

(11) *Número de Publicação:* **PT 89614 B**

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

C07D401/04 A	A61K031/47 B
C07D471/04 B	C07D491/04 B
C07D405/10 B	C07D498/10 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.02.03

(30) *Prioridade:* 1988.02.05 DE 3803478
1988.04.29 DE 3814517

(43) *Data de publicação do pedido:*
1989.10.04

(45) *Data e BPI da concessão:*
07/93 1993.07.26

(73) *Titular(es):*

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
- 5090 LEVERKUSEN, BAYERWERK DE

(72) *Inventor(es):*

THOMAS SCHENKE	DE
UWE PETERSEN	DE
MICHAEL SCHRIEWER	DE
KLAUS GROHE	DE
INGO HALLER	DE

(74) *Mandatário(s):*

AMÉRICO DA SILVA CARVALHO
RUA CASTILHO 201 3º AND. ESQ. 1070 LISBOA
PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DOS ÁCIDOS QUINOLONÓE
NAFTIRIDONO-CARBOXÍLICOS E DE COMPOSIÇÕES ANTIBACTERIANAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*

89614

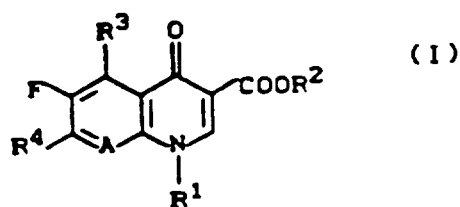


BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT
 "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DOS ÁCIDOS QUINOLONO- E
 NAFTIRIDONO-CARBOXILICOS E DE COMPOSIÇÕES ANTIBACTERIANAS QUE OS
 CONTEM

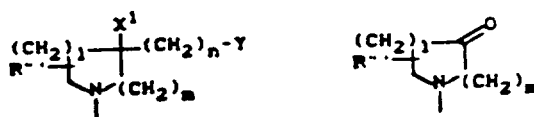
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a
 preparação de compostos de fórmula (I)

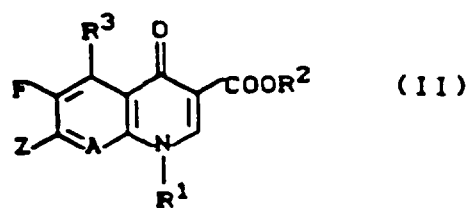


em que R^1 representa, por exemplo, metilo ou etilo; R^2 representa
 hidrogénio, C_1-C_4 -alquilo, ou (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-
 metilo; R^3 representa hidrogénio ou amino; R^4 representa, por
 exemplo, um radical da fórmula:



Estes compostos são úteis como agentes antibacterianos.

2



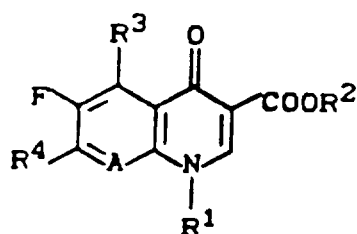
•



- 3 -

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de derivados dos ácidos quinolono- e naftiridono-carboxílicos substituídos na posição 7 com um radical amina cíclica com um átomo de carbono quaternário e de composições antibacterianas e aditivos alimentares que os contem.

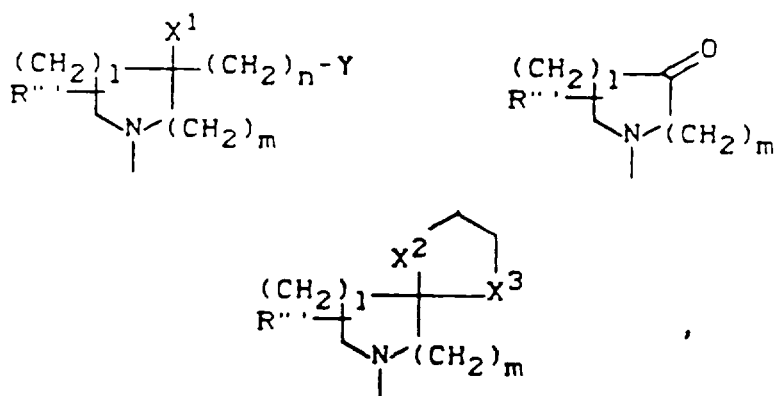
Descobriu-se que os derivados dos ácidos quinolono- e naftiridono-carboxílicos da fórmula (I),



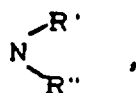
(I),

em que R^1 representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, vinilo, 2-hidroxietilo, 2-fluoroetilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, fenilo, 4-fluorofenilo ou 2,4-difluorofenilo, R^2 representa hidrogenio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, R^3 representa hidrogenio ou amino, R^4 representa um radical da fórmula,

- 4 -



em que 1 representa 0, 1 ou 2, m representa 1 ou 2 e 1 + m pode representar 1, 2 ou 3, n representa 1 ou 2, Y representa



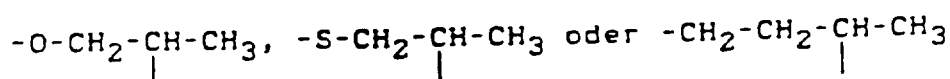
OR, SR, halogéneo ou hidrogénio, X^1 representa



OR, SR, halogéneo, CN, CONH_2 , COOH ou C_1 - C_4 -alquilo, X^2 e X^3 podem ser iguais ou diferentes e representar oxigénio, enxofre, NH ou N- CH_3 , R representa hidrogénio, C_1 - C_3 -alquilo ou C_1 - C_3 -acilo, R' representa hidrogénio, C_1 - C_3 -alquilo, alilo ou propargilo, R'' representa hidrogénio, C_1 - C_3 -alquilo ou C_3 - C_6 -cicloalquilo e R'+R'' representa também os grupos $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-(\text{CH}_2)_k-$, em que k pode representar 3, 4 ou 5, R''' representa

- 5 -

hidrogénio ou C_1-C_3 -alquilo, em que R^4 não pode representar 3-amino-3-metil-1-pirrolidinilo e A representa N ou $C-R^5$, em que R^5 representa hidrogénio, halogénio tal como flúor ou cloro, metilo, ciano ou nitro ou forma, em conjunto com R^1 uma ponte com a estrutura

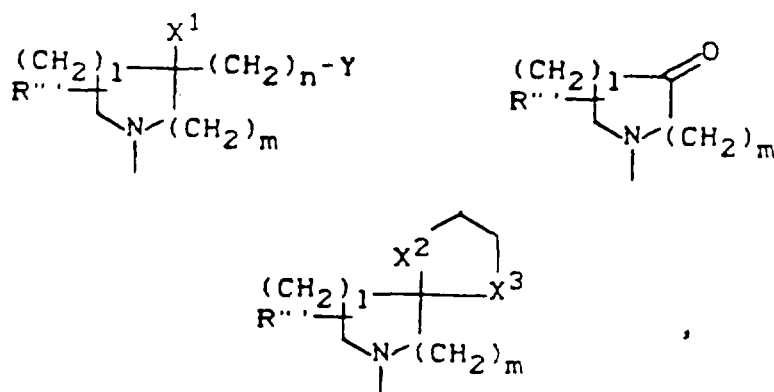


e os seus hidratos, sais de adição de ácido, sais de metal alcalino, sais de metal alcalino-terroso, sais de prata e sais de guanidino dos ácidos carboxílicos subjacentes farmacologicamente aceitáveis têm uma elevada actividade antibacteriana, em particular no domínio gram-positivo.

Estes derivados são consequentemente adequados como compostos activos na medicina humana e veterinária sendo a terapia ou profilaxia de infecções bacterianas em peixes igualmente considerada como medicina veterinária.

Preferem-se aqueles compostos da fórmula (I) em que R^1 representa etilo, isopropilo, ciclopropilo, vinilo, 2-hidroxi-etilo, 2-fluoroetilo, amino, metilamino, fenilo, 4-fluorofenilo ou 2,4-difluorofenilo, R^2 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, R^3 representa hidrogénio ou amino, R^4 representa um radical da fórmula,

- 5 -



em que l representa 0, 1 ou 2, m representa 1 ou 2 e l + m pode representar 1, 2 ou 3, n representa 1 ou 2, Y representa



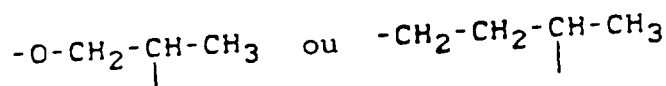
OR ou hidrogénio, X^1 representa



OR, flúor, cloro ou alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, X^2 e X^3 podem ser iguais ou diferentes e representam oxigénio, enxofre ou N-CH₃, R representa hidrogénio, alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono ou acetilo, R' representa hidrogénio ou alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, R'' representa hidrogénio ou alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono e R'+R'' representa também os grupos -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂- ou -(CH₂)_k em que k pode representar 3, 4 ou 5, R''' representa hidrogénio ou alquilo com 1 ou 2 átomos de

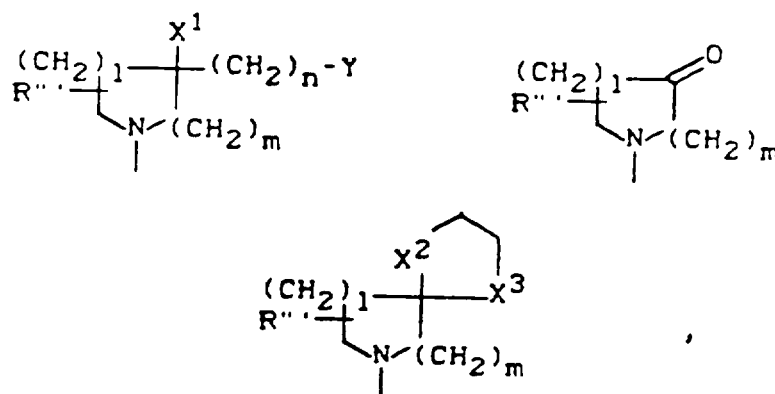
- 7 -

carbono e A representa N ou C-R⁵, em que R⁵ representa hidrogênio, halogênio tal como flúor ou cloro, ou metilo ou formil, em conjunto com R¹ uma ponte com a estrutura



e os seus hidratos, sais de adição de ácido, sais de metal alcalino e sais de metal alcalino-terroso, sais de prata e sais de guanidino farmaceuticamente aceitáveis.

São compostos particularmente preferidos os compostos da fórmula (I) em que R¹ representa etilo, isopropilo, ciclopropilo, vinilo, hidroxietilo, 2-fluoroetilo, amino, metilamino, fenilo, 4-fluorofenilo ou 2,4-difluorofenilo, R² representa hidrogênio ou alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, R³ representa hidrogênio, R⁴ representa um radical da fórmula,



em que i representa 0, 1 ou 2, m representa 1 ou 2 e i + m representa 1, 2 ou 3, n representa 1, Y representa

[Handwritten signature]

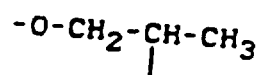
- 8 -



OR, ou hidrogénio, X^1 representa

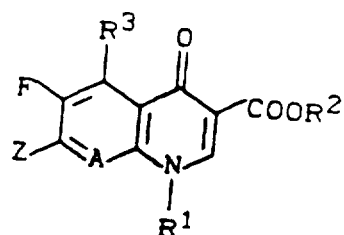


OR, cloro ou metilo, X^2 e X^3 podem ser iguais ou diferentes e representam oxigénio ou N-CH_3 , R representa hidrogénio ou metilo, R' representa hidrogénio ou metilo, R'' representa hidrogénio ou metilo, R''' representa hidrogénio ou metilo e A representa N ou C-R^5 , em que R^5 representa hidrogénio, tal como flúor ou cloro ou forma, em conjunto com R^1 uma ponte com a estrutura



e os seus hidratos, sais de adição de ácido, sais de metal alcalino, sais de metal alcalino-terroso, sais de prata e sais de guanidino.

Descobriu-se também que os compostos da fórmula (I) podem ser obtidos por reacção de compostos da fórmula (II),



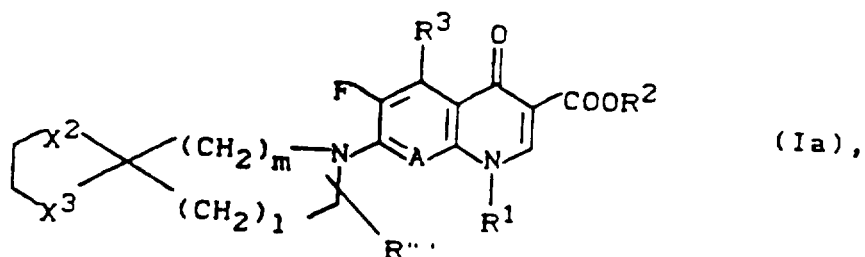
(II),

em que Z representa flúor ou cloro e R^1 , R^2 , R^3 e A têm os significados atrás mencionados com compostos da fórmula (III),



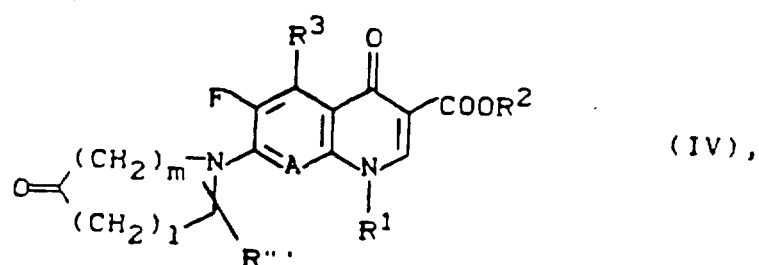
em que R^4 tem o significado atrás mencionado, se apropriado na presença de eliminadores de ácido.

Os compostos com a estrutura (Ia),

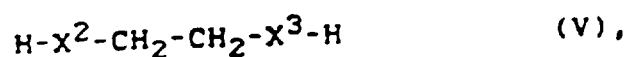


(Ia),

em que R^1 , R^2 , R^3 , R''' , A, X^2 , X^3 , m e 1 têm os significados atrás mencionados também podem ser preparados mediante a reacção de um composto da fórmula (IV),



em que R^1 , R^2 , R^3 , R''' , A, m e 1 têm os significados atrás mencionados, com um composto da fórmula (V),

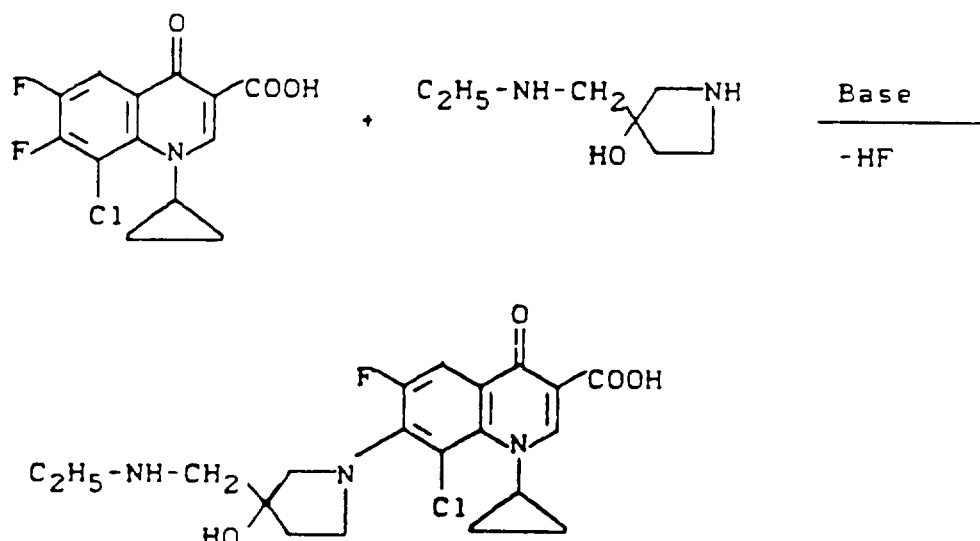


em que X^2 e X^3 têm os significados atrás mencionados.

Quando se usam, por exemplo, o ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico e 3-etilaminometil-3-hidroxi-pirrolidina como compostos de partida a reacção pode ser representada pelo seguinte esquema:

[Handwritten signature]

- 11 -



Os compostos da fórmula (II) usados como compostos de partida são conhecidos ou podem ser preparados por métodos conhecidos. Podem mencionar-se a título de exemplo: ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (Pedido de Patente alemã Nº 3 142 854), ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (Pedido de Patente europeia Nº 113 091), ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (Pedido de Patente alemã Nº 3 420 743), ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (Pedido de Patente alemã Nº 3 318 145), ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-8-metil-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ácido 6,7-difluoro-1-etil-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ácido 7-cloro-6-fluoro-1-etil-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-di-hidro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ácido 1-ciclopropil-7-cloro-6-fluoro-1,4-di-hidro-8-nitro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ácido 6,7-difluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ácido



- 12 -

6,7-difluoro-1,4-di-hidro-1-metoxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ácido 6,7-difluoro-1,4-di-hidro-1-metilamino-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ácido 6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1-fenil-3-quinolinocarboxílico, ácido 6,7-difluoro-1-(4-fluoro-fenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ácido 6,7-difluoro-1-(3,4-difluoro-fenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxilato de etilo (Pedido de Patente alemã N2 3 318 145), ácido 9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido-[1,2,3-dell[1,4]benzoxacina-6-carboxílico (Pedido de Patente europeia N2 47 005), ácido 8,9-difluoro-6,7-di-hidro-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzof[1,j]quinolino-2-carboxílico, ácido 7-cloro-6-fluoro-1-fenil-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico (Pedido de Patente europeia N2153 580), ácido 7-cloro-6-fluoro-1-(4-fluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico (Pedido de Patente europeia N2 153 580), ácido 6,7,8-trifluoro-1,4-di-hidro-1-metilamino-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (Pedido de Patente alemã N2 3 409 922), ácido 1-amino-6,7,8-trifluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (Pedido de Patente alemã N2 3 409 922), ácido 6,7,8-trifluoro-1,4-di-hidro-1-dimetilamino-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (Pedido de Patente alemã N2 3 409 922), ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-di-hidro-8-nitro-4-oxo-1-fenil-3-quinolinocarboxílico, ácido 7-cloro-6-fluoro-1-(4-fluorofenil)-1,4-di-hidro-8-nitro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ácido 6,7-difluoro-1-(4-fluorofenil)-1,4-di-hidro-8-metil-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ácido 6-cloro-7-fluoro-1-(4-fluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (Pedido de Patente europeia N2 131 839), ácido 6-cloro-7-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (Pedido de Patente europeu N2 131 839), ácido 6,7,8-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (Pedido de Patente europeu N2 154 780), ácido

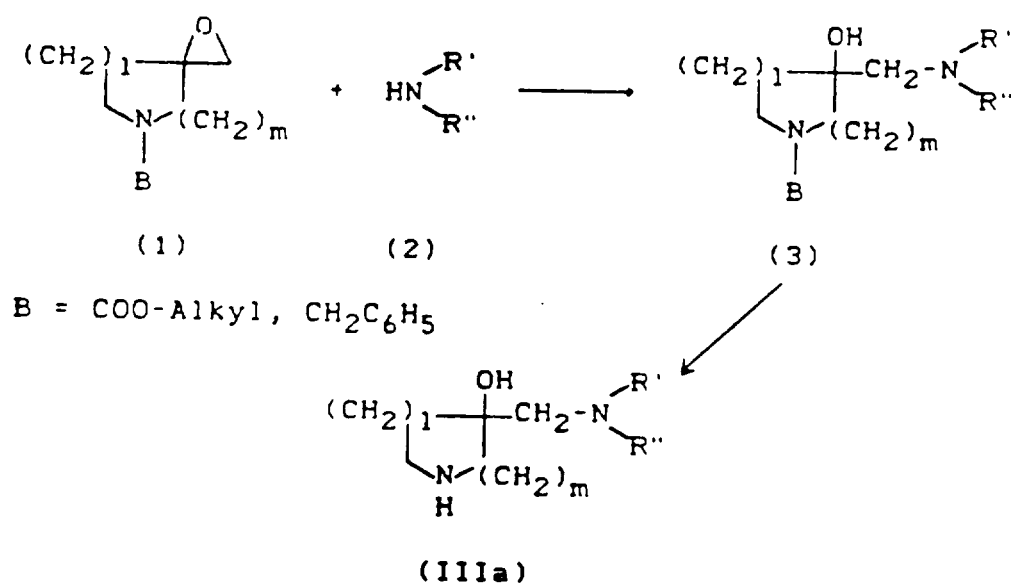
[Handwritten signature]

6,7,8-trifluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (Pedido de Patente europeu Nº 154 780), ácido 7-cloro-1-etil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico, ácido 6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-1-vinil-3-quinolincarboxílico.

Os compostos da fórmula (III) usados como compostos de partida são em alguns casos novos e, por conseguinte, objectos do presente invento.

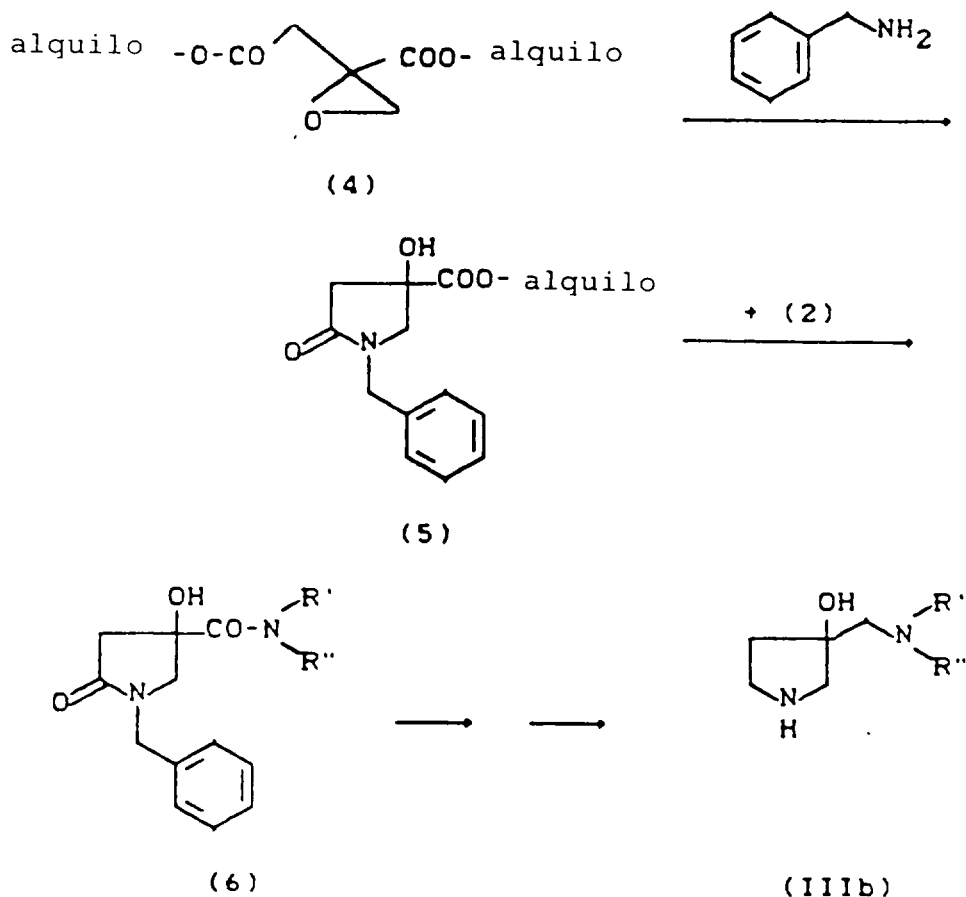
A sua preparação pode ser realizada por diversos processos:

1. A ruptura do anel para dar origem às hidroxaminas (3) é realizada mediante a reacção dos espiro-oxiranos protegidos no azoto (1) [J. Med. Chem. 30, 222 (1978); Pat. dos E.U.A. Nº 4 508 724; Pat. europeia Nº 189 370] com aminas (2). A eliminação do grupo protector origina compostos da fórmula (IIIa):

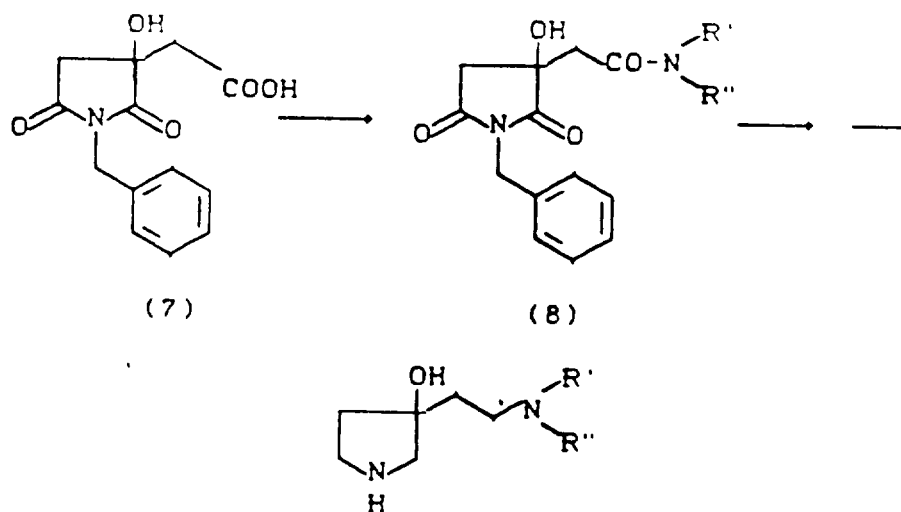


[Handwritten signature]

2. A ciclização do éster de ácido succínico (4) [Tetrahedron Letters 45, 4551 (1978)] com benzilamina origina o 1-benzil-3-hidroxi-5-oxo-pirrolidina-3-carboxilato de alquilo (5), o qual, após reacção com uma amina (2), reage dando origem à amida (6). A subsequente redução com LiAlH_4 e a eliminação hidrogenolítica do grupo benzilo origina compostos de partida da fórmula (IIIb):



3. A reacção do ácido (1-benzil-3-hidroxi-2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)acético (7) [Gazz. Chim. Ital. 24, 226 (1984)] para dar origem à amida (8) e as subsequentes redução usando LiAlH_4 e eliminação do grupo benzilo originam compostos de fórmula (IIIc):



4. A 3-hidroxi-3-metil-pirrolidina pode ser preparada mediante a redução com LiAlH_4 de 4-hidroxi-4-metil-pirrolidin-2-ona [Zh. Org. Khim. 14, 7, p. 1420 (1978)] ou mediante a desbenzilação de 1-benzil-3-hidroxi-3-metil-pirrolidina (Pat. europeia N^o 132 845).

5. Partindo das oxoaminas cíclicas (9) bloqueadas pelo grupo protector de azoto podem sintetizar-se compostos das fórmulas (IIIId), (IIIe) e (IIIIf) [Acta Chem. Scand. B 34, 319 (1980)].



7. Podem preparar-se cetais, tiocetais ou aminaais a partir das oxoaminas cíclicas (9) [Helv. Chim. Acta 50, 1289 (1967)].

$$\begin{array}{c}
 \text{(CH}_2\text{)}_1 \\
 | \\
 \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{O} \\
 | \quad | \\
 \text{N} \text{---} \text{(CH}_2\text{)}_m \\
 | \\
 \text{B}
 \end{array}
 + (\text{CH}_3)_3\text{SiCN} \longrightarrow$$

(1)



Podem mencionar-se como exemplos de compostos de partida da fórmula (III) os seguintes compostos em que compostos quirálicos podem ser usados tanto como racematos como enantiômeros puros: 3-aminometil-3-hidroxipirrolidina, 3-acetilaminometil-3-hidroxipirrolidina, 3-t-butoxicarbonilaminometil-3-hidroxipirrolidina, 3-hidroxi-3-metilaminometilpirrolidina, 3-etilaminometil-3-hidroxipirrolidina, 3-hidroxi-propilaminometilpirrolidina, 3-etilaminometil-3-metoxipirrolidina, 3-aminometil-3-fluoropirrolidina, 3-aminometil-3-cloropirrolidina, 3-fluoro-3-metilaminometilpirrolidina, 3-cloro-3-metilaminometilpirrolidina, 3-etilaminometil-3-fluoropirrolidina,



- 18 -

3-cloro-3-etilaminometilpirrolidina, 3-hidroxi-3-metilpirrolidina, 3-hidroxi-3-metoximetilpirrolidina, 3-etoxi-3-etilaminometilpirrolidina, 3-dimetilaminometil-3-fluoropirrolidina, 3-cloro-3-dimetilaminometilpirrolidina, 3-fluorometil-3-aminopirrolidina, 3-etoxi-3-etilaminometilpirrolidina, 3-cloro-3-etilaminometilpirrolidina, 3-etilaminometil-3-fluoropirrolidina, 3-etilaminometil-3-metilpirrolidina, 3-etilaminometil-3-mercaptopirrolidina, 3-etilaminometil-3-metiltiopirrolidina, 3-acetoxi-3-etilaminometilpirrolidina, 3-dimetilaminometil-3-hidroxi-3-pirrolidinometilpirrolidina, 3-hidroxi-3-morfolinometilpirrolidina, 3-amino-3-etilaminometilpirrolidina, 3-acetilamino-3-etilaminometilpirrolidina, 3-etilaminometil-3-metilaminopirrolidina, 3-dimetilamino-3-etilaminometilpirrolidina, 3-amino-3-hidroxi-3-metilpirrolidina, 3-acetilamino-3-hidroxi-3-metilpirrolidina, 3-amino-3-metoximetilpirrolidina, 3-t-butoxicarbonilamino-3-metoximetilpirrolidina, 3-amino-3-metiltiometilpirrolidina, 3-amino-3-mercaptometilpirrolidina, 3-ciclopropilaminometil-3-hidroxi-3-pirrolidina, 3-isopropilaminometil-3-hidroxi-3-pirrolidina, 1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonano, 4-metil-1-oxa-4,7-diazaspiro[4.4]nonano, 1-tia-4,7-diazaspiro[4.4]nonano, 1,4-dimetil-1,4,7-triazaspiro[4.4]nonano.

A reacção de (II) com (III) realiza-se de preferencia num diluente tal como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica, sulfolano, água, um álcool tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, éter glicolmonometílico, acetonitrilo ou piridina. Também se podem usar misturas destes diluentes.

Podem usar-se como agentes de ligação de ácido todos os agentes de ligação de ácido orgânicos ou inorgânicos usuais. Usam-se de preferência os hidróxidos de metal alcalino, os



- 19 -

carbonatos de metal alcalino, hidreto de sódio, aminas orgânicas e anidinas. Podem destacar-se como sendo particularmente adequados: trietilamina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) ou um excesso de amina (III).

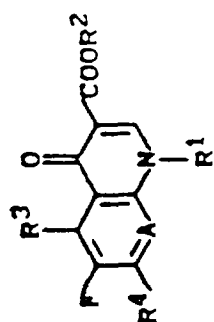
As temperaturas de reacção podem tomar valores num intervalo bastante alargado. Em geral, a reacção é realizada entre cerca de 20 e cerca de 200°C, de preferência entre 80 e 180°C.

A reacção pode ser realizada sob pressão atmosférica mas também sob uma pressão superior. Em geral, a reacção é realizada sob pressões situadas entre cerca de 1 e cerca de 100 bar, de preferência entre 1 e 10 bar.

Ao efectuar o processo de acordo com o presente invento pelo método A, usam-se 1 a 15 mol, de preferência 1 a 5 mol, de amina (III) por mole de ácido carboxílico (II).

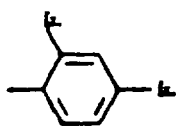
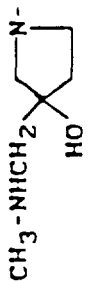
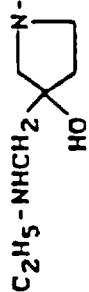
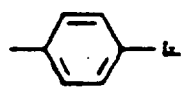
Além dos compostos indicados nos Exemplos podem mencionar-se como novos compostos activos: ácido 9-fluoro-2,3-di-hidro-10-(3-hidroxi-3-metilaminometil-1-pirrolidinil)-3-metil-7-oxo-7H-piridol[1,2,3-des][1,4]benzoxazina-6-carboxílico, ácido 8-(3-etilaminometil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)-9-fluoro-6,7-di-hidro-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzof[i,j]quinolizina-2-carboxílico e ainda os compostos indicados na seguinte tabela.

11

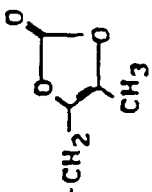
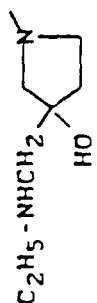
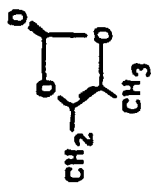
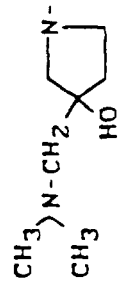
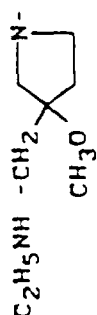


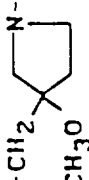
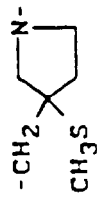
No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
1		H	H	CH ₃ -NHCH ₂ -	CH
2	-	H	H	"	N
3	-	H	H	"	C-CH ₃
4	-	C ₂ H ₅	H	"	CCl
5	-		H	"	CF
6	-	H	NH ₂	"	CF
7	C ₂ H ₅	H	H	"	CF

11

No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
8		H	H		CF
9		H	H		N
10	-	H	H	"	C-CH ₃
11	-	H	NH ₂	"	CF
12	C ₂ H ₅	H	H	"	CF
13		H	H	"	N
14		C ₂ H ₅	H	"	CF

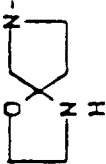
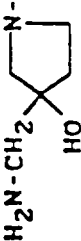
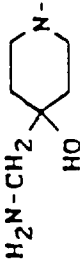
Handwritten signature or mark.

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
15			H		CF
16	"	C ₂ H ₅	H	"	CCl
17	"		H	"	CCl
18	"	H	H		CH
19	"	H	H	"	C-CH ₃
20	"	H	H	"	CCl
21	"	H	H	"	N
22	"	H	H		CH

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
23		H	H	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 	CF
24	-	H	H	..	CCl
25	-	H	H	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 	CH
26	-	H	H	..	CF
27	-	H	H	..	CCl
28	-	H	H	..	N
29	-	H	H	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-NH-CH}_2\text{-}$ 	CH
30	-	H	H	..	CF

11

Handwritten signature or mark.

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
31		H	H		CH
32	-	H	H	"	CF
33	-	H	H	"	CCl
34	-	H	H	"	N
35	-	H	H	"	C-CH ₃
36	-	H	H		CF
37	-	H	H	"	CCl
38	-	H	H	"	N
39	-	H	H		CH
40	-	H	H	"	CF
41	-	H	H	"	CCl

No	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A
42		H	H	$(\text{CH}_3)_2\text{N-CH}_2$ 	CH
43	-	H	H	"	CF

11



- 26 -

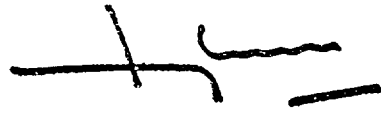
Os compostos de acordo com o invento possuem, além de uma baixa toxicidade, um largo espectro antibacteriano abrangendo bactérias gram-positivas e gram-negativas, em particular enterobacteriáceas e acima de tudo as resistentes a diversos antibióticos tais como, por exemplo, penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, sulfonamidas e tetraciclinas.

Estas propriedades úteis facilitam a sua utilização como compostos activos em medicina e também como compostos para a conservação de matéria orgânica e inorgânica, em particular matéria orgânica de todo o tipo tal como polímeros, lubrificantes, corantes, fibras, pele, papel, madeira, produtos alimentares e água.

Os compostos de acordo com o invento são activos contra um vasto espectro de microrganismos. Com o seu auxílio podem controlar-se bactérias gram-positivas e gram-negativas e microrganismos semelhantes a bactérias e podem evitar-se, atenuar-se ou curar-se as doenças provocadas por estes agentes patogénicos.

Os compostos de acordo com o invento são particularmente activos contra bactérias e microrganismos semelhantes a bactérias. São por conseguinte particularmente adequados à medicina humana e veterinária como agentes profiláticos e quimioterápicos em infecções locais e sistémicas produzidas por estes agentes patogénicos.

Podem, por exemplo tratar-se e/ou evitar-se as doenças locais e/ou sistémicas causadas pelos seguintes agentes patogénicos: cocos gram-positivos, por exemplo estafilococos (*Staph. aureus*, *Staph. epidermis*) e estreptococos (*Strept. agalactiae*, *Strept. faecalis*, *Strept. pneumoniae*, *Strept. pyogenes*); cocos gram-negativos (*Neisseria gonorrhoeae*) e também bastonetes



- 27 -

gram-negativos tais como enterobacteriáceos, por exemplo *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, citrobactérias (*Cit. freundii*, *Cit. diversus*), salmonela e *Shigella*; e ainda *Klebsiella* (*Kleb. pneumoniae*, *Kleb. oxytoca*), enterobactérias (*Ent. aerogenes*, *Ent. agglomerans*), *Hafnia*, *Serratia* (*Serr. marcescens*), *Proteus* (*Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*), *Providencia*, *Yersinia* e também a ordem das acinetobactérias. O espectro antibacteriano inclui ainda a ordem *Pseudomonas* (*Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia*) e ainda bactérias estritamente anaeróbicas tais como, por exemplo, *Bacteroides fragilis*, representantes da ordem peptococos, peptostreptococos e também da ordem *Clostridium*; também micoplasma (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum*) e ainda micobactérias, por exemplo *Mic. tuberculosis*.

A precedente enumeração de agentes patogênicos é a título meramente ilustrativo e de forma alguma restritiva. São exemplos de doenças que podem ser causadas pelos referidos agentes patogênicos ou de infecções mistas que podem ser evitadas atenuadas ou curadas através dos compostos de acordo com o invento: doenças infecciosas em seres humanos tais como, por exemplo, otite, faringite, pneumonia, peritonite, pielonefrite, cistite, endocardite, infecções sistêmicas, bronquite (aguda, crônica), infecções sépticas, doenças das vias respiratórias superiores, panbronquiolite difusa, enfisema pulmonar, disenteria, enterite, abscessos hepáticos, uretrite, prostatite, epididimite, infecções gastrointestinais, infecções ósseas e articulares, fibroses císticas, infecções cutâneas, infecções pós-operatórias de feridas, abscessos, fleimão, infecções em feridas, queimaduras infectadas, escaldões, infecções na região oral, infecções após operações dentárias, osteomielite, artrite séptica, colecistite, peritonite com apendicite, colangite, abscessos intraabdominais, pancreatite, sinusite, mastoidite, mastite, amigdalite, tifo,



- 28 -

meningite e infecções do sistema nervoso, salpingite, endometrite, infecções genitais, pelveoperitonite e infecções oculares

Também podem ser tratadas infecções bacterianas em animais de outras espécies. Podem mencionar-se como exemplos: coli-diarreia, enterotoxemia, sepsis, disenteria, salmonelose, síndrome da mastite-metrite-agalactia e mastite nos porcos; diarreia, sepsis, broncopneumonia, salmonelose, pasteurelose, micoplasmose e infecções genitais nos ruminantes (bovinos, ovinos, caprinos); broncopneumonia, doenças articulares, infecções puerperais e pós-puerperais, salmonelose nos equídeos; broncopneumonia, diarreia, dermatite, otite, infecções do tracto urinário, prostatite em cães e gatos; micoplasmose, infecções provocadas por E. coli, doenças crónicas das vias respiratórias salmonelose, pasteurelose, psitacose nos galináceos (galinha, peru, codorniz, pombo, pássaros ornamentais e outros).

Também podem ser tratadas as doenças bacterianas associadas à criação de peixes produtivos e ornamentais em que o espectro antibacteriano alargado a outros agentes patogénicos ainda não mencionados tais como, por exemplo, Pasteurella, Rucella, Campylobacter, Listeria, Erysipelothrix, Corynebacteria, Borrelia, Treponema, Nocardia, Rickettsia, Yersinia e Aeromonas, Edwardsiella e Vibria.

O presente invento inclui preparações farmacêuticas que contenham um ou mais compostos de acordo com o invento ou que consistam em um ou mais compostos activos de acordo com o invento além de excipientes não tóxicos, inertes e farmacêuticamente aceitáveis e diz também respeito a processos para a preparação destas composições.



- 29 -

O presente invento também inclui preparações farmacêuticas em unidades de dosagem. Significa isto encontrarem-se as composições sob a forma de porções individuais, por exemplo comprimidos, drageias, cápsulas, pilulas, supositórios e ampólas cujo teor de composto activo corresponde a uma fracção ou a um múltiplo de uma dose individual. As unidades de dosagem podem conter, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 doses individuais ou 1/2, 1/3 ou 1/4 de uma dose individual. Uma dose individual contém de preferência a quantidade de composto activo a ser administrada numa aplicação e que corresponde em geral à totalidade, a metade, a um terço ou a um quarto da dose diária.

Por excipientes não tóxicos, inertes, farmacêuticamente aceitáveis entende-se diluentes sólidos, semi-sólidos ou líquidos, agentes de enchimento ou auxiliares de formulação de qualquer tipo.

Como preparações farmacêuticas preferidas podem mencionar-se comprimidos, drageias, cápsulas, pilulas, grânulos, supositórios, soluções, suspensões e emulsões, pastas, unguentos, géis, cremes, loções, pós ou "sprays".

Os comprimidos, drageias, cápsulas, pilulas e grânulos podem conter o(s) composto(s) activo(s) além dos excipientes usuais tais como (a) agentes de enchimento e extensivos, por exemplo amidos, lactose, sucrose, glucose, manitol e sílica, (b) agentes de ligação, por exemplo carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) agentes de humidificação, por exemplo glicerol, (d) desintegrantes, por exemplo agar-agar, carbonato de cálcio e carbonato de sódio, (e) retardadores da dissolução, por exemplo parafina, (f) aceleradores da absorção, por exemplo compostos de amónio quaternário, (g) agentes molhantes, por exemplo álcool cetílico, monoestearato de glicerol,



- 30 -

(h) agentes de adsorção, por exemplo caulino e bentonite e
(i) lubrificantes, por exemplo talco, estearato de cálcio e
estearato de magnésio e polietilenoglicóis sólidos ou misturas de
substâncias mencionadas nas alíneas (a) a (i).

Os comprimidos, drageias, cápsulas, pilulas e grânulos
podem ser munidos de revestimentos ou capas como usualmente,
contendo, se apropriado, agentes opacificantes e podem ter uma
composição tal que libertem o(s) composto(s) activo(s), se
apropriado retardadamente ou apenas ou preferentemente numa
determinada parte do tracto intestinal, caso em que podem ser
usadas substâncias poliméricas e cêras como material de embabi-
mento.

Se apropriado, o(s) composto(s) activo(s) também se
podem encontrar sob a forma microencapsulada com um ou mais dos
excipientes atrás mencionados.

Além do(s) composto(s) activo(s), os supositórios podem
conter os excipientes solúveis ou insolúveis em água usuais, por
exemplo polietilenoglicóis, gorduras, nomeadamente manteiga de
cacau, e ésteres superiores (tais como um álcool com 14 átomos de
C e um ácido gordo com 16 átomos de C) ou misturas destas subs-
tâncias.

Os unguentos, pastas, cremes e geles podem conter os
excipientes usuais além do(s) composto(s) activo(s), por exemplo
gorduras animais e vegetais, cêras, parafinas, amido, tragacanto,
derivados de celulose, polietilenoglicóis, silicones, bentonites,
sílica talco e óxido de zinco e misturas destas substâncias.

Os pós e "sprays" podem conter os excipientes usuais
além do(s) composto(s) activo(s), por exemplo lactose, talco,



- 31 -

silica, hidróxido de alumínio, silicato de cálcio e pó de poli-amida ou misturas destas substâncias. Os "sprays" podem conter adicionalmente os agentes propulsores usuais, por exemplo cloro-fluorohidrocarbonetos.

As soluções e emulsões podem conter os excipientes usuais, tais como solventes, dissolventes e emulsionantes, por exemplo água, álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, álcool benzílico, benzoato de benzilo, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos, em particular óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de germe de milho, azeite, óleo de ricino e óleo de sésamo, glicerol, glicerolformal, álcool tetrahidrofurfurílico, polietilenoglicóis e ésteres de ácido gordo de sorbitano ou misturas destas substâncias além do(s) composto(s) activo(s).

Quando se destinam à administração por via parentérica, as soluções e emulsões também se podem encontrar sob a forma estéril e isotónica em relação ao sangue.

As suspensões podem conter os excipientes usuais tais como diluentes líquidos, por exemplo água, álcool etílico, propilenoglicol, agentes de suspensão, por exemplo alcoóis isoestearílicos etoxilados, polioxietilenosorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, metahidróxido de alumínio, bentonite, agar-agar e tragacanto ou misturas destas substâncias além do(s) composto(s) activo(s).

As referidas formulações podem conter ainda corantes, conservantes e aditivos melhorantes do aroma e sabor, por exemplo óleo de hortelã-pimenta e óleo de eucalipto, e edulcorantes, por exemplo sacarina.



- 32 -

Os compostos terapeuticamente activos deverão estar presentes nas preparações farmacêuticas atrás mencionadas em concentrações situadas entre cerca de 0,1 e 99,5, de preferência entre 0,5 e 95%, em peso, da totalidade da mistura.

As preparações farmacêuticas atrás mencionadas também podem conter outros compostos farmacêuticamente activos além dos compostos de acordo com o invento.

A preparação das composições farmacêuticas atrás mencionadas é realizada da forma usual por métodos conhecidos, por exemplo misturando o(s) composto(s) activo(s) com o(s) excipiente(s).

As preparações mencionadas podem ser administradas a seres humanos e a animais por via oral, rectal, parentérica (intravenosa, intramuscular, subcutânea), intracisterna, intravaginal, intraperitoneal, local (pós, unguentos, gotas) e usadas na terapia de infecções em cavidades corporais. São preparações adequadas as soluções para injeção, as soluções e suspensões para a terapia oral, os geles, as formulações para venter, as emulsões, os unguentos ou as gotas. Na terapia local podem usar-se formulações oftalmológicas e dermatológicas, sais de prata e outros sais, gotas auriculares, unguentos oculares pós ou soluções. Nos animais a administração também se pode realizar por via das rações ou água, em formulações adequadas. Podem ainda administrar-se a seres humanos e a animais geles, pós, comprimidos, comprimidos de acção retardada, pré-misturas, concentrados, granulados, particulados, bolos, cápsulas, aerossóis, "sprays" e inaladores. Além disso, os compostos de acordo com o invento podem ser incorporados noutros excipientes tais como, por exemplo, plásticos (cadeias plásticas para terapia local), colagénio ou cimento dos ossos.



- 33 -

Revelou-se em geral vantajoso, tanto na medicina humana como veterinária, administrar o(s) composto(s) activo(s) de acordo com o invento em quantidades totais situadas entre cerca de 0,5 e cerca de 500, de preferência entre 5 e 100 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, se apropriado sob a forma de várias doses, para se alcançarem os resultados desejados. Uma dose contém de preferência o(s) composto(s) activo(s) de acordo com o invento em quantidades situadas entre cerca de 1 e cerca de 80, em particular entre cerca de 3 e cerca de 30 mg/kg de peso corporal. Pode, contudo, revelar-se necessário um desvio em relação às dosagens mencionadas em função do tipo e do peso corporal do paciente a ser tratado, do tipo de preparação e da via de administração do medicamento e ainda do período de tempo durante o qual ou intervalo de tempo no qual decorre a administração.

Assim, pode em alguns casos ser suficiente a administração de quantidades de composto activo inferiores à mencionada enquanto que noutros casos esta quantidade terá de ser excedida. A dosagem óptima requerida em cada caso e o tipo de administração do composto activo podem ser facilmente estabelecidos por qualquer especialista da técnica.

Os novos compostos de acordo com o invento podem ser administrados nas concentrações e preparações usuais em conjunto com a comida ou água. Pode deste modo evitar-se, atenuar-se e/ou curar-se a infecção por bactérias gram-positivas e gram-negativas e melhorar a utilização da comida.

As concentrações inibitórias mínimas (CIM) foram determinadas pelo método da diluição em série em agar isosensiteste (Oxoid). Preparou-se uma série de placas de agar contendo o composto activo em concentrações decrescentes, sendo cada uma



- 34 -

duas vezes menor que a precedente, para cada placa a testar. As placas de agar foram inoculadas com um inoculador de multipontos (Denley). Usaram-se culturas de agente patogênico realizadas de véspera, previamente diluídas de modo a que cada ponto de inoculação contivesse cerca de 10^4 partículas formadoras de colônias. As placas de agar inoculadas foram incubadas a 37°C e a proliferação bacteriana foi determinada passadas cerca de 20 horas. O valor da CIM ($\mu\text{g/ml}$) indica a mais baixa concentração de composto activo para a qual não é detectada proliferação bacteriana à vista desarmada.

Na Tabela abaixo indicada indicam-se os valores da CIM de alguns compostos de acordo com o invento em comparação com ciprofloxacina e norfloxacina.

Exemplo	1	2	3	4	5	11	14	15	Ciprofloxacina	Norfloxacina
Staphylococcus FK 422	0,5	0,125	0,5	0,062	0,25	0,062	0,125	0,031	0,25	0,5
1756	0,5	0,125	0,5	0,062	0,125	0,062	0,125	0,031	0,25	0,5
133	0,5	0,125	0,5	0,031	0,125	0,062	0,125	0,031	0,25	0,5
Streptococcus faecalis (Enterococcus)	1	0,25	0,5	0,125	0,25	0,25	0,125	0,062	0,25	0,5
9790	1	0,25	0,5	0,125	0,25	0,25	0,125	0,062	0,25	0,5

11

- 36 -

Exemplos de Preparação de compostos intermediários da fórmula (III):

Exemplo A

3-Etilaminometil-3-hidroxipirrolidina

a) 5-Aza-1-oxaspiro[2,4]heptano-5-carboxilato

Adicionam-se gota a gota, a 10°C, 80 ml de dimetilsulfóxido absoluto a 23,5 g (107 mmol) de iodeto de trimetilsulfônio e 3,3 g de hidreto de sódio (a 80% em óleo de parafina). A mistura é agitada durante uma hora à temperatura ambiente e em seguida adicionam-se gota a gota, no decurso de 15 minutos, 15,7 g (100 mmol) de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de etilo [J. Med. Pharm. Chem. 5, 752 (1962)] em 20 ml de dimetilsulfóxido absoluto. A mistura é agitada durante uma hora à temperatura ambiente, vertida sobre uma mistura de gelo e solução saturada de cloreto de sódio e extraída com éter dietílico. As soluções em éter são lavadas com solução de cloreto de sódio, secadas sobre Na_2SO_4 , concentradas e destiladas. Rendimento: 6 g. Ponto de ebulição: 80°C/0,15 mbar.

b) 3-Etilaminometil-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de etilo

Aqueceram-se até à temperatura de refluxo e assim se mantiveram até ao dia seguinte 7,7 g (35,6 mmol) de 3-etilaminometil-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de etilo e 22 g de $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ em 220 ml de água. A mistura é filtrada com sucção a partir de BaCO_3 e concentrada. O residuo é fervido 3 vezes em 100 ml de dioxano de cada vez e a solução em dioxano é concentrada e destilada. Rendimento: 4,2 g. Ponto de ebulição: 70-75°C/0,1 mbar.



- 37 -

Exemplo 8

3-Aminometil-3-hidroxi-pirrolidina

a) 3-Aminometil-1-benzil-3-hidroxi-pirrolidina

Adicionam-se gota a gota 9,7 g (51,3mmol) de 5-benzil-5-aza-1-oxaspiro[2,4]heptano (Patente dos E.U.A. Nº 4 508 724) a 50 ml de uma solução de amônia a 25% e a mistura é agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. A mistura é em seguida concentrada e o resíduo é destilado. Rendimento: 4,4 g. Ponto de ebulição: 134°C/0,4 mbar.

b) 3-Aminometil-3-hidroxi-pirrolidina

Hidrogenam-se 3,9 g (18,9 mmol) de 3-aminometil-1-benzil-3-hidroxi-pirrolidina em 25 ml de metanol usando 1 g de paládio sobre carbono activo (10%) a 90°C e 95 bar. O catalisador é retirado por filtração com sucção, o filtrado é concentrado e o resíduo é destilado. Rendimento: 1,2 g. Ponto de ebulição: 80°C/0,14 mbar.

Exemplo 9

3-Etilaminometil-3-hidroxi-pirrolidina

a) 1-Benzil-3-etilaminometil-3-hidroxi-pirrolidina

Adicionam-se gota a gota 10,2 g (53,9 mmol) de 5-benzil-5-aza-1-oxaspiro[2,4]heptano a 50 ml de solução aquosa a 50% de etilamina e a mistura é agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. A mistura é depois concentrada e o resíduo é

- 38 -

destilado. Rendimento: 10,7 g. Ponto de ebulição: 120°C/0,18 mbar.

b) 3-Etilaminometil-3-hidroxi-pirrolidina

Hidrogenam-se 10 g (42,7 mmol) de 1-benzil-3-etilaminometil-3-hidroxi-pirrolidina em 60 ml de metanol usando 2 g de paládio sobre carbono activo (10%) a 92°C e 107 bar. O catalisador é retirado por filtração com sucção, o filtrado é concentrado e o resíduo é destilado. Rendimento: 4,8 g. Ponto de ebulição: 74°C/0,08 mbar.

Exemplo D

Di-hidrocloreto de 3-hidroxi-3-metilaminometil-pirrolidina

a) Di-hidrocloreto de 1-benzil-3-hidroxi-3-metilaminometil-pirrolidina

Adicionam-se gota a gota 10,2 g (58,3 mmol) de 5-benzil-5-aza-1-oxaspiro[2,4]heptano a 70 ml de uma solução aquosa a 30% de metilamina e a mistura é agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. Rendimento: 8,8 g. Ponto de ebulição: 145°C/0,35 mbar.

O produto destilado é dissolvido em ácido clorídrico diluído e a solução é concentrada. O resíduo cristalino é triturado com isopropanol, retirado por filtração com sucção e secado. Rendimento: 7,3 g. Ponto de fusão: 202°C.

- 39 -

b) Di-hidrocloreto de 3-hidroxi-3-metilaminometilpirrolidina

Hidrogenam-se 6,9 g (23,5 mmol) de di-hidrocloreto de 1-benzil-3-hidroxi-3-metilaminometilpirrolidina em 100 ml de metanol sobre 2 g de paládio sobre carbono activo a 10% a 80°C e 100 bar. O catalisador é retirado por filtração com sucção; a solução é concentrada e o resíduo é triturado com butanol. O sal cristalino é retirado por filtração com sucção, lavado com acetona e secado. Rendimento: 4 g. Ponto de fusão: 231-232°C.

Exemplo E

Di-hidrocloreto de 3-ciclopropilaminometil-3-hidroxipirrolidina

a) Di-hidrocloreto de 1-benzil-3-ciclopropilaminometil-3-hidroxi-pirrolidina

Adicionam-se gota a gota 9,7 g (51,3 mmol) de 5-benzil-5-aza-1-oxaspiro[2,4]heptano a 9,7 g (0,17 mol) de ciclopropilamina em 40 ml de água e a mistura é agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. A mistura é então concentrada e o resíduo é destilado. Rendimento: 8 g. Ponto de ebulição: 130°C/0,08 mbar.

O produto destilado é dissolvido em ácido clorídrico diluído e a solução é concentrada. O resíduo, que cristaliza, é triturado com acetona, retirado por filtração com sucção e secado. Rendimento: 8,3 g. Ponto de ebulição: 182-184°C.

- 40 -

b) Di-hidrocloreto de 3-ciclopropilaminometil-3-hidroxi-pirrolidina

Hidrogenam-se 7,9 g (24,7 mmol) de di-hidrocloreto de 1-benzil-3-ciclopropilaminometil-3-hidroxi-pirrolidina em 100 ml de metanol sobre 2 g de paládio sobre carbono activo (10%) a 50°C e 100 bar. O produto é retirado por filtração com sucção e concentrado e o residuo é triturado com butanol. O sal cristalino é retirado por filtração com sucção, lavado com acetona e secado. Rendimento: 3,4 g.

Exemplo F

3-Aminometil-3-hidroxi-piperidina

a) 5-Aza-1-oxaspiro[2,5]octano-5 carboxilato

Adicionam-se gota a gota, a 10°C, 80 ml de sulfoxido de dimetilo absoluto a 23,5 g (107 mmol) de iodeto de trimetilsulfoxénio e 3,4 g (100 ml) de NaH (a 80% em óleo de parafina). A mistura é agitada durante 1 hora à temperatura ambiente e adicionam-se em seguida, gota a gota, no decurso de 15 minutos, 15,8 g (100 mmol) de 3-piperidona-1-carboxilato de metilo [Acta Chem. Scand. B 30, (1976), p. 884]. A mistura é agitada durante uma hora à temperatura ambiente, vertida sobre uma mistura de gelo e solução saturada de cloreto de sódio e extraída com éter dietílico. A solução em éter é lavada com solução de cloreto de sódio, secada sobre Na_2SO_4 , concentrada e destilada. Rendimento: 8 g. Ponto de ebulição: 68°C/0,15 mbar.

b) 3-Aminometil-3-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de metilo

Adicionam-se gota a gota 9,1 g (53,2 mmol) de

- 41 -

5-aza-1-oxaspiro[2,5]octano-5-carboxilato de metilo a 50 ml de solução de amônia a 25% e a mistura é agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. Em seguida é concentrada e o resíduo é destilado. Rendimento: 5,6 g. Ponto de ebulição: 103°C/0,1 mbar.

c) 3-Aminometil-3-hidroxipiperidina

Aquecem-se até à temperatura de refluxo e mantêm-se assim até ao dia seguinte 5,1 g (27,1 mmol) de 3-aminometil-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de metilo com 15,8 g de $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ em 150 ml de água. O produto é retirado de BaCO_3 por filtração com sucção e concentrado. O resíduo é fervido 3 vezes com 70 ml de dioxano de cada vez e as soluções em dioxano são concentradas e destiladas. Rendimento: 1,8 g. Ponto de ebulição: 63°C/0,05 mbar.

Exemplo 6

3-Hidroxi-3-metilaminometilpiperidina

a) 3-Hidroxi-3-metilaminometilpiperidina-1-carboxilato de metilo

Adicionam-se gota a gota 9,3 g (54,3 mmol) de 5-aza-1-oxaspiro[2,5]octano-5-carboxilato de metilo a 50 ml de solução de metilamina (a 25% em água) e a mistura é agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. Em seguida é concentrada e o resíduo é destilado. Rendimento: 9,2 g. Ponto de ebulição: 83-95°C/0,1 mbar.

b) 3-Hidroxi-3-metilaminometilpiperidina

Aquecem-se até à temperatura de refluxo e assim se mantém até ao dia seguinte 8,7 g (48 mmol) de 3-hidroxi-3-metilaminometilpiperidina-1-carboxilato de metilo com 24 g de $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ em 240 ml de água. O produto é retirado de BaCO_3 mediante filtração com sucção e concentrado. O resíduo é fervido 5 vezes com 100 ml de dioxano de cada vez e a solução em dioxano é concentrada e destilada. Rendimento: 4,2 g. Ponto de ebulição: $56^\circ\text{C}/0,05$ mbar.

Exemplo H

3-Etilaminometil-3-hidroxipiperidina

a) 3-Etilaminometil-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de metilo

Adicionam-se gota a gota 9,3 g (54,3 mmol) de 5-aza-1-oxaspiro[2,5]octano-5-carboxilato de metilo a 50 ml de solução de etilamina (a 50% em água) e agita-se a mistura de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura é em seguida concentrada e o resíduo é destilado. Rendimento: 11,2 g. Ponto de ebulição: $104-108^\circ\text{C}/0,2$ mbar.

b) 3-Etilaminometil-3-hidroxipiperidina

Aquecem-se até à temperatura de refluxo e mantém-se assim até ao dia seguinte 10 g (46,2 mmol) de 3-etilaminometil-3-hidroxipiperidina-1 carboxilato de metilo com 28,5 g de $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ em 280 ml de água. O produto é retirado por filtração com sucção de BaCO_3 e concentrado. O resíduo é fervido 5 vezes com 120 ml de dioxano de cada vez e a solução em dioxano é



- 43 -

concentrada e destilada. Rendimento: 4,5 g. Ponto de ebulição: 70°C/0,09 mbar.

Exemplo I

Di-hidrocloreto de 4-aminometil-4-hidroxipiperidina

a) 4-Aminometil-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de etilo

Adicionam-se gota a gota 13,4 g (72,3 mmol) de 6-aza-1-oxaspiro[2,5]octano-6-carboxilato de etilo (Patente europeia Nº 189 370) a 60 ml de solução de amônia a 25 % e a mistura é agitada à temperatura ambiente de uma dia para o outro. Em seguida é concentrada e destilada. Rendimento: 8,1 g. Ponto de ebulição: 110-130°C/0,04 mbar.

b) Di-hidrocloreto de 4-aminometil-4-hidroxipiperidina

Aquece-se até à temperatura de refluxo e mantém-se assim até ao dia seguinte 1 g (4,9 mmol) de 4-aminometil-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de etilo com 10 ml de ácido clorídrico concentrado. O produto é concentrado e os cristais são triturados com acetona, retirados por filtração com sucção e secados num exsiccador de vácuo sobre P_{40} . Rendimento: 1 g. Ponto de fusão: 230-233°C.

Exemplo J

Di-hidrocloreto de 4-hidroxi-4-metilaminometilpiperidina

a) 4-Hidroxi-4-metilaminometilpiperidina-1-carboxilato de etilo

Adicionam-se gota a gota 5,2 g (28 mmol) de

6-aza-1-oxaspiro[2,5]octano-8-carboxilato de etilo a 30 ml de solução de metilamina (a 25% em água) e a mistura é agitada até ao dia seguinte à temperatura ambiente. Em seguida é concentrada e recristalizada a partir de éter de petróleo (cristais higroscópicos). Rendimento: 3,3 g.

b) Di-hidrocloreto de 4-hidroxi-4-metilaminometilpiperidina

Aquecem-se até à temperatura de refluxo e mantêm-se assim de um dia para o outro 3 g (13,9 mmol) de 4-hidroxi-4-metilaminometilpiperidina-1-carboxilato de etilo com 30 ml de ácido clorídrico concentrado. O produto é concentrado e os cristais são agitados com acetona, retirados por filtração com sucção e secados num exsiccador de vácuo sobre P_2O_5 . Rendimento: 2,7 g. Ponto de fusão: 236-238°C.

Exemplo K

Di-hidrocloreto de 4-dimetilaminometil-4-hidroxipiperidina

a) 4-Dimetilaminometil-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de etilo

Adicionam-se gota a gota 5,2 g (28 mmol) de 6-aza-1-oxaspiro[2,5]octano-6-carboxilato de etilo a 30 ml de solução de dimetilamina (a 40% em água) e a mistura é agitada à temperatura ambiente até ao dia seguinte. Em seguida é concentrada e destilada. Rendimento: 5,2 g. Ponto de ebulição: 150-155°C/3 mbar.

b) Di-hidrocloreto de 4-dimetilaminometil-4-hidroxipiperidina

Aquecem-se até à temperatura de refluxo e mantêm-se assim até ao dia seguinte 4,5 g (19,4 mmol) de



- 45 -

4-dimetilaminometil-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de etilo com 35 ml de ácido clorídrico. O produto é concentrado, os cristais são triturados com acetona, retirados por filtração com sucção e secados num exsiccador de vácuo sobre P_4O_{10} . Rendimento: 4,1 g. Ponto de fusão: 224-227°C.

Exemplo L

Di-hidrocloreto de 4-etilaminometil-4-hidroxipiperidina

a) 4-Etilaminometil-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de etilo

Adicionam-se gota a gota 5,7 g (30,8 mmol) de 6-aza-1-oxaspiro[2,5]octano-6-carboxilato de etilo a 30 ml de solução de etilamina (a 50% em água) e a mistura é agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Em seguida é concentrada e destilada. Rendimento: 5,5 g. Ponto de ebulição: 100-104°C/0,01-mmbar.

b) Di-hidrocloreto de 4-etilaminometil-4-hidroxipiperidina

Aquecem-se até à temperatura de refluxo e mantêm-se assim até ao dia seguinte 4,6 g (20 mmol) de 4-etilaminometil-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de etilo com 35 ml de ácido clorídrico concentrado. O produto é concentrado, os cristais são triturados com acetona, retirados por filtração com sucção e secados num exsiccador de vácuo sobre P_4O_{10} . Rendimento: 4,2 g. Ponto de fusão: 225-229°C



- 45 -

Exemplo M

3-Hidroxi-3-metilpirrolidina

Dissolvem-se 15 g (78,4 mmol) de 1-benzil-3-hidroxi-3-metilpirrolidina (Pedido de Patente europeia Nº 132 845) em 150 ml de etanol e hidrogenam-se sobre 2 g de paládio/carbão activo (10% Pd) a 90°C e 100 bar. O catalisador é subsequentemente retirado por filtração com sucção, o filtrado é concentrado e o resíduo é destilado. Rendimento: 4,5 g. Ponto de ebulição: 60-64°C/0,08 mbar.

Exemplo N

3-Dimetilaminometil-3-hidroxipirrolidina

a) 1-Benzil-3-dimetilaminometil-3-hidroxipirrolidina

Adicionam-se gota a gota 9,6 g (50 mmol) de 5-benzil-5-aza-1-oxaspiro[2,4]heptano a 50 ml de uma solução de dimetilamina (50%) e a mistura é agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Em seguida é concentrada e o resíduo é destilado. Rendimento: 10,3 g. Ponto de ebulição: 94°C/0,05-mbar.

b) 3-Dimetilaminometil-3-hidroxipirrolidina

Hidrogenam-se 9,4 g (39 mmol) de 1-benzil-3-dimetilaminometil-3-hidroxipirrolidina em 60 ml de metanol usando 2 g de paládio/carbão activo (5%) a 100°C e 90 bar. O catalisador é retirado por filtração, o filtrado é concentrado e o resíduo é destilado. Rendimento: 4,3 g. Ponto de ebulição: 51°C/0,06-mbar.

- 47 -

Exemplo D

3-Hidroxi-3-metoximetilpirrolidina

a) 1-Benzil-3-hidroxi-3-metoximetilpirrolidina

Aquecem-se até à temperatura de refluxo e mantêm-se assim até ao dia seguinte 26,8 g (0,14 mol) de 5-benzil-1-oxa-5-oxaspiro[2,4]heptano com 2,6 ml (14 mmol) de solução de metóxido de sódio a 30% em 200 ml de metanol absoluto. O produto é concentrado e destilado. Rendimento: 25,6 g (83% do valor teórico). Ponto de ebulição: 107-112°C/0,15 mbar.

b) 3-Hidroxi-3-metoximetilpirrolidina

Hidrogenam-se 10 g (45 mmol) de 1-benzil-3-metoximetilpirrolidina usando 3 g de Pd/carbono activo (10% Pd) em 200 ml de metanol a 100°C e 100 bar. O catalisador é retirado por filtração com sucção, o filtrado é concentrado e o resíduo é destilado. Rendimento: 4,7 g (80% do valor teórico). Ponto de ebulição: 65°C/0,4 mbar.

Exemplo E

3-t-Butoxicarbonilaminometil-3-hidroxipirrolidina

a) 1-Benzil-3-t-butoxicarbonilaminometil-3-hidroxipirrolidina

Dissolvem-se 3,2 g (80 mmol) de NaOH em 40 ml de água de água, adicionam-se 15,6 g (75 mmol) de 3-aminometil-1-benzil-3-hidroxipirrolidina e 50 ml de t-butanol e adicionam-se gota a gota 17,7 g (79 mmol) de dicarbonato de di-t-butilo à temperatura ambiente. Agita-se de um dia para o outro à temperatura



- 48 -

ambiente, retira-se o produto por filtração com sucção, lavam-se os cristais com CH_2Cl_2 e o filtrado é extraído com CH_2Cl_2 . Os extractos são secados sobre K_2CO_3 e concentrados e o resíduo é recristalizado a partir de éter diisopropílico. Rendimento: 19,1 g. Ponto de fusão: 117-119°C.

b) 3-t-Butoxicarbonilaminometil-3-hidroxipirrolidina

Dissolvem-se 18,7 g (61 mmol) de 1-benzil-3-butoxicarbonilaminometil-3-hidroxipirrolidina em 120 ml de metanol e hidrogenam-se sobre 3 g de Pd/carbono activo a 5% a 90°C e 100 bar. O catalisador é retirado por filtração com sucção, o filtrado é concentrado e o resíduo é recristalizado a partir de acetato de etilo. Rendimento: 9,2 g (70% do valor teórico). Ponto de fusão: 124-127°C.



Exemplo Q

3-Metoxi-3-metilaminometilpirrolidina

a) 1-Benzil-3-benzilmetilaminometil-3-hidroxipirrolidina

Adicionam-se gota a gota 18,2 g (95 mmol) de 5-benzil-1-oxa-5-azaspiro[2,4]heptano a 15,6 ml (0,115 mol) de benzilmetilamina em 300 ml de água e a mistura é agitada durante 15 horas à temperatura ambiente. O produto é extraído com CH_2Cl_2 , os extractos são secados sobre K_2CO_3 e concentrados e realiza-se uma destilação incipiente a uma temperatura não superior a 150°C (temperatura do banho de óleo). Rendimento bruto: 27,1 g. Pureza segundo CG: 100%.

b) 1-Benzil-3-benzilmetilaminometil-3-metoxipirrolidina

Adicionam-se gota a gota 26 g (83 mmol) de 1-benzil-3-benzilmetilaminometil-3-hidroxipirrolidina em 50 ml de tetra-hidrofurano absoluto a 4 g de hidreto de sódio a 80% em 100 ml de tetrahidrofurano absoluto e mantém-se a mistura à temperatura de refluxo durante este processo. Uma vez completada a libertação de hidrogénio adicionam-se gota a gota e lentamente 12,4 g (87 mmol) de iodeto de metilo e aquece-se a mistura até à temperatura de refluxo mantendo-se a essa temperatura até ao dia seguinte. O produto é vertido para dentro de gelo/água e extraído com tolueno, o extracto é secado sobre K_2CO_3 e concentrado e o residuo é destilado. Rendimento: 16,5 g. Domínio de temperaturas de ebulição: 140-173°C/0,1-0,23 mbar. Após destilação repetida: Rendimento: 9,1 g (26% do valor teórico). Pureza segundo CG: 80%. Ponto de ebulição: 141°C/0,07 mbar.



- 50 -

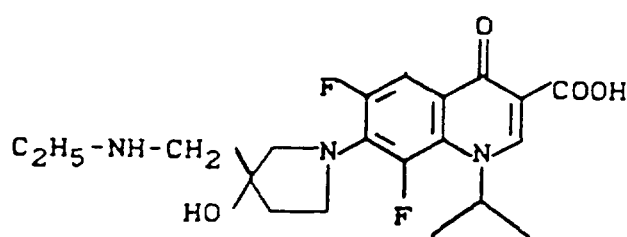
c) 3-Metoxi-3-metilaminometilpirrolidina

Dissolvem-se 8,4 g (20 mmol) de 1-benzil-3-benzilmetilaminometil-3-metoxipirrolidina a 80% em 100 ml de metanol, adicionam-se 4,4 ml de ácido clorídrico concentrado e hidrogenam-se a mistura sobre 4 g de Pd/carbono activo a 10% a 80°C e 120 bar. O catalisador é retirado por filtração, a solução é concentrada, adiciona-se uma solução de 3 g de KOH em 50 ml de metanol, retira-se o KCl por filtração e a solução é concentrada. O resíduo é de novo recolhido em CHCl_3 , a mistura é filtrada, a solução é concentrada e o resíduo é destilado. Rendimento: 1,7 g (59% do valor teórico). Ponto de ebulição: 33°C/0,08 mbar.

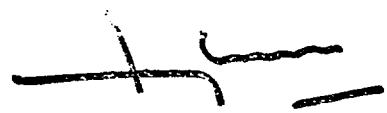


- 51 -

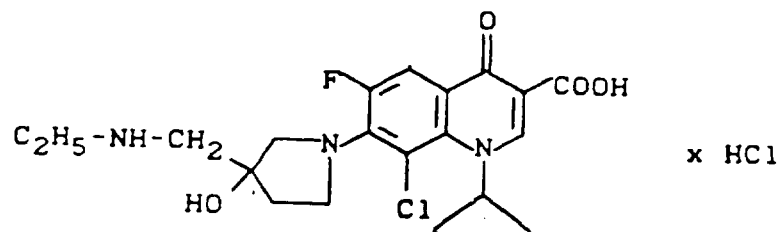
Exemplo 1



Aquece-se até à temperatura de refluxo e mantém-se assim durante 1 hora uma mistura de 1,4 g (5 mmol) de ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, 1,1 g (10 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano e 0,8 g (5,5 mmol) de 3-etilaminometil-3-hidroxipirrolidina em 10 ml de acetonitrilo e 5 ml de dimetilformamida. A suspensão é concentrada sob vácuo, o residuo é bem agitado com água e o precipitado remanescente é retirado com sucção, lavado com água, secado e recristalizado a partir de éter glicolmonometílico. Rendimento: 1,2 g (59% do valor teórico) de ácido 1-ciclopropil-7-(3-etilaminometil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)-6,8-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 230-232°C (com decomposição).



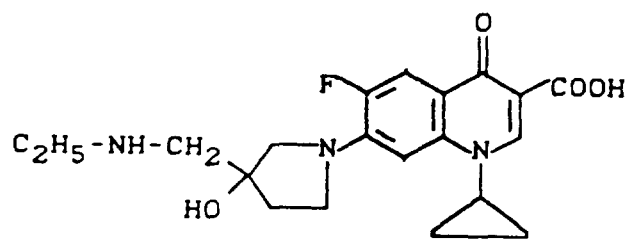
Exemplo 2



Adicionam-se 1,1 g (10 mmol) de 1,4-diazaociclico-[2.2.2]octano e 0,8 g 5,5 mmol de 3-etilaminometil-3-hidroxipirrolidina a 1,5 g (5 mmol) de ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico em 10 ml de acetonitrilo e 5 ml de dimetilformamida, aquece-se a mistura até à temperatura de refluxo e mantém-se assim durante 1 hora. A suspensão é concentrada, o resíduo é retirado por filtração com sucção, lavado com água e dissolvido com uma pequena quantidade de ácido clorídrico 1:1. O hidrocloreto é precipitado pela adição de etanol. É retirado por filtração com sucção, lavado com etanol e secado a 100°C sob vácuo. Rendimento: 1,3 g (55,5% do valor teórico) de hidrocloreto do ácido 8-cloro-1-ciclopropil-7-(3-etilaminometil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 222-223°C (com decomposição).

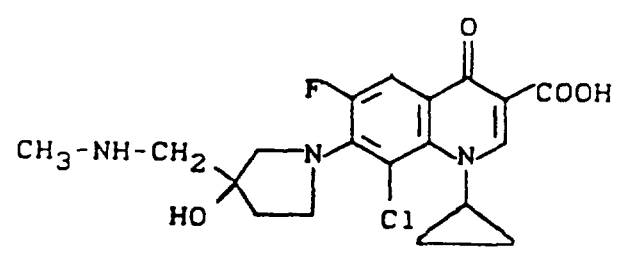
[Handwritten signature]

Exemplo 3



Faz-se reagir ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico de forma análoga do Exemplo 1 para dar origem ao ácido 1-ciclopropil-7-(3-etilaminometil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolino-carboxílico, ponto de fusão 202-207°C.

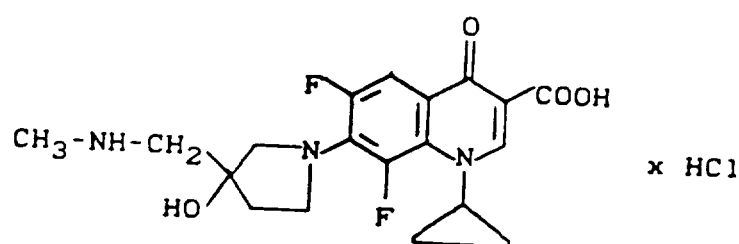
Exemplo 4



Aquecem-se até à temperatura de refluxo e mantêm-se assim durante 1 hora 1,5 g (5 mmol) de ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico com 2,2 g (20 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano e 1,12 g (5,5 mmol) de di-hidrocloreto de 3-hidroxi-3-metilaminometilpirrolidina em 10 ml de acetonitrilo e 5 ml de dimetilformamida. A suspensão é concentrada, o resíduo é agitado com água e o produto não dissolvido é retirado por filtração com sucção, lavado com água e secado. O produto bruto obtido (1,97 g) é recristalizado

a partir de dimetilformamida. Rendimento: 1,55 g (75,7% do valor teórico) de ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-7-(3-hidroxi-3-metilaminometil-1-pirrolidinil)-4-oxo-3-quinolino-carboxílico, ponto de fusão 266-268°C (com decomposição)

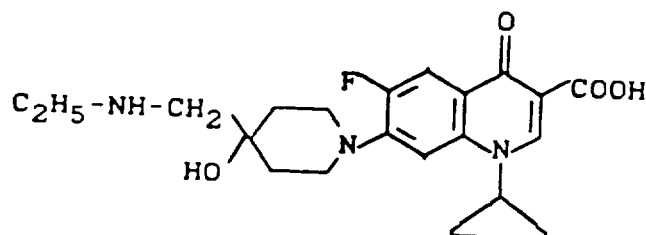
Exemplo 5



Faz-se reagir ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico de forma análoga à do Exemplo 4, dissolve-se o produto bruto obtido (1,75 g) em 10 ml de ácido clorídrico 1:1 e precipita-se o hidrocloreto por adição de etanol, retira-se por filtração com sucção, lava-se com etanol e seca-se a 100°C sob vácuo. Rendimento: 1,2 g (56% do valor teórico) de hidrocloreto do ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-di-hidro-7-(3-hidroxi-3-metilaminometil-1-pirrolidinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 274-276°C (com decomposição).

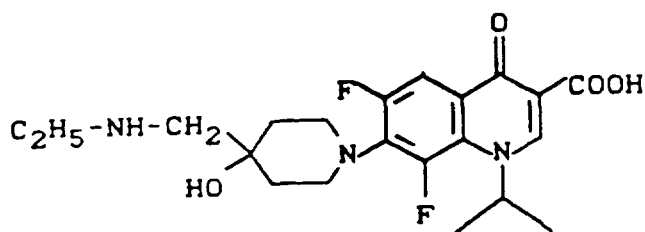
[Handwritten signature]

Exemplo 6



Adicionam-se 3,3 g (30 mmol) de 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octano e 2,5 g (11 mmol) de di-hidrocloreto de 4-etilaminometil-4-hidroxipiperidina a 2,65 g (10 mmol) de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico numa mistura de 20 ml de acetonitrilo e 10 ml de dimetilformamida e a mistura é aquecida até à temperatura de refluxo e mantida assim durante 1 hora. A suspensão é concentrada, o resíduo é agitado com água (pH 7), o precipitado é retirado por filtração com sucção, lavado com água, secado e recristalizado a partir de dimetilformamida. Rendimento: 3,03 g (75,2% do valor teórico) de ácido 1-ciclopropil-7-(4-etilaminometil-4-hidroxi-1-piperidinil)-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 258-259°C (com decomposição).

Exemplo 7

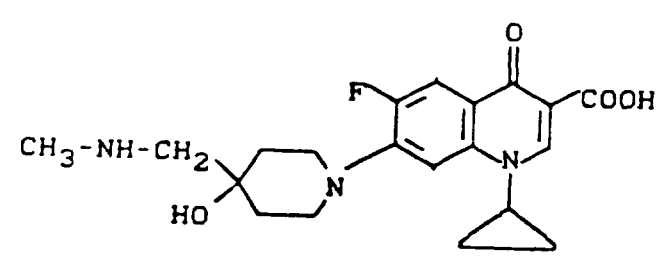


Utiliza-se ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico de forma análoga à do Exemplo

[Handwritten signature]

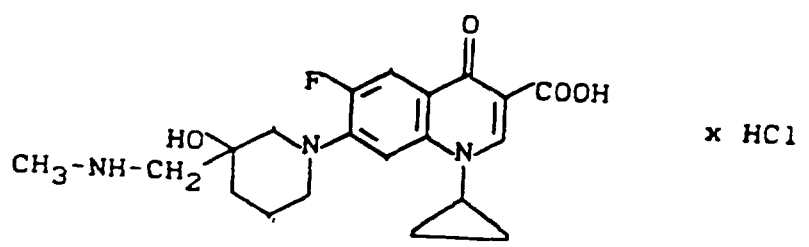
6 e obtém-se ácido 1-ciclopropil-7-(4-etilaminometil-4-hidroxi-1-piperidinil)-6,8-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 270-280°C (com decomposição).

Exemplo 8



Faz-se reagir ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico com di-hidrocloreto de 4-hidroxi-4-metilaminometilpiperidina de forma análoga à do Exemplo 6 obtendo-se ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-7-(4-hidroxi-4-metilaminometil-1-piperidinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 162°C (com decomposição).

Exemplo 9

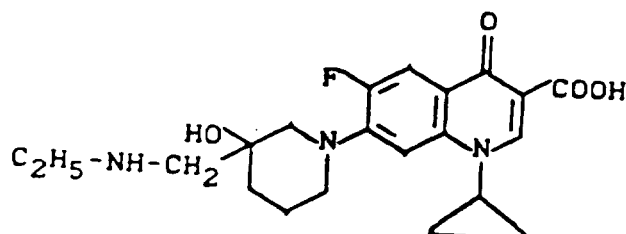


Faz-se reagir ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico de forma análoga à do Exemplo 2 com 3-hidroxi-3-metilaminometilpiperidina obtendo-se o hidrocloreto do ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-7-(3-hidroxi-3-metilaminometil-1-piperidinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 293-296°C (com decomposição).

[Handwritten signature]

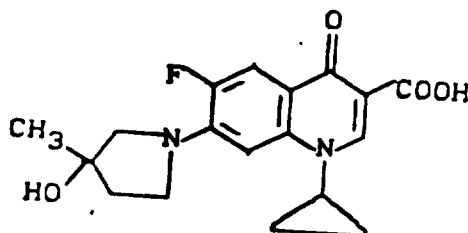
- 57 -

Exemplo 10



Faz-se reagir ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico de forma análoga à do Exemplo 1 com 3-etilaminometil-3-hidroxipiperidina obtendo-se o ácido 1-ciclopropil-7-(3-etilaminometil-3-hidroxi-1-piperidinil)-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 199-203°C (com decomposição).

Exemplo 11



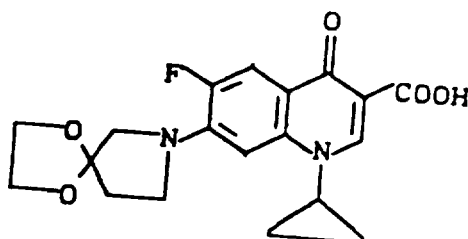
Aquecem-se até à temperatura de refluxo e mantêm-se assim durante 1 hora 1,3 g (5 mmol) de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico com 1,1 g (10 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano e 540 mg (5,4 mmol) de 3-hidroxi-3-metilpirrolidina em 10 ml de acetonitrilo e 5 ml de dimetilformamida. A suspensão é concentrada, o resíduo é agitado com água e o precipitado é retirado por filtração com sucção, lavado com água, recristalizado a partir de dimetilformamida e secado a 100°C sob vácuo. Rendimento: 1,4 g (81% do valor

[Handwritten signature]

- 58 -

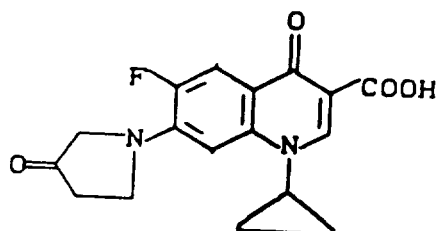
teórico) de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-7-(3-hidroxi-3-metil-1-pirrolidinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 315-320°C (com decomposição).

Exemplo 12



Faz-se reagir de forma análoga ao Exemplo 11 1-ciclopropil-6,7--difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico com 1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]nonano obtendo-se o ácido 1-ciclopropil-7-(1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]non-7-il)-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 229-230°C.

Exemplo 13



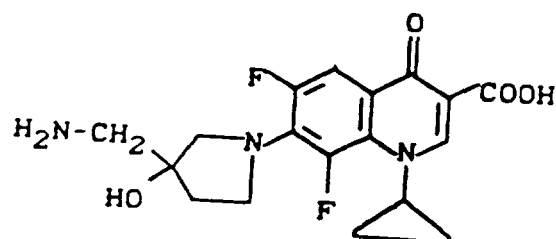
Suspendem-se em 100 ml de metanol e agitam-se durante 2 horas à temperatura ambiente 2 g de ácido 1-ciclopropil-7-(1,4-dioxo-7-azaspiro[4.4]non-7-il)-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico em 100 ml de metanol com 100 ml de ácido clorídrico 1:1. A suspensão é concentrada e o resíduo é recristalizado a partir de dimetilformamida. Rendimento: 1 g (52% do valor teórico) de ácido

[Handwritten signature]

- 59 -

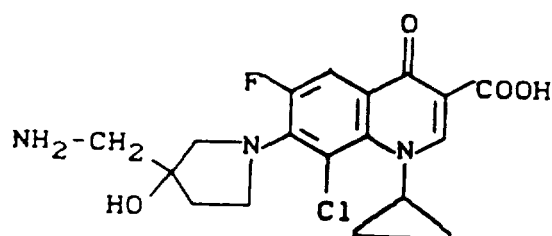
1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-7-(3-oxo-1-pirrolidinil)-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 286-288°C (com decomposição).

Exemplo 14



Faz-se reagir 3-aminometil-3-hidroxi-1-pirrolidina de acordo com o Exemplo 1 obtendo-se 7-(3-aminometil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 248°C (com decomposição). Espectro de massa: m/e 379 (M^+), 361 (361-F), 44 (CO_2), 41 (C_3H_5), 18 (H_2O).

Exemplo 15



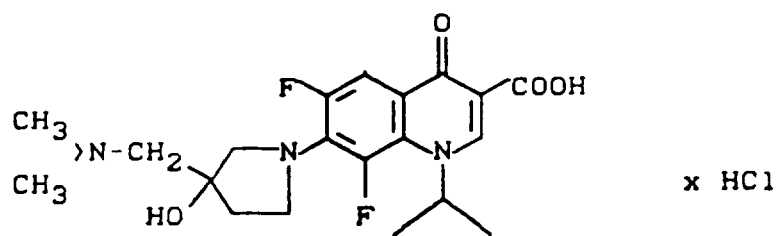
Faz-se reagir de forma análoga à do Exemplo 14 o ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, o produto obtido é purificado mediante cromatografia através de gel de sílica com diclorometano/metanol/solução de amônia aquosa a 20% (2:4:1) como eluente obtendo-se o ácido 7-(3-aminometil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)-8-cloro-1-ciclopropil-

[Handwritten signature]

- 60 -

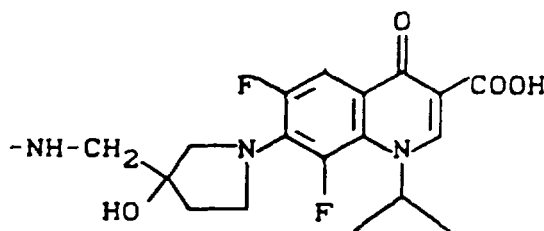
-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 240-243°C (com decomposição). Espectro de massa FAB: m/e 396 [(M+H)⁺], 368 [(M+H-CO)⁺].

Exemplo 16



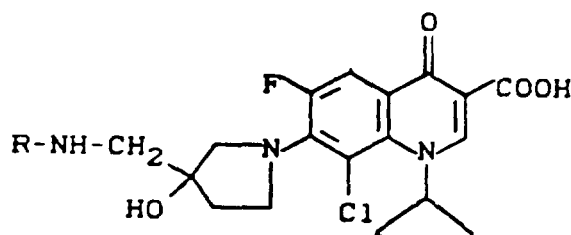
Aquecem-se até à temperatura de refluxo e mantêm-se assim durante 1 hora 1,42 g (5 mmol) de ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico numa mistura de 10 ml de acetonitrilo e 5 ml de dimetilformamida e 0,8 g (5,6 mmol) de 3-hidroxi-3-dimetilaminometilpirrolidina e 1,1 g (10 mmol) 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano. A suspensão é concentrada, adiciona-se água ao resíduo e a mistura é acidificada com ácido clorídrico diluído (1:1). O sal que cristaliza a partir da mistura é retirado por filtração com sucção e recristalizado a partir de dimetilformamida. Rendimento: 1,1 g (50% do valor teórico) de hidrocloreto do ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-di-hidro-7-(3-hidroxi-3-dimetilaminometil-1-pirrolidinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 292-295°C (com decomposição).

Exemplo 17



Faz-se reagir o ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico de forma análoga à do Exemplo 6 com di-hidrocloreto do ácido 3-ciclopropilaminometil-3-hidroxipirrolidina obtendo-se o ácido 1-ciclopropil-7-(3-ciclopropilaminometil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)-6,8-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 161-162°C (com decomposição).

Exemplo 18



a) $R = (CH_3)_3C-O-CO$

b) $R = H \times HCl$

a) Aquece-se até a temperatura de refluxo e mantém-se assim durante 3 horas uma mistura de 6 g (20 mmol) de ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, 2,5 g (22,7 mmol) 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano e 4,2 g (20 mmol) de 3-t-butoxicarbonilaminometil-3-hidroxipirrolidina em 40 ml de acetonitrilo e 20 ml de dimetilformamida. A solução é concentrada sob vácuo, o resíduo é agitado com água e o precipitado não dissolvido é retirado por filtração com sucção, lavado com água e secado. Rendimento: 9,8 g (99% do valor

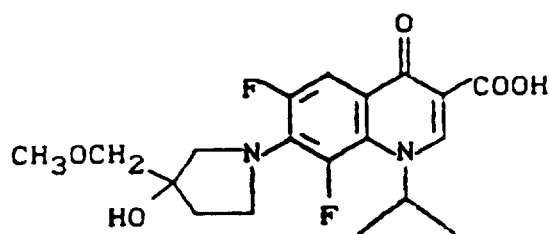


- 62 -

teórico) de ácido 7-(3-t-butoxicarbonilaminometil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão: 192°C (com decomposição) (após recristalização a partir de etanol).

b) Agitam-se durante 30 minutos a temperatura ambiente 9,5 g (19 mmol) do produto do Exemplo 18a) em 300 ml de ácido clorídrico 1:1. A mistura é filtrada e o filtrado é concentrado a 35°C/12 mbar. O resíduo é recristalizado a partir de éter glicolmonometílico. Rendimento: 4,3 g (52% do valor teórico) de hidrocloreto do ácido 7-(3-aminometil-3-hidroxi-1-pirrolidinil)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-di-hidro-4-oxo-3-quinolino-carboxílico, ponto de fusão 147-150°C (com decomposição); pureza: 93% (segundo CLER).

Exemplo 19

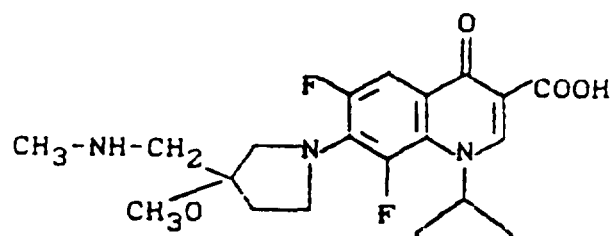


Faz-se reagir de forma análoga ao Exemplo 1 3-hidroxi-3-metilpirrolidina obtendo-se 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-di-hidro-7-(3-hidroxi-3-metoximetil-1-pirrolidinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 230-232°C (com decomposição) (recristalizado a partir de dimetilformamida).

[Handwritten signature]

- 83 -

Exemplo 20



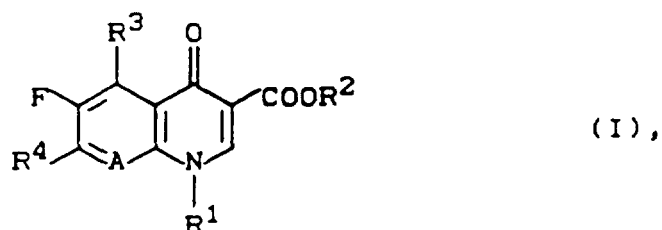
Faz-se reagir 3-metoxi-3-metilaminometilpirrolidina de forma análoga ao do Exemplo 1 e obtém-se o ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-di-hidro-7-(3-metoxi-3-metilaminometil-1-pirrolidinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, ponto de fusão 245-247°C (com decomposição) (recristalizado a partir de dimetilformamida).

[Handwritten signature]

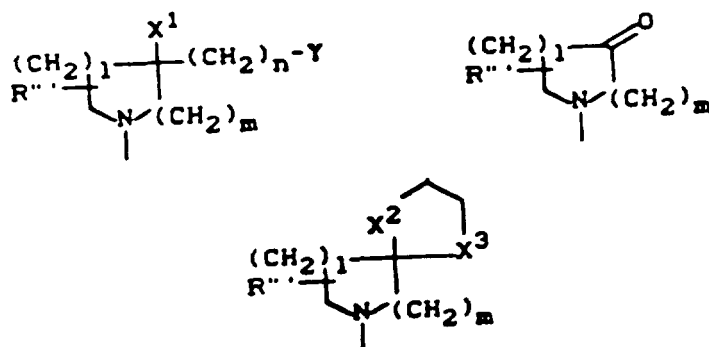
- 64 -

REIVINDICAÇÕES

18. - Processo para a preparação de compostos de fórmula (I)

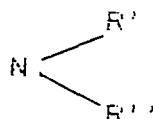


em que R^1 representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, vinilo, 2-hidroxi etilo, 2-fluorobutilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, fenilo, 4-fluorofenilo, ou 2,4-difluorofenilo, R^2 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 4 átomos de carbono ou (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, R^3 representa hidrogénio ou amino, R^4 representa um radical de fórmula

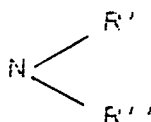


- 65 -

em que 1 representa 0, 1 ou 2, m representa 1 ou 2, podendo 1 + m, em conjunto representar 1, 2 ou 3, n representa 1 ou 2, Y representa



OR, SR, halogénio ou hidrogénio, X^1



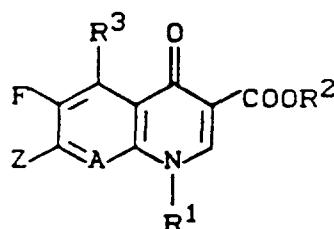
OR, SR, halogénio, CN, CONH_2 , COOH ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, X^2 e X^3 podem ser iguais ou diferentes e representam oxigénio, enxofre, NH ou N-CH_3 , R representa hidrogénio, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -acilo, R' representa hidrogénio, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo, alilo ou propargilo, e R'' representa hidrogénio, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo ou $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cicloalquilo, em que $\text{R}' + \text{R}''$ em conjunto podem também representar os grupos $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-(\text{CH}_2)_k-$ em que k pode representar 3, 4 ou 5 R''' representar hidrogénio ou C_1C_3 -alquilo, em que o 3-amino-3-metil-1-pirrolidínio está excluído para R^4 , e A representa N ou C-R^5 em que R^5 representa hidrogénio, halogénio, tal como flúor, ou cloro, metilo, ciano ou nitro ou então, em conjunto com R^1 , pode formar uma ponte de estrutura $-\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}_3$, $-\text{S-CH}_2\text{-CH-CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$

e dos seus hidratos e sais de adição de ácidos e ainda sais de metais alcalinos, sais de metais alcalino terrosos, sais de prata e sais de guanidínio farmacêuticamente aceitáveis dos ácidos



- 56 -

carboxílicos subjacentes, caracterizado por se fazer reagir compostos de fórmula (II)



(II),

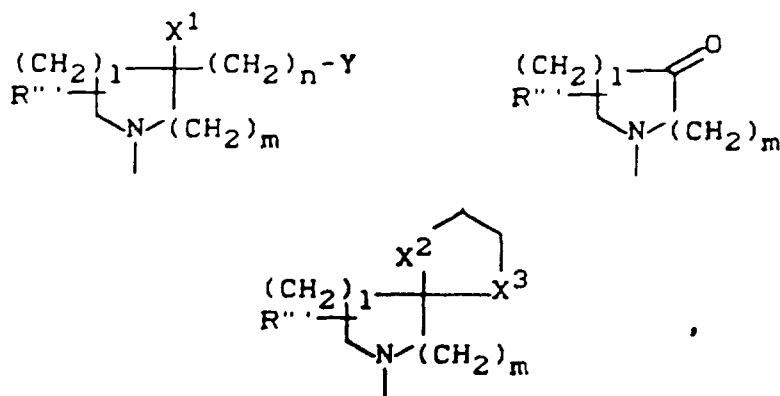
em que Z representa flúor ou cloro, e R^1 , R^2 , R^3 e A têm o significado atrás indicado, com compostos de fórmula (III)



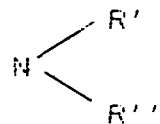
em que R^4 tem o significado atrás indicado, caso seja apropriado na presença de agentes de remoção de ácidos.

23. - Processo para a preparação de compostos de fórmula (I), e dos seus hidratos e sais de adição de ácidos e ainda sais de metais alcalinos, sais de metais alcalino terrosos, sais de prata e sais de guanidínio, farmacêuticamente aceitáveis, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 representar etilo, isopropilo, ciclopropilo, vinilo, 2-hidroxietilo, 2-fluoroetilo, amino, metilamino, fenilo, 4-fluorofenilo ou 2,4-difluorofenilo, R^2 representar hidrogénio, alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, R^3 representar hidrogénio ou amino, R^4 representar um radical de fórmula

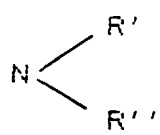
[Handwritten signature]



em que 1 representar 0, 1 ou 2; m representa 1 ou 2, podendo 1 + m, em conjunto representar 1, 2 ou 3, n representa 1 ou 2, Y representa



OR ou hidrogénio, X^1 representa

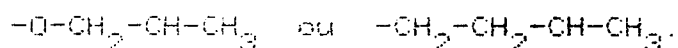


OR, flúor, cloro ou $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alquilo X^2 e X^3 podem ser iguais ou diferentes e representam oxigénio, enxofre ou N-CH_3 , R representa hidrogénio, $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alquilo ou acetilo, R^1 representa hidrogénio ou $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alquilo, e R'' representa hidrogénio ou $\text{C}_1\text{-C}_2$ -alquilo, em que $\text{R}' + \text{R}''$ em conjunto representam também os grupos $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2$ ou $-(\text{CH}_2)_k$, em que k pode representar 3, 4 ou 5,

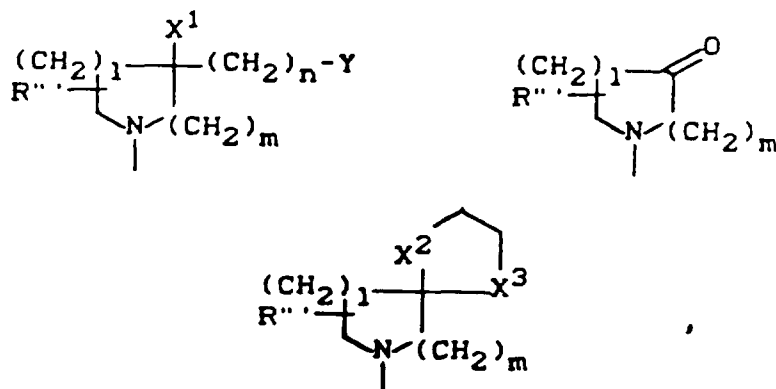
[Handwritten signature]

- 68 -

R''' representa hidrogênio ou C₂-C₂-alquilo, e A representa N ou C-R⁵, em que R⁵ representa hidrogênio, halogênio, tal como flúor ou cloro ou metilo ou então, em conjunto com R¹, pode formar uma ponte de estrutura

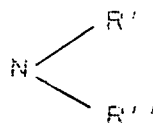


33. - Processo para a preparação de compostos de fórmula (I), e dos seus hidratos e sais de adição de ácidos e ainda sais de metais alcalinos, sais de metais alcalinos terrosos, sais de prata e sais de guanidínio, farmacologicamente aceitáveis, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R¹ representar etilo, isopropilo, ciclopropilo, vinilo, 2-hidroxi-etilo, 2-fluoroetilo, amino, metilamino, fenilo, 4-fluorofenilo ou 2,4-difluorofenilo, R² representar hidrogênio ou alquilo com 1 ou 2 átomos de carbono, R³ representar hidrogênio, R⁴ representar um radical de fórmula

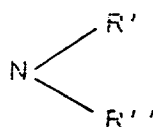


em que 1 representa 0, 1 ou 2, m representa 1 ou 2, podendo 1 + m conjunto representar 1, 2 ou 3, n representa 1, Y representa

[Handwritten signature]

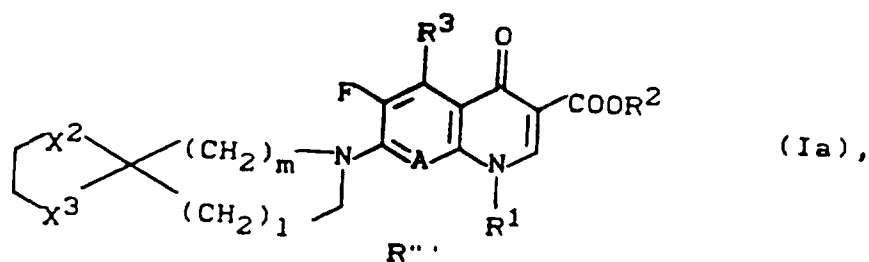


OR ou hidrogênio, X^1 representa

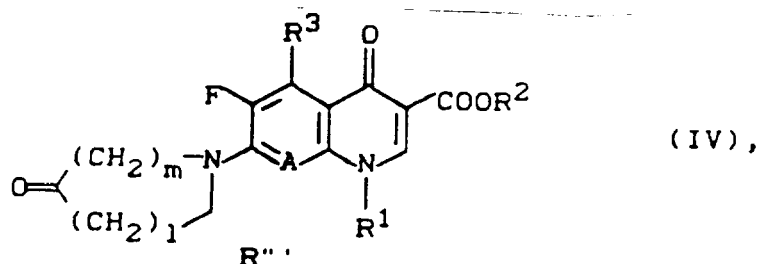


X^2 e X^3 podem ser iguais ou diferentes e representar oxigênio ou $N-CH_3$, R representa hidrogênio ou metilo, R' representa hidrogênio ou metilo, R'' representa hidrogênio ou metilo, e R''' representa hidrogênio ou metilo e A representa N ou $C-R^5$, em que R^5 representa hidrogênio, halogênio tal como flúor ou cloro ou então, em conjunto com R^1 , pode formar uma ponte de estrutura $O-CH_2-CH-CH_3$.

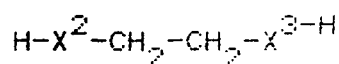
4a. - Processo para a preparação de compostos de estrutura (1a)



em que R^1 , R^2 , R^3 , R''' , A, X^2 , X^3 , m e 1 têm os significados referidos na reivindicação 1, caracterizado por se fazer reagir compostos de fórmula (IV)

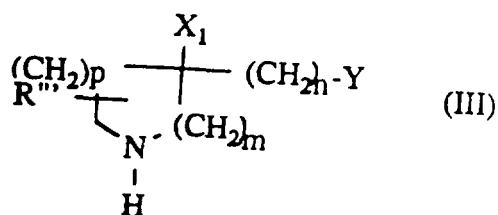


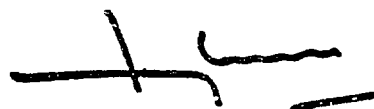
em que R^1 , R^2 , R^3 , R''' , A, m e 1 têm os significados referidos na reivindicação 1, com um composto de fórmula (V)



em que X^2 e X^3 têm os significados referidos na reivindicação 1.

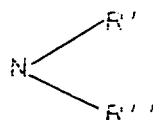
53. - Processo para a preparação de compostos de fórmula (III)



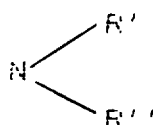


- 71 -

em que p representa 0, 1 ou 2, m representa 1 ou 2, podendo p + m em conjunto representar 1, 2 ou 3, n representa 1 ou 2, Y representa



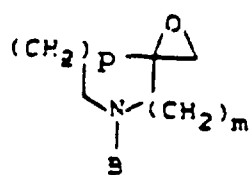
OR, SR, halogénio ou hidrogénio, X^1 representa



OR, SR, halogénio, CN, CONH_2 , COOH ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilo, R representa hidrogénio, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo ou $\text{C}_1\text{-C}_3$ -acilo, R' representa hidrogénio, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo, alilo ou propargilo, e R'' representa hidrogénio, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo ou $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cicloalquilo, em que R' + R'' em conjunto podem representar os grupos $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-(\text{CH}_2)_k$, em que k pode representar 3, 4 ou 5, R''' representa hidrogénio ou $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo excluindo a 3-aminometil-3-hidroxipirrolidina e a 3-aminometil-3-hidroxipirrolidina, caracterizado por:

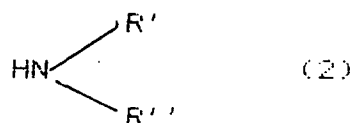
a) se fazer reagir um composto de fórmula (I):

[Handwritten signature]



(1)

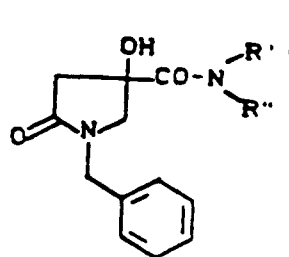
em que B é um grupo protector com uma amina de fórmula (2):



(2)

seguido de eliminação do grupo protector, ou

b) se reduzir uma amida de fórmula (6)



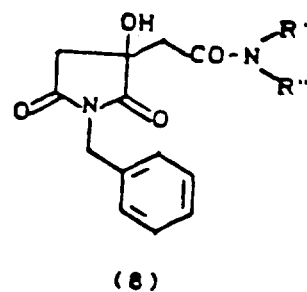
(6)

seguido de hidrogenação hidrogenolítica do grupo benzilo, ou

c) reduzir um composto de fórmula (8):

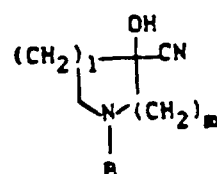
[Handwritten signature]

- 73 -

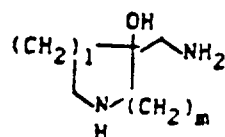


seguido de eliminação do grupo benzilo, ou

d) se converter um composto de fórmula

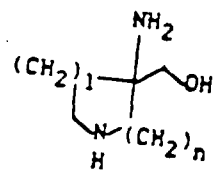


em que B é um grupo protector, num composto de fórmula (IIId)



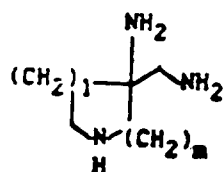
(IIId)

ou de fórmula (IIIf):



(IIIe)

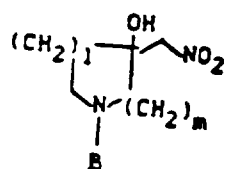
ou de fórmula (IIIf):



(III f)

ou

e) se converter um composto de fórmula (10)



(10)

num composto de fórmula (IIId) atrás referido, ou

[illegible]

18 ~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~



1



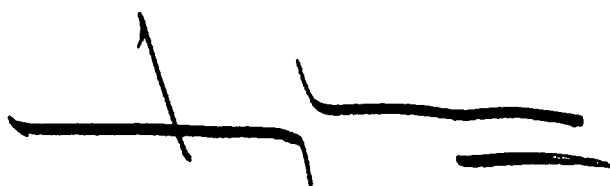
- 75 -

3-dimetilaminometil-3-fluoropirrolidina,
3-cloro-3-dimetilaminometilpirrolidina,
3-fluorometil-3-aminopirrolidina, 3-aminometil-3-fluoropirrolidina,
3-aminometil-3-cloropirrolidina, 3-fluoro-3-metilaminometilpirro-
lidina, 3-cloro-3-metilaminometilpirrolidina, 3-etilaminometil-3-
- fluoropirrolidina, 3-cloro-3-etilaminometilpirrolidina, 3-hidro-
xi-3-metilpirrolidina, 3-hidroxi-3-metoximetilpirrolidina,
3-metoxi-3-metilaminometilpirrolidina, 3-etoxi-3-etilaminometil-
pirrolidina, 3-cloro-3-etilaminometilpirrolidina, 3-etilaminome-
til-3-fluoropirrolidina, 3-etilaminometil-3-metilpirrolidina,
3-etilaminometil-3-mercaptopirrolidina, 3-etilaminometil-3-metil-
tiopirrolidina, 3-acetoxi-3-etilaminometilpirrolidina, 3-dimetil-
aminometil-3-hidroxipirrolidina, 3-hidroxi-3-pirrolidinometilpir-
rolidina, 3-hidroxi-3-morfolinometilpirrolidina, 3-amino-3-etila-
minometilpirrolidina, 3-acetilamino-3-etilaminometilpirrolidina,
3-etilaminometil-3-metilaminopirrolidina, 3-dimetilamino-3-etila-
minometilpirrolidina, 3-amino-3-hidroximetilpirrolidina, 3-acetil-
amino-3-hidroximetilpirrolidina, 3-amino-3-metoximetilpirrolidina,
3-terc-butoxicarbonilamino-3-metoximetilpirrolidino, 3-amino-3-me-
tiltiometilpirrolidina, 3-amino-3-mercaptometilpirrolidina,
3-ciclopropilaminometil-3-hidroxipirrolidina, 3-isopropilaminome-
til-3-hidroxipirrolidina, 1,4-dioxa-7-azaespiro[4.4]nonano,
1-oxa-4,7-diazaespiro[4.4]nonano, 4-metil-1-oxa-4,7-diazaespiro-
[4.4]nonano, 1-tia-4,7-diazaespiro[4.4]nonano, 1,4,7-triazaes-
piro[4.4]nonano, e 1,4-dimetil-1,4,7-triazaespiro[4.4]nonano.

72. - Processo para a preparação de um medicamento, caracterizado por se incluir no referido medicamento, como substância activa, derivados de ácidos quinolono- e naftiridono-carboxílicos, de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, sendo a percentagem de substancia activa de 0,1 a 99,8% de preferência de 0,5 a 95%, em peso.

82. - Método para o tratamento terapêutico do corpo humano ou animal, caracterizado por se aplicar a um paciente, como substância activa, derivados de ácidos quinolono- e naftiridonicarboxílicos de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, sendo as gamas de dosagem de substância activa de cerca de 0,5 a cerca de 500, de preferência de 5 a 100 mg/kg de peso corporal/dia.

Lisboa, 3 de Fevereiro de 1989



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