

**DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO**

N.º 95 641

REQUERENTE: KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY, sul-coreana, com sede em 100 Jang-dong, Yuseong-ku, Daejeon 305-606, República da Coreia do Sul.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE QUINOLONA E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM".

INVENTORES: Wan Joo Kim, Myung Hwan Park, Jong Hoon Oh, Myung Hee Jung e Bong Jin Kim.

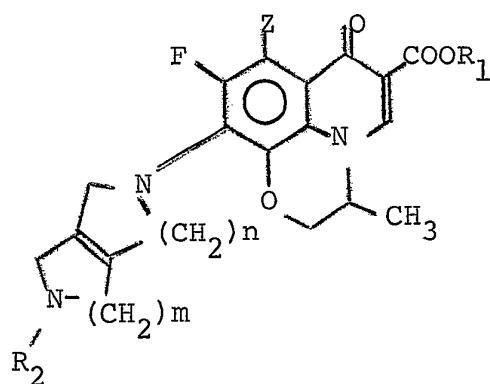
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

Coreia do Sul, - 23 de Outubro de 1989, sob o Nº 89-15203.

Descrição referente à patente de invenção de KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY, sul-coreana, industrial e comercial, com sede em 100 Jang-dong, Yuseong-ku, Daejeon 305-606, Repúbliga da Coreia do Sul, (inventores: Wan Joo Kim, Myung Hwan Park, Jong Hoon Oh, Myung Hee Jung e Bong Jin Kim, residentes na Coreia), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE QUINOLONA E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS QUE OS CONTÊM"

D E S C R I Ç Ã O

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de novos compostos de quinolona com a fórmula geral 1



na qual

Z representa hidrogénio, halogéneo ou amino,

R₁ representa hidrogénio ou um catião farmaceuticamente aceitável,

R₂ representa hidrogénio, alquilo inferior ou formilo,

m é um inteiro de 1 a 3, e

n é 1 ou 2,

e, no caso de R₁ ser hidrogénio, dos seus sais de adição de ácido e dos seus hidratos farmaceuticamente aceitáveis

Estes compostos têm uma excelente actividade antibacteriana e um espectro antibacteriano largo. A invenção refere-se a um processo para a sua preparação.

Se a fórmula I anterior

Z for halogéneo, ele pode ser por exemplo cloro ou flúor, preferivelmente flúor,

R₂ for alquilo inferior ele é de preferência um grupo alquilo contendo de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metilo,

R₁ for um catião farmaceuticamente aceitável, ele pode ser um catião de metal alcalino, preferivelmente de sódio ou de potássio, um catião de metal alcalino-terroso, preferivelmente de cálcio ou de magnésio e adicionalmente amónio ou o catião é uma base orgânica, tal como por exemplo tri- ou tetra-alquil(1-4C)-amônio,

m for um inteiro de 1 a 3, ele é preferivelmente 1 e

n for um inteiro de 1 a 2, ele é preferivelmente 1.

Os compostos com a fórmula I especialmente preferidos são aqueles em que Z é hidrogénio, R₁ é hidrogénio, R₂ é hidrogénio ou alquilo(1-4C), preferivelmente metilo, e m e n são cada um o inteiro 1.

Desde a primeira introdução do ácido nalidíxico, os agentes antibacterianos de ácido quinolonocarboxílicos têm sido eficazmente utilizados para a cura de infecções do sistema urinário devido à sua actividade antibacteriana contra muitas bactérias aeróbicas Gram negativas. Entre estes agentes anti-

bacterianos de quinolona, têm sido bastante utilizados actualmente em hospitais, especialmente a norfloxacina, ciprofloxacina, e ofloxacina em várias indicações.

Contudo, embora estes agentes antibacterianos existentes tenham uma elevada actividade antibacteriana contra bactérias Gram negativas, estes agentes têm uma desvantagem devido à sua actividade contra bactérias Gram positivas, como por exemplo *Staphylococcus* spp. ou *Streptococcus* spp.

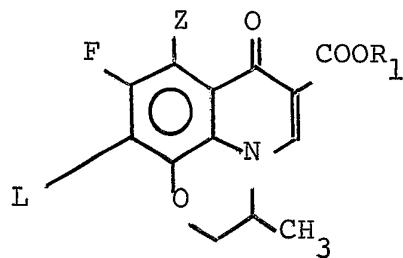
Como resultado do esforço desenvolvido para vencer as desvantagens antibacterianas dos actuais antibióticos de quinolona, como acima referido, foi desenvolvida a presente invenção.

Constitui um objecto da presente invenção proporcionar os novos compostos de quinolona com a fórmula I possuindo uma gama muito melhor e mais alargada de actividade antibiótica do que os agentes antibacterianos existentes contra bactérias Gram positivas e Gram negativas e possuindo uma actividade antibacteriana excelente contra bactérias resistentes à meticilina clinicamente importantes.

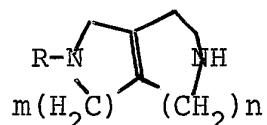
Constitui um objecto da presente invenção proporcionar um processo para a preparação de novos compostos de quinolona com a fórmula I e dos seus sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis.

O processo para a preparação dos compostos com a fórmula geral I compreende

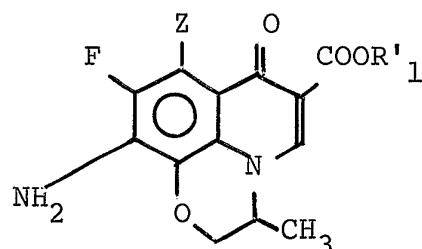
(a₁) a fase de se condensar um composto com a fórmula geral II



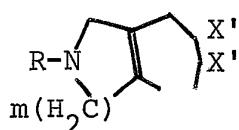
na qual Z e R₁ são como atrás definidos e L representa um grupo substituível, com uma diazabacicloamina com a fórmula geral III



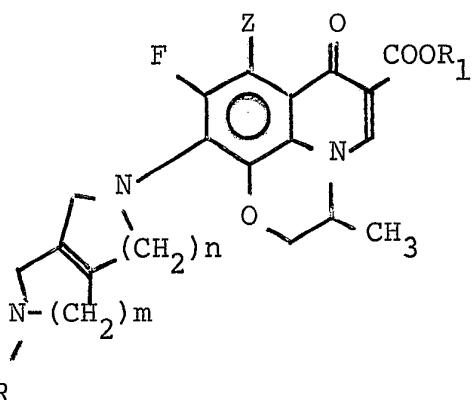
ou com o seu sal ácido,
na qual m e n são como atrás definidos e
R representa hidrogénio, alquilo inferior ou um grupo protector,
ou
(a₂) a fase de se condensar um compostos com a fórmula IIIa



na qual Z é como atrás definido e R'₁ representa um grupo protector, com um composto com a fórmula IIIa



na qual R e m são como atrás definidos e X' é um grupo substituível, obtendo-se um composto com a fórmula geral IV



na qual Z, R, R₁, m e n são como atrás definidos, mas n é 1 na fase a₂,

- (b) removeram-se os grupos protectores e
- (c) substituir-se opcionalmente R = hidrogénio por alquilo inferior ou formilo.

O grupo substituível L pode ser, por exemplo, halogénio, como por exemplo flúor, cloro ou bromo, de preferência flúor, alquil(1-4C)-sulfônico, de preferência etilsulfônico, ou alquil(1-4C)sulfoniloxi,

Como exemplos para o grupo substituível X' pode ser mencionado um halogéneo, como por exemplo cloro, bromo ou iodo, de preferência bromo.

Se R representar um grupo protector, ele pode em princípio ser qualquer grupo N-protector conhecido da literatura, por exemplo da química dos péptidos ou das β-lactamas, que pode ser facilmente removido de modo convencional, isto é, por solvólise, incluindo hidrólise, hidrogenólise ou por redução após a reacção de condensação da invenção.

- Como exemplos de grupos protectores removíveis
- por solvólise podem ser mencionados um arilsulfônico, tal como

p-toluilsulfônico ou fenilsulfônico, ou alcoxcarbonilo, tal como etoxi-, t-butoxi- ou benziloxicarbonilo.

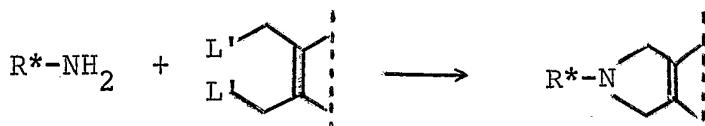
A remoção pode ser efectuada por processos bem conhecidos num solvente adequado na presença de um ácido, tal como, por exemplo, ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, acético, trifluoroacético, ou fórmico ou na presença de uma base, como por exemplo hidróxido de sódio ou de potássio, carbonato de sódio ou de potássio ou acetato de sódio. O solvente pode ser a água, ou, se necessário, um solvente orgânico, tal como, por exemplo etanol, dioxano ou ácido acético, isoladamente ou em mistura com a água.

Exemplos de grupos protectores removíveis por hidrogenólise são o benzilo ou o benzilo substituído, ou um aril sulfônico, tal como p-toluenossulfônico ou fenilsulfônico.

Estes grupos podem também ser removidos de modo habitual conhecido da literatura em condições diferentes, por exemplo numa corrente de hidrogénio num solvente inerte na presença de um catalisador, como por exemplo platina, paládio ou níquel de Raney; ou com por exemplo zinco em ácido acético ou metanol.

É também possível remover os grupos protectores como por exemplo toluenossulfônico ou fenilsulfônico por redução, como por exemplo com $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$.

Dado que os compostos com a fórmula III em que R é um grupo protector são de preferência obtidos por meio de uma reacção de ciclização que pode ser generalizada da forma seguinte:



(R* = grupo protector L' = grupo substituível)
os grupos protectores que podem ser introduzidos juntamente com o átomo de azoto são portanto os preferidos, tal como por exemplo um arilsulfônico tal como p-toluenossulfônico, ou alquilsulfônico, como metanossulfônico (ambos introduzidos como a sulfonynamida correspondente), alcoxcarbonilo (introduzido como o uretano correspondente) ou acetilo (introduzido como a acetamida correspondente), de preferência o grupo p-toluenossulfônico.

O grupo protector R' pode ser qualquer grupo protector de ácido carboxílico facilmente removível conhecido da literatura, de preferência um grupo alquilo(1-4C), especialmente etilo, que pode ser removido de modo conhecido por exemplo em condições ácidas ou básicas.

Para se obterem os sais do composto com a fórmula III podem ser utilizados ácidos inorgânicos ou orgânicos tais como, por exemplo ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fórmico ou ácido acético, de preferência ácido bromídrico.

A reacção acima mencionada de acordo com a presente invenção pode ser efectuada com vantagem em solventes inertes tais como, por exemplo acetonitrilo, tetrahidrofurano, um álcool inferior, tal como etanol, clorofórmio, sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, piridina, picolina ou água, de preferência acetonitrilo ou piridina.

Para neutralizar o ácido produzido durante a reacção, pode ser utilizada como excesso a amina livre com a fórmula geral III. Alternativamente, pode ser utilizado isoladamente ou em mistura, um carbonato ou bicarbonato de metal alcalino ou alcalino-terroso, por exemplo o carbonato ou bicarbonato de sódio ou de potássio, uma base orgânica, tal como a piridina, picolina ou especialmente o DBU (1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno).

A reacção de condensação acima mencionada é de preferência efectuada numa gama alargada de temperaturas, como por exemplo entre a temperatura ambiente e 150°C, por exemplo à temperatura de refluxo do solvente utilizado, durante cerca de 1 a 10 horas.

Se fôr utilizada a variante a_2 , a reacção é também efectuada num solvente inerte, tal como por exemplo dimetilformamida ou acetonitrilo, por exemplo à temperatura ambiente durante cerca de 1 a 24 horas na presença de uma base, por exemplo carbonato de potássio anidro.

O substituinte R_2 nos compostos com a fórmula I pode ser introduzido antes ou depois da preparação dos compostos com a fórmula IV. Por exemplo, as monoalquilaminas com a fórmula geral III podem ser introduzidas pelos processos e condições experimentais acima mencionados. Alternativamente, utilizando vários processos conhecidos, por exemplo o grupo alquilo pode ser introduzido nos compostos com a fórmula IV em que R é hidrogénio por meio da reacção com um halogeneto de alquilo, por exemplo iodeto de metilo ou de etilo, num solvente inerte, por exemplo em dimetilformamida, na presença de uma base, por exemplo, carbonato de potássio. Pode ser introduzido um grupo metilo por meio da reacção com formalina, de preferência cerca de 36 a 37% de formalina em água e ácido fórmico, por exemplo sob refluxo durante cerca de 2 a 6 horas. Pode ser introduzido um grupo formilo por reacção com ácido fórmico na presença de anidrido acético.

Quando R fôr um grupo protector tal como por exemplo benzilo ou tosilo, R_2 pode ser apenas introduzido após remoção deste grupo protector.

Como materiais de partida da presente invenção os compostos com a fórmula geral II são bem conhecidos no campo dos agentes antibacterianos de quinolona e podem ser preparados de acordo com as seguintes referências: L.A. Mitscher e col., J. Med. Chem., 30 2283 (1987).

A preparação dos materiais de partida do tipo IIIa é descrita a seguir nas Preparações.

Os compostos de diazabicicloamina com a fórmula geral III, tais como 3,7-diazabiciclo[3.3.0]oct-1(5)-eno ou 3,8-diazabiciclo[4.3.0]non-1(6)-eno ou os seus sais de ácido, que são para serem introduzidos na posição C - 10 dos compostos de quinolona com a fórmula II, são compostos novos.

Estes compostos podem ser por exemplo preparados de acordo com os seguintes processos:

Preparação de 3,7-diazabiciclo[3.3.0]oct-1(5)-eno

Processo A

Aquece-se o bem conhecido tetraquis-(bromometil)etileno [Referência: (1) A.C. Cope e col., J. Am. Chem. Soc. 80, 5499 (1958), (2) P.W. Le Quesne e col., J. Org. Chem., 40, 142 (1975)] num tubo vedado com amoníaco líquido e um solvente alcoólico. O composto acima referido é obtido como amina livre.

Processo B

Faz-se a ciclização de tetraquis-(bromometil)etileno com p-toluenossulfonamida (ou metanossulfonamida, uretano ou acetamida) na presença de uma base e de um solvente polar e em seguida quece-se na presença de um ácido forte para remover o grupo p-toluenossulfônico. É obtido o sal de ácido do composto acima referido.

Preparação de 3,8-diazabiciclo[4.3.0]non-1(6)-eno

Prepara-se a 3,4-bis-bromometil-3-pirrolina por ciclização de tetraquis-(bromometil)etileno com um equivalente de p-toluenossulfonamida. Um dos dois bromos é substituído por um grupo cianeto que é em seguida reduzido para o grupo aminometilo. Ciclizando este composto na presença de uma base, é preparado o derivado de 3,8-diazabiciclo[4.3.0]non-1(6)-eno protegido com azoto.

Em seguida, é removido o grupo protector deste composto na presença de um ácido. Alternativamente, o segundo grupo protector, por exemplo o grupo benzilo, é introduzido na amina secundária deste composto, o primeiro grupo protector é selectivamente removido na presença de um ácido e em seguida o segundo grupo protector é removido por hidrogenólise em condições ácidas. Obtém-se assim o sal ácido do composto acima referido. Quando ele é tratado com uma substância alcalina é obtida a amina livre.

No processo da presente invenção, cada grupo protector pode, tal como acima referido, ser removido por meio de processos convencionais, por exemplo utilizando um ácido, por exemplo ácido bromídrico ou uma substância alcalina como por exemplo hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, ou por hidrogenólise. Assim, os grupos N-protectores, como por exemplo toluenossulfônico podem ser de preferência removidos pelo ácido bromídrico, por exemplo ácido bromídrico a 40%, na presença de fenol em condições de refluxo durante várias horas.

A hidrogenólise para remover por exemplo um grupo benzilo pode também ser efectuada da forma habitual, por exemplo utilizando 10% de Pd em carvão/hidrogénio.

A presente invenção refere-se também aos sais de adição de ácido e sais básicos farmaceuticamente aceitáveis. Os sais básicos podem ser obtidos com um metal alcalino, por exemplo sódio ou potássio, amónio, um metal alcalino-terroso, como por exemplo cálcio ou magnésio, ou aminas orgânicas, como por exemplo tri- ou tetraalquilamónio. Estes sais podem ser obtidos por exemplo por tratamento com a base correspondente, por exemplo hidróxido de sódio ou de potássio ou com sais metálicos, por exemplo com carbonato de sódio ou de potássio.

Os sais de adição de ácido podem ser obtidos com ácidos orgânicos ou ácidos inorgânicos adequados. Os ácidos adequados para a formação de sais são, por exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido bórico, ácido malônico, ácido salicílico, ácido málico, ácido maleico, ácido glucônico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico e ácido metanossulfônico, de preferência ácido clorídrico.

Os sais acima referidos podem ser preparados de modo convencional por tratamento da forma de base livre acima referida dos compostos com a fórmula geral I com uma quantidade em excesso de ácido que possa formar mono- ou di-sais. Assim, o cloridrato pode ser, por exemplo, obtido por tratamento com ácido clorídrico a 20% em isopropanol, ou com isopropanol saturado com HCl gasoso, ou com ácido clorídrico concentrado em metanol, sendo o sal de ácido fórmico obtido por exemplo por tratamento

com ácido fórmico.

Os compostos com a fórmula I podem existir na sua forma anidra ou como hidratos. Os hidratos podem ser obtidos durante a separação por processos convencionais.

A presente invenção refere-se também a composições antibacterianas para administração oral ou parentérica a seres humanos e animais, contendo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos de quinolona representados pela fórmula geral I ou os seus sais como componente activo, juntamente com os excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis habituais.

As composições farmaceuticas que contêm um ou mais compostos com a fórmula geral I como composto activo podem ser preparados por mistura dos compostos com a fórmula geral I com um ou mais excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis, tais como, por exemplo, cargas de enchimento, emulsionantes, lubrificantes, agentes de correção do aroma, corantes ou substâncias tampão, e converter-se a mistura numa forma de formulação galénica, tal como, por exemplo, comprimidos, drageias, cápsulas, grânulos, agregados, xaropes, suspensões ou uma solução ou suspensão adequada para administração parentérica. Exemplos de excipientes ou diluentes vulgarmente utilizados que se podem mencionar são o tragacanto, lactose, talco, amido, ágar-ágar, poliglicóis, etanol e água. Podem ser utilizadas de preferência suspensões ou soluções em água para administração parentérica. É também possível administrar os compostos activos tal e qual, sem excipientes ou diluentes, numa forma adequada por exemplo em cápsulas.

As doses adequadas dos compostos com a fórmula geral I são de cerca de 0,1 a 1,5 g/dia, de preferência 0,2 a 0,8 g/dia, para um adulto possuindo um peso corpóreo de cerca de 60 kg. A dose pode variar dependendo por exemplo do peso corpóreo, idade ou sintomas do paciente. Assim, as doses individuais ou, em geral, as doses múltiplas podem ser administradas, se for possível incorporar na dose individual o composto activo numa quantidade de cerca de 100 a 750 mg.

Os produtos de acordo com a invenção podem também ser utilizados em combinação com outros compostos activos

por exemplo da série das penicilinas, aminoglicósidos, cefalosporinas ou outros compostos que influenciam as infecções bacterianas, tais como, por exemplo, agentes antipiréticos, agentes analgésicos ou agentes antiflogísticos.

Os seguintes exemplos e preparações ilustram a presente invenção sem limitarem o âmbito da invenção.

Preparações

Preparação 1: Preparação do 3,7-bis-p-toluenossulfônico-3,7-diazabiciclo $\langle\overline{3,3,0}\rangle$ -oct-1(5)-eno

Dissolveram-se 30 g de tetraquis(bromometil)etileno e 30 g de p-toluenossulfonamida em 400 ml de dimetilformamida. Adicionaram-se 150 g de carbonato de potássio (ou 17 g de hidreto de sódio a 50%) e em seguida agitou-se à temperatura ambiente durante 24 horas. Em seguida, destilou-se esta mistura reacional em vazio para se removerem os solventes. Obtiveram-se 17g do composto do título como um pó amarelo pálido (rendimento de 50%), pela adição de 30 ml de água e 100 ml de acetato de etilo.

Ponto de fusão : 250°C(dec.)

$^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$: 7.65(4H, d, $J=8.08$ Hz), 7.39(4H, d, $J=8.08$ Hz), 3.94(8H,s), 2.40(6H,s).

EIMS n: m/z 418(M^+ , 1.3%), m/z 419($M^+ + 1$, 1.2%).

Preparação 2: Preparação de dibromidrato de 3,7-diazabiciclo $\langle\overline{3,3,0}\rangle$ -oct-1(5)-eno

Adicionaram-se 60 ml de ácido bromídrico a 48% e 7 g de fenol a 10,8 g de 3,7-bis-p-toluenossulfônico-3,7-diazabiciclo $\langle\overline{3,3,0}\rangle$ -oct-1(5)-eno, preparado na Preparação 1. Refluxou-se a mistura durante 4 horas e arrefeceu-se para a temperatura ambiente. Separou-se a fase aquosa pela adição de 100 ml de clorofórmio e 50 ml de água. Lavou-se a fase aquosa com clorofórmio (100 ml x 4) e descorou-se com carvão activado. Concentrou-se a fase aquosa em vazio e lavou-se o sólido restante com solvente de 1 : 1 metanol-éter etílico. Obtiveram-se 5 g do composto do título como um sólido branco (rendimento de 71%).

Ponto de fusão : 220°C (dec.)

$^1\text{H-RMN(DMSO-D}_2\text{O, } \delta \text{ ppm)} : 4.06 (8\text{H, s})$.

EM : m/z 110 (M^+).

Preparação 3 : Preparação de 3,7-diazabiciclo[3.3.0]oct-1(5)-eno

Adicionaram-se 2,72 g de dibromidrato de 3,7-diazabiciclo[3.3.0]oct-1(5)-eno, preparado na Preparação 2, a 10 ml de solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida para se remover a água, e em seguida extraiu-se com éter etílico várias vezes e concentrou-se. Obteve-se 1 g do composto do título (rendimento de 90%).

$^1\text{H-RMN(D}_2\text{O, } \delta \text{ ppm)} : 4.02 (8\text{H, s})$.

EM : m/z 110 (M^+).

Preparação 4 : Preparação de 3,7-diazabiciclo[3.3.0]oct-1(5)-eno

Dissolveram-se 0,7 g de tetraquis(bromometil)etileno em 10 ml de metanol e 4 ml de amoniaco líquido e selou-se e aqueceu-se em banho de óleo a 180°C durante 8 horas. Após arrefecimento da mistura reaccional para a temperatura ambiente, evaporou-se o amoniaco. Concentrou-se a mistura para remover o metanol. Adicionaram-se 10 ml de etanol absoluto e separou-se por filtração o composto não dissolvido para se remover o material insolúvel. Removeu-se o etanol por destilação em vazio. Adicionaram-se 3 ml de solução a 30% de hidróxido de potássio ao óleo residual. Extraiu-se a solução com tetrahidrofurano (THF, 5 ml x 3) combinaram-se os extractos obtidos e secaram-se (Na_2SO_4), e concentraram-se para se obterem 60 mg do composto do título (rendimento de 31%).

$^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{, } \delta \text{ ppm)} : 4.04 (8\text{H, s})$.

EM : m/z 110 (M^+).

Preparação 5 : Preparação de N-(p-toluenossulfonil)-3,4-bis(bromometil)-3-pirrolina

Dissolveram-se 19 g de tetraquis(bromometil)etileno e 9 g de p-toluenossulfonamida em 220 ml de dimetilformamida. Adicionaram-se 30 g de carbonato de potássio anidro e em seguida agitou-se à temperatura ambiente durante 20 horas. Em seguida removeu-se o solvente por destilação em vazio. Adicionaram-se 50 ml de acetato de etilo ao sólido obtido, e purificou-se o produto sólido por cromatografia de coluna em gel de sílica. Obtiveram-se 12 g do composto do título (rendimento de 60%).

Ponto de fusão : 170°C

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm) : 7.69 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.00 (4H, s), 3.15 (4H, s), 2.44 (s, 3H)

Preparação 6 . Preparação de N-(p-toluenossulfonil)-3-(bromometil)-4-(cianometil)-3-pirrolina

Dissolveram-se 10 g de N-(p-toluenossulfonil)-3,4-bis(bromometil)-3-pirrolina, preparada na Preparação 5, em 10 ml de sulfóxido de dimetilo (DMSO) e em seguida aqueceu-se em banho de óleo durante 2 horas com refluxo. Adicionaram-se, durante o aquecimento e refluxo, em pequenas porções, 1,5 g de cianeto de sódio. Arrefeceu-se a mistura reaccional para a temperatura ambiente e deixou-se permanecer em água com gelo e extraiu-se com cloreto de metileno (200 ml x 3). Combinaram-se os extractos, secaram-se em Na_2SO_4 e concentraram-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia de coluna em gel de sílica. Obtiveram-se 5 g do composto do título (rendimento de 57%).

Ponto de fusão : 182°C

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm) : 7.71 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.01 (4H, s), 3.20 (2H, s), 3.06 (2H, s), 2.45 (3H, s).

Preparação 7 : Preparação de N-(p-toluenossulfonil)-3-(aminoetil)-4-(bromometil)-3-pirrolina

Dissolveram-se 4 g de N-(p-toluenossulfonil)-3-(bromometil)-4-(cianometil)-3-pirrolina, preparado na Preparação 6, em 100 ml de éter etílico. Adicionou-se lentamente a solução à suspensão de 1 g de hidreto de lítio e de alumínio (LAH) em 20 ml de éter etílico, e aqueceu-se com refluxo durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura reacional com água com gelo. Após a adição de 3 ml de água, agitou-se durante 30 minutos e separou-se por filtração. Concentrou-se o filtrado. Obtiveram-se 2 g do composto do título (rendimento de 49%).

Ponto de fusão : 185°C

^1H -RMN(CDCl₃, δ ppm) : 7.84(2H, d, J=8.2Hz), 7.46(2H, d, J=8.2Hz), 4.20(2H, g J=7Hz), 4.06(4H,s), 2.45(3H,s), 2.26(2H, t, J=7Hz).

Preparação 8 : Preparação de N⁸-(p-toluenossulfonil)-3,8-diaza-biciclo-[4.3.0]non-1(6)-eno

Dissolveram-se 3,6 g de N¹-(p-toluenossulfonil)-3-(aminoetil)-4-(bromometil-3-pirrolina), preparada na Preparação 7, em 30 ml de dimetilformamida. Adicionaram-se 5 g de carbonato de potássio anidro à solução e em seguida agitou-se à temperatura ambiente durante 18 horas. Após concentração reduziu-se a mistura reacional sob pressão para remover o solvente, extraiu-se a mistura com cloreto de metíleno (50 ml x 3). Após mistura dos extractos combinados, lavou-se com água e concentrou-se. Obtiveram-se 2,5 g do composto do título (rendimento de 88%).

Ponto de fusão : 201°C

^1H -RMN(CDCl₃, δ ppm) : 7.80(2H, d, J = 8.2Hz), 7.44(2H, d, J = 8.2Hz), 4.05(4H,s), 3.41(2H,s), 2.92(2H, t, J = 5.8Hz), 2.44(2H, t, J = 5.8Hz).

Preparação 9 : Preparação de N³-(benzil)-N⁸-(p-toluenossulfonil)-3,8-diazabiciclo[4,3,0]non-1(6)-eno

Dissolveram-se 1,8 g de N⁸-(p-toluenossulfonil)-3,8-diazabiciclo[4,3,0]non-1(6)-eno, preparado na Preparação 8, em 30 ml de metanol.

Adicionaram-se 6 ml de solução aquosa a 50% de hidróxido de sódio e 1,5 ml de brometo de benzilo à solução e agitou-se à temperatura ambiente durante 5 horas. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida para remover o metanol e em seguida extraiu-se com cloreto de metíleno (30 ml x 3). Secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se e em seguida secou-se sob pressão reduzida. Obtiveram-se 2 g do composto do título (rendimento de 85%).

Ponto de fusão : 196°C

^1H -RMN(CDCl_3 , δ ppm) : 7.80(2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.44(2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.28(5H, br.s), 4.01(4H, s), 3.56(2H, s), 3.40(2H, s), 2.90(2H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 2.22(2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$).

Preparação 10 : Preparação do bromidrato de N³-(benzil)-3,8-diazabiciclo[4,3,0]non-1(6)-eno

Suspenderam-se 2 g de N³-(benzil)-N⁸-(p-toluenossulfonil)-3,8-diazabiciclo[4,3,0]non-1(6)-eno, preparado na Preparação 9, em 15 ml de ácido bromídrico a 48% e 1,5 g de fenol, e refluxou-se a mistura reaccional durante 3 horas. Após arrefecimento da mistura reaccional, adicionaram-se 20 ml de água e lavou-se a mistura com clorofórmio (50 ml x 3). Retomou-se a fase aquosa e descorou-se com carvão activado. Concentrou-se a fase aquosa sob pressão reduzida e lavou-se o sólido resultante com solvente de 1 : 1 metanol-éter etílico. Obtiveram-se 1,5 g do composto do título (rendimento de 98%).

Ponto de fusão : 205°C (dec.)

^1H -RMN (CDCl_3 , 8 ppm) : 7.29 (5H, br. s), 4.00 (4H, s) 3.55 (2H, s), 3.38 (2H, s), 2.91 (2H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 2.24 (2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$).

Preparação 11 : Preparação de dibromidrato de 3,8-diazabiciclo-4,3,0-non-1(6)-eno

Suspenderam-se 1,5 g de N^8 -(p-toluenossulfonil)-3,8-diazabiciclo-4,3,0-non-1(6)-eno, preparado na Preparação 8, em 15 ml de ácido bromídrico a 48% e 2 g de fenol, e refluxou-se a mistura reaccional durante 4 horas. Após arrefecimento da mistura reaccional, adicionaram-se 20 ml de água. Lavou-se a mistura com clorofórmio (40 ml x 3). Retomou-se a fase aquosa e descorou-se com carvão activado. Concentrou-se a fase aquosa sob pressão reduzida e lavou-se o sólido resultante com solvente de 1 : 1 letanol-éter etílico. Obtiveram-se 0,9 g do composto do título (rendimento de 98%).

Ponto de fusão: 225-227°C (dec.).

Preparação 12 : Preparação de dibromidrato de 3,8-diazabiciclo-4,3,0-non-1(6)-eno

Dissolveram-se 0,7 g do bromidrato de N^3 -(benzil)-3,8-diazabiciclo-4,3,0-non-1(6)-eno, preparado na Preparação 10, em 20 ml de solução aquosa a 5% de ácido acético. Suspenderam-se 0,5 g de carvão em paládio a 10% nesta solução e refluxou-se a mistura reaccional sob corrente de hidrogénio durante 7 horas. Separou-se o sólido por filtração. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida e dissolveu-se em 10 ml de ácido brómico a 48%. Obtiveram-se 0,5 g do composto do título por concentração da solução de novo sob pressão reduzida (rendimento de 73%).

Ponto de fusão : 225-227°C (dec.)

Preparação 13 : Preparação de dibromidrato de 3-metil-3,7-diazabiciclo $\langle\overline{3},3,0\rangle$ oct-1(5)-eno.

Dissolveu-se o dibromidrato de 3,7-diazabiciclo $\langle\overline{3},3,0\rangle$ oct-1(5)-eno (0,81 g) preparado na Preparação 2 em água (10 ml). Adicionaram-se a esta solução formalina a 35% (0,3 ml) e ácido fórmico (10 ml) e em seguida refluxou-se durante 4 horas. Separaram-se por destilação os solventes e lavou-se o sólido resultante com álcool isopropílico (20 ml) e éter etílico (20 ml) para se obter o composto do título (0,81 g, rendimento de 94%).

Ponto de fusão : 185-187°C.

Os compostos de quinolina de fórmula geral (I) acima e os seus sais foram preparados utilizando os compostos de diazabicicloamina de fórmula geral (III) acima, preparados de acordo com as preparações anteriores.

Exemplos

Exemplo 1 : Preparação do ácido (-)-9-fluoro-3(S)-metil-10- $\langle\overline{3},7$ -diazabiciclo $\langle\overline{3},3,0\rangle$ oct-1(5)-en-3-il $\overline{\parallel}$ -7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido $\langle\overline{1},2,3-de\rangle$ -1,4-benzoxazino-6-carboxílico (KR-10759)

Dissolveram-se 0,28 g de ácido (-)-9,10-difluoro-3(S)-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido $\langle\overline{1},2,3-de\rangle$ -1,4-benzoxazino-6-carboxílico em 3 ml de piridina. Adicionaram-se a esta mistura 0,5 g de dibromidrato de 3,7-diazabiciclo $\langle\overline{3},3,0\rangle$ oct-1(5)-eno e em seguida refluxou-se a mistura reaccional durante 10 horas. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida para remover a piridina. Adicionaram-se a esta mistura 2 ml de tolueno e concentrhou-se sob pressão reduzida. Repetiu-se esta fase três vezes. Lavou-se o resíduo com solvente de 1 : 1 etanol -éter etílico para se obterem 0,32 g do composto do título (rendimento de 86%)

Ponto de fusão : 196°C (dec.)

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{COOD}, \delta \text{ ppm})$: 8.85 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J = 14.2, 1.8Hz), 4.60 (4H, s), 4.51 (1H, m), 4.31 (2H, br.s), 4.21 (4H, s), 1.65 (3H, d, J = 6.6Hz).

Exemplo 2 : Preparação do ácido (-)-8-amino-9-fluoro-3(S)-metil-10-3,7-diazabiciclo[3.3.0]oct-1(5)-en-3-il-7-oxo-2,3,-dihidro-7H-pirido1,2,3-de-1,4-benzoxazino-6-carboxílico

Dissolveram-se 0,3 g de ácido (-)-8-amino-9,10-difluoro-3(S)-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido1,2,3-de-1,4-benzoxazino-6-carboxílico em 3,5 ml de piridina, e adicionaram-se a esta mistura 0,6 g de dibromidrato de 3,7-diazabiciclo3,3,0]oct-1(5)-eno. Refluxou-se a mistura reaccional durante 5 horas e concentrou-se sob pressão reduzida para remover a piridina. Adicionaram-se a esta mistura 3 ml de tolueno e em seguida concentrou-se sob pressão reduzida. Repetiu-se esta fase por três vezes. Lavou-se o resíduo com solvente de 1 : 1 etanol-éter etílico para se obterem 0,31 g do composto do título (rendimento de 79%).

Ponto de fusão : 214°C (dec.)

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{COOD}, \delta \text{ ppm})$: 8.02 (1H, s), 4.57 (4H, s), 4.50 (1H, m), 4.20 (4H, s), 1.65 (3H, d, J=6.6Hz).

Exemplo 3 : Preparação do cloridrato do ácido (-)-9-fluoro-3(S)-metil-10-3,7-diazabiciclo[3.3.0]oct-1(5)-en-3-il-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido1,2,3-de-1,4-benzoxazino-6-carboxílico (KR-10800)

Dissolveram-se 0,1 g de ácido (-)-9-fluoro-3(S)-metil-10-3,7-diazabiciclo[3.3.0]oct-1(5)-en-3-il-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido1,2,3-de-1,4-benzoxazino-6-carboxílico na mistura de 3 ml de solução aquosa a 36% de formalina e 3 ml de ácido fórmico, e em seguida refluxou-se a mistura reaccional durante 2 horas. Após remoção do solvente sob pressão reduzida

adicionaram-se a esta mistura 10 ml de isopropanol e 3 ml de ácido clorídrico, e refluxou-se durante 1 hora. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e lavou-se o resíduo com solvente de 1 : 1 etanol-éter etílico para se obterem 60 mg do composto do título (rendimento de 58%).

Ponto de fusão : 271-275°C(dec.)

^1H -RMN(CDCl₃+CD₃COOD, δ ppm) : 8.12(1H,s), 7.80(1H,d,J = 14.1 Hz)
4.87(2H,brs), 4.72(4H,s), 4.51(1H,m), 4.40(2H,br.s), 4.33(2H,br.s),
3.22(3H,s), 1.68(3H,d,J = 6.6Hz)

Exemplo 4 : Preparação do ácido (-)-9-fluoro-3(S)-metil-10-(8-/3,8-diazabiciclo[4.3.0]non-1(6)-en-3-il)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazino-6-carboxílico

Suspenderam-se 0,3 g de ácido (-)-9,10-difluoro-3(S)-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazino-6-carboxílico, 0,5 g de bromidrato de N³-benzil-3,8-diazabiciclo[4.3.0]non-1(6)-eno e 0,6 g de 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU em 25 ml de acetonitrilo, e em seguida refluxou-se a mistura reacional durante 5 horas. Deixou-se a mistura reacional permanecer durante a noite à temperatura ambiente, e filtrou-se o precipitado produzido e lavou-se com solvente de 1:1 etanol-éter etílico para se obterem 0,35 g de produto da reacção. Dissolveu-se o produto da reacção em 30 ml de solução a 5% de ácido acético em etanol. Adicionaram-se a esta mistura 0,4 g de carvão em paládio a 10% e refluxou-se sob atmosfera de hidrogénio durante 5 horas. Separou-se o sólido por filtração concentrou-se para se obterem 0,25 g do composto do título (rendimento de 60%).

Ponto de fusão : 218-220°C(dec.)

^1H -RMN(CDCl₃+CD₃COOD, δ ppm) : 8.87(1H,s), 7.70(1H,d,J = 14.2 Hz),
4.58(4H,s), 4.50(1H,m), 4.35(2H,br.s),
3.31(2H,t,J = 5.8 Hz), 2.50(2H,t,J = 5.8Hz). 1.68(3H,d,J = 6.6Hz).

Exemplo 5 : Preparação do ácido (-)-9-fluoro-3(S)-metil-10-/-7-metil-3,7-diazabiciclo/-3,3,0-oct-1(5)-en-3-il/-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido/1,2,3-de/-1,4-benzoxazino-6-carboxílico

Dissolveram-se o ácido (-)-9,10-difluoro-3(S)-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido/1,2,3-de/-1,4-benzoxazino-6-carboxílico (0,562 g), dibromidrato de 3-metil-3,7-diazabiciclo/3,3,0-oct-1(5)-eno (0,68 g) e 1,8-diazabiciclo/5,4,0-undec-7-eno (DBU, 0,55 g) em acetonitrilo (20 ml) e refluxou-se durante 7 horas. Deixou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite. Recolheu-se por filtração o precipitado obtido, lavou-se com acetonitrilo e metanol e secou-se em vazio para se obterem 0,54 g do composto do título (rendimento de 70%).

Ponto de fusão : 264-268°C (dec.)

^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{COOD}$, δ ppm) : 8.22 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 14.1\text{Hz}$), 4.85 (2H, br.s), 4.70 (4H, s), 4.50 (1H, m), 4.40 (2H, br.s), 4.31 (2H, br.s), 3.21 (3H s), 1.65 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$).

Exemplo 6 : Preparação de cloridrato do ácido (-)-9-fluoro-3-(S)-metil-10-/-7-metil-3,7-diazabiciclo/-3,3,0-oct-1(5)-en-3-il/-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido/1,2,3-de/-1,4-benzoxazino-6-carboxílico (KR-10800)

Dissolveu-se o ácido (-)-9-fluoro-3(S)-metil-10-/-7-metil-3,7-diazabiciclo/-3,3,0-oct-1(5)-en-3-il/-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido/1,2,3-de/-1,4-benzoxazino-6-carboxílico (0,386 g) em ácido acético a 5% em água (12 ml). Adicionaram-se a esta solução ácido clorídrico a 35% (3 ml) e etanol (20 ml)-éter etílico (10 ml) e em seguida recolheu-se por filtração o precipitado obtido e secou-se em vazio para se obter o composto do título (0,338 g rendimento de 80%).

Ponto de fusão : 271-275°C (dec.).

Os compostos de quinolona preparados nos Exemplos acima descritos, foram submetidos a ensaios para determinar a sua actividade antibacteriana pelo processo de ensaio de diluição de ágar e os resultados obtidos são apresentados na Tabela I e na Tabela II.

Os compostos de quinolona tais como KR-10759 e KR-10800 têm muito melhores actividades antibacterianas contra bactérias Gram positivas tais como *Staphylococcus* e *Streptococcus* do que os compostos de quinolona existentes tais como a ofloxacina, e têm uma actividade antibacteriana semelhante ou melhor do que a ciprofloxacina.

Estes compostos têm também uma excelente actividade *Pseudomonas Sp.*. Além disso foi provado que os compostos de quinolona da presente invenção têm maior actividade antibacteriana do que os agentes antibacterianos de quinolona existentes contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

TABELA I. ACTIVIDADE ANTIBACTERIANA IN VITRO

Nº	BACTÉRIA	CONCENTRAÇÃO INIBIDORA MÍNIMA		
		KR-10759	KR-10800	CIPROFLOXACINA OFLOXACINA
1	Streptococcus pyogenes 308	0.781	0.781	3.125
2	Streptococcus pyogenes 77	0.098	0.391	0.781
3	Streptococcus faecium MD 8b	0.195	0.195	0.781
4	Staphylococcus aureus SG 511	0.049	0.049	0.195
5	Staphylococcus aureus 285	0.195	0.098	0.391
6	Staphylococcus aureus 503	0.195	0.195	0.391
7	Escherichia coli O 55	0.013	0.013	< 0.002
8	Escherichia coli DC 0	0.195	0.098	0.195
9	Escherichia coli DC 2	0.025	0.049	0.049
10	Escherichia coli TEM	0.025	0.049	< 0.002
11	Escherichia coli 1507E	0.025	0.025	< 0.002
12	Pseudomonas aeruginosa 9027	0.781	1.563	0.391
13	Pseudomonas aeruginosa 1592E	0.391	0.781	0.195
14	Pseudomonas aeruginosa 1771	0.781	0.781	0.195
15	Pseudomonas aeruginosa 1771M	0.098	0.049	0.098
16	Salmonella typhimurium	0.025	0.025	< 0.002
17	Klebsiella aerogenes 1082E	0.025	0.025	< 0.002
18	Klebsiella aerogenes 1522E	0.049	0.025	< 0.002
19	Enterobacter cloacae P 99	0.195	0.049	0.004
20	Enterobacter cloacae 1321E	0.013	0.013	< 0.002

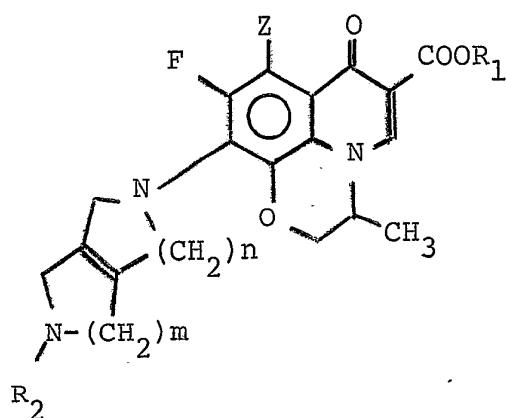
TABELA II. ACTIVIDADE IN VITRO CONTRA BACTÉRIAS RESISTENTES À METACICLINA

Nº	ESTIRPES RESISTENTES À METACICLINA	CONCENTRAÇÃO INIBIDORA MÍNIMA (/ML)		
		KR-10759	KR-10800	OFLOXACINA
1	Staphylococcus aureus 88 E	0.195	0.195	0.391
2	Staphylococcus aureus 121 E	0.098	0.098	0.195
3	Staphylococcus aureus 208 E	0.195	0.098	0.391
4	Staphylococcus aureus 256 E	0.098	0.098	0.195
5	Staphylococcus aureus 690 E	0.049	0.049	0.195
6	Staphylococcus aureus 692 E	0.098	0.098	0.098
7	Staphylococcus aureus 693 E	0.098	0.049	0.195
8	Staphylococcus aureus 694 E	0.195	0.098	0.195
9	Staphylococcus aureus 695 E	0.098	0.098	0.195
10	Staphylococcus aureus 697 E	0.025	0.049	0.098
11	Staphylococcus aureus 701 E	0.098	0.098	0.195
12	Staphylococcus aureus 703 E	0.098	0.049	0.195
13	Staphylococcus aureus 705 E	0.098	0.098	0.391
14	Staphylococcus aureus 706 E	0.098	0.049	0.391
15	Staphylococcus aureus 707 E	0.049	0.049	0.391
16	Staphylococcus aureus 708 E	0.049	0.049	0.391
17	Staphylococcus aureus 711 E	0.098	0.098	0.391
18	Staphylococcus aureus 714 E	0.098	0.049	0.391
19	Staphylococcus aureus 725 E	0.098	0.049	0.391

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

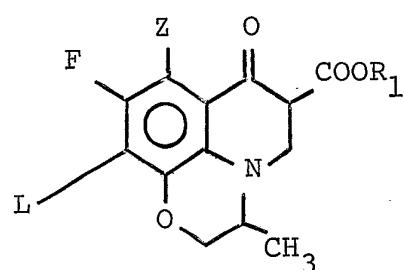
- 1^a -

Processo para a preparação de compostos de quinolona com a fórmula I e dos seus sais e hidratos farmaceuticamente aceitáveis

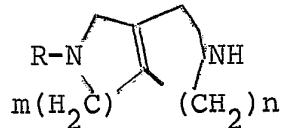


na qual Z representa halogéneo ou amino, R₁ representa hidrogénio ou um catião farmaceuticamente aceitável, R₂ representa hidrogénio, alquilo inferior ou formilo, m é um inteiro de 1 a 3, e n é 1 ou 2, caracterizado por

(a₁) condensar-se um composto com a fórmula geral II

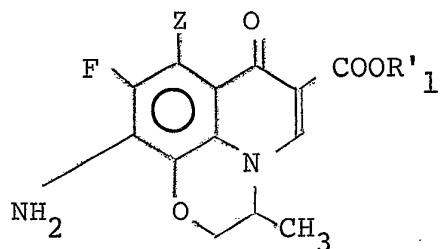


na qual Z e R₁ são como atrás definidos e L representa um grupo substituível, com uma diazabacicloamina com a fórmula geral III

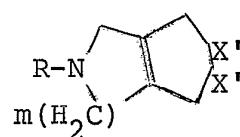


ou o seu sal ácido, na qual m e n são como atrás definidos e R representa hidrogénio, alquilo inferior ou um grupo protector, ou

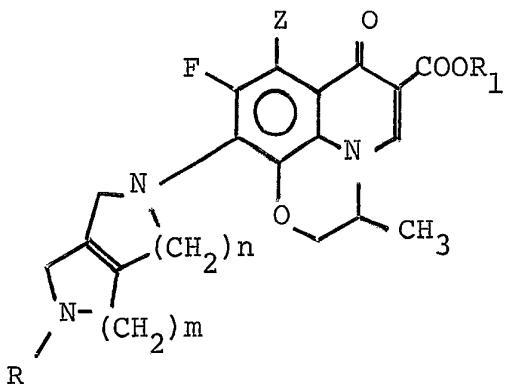
(a₂) condensar-se um composto com a fórmula IIa



na qual Z é como atrás definido e R'₁ representa um grupo protector, com um composto com a fórmula IIIa



na qual R e m são como atrás definidos e X' é um grupo substituível, obtendo-se um composto com a fórmula geral IV



na qual Z, R, R₁, m e n são como atrás definidos, mas n é 1 na fase a₂,

- (b) remover-se o grupo protector e
- (c) substituir-se opcionalmente R = hidrogénio por alquilo inferior ou formilo, e converterem-se, se desejado, os compostos nos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

- 2^a -

Processo para a preparação de uma composição farmaceutica activa contra infecções bacterianas, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quinolona com a fórmula I ou um seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável quando preparadas de acordo com a reivindicação 1 em associação com um excipiente ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

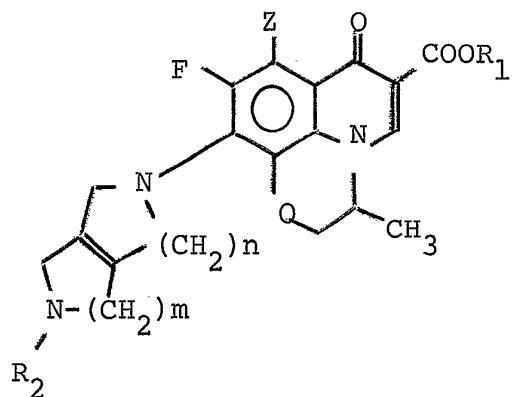
A requerente reivindica a prioridade do pedido sul-coreano apresentado em 23 de Outubro de 1989, sob o Nº 89-15203.

Lisboa, 22 de Outubro de 1990
à AGENCIA OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

R E S U M O

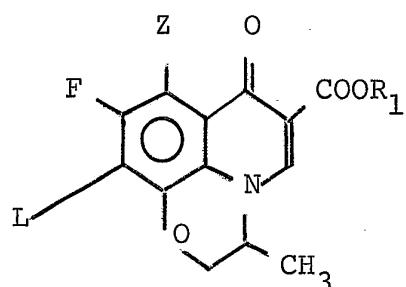
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE QUINOLONA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de quinolona com a fórmula I e dos seus sais e hidratos farmaceuticamente aceitáveis.

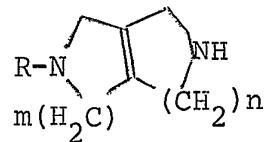
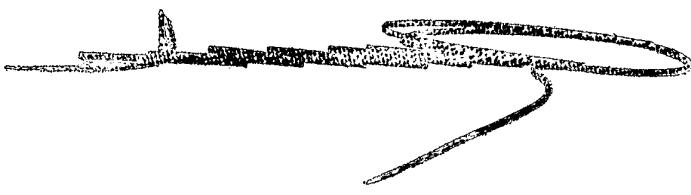


que compreende:

- (a₁) condensar-se um composto com a fórmula geral II

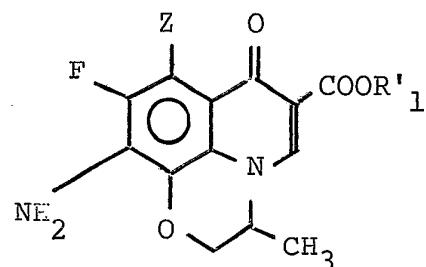


com uma diazebicicloamina com a fórmula geral III

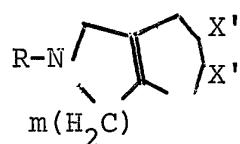


ou o seu sal ácido, ou

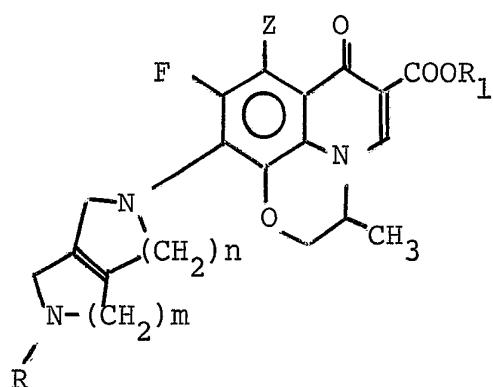
(a₂) condensar-se um composto com a fórmula IIa



com um composto com a fórmula IIIa



obtendo-se um composto com a fórmula geral IV



- (b) remover-se o grupo protector e
(c) substituir-se opcionalmente R = hidrogénio por alquilo inferior ou formilo, e converterem-se, se desejado, os compostos nos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.