



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL



Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

CARTA PATENTE N.º PI 0013750-2

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0013750-2

(22) Data do Depósito : 01/09/2000

(43) Data da Publicação do Pedido : 15/03/2001

(51) Classificação Internacional : C07D 471/04; C07D 207/22; C07B 43/04

(30) Prioridade Unionista : 03/09/1999 GB 9920919.9

(54) Título : INTERMEDIÁRIOS PARA A PRODUÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDO NAFTIRIDINA-3-CARBOXÍLICO

(73) Titular : SB PHARMCO PUERTO RICO INC., Sociedade Portoriquenha. Endereço: The United States Corporation Company, 105 Ponce de Leon Avenue, One Comptroller Plaza, Hato Rey 00917, Porto Rico, Estados Unidos (US), CEP: 92130.

(72) Inventor : Trevor John Grinter. Endereço: A/C Glaxosmithkline, Old Powder Mills, Near Leight, Tonbridge, Kent TN11 9AN, Reino Unido. Cidadania: Súdito Britânico.; Simon Howie. Endereço: A/C Glaxosmithkline, Old Powder Mills, Near Leight, Tonbridge, Kent TN11 9AN, Reino Unido. Cidadania: Súdito Britânico.

Prazo de Validade : 10 (dez) anos contados a partir de 17/06/2014, observadas as condições legais.

Expedida em : 17 de Junho de 2014.

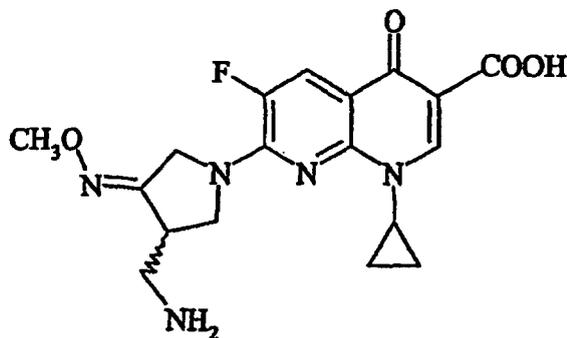
Assinado digitalmente por
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes

15 de Novembro
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
de 1889

"INTERMEDIÁRIOS PARA A PRODUÇÃO DE DERIVADOS DE
ÁCIDO NAFTIRIDINA-3-CARBOXÍLICO"

A presente invenção refere-se a compostos novos,
os quais são de uso na produção de compostos ativos farma-
5 ceuticamente, por exemplo, derivados de ácido quinolona car-
boxílico possuindo atividade bacteriana.

A EP 688772 descreve novos derivados de ácido
naftiridina carboxílico possuindo atividade antibacteriana,
incluindo ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-
10 metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-
dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico anidro da fórmula:



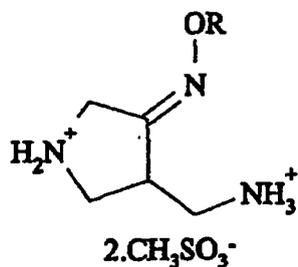
A WO 98/42705 descreve metanossulfonato de ácido
(R,S)-7-(3-aminometil-4-sin-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-
ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-
15 carboxílico e hidratados deste incluindo o sesquihidratado.

O PCT/KR99/00099 (publicado após a data da prio-
ridade do presente pedido) descreve um processo para a pro-
dução de 4-aminometil-3-alcoxiiminopirrolidínio e sais deste
a partir de aminometilpirrolidínio-3-ona e a alcoxilamina
20 correspondente. Sais adequados dos 4-aminometil-3-

alcoxiiminopirrolidínios são descritos como os sais de clo-
ridrato, de trifluoracetato e sulfato.

A presente invenção refere-se aos sais de 4-
aminometil-3-alcoxiiminopirrolidínios, os quais são de uso
5 na síntese de compostos ativos farmacologicamente.

De acordo com a invenção é proporcionado um com-
posto de fórmula (I):

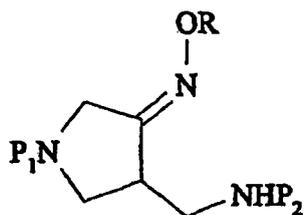


(I)

em que R é alquila C₁₋₄ ou haloalquila C₁₋₄.

O composto de fórmula (I) é de preferência dime-
10 tanossulfonato 4-aminometil-3-metoxiiminopirrolidínio.

De acordo com um aspecto adicional da invenção é
proporcionado um processo para a produção de um composto de
fórmula (I), o qual compreende reação de um composto de fór-
mula (II):



(II)

em que R é como definido para fórmula (I) e P₁ e P₂, os quais podem ser o mesmo ou diferentes, são grupos protetores amino, com ácido metanossulfônico.

Grupos protetores adequados P₁ e P₂ incluem
5 quaisquer grupos protetores amino adequados, os quais são removíveis por tratamento com ácido metanossulfônico. O grupo protetor preferido tanto para P₁ quanto para P₂ é terc-butoxicarbonil.

A reação do composto de fórmula (II) e ácido me-
10 tanossulfônico é realizada adequadamente a uma temperatura entre aproximadamente 10°C e aproximadamente 50°C, de preferência a uma temperatura de 40-45°C.

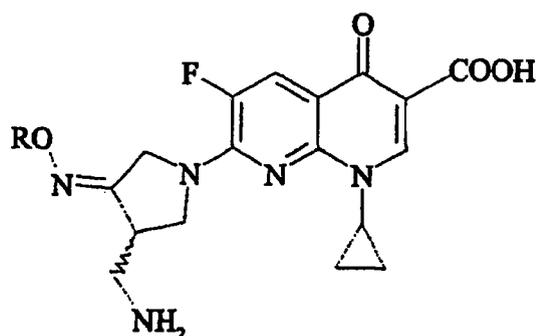
A quantidade de ácido metanossulfônico utilizada para efetuar a desproteção do composto de fórmula (II) é
15 adequadamente de 2 a 4 equivalentes. Por exemplo, 2,4 equivalentes, adequadamente usados a uma temperatura de entre 35°C e 40°C; ou 3 equivalentes, adequadamente usados a uma temperatura ambiente. De maior preferência, 2,5 equivalentes, usados a uma temperatura de 40-45°C.

20 A reação é adequadamente realizada em um solvente, por exemplo, um álcool tais como metanol, etanol, isopropanol, ou n-propanol, diclorometano, acetonitrila, acetona, metil iso-butil cetona, DME, THF, éter terc-butilmetílico, dioxano ou acetato de etila ou uma mistura de
25 qualquer destes. O solvente é de preferência metanol. Adequadamente, até 10 equivalentes por volume de solvente podem ser usados, por exemplo, aproximadamente 4 equivalentes.

Os compostos de fórmula (II) podem ser prepara-

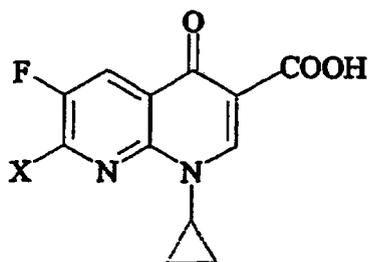
dos pelos processos descritos nas patentes US 5.633.262, EP 688772 e PCT/KR99/00099.

Os compostos de fórmula (I) são úteis como intermediários para preparar quinolona antibacterianas particularmente aquelas descritas nas patentes US 5.633.262 e EP 688772. Desse modo, de acordo com um aspecto adicional da invenção é proporcionado um processo para a produção de um composto de fórmula (III), ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato deste:



(III)

em que R é definido para fórmula (I), o qual compreende reação de um composto de fórmula (I), com um composto de fórmula (IV):



(IV)

em que X é um grupo de partida, por exemplo um átomo de ha-

logênio, de preferência cloro; e opcionalmente formando um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato deste.

Outros grupos de partida adequados serão aparentes para aqueles habilitados na técnica.

5 A reação dos compostos de fórmula (I) e (IV) é de preferência conduzida na presença de uma base, por exemplo, trietilamina. A reação dos compostos de fórmula (I) e (IV) é de preferência conduzida em um solvente, por exemplo, acetonitrila, um solvente aquoso tal como acetonitrila aquosa
10 sa ou um álcool aquoso e de preferência água. Quando a água é usada como solvente para este processo, o composto resultante de fórmula (III) é de qualidade superior àquela obtida usando outros solventes. Isto lida com o melhoramento na qualidade da substância medicinal resultante assim como um
15 processo que pode oferecer vantagens ao meio. Detalhes adicionais considerando a reação dos compostos de fórmula (I) e (IV) podem ser encontrados nas patentes US 5.633.262 e EP 688772. Os compostos de fórmula (IV) podem ser sintetizados como descrito nas patentes US 5.633.262 e EP 688772.

20 O composto de fórmula (III) produzido de acordo com o aspecto da invenção é de preferência metanossulfonato de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-sin-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico ou um hidratado deste, de preferência o sesquidratado, como descrito em WO 98/42705. O metanossulfonato e hidratos deste podem ser sintetizados a
25 partir de um ácido livre como descrito em WO 98/42705 e WO 00/17199.

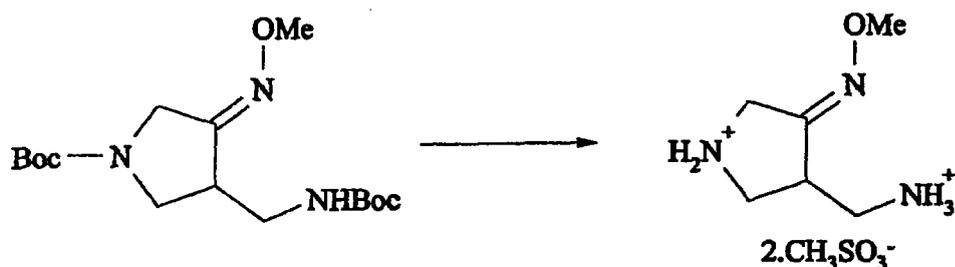
Os compostos da invenção possuem a vantagem de serem estáveis, por exemplo não higroscópico. Eles podem ser isolados a partir da reação com superior rendimento e pureza que o dicloridrato correspondente ou base livre. Os sais de dimesilato podem ser recristalizados se necessário, ao passo que dicloridrato correspondente ou base livre não tenham sido recristalizados com sucesso. Os sais de dimesilato podem ser usados para produzir quinolona antibacteriana de pureza elevada e várias vantagens resultam do uso deste intermediário. Por exemplo, quando a substância medicinal resultante é metanossulfonato de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-sin-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico ou um hidrato deste, tem melhorado a cor e significativamente níveis inferiores de impurezas de peso molecular elevado comparado às substâncias medicinais produzidas usando o dicloridrato correspondente ou base livre como intermediário.

Todas as publicações, incluindo porém não limitando, as patentes e pedidos de patentes citados neste relatório descritivo, estão aqui incorporadas por referência como se cada publicação individual fosse especificamente e individualmente indicada para ser incorporada por referência aqui embora complementemente apresentada.

A invenção é ilustrada pelos exemplos seguintes. Entretanto, poderá ser entendido que os exemplos são pretendidos para ilustrar porém não limitar de qualquer maneira o escopo da invenção.

Exemplo 1

Síntese de dimetanossulfonato 4-aminometil-3-
metoxiiminopirrolidínio



Uma solução de 1-(N-terc-butoxicarbonil)-4-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidín-3-metoxima (100 g)
 5 em metanol (660 ml) a 15-20°C sob nitrogênio foi tratada com ácido metanossulfônico (56,4 ml) durante 5 min mantendo a temperatura abaixo de 30°C. A solução foi agitada a 20-25°C por 16-20 hr. Durante este tempo, o produto precipitado formou uma suspensão espessa. O produto foi isolado por filtração,
 10 ção, lavado com metanol (165 ml) e seco sob vácuo a 25°C para fornecer 84g do composto principal (86%).

m.p. 189-193°C;

m/z: 144 (M+H)⁺;

¹HNMR (400 MHz, d₆-DMSO)δ: 9,27, (2H, brs), 7,95 (3H, brs),
 15 4,01 (1H, d), 3,92 (1H, d), 3,87 (3H, s), 3,69 (1H, m), 3,26 (2H, m), 3,26 (2H, m), 3,15 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,39 (6H, s).

Análise: C, 28,64%, H, 6,25%, N, 12,46%, C₈H₂₁N₃O₇S₂ requer C, 28,65%, H, 6,31%, N, 12,53%.

Síntese de dimetanossulfonato 4-aminometil-3-metoxiiminopirrolidínio

Uma solução de 1-(N-terc-butoxicarbonil)-4-(terc-butoxicarbonilaminometil)pirrolidin-3-metoxima (100 g) em metanol (400 ml) a 20°C sob nitrogênio foi tratada com ácido metanossulfônico (47 ml, 70g, 2,5 equivalentes) durante 15 min mantendo a temperatura abaixo de 25°C. A solução foi aquecida a 40-45°C durante 30 min e mantida nesta temperatura por 4-5 hr. Durante este tempo, o produto precipitado formou uma suspensão espessa. O produto bruto foi isolado por filtração sob nitrogênio e lavado com metanol (200 ml). O produto bruto foi suspenso em metanol (4 volumes, aproximadamente 360 ml) e aquecido por refluxo por 1 hr. Após resfriar a 20°C, a suspensão foi agitada por 1 hora. O produto foi filtrado, lavado com metanol (2 volumes, aproximadamente 180 ml) e seco sob vácuo a 40°C para fornecer 73,8 g do composto principal (78%). Dados caracterizantes foram consistentes com uma amostra padrão do composto principal.

Exemplo 3

Síntese de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-sin-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico

Trietilamina (5,1 ml) foi adicionada ao ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico (3,05 g) em água (25 ml) a 15-20°C e a mistura agitada por 20 min. Dimetanossulfonato 4-aminometil-3-metoxiimino-pirrolidínio (3,86 g) foi adicionado, seguido por água (5 ml), e a mistura agitada a 20-25°C

para 17 horas e 15 minutos. O produto resultante foi filtrado e a massa lavada com água (30 ml) seguido por etanol (30 ml) e seco sob vácuo a 50°C para fornecer o composto principal como um sólido branco (4,23 g). (102% como é, 86% em análise). Dados caracterizantes foram consistentes com uma amostra padrão do composto principal.

Exemplo 4

Síntese de metanossulfonato de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-sin-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico

Uma solução de ácido metanossulfônico (0,33 g, 3,43 mmol) em diclorometano (1 ml) foi adicionada à uma suspensão de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-sin-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico (1,5 g com 89,9% de pureza, 3,46 mmol) em uma mistura de diclorometano (23,2 ml) e etanol (2,7 ml) a 30°C. A mistura foi agitada a 30°C por 3 horas, então resfriada a 20°C e filtrada. A massa foi lavada com diclorometano (20 ml) e seca a 50°C sob vácuo para fornecer o composto principal (1,71 g) (102% como é, 91% em análise). Dados caracterizantes foram consistentes com uma amostra padrão do composto principal.

Exemplo 5

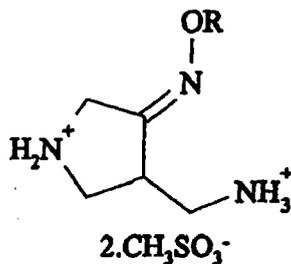
Síntese de metanossulfonato sesquidratado de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-sin-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico

Metanossulfonato de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-

4-sin-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico (27,5 g com 91% de pureza, 51,4 mmol) foi agitado em uma mistura de isopropanol (150 ml) e água (75 ml) e aquecido até uma solução transparente ser obtida (52°C). A solução foi resfriada a 5 34°C e cristais sedimentados de metanossulfonato sesquidratado de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-sin-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico adicionados. A suspensão resultante foi permitida resfriar a 25°C durante 1 hora 10 e agitada por 18 horas. A massa fluída foi resfriada a 0-4°C, agitada por 2 horas, então filtrada e a massa lavada com isopropanol (30 ml). O produto foi aspirado a seco por 2 horas e então seco adicionalmente a 50°C sob vácuo. O produto 15 seco foi exposto à atmosfera para fornecer o sequishidratado, 22,9 g (92%). Dados caracterizantes foram consistentes com uma amostra padrão do composto principal.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



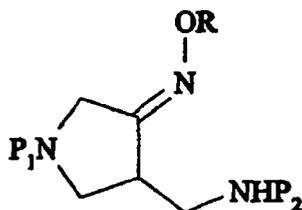
(I)

CARACTERIZADO pelo fato de que R é alquila C₁₋₄ ou haloalquila C₁₋₄.

5 2. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser dimetanossulfonato de 4-aminometil-3-metoxiiminopirrolidínio.

3. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é
10 dimetanossulfonato de 4-aminometil-3-metoxiiminopirrolidínio.

4. Processo para a produção de um composto de fórmula (I) conforme definido na reivindicação 1 ou 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende reação de um
15 composto de fórmula (II):



(II)

com ácido metanossulfônico,

em que R é como definido para fórmula (I) e P1 e P2, os quais podem ser o mesmo ou diferentes, são grupos protetores sensíveis à ácido metassulfônico.

5 5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que P1 e P2 são ambos terc-butiloxicarbonila.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a quantidade de ácido
10 metanossulfônico utilizado para efetuar a desproteção do composto de fórmula (II) é de 2 a 4 equivalentes.

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 4 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a reação é realizada a uma temperatura entre 10°C e 50°C.

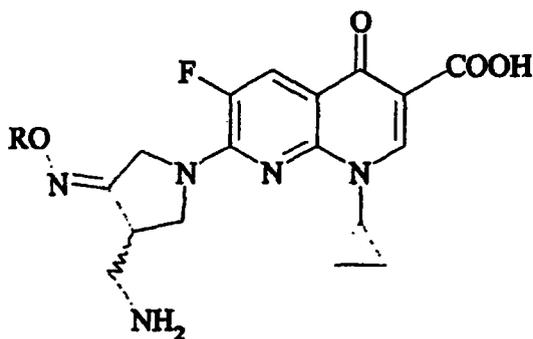
15 8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 4 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a reação é realizada em um solvente selecionado a partir de metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, diclorometano, acetonitrila, acetona, metil iso-butyl cetona, DME, THF,
20 éter terc-butilmetílico, dioxano, acetato de etila ou uma mistura de quaisquer destes.

9. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 4 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a reação é realizada em um solvente sendo metanol.

25 10. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 4 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a reação é realizada em um solvente, e em que aproximadamente de 4 equivalentes a 10 equivalentes por volume do solvente

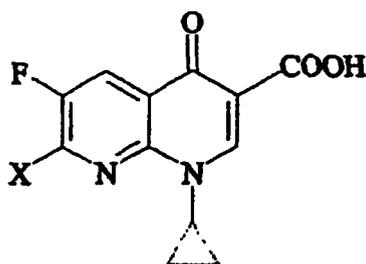
são usados.

11. Processo para a produção de um composto de fórmula (III), ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato deste:



(III)

5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que R é como definido para fórmula (I) na reivindicação 1 ou 3, o qual compreende uma reação de um composto da fórmula (I) como definido na reivindicação 1 ou 3, com um composto da fórmula (IV):



(IV)

em que X é um átomo de halogênio e opcionalmente
10 formando um sal farmacologicamente aceitável e/ou hidrato deste;

onde o hidrato é a forma sesquidratada do sal metanosulfato do composto da Fórmula III.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a reação do composto de fórmula (I) e o composto de fórmula (IV) é conduzida em um solvente na presença de trietilamina,

5 em que o solvente é selecionado a partir do grupo que consiste em acetonitrila, acetonitrila aquosa, álcool aquoso ou água.

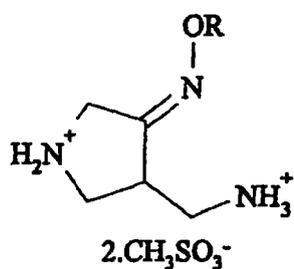
13. Processo, de acordo com reivindicação 11 ou 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto de fórmula 10 (III) é metanosulfonato de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-sin-metoxiimino-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-flúor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico ou um hidrato deste;

15 onde o hidrato é a forma sesquiidratada do sal metanosulfato do composto da Fórmula III.

RESUMO

"INTERMEDIÁRIOS PARA A PRODUÇÃO DE DERIVADOS DE
ÁCIDO NAFTIRIDINA-3-CARBOXÍLICO"

Intermediários químicos de fórmula (I) e sua
5 preparação, os quais são de uso na produção de derivados de
ácido naftiridina carboxílico possuindo atividade antibacte-
riana.



(I)