso resultante em 50 ml de etanol, adicionaram-se 4,92 ml de uma solução etanólica de ácido clorídrico 5N. Evaporou-se a solução resultante até à secura e cristalizou-se no éter mediante fricção, obtendo-se 4,19 g do produto bruto, que se recristalizou no isopropanol obtendo-se 2,82 g do composto do título. PF 186°C.

Exemplo C

3-benzil-2,4-dioxo-3,8-diazabiciclo(3.2.1)octano

A temperatura de 220°C, aqueceu-se em um banho de óleo, durante 25 minutos, uma mistura de 1,05 g de 3-benzil-2,4-dioxo-8-metil-3,8-diazabiciclo(3.2.1)octano (patente de invenção norte americana 3 328 396) e 5 g de cloridrato de piridínio. Arrefeceu-se a mistura depois do que se tratou com 30 ml de água e se extraíu com éter. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, evanorou-se obtendo-se 0,45 g do produto bruto que se cromatografou sobre gel de sílica, utilizando como agente de eluição uma mistura de diclorometano/acetato de etilo (8 para 20), obtendo-se 0,3 g do composto

do título cristalizado. PF 72°C.

3-benzil-3,8-diazabiciclo(3.2.1)octano

Aqueceu-se a refluxo durante uma hora, uma solução de 2,05 g (8,91 mmoles) de 3-benzil-2,4-dioxo-8-metil-3,8-diazabiciclo (3.2.1)octano em 100 ml de éter anidro com 1,52 g (4 mmoles) de hidreto de alumínio e lítio e hidrolisou-se sucessivamente com 50 ml de éter saturado com água e depois com 10 ml de água. Filtrou-se a mistura resultante sobre uma almofada de celite. Secou-se o filtrado sobre sulfato de magnésio e evaporou-se obtendo-se o composto do título que se utilizou tal e qual.

Cloridrato de 3-benzil-8-trifluoroacetil-3,8-diazabiciclo

(3.2.1)-octano

A 1,4 g (6,9 mmoles) de 3-benzil-3,8-diazabiciclo (3.2.1)octano gelado, adicionaram-se 4,6 ml de anidrido do ácido trifluoroacético. Aqueceu-se a refluxo durante 30 minutos a mistura resultante, arrefeceu-se, diluiu-se com 20 ml de etanol e tratou-se com 2 ml de ácido clorídrico 5N em etanol e evaporou-se até à secura. Obteve-se um sólido que se tratou com éter, se separou por filtração e se secou no vácuo obtendo-se 1,6 g do composto do título. PF 176°C.

8-trifluoro-acetil-3,8-diazabiciclo(3.2.1)octano

À pressão atmosférica hidrogenou-se uma solução do cloridrato de 3-benzil-8-trifluoro-acetil-3,8-diazabiciclo (3.2.1)octano em 50 ml de metanol na presença de 0,5 g de pa-

ládio a 10% sobre carvão até à absorção da quantidade teórica de hidrogénio. Filtrou-se a mistura resultante e evaporou-se o filtrado até à secura, obtendo-se 1,08 g do composto do título sob a forma de um sólido branco PF 224°C (com decomposição).

Exemplo D

1-(ciclopentenil-3)-niperazina

A uma solução de 36,9 g (496 mmoles) de piperazina anidra em 350 ml de metanol anidro, adicionaram-se gota a gota e à temperatura de -13°C 36,9 g (306 mmoles) de 3-cloro-ciclopenteno. Agitou-se a solução final durante 15 minutos à temperatura de -13°C e durante uma hora à temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente até à secura e tratou-se o resíduo com clorofórmio, depois do que se filtrou para eliminar o precipitado. Por evaporação eliminou-se o clorofórmio, obtendo-se 10 g de 1-(ciclopentenil-3)-niperazina sob a forma de um óleo amarelo.

Exemplo E

2-carboxietil-1,4-di-fenilmetilniperazina

A uma solução de 43,9 g (166 mmoles) de 2,3-dibromo propionato de etilo em 145 ml de benzeno aquecido, adicionaram-se, gota a gota e à temperatura de 40°C, uma solução de 40 g (166 mmoles) de N,N'-dibenzil-etenodiamina e 46,2 ml (166,0 mmoles) de trietilamina em 40 ml de benzeno. A suspensão agitada energeticamente aqueceu-se a refluxo durante toda a noite, depois do que se arrefeceu e filtrou. Lavou-se a cama-

da benzénica três vezes com 50 ml de água. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio. Evaporou-se obtendo-se 58,95 g de um óleo espesso que se purificou por cromatografia utilizando como agente de eluição a mistura diclorometano/acetato de etilo (90 para 10). Obtiveram-se 50,4 g (rendimento 89,7%) do composto do título.

2-hidroximetil-1,4-di-fenilmetilpiperazina

Em um recipiente anidro colocaram-se cuidadosamente 5,67 g (150 mmoles) de hidreto de alumínio e lítio adicionando-se depois 110 ml de éter absoluto. Fez-se borbulhar azoto na suspensão arrefecendo-se depois até à temperatura de -5°C. Adicionou-se depois gota a gota uma solução de 25 g (73,0 mmoles) de 2-carboxietil-1,4-di-fenilmetilpiperazina em 110 ml de éter absoluto. Concluída a adição aqueceu-se a suspensão a refluxo durante três horas depois do que se arrefeceu em banho de gelo. Destruiu-se cuidadosamente o excesso de hidreto com 6,3 ml de água. Por filtração separou-se o material insolúvel e lavou-se a camada etérea com água, secando-se sobre sulfato de magnésio. Eliminou-se o solvente obtendo-se 18,85 g (rendimento 86%) do composto do título. PF 77°C.

2-fluorometil-1,4-di-fenilmetilpiperazina

Sob atmosfera de azoto adicionou-se gota a gota a uma solução de 0,6 g (3,7 mmoles) de dietilamino-trifluoreto de enxofre em 5 ml de diclorometano arrefecida à temperatura de -78°C uma solução de 1 g (3,4 mmoles) de 2-hidroximetil-1,4-di-fenilmetilpiperazina em 5 ml de diclorometano. Durante 30 minutos conservou-se a solução à temperatura de 50°C e

4  
depois à temperatura de 0°C durante 90 minutos. Agitou-se a solução durante mais duas horas à temperatura ambiente e depois arrefeceu-se até à temperatura de 5°C. Adicionaram-se algumas gotas de uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio até se obter um pH alcalino. Lavou-se a camada orgânica duas vezes com água, secou-se sobre sulfato de magnésio e eliminou-se o solvente obtendo-se 1,10 g de um óleo que se purificou por cromatografia utilizando como agente de eluição diclorometano/acetato de etilo (95 para 5). Obteve-se 0,46 g (rendimento 42%) do composto do título.

Dicloridrato de 2-fluorometil-piperazina

Hidrogenou-se durante 4 horas uma solução de 0,44 g (1,47 mmoles) de 2-fluorometil-1,4-di-fenilmetilpiperazina em 20 ml de etanol sobre 0,2 g de paládio a 10% sobre carvão. Se parou-se o catalisador por filtração sobre celite e lavou-se com água. Ao filtrado adicionaram-se 3,2 ml de uma solução aquosa de ácido clorídrico 1N. Evaporou-se a solução resultante até à secura e tratou-se duas vezes com álcool absoluto. Cristalizou-se o resíduo resultante na quantidade mínima de etanol absoluto obtendo-se 0,22 g (rendimento 69%) de cristais brancos do composto do título. PF 232°C.

Exemplo F

2-clorometil-1,4-di-fenilmetil-piperazina

Aqueceu-se a refluxo durante 4 horas uma suspensão de 23 g (62,3 mmoles) de dicloridrato de 2-hidroximetil-1,4-di-fenilmetilpiperazina em 79 ml de cloreto de tionilo. Arre

feceu-se a solução e evaporou-se o excesso de tionilo sob pressão reduzida. Cristalizou-se o resíduo no etanol, secou-se sobre acetona obtendo-se 19,5 g de composto do título sob a forma de dicloridrato. PF 234°C.

Agitou-se uma suspensão deste dicloridrato em 130 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N com 75 ml de diclorometano e lavou-se a camada aquosa novamente com três vezes 75 ml de diclorometano. Reuniram-se as camadas orgânicas e secaram-se sobre sulfato de magnésio obtendo-se por evaporação 15,44 g (rendimento 78%) do composto do título.

2-ftalimidometil-1,4-di-fenilmetil-piperazina

Agitou-se durante 2 horas à temperatura de 110°C uma suspensão de 15 g (47,6 mmoles) de 2-clorometil-1,4-di-fenilmetilpiperazina e 8,81 g (47,6 mmoles) de ftalimida de potássio em 7 ml de dimetilformamida anidra. Arrefeceu-se a mistura reacional depois do que se tratou com 100 ml de acetato de etilo. Por filtração separaram-se os sais minerais. Eliminou-se o solvente, dissolveu-se o resíduo resultante em 150 ml de acetato de etilo, lavou-se três vezes com água e secou-se sobre sulfato de magnésio obtendo-se um produto cristalino que se recristalizou no éter isopropílico obtendo-se 6,67g (rendimento 33%) de composto do título. PF 124°C.

2-aminometil-1,4-di-fenilmetil-piperazina

Aqueceu-se a refluxo durante duas horas uma solução agitada de 4,25 g (10 mmoles) de 2-ftalimidometil-1,4-di-fenilmetilpiperazina e 1,25 g (25 mmoles) de mono-hidrato de hidrazina em 50 ml de etanol. Por filtração separaram-se os com

postos insolúveis. Evaporou-se a camada etanólica até à secura obtendo-se um resíduo que se tratou com 20 ml de éter etílico, se filtrou novamente e se evaporou obtendo-se 3,0 g do composto do título sob a forma de um óleo.

Dicloridrato de 2-trifluoroacetilaminometil-1,4-di-fenilmetil-piperazina

Aqueceu-se a refluxo durante 15 minutos uma suspensão de 2,9 g (10 mmoles) de 2-aminometil-1,4-di-fenilmetilpiperazina em 10 ml de anidrido trifluoroacético, depois do que se arrefeceu e se evaporou até à secura. Tratou-se o resíduo resultante com 40 ml de etanol e 5 ml de ácido clorídrico 5N em etanol. Evaporou-se a solução até à secura. Triturou-se o resíduo resultante com 30 ml de éter etílico, separaram-se os cristais por filtração e secaram-se obtendo-se 3,98 g do composto bruto que se purificou dissolvendo as impurezas em acetona quente. Obtiveram-se 3,11 g do composto do título.

2-trifluoroacetilaminometil-piperazina

A uma solução de 3,1 g (6,7 mmoles) de dicloridrato de 2-trifluoro-acetilaminometil-1,4-difenilmetil-piperazina em 100 ml de metanol adicionou-se uma suspensão de 0,5 g de paládio sobre carvão em 2 ml de água. Hidrogenizou-se durante 30 minutos a mistura resultante, separou-se o catalisador por filtração e eliminou-se o solvente. Tratou-se o resíduo resultante com 10 ml de etanol absoluto que se evaporou novamente e recristalizou-se o resíduo obtido no éter obtendo-se 1,37 g (rendimento 72%) do composto do título sob a forma de um pó branco.

Exemplo G

3-benzil-2,4-dioxo-3,8-diazabiciclo [3.2.1] octano

Em um recipiente anidro misturaram-se 15 g de clo-ridrato de piridina anidro e 3,15 g (130 mmoles) de 3-benzil-2,4-dioxo-8-metil-3,8-diazabiciclo [3.2.1] octano preparado de acordo com a patente de invenção norte americana nº.

3 328 398 em 27 de Junho de 1967. Aqueceu-se a mistura em um banho de óleo previamente aquecido até à temperatura de 220°C durante 20 mn, arrefeceu-se em um banho de gelo, dissolveu-se em 90 ml de água e extraiu-se com 4x100 ml de éter etílico. Reuniram-se as fases orgânicas e secaram-se sobre sulfato de magnésio. Eliminou-se o solvente depois do que se cromatografou o resíduo resultante sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de diclorometano/acetato de etílo (80 para 20). Obtiveram-se 1,5 g (rendimento 50%) do composto do título. PF 72°C.

Dicloridrato de 3-benzil-3,8-diazabiciclo [3.2.1] octano

Em um recipiente seco colocaram-se cuidadosamente 1,5 g (39,5 mmoles) de hidreto de alumínio e lítio e adicionaram-se depois 100 ml de éter etílico absoluto. Fez-se borbulhar azoto na suspensão que se arrefeceu até à temperatura de 0°C. Adicionaram-se depois, pouco a pouco e durante 15 mn, 1,7 g (7,4 mmoles) de 3-benzil-2,4-dioxo-3,8-diazabiciclo [3.2.1] octano. Aqueceu-se a mistura reaccional a refluxo durante 3 horas, arrefeceu-se e lavou-se com água. Filtrou-se a mistura reaccional sobre uma almofada de celite. Eliminou-se o solvente e transformou-se o produto oleoso resultan-

te no seu dicloridrato. Obtiveram-se 1,54 g (rendimento 59%) do composto do título. PF 158°C.

Exemplo H

3-hidroxi-4-aminocarbonil-l-fenilmetil-pirrolidina

Aqueceu-se sob pressão e à temperatura de 100°C durante toda a noite uma solução de 11,0 g (44,0 mmoles) de 3-hidroxi-4-etiloxicarbonil-l-fenilmetil-pirrolidina / preparada de acordo com E. JAEGER e J.H. BIEL in J. Org. Chem. 30, (740), 1965 / em 40 g de uma solução de amoníaco a 25% em metanol. Arrefeceu-se a solução resultante e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo oleoso por cromatografia utilizando como agente de eluição uma mistura de diclorometano/metanol (85 para 15). Obtiveram-se 2,14 g (rendimento 22%) do composto do título. PF 128°C.

3-hidroxi-4-aminometil-l-fenilmetil-pirrolidina

Em um recipiente seco colocaram-se 1,34 g (35,0 mmoles) de hidreto de alumínio e lítio em 20 ml de tetra hidrofurano anidro arrefecido até à temperatura de -5°C. A esta suspensão adicionaram-se gota a gota 2,58 g (11,7 mmoles) de 3-hidroxi-4-aminocarbonil-l-fenilmetil-pirrolidina. Concluída a adição aqueceu-se a suspensão durante 2 horas a refluxo, depois do que se arrefeceu. Adicionaram-se sucessivamente 35 ml de diclorometano, 50 ml de tetra-hidrofuran e 2,3 ml de água. Filtrou-se a suspensão através de uma almofada de celite. Eliminou-se o solvente obtendo-se 2,19 g (rendimento 90,8%) do

composto do título sob a forma de um óleo.

Dicloridrato de 3-hidroxi-4-aminometil-pirrolidina

Hidrogenizou-se durante 17 horas e sobre 1,83 g de paládio sobre carvão uma solução de 2,19 g (10,6 mmoles) de 3-hidroxi-4-aminometil-1-fenilmetil-pirrolidina em 60 ml de metanol anidro e 5,3 ml de ácido clorídrico 5N em etanol. Separou-se o catalisador por filtração e eliminou-se o solvente. Obtiveram-se 1,39 g (rendimento 70%) do composto do título.

PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS INTERMÉDIOS DERIVADOS DE  
QUINOLONA E NAFTIRIDONA

EXEMPLO I

éster etílico do ácido 3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-3-oxo-2-  
-((1,1-dimetiletil)-amino)-metileno 7-propanóico

A temperatura de  $-5^{\circ}\text{C}$  adicionou-se a 3,02 g (9 mmoles) de éster etílico do ácido 3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-3-oxo-2-etoximetileno-propanóico uma solução de 0,95 ml (9 mmoles) de t-butil -amina em 2 ml de etanol anidro.

Agitou-se a mistura resultante durante uma hora à temperatura ambiente. Separou-se o precipitado resultante por filtração e lavou-se com 3 ml de etanol e 5 ml de éter de ne-tróleo obtendo-se 1,35 g de éster etílico do ácido 3-(2,4-di-cloro-5-fluorofenil)-3-oxo-2-((1,1-dimetiletil)-amino)-meti-  
leno)-propanóico. PF  $87^{\circ}\text{C}$ .

Evaporou-se o filtrado residual até à secura. Cris-talizou-se a mistura resultante (óleo + sólido) em 3 ml de iso-

propanol obtendo-se mais 1,06 g do composto. PF 88°-89°c.

### EXEMPLO II

éster etílico do ácido 3-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)-3-oxo-2-  
-(((1,1-dimetiletil)-amino)-metileno)-propanóico

A uma mistura de 7,05 g (22 mmoles) de éster etílico do ácido 3-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)-3-oxo-2-(etoximetileno)-propanóico e 9 ml de etanol arrefecida em um banho contendo gelo e sal adicionou-se uma solução de 1,77 g (24,2 mmoles) de t-butil-amina em 2 ml de etanol. Adicionaram-se mais 2,3 ml de etanol e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas. Arrefeceu-se à temperatura de 0°c depois do que se separou por filtração o precipitado resultante que se lavou com etanol obtendo-se 3,72 g do composto do título. PF 112°c.

### EXEMPLO III

éster etílico do ácido 3-(2,4,5-trifluorofenil)-3-oxo-2-  
-(((1,1-dimetiletil)-amino)-metileno)-propanóico

A uma solução de 13,15 g (43,5 mmoles) de éster etílico do ácido 3-(2,4,5-trifluorofenil)-3-oxo-2-(etoximetileno)-propanóico em 19 ml de etanol anidro adicionaram-se à temperatura de -15°c 6,2 ml (84,7 mmoles) de t-butil-amina 5 mn. depois agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1 hora depois do que se concentrou até à secura. Cristalizaram-se 10,87 g do resíduo bruto em 25 ml de hexano obtendo-se 7,22 g do composto do título.

EXEMPLO IV

éster etílico do ácido 6,7,8-trifluoro-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolino-carboxílico

Sob atmosfera de azoto agitou-se durante 6 horas à temperatura ambiente uma mistura de 3,5 g (11 mmoles) de éster etílico do ácido 3-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)-3-oxo-2-(((1,1-dimetiletil)-amino)-metíleno)-propanóico, 35 ml de dioxano e 0,512 g (12,7 mmoles) de hidreto de sódio a 60% e depois durante 1 hora a uma temperatura compreendida entre 40° e 50°C.

Eliminou-se o dioxano. Tratou-se o resíduo com água fria, separou-se por filtração o sólido resultante e secou-se obtendo-se uma mistura que se cromatografou sobre 200 g de gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de tolueno/acetato de etilo (80/20). Reuniram-se 1,54 g do composto do título. PF 146°C.

EXEMPLO V

éster etílico do ácido 6,7-difluoro-1-(1,1-dimetiletil)-4-oxo-3-quinolino-carboxílico

Pouco a pouco e a uma temperatura compreendida entre 18° e 22°C adicionaram-se 1,1 g (27 mmoles) de hidreto de sódio a 60% a uma suspensão de 7,22 g (21,9 mmoles) de éster etílico do ácido 3-(2,4,5-trifluorofenil)-3-oxo-2-(((1,1-dimetiletil)-amino)-metíleno)-propanóico em 73 ml de dioxano anidro. Observou-se uma reação exotérmica. Agitou-se a mistura durante uma hora à temperatura ambiente depois do que se evaporou

até à secura e se tratou o resíduo resultante com 150 ml de cloreto de metileno e 200 ml de água. Decantou-se a fase orgânica depois do que se secou sobre sulfato de magnésio. A evaporação do diclorometano forneceu 6,41 g de um sólido amorfó que se lavou duas vezes com água obtendo-se 6,08 g do composto do título.

#### EXEMPLO VI

#### ácido 6-fluoro-7-cloro-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolino-carboxílico

Sob atmosfera de azoto e à temperatura de 7°C adicionaram-se pouco a pouco 0,34 g (8,45 mmoles) de hidreto de sódio a 60% a uma solução de éster etílico do ácido 3-(2,4-dicloro-5-fluoro)-3-oxo-2-((1,1-dimetiletil)-amino)-metileno)-propanóico em 10 ml de dioxano. Durante a adição adicionaram-se mais 9 ml de dioxano para permitir uma melhor agitação. Agitou-se a mistura final durante 30 mn. à temperatura ambiente depois do que se aqueceu a refluxo durante 2,25 horas. Evaporou-se o solvente no vácuo obtendo-se o éster etílico bruto do composto do título. A este produto adicionaram-se 10 ml de água e 0,6 g de hidróxido de potássio. Aqueceu-se a mistura resultante a refluxo durante 90 mn, arrefeceu-se até à temperatura ambiente, e acidificou-se com ácido clorídrico 6N até um pH compreendido entre 1 e 2. Separou-se o precipitado resultante por filtração, lavou-se com água e recristalizou-se na mistura água/dioxano (3 para 60), obtendo-se 0,8 g do ácido 6-fluoro-7-cloro-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolino-carboxílico. PF 274°C (com decomposição). Por evaporação a solução-mãe forneceu um resíduo

que se tratou com 15 ml de dioxano em ebulição e que depois de arrefecido e de filtrado forneceu mais 0,4 g do ácido carboxílico do título. PF 272<sup>0</sup>-273<sup>0</sup>C (com decomposição).

EXEMPLO VII

ácido 6,7-difluoro-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolino-carboxílico

Durante toda a noite agitou-se uma mistura de 6,08g (19,7 mmoles) de éster etílico do ácido 6,7-difluoro-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolino-carboxílico e 19,7 mmoles de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 2N em 80 ml de etanol. Concentrou-se a mistura resultante no vácuo, tratou-se com 200 ml de água e extraiu-se com diclorometano. Adicionaram-se cerca de 8 ml de ácido clorídrico 2N à camada aquosa para ajustar o pH a 3. Por filtração separou-se o precipitado resultante que se lavou com água e se secou obtendo-se 4,47 g do composto do título. PF > 260<sup>0</sup>C.

EXEMPLO VIII

éster etílico do ácido 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-5-piridinil)-3-oxo-2-((1,1-dimetiletil)-amino)-metíleno)-propanóico

Sob atmosfera de azoto e à temperatura de -5<sup>0</sup>C adicionou-se gota a gota e durante cerca de 30 mn. uma solução de 10,8 g (148 mmoles) de t-butil -amina em 50 ml de etanol anidro a uma suspensão de 50 g (148 mmoles) de éster etílico do ácido 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-5-piridinil)-3-oxo-2-((1,1-dimetiletil)-amino)-metíleno)-propanóico em 125 ml de etanol anidro. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante

uma hora. Evaporou-se o solvente. Agitaram-se os 54,3 g do óleo resultante em 100 ml de éter de petróleo durante 30 mn. com arrefecimento. Por filtração separou-se o sólido amarelo resultante que se lavou com éter de petróleo e se secou no vácuo sobre pentóxido de fósforo obtendo-se 47,7 g do composto do título. PF 78°C.

EXEMPLO IX

éster etílico do ácido 7-fluoro-6-cloro-1,4-di-hidro-1-(1,1-dimetiletil)-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Sob atmosfera de azoto e à temperatura ambiente adicionaram-se gradualmente 1,3 g (32,4 mmoles) de hidreto de sódio a 60% a uma solução de 10 g (27,5 mmoles) de éster etílico do ácido 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-5-piridinil)-3-oxo-2-((1,1-dimetiletil)-amino)-metíleno)-propanoico em 34 ml de dioxano anidro. Espontaneamente a temperatura subiu até à temperatura de 60°C. Agitou-se durante 15 mn. depois do que se eliminou o solvente no vácuo. Tratou-se o sólido resultante com 100 ml de diclorometano e gelou-se a mistura em um banho de gelo. Decantou-se a fase orgânica depois do que se lavou com água gelada e se secou sobre sulfato de magnésio obtendo-se 8,2 g do composto do título. PF 155°C. (Recristalizou-se uma amostra no hexano. PF 158°C).

EXEMPLO X

éster etílico do ácido 6-fluoro-7-etyltilio-1,4-di-hidro-1-(1,1-dimetiletil)-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

A uma mistura de 1,96 g (6 mmoles) de éster etílico

do ácido 6-fluoro-7-cloro-1-(1,1-dimetiletíl)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico e 2,5 g (18 mmoles) de carbonato de potássio anidro adicionaram-se 90 ml de acetona. À suspensão resultante adicionaram-se 1,33 ml (18 mmoles) de etanotiol. Aqueceu-se a refluxo durante 2,5 horas, depois do que se eliminou o solvente no vácuo. Tratou-se o resíduo resultante com acetato de etilo e com água. Separou-se a fase orgânica que se lavou com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou sobre sulfato de magnésio. Tratou-se o sólido resultante com éter obtendo-se 1,67 g do composto do título. PF 159<sup>0</sup>-160<sup>0</sup>C.

#### EXEMPLO XI

ácido 6-fluoro-7-etiltio-1,4-di-hidro-1-(1,1-dimetiletíl)-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Tratou-se uma suspensão de 0,23 g (0,65 mmoles) de éster etílico do ácido 6-fluoro-7-etiltio-(1,1-dimetiletíl)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico em 1 ml de água com 1,3 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N e aqueceu-se a mistura a refluxo durante 45 mn. Acidificou-se o precipitado resultante com 1 ml de ácido clorídrico 2N, filtrou-se, lavou-se com água e secou-se no vácuo à temperatura de 50<sup>0</sup>C obtendo-se 0,196 g do composto do título. PF 215<sup>0</sup>C.

#### EXEMPLO XII

ácido 6-fluoro-7-etilsulfonil-1-(1,1-dimetiletíl)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Arrefeceu-se até à temperatura de 5<sup>0</sup>C uma suspensão

de 1,34 g (4,1 mmoles) de ácido 7-etylthio-6-fluoro-1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico em 20 ml de ácido acético. Adicionaram-se depois gota a gota 2,5 ml de peróxido de hidrogénio a 30%. Concluída a adição aqueceu-se cuidadosamente a suspensão à temperatura de 45° até se observar a formação de uma solução limpida. Conservou-se a mistura à temperatura ambiente durante 48 horas. Por filtração separou-se o precipitado que se lavou com água e éter obtendo-se 0,90 g do composto do título. PF 207°C (com decomposição).

No quadro 1 podem observar-se os ácidos quinolino- e naftiridino-carboxílicos com ação antibacteriana descritos antes nos exemplos 1 a 44 que se representam pela fórmula estrutural indicada no topo do quadro.

Os compostos de acordo com a presente invenção exibem actividade antibacteriana quando ensaiados pelo método da diluição por microtitulação descrito por Heifetz et al., Anti  
micr. Agents & Chemoth., 6, 124 (1974). Utilizando o método citado antes determinou-se para alguns dos compostos mais característicos de acordo com a presente invenção as concentrações mínimas de inibição (CMI em  $\mu$ g/ml) no quadro 2 podem observar-se os resultados obtidos.

Seguindo na sua quase totalidade as técnicas descritas na presente invenção prepararam-se também análogos de quinolina descritos no exemplo 1 e comportando grupos 1,1-dimethylpropilo, 1-metilciclopropilo, 1-metilciclobutilo e isopropenilo em posição 1 relativamente ao núcleo quinolínico. Para se determinar a sua ação biológica in vitro ensaiaram-se derivados de naftiridona e de quinolona característicos, geral-

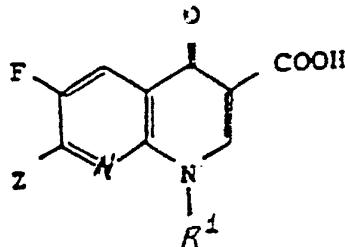
4

mente sob a forma de metano-sulfonatos. Os resultados obtidos podem observar-se no quadro 2. Todos estes compostos forneceram resultados que indicam uma actividade antibacteriana um pouco inferior à do composto do exemplo 1 mas ainda assim útil. Os análogos de naftiridina do exemplo 1 (correspondendo ao exemplo 20 que diz respeito aos análogos de quinolina os substituintes encontram-se em posição 1 no núcleo naftiridino) também são especificamente contemplados e espera-se que exibam actividade antibacteriana melhorada em relação aos seus análogos de quinolina, comparável à melhoria ilustrada pelo exemplo 20 em relação ao exemplo 1.

.../...

4

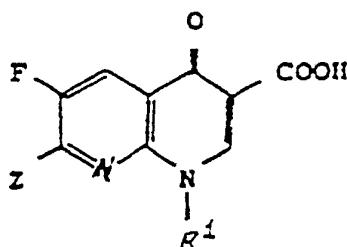
## QUADRO 1 - Lista de Exemplos



<u>Ex.</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>
1	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH	1-piperazinilo
2	"	"	4-(ciclopentenil-3)-1-piperazinilo
3	"	"	8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-ilo
4	"	"	3-fenil-1-piperazinilo
5	"	"	3-amino-3-metilpirrolidin-1-ilo
6	"	"	4-metil-1-piperazinilo
7	"	"	2,5-diazabiciclo[2.2.2]octan-2-ilo
8	"	"	1S,4S-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo
9	"	"	3-aminometil-1-pirrolidinilo
10	"	"	3-(etilamino)-metil-1-pirrolidinilo
11	"	"	3-metil-1-piperazinilo
12	"	"	3,5-dimetil-1-piperazinilo
13	"	"	4-dimetilamino-1-piperazinilo
14	"	"	1R,4R-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo
15	"	"	4-(1,1-dimetiletil)-1-piperazinilo
16	CF		1-piperazinilo
17	CF		3-(etilamino)-metil-1-pirrolidinilo
18	CF		1R,4R-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo
19	CH		3-amino-1-pirrolidinilo
20	"	N	1-piperazinilo
21	"	"	3-metil-1-piperazinilo
22	"	"	1S,4S-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo
23	"	"	2,5-diazabiciclo[2.2.2]octanil-2
24	"	"	4-(ciclopenten-3-ilo)-1-piperazinilo
25	"	"	3-aminometil-1-pirrolidinilo
26	"	"	3-(etilamino)-metil-1-pirrolidinilo
27	"	"	3-metil-1-piperazinilo
28	"	"	3,4-dimetil-1-piperazinilo
29	"	"	3-fenil-1-piperazinilo
30	"	"	1R,4R-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo
31	"	"	1R,4R-5-metil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo
32	"	"	8-metil-3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-ilo
33	"	"	3,8-diazabiciclo[3.2.1]octan-3-ilo
34	"	"	2-aminometil-morfolin-4-ilo
35	"	"	3-amino-3-metilpirrolidin-1-ilo
36	"	"	3-amino-1-pirrolidinilo

7

## QUADRO 1- Lista de Exemplos, (cont.)



Ex.	<u>R¹</u>	<u>Z</u>	<u>Z</u>
37	$C(CH_3)_3$	N	3-fluorometil-piperazin-4-ilo
38	"	N	3-aminometil-piperazin-4-ilo
39	"	CH	3-fluorometil-piperazin-4-ilo
40	"	N	1,4-diazabiciclo[3.2.1]oct-4-ilo
41	"	N	3,8-diazabiciclo[3.2.1]oct-8-ilo
42	"	N	3-amino-4-metil-1-pirrolidinilo (mistura <u>cis</u> e <u>trans</u> )
43	"	N	4-aminometil-3-hidroxi-1-pirrolidinilo
44	"	CH	4-aminometil-3-hidroxi-1-pirrolidinilo
45	"	N	(R)-3-amino-1-pirrolidinilo
46	"	N	(S)-3-amino-1-pirrolidinilo
47	"	N	<u>cis</u> -3-amino-4-metil-1-pirrolidinilo
48	"	N	<u>trans</u> -3-amino-4-metil-1-pirrolidinilo

## QUADRO 2 -- CMI (mg/ml)

No Quadro II utilizam-se as seguintes abreviaturas:

Nal	= ácido nalidíxico
Nor	= norfloxacina
Cip	= ciprofloxacina
S. aur.	= <i>Staphylococcus aureus</i>
S. faecal.	= <i>Streptococcus faecalis</i>
S. faeci.	= <i>Streptococcus faecium</i>
E. coli	= <i>Escherichia coli</i>
K. oxyto.	= <i>Klebsiella oxytoca</i>
E. clo.	= <i>Enterobacter cloacae</i>
P. aer.	= <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Ex.	S. No.	S. aur.	S. faecal.	S. faeci.	E. coli	K. oxyto.	E. clo.	P. aer.
	Nal.	8,0	>125	>125	2,0	63,0	72,0	125,0
	Nor.	0,25	1,0	8,0	0,13	0,25	0,5	0,5
	Cip.	0,06	0,5	4,00	0,016	0,03	0,06	0,06
1	0,03	0,13	2,0	0,03	2,0	0,06	0,06	
2	0,06	2,0	-	0,13	4,0	1,0	4,0	
6	0,03	0,5	-	0,016	0,5	0,25	0,5	
7	0,13	1,0	2,0	0,5	2,0	0,25	2,0	
8	0,25	4,0	16,0	0,5	2,0	0,5	1,0	
9	0,03	0,25	0,5	0,5	2,0	0,25	0,5	
10	0,06	0,5	2,0	0,5	4,0	0,5	8,0	
11	0,06	1,0	4,0	0,06	0,06	0,03	1,0	
12	0,25	2,0	4,0	0,13	1,0	0,25	4,0	
13	0,13	2,0	4,0	0,13	2,0	0,25	2,0	
14	0,5	2,0	2,0	0,25	2,0	0,25	0,5	
15	0,13	2,0	4,0	0,25	8,0	0,5	8,0	
16	0,25	8,0	16,0	0,06	1,0	0,25	4,0	
17	0,06	0,25	0,5	0,25	1,0	0,25	6,0	
20	0,06	0,5	4,0	0,016	0,5	0,06	1,0	
21	0,06	2,0	4,0	0,03	0,25	0,06	1,0	
22	0,03	1,0	4,0	0,06	1,0	0,25	0,5	
23	0,03	0,5	2,0	0,13	0,5	0,06	1,0	

## QUADRO 2 (continuação)

24	0,03	0,5	1,0	0,25	2,0	0,25	1,0
25	0,03	0,25	0,5	0,25	1,0	0,5	1,0
26	0,13	2,0	8,0	0,25	1,0	0,25	2,0
30	0,06	0,51	0,5	0,06	0,06	0,06	0,25
32	0,25	2,0	4,0	0,5	2,0	0,25	4,0

Quadro 3 -- CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )

No Quadro 3 utilizam-se as seguintes abreviaturas:

Nor	= norfloxacina
Cip	= ciprofloxacina
S. aur.	= <i>Staphylococcus aureus</i>
S. faecal.	= <i>Streptococcus faecalis</i>
S. faeci.	= <i>Streptococcus faecium</i>
E. coli	= <i>Escherichia coli</i>
K. pneum.	= <i>Klebsiella pneumoniae</i>
E. clo.	= <i>Enterobacter cloacae</i>
P. aer.	= <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Ex.	S. aur.	S. faecal.	S. faeci.	E. coli.	K. pneum.	E. clo.	P. aer.
No.							
Cip.	0,13	0,5	8	0,015	0,03	0,008	0,13
Nor.	0,25	2	8	0,06	0,03	0,06	0,5
30	0,06	0,25	2	0,06	0,06	0,03	0,13
36	0,015	0,25	1	0,13	0,13	0,06	0,25
42	0,03	0,25	1	0,008	0,06	0,015	0,25
45	0,15	0,13	1	0,06	0,13	0,06	0,25
46	0,008	0,03	0,25	0,015	0,03	0,008	0,06
47	0,015	0,13	1	0,25	0,03	0,13	0,5
48	0,008	0,06	0,5	0,015	0,06	0,015	0,25

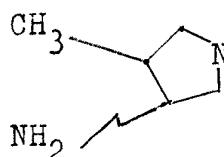
.../...

Quadro 4 - Resultados do ensaio toxicológico e solubilidade na  
água

EX. NO.	DL50 mg/kg	DLO mg/kg	Solubilidade na água	
				mg/ml 'pH iso'
Cip.	N/A	N/A		0,07
30	N/A	N/A		0,08
46	350	N/A		0,01
47	>1000	>1000		0,03
48	>1000	>1000		0,24

Os dados apresentados nos quadros 2, 3 e 4 mostram que os compostos descritos antes como os mais preferidos especialmente os de fórmula geral I na qual R<sub>1</sub> representa um grupo -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, X representa um átomo de flúor, Y representa um átomo de azoto e Z representa um grupo H-N<sup>+</sup>-(1R,4R),

H<sub>2</sub>N'''  (mistura racémica, isómero R e isómero S), ou

 (mistura racémica isómero CIS e isómero TRANS),

são compostos que exibem como vantagem especial um largo espectro de actividade antibacteriana. Entre estes compostos o ácido 7-(trans-3-amino-4-metil-nirrolidin-1-il)-1-(1,1-dimetyltil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico sob a forma de metano-sulfonato (exemplo 48) é o mais especialmente preferido porque exibe a associação mais vantajosa de propriedades antibacterianas, toxicidade e solubilidade na água. Um composto tal como o citado antes excento que possui um grupo 7-[(1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il] (exemplo 30) também possui uma associação muito vantajosa.

josa das propriedades citadas antes.

EXEMPLO -

PREPARAÇÃO DA R- E S-3-AMINO-PIRROLIDINA E SUA UTILIZAÇÃO NA  
PREPARAÇÃO DOS EXEMPLOS 45 E 46, RESPECTIVAMENTE.

(S)-3-(4-metilsulfoniloxi)-1-fenilmetil-pirrolidina

A uma solução de 16,4 g (92,5 mmoles) de (S)-3-hidroxi-1-fenilmetil-pirrolidina (preparada de acordo com KOJIMA, Y.; TAKENAKA, T. em J. Med. Chem. 1986, 29, 2504) em 164 ml de piridina arrefecida até à temperatura de +5°C adicionaram-se 19,35 g (101,7 mmoles) de cloreto de 4-tolueno-sulfônico. Agitou-se a mistura durante 48 horas à temperatura de 10°C. Eliminou-se o solvente e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia utilizando como agente de eluição uma mistura de diclorometano/acetona (95 para 5) obtendo-se 18,80 g (rendimento 63%) do composto do título. PF 68°C,  $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$  (c = 5, metanol).

(R)-3-(4-metilsulfoniloxi)-1-fenilmetil-pirrolidina

Preparou-se este produto utilizando a técnica do exemplo citado antes a partir do ácido d-málico. PF 62°C,  $[\alpha]_D^{20} = +31,2^\circ$  (c = 5, metanol). Alternativamente foi possível preparar o isómero R a partir do isómero S transformando a (S)-3-(4-metilsulfoniloxi)-1-fenilmetil-pirrolidina em (R)-3-acetiloxi-1-fenilmetil-pirrolidina com acetato de amônio e tetra-etilo em acetato de etilo ( $[\alpha]_D^{20} = +21,9^\circ$ , c = 5, metanol) que se hidrolizou sucessivamente com uma solução aquosa de hidróxido de sódio e se tosилou novamente à temperatura

tura de 5°C no seio de piridina obtendo-se o composto do título.

(R)-3-azido-1-fenilmetil-pirrolidina

A uma solução de 17,1 g (51,6 mmoles) de (S)-3-(4-metilsulfoniloxi)-1-fenilmetil-pirrolidina em 200 ml de dimetilformamida anidra aquecida até 60°C adicionaram-se 33,5g (516 mmoles) de azida sódica. Agitou-se a mistura durante 7 horas até à temperatura de 60°C. Por filtração separou-se o material insolúvel. Eliminou-se o solvente à temperatura de 50°C sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo resultante no acetato de etilo, lavou-se duas vezes com água e secou-se sobre sulfato de magnésio obtendo-se 7,95 g (rendimento 76,5%) do composto do título sob a forma de um óleo.  $[\alpha]_D^{20} = -7,2^\circ$  ( $c = 5$ , metanol) - IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2100.

(S)-3-azido-1-fenilmetil-pirrolidina

Preparou-se o isómero S utilizando basicamente a mesma técnica do isómero R e partindo da R tosil-pirrolidina -  $[\alpha]_D^{20} = + 6,9^\circ$  ( $c = 5$ , metanol).

Dicloridrato de (R)-3-amino-pirrolidina

A uma solução de 7,05 g (34,8 mmoles) de (R)-3-azido-1-fenilmetil-pirrolidina e 34,8 ml de uma solução aquosa de ácido clorídrico 1N em 245 ml de etanol adicionaram-se 3,5g de paládio a 10% sobre carvão. Hidrogenizou-se a mistura durante 30 mn. Adicionaram-se mais 3,5 g do catalisador e hidrogenizou-se novamente a mistura durante 2 horas. Separou-se o catalisador por filtração sobre uma almofada de celite. Ao filtra-

do adicionaram-se 34,8 ml de uma solução aquosa de ácido clorídrico 1N evaporando-se depois sob pressão reduzida. Tratou-se o resíduo resultante três vezes com 70 ml de etanol e eliminou-se de cada vez o solvente. Cristalizou-se o dicloridrato em uma quantidade mínima de etanol obtendo-se 4,45 g (rendimento 80,05%) do composto do título.  $[\alpha]_D^{20} = -1,2^\circ$  (c = 5, ácido clorídrico 0,1N).

#### Dicloridrato de (S)-3-amino-pirrolidina

Preparou-se este composto utilizando exactamente a técnica descrita antes e a (S)-3-azido-1-fenilmetil-pirrolidina.  $[\alpha]_D^{20} = +1^\circ$  (c = 5; ácido clorídrico 0,1N).

#### Éster etílico do ácido 7- $\gamma$ -(R)-3-amino-1-pirrolidinil $\gamma$ -1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

A uma suspensão de 0,48 g (3,02 mmoles) de dicloridrato de (R)-3-amino-1-pirrolidina e 0,76 g (2,30 mmoles) de éster etílico do ácido 1(1,1-dimetiletil)-1-1,4-di-hidro-7-cloro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico em 15 ml de acetonitrilo adicionaram-se 1,40 g (9,26 mmoles) de 1,8-diazabiciclo [5.4.0]undec-7-eno. Aqueceu-se a solução resultante durante 1 hora à temperatura de 65°C. Arrefeceu-se a mistura reaccional em um banho de gelo. Por filtração separou-se o precipitado que se secou obtendo-se 0,77 g (rendimento 89,5%) do composto do título. PF 257°C  $[\alpha]_D^{20} = +73,5^\circ$  (c=2, ácido clorídrico 0,1N/metanol 50 para 50).

.....

Éster etílico do ácido 7- $\beta$ -(S)-3-amino-1-pirrolidinil  $\beta$ -1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Preparou-se o isómero S de acordo com a técnica descrita para o isómero R citado antes. PF 257ºC.  $\beta\alpha\beta^D_{20} = -8,1^\circ$ .

Metano-sulfonato do ácido 7- $\beta$ -(R)-3-amino-pirrolidinil  $\beta$ -1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Aqueceu-se a refluxo durante 20 mn. uma suspensão de 6,60 g (17,5 mmoles) de éster etílico do ácido 7- $\beta$ -(R)-3-amino-1-pirrolidinil  $\beta$ -1-(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico em 70 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N. Arrefeceu-se a solução e ajustou-se o pH até 6,5 com ácido clorídrico 12N. Por filtração separou-se o precipitado que se secou obtendo-se 5,95 g do aminoácido. PF 256ºC,  $\beta\alpha\beta^D_{20} = 24,4^\circ$  (c = 1, ácido clorídrico 0,1N). Suspendeu-se este aminoácido em 60 ml de metanol e aqueceu-se a refluxo. À suspensão quente adicionaram-se 1,28 ml (19,8 mmoles) de ácido metano-sulfônico e depois 100 ml de metanol de modo a obter uma solução em condições de refluxo. Concentrou-se a solução até ao volume de 100 ml e conservou-se no frigorífico durante 30 mn. Por filtração separou-se o precipitado que se secou obtendo-se 5,9 g (rendimento 75,9%) do composto do título. PF 255ºC;  $\beta\alpha\beta^D_{20} = -18,6^\circ$  (c = 1, ácido clorídrico 0,1N).

Metano-sulfonato do ácido 7-[(S)-3-amino-1-pirrolidinil]-1-  
(1,1-dimetiletil)-1,4-di-hidro-6-fluoro-4-oxo-1,8-naftiridi-  
no-3-carboxílico

Preparou-se este composto de acordo com a técnica descrita antes. PF 253°-254°C.  $[\alpha]_D^{20} = +21,4^\circ$  (c = 1, ácido clorídrico 0,1N).

EXEMPLO -

PREPARAÇÃO DO DIBROMATO DE (1R, 4R)-2,5-DIAZABICICLO-[2.2.1.]-  
-HEPTANO

cloridrato de alo-4-hidroxi-D-prolina (1)

Ref: D.L. Baker, S.J. Fritschel, J.R. Stille e J.K. Stille, J. Org. Chem. Volume 46, páginas 2954 a 2960 (1981).  $[\alpha]_D = +19,81^\circ$  (c = 2, água)

Cloridrato do éster etílico da alo-4-hidroxi-D-prolina (2)

Tratou-se uma pasta de 240 g (1,432 mmoles) de hidrocloridrato de alo-4-hidroxi-D-prolina em 1,2 l de etanol absoluto com ácido clorídrico anidro até à homogeneização. Aqueceu-se a solução à temperatura de refluxo durante 5 horas. Conservou-se a mistura à temperatura ambiente durante toda a noite arrefeceu-se depois em banho de gelo e por filtração separou-se o precipitado resultante que se lavou com acetona e se seco sob pressão reduzida obtendo-se 212,1 g (rendimento 75%) do composto do título (2). PF 148°C.  $[\alpha]_D = +20,37^\circ$  (c = 2, água).

4

Éster etílico da alo-1-(4-tolueno-sulfônio)-4-(tolueno-sulfonoxi)-D-prolina (3)

A uma solução fria de 64 g (0,377 mmoles) de cloridrato do éster etílico da alo-4-hidroxi-D-prolina (2) e 38,1 g (0,377 mole) de trietilamina em 740 ml de piridina adicionaram-se pouco a pouco e à temperatura de -5°C 158,2 g (0,83 mole) de cloreto de 4-tolueno-sulfônio. Agitou-se a solução fria durante uma hora à temperatura de 0°C e armazenou-se durante toda a noite no congelador. Agitou-se depois a mistura à temperatura ambiente durante 5 horas e verteu-se sobre 550 ml de água gelada. Separou-se o precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se obtendo-se 131 g (rendimento 74,2%) do composto do título.

PF = 125°C.  $[\alpha]_D = +26,48^\circ$  (c = 2, clorofórmio)

éster etílico da 4-(acetiloxi)-1-(4-tolueno-sulfônio)-D-prolina (4)

A 350 ml de tolueno adicionaram-se sob atmosfera de azoto 20 g (0,150 moles) de acetato de tetrametilamônio anidro e 54,8 g (0,117 mole) de éster etílico da alo-1-(4-tolueno-sulfônio)-4-(4-tolueno-sulfonoxi)-D-prolina (3). Aqueceu-se a mistura a refluxo durante toda a noite depois do que se arrefeceu. Lavou-se a fase orgânica com 2x100 ml de água, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Trataram-se 40 g do resíduo resultante com 80 ml de isopropanol. Agitou-se a mistura durante 30 mn. à temperatura de 0°C e separou-se o produto cristalino resultante que se secou sob pressão reduzida obtendo-se 30,3 g (rendimento 74%) do composto do título. PF = 81°C.

$[\alpha]_D = +82,64^\circ$  (c = 2, clorofórmio).

Éster etílico da 4-hidroxi-1-(4-tolueno-sulfônio)-D-prolina

(5)

A suspensão de 1665 g do composto do título (4) em 20 l de metanol adicionaram-se 8 l de água destilada. Ajustou-se o pH a valores compreendidos entre 11 e 11,5 utilizando aproximadamente 45 g de carbonato de sódio. 4 horas depois ajustou-se o pH a 7 utilizando aproximadamente 22,5 ml de ácido acético e conservou-se a mistura reacional à temperatura ambiente durante toda a noite. Ajustou-se depois o pH a 7 com cerca de 2,5 ml de ácido acético e reduziu-se o volume da solução até metade por evaporação rotativa. Adicionaram-se depois 20 l de água e extraíu-se a mistura primeiro com 15 l de diclorometano e depois com 3 l do mesmo solvente. Lavaram-se os extractos reunidos com 5 l de água, secaram-se sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e evaporaram-se sob pressão reduzida até à obtenção de 1444,4 g (rendimento 48%) de um produto oleoso.  $[\alpha] = +100,35^\circ$  (c = 1,8, etanol). K. F. = 0,78%.

4-hidroxi-1-(4-tolueno-sulfônio)-D-prolinol (6)

A uma solução gelada de 286,4 g (0,914 mole) de éster etílico da 4-hidroxi-1-(4-tolueno-sulfônio)-D-prolina (5) em 2,8 l de tetra-hidrofurano adicionaram-se de uma só vez 20 g (0,918 mole) de hidreto de boro e lítio. Agitou-se a mistura à temperatura de  $0^\circ\text{C}$  durante uma hora e conservou-se depois a uma temperatura inferior a  $25^\circ\text{C}$  durante toda a noite. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura de  $0^\circ\text{C}$  e ajustou-se o pH até 3 com 180 ml de ácido clorídrico 6N. Reduziu-se o volume

até 500 ml por evaporação rotativa e adicionaram-se 1,5 l de água. Por filtração separou-se o precipitado branco que se lavou com 500 ml de água fria e se secou sob pressão reduzida obtendo-se 223,8 g (rendimento 90%) do composto do título. PF 127°C.

$[\alpha]_D = 36,66^\circ$  (c = 1,0, acetona)

K. F. - 6,55%

(2R, 4S)-1-(4-tolueno-sulfonil)-2-(4-tolueno-sulfoniloximeticil)-4-(4-tolueno-sulfoniloxi)-pirrolidina (7)

A uma solução gelada de 219,2 g (0,808 mole) de 2R, 4S-1-(4-tolueno-sulfonil)-2-hidroximetil-4-hidroxi-pirrolidina (6) em 1 l de piridina adicionaram-se de uma só vez 539,2g (2,828 moles) de cloreto de 4-tolueno-sulfonilo. A temperatura elevou-se até 50°C. Arrefeceu-se a mistura à temperatura de 10°C e conservou-se durante 2 horas a esta temperatura e depois à temperatura ambiente durante toda a noite. Verteu-se a mistura sobre 5 l de ácido clorídrico 2,4N. Arrefeceu-se depois do que se separou o precipitado que se lavou com água fria e se secou sob pressão reduzida. Tratou-se o precipitado resultante com até 1 l de etanol, filtrou-se e lavou-se com etanol frio e secou-se sob pressão reduzida obtendo-se 406 g (rendimento 86%) do composto do título. PF 134°C.

$[\alpha]_D = +57,13^\circ$  (c = 1,9, acetona).

(1R, 4R)-2-(4-tolueno-sulfonil)-5-fenilmetil-2,5-diazabaciclo-[2.2.1]heptano (8)

Aqueceu-se a refluxo uma mistura de 2 697 g (4,653 moles) de (2R, 4S)-1-(4-tolueno-sulfonil)-2-(4-tolueno-sulfoniloximeticil)-4-(4-tolueno-sulfoniloxi)-pirrolidina (7) e 100 g de fenilmetil-2,5-diazabaciclo-[2.2.1]heptano (9).

niloximetil)-4-(4-tolueno-sulfoniloxi)-pirrolidina e 1640 g (15,304 moles) de benzilamina em 15 l de tolueno. 6 horas depois adicionaram-se 100 g de benzilamina e continuou-se o aquecimento a refluxo durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura, filtrou-se e lavou-se o resíduo resultante com 5 l de tolueno. Evaporaram-se as camadas orgânicas reunidas até à secura e tratou-se o sólido resultante com 2 l de isopropanol. Arrefeceu-se o produto depois do que se filtrou, se lavou com isopropanol frio e se secou sob pressão reduzida obtendo-se 1 434 g (rendimento 90%) do composto do título. PF 124°C.

$[\alpha]_D = -15,72^\circ$  (c = 1,6, acetona)

Dibromato de (1R, 4R)-5-fenilmetil-2,5-diazabiciclo- $\cap$  2.2.1  $\cap$ -heptano (9)

A temperatura de 70°C adicionaram-se a uma solução quente de 2,85 l de ácido bromídrico a 33% em ácido acético e 14 l de ácido acético, 1428 g (4,17 moles) de (1R, 4R)-2-(4-tolueno-sulfonil)-5-fenilmetil-2,5-diazabiciclo- $\cap$  2.2.1  $\cap$ -heptano (8) agitou-se a solução durante 12 horas. Arrefeceu-se a suspensão resultante a uma temperatura compreendida entre 18° e 20°C. Por filtração separou-se o precipitado que se lavou com éter isopropílico e se secou à temperatura de 40°C sob pressão reduzida obtendo-se 1 294 g (rendimento 89%) do composto do título. PF = 276°C.

$[\alpha]_D = -0,38^\circ$  (c = 1, água).

Dibromato de (1R, 4R)-2,5-diazabiciclo- $\cap$  2.2.1  $\cap$ heptano (10)

A pressão atmosférica e à temperatura de 40°C hidrogenou-se uma suspensão de 76 g (0,217 mole) de dibromato de

(1R, 4R)-5-fenilmetil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano (9) e 37 g de paládio a 10% sobre carvão em 1,2 l de água. 8 horas depois concluiu-se a reacção. Por filtração separou-se o catalisador e evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida. Tratou-se o resíduo resultante com etanol e separou-se por filtração o precipitado resultante obtendo-se 51,4 g (rendimento 91%) do composto do título. PF 285°C.

$[\alpha]_D = -19,83^\circ$  (c = 1,2, ácido clorídrico 0,1N).

4-metilfenilsulfonato de 3(R)-N',N'-dimetil-hidrazino-1-fenil-metil-pirrolidina

A uma solução de 3,96 g (12 mmoles) de 3(S)-(4-metilfenilsulfoniloxi)-1-fenilmetil-pirrolidina em 40 ml de metanol anidro adicionaram-se 2,15 g (36 mmoles) de N,N-dimetil-hidrazina. Aqueceu-se a solução a refluxo durante 9 horas. Evaporou-se depois o solvente. Tratou-se depois o resíduo resultante com diclorometano em solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio obtendo-se 2,4 g do produto bruto que se recristalizou no acetato de etilo obtendo-se 1,61 g (rendimento 36%) do composto do título.

Dicloridrato da 3(R)-N',N'-dimetil-hidrazino-pirrolidina

À pressão atmosférica hidrogenou-se durante 1 hora uma suspensão de 0,82 g (2,1 mmoles) de 4-metilfenilsulfonato de 3(R)-N', N'-dimetil-hidrazino-1-fenilmetil-pirrolidina e 700 mg de paládio a 10% sobre carvão em 20 ml de etanol. Por filtração separou-se o catalisador e evaporou-se o solvente. Tratou-se o resíduo resultante com 4 ml de isopropanol a que

se adicionaram 750 ml de ácido clorídrico 5N em etanol. Por filtração separou-se o precipitado obtendo-se 440 mg (rendimento 97%) do composto do título.

Dicloridrato do ácido 7-/[3(R)-N',N'-dimetil-hidrazino-pirrolidinil-1]-l-(1,1-dimetiletil)-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Preparou-se este composto utilizando essencialmente a técnica descrita no exemplo 30. Rendimento 76,7 %. PF 270°C.

$[\alpha]_D^{20} = -14,97^\circ$  (c = 0,2, água).

Dicloridrato da 3(R)-/[4-metilpiperazinil]-l-fenilmetil-pirrolidina

A uma solução de 3,31 g (10 mmoles) de 3(S)-4-metilfenilsulfoniloxi-1-fenilmetil-pirrolidina em 13 ml de etanol anidro adicionaram-se 2,0 g (20 mmoles) de N-metilpiperazina. Aqueceu-se a solução a refluxo durante toda a noite. Evaporou-se o solvente e tratou-se o resíduo resultante com 20 ml de éter anidro. Por filtração separou-se o material insolúvel e evaporou-se o filtrado obtendo-se 1,68 g de um óleo que se transformou no seu cloridrato no seio de isopropanol com uma solução etanólica de ácido clorídrico. Obtiveram-se 1,25 g (rendimento 38%) do composto do título. PF 279°-380°C.  $[\alpha]_D^{20} = 1,76^\circ$  (c = 5, metanol)

Dicloridrato da 3(R)-/[4-metilpiperazinil-1]-pirrolidina

À pressão atmosférica hidrogenou-se uma suspensão de 1,55 g (0,46 mmole) de dicloridrato da 3(R)-/[4-metilpiper-

razinil-1- $\beta$ -l-fenilmetil-pirrolidina e 0,48 g de paládio a 10% sobre carvão em 20 ml de água. A reacção concluiu-se 4 horas depois. Por filtração separou-se o catalisador e evaprou-se o solvente do filtrado. Triturou-se o resíduo resultante com etanol obtendo-se 0,85 g (rendimento 75%) do composto do título.

Mono-hidrato do cloridrato de ácido 7- $\beta$  3(R)-(4-metilpiperazinil-1)-pirrolidinil  $\beta$ -l-(1,1-dimetiletil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Preparou-se este composto utilizando basicamente a técnica descrita no exemplo 30. Rendimento 65%; PF 259°-260°C;  $[\alpha]_D^{20} = 14,3^\circ$  (c = 0,2%, água).

#### EXEMPLO -

Síntese do ácido 7-piperazinil-6-fluoro-1,4-dihidro-1-(1-metiletenil)-4-oxo-1,8-naftiridino-carboxílico:

éster etílico do ácido 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-5-piridinil)-3-oxo-2-((2-feniltio-1-metiletil)-amino)-metileno-propanóico

Sob pressão de azoto e à temperatura de -8°C adicionaram-se a uma suspensão de 4 g (12 mmoles) de éster etílico do ácido 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-5-piridinil)-3-oxo-2-etoxi-metileno-propanóico em 10 ml de etanol anidro 2,09 g (12,5 mmoles) de 2-amino-1-benzenotioopropano. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante duas horas e meia. Por filtração separou-se o precipitado que se lavou com etanol e se secou no vácuo obtendo-se 3,93 g do composto do título. PF 69°-70°C.

Éster etílico do ácido 7-fluoro-6-cloro-1,4-di-hidro-1-(2-feniltio-1-metiletil)-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

Com arrefecimento externo para conservar a temperatura inferior a 40°C e sob atmosfera de azoto adicionou-se gradualmente 0,4 g (10 mmoles) de hidreto de sódio a 50% a uma solução de 3,92 g (8,55 mmoles) de éster etílico do ácido 3-(2,6-dicloro-3-fluoro-5-piridil)-3-oxo-2-((2-feniltio-1-metiletil)-amino)-metíleno)-propanóico. Agitou-se durante 25 mn. à temperatura ambiente depois do que se eliminou o solvente no vácuo. Tratou-se a mistura resultante com até 50 ml de diclorometano e 10 g de gelo. Decantou-se depois do que se extraíu a camada inorgânica com 3x10 ml de diclorometano. Separou-se a fase orgânica que se lavou com 10 ml de água e se secou sobre sulfato de magnésio obtendo-se 3,5 g de um produto que triturou com 50 ml de óxi do de diisopropilo obtendo-se 2,75 g do composto do título. PF 60°C.

Éster etílico do ácido 7-fluoro-6-cloro-1,4-di-hidro-1-(2-fenilsulfinil-1-metiletil)-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

A temperatura de 5°C adicionaram-se gradualmente 1,03 g (6 mmoles) de ácido metacloroperbenzóico a uma solução de 2,88 g (5,25 mmoles) de éster etílico do ácido 7-fluoro-6-cloro-1,4-di-hidro-1-(2-feniltio-1-metiletil)-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico. Agitou-se durante 30 mn. à temperatura ambiente depois do que se adicionaram 25 ml de hidrogeno carbonato de sódio a 10%. Extraíu-se a fase aquosa com 2x10 ml de diclorometano. Reuniram-se as fases orgânicas

que se lavaram com água e se secaram sobre sulfato de magnésio. Cromatografaram-se os 2,26 g do resíduo sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição acetato de etilo. Obtiveram-se 1,5 g do composto do título. PF 170°-172°C.

Éster etílico do ácido 7-piperazinil-6-fluoro-1,4-di-hidro-1-(2-fenilsulfinil-1-metiletil)-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico

A uma suspensão de 2,47 g (5,65 mmoles) de éster etílico do ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-di-hidro-1-(2-fenilsulfinil-1-metiletil)-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico em 70 ml de acetonitrilo adicionaram-se 1,95 g (22,6 mmoles) de piperazina e agitou-se a mistura resultante durante 90 mn à temperatura ambiente. Evaporou-se até à secura, tratou-se o resíduo resultante com água e extraiu-se com 3x40 ml de diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com 15 ml de água e secou-se sobre sulfato de magnésio. A evaporação do diclorometano forneceu 2,66 g de um produto que se tritou com 50 ml de éter etílico obtendo-se 2,46 g do composto do título. Verificou-se a pureza desse composto por cromatografia em camada fina utilizando como agente de eluição a mistura metanol/diclorometano (20 para 8).

Ácido 7-piperazinil-6-fluoro-1,4-di-hidro-1-(1-metiletenil)-4-oxo-1,8-naftiridino-carboxílico

Aqueceu-se a refluxo durante 1 hora e 40 mn. uma mistura de 0,63 g (1,58 mmoles) de cloridrato do éster etílico do ácido 7-piperazinil-6-fluoro-1,4-di-hidro-1-(1-me-

tiletenil)-4-oxo-1,8-naftiridino-carboxílico e 4 ml de hidróxido de sódio 2N. Arrefeceu-se e ajustou-se depois o pH a 7,3 com ácido clorídrico 2N. Por filtração separou-se o precipitado sólido que se lavou com água e se tratou com 10 ml de metanol em ebulição, se arrefeceu e se filtrou novamente. Recristalizou-se o composto obtido por filtração em 15 ml da mistura dimetilformamida/água (10 para 5) obtendo-se 0,16 g do composto do título. PF. 234°C.

EXEMPLO -

Síntese do ácido 7-piperazinil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1-(1-metiletenil)-3-quinolino carboxílico

Éster etílico do ácido 3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-3-oxo-2-((2-dimetilamino-1-metiletil)-amino)-metíleno)-propanóico

Durante 10 mn e à temperatura de -8°C adicionou-se uma solução de 1,29 ml (10 mmoles) de 1-metil-1-(dimetilamino)-etilamina em 5 ml de metanol a uma solução de 3,35g (10 mmoles) de éster etílico do ácido 3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-3-oxo-2-(etoximetíleno)-pronanóico em 10 ml de etanol. Agitou-se durante 2 horas e 30 mn. à temperatura ambiente depois do que se evaporou a mistura até à secura obtendo-se 3,98 g do composto do título sob a forma de um óleo.

Éster etílico do ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-di-hidro-1-(2-(dimetilamino)-1-metiletil)-4-oxo-3-quinolino-carboxílico

A uma solução de 10 mmoles de éster etílico do áci

do 3-(2,4-dicloro-5-fluorofenil)-3-oxo-2-((2-dimetilamino-1-metiletil)-amino)-metileno)-propanóico em 40 ml de dioxano adicionou-se de uma só vez 0,5 g (12 mmoles) de hidreto de sódio a 60%. Aqueceu-se a refluxo a mistura durante 2 horas, evaporou-se até à secura, e tratou-se com éter etílico e água. A fase orgânica forneceu 3,3 g de um produto bruto que se dissolveu em 29 ml de acetona. A esta solução adicionou-se uma solução etanólica de ácido clorídrico 5N em excesso. Por filtração separou-se o cloridrato resultante que se lavou com acetona. Dissolveram-se 1,77 g deste cloridrato em 35 ml de água e adicionou-se hidróxido de sódio até à obtenção de um pH superior a 11. Saturou-se a solução com cloreto de sódio depois do que se extraiu com éter etílico. Evaporou-se o solvente até à secura obtendo-se 1,22 g do composto do título sob a forma de um sólido amorfo.

Ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-di-hidro-1-(2-(dimetilamino)-1-metiletil)-4-oxo-3-quinolino-carboxílico

Aqueceu-se a refluxo durante 2 horas uma suspensão de 1,8 mmoles de éster etílico do ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-di-hidro-1-(2-(dimetilamino)-1-metiletil)-4-oxo-3-quinolino-carboxílico em 2,5 ml de hidróxido de sódio N. Arrefeceu-se a mistura depois do que se lavou com 2x2 ml de acetato de etílo e se ajustou o pH a um valor compreendido entre 6 e 6,5 com ácido clorídrico. Por filtração separou-se o precipitado resultante que se lavou com 2 ml de água, 2 ml de acetato de etílo e 2x5 ml de éter de petróleo obtendo-se 0,31 g do composto do título. PF 238°C.

4.

Ião de N,N,N-trimetil-2-(3-(etoxicarbonil)-7-cloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-1-quinoleinil)-propanamínio e iodo

A uma solução de 1,2 g (3,35 mmoles) de éster etílico do ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-di-hidro-1-(2-dimetilamino)-1-metiletil)-4-oxo-3-quinolino-carboxílico em 10 ml de acetona adicionaram-se 2,1 ml (33,5 mmoles) de iodeto de metilo. Agitou-se a mistura durante 5 horas à temperatura ambiente e adicionaram-se depois 5 ml de éter etílico que facilitou a precipitação. Por filtração separou-se o precipitado que se lavou com éter etílico obtendo-se 1,80 g do composto do título. PF 210°C.

Ester metílico do ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1-(1-metiletenil)-3-quinolino-carboxílico

Tratou-se uma solução quente de 2,4 g do ião N,N,N-trimetil-2-(3-(etoxicarbonil)-7-cloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-di-hidro-1-quinoleinil)-propanamínio e iodo em 75 ml de metanol duas vezes com Dowex 1 (sob a forma hidroxilada) / preparado a partir de 9,6 g de Dowex 1 (sob a forma clorada) /. Lavou-se a resina com 30 ml de metanol. Evaporou-se o metanol no vácuo e tratou-se o resíduo resultante durante 1 hora à temperatura de 190°C no vácuo. Cromatografou-se o produto resultante sobre gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de clorofórmio/metanol (97 para 3). Preparou-se o éster metílico bruto no éter isopropílico em ebulição. Arrefeceu-se a solução depois do que se eliminou o solvente por filtração obtendo-se 0,3 g do composto do título. RF = 0,41 (clorofórmio/metanol 97 para 3).

Ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1-(1-metiletenil)-3-quinolino-carboxílico

Durante 30 mn aqueceu-se a refluxo uma mistura de 0,3 g (1,07 mmoles) de éster metílico do ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1-(1-metiletenil)-3-quinolino-carboxílico, 1 ml de metanol e 2,14 ml (2,14 mmoles) de hidróxido de sódio normal. Adicionou-se mais 1 ml de hidróxido de sódio e continuou-se o aquecimento durante mais 30 mn. Diluiu-se a solução com 2 ml de água, acidificou-se com ácido clorídrico 2N, saturou-se com cloreto de sódio, extraiu-se com acetato de etilo e secou-se sobre sulfato de magnésio obtendo-se 0,25 g do composto do título. PF 229°C.

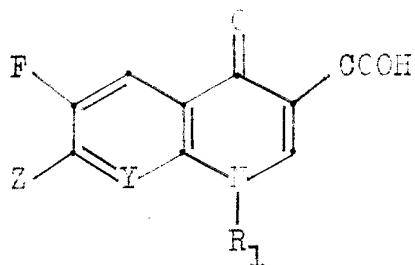
Ácido 6-fluoro-1,4-di-hidro-7-piperazinil-4-oxo-1-(1-metiletenil)-3-quinolino-carboxílico

A temperatura de 100°C aqueceu-se durante 3 horas e 30 mn. uma mistura de 0,25 g (0,89 mmole) de ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-di-hidro-1-(1-metiletil)-4-oxo-3-quinolino-carboxílico, 0,38 g (4,45 mmoles) de piperazina e 2,1 ml de N-metilpirrolidina. Diluiu-se a mistura final arrefecida com 16 ml de éter etílico. Cristalizou-se o produto precipitado em 3,5 ml de metanol obtendo-se 0,17 g do composto do título. RF = 0,3. (Metanol/clorofórmio/amoniaco 4:6:1).

A seguir apresentam-se compostos adicionais incluídos no âmbito da presente invenção. Os compostos do quadro 5 podem preparar-se utilizando na sua quase totalidade a técnica descrita no exemplo 30 excepto no que diz respeito aos reagentes aminicos que são diferentes dos utilizados no exemplo

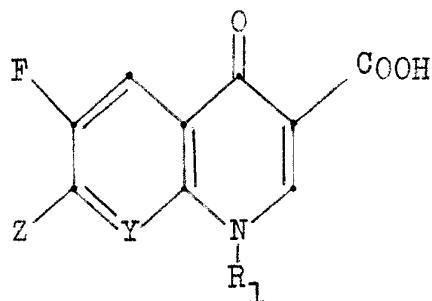
30. O símbolo "\*" diz respeito a compostos já preparados.

QUADRO 5 - LISTA DE EXEMPLOS ADICIONAIS



Ex.	$\text{R}_1$	$\text{Y}$	$\text{Z}$
49	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	N	3-aminometil-4-fluoro-1-pirrolidinilo (cis e trans)
50*	"	N	3-aminometil-4-fluoro-1-pirrolidinilo (cis)
51*	"	N	3-aminometil-4-fluoro-1-pirrolidinilo (trans)
52	"	N	3-amino-4-fluoro-1-pirrolidinilo (cis e trans)
53	"	N	3-amino-4-fluoro-1-pirrolidinilo (cis)
54	"	N	3-amino-4-fluoro-1-pirrolidinilo (trans)
55*	"	N	3-metilamino-1-pirrolidinilo
56*	"	N	3-etilamino-1-pirrolidinilo
57*	"	N	3-dimetilamino-1-pirrolidinilo
58*	"	N	3-(R)-(4-metilpiperazin-1-il)-1-pirrolidinilo
59*	"	N	3-(R)-N',N'-dimetilhidrazino-pirrolidin-1-il
60	"	N	3-(iminometil)-amino-1-pirrolidinilo
61*	"	N	3-imino-1-pirrolidinilo
62	"	N	3-(aminoiminometil)-amino-pirrolidinilo
63	"	N	2-metil-4-amino-1-pirrolidinilo (cis e trans)
64	"	N	2-metil-4-amino-1-pirrolidinilo (cis)
65	"	N	2-metil-4-amino-1-pirrolidinilo (trans)
66	"	N	3-hidroxiamino-1-pirrolidinilo
67	"	N	3-hidroxiimino-1-pirrolidinilo

## QUADRO 5 - LISTA DE EXEMPLOS ADICIONAIS (cont.)



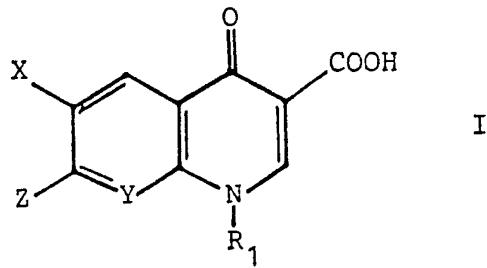
Ex.	R <sub>1</sub>	Y	Z
68	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	N	3-(N-ciano)-amino-1-pirrolidinilo
69	"	N	2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ilo
70	"	N	2-metil-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ilo
71	"	N	3-(R)-amino-4-(R)-etil-1-pirrolidinilo
72	"	N	3-(R)-amino-4-(S)-etil-1-pirrolidinilo
73	"	N	3-(S)-amino-4-(R)-etil-1-pirrolidinilo
74	"	N	3-(S)-amino-4-(S)-etil-1-pirrolidinilo
75	"	N	2-(R)-metil-3-(R)-amino-1-pirrolidinilo
76	"	N	2-(R)-metil-3-(S)-amino-1-pirrolidinilo
77	"	N	2-(S)-metil-3-(R)-amino-1-pirrolidinilo
78	"	N	2-(S)-metil-3-(S)-amino-1-pirrolidinilo
79	"	N	3-(R)-amino-4-(R)-fenil-1-pirrolidinilo
80	"	N	3-(R)-amino-4-(S)-fenil-1-pirrolidinilo
81	"	N	3-(S)-amino-4-(R)-fenil-1-pirrolidinilo
82	"	N	3-(S)-amino-4-(R)-fenil-1-pirrolidinilo
83	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	N	3-(S)-amino-1-pirrolidinilo
84	"	N	trans-3-aminometil-4-fluoro-1-pirrolidinilo
85	"	N	trans-3-amino-4-metil-1-pirrolidinilo
86	-C(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	N	1-piperazinilo
87	-C(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	N	1-piperazinilo

R e i v i n d i c a ç õ e s

---

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula

geral



na qual

$R_1$  representa um grupo alquilo terciário tendo, eventualmente, como substitutentes, 1 a 3 átomos de halogéneo, es-

colhido entre grupos  $-C(CH_3)_3$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ,

$-C(C_6H_5)(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)\overbrace{CH_2CH_2}^{CH_2}CH_2$ ,  $-C(CH_3)=CH_2$  ou

U.



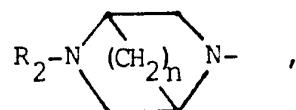
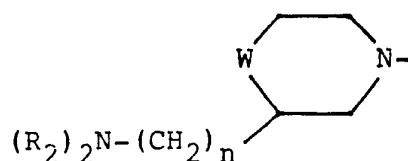
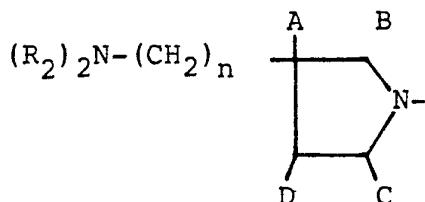
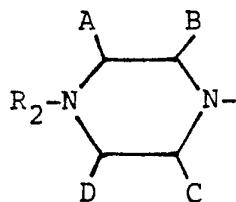
ou grupos de fórmula geral  $-\overline{C(C_6H_5)CHRCH_2}$  ou

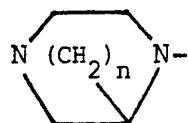
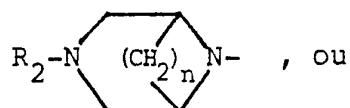
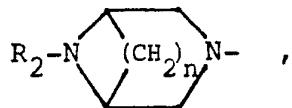
$-\overline{C(CH_3)CCHRCH_2}$  em que R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo  $CH_3$ ;

X representa um átomo de halogéneo escolhido entre flúor, cloro ou bromo ou um grupo trihalogeno-alquilo escolhido entre  $CF_3$  e  $CCl_3$ ;

Y representa um átomo de N ou um grupo  $CH$ ,  $CF$ ,  $CCl$  ou  $CBr$ ; e

Z representa um grupo de fórmula geral





em que W representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo de fórmula geral  $NR_2$ ;

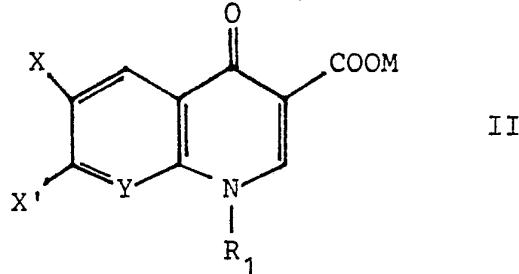
$R_2$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo comportando 1 a 6 átomos de carbono e tendo, eventualmente, 1 a 3 substituintes escolhidos entre átomos de flúor, cloro ou grupos amino, hidroxi, alquilamino, trifluoroacetilamino ou fenilo; cicloalquilo  $C_{3-6}$  e cicloalcenilo  $C_{3-6}$ ;

A, B, C e D representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, flúor ou cloro ou um grupo amino, hidroxi, fenilo ou alquilo inferior  $C_{1-4}$  tendo, eventualmente, 1 a 3 substituintes escolhidos independentemente entre átomos de flúor ou de cloro ou grupos hidroxi, amino, alquilamino, trifluoroacetilamino ou fenilo;

n representa zero ou um número inteiro 1, 2 ou 3; e quando está presente um grupo de fórmula geral  $(R_2)_2N$  e  $R_2$  não representa um átomo de hidrogénio, os símbolos  $R_2$

4.

representam independentemente um grupo  $\text{CH}_3$  ou  $\text{C}_2\text{H}_5$ ; com a condição de quando  $\text{R}_1$  representa um grupo de fórmula geral  $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHRCH}_2$ ,  $\text{Z}$  não representar um grupo de fórmula geral  $\text{R}_2\text{HN}(\text{CH}_2)_n-\text{C}_5\text{H}_9\text{N}^-$ , dos seus isómeros ópticos, das respectivas misturas racémicas e dos seus sais básicos e de adição de ácido aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

$\text{R}_1$ ,  $\text{X}$  e  $\text{Y}$  têm o significado definido antes;  
 $\text{X}'$  tem o significado definido antes para o símbolo  $\text{X}$  ou representa um grupo alquil-, aril- ou aralquilsulfonilo; e  $\text{M}$  representa um átomo de hidrogénio ou de um metal alcalino ou alcalino-terroso ou um grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

com uma amina de fórmula geral



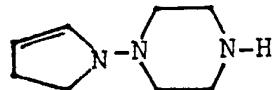
na qual

$\text{Z}$  representa um grupo  $\text{H}-\text{N}$   $\text{N}-\text{H}$  (1R,4R),

$\text{CF}_3\text{CO}-\text{N}$   $\text{N}-\text{H}$  e o seu produto

4:

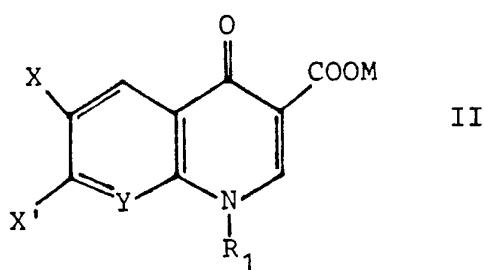
de hidrólise da função amina livre ou



para se obter um composto de fórmula geral I e de eventualmente se converter este em um seu sal básico ou de adição de ácido.

2.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de se misturar como ingrediente activo uma quantidade eficaz compreendida entre 0,5 e 90% em peso da composição, de um composto de fórmula geral I preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1 e que apresenta uma acção anti-bacteriana quando administrado em uma dose diária compreendida entre 0,1 e 15 mg/kg de peso corporal de um animal de sangue quente, com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

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



na qual

$R_1$  representa um grupo t-alquilo escolhido entre grupos  $-C(CH_3)_3$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ,  $-C(C_6H_5)(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)CH_2CH_2CH_2$ ,  $-C(CH_3)=CH_2$  ou

4.

$-\overline{C(C_6H_5)CHRCH_2}$  ou  $-\overline{C(CH_3)CHRCH_2}$  em que R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo  $CH_3$ ;

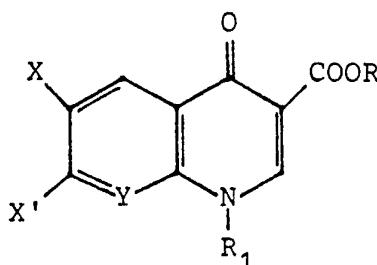
X representa um átomo de halogéneo escolhido entre flúor, cloro ou bromo ou um grupo trihalogeno-alquilo escolhido entre  $CF_3$  e  $CCl_3$ ;

X' representa um átomo de flúor, cloro ou bromo ou um grupo orgânico eliminável;

Y representa um átomo de azoto ou um grupo  $CH$ ,  $CF$ ,  $CCl$  ou  $CBr$ ; e

M representa um átomo de hidrogénio ou de um metal alcalino ou alcalino-terroso ou um grupo alquilo  $C_{1-4}$  ou de amónio;

caracterizado pelo facto de se hidrolisar um composto de fórmula geral



na qual X, X', Y e R, têm o significado definido antes e R representa um grupo esterificante,

Lisboa, 8 de Outubro de 1987  
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

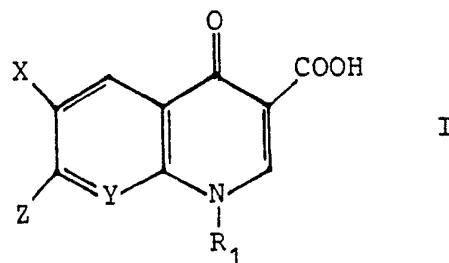
*W. G. S. M.*

U

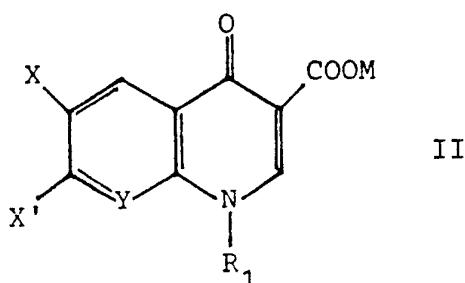
R e s u m o

"Processo para a preparação de novos ácidos naftiridino-carboxílicos e quinolino-carboxílicos 1-t-alquilo substituídos, de composições farmacêuticas que os contêm e de compostos iniciais"

Descreve-se um processo para a preparação de novos ácidos naftiridino-carboxílicos e quinolino-carboxílicos 1-t-alquilo substituídos de fórmula geral



dos seus isómeros ópticos, das respectivas misturas racémicas e dos seus sais básicos e de adição de ácidos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que consiste na reacção de um composto de fórmula geral



com uma amina de fórmula geral



Descreve-se também a preparação de composições farmacêuticas

4.

cas contendo os compostos de fórmula geral I, utilizáveis no tratamento de infecções bacterianas em animais de sangue quente. É também descrita a preparação dos compostos iniciais de fórmula geral II.

Lisboa, 8 de Outubro de 1987  
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

*Magalhães*

*[Assinatura]*