



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 315 432**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/435** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03000883 .3**  
96 Fecha de presentación : **01.02.1996**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1304329**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.04.2003**

54 Título: **Derivados de ácido piridonacarboxílico y su uso como agentes antibacterianos.**

30 Prioridad: **02.02.1995 JP 7-15614**  
**07.02.1995 JP 7-19478**  
**07.02.1995 JP 7-19481**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2009**

73 Titular/es: **Daiichi Sankyo Company, Limited**  
**3-5-1, Nihonbashi Honcho**  
**Chuo-ku, Tokyo, JP**

72 Inventor/es: **Takemura, Makoto;**  
**Kimura, Youichi;**  
**Kawakami, Katsuhiko;**  
**Kimura, Kenichi;**  
**Ohki, Hitoshi;**  
**Matsunashi, Norikazu y**  
**Kawato, Haruko**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 315 432 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de ácido piridonacarboxílico y su uso como agentes antibacterianos.

**5 Campo técnico**

Esta invención se refiere a un derivado de ácido N<sub>1</sub>-piridona-carboxílico sustituido con halogenociclopropilo, antibacteriano, útil como medicina, fármaco para animales, fármaco para piscifactorías o conservante antibacteriano y a una composición antibacteriana que lo contiene.

**10 Técnica anterior**

Aunque, en los documentos JP-A-64-56673 y JP-A-3-86875 (el término “JP-A” como se usa en este documento significa una “solicitud de patente japonesa publicada sin examinar”), se describen derivados de quinolona que tienen un grupo 1-amino-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-ilo como sustituyente, no se conoce nada sobre el derivado de quinolona de la presente invención que tiene el sustituyente derivado de este compuesto heterocíclico bicíclico condensado amino-sustituido y que también tiene un grupo halogenociclopropilo en la posición 1.

En los últimos años se han descubierto agentes antibacterianos sintéticos de quinolona que no sólo tienen actividades antibacterianas sino también una excelente distribución biológica tal como absorbancia oral, distribución en órganos, velocidad de excreción urinaria y similares, y ahora varios de dichos compuestos se suministran al campo clínico como agentes quimioterapéuticos eficaces contra diversas enfermedades infecciosas. Sin embargo, en los últimos años, en el campo clínico, se ha aumentado la presencia de cepas bacterianas que tienen baja sensibilidad a estos fármacos. Además, como el caso del *Staphylococcus aureus* (MRSA) que tiene menos sensibilidad contra los antibióticos  $\beta$ -lactama, están aumentando cepas que tienen baja sensibilidad a los agentes antibacterianos sintéticos de quinolona incluso entre las cepas que son resistentes a otros fármacos diferentes de los agentes antibacterianos sintéticos de quinolona. Por lo tanto, en el campo clínico se ha requerido el desarrollo de fármacos que tienen mayor eficacia.

El documento EP 341 493 A describe derivados de ácido N<sub>1</sub>-piridona-carboxílico sustituido con 1,2-cis-2-halogenociclopropilo que están sustituidos con un grupo amino cíclico en la posición 7 de la estructura de oxoquinolina. El grupo amino cíclico puede estar sustituido con un grupo 1-aminoalquilo. Estos compuestos tienen potentes actividades antibacterianas contra una amplia variedad de bacterias infecciosas.

El documento EP 0 207 420 A y Chem. Pharm. Bull. 42(7) 1442-1454 (1994) describen compuestos de ácido 1-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxo-quinolina-3-carboxílico que están sustituidos en la posición 7 con un grupo pirrolidinilo. Dicho grupo pirrolidinilo puede estar sustituido en la posición 3 con un grupo 1-aminoalquilo o 1-aminocicloalquilo. Dichos compuestos presentan potentes actividades antibacterianas contra organismos gram-positivos y gram-negativos.

**40 Descripción de la invención**

Los inventores de la presente invención piensan que las estructuras de los sustituyentes en las posiciones 7 y 1 están enormemente implicados en la actividad antibacteriana, la eficacia y la seguridad de los agentes antibacterianos sintéticos de quinolona. Por lo tanto, los presentes inventores han realizado intensos estudios para obtener un compuesto que tenga una gran actividad antibacteriana contra una amplia gama de bacterias incluyendo cepas resistentes a quinolona y han descubierto como resultados que un derivado de quinolona que tiene un grupo sustituyente derivado de un compuesto heterocíclico bicíclico condensado amino-sustituido en la posición 7 muestra una fuerte actividad antibacteriana contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, particularmente bacterias resistentes a la quinolona incluyendo MRSA, y que no sólo puede obtenerse la actividad antibacteriana sino también una excelente eficacia y seguridad por un derivado de quinolona en el que la posición 1 se sustituye con un grupo halogenociclopropilo, particularmente un grupo fluorociclopropilo.

En el derivado de quinolona de la presente invención, sólo se atribuye un par de enantiómeros al resto anillo de halogenociclopropano que se encuentra en la posición 1 en ausencia de estereoisomerismo en otros sustituyentes. Esto se origina en una relación estereoquímica entre el resto ácido piridonacarboxílico y el átomo de halógeno sobre el anillo de ciclopropano. Cuando los isómeros formados de esta forma son racémicos, estos derivados son mezclas de enantiómeros que podrían usarse como tal en forma de una medicina.

Por otro lado, cuando el estereoisomerismo también está presente en otras posiciones, particularmente en el sustituyente de la posición 7, además del estereoisomerismo del resto anillo de halogenociclopropeno, tal derivado de quinolona está compuesto por diastereómeros, lo que significa que están presentes 4 o más estereoisómeros. Como la mezcla de diastereómeros es una mezcla de compuestos que tienen diferentes propiedades físicas, es difícil administrar la mezcla en forma de una medicina.

Los presentes inventores se han esforzado intensamente para obtener un compuesto de quinolona compuesto por un solo estereoisómero incluso en el caso de un derivado de quinolona 1-(1,2-cis-2-halogenociclopropil)-sustituido que está compuesto por diastereómeros.

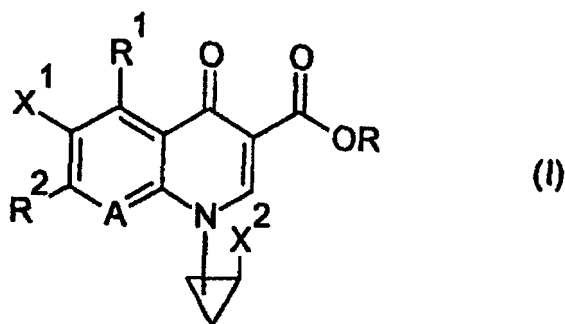
## ES 2 315 432 T3

Como resultado, los presentes inventores han conseguido obtener cada enantiómero de cis-2-fluorociclopropilamina en forma de un compuesto puro. Los presentes inventores también han conseguido obtener cada uno de los enantiómeros originados en el anillo de fluorociclopropano del derivado de quinolona en forma de un compuesto que consiste en un único isómero, a partir de la cis-fluorociclopropilamina pura. Los presentes inventores también han conseguido obtener cada isómero del compuesto heterocíclico bicíclico condensado amino-sustituido que tiene un átomo de carbono asimétrico y un nitrógeno como heteroátomo, en forma de un compuesto puro.

El éxito en la obtención de tal derivado de quinolona y del compuesto heterocíclico bicíclico condensado amino-sustituido que tiene un átomo de nitrógeno como heteroátomo, ambos útiles como intermedios sintéticos, ha hecho posible la síntesis de un derivado de quinolona estereoquímicamente único compuesto por un único diastereómero.

A partir de entonces, la presente invención se ha realizado sobre la base del descubrimiento de que el nuevo derivado de quinolona de la presente invención que tiene un grupo derivado del compuesto heterocíclico bicíclico condensado amino-sustituido en la posición 7 y el grupo halogenociclopropilo en la posición 1 es un compuesto que es muy seguro y que muestra una excelente actividad contra una amplia gama de especies bacterianas incluyendo cepas resistentes a la quinolona.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un derivado del ácido piridonacarboxílico N<sub>1</sub>-(halogenociclopropil)-sustituido representado por la fórmula (I):



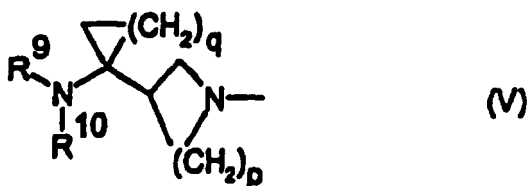
en la que

X<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno;

X<sup>2</sup> representa un átomo de halógeno;

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo halogenometilo, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, de los cuales el grupo amino puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo acilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con la condición de que el grupo amino puede estar sustituido con dialquilo cuando el sustituyente es un grupo alquilo que pueden ser iguales o diferentes entre sí,

R<sup>2</sup> es un grupo representado por la fórmula (V):



en la que

R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene un grupo hidroxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquilo que contiene un átomo de halógeno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R<sup>9</sup> y

R<sup>10</sup> puede combinarse para formar una cadena de metileno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y una estructura de anillo que incluye un átomo de nitrógeno unido a R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>,

## ES 2 315 432 T3

p representa un número entero de 1 a 3, y

q representa un número entero de 1 a 3;

5 A representa un átomo de nitrógeno o una estructura parcial de fórmula (III):



en la que

15  $X^3$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenometilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo halogenometoxilo, cuyo grupo amino puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, con la condición de que el grupo amino puede estar sustituido con dialquilo cuando el sustituyente es un grupo alquilo que pueden ser iguales o diferentes entre sí, y R representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidilo, un grupo 5-alkuil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo fenilalquilo compuesto por un grupo alquilenos que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo;

o una sal del mismo.

30 La presente invención también se refiere al compuesto mencionado anteriormente o a una sal del mismo, donde el grupo halogenociclopropilo en la fórmula (I) es un grupo 1,2-cis-2-halogenociclopropilo.

La presente invención también se refiere al compuesto mencionado anteriormente o a una sal del mismo, donde  $R^2$  en la fórmula (I) es un sustituyente estereoquímicamente puro.

35 La presente invención también se refiere al compuesto mencionado anteriormente o a una sal del mismo, donde el grupo halogenociclopropilo en la fórmula (I) es un sustituyente estereoquímicamente puro.

La presente invención también se refiere al compuesto mencionado anteriormente o a una sal del mismo, donde el grupo halogenociclopropilo es un grupo (1R,2S)-2-halogenociclopropilo.

40 La presente invención también se refiere al compuesto mencionado anteriormente o a una sal del mismo, donde  $X^2$  es un átomo de flúor.

45 La presente invención también se refiere a un fármaco antibacteriano que contiene el compuesto mencionado anteriormente de la fórmula (I) o una sal del mismo como ingrediente activo.

A continuación se describen sustituyentes del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I).

50 Cuando cada uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  es un átomo de halógeno,  $X^1$  y  $X^2$  son más preferiblemente un átomo de flúor y  $X^3$  es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

55  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo halogenometilo, un grupo amino, un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo amino puede tener un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono como sustituyente, con la condición de que el grupo amino puede estar sustituido con dialquilo cuando el sustituyente son grupos alquilo que pueden ser iguales o diferentes entre sí.

60 Como para  $R^1$ , el grupo alquilo pueden ser grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, aunque preferiblemente es un grupo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

Como el átomo de halógeno del grupo halogenometilo, se prefiere particularmente un átomo de flúor y el número de átomos puede ser de 1 a 3. Los ejemplos preferidos del grupo halogenometilo incluyen un grupo fluorometilo y un grupo difluorometilo.

65 Cuando  $R^1$  es un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo tiol, estos grupos pueden protegerse con grupos protectores usados habitualmente.

## ES 2 315 432 T3

Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen grupos alcoxycarbonilo tales como butoxycarbonilo terciario, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo y similares, grupos aralquiloxyarbonilo tales como benciloxyarbonilo, parametoxibenciloxyarbonilo, paranitrobenciloxyarbonilo y similares, grupos acilo tales como acetilo, metoxyacetilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, pivaloilo, formilo, benzoilo y similares, grupos alquilo o aralquilo tales como butilo terciario, bencilo, paranitrobencilo, parametoxibencilo, trifenilmetilo y similares, éteres tales como metoximetilo, butoximetilo terciario, tetrahidropiraniilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo y similares, y grupos sililo tales como trimetilsililo, isopropildimetilsililo, butildimetilsililo terciario, tribencilsililo, butildifenilsililo terciario y similares.

De estos grupos protectores, los éteres y los grupos sililo pueden usarse preferiblemente como grupos protectores para un grupo hidroxilo y un grupo tiol, y otros grupos protectores pueden usarse como grupos protectores de cualquiera de un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo tiol.

$X^3$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenometilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo halogenometoxilo, cuyo grupo amino puede tener un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono como sustituyente, con la condición de que el grupo amino puede estar sustituido con dialquilo cuando el sustituyente son grupos alquilo que pueden ser iguales o diferentes entre sí.

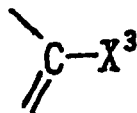
Como para  $X^3$ , el grupo alquilo pueden ser grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, aunque es preferiblemente un grupo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

Como el átomo de halógeno del grupo halogenometilo, un átomo de flúor se prefiere particularmente y el número de átomos puede ser de 1 a 3. Los ejemplos preferidos del grupo halogenometilo incluyen un grupo fluorometilo y un grupo difluorometilo.

El grupo alcoxilo puede tener de 1 a 6 átomos de carbono y es preferiblemente un grupo metoxilo.

Como el átomo de halógeno del grupo halogenometilo, se prefiere particularmente un átomo de flúor y el número de átomos puede ser de 1 a 3.

Cuando A es una estructura parcial representada por la siguiente fórmula (III),



(III)

la combinación preferida de  $R^1$  y  $X^3$  es que  $R^1$  es un grupo amino, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y  $X^3$  es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo halogenometoxilo o un átomo de hidrógeno.

En una combinación más preferida,  $R^1$  es un grupo amino, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo metilo y  $X^3$  es un grupo metilo, un grupo metoxilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo difluorometoxilo o un átomo de hidrógeno.

En una combinación aún más preferida,  $R^1$  es un grupo amino, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo metilo y  $X^3$  es un grupo metilo o un grupo metoxilo.

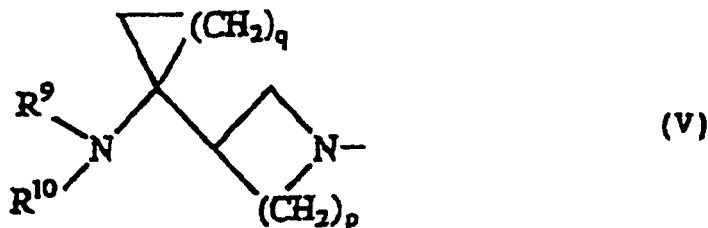
Para estos grupos  $R^1$  y  $X^3$ ,  $X^1$  y  $X^2$  son preferiblemente átomos de flúor.

Los presentes inventores han realizado estudios intensivos sobre derivados de quinolona que tienen un grupo 3-aminoalquilpirrolidinilo en la posición 7. Como resultado, se ha descubierto que un derivado de quinolona que tiene alta actividad antibacteriana, excelente seguridad y alta toxicidad selectiva puede obtenerse cuando ambas de sus posiciones 5 y 8 del esqueleto de quinolona son grupos sustituyentes distintos de un átomo de hidrógeno.

Además, los presentes inventores han encontrado que un derivado de quinolona que tiene un sustituyente heterocíclico que contiene nitrógeno saturado sustituido con el grupo aminocicloalquilomuestra fuerte actividad antibacteriana contra bacterias Gram-positivas, incluyendo particularmente MRSA.

## ES 2 315 432 T3

Es decir, es el caso en el que  $R^2$  es un sustituyente heterocíclico que contiene nitrógeno saturado que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula (V).



En esta fórmula,  $R^9$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y es preferiblemente un grupo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

$R^{10}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene un grupo hidroxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo que contiene un átomo de halógeno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y es preferiblemente un grupo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

Como el grupo alquilo que contiene un grupo hidroxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se prefiere un grupo 2-hidroxietilo o un grupo 3-hidroxipropilo.

Como el átomo de halógeno del grupo alquilo que contiene un átomo de halógeno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se prefieren particularmente de 1 a 3 átomos de flúor. Como el grupo alquilo sustituido con un átomo de halógeno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se prefiere particularmente un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

También,  $R^9$  y  $R^{10}$  pueden combinarse para formar una cadena de metileno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y una estructura de anillo que incluye un átomo de nitrógeno unido a  $R^9$  y  $R^{10}$ .

En una combinación preferida de  $R^9$  y  $R^{10}$ , uno de  $R^9$  y  $R^{10}$  es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o  $R^9$  es un átomo de hidrógeno y  $R^{10}$  es un grupo alquilo que contiene un grupo hidroxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

En una combinación más preferida, uno de  $R^9$  y  $R^{10}$  es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo metilo o un grupo etilo, o  $R^9$  es un átomo de hidrógeno y  $R^{10}$  es un grupo 2-hidroxietilo.

También,  $p$  es un número entero de 1 a 3, preferiblemente 2, y  $q$  es un número entero de 1 a 3, preferiblemente 1 o 2.

La unión con  $R^2$  en la posición 7 del núcleo madre del compuesto de quinolona se realiza sobre el átomo de nitrógeno de  $R^2$  que forma una estructura de anillo.

Cuando está presente el estereoisomerismo en  $R^2$  y el compuesto del núcleo madre de quinolona se deja reaccionar directamente con una mezcla de estereoisómeros del compuesto representado por la fórmula  $R^2$ -H, que es la fuente del sustituyente  $R^2$ , el derivado de quinolona formado se convierte en una mezcla de diastereómeros debido al grupo 1,2-cis-2-halogenociclopropilo en la posición 1. Debido a esto, cuando está presente el estereoisomerismo en  $R^2$ , es deseable dejar únicamente uno de los isómeros del compuesto  $R^2$ -H para reaccionar con el compuesto del núcleo madre de quinolona.

Cuando  $R^2$  se introduce en la posición 7 de la quinolona y el compuesto  $R^2$ -H contiene un grupo amino, el grupo amino puede someterse a la reacción en forma de un compuesto convertido en un grupo protector convencional.

Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen grupos alcoxicarbonilo tales como butoxicarbonilo terciario, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y similares, grupos aralquiloxicarbonilo tales como benciloxicarbonilo, parametoxibenciloxicarbonilo, paranitrobenciloxicarbonilo y similares, grupos acilo tales como acetilo, metoxiacetilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, pivaloilo, formilo, benzoilo y similares, grupos alquilo o aralquilo tales como butilo terciario, bencilo, paranitrobencilo, parametoxibencilo, trifenilmetilo y similares, grupos alquilsulfonilo o grupos halogenoalquilsulfonilo tales como metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y similares y grupos arilsulfonilo tales como bencenosulfonilo, toluenosulfonilo y similares.

A continuación, se describe el grupo halogenociclopropilo en la posición  $N_1$ .

## ES 2 315 432 T3

Los ejemplos del átomo de halógeno que se sustituye incluyen un átomo de flúor y un átomo de cloro, de los cuales se prefiere particularmente un átomo de flúor.

5 Con respecto al medio estereoquímico en este resto, es particularmente deseable que el átomo de halógeno y el resto ácido piridonacarboxílico adopten una configuración *cis* contra el anillo de ciclopropano.

10 Los isómeros enantioméricos denominados de esta manera se forman sólo por este resto *cis*-2-halogenociclopropilo en la posición 1 independientemente del estereoisomerismo de los grupos sustituyentes en otras posiciones, particularmente  $R^2$  en la posición 7. Se ha descubierto en cada uno de estos isómeros una fuerte actividad antibacteriana y una gran seguridad.

15 Cuando el compuesto (I) de la presente invención tiene una estructura en la que existen diastereómeros y tal compuesto de la presente invención se administra a seres humanos y a animales, es deseable administrar un compuesto que comprenda un diastereómero puro. La expresión "comprender un diastereómero puro" no sólo significa un caso en el que el otro diastereómero esté totalmente ausente sino también un caso de grado químicamente puro. En otras palabras, el otro diastereómero puede contenerse en un grado tal que no ejerza influencias sobre las constantes físicas y las actividades fisiológicas.

20 Además, la expresión "estereoquímicamente puro" significa que cuando un compuesto tiene una pluralidad de especies isoméricas debido a su átomo de carbono asimétrico, el compuesto está compuesto únicamente por una de estas especies. El término "puro" en este caso también puede considerarse de la misma forma que se ha descrito anteriormente.

25 El derivado del ácido piridonacarboxílico de la presente invención puede usarse en su forma libre, o como una sal de adición de ácidos o una sal de su grupo carboxilo. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales ácidas inorgánicas tales como clorhidrato, sulfato, nitrato, bromhidrato, yodhidrato, fosfato y similares y sales ácidas orgánicas tales como acetato, metanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, citrato, maleato, fumarato, lactato y similares.

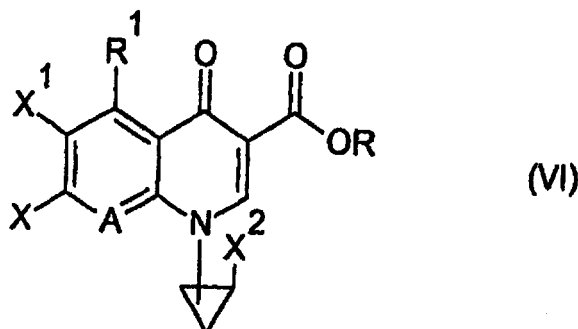
30 La sal del grupo carboxilo puede ser cualquiera de las sales inorgánicas u orgánicas tales como sal de litio, sal sódica, sal de potasio y las sales de metales alcalinos similares, sal de magnesio, sal de calcio y las sales de metales alcalinotérreos similares, sal de amonio, sal de trietilamina, sal de N-metilglucamina, sal de tris-(hidroxi-metil)aminometano y similares.

35 Además, esta forma libre, las sales de adición de ácidos y las sales del grupo carboxilo del derivado de ácido piridonacarboxílico pueden estar presentes en forma de hidratos.

40 Por otro lado, los derivados de quinolona, en los que el resto ácido carboxílico es un éster, son útiles como intermedios y profármacos sintéticos. Por ejemplo, son útiles como intermedios sintéticos ésteres de alquilo, ésteres de bencilo, ésteres de alcoxilalquilo, ésteres de fenilalquilo y ésteres de fenilo.

45 Son ejemplos de ésteres a usar como profármacos aquellos que se hidrolizan fácilmente en el cuerpo vivo para formar un ácido carboxílico libre, tal como éster de acetoximetilo, éster de pivaloiloximetilo, éster de etoxicarbonilo, éster de colina, éster de dimetilaminoetilo, éster de 5-indalilo, éster de ftalidilo y ésteres de oxoalquilo tales como 5-alquil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il metil éster, 3-acetoxi-2-oxobutil éster y similares.

50 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) puede producirse mediante diversos métodos. En un ejemplo preferido, éste puede producirse dejando reaccionar el compuesto de la fórmula  $R^2$ -H (en la que  $R^2$  es como se ha definido en la relación precedente de la fórmula (I), con la excepción de que el grupo amino puede estar protegido por un grupo protector  $R_x$  del átomo de nitrógeno) o una sal de adición de ácidos del mismo con un compuesto (un compuesto de núcleo madre de quinolona) representado por la fórmula (VI):



en la que X es un sustituyente que sirve como un grupo saliente, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo arilsulfonilo tal como un grupo bencenosulfonilo, un grupo toluenosulfonilo y similares, R es igual que el R definido en la fórmula (I) o un grupo representado por la fórmula (VII):



en la que cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es un átomo de flúor o un grupo alquilcarboniloxi inferior,

y X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> y A son como se han definido en la fórmula (I).

El grupo protector Rx del átomo de nitrógeno es cualquier grupo usado generalmente en este campo, y los ejemplos de tales grupos protectores incluyen grupos alcóxicarbonilo tales como butoxicarbonilo terciario, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y similares, grupos aralquiloxicarbonilo tales como benciloxicarbonilo, parametoxibenciloxicarbonilo, paranitrobenciloxicarbonilo y similares, grupos acilo tales como acetilo, metoxiacetilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, pivaloilo, formilo, benzoilo y similares, grupos alquilo o aralquilo tales como butilo terciario, bencilo, paranitrobencilo, parametoxibencilo, trifenilmetilo y similares, grupos alquilsulfonilo o halogenoalquilsulfonilo tales como metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y similares, y grupos arilsulfonilo tales como bencenosulfonilo, toluenosulfonilo y similares.

Cuando R es un ácido carboxílico derivado de un grupo aralquilo que comprende un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcóximetilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo compuesto de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo, el compuesto de interés representado por la fórmula (I) puede obtenerse realizando la conversión en el correspondiente ácido carboxílico en condiciones ácidas o básicas que son comunes en la hidrólisis de los ésteres de ácidos carboxílicos y, si es necesario en tal caso que se protejan otros sustituyentes, la retirada del grupo protector en las correspondientes condiciones adecuadas.

Cuando R en el compuesto de la fórmula (I) es un grupo representado por la fórmula (VII) mencionada anteriormente, su conversión en el correspondiente ácido carboxílico puede hacerse realizando en primer lugar su reacción de sustitución con el compuesto R<sup>2</sup>-H y después tratando con un compuesto ácido o básico.

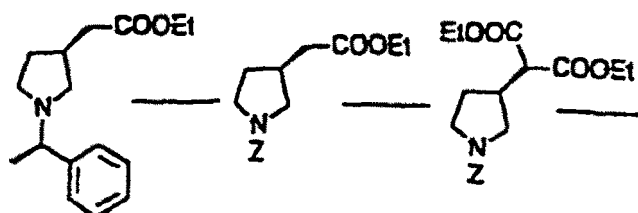
La reacción de sustitución del compuesto de fórmula (VI) con el compuesto de R<sup>2</sup>-H puede realizarse con o sin un disolvente. Cuando se usa un disolvente, éste puede ser inerte en las condiciones de reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen dimetilsulfóxido, piridina, acetonitrilo, etanol, cloroformo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrahidrofurano, agua, 3-metoxibutanol y mezclas de los mismos.

La reacción puede realizarse en una temperatura generalmente de la temperatura ambiente a 200°C, preferiblemente de 25 a 150°C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas, y la reacción se completa generalmente en un tiempo de 30 minutos a 2 horas.

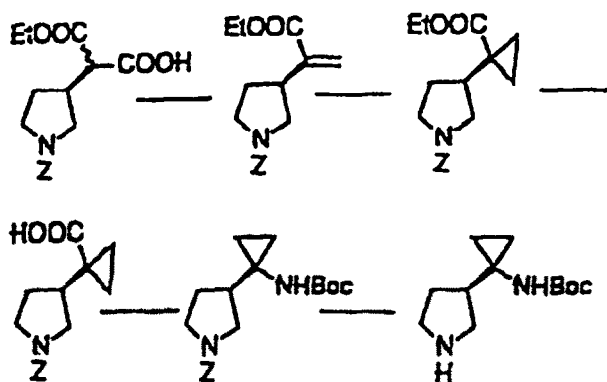
Es ventajoso realizar la reacción en presencia de un receptor ácido que incluye bases inorgánicas tales como carbonatos o hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y compuestos básicos orgánicos tales como trietilamina, piridina y similares.

Lo siguiente describe ejemplos de la síntesis del compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno saturado sustituido con el grupo aminocicloalquilo que es necesario para la introducción del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno saturado sustituido con el grupo aminocicloalquilo. En las siguientes fórmulas de reacción o descripción, Me significa un grupo metilo, Et significa un grupo etilo, Ph significa un grupo fenilo, z significa un grupo benciloxicarbonilo, Boc significa un grupo terc-butoxicarbonilo, TFA significa ácido trifluoroacético y Ts significa un grupo p-toluenosulfonilo. En algunos casos, la flecha significa una pluralidad de etapas de reacción.

1. Producción de (3R)-3-(1-aminociclopropil)-pirrolidina







Se permite reaccionar 1-[(R)-1-feniletil]pirrolidina-3-acetato de (3R)-etilo, descrito en la Patente de Estados Unidos 621.101, con clorocarbonato de bencilo dando (3R)-etil 1-benciloxicarbonilpirrolidina-3-acetato.

A continuación, se permite reaccionar a este compuesto en primer lugar con una base fuerte y después con clorocarbonato de etilo dando 1-benciloxicarbonil-3-(R)-pirrolidinilmalonato. Se permite que el compuesto reaccione con una base produciendo hidrógeno 1-benciloxicarbonil-3-(R)-pirrolidinilmalonato de etilo.

A continuación, se permite reaccionar a este compuesto con sal de Eschenmoser produciendo 2-(1-benciloxicarbonil-3-(R)-pirrolidinil)acrilato de etilo. Se permite que este compuesto reaccione con diazometano usando acetato de paladio como catalizador dando 1-(1-benciloxicarbonil-3-(R)-pirrolidinil)ciclopropanocarboxilato de etilo.

A continuación, este compuesto se convierte en ácido 1-(1-benciloxicarbonil-3-(R)-pirrolidinil)ciclopropanocarboxílico sometiéndolo a hidrólisis con una base en un método ordinario.

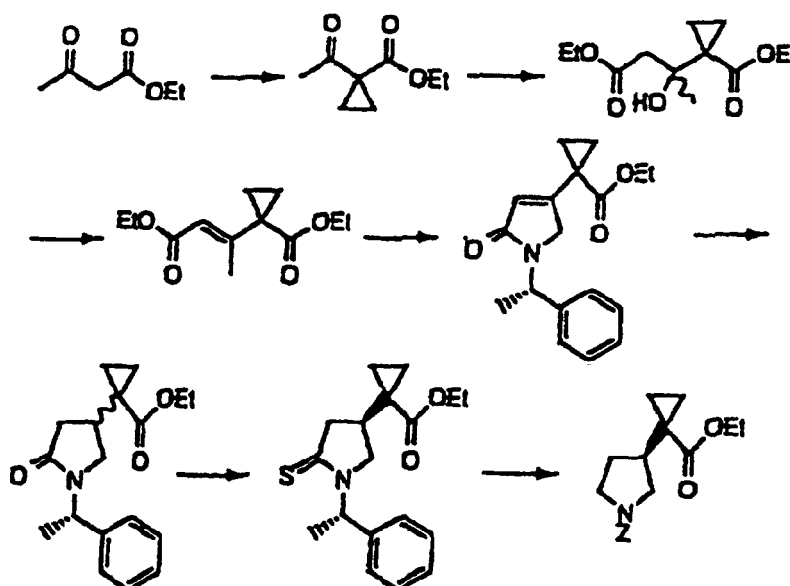
Cuando este compuesto se somete a reacción de Curtius en presencia de de terc-butanol, puede convertirse de una vez en (3R)-1-benciloxicarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidina protegida. Esta reacción puede realizarse fácilmente cuando se usa difenilfosforilazida, aunque la síntesis de la azida intermedia no se limita a esto y cualquier método sintético ordinario puede emplearse.

Cuando z se retira de la (3R)-1-benciloxicarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)-pirrolidina obtenida de esta manera por hidrogenación catalítica ordinaria o un medio similar, se obtiene (3R)-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidina.

También, un derivado de (3S)-3-(1-aminociclopropil)pirrolidina puede obtenerse cuando se usa [1-(S)-feniletil]pirrolidina-3-acetato de (3S)-etilo en lugar de (3R)-etil [1-(R)-feniletil]pirrolidina-3-acetato.

También, (3R)-1-benciloxicarbonil-(1-etoxicarbonilciclopropil)pirrolidina puede producirse en la siguiente manera.

## 2. Método alternativo para la producción de (3R)-3-(1-aminociclopropil)pirrolidina



Se permite que acetoacetato de etilo reaccione con 1,2-dibromoetano para obtener 1-acetilciclopropanocarboxilato de etilo. A continuación, se permite que 1-acetilciclopropanocarboxilato de etilo reaccione con cinc en polvo y etilbromoacetato dando 1-etoxicarbonil-p-hidroxi-p-metil-ciclopropanoato de etilo.

5 A continuación, se permite reaccionar a este compuesto con cloruro de tionilo usando piridina como disolvente produciendo 1-etoxicarbonil-p-cloro-p-metilciclopropanopropanoato y después con una base para obtener (E)-etil 3-(1-etoxicarbonilciclopropil)-2-butenato. Los ejemplos de bases orgánicas que pueden usarse incluyen piridina, 2,6-lutidina y compuestos heterocíclicos aromático similares, así como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno y bases orgánicas similares.

10 El 3-(1-etoxicarbonilciclopropil)-2-butenato de (E)-etilo obtenido de esta manera se permite reaccionar con N-bromosuccinimida dando 4-bromo-3-(1-etoxicarbonilciclopropil)-2-butenato de (E)-etilo que se permite reaccionar después con (S)-feniletilamina produciendo 4-(1-etoxicarbonilciclopropil)-1-[(S)-1-feniletil]-3-pirrolin-2-ona. Este compuesto se somete a hidrogenación catalítica ordinaria para obtener 4-(1-etoxicarbonilciclopropil)-1-[(S)-1-feniletil]-2-pirrolidona. Este compuesto es una mezcla de diastereómeros debido a la presencia del grupo (S)-feniletilo en la posición 1. La separación de esta mezcla puede realizarse por recristalización fraccionada o una columna cromatográfica de gel de sílice.

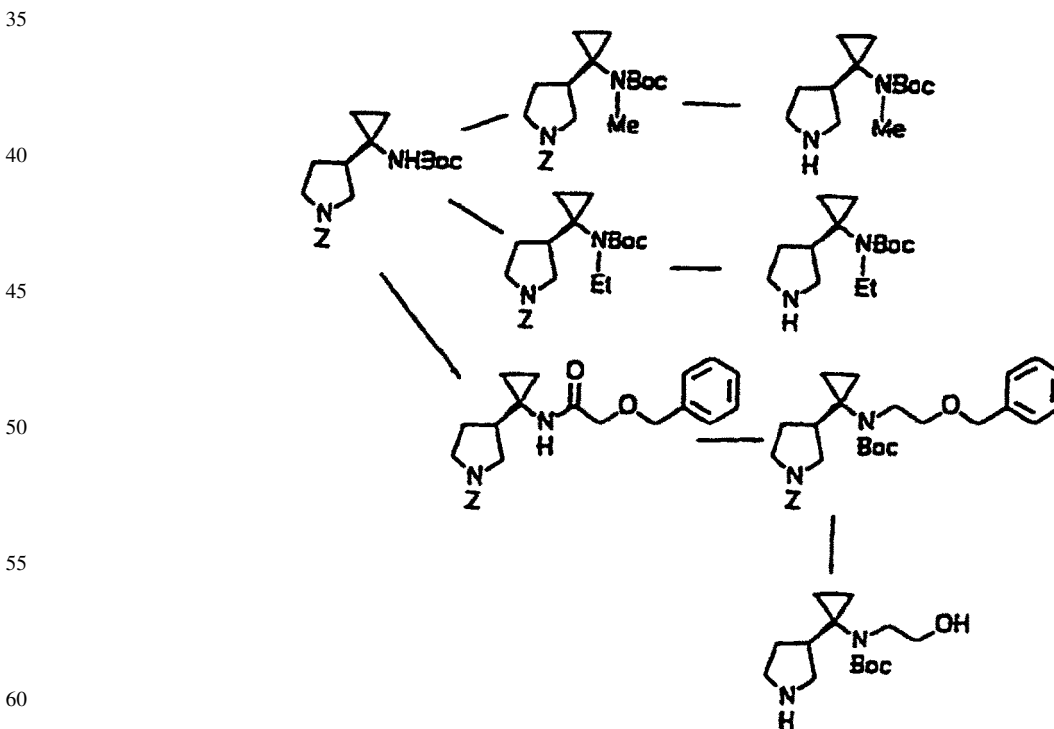
20 La (4R)-4-(1-etoxicarbonilciclopropil)-1-[(S)-1-feniletil]-2-pirrolidona separada de esta manera se permite que reaccione con reactivo de Lawesson dando (4S)-4-(1-etoxicarbonilciclopropil)-1-[(S)-1-feniletil]-2-pirrolidintiona. Esta reacción puede realizarse también usando pentasulfuro de fósforo.

25 La (4S)-4-(1-etoxicarbonilciclopropil)-1-[(S)-1-feniletil]-2-pirrolidintiona obtenida de esta manera se permite que reaccione con níquel Raney y después con cloroformiato de bencilo produciendo (3R)-1-benciloxicarbonil-(1-etoxicarbonilciclopropil)-pirrolidina.

Posteriormente, se obtiene (3R)-3-(1-aminociclopropil)pirrolidina mediante la reacción mencionada anteriormente.

30 (3R)-3-(1-Alquilaminociclopropil)pirrolidina o (3R)-1-[1-(N-terc-butoxicarbonil-N-(2-hidroxietil)amino)ciclopropil]-pirrolidina pueden sintetizarse de la siguiente manera.

### 3. Producción de (3R)-3-(1-sustituido aminociclopropil)pirrolidina



65 Para obtener (3R)-3-(1-metilaminociclopropil)-pirrolidina, (3R)-1-benciloxicarbonil-3-(1-terc-butoxi-carbonilaminociclopropil)pirrolidina se permite reaccionar en primer lugar con yoduro de metilo y óxido de plata en N,N-dimetilformamida para obtener (3R)-1-benciloxicarbonil-3-[1-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminociclopropil]pirrolidina.

## ES 2 315 432 T3

(3R)-1-benciloxicarbonil-3-[1-(N-terc-butoxicarbonil-N-etil)aminociclopropil]pirrolidina puede obtenerse cuando se usa yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo.

Posteriormente, z se retira de este compuesto por una hidrogenación catalítica ordinaria dando (3R)-3-(1-alkilaminociclopropil)pirrolidina.

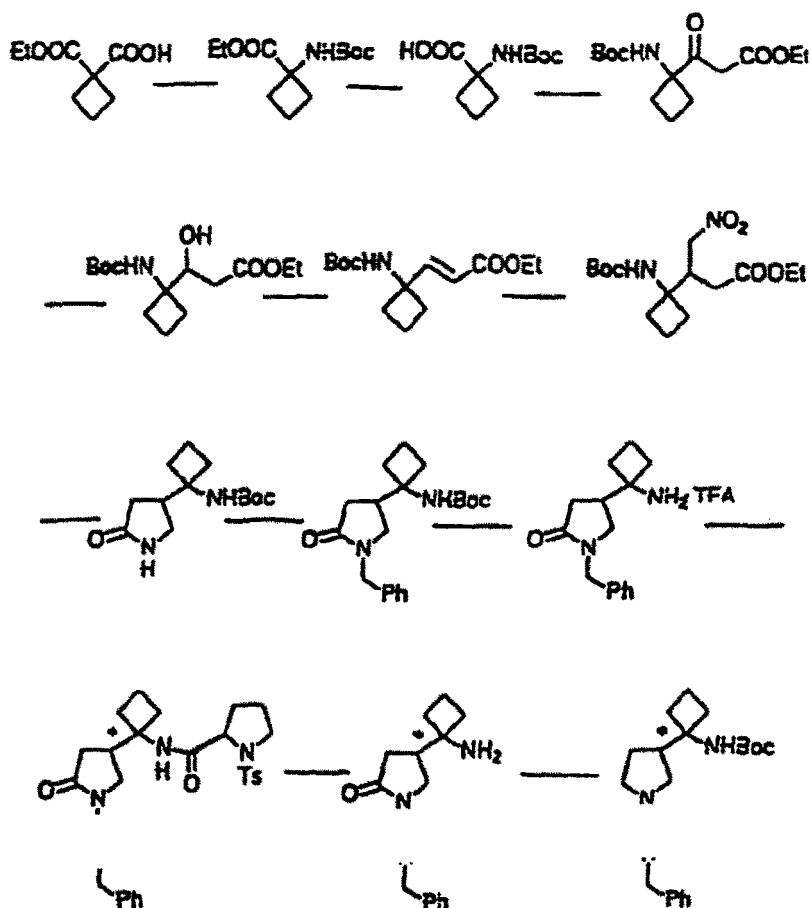
Para obtener (3R)-1-[1-(N-terc-butoxicarbonil-N-(2-hidroxi)etil)amino]ciclopropil]pirrolidina, en primer lugar se retira Boc de la (3R)-1-benciloxicarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidina por su reacción en condiciones ácidas usando ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o similares, y se permite después que el producto reaccione con cloruro de benciloxiacetil en presencia de trietilamina o agentes de retirada de ácido similares produciendo (3R)-3-[1-(benciloxiacetil)-aminociclopropil]-1-benciloxicarbonilpirrolidina.

Reduciendo este compuesto con complejo de borano-tetrahidrofurano y añadiendo después Boc al mismo, se obtiene (3R)-1-benciloxicarbonil-3-[1-(N-2-benciloxi)etil-N-terc-butoxicarbonil]aminociclopropil]pirrolidina.

Posteriormente, el grupo bencilo y Z se retiran de este compuesto por una hidrogenación catalítica ordinaria dando (3R)-1-[1-(N-terc-butoxicarbonil-N-(2-hidroxi)etil)amino]ciclopropil]pirrolidina.

3-(1-Terc-butoxicarbonilaminociclobutil)pirrolidina puede producirse, por ejemplo, por el siguiente método.

### 4. Producción de 3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)pirrolidina



Se permite que hidrógeno 1,1-ciclobutanodicarboxilato de etilo reaccione con azida del ácido difenilfosfórico junto con trietilamina o agentes de retirada de ácido similares usando terc-butanol como disolvente dando 1-terc-butoxicarbonilaminociclobutanocarboxilato de etilo.

El éster de este compuesto se hidroliza en condiciones alcalinas dando ácido 1-terc-butoxicarbonilaminociclobutanocarboxílico. Se permite que este compuesto reaccione con 1,1'-carbonildiimidazol, dicitohexilcarbodiimida, éster del ácido clorocarbónico o similares dando un éster activo o una mezcla de anhídrido de ácido y después con una sal de magnesio de hidrógeno malonato de etil produciendo 1-terc-butoxicarbonilamino-p-oxociclobutanopropanoato de etilo.

## ES 2 315 432 T3

Este compuesto se reduce con borohidruro sódico produciendo 1-terc-butoxicarbonilamino-p-hidroxiciclobutano-propanoato de etilo.

5 Este compuesto se convierte en sulfonato permitiendo que reaccione con cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo usando trietilamina, piridina o una base similar como agente para retirar ácido, y el compuesto resultante se permite entonces que reaccione con piridina, 2,6-lutidina o el compuesto heterocíclico aromático similar o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno o base orgánica similar dando 1-terc-butoxicarbonilaminociclobutanopropanoato de etilo.

10 Este compuesto puede sintetizarse también convirtiendo el alcohol en un haluro usando cloruro de tionilo o bromuro de tionilo y permitiendo después que el producto reaccione con la base mencionada anteriormente.

15 Se permite que este compuesto reaccione con nitrometano en presencia de una base dando 3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)-4-nitrobutanoato de etilo. Los ejemplos de la base a usar en esta reacción incluyen 1,1,3,3-tetrametilguanidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y bases orgánicas similares.

20 Esta reacción puede realizarse usando un disolvente o nitrometano como el disolvente. Los ejemplos del disolvente a usar en esta reacción son aquellos que son inertes en las condiciones de reacción, tales como benceno, tolueno y compuestos aromáticos similares, cloroformo, diclorometano y compuestos basados en cloro similares o éter dietílico, tetrahidrofurano y compuestos de éter similares.

25 Cuando el 3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)-4-nitrobutanoato de etilo obtenido de esta manera se somete a una hidrogenación catalítica usada habitualmente, se obtiene 4-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)-2-pirrolidona ciclada de una vez después de la reducción del grupo nitro en el grupo amino.

30 Cuando está presente 4-amino-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)butanoato no ciclado, puede convertirse en 4-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)-2-pirrolidona calentándolo con o sin usar benceno, tolueno o un disolvente similar.

35 En esta reacción de ciclación, puede usarse etilato sódico, butirato potásico o similares.

40 A continuación, se permite que 4-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)-2-pirrolidona reaccione con bromuro de bencilo o cloruro de bencilo usando una base produciendo 1-bencil-4-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)-2-pirrolidona.

45 Este compuesto se trata en condiciones ácidas para retirar Boc, obteniendo de esta manera 4-(1-aminociclobutil)-1-bencil-2-pirrolidona. Esta reacción puede realizarse usando cualquier método usado habitualmente para la retirada de Boc.

50 Puede usarse 4-(1-aminociclobutil)-1-bencil-2-pirrolidonetrifluoroacetato en la siguiente reacción como un producto de adición de ácido tal como trifluoroacetato o su forma libre que puede obtenerse neutralizándolo de la manera habitual después de la reacción.

55 Se permite que trifluoroacetato de 4-(1-aminociclobutil)-1-bencil-2-pirrolidona reaccione con cloruro de ácido de D-(R)-N-p-toluenosulfonilprolina en presencia de piridina o un agente de retirada de ácido similar dando 1-bencil-4-[1-[N'-p-toluenosulfonil-2-(R)-pirrolidinacarbonil]aminociclobutil]-2-pirrolidona que se separa después en 2 estereoisómeros.

60 La separación de los isómeros puede realizarse mediante una columna cromatográfica de gel de sílice o una cromatografía líquida de alto rendimiento.

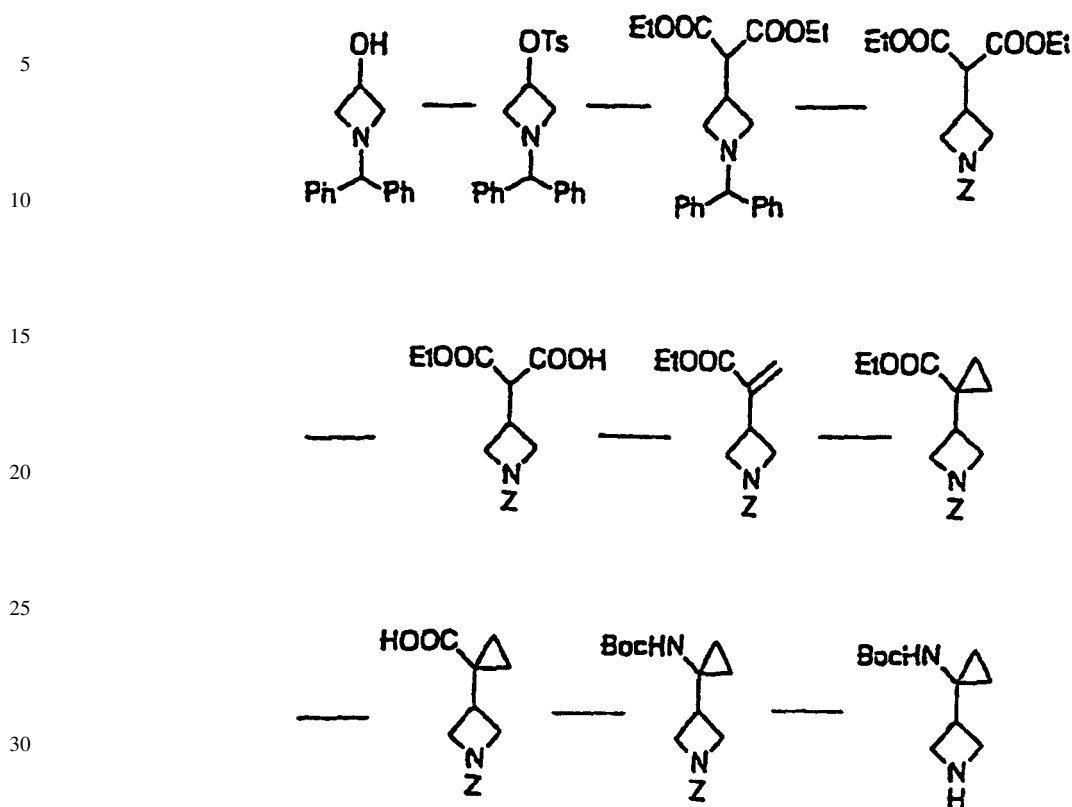
65 Cada uno de los isómeros separados de esta manera se hidroliza con un ácido dando 1-bencil-4-(1-aminociclobutil)-2-pirrolidona ópticamente activa. Se permite que cada uno de los isómeros ópticos reaccione con hidruro de litio y aluminio produciendo 1-bencil-3-(1-aminociclobutil)pirrolidina que posteriormente se permite que reaccione con di-terc-butildicarbonato dando 1-bencil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)pirrolidina.

70 Cuando este compuesto se somete a hidrogenación catalítica en un método habitual, se obtiene 3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)pirrolidina ópticamente activa.

75 Puede producirse 3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)azetidina, por ejemplo, por el siguiente método.

80

## 5. Producción de 3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)azetidina



35 Se permite que 1-benzhidril-3-hidroxi-azetidina reaccione con cloruro de p-toluenosulfonilo usando un agente de retirada de ácido dando 1-benzhidril-3-(p-toluenosulfoniloxi)azetidina. Se permite que este compuesto reaccione con malonato de dietilo en presencia de una base dando (1-benzhidril-3-azetidil)malonato de dietilo.

40 Se permite que este compuesto reaccione con cloroformiato de bencilo produciendo (1-benciloxicarbonil-3-azetidil)malonato de dietilo que se somete después a hidrólisis parcial del éster para obtener hidrógeno (1-benciloxicarbonil-3-azetidil) malonato de etilo.

45 Cuando se permite reaccionar a este compuesto con sal de Eschenmoser, se obtiene 2-(1-benciloxicarbonil-3-azetidil)acrilato de etilo. Usando una base, se permite reaccionar a este compuesto con yoduro de trimetilsulfoxonio dando 1-(1-benciloxicarbonil-3-azetidil)ciclopropanocarboxilato de etilo.

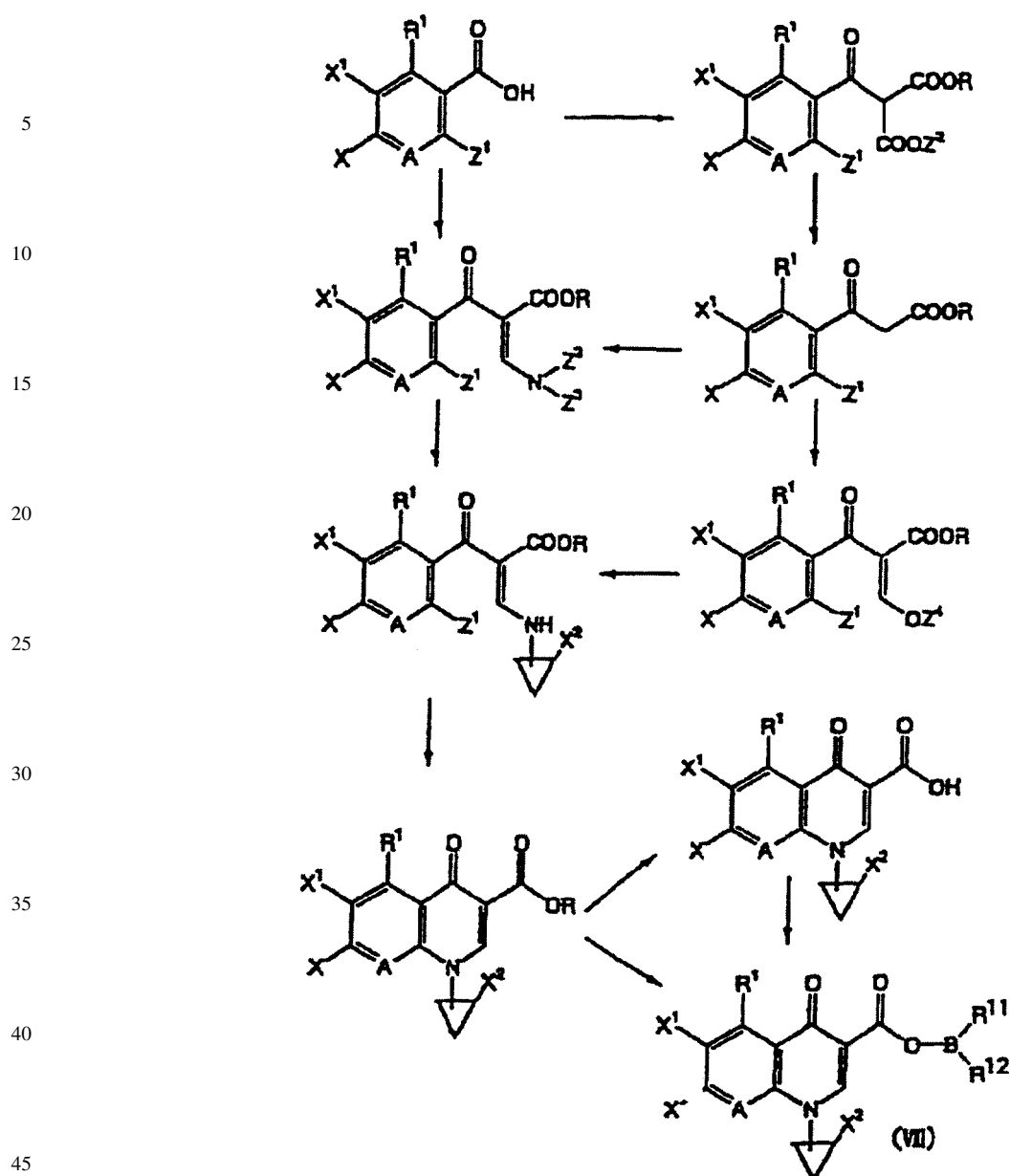
50 Este compuesto se hidroliza produciendo ácido 1-(1-benciloxicarbonil-3-azetidil)ciclopropanocarboxílico que se permite después reaccionar con azida del ácido difenilfosfórico en presencia de una base usando t-butanol como disolvente para producir 1-benciloxicarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)-azetidina. Cuando este compuesto se somete a hidrogenación catalítica en un método habitual, se obtiene 3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)azetidina.

55 Un compuesto de quinolona que tiene un grupo sustituyente representado por la fórmula (IV) o (V) puede producirse de la misma manera que en el caso de la producción del compuesto de quinolona que tiene el grupo sustituyente de fórmula (II).

60 Por otro lado, la síntesis de un compuesto de fórmula (VIII) que comprende un solo isómero del derivado de cis-2-fluorociclopropilamina ópticamente activo puede realizarse, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-2-231475.

65

65



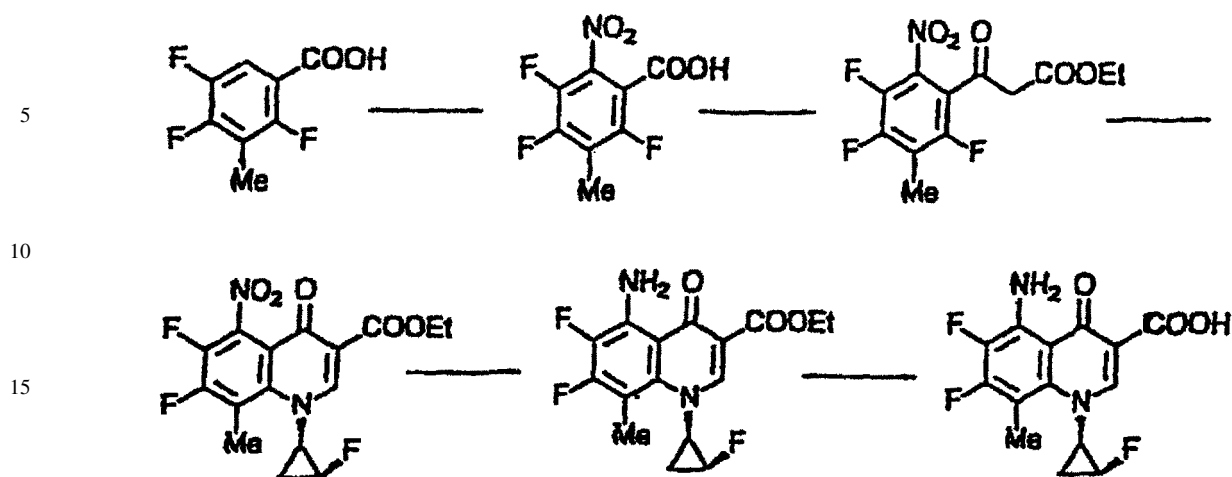
Puede sintetizarse 6,7,8-trifluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-5-hidroxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato como un miembro de los compuestos representados por la fórmula (VIII) de la siguiente manera.

Se deja reaccionar 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoilacetato de etilo con dimetilacetal de N,N-dimetilformamida y después con p-toluenosulfonato de (1R,2S)-2-fluorociclopropilamina en presencia de trietilamina o el agente de retirada del ácido similar, por lo que se obtiene 5,6,7,8-tetrafluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato.

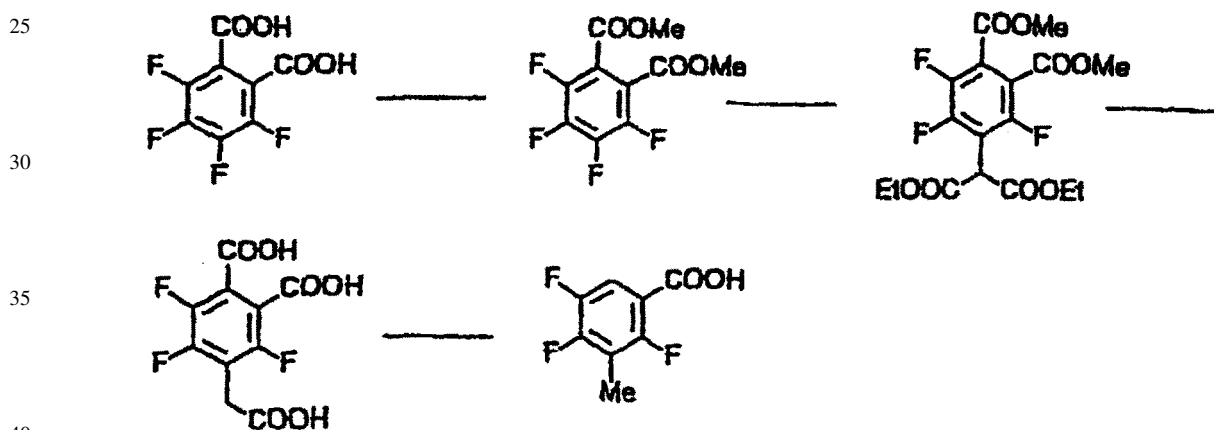
Este compuesto se deja reaccionar con alcohol de bencilo en presencia de una base para dar 5-benciloxi-6,7,8-trifluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con cualquier método conocido en este campo. Los ejemplos de la base útil en esta reacción incluyen hidruro sódico, carbonato potásico, hidróxido sódico e hidróxido potásico.

Cuando este compuesto se trata en condiciones ácidas, se obtiene 6,7,8-trifluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-5-hidroxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato.

Puede obtenerse un miembro del compuesto de fórmula (VIII) en el que R<sup>1</sup> es un grupo amino y X<sup>3</sup> es un grupo alquilo inferior de la misma manera que se ha descrito anteriormente, usando ácido 2,4,5-trifluoro-6-nitrobenzoico que tiene un grupo alquilo inferior en su posición 3, como material de partida que se obtiene sometiendo el ácido 2,4,5-trifluorobenzoico que tiene un grupo alquilo inferior en su posición 3 mediante nitración del modo habitual.



Aunque el ácido 3-metil-2,4,5-trifluorobenzoico puede producirse de acuerdo con el método descrito en JP-A-61-205240 o JP-A-3-95176, éste puede sintetizarse más fácilmente mediante el siguiente método.



Es decir, se deja reaccionar un diéster del ácido 3,4,5,6-tetrafluoroftálico con un diéster de ácido malónico usando una base para dar, por ejemplo, 4-dietoxycarbonylmetil-3,5,6-trifluoroftalato de dietilo.

La base, que puede usarse en esta reacción, puede ser una base orgánica o una base inorgánica, y los ejemplos de las bases inorgánicas incluyen hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos y similares de metales alcalinos, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico y similares. También pueden usarse en esta reacción los catalizadores de transferencia de fase tales como sales amónicas cuaternarias y similares.

Los ejemplos de la base orgánica incluyen trialquilaminas tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N,N-diisopropilamina y similares, dialquilanilinas tales como dietilanilina, dimetilaminilina y similares y compuestos heterocíclicos saturados o aromáticos tales como N-metilmorfolina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina y similares.

Cuando se usa un disolvente, éste puede ser inerte en las condiciones de reacción. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen dimetilsulfóxido, piridina, acetonitrilo, etanol, cloroformo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, agua y mezclas de los mismos.

La reacción puede realizarse a una temperatura generalmente de 0 a 150°C, preferiblemente de 25 a 100°C.

Posteriormente, se hidroliza 4-dietoxycarbonylmetil-3,5,6-trifluoroftalato de dietilo en una condición ácida o básica para producir el ácido 4-carboximetil-3,5,6-trifluoroftálico.

Los ejemplos del ácido que se usa en esta reacción incluyen ácido sulfúrico concentrado y ácido clorhídrico concentrado. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos y similares de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico y similares.

## ES 2 315 432 T3

El ácido 4-carboximetil-3,5,6-trifluoroftálico así obtenido se calienta en dimetilsulfóxido en presencia de una base para dar el ácido 3-metil-2,4,5-trifluorobenzoico.

5 Los ejemplos de las bases orgánicas a usar en esta reacción incluyen trialquilaminas tales como trietilamina, tripilamina, tributilamina, N,N-diisopropiletilamina y similares, dialquilanilinas tales como dietilanilina, dimetilanilina y similares y compuestos heterocíclicos saturados o aromáticos tales como N-metilmorfolina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina y similares.

10 La reacción puede realizarse a una temperatura generalmente de 100 a 200°C, preferiblemente de 100 a 150°C. La reacción puede realizarse durante de 1 a 96 horas, pero generalmente se completará dentro de 5 a 48 horas.

15 Este proceso de producción puede realizarse de la misma manera cuando se usa como material de partida 3,4,5,6-tetrafluoroflona nitrilo en lugar del diéster del ácido 3,4,5,6-tetrafluoroftálico. También puede usarse malononitrilo en lugar del diéster del ácido malónico, y un diéster del ácido alquilmalónico y un alquilmalononitrilo son útiles para la producción del ácido 3-alquil-2,4,5-trifluoro-6-nitrobenzoico que tiene un grupo alquilo diferente del grupo metilo.

Como el compuesto de la presente invención muestra acciones antibacterianas fuertes, éste puede usarse en forma de medicinas para seres humanos, animales y peces o conservantes de compuestos químicos agrícolas y comida.

20 Cuando el compuesto de la presente invención se usa como una medicina en seres humanos, su dosis puede estar en el intervalo de 50 mg a 1 g, preferiblemente de 100 mg a 300 mg, por adulto al día.

25 Cuando se usa en animales, su dosis varía dependiendo del propósito de la administración (tratamiento o prevención), la clase y el tamaño de cada animal a tratar, la clase de bacteria patógena infectada y el grado de infección, pero generalmente está en el intervalo de 1 a 200 mg, preferiblemente de 5 a 100 mg, al día por 1 kg de peso corporal del animal.

30 La dosis diaria puede usarse de una vez al día o puede dividirse en 2 a 4 dosis al día. Si es necesario, la dosis diaria puede exceder el intervalo mencionado anteriormente.

Como el compuesto de la presente invención es activo en un amplio intervalo de microorganismos que causan diversos tipos de enfermedades infecciosas, éste puede curar, prevenir o aliviar las enfermedades causadas por estos microorganismos patógenos.

35 Los ejemplos de bacterias y microorganismos bacterioides sensibles al compuesto de la presente invención incluyen el género *Staphylococcus*, *Streptococcus pyogenes*, *hemolytic streptococcus*, *enterococcus*, *pneumococcus*, el género *Peptostreptococcus*, *gonococcus*, *Escherichia coli*, el género *Citrobacter*, el género *Shigella*, bacilo de Friedlander, el género *Enterobacter*, el género *Serratia*, el género *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, el género *Acinetobacter*, el género *Campylobacter*, *Chlamydia trachomatis* y similares.

40 Los ejemplos de las enfermedades provocadas por estos microorganismos patógenos incluyen foliculitis, divieso, carbunco, erisipela, flemón, linfagitis, panadizo, absceso subcutáneo, hidradenitis, acné, ateroma infeccioso, absceso perirrectal, mastitis, infecciones secundarias superficiales tales como una lesión, lesión por quemadura, herida por operación y similares, faringolaringitis, bronquitis aguda, tonsilitis, bronquitis crónica, bronquiectasis, panbronquiolitis difusa, infección secundaria de una enfermedad respiratoria crónica, neumonía, pielonefritis, cistitis, prostatitis, epidermitis, uretritis gonocócica, uretritis no gonocócica, colecistitis, colangitis, disentería bacilar, enteritis, anexitis uterina, infección intrauterina, bartolinitis, blefaritis, orzuelo, dacriocistitis, tarsadentitis, úlcera corneana, otitis media, sinusitis, inflamación del periodonto, inflamación de la pericorona, inflamación de la mandíbula, peritonitis, endocarditis, sepsis, meningitis, infección dérmica y similares.

50 El compuesto de la presente invención también es eficaz contra diversos microorganismos que provocan enfermedades infecciosas en animales, tales como aquellas que pertenecen a los géneros *Escherichia*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Staphylococcus*, *Mycoplasma* y similares. Los ejemplos ilustrativos de tales enfermedades incluyen infección por colibacillus, enfermedad de los pollos, fiebre paratifoidea de pollo, cólera de las aves de corral, coriza infecciosa, infección por estafilococos, infección por micoplasma y similares en el caso de pájaros, infección por colibacillus, salmonelosis, pasteurellosis, infección hemófila, rinitis atrófica, epidermis exudativa, infección por micoplasma y similares en el caso de los cerdos, infección por colibacillus, salmonelosis, sepsis hemorrágica, infección por micoplasma, pleuroneumonía bovina, mastitis bovina y similares en el caso del ganado, sepsis coli, infección de salmonela, sepsis hemorrágica, empiema uterino, cistitis y similares en el caso de los perros y pleuresía exudativa, cistitis, rinitis crónica, infección hemófila, diarrea felina, infección por micoplasma y similares en el caso de los gatos.

65 El agente antibacteriano, que comprende el compuesto de la presente invención, puede prepararse haciendo uso de diversos métodos de preparación de fármacos farmacéuticos usados comúnmente seleccionando la forma de dosificación apropiada que corresponden a cada método de administración. Los ejemplos de las formas de dosificación del agente antibacteriano que contiene el compuesto de la presente invención como el compuesto activo incluyen preparaciones orales tales como comprimidos, polvos, cápsulas, soluciones, jarabes, elixires, suspensiones oleosas o acuosas y similares.



## ES 2 315 432 T3

5 Cuando se usa en forma de inyecciones, la preparación puede contener un agente de estabilización, un agente antiséptico y un agente de solubilización. Como se pide en ocasiones, una solución que puede contener tales sustancias auxiliares puede envasarse en recipientes y puede obtenerse en una sólida por liofilización o por medios similares que se van disolver de nuevo antes de su uso. Además, puede envasarse un recipiente con una sola dosis o con múltiples dosis.

El agente antibacteriano de la presente invención también puede obtenerse en preparaciones para el uso externo tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, pomadas, geles, cremas, lociones, pulverizadores y similares.

10 Las preparaciones sólidas contienen aditivos farmacéuticamente aceptables junto con el compuesto activo y pueden producirse mezclando estos aditivos opcionalmente seleccionados, por ejemplo, a partir de cargas, diluyentes, aglutinantes, agentes de desintegración, agentes de solubilización, agentes de humidificación, lubricantes y similares.

15 Las preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones y similares que pueden contener agentes de suspensión, agentes emulsionantes y similares como aditivos.

20 Cuando el compuesto de la presente invención se aplica a animales, esto puede efectuarse, por ejemplo, mediante un método en el que el compuesto se administra por vía oral directamente o después de añadirlo a la comida, mediante otro método en el que el compuesto se obtiene en una solución y después se administra por vía oral directamente o después de añadirlo al agua potable o a la comida o mediante una inyección.

25 Cuando el compuesto de la presente invención se administra a animales, esto puede obtenerse opcionalmente en polvos, subtales finos, polvos solubles, jarabes o inyecciones de acuerdo con las técnicas usadas normalmente en este campo.

A continuación se muestran ejemplos de la formulación de las preparaciones farmacéuticas.

### Ejemplo de Preparación 1

#### *Cápsulas*

<b>Compuesto del Ejemplo de Referencia 1</b>	<b>100,0 mg</b>
<b>Almidón de maíz</b>	<b>23,0 mg</b>
<b>Calcio CMC</b>	<b>22,5 mg</b>
<b>Hidroximetilcelulosa</b>	<b>3,0 mg</b>
<b>Estearato de magnesio</b>	<b>1,5 mg</b>
<b>Total</b>	<b>150,0 mg</b>

### Ejemplo de Preparación 2

#### *Solución*

<b>Compuesto del Ejemplo de Referencia 1</b>	<b>1 - 10 g</b>
<b>Ácido acético o hidróxido sódico</b>	<b>0,5 - 2 g</b>
<b>Paraoxibenzoato de etilo</b>	<b>0,1 g</b>
<b>Agua purificada</b>	<b>88,9 - 98,4 g</b>
<b>Total</b>	<b>100 g</b>

## Ejemplo de Preparación 3

*Polvo para el uso mezclado con comida*

5	<b>Compuesto del Ejemplo de Referencia 1</b>	<b>1 - 10 g</b>
	<b>Almidón de maíz</b>	<b>98,5 - 89,5 g</b>
10	<b>Anhídrido silícico blando</b>	<b>0,5 g</b>
	<b>Total</b>	<b>100 g</b>

**Mejor modo para realizar la invención**

15

Los siguientes Ejemplos de la Invención y de Referencia se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención, pero sin limitación. La actividad antibacteriana de los compuestos ópticamente activos de interés se ensayó de acuerdo con el método convencional diseñado por la Sociedad Japonesa de Quimioterapia. Los resultados se muestran en la Tabla 1 como MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ).

20

## Ejemplo de Referencia B-1

*Ácido 1-ciclobutenocarboxílico*

25

Después de detener el calentamiento de una solución a reflujo de hidróxido potásico al 85% y 125 ml de tolueno, se añadieron 10 g (48,31 mmol) de éster etílico del ácido 1-bromociclobutenocarboxílico gota a gota a la solución a una velocidad tal que el reflujo continuó. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla resultante se calentó de nuevo a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y la fase acuosa resultante se separó. Esto se lavó con hexano, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y después se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el disolvente, se obtuvieron 4,1047 g (41,88 mmol, 86,7%) del compuesto del título en forma de un producto bruto.

30

## Ejemplo de Referencia B-2

35

*Éster etílico del ácido 1-ciclobutenocarboxílico*

A una solución de 3,2425 g (33,09 mmol) de ácido 1-ciclobutenocarboxílico en 60 ml de dimetilformamida se le añadieron 12 ml (150 mmol) de yoduro de etilo y 5,53 g (40 mmol) de carbonato potásico, seguido de 20 horas de agitación a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el disolvente, se obtuvieron 4,5267 g del compuesto del título en forma de una mezcla con yoduro de etilo y éter.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,47 (1H, dt, J = 1,0,3,0 Hz), 2,73 (1H, t, J = 3,0 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7,5 Hz), 6,77 (1H, t, J = 1,0 Hz).

40

45

## Ejemplo de Referencia B-3

*Éster etílico del ácido 3-[(S)-feniletíl]-3-azabicyclo[3.2.0]heptano-1-carboxílico*

50

Con refrigeración en un baño de hielo, se añadieron 0,116 ml (1,5 mmol) de ácido trifluoroacético gota a gota a 4,5267 g (33,09 mmol) de la mezcla anterior de éster etílico del ácido 1-ciclobutenocarboxílico con yoduro de etilo y éter, y una solución de 14,65 g (50 mmol) de azometinilida en diclorometano (100 ml), seguido de 64 horas de agitación a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:1) produciendo 4,1832 g (14,58 mmol, 44,1% para 2 etapas del Ejemplo de Referencia B-2) del compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros. Esta mezcla se separó por cromatografía líquida de alto rendimiento produciendo 1,9203 g (6,69 mmol, 20,2% para 2 etapas del Ejemplo de Referencia B-2) de una sustancia de baja polaridad (fr. 1) y 990,5 mg (3,45 mmol, 10,4% para 2 etapas del Ejemplo de Referencia B-2) de una sustancia de alta polaridad (fr. 2).

55

60

*Sustancia de baja polaridad (fr. 1)*

65

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,77 -1,84 (1H, m), 1,97 - 2,05 (1H, m), 2,11 - 2,20 (1H, m), 2,29 (1H, dd, J = 6,0, 9,0 Hz), 2,38 (1H, dt, J = 6,5, 11,0 Hz), 2,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 2,96 (1H, dt, J = 5,0, 9,5 Hz), 3,07 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,29 (1H, c, J = 6,5 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,21 - 7,33 (3H, m), 7,39 - 7,41 (2H, m).

## ES 2 315 432 T3

### *Sustancia de alta polaridad (fr. 2)*

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,68 - 1,72 (1H, m), 2,02 - 2,18 (3H, m), 2,41 (1H, d, J = 9,0 Hz), 2,45 - 2,50 (1H, m), 2,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 2,82 - 2,87 (1H, m), 3,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,29 (1H, c, J = 6,5 Hz), 4,10 (2H, c, J = 7,5 Hz), 7,21 - 7,41 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia B-4

#### 10 *Éster etílico del ácido 3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.0]heptano-1-carboxílico (fr. 1)*

A una solución de 980 mg (3,41 mmol) de éster etílico del ácido 3-[(S)-feniletíl]-3-azabicyclo[3.2.0]heptano-1-carboxílico en diclorometano (20, ml) se le añadió gota a gota 0,714 ml (5,0 mmol) de cloroformiato de bencilo refrigerando con hielo, seguido de 40 horas de agitación a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica (n-hexano:acetato de etilo = 4:1) dando 921,5 mg (2,91 mmol, 85,3%) del compuesto del título.

### Ejemplo de Referencia B-5

#### 20 *Éster etílico del ácido 3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.0]heptano-1-carboxílico (fr. 2)*

A una solución de 863,8 mg (3,01 mmol) de éster etílico del ácido 3-[(S)-feniletíl]-3-azabicyclo[3.2.0]heptano-1-carboxílico en diclorometano (15 ml) refrigerado en un baño de hielo se le añadió gota a gota 0,642 ml (4,5 mmol) de cloroformiato de bencilo, seguido de 45 horas de agitación a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica (n-hexano:acetato de etilo = 4:1) dando 829 mg (2,62 mmol, 87,0%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,72 (1H, a), 1,97 (1H, a), 2,22 (1H, a), 2,56 (1H, dt, J = 8,0, 11,5 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 6,5, 14,5 Hz), 3,38 - 3,42 (1H, m), 3,66 - 3,84 (3H, m), 4,18 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,18 (2H, s), 7,27 - 7,40 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia B-6

#### 35 *Ácido 3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.0]heptano-1-carboxílico (fr. 1)*

A una solución de 920 mg (2,90 mmol) de 1-etoxicarbonil-3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.0]heptano en etanol (10 ml) refrigerado en un baño de hielo se le añadieron 6 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1 N, seguido de 2 horas de agitación a temperatura ambiente. Después de la neutralización con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, se evaporó el etanol. El residuo resultante se mezcló con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el disolvente, se obtuvieron 847,2 mg (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un producto bruto.

### Ejemplo de Referencia B-7

#### 45 *Ácido 3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.0]heptano-1-carboxílico (fr. 2)*

A una solución de 825 mg (2,60 mmol) de 1-etoxicarbonil-3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.0]heptano en etanol (10 ml) refrigerado en un baño de hielo se le añadieron 5 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1 N, seguido de 2 horas de agitación a temperatura ambiente. Después de la neutralización con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, se evaporó el etanol. El residuo resultante se mezcló con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el disolvente, se obtuvieron 776,6 mg (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un producto bruto.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,75 (1H, a), 2,00 (1H, a), 2,25 (1H, a), 2,59 - 2,66 (1H, m), 3,14 - 3,19 (1H, m), 3,39 - 3,44 (1H, m), 3,66 - 3,81 (2H, m), 3,84 - 3,91 (1H, m), 5,18 (2H, s), 7,29 - 7,39 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia B-8

#### 60 *1-Terc-butoxicarbonil-3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.0]heptano (fr. 1)*

A una solución de ácido 3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.0]heptano-1-carboxílico (2,90 mmol) en butanol terciario (15 ml) se le añadieron 0,53 ml (3,8 mmol) de trietilamina y 0,819 ml (3,8 mmol) de difenilfosforilazida, seguido de 9 horas de agitación a 70°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1) dando 817,8 mg (2,27 mmol, 78,3% para 2 etapas del Ejemplo de Referencia B-2) del compuesto del título.

## ES 2 315 432 T3

### Ejemplo de Referencia B-9

#### *1-Terc-butoxicarbonil-3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo-[3.2.0]heptano (fr. 2)*

5 A una solución de ácido 3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo-[3.2.0]heptano-1-carboxílico (2,60 mmol) en butanol terciario (15 ml) se le añadieron 0,474 ml (3,4 mmol) de trietilamina y 0,733 ml (3,4 mmol) de difenilfosforilazida, seguido de 9 horas de agitación a 70°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó  
10 mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1) dando 642,2 mg (1,78 mmol, 68,4% para 2 etapas del Ejemplo de Referencia B-7) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (9H, s), 2,18 (3H, a), 2,85 (1H, bar), 3,45 - 3,65 (3H, m), 3,87 (1H, a), 4,80 (1H, a), 5,16 (2H, s), 7,31 - 7,37 (5H, m).

15 Ejemplo de Referencia B-10

#### *1-Terc-butoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.0]heptano (fr. 1)*

20 A una solución de 368 mg (1,02 mmol) de 1-terc-butoxicarbonil-3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.0]heptano en metanol (20 ml) se le añadió 400 mg de hidróxido de paladio al 20%-carbono, seguido de agitación vigorosa en una atmósfera de hidrógeno gas. Después de retirar el material insoluble por filtración a través de celite, el filtrado resultante se concentró dando 274,6 mg del compuesto del título en forma de un producto bruto.

25 Ejemplo de Referencia B-11

#### *1-Terc-butoxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.0]heptano (fr. 2)*

30 A una solución de 360 mg (1,02 mmol) de 1-terc-butoxicarbonil-3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo[3.2.0]heptano en metanol (20 ml) se le añadieron 400 mg de hidróxido de paladio al 20%-carbono, seguido de agitación vigorosa en una atmósfera de hidrógeno gas. Después de retirar el material insoluble por filtración a través de celite, el filtrado resultante se concentró dando 243,8 mg del compuesto del título en forma de un producto bruto.

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1,54 (9H, s), 1,76 - 1,83 (1H, m), 2,31 - 2,45 (3H, m), 3,07 - 3,22 (1H, m), 3,40 - 3,48 (1H, m), 3,51 - 3,67 (2H, m), 3,68-3,71 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 1

40 *Ácido 7-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-fluoro-1-[(2S)-fluoro-(1R)-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico (fr. 1)*



55 A una solución de quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(2S)-fluoro-(1R)-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico y BF<sub>2</sub> (345 mg, 1 mmol) en sulfolano (4 ml) se le añadieron 1-terc-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3.1,0]hexano (fr. 1) (298 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (0,2 ml), seguido de 200 horas de agitación a temperatura ambiente. Después de la evaporación de la trietilamina, el residuo resultante se mezcló con agua (10 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los cristales precipitados de esta manera se lavaron con agua, se recogieron por filtración y se disolvieron en un disolvente mixto de etanol/agua = 4:1 (50 ml), y la solución resultante se mezcló con trietilamina (5 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente,  
60 el residuo resultante se mezcló con cloroformo (50 ml), se lavó con ácido cítrico al 10% (20 ml x 2) y después se secó sobre sulfato de magnesio, evaporando posteriormente el disolvente. El residuo resultante se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (5 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se lavó con cloroformo (5 ml x 2), se ajustó a pH 7,3 con solución acuosa de hidróxido sódico al 20% y después se extrajo con cloroformo (30 ml X 3). Después de secar sobre sulfato sódico, el disolvente se evaporó. El residuo resultante se sometió a separación de purificación por TLC preparativa (desarrollada por la fase inferior de cloroformo:metanol:agua = 7:3:1) produciendo 35 mg del compuesto del título en forma de un producto bruto. Posteriormente, se obtuvieron 18  
65 mg del compuesto del título recristalizando el producto bruto en cloroformo-etanol.

## ES 2 315 432 T3

$^1\text{H-RMN}$  (0,1 N-NaOD)  $\delta$ : 0,78 - 0,83 (2H, m), 1,12-1,21 (1H, m), 1,38 -1,39 (1H, m), 1,51-1,62 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,03 (1H, d, J = 9,3 Hz), 3,31 (1H, d, J = 9,3 Hz), 3,56 (1H, d, J = 9,3 Hz), 3,72 - 3,74 (1H, m), 3,99 - 4,04 (1H, m), 5.00 - 5,08 (0,5H, m), 7,60 (1H, d, J = 13,67 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,4 Hz).

5 Análisis elemental para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$ :

Calculado: C, 58,68; H, 5,31; N, 10,81  
Encontrado: C, 59,01; H, 5,15; N, 10,65.

10 Punto de fusión ( $^{\circ}\text{C}$ ): 189 - 210 (descomposición).

### Ejemplo de Referencia C-1

15 *1-Benciloxicarbonilpirrolidina-3-acetato de (3R)-etilo*

Una porción de 12 g (45,9 mmol) de 1-[(R)-1-feniletil]pirrolidina-3-acetato de (3R)-etilo conocido en la bibliografía se disolvió en 100 ml de diclorometano al que posteriormente se añadió gota a gota 7,87 ml (55,1 mmol) de cloroforniato de bencilo a temperatura ambiente. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla se agitó durante 16 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró. Posteriormente, el residuo resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice produciendo 10,1 g (76%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa a partir del eluido de n-hexano:acetato de etilo = 5:1.

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,26(3H, t, J = 7,32 Hz), 1,53 - 1,64 (1H, m), 2,07 - 2,15 (1H, m), 2,36 - 2,42 (2H, m), 2,55 - 2,67 (1H, m), 3,01-3,07 (1H, m), 3,36 - 3,42 (1H, m), 3,49 - 3,62 (1H, m), 3,67 - 3,73 (1H, m), 4,14 (2H, c, J = 7,32 Hz), 5,13 (2H, s), 7,29 - 7,38 (5H, m).

30 Ejemplo de Referencia C-2

### *1-Benciloxicarbonil-3-(R)-pirrolidinilmalonato de dietilo*

35 Una porción de 146 mg (0,5 mmol) de 1-benciloxicarbonilpirrolidina-3-acetato de (3R)-etilo se disolvió en 3 ml de tetrahidrofurano (THF) al que posteriormente se añadió 1 ml (1 mmol) de solución 1 mol en tetrahidrofurano de (bistrimetilsilil)amiduro sódico a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Después de 30 minutos de agitación a la misma temperatura, se añadieron 2 ml de solución en tetrahidrofurano de 0,12 ml (1 mmol) de cloroforniato de etilo gota a gota a la solución de reacción a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 1 N gota a gota a la solución de reacción que posteriormente se calentó a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con 40 ml de acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml x 1) y salmuera saturada (50 ml x 1) en este orden, y después se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice produciendo 150 mg (83%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa a partir del eluido de n-hexano:acetato de etilo = 4:1.

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 - 1,29 (6H, m), 1,60 - 1,75 (1H, m), 2,03 - 2,19 (1H, m), 2,79 - 2,91 (1H, m), 3,09 - 3,17 (1H, m), 3,28 (1H, d, J = 9,76 Hz), 3,32 - 3,41 (1H, m), 3,55 - 3,65 (1H, m), 3,72 - 3,77 (1H, m), 4,17 - 4,24 (4H, m), 5,13 (2H, s), 7,28 - 7,59 (5H, m).

50 Ejemplo de Referencia C-3

### *Hidrógeno 1-benciloxicarbonil-3-(R)-pirrolidinilmalonato de etilo*

55 Una porción de 177 mg (0,49 mmol) de 1-benciloxicarbonil-3-(R)-pirrolidinilmalonato de dietilo se disolvió en 10 ml de etanol. A la solución se le añadió gota a gota una solución de 32 mg (0,49 mmol) de hidróxido potásico (85%) en 10 ml de etanol refrigerando con hielo. Una vez completada la adición gota a gota, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez completada la reacción, se añadieron 20 ml de agua a la solución de reacción y después se evaporó el etanol. La fase acuosa restante se lavó con diclorometano (50 ml X 2). La fase acuosa resultante se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y después se extrajo con éter dietílico (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, y después se evaporó el disolvente produciendo 160 mg (97%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

65  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 - 1,30 (3H, m), 1,63 - 1,71 (1H, m), 2,09 - 2,20 (1H, m), 2,79 - 2,90 (1H, m), 3,10 - 3,20 (1H, m), 3,28 - 3,43 (2H, m), 3,51 - 3,65 (1H, m), 3,71 - 3,84 (1H, m), 4,19 - 4,25 (2H, m), 5,13 (2H, s), 7,28 - 7,55 (5H, m).

## ES 2 315 432 T3

### Ejemplo de Referencia C-4

#### *2-(1-Benciloxicarbonil-3-(R)-pirrolidinil)acrilato de etilo*

5 1,94 g (5,78 mmol) de hidrógeno 1-benciloxicarbonil-3-(R)-pirrolidinilmalonato de etilo y 2,18 g (11,56 mmol) de sal de Eschenmoser se disolvieron en 200 ml de acetonitrilo, y la solución se mezcló con una cantidad catalíticamente eficaz de acetato potásico y se calentó a reflujo durante 12 horas. Una vez completada la reacción, se evaporó el acetonitrilo, y el residuo resultante se mezcló con 200 ml de acetato de etilo, se lavó con ácido cítrico al 10% (50 ml x 1), solución acuosa de sulfito sódico al 10% (50 ml x 1) y salmuera saturada (50 ml x 1) en este orden. Después  
10 de secar la fase orgánica sobre sulfato sódico, el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice produciendo 1,12 g (64%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa a partir del eluido de n-hexano: acetato de etilo = 5:1.

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31 (3H, t, J = 7,33 Hz), 1,53 - 1,62 (1H, m), 1,79 - 1,89 (1H, m), 2,11 - 2,21 (1H, m), 3,18 - 3,31 (2H, m), 3,38 - 3,48 (1H, m), 3,51 - 3,63 (1H, m), 4,22 (2H, c, J = 7,33 Hz), 5,14 (2H, s), 5,58 (1H, s), 6,26 (1H, d, J = 1,96 Hz), 7,29 - 7,38 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia C-5

#### *1-(1-Benciloxicarbonil-3-(R)-pirrolidinil)ciclopropanocarboxilato de etilo*

A una mezcla de 852 mg (2,8 mmol) de 2-(1-benciloxicarbonil-3-(R)-pirrolidinil)acrilato de etilo y 5 mg (0,02 mmol) de acetato de paladio se le añadieron 100 ml de éter dietílico, seguido de adición gota a gota de una solución de exceso (10 equivalentes) de diazometano en éter dietílico enfriando con hielo. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice produciendo 890 mg (cuantitativo) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa a partir del eluido de n-hexano:acetato de etilo = 3:1.

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,71 - 0,82 (2H, m), 1,19 - 1,28 (5H, m), 1,43 - 1,59 (1H, m), 1,84 - 1,95 (1H, m), 2,73 - 2,85 (1H, m), 2,93 (1H, dd, J = 10,25 Hz, 18,55 Hz), 3,28 - 3,39 (1H, m), 3,55 - 3,75 (2H, m), 4,09 - 4,15 (2H, m), 5,13 (2H, s), 7,28 - 7,36 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia C-6

#### *Acido 1-(1-benciloxicarbonil-3-(R)-pirrolidinil)ciclopropanocarboxílico*

Una porción de 5,26 g (16,6 mmol) de 1-(1-benciloxicarbonil-3-(R)-pirrolidinil)ciclopropanocarboxilato de etilo se disolvió en 300 ml de etanol, y la solución se refrigeró en un baño de hielo, se mezcló con 16,6 ml de solución acuosa 10 N de hidróxido sódico y después se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Una vez completada la reacción, se evaporó el etanol, y la fase acuosa restante se acidificó después con ácido clorhídrico y se extrajo con éter dietílico (50 ml x 4). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y después se evaporó el disolvente produciendo 4,95 g del compuesto del título cuantitativamente en forma de una sustancia oleosa.

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,75 - 0,85 (2H, m), 1,22 - 1,33 (2H, m), 1,45 - 1,61 (1H, m), 1,82 - 1,98 (1H, m), 2,69 - 2,78 (1H, m), 2,93 - 3,01 (1H, m), 3,25 - 3,36 (1H, m), 3,55 - 3,75 (2H, m), 5,12 (2H, s), 7,28 - 7,35 (5H, m), 11,09 (1H, s a).

### Ejemplo de Referencia C-7

#### *(3R)-1-benciloxicarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidina*

Una porción de 289 mg (1 mmol) de ácido 1-(1-benciloxicarbonil-3-(R)-pirrolidinil)ciclopropanocarboxílico se disolvió en 10 ml de terc-butanol. A esta solución se añadieron gota a gota 0,28 ml (1,3 mmol) de azida del ácido difenilfosfórico y 0,24 ml (1,6 mmol) de trietilamina en este orden a temperatura ambiente, seguido de 2 horas de agitación a la misma temperatura. Después de confirmar la formación de la azida de ácido, la temperatura de reacción se aumentó para realizar 18 horas de calentamiento a reflujo. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice produciendo 263 mg (73%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa a partir del eluido de n-hexano:acetato de etilo = 4:1.

60  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,65 - 0,85 (4H, m), 1,41 (9H, s), 1,59 - 1,75 (1H, m), 1,95 - 2,00 (1H, m), 2,20 - 2,35 (1H, m), 3,07 - 3,15 (1H, m), 3,27 - 3,35 (1H, m), 3,51 - 3,65 (2H, m), 4,87 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,13 (2H, s), 7,29 - 7,37 (5H, m).

65  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 6,83$ , (c = 0,731,  $\text{CHCl}_3$ ).

Se encontró que este producto era una mezcla enantiomérica 4:1 (60% ee) cuando se comprobó por análisis HPLC usando una columna quiral.

## ES 2 315 432 T3

Las condiciones para este análisis se muestran a continuación.

Columna: DAICEL CHIRALCEL OD, 25 cm X 0,46 cm

5 Fase móvil: n-hexano:isopropanol = 95:5

Caudal: 1,5 ml/min

Temperatura: temperatura ambiente

10

Detección: UV (254 nm)

Los tiempos de retención de los isómeros ópticos se muestran a continuación.

15

Forma (3R): 13,06 minutos

Forma (3S): 15,65 min

20

Una porción de 4 g de la mezcla 4:1 se recrystalizó en acetonitrilo dando 2,65 g de la forma (3R).

$[\alpha]_D^{25} = 10,00$ , (c = 0,660, CHCl<sub>3</sub>).

25

Ejemplo de Referencia D-1

### *1-Acetilciclopropanocarboxilato de etilo*

30

Una porción de 204 ml (1,6 mol) de acetoacetato de etilo y 138 ml (1,6 mol) de 1,2-dibromoetano se disolvieron en 3 litros de N,N-dimetilformamida, y la solución se mezcló con 460 g (3,3 mol) de carbonato potásico a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 2 días. Una vez completada la reacción, el material insoluble se retiró por filtración y después la N,N-dimetilformamida se evaporó a una presión reducida de 50 mmHg. El residuo resultante se mezcló con 1,5 litros de éter dietílico, se lavó con agua (500 ml x 3) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el éter dietílico, se obtuvieron 113,43 g (45%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

35

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29 (3H, t, J = 6,84 Hz), 1,47 (4H, s), 2,47 (3H, s), 4,21 (2H, c, J = 6,84 Hz).

40

Ejemplo de Referencia D-2

### *1-Etoxicarbonil-β-hidroxi-β-metil-ciclopropanepropanoato de etilo*

45

Una porción de 61,7 g (0,39 mol) de 1-acetilciclopropanocarboxilato de etilo se disolvió en 500 ml de benceno al que posteriormente se añadieron 13 g de cinc en polvo y una cantidad catalíticamente eficaz de yodo. Mientras se calentaba a reflujo, se añadió una solución de 56,2 ml (0,51 mol) de bromoacetato de etilo en 100 ml de benceno gota a gota a la mezcla anterior. Cuando la reacción empezó a progresar, se suspendió la adición gota a gota, se añadieron 39 g de cinc en polvo en pequeñas porciones y después la solución restante de bromoacetato de etilo se añadió gota a gota. Una vez completada la adición, la solución de reacción se calentó a reflujo durante otras 2 horas. La solución de reacción se enfrió espontáneamente, se mezcló con 500 ml de ácido clorhídrico 1 N y después se filtró a través de celite. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (500 ml X 2) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el disolvente, se obtuvieron 90,31 g (95%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

50

55

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,08 -1,18 (4H, m), 1,23 (3H, t, J = 6,84 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,33 Hz), 1,43 (3H, s), 2,91 (1H, d, J = 15,14 Hz), 2,98 (1H, d, J = 15,14 Hz), 4,09 (2H, c, J = 6,84 Hz), 4,19 (2H, dc, J = 1,95 Hz, J = 6,84 Hz).

Ejemplo de Referencia D-3

60

### *3-(1-Etoxicarbonilciclopropil)-2-butenato de (E)-etilo*

65

Una porción de 90,31 g (0,37 mol) de 1-etoxicarbonil-p-hidroxi-p-metil-ciclopropanepropanoato de etilo se disolvió en 182 ml de piridina al que posteriormente se añadió gota a gota cloruro de tionilo a de -10°C a -5°C. Una vez completada la adición gota a gota, esto se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se vertió en 1 litro de agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano (300 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido clorhídrico 1 N (1 litro x 1) y salmuera saturada (1 litro x 1) en este orden y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. A la solución de diclorometano resultante

## ES 2 315 432 T3

se le añadieron gota a gota 58 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno a 0°C, seguido de 18 horas de agitación a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se lavó con ácido clorhídrico 1 N (1 litro x 1) y salmuera saturada (1 litro x 1) en este orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice produciendo 56,57 g (68%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa a partir del eluido de n-hexano:acetato de etilo = 9:1.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,01 (2H, dd, J = 3,91 Hz, J = 6,84 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,40 (2H, dd, J = 3,91 Hz, J = 6,84 Hz), 2,29 (3H, d, J = 1,46 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7,32 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7,32 Hz), 5,78 (1H, d, J = 0,98 Hz).

### Ejemplo de Referencia D-4

#### 4-(1-Etoxicarbonilciclopropil)-1-[(S)-1-feniletíl]-3-pirrolin-2-ona

Una porción de 25,37 g (0,11 mol) de 3-(1-etoxicarbonilciclopropil)-2-butenato de (E)-etilo se disolvió en 300 ml de tetracloruro de carbono al que posteriormente se añadieron 23,9 g (0,13 mol) de N-bromosuccinimida y una cantidad catalíticamente eficaz de azobisisobutironitrilo, seguido de 5 horas de reflujo a la luz del sol. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se filtró y el filtrado resultante se concentró. El residuo obtenido de esta manera se disolvió en 250 ml de etanol y se mezcló con 18,83 g (0,22 mol) de bicarbonato sódico. A esto se le añadió gota a gota 15,84 ml (0,12 mol) de (S)-feniletilamina a temperatura ambiente. Una vez completada la adición gota a gota, esto se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se calentó durante 4 horas a reflujo. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se mezcló con 500 ml de acetato de etilo, se lavó con agua (500 ml x 1), ácido clorhídrico 1 N (500 ml x 2) y salmuera saturada (500 ml x 2) en este orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice produciendo 13,1 g (39%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa a partir del eluido de n-hexano:acetato de etilo = 1:1.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,13-1,15 (2H, m), 1,18 (3H, t, J = 6,83 Hz), 1,60 (3H, d, J = 7,32 Hz), 1,61-1,64 (2H, m), 3,80 (1H, d, J = 19,53 Hz), 4,09 (2H, c, J = 6,83 Hz), 4,13 (1H, d, J = 19,53 Hz), 5,56 (1H, c, J = 7,32 Hz), 5,85 (1H, t, J = 1,47 Hz), 7,25 - 7,37 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia D-5

#### 4-(1-Etoxicarbonilciclopropil)-1-[(S)-1-feniletíl]-2-pirrolidona

Una porción de 13,1 g (43,8 mmol) de 4-(1-etoxicarbonilciclopropil)-1-[(S)-1-feniletíl]-3-pirrolin-2-ona se disolvió en 300 ml de metanol, se mezcló con 400 mg de óxido de platino y después se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se filtró y concentró produciendo 13,0 g (99%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa.

Se encontró que este producto era una mezcla de (4S): (4R) 3,5:1 cuando se comprobó mediante un análisis RMN.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,63 - 0,65 y 0,71 - 0,73 (2H, m), 1,11 - 1,28 (5H, m), 1,51-1,60 (3H, m), 2,14-2,31 (1H, m), 2,43 - 2,52 [(S)-2H y (R)-1H, m], 2,64 - 2,76 [(S)-2H, m], 3,14 [(R)-2H, d, J = 7,81 Hz], 3,48 [(S)-1H, t, J = 8,79 Hz], 3,97 - 4,15 (2H, m), 5,49 y 5,52 (1H, cada c, J = 5,86 Hz y 6,84 Hz), 7,14 - 7,36 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia-D-6

#### (4S)-4-(1-Etoxicarbonilciclopropil)-1-[(S)-1-feniletíl]-2-pirrolidina

Una porción de 13,04 g (43,3 mmol) de 4-(1-etoxicarbonilciclopropil)-1-[(S)-1-feniletíl]-2-pirrolidona se disolvió en 500 ml de benceno, se mezcló con 19,26 g (47,6 mmol) de reactivo de Lawesson y después se calentó a reflujo durante 1 hora. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice produciendo una mezcla de diastereómeros a partir del eluido de n-hexano:acetato de etilo = 3:1. Realizando la recristalización fraccionada con n-hexano:éter isopropílico = 1:1, se obtuvieron 6,81 g (como un contenido del 62% (4S)) del compuesto del título en forma de cristales aciculares. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

0,63 (2H, d, J = 2,44 Hz), 1,11-1,23 (2H, m), 1,14 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,59 (3H, d, J = 6,83 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 8,79 Hz, J = 17,48 Hz), 2,79 (1H, dc, J = 8,30 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 7,32 Hz, J = 11,23 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 8,79 Hz, J = 17,48 Hz), 3,76 (1H, dd, J = 8,30 Hz, J = 11,23 Hz), 4,01 (2H, c, J = 7,32 Hz), 6,39 (1H, c, J = 6,83 Hz), 7,30 - 7,36 (5H, m).



## ES 2 315 432 T3

### Ejemplo de Referencia D-7

#### *(3R)-1-benciloxicarbonil-(1-etoxicarbonilciclopropil)-pirrolidina*

5 Una porción de 6,81 g (21 mmol) de (4S)-4-(1-etoxicarbonilciclopropil)-1-[(S)-1-feniletil]-2-pirrolidinona se disolvió en 40 ml de etanol, se mezcló con 21 ml de níquel Raney y después se calentó a reflujo durante 6 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se filtró y después se evaporó el etanol. El residuo resultante se disolvió en 400 ml de cloroformo, se lavó con amoníaco acuoso al 10% (500 ml x 2), ácido clorhídrico 0,5 N (500 ml x 2) y salmuera saturada (500 ml x 2) en este orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de  
10 la evaporación del disolvente, el residuo resultante se disolvió en 200 ml de diclorometano al que posteriormente se añadió gota a gota 4,57 ml (32 mmol) de cloroformiato de bencilo. Una vez completada la adición gota a gota, la solución de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice produciendo 3,62 g (54%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa a partir del eluido de n-hexano:acetato de etilo = 4:1.

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,71 - 0,82 (2H, m), 1,19 - 1,28 (2H, m), 1,43 - 1,59 (1H, m), 1,84 - 1,95 (1H, m), 2,73 - 2,85 (1H, m), 2,93 (1H, dd,  $J = 10,25$  Hz,  $J = 18,55$  Hz), 3,28-3,39 (1H,m), 3,55-3,75 (2H,m), 4,09-4,15 (2H,m), 5,13 (2H,s), 7,28-7,36 (5H, m).

### 20 Ejemplo de Referencia E-1

#### *(3R)-1-benciloxicarbonil-3-[1-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminociclopropil]pirrolidina*

25 Una porción de 1,27 g (3,52 mmol) de (3R)-1-benciloxicarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidina se disolvió en una mezcla disolvente compuesta por 22 ml de yoduro de metilo y 2 ml de N,N-dimetilformamida, se mezcló con 8,2 g (35,2 mmol) de óxido de plata y después se calentó a 80°C en un tubo sellado durante 7 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se filtró y el filtrado resultante se concentró. El residuo resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice produciendo 1,22 g (93%) del compuesto del título en forma  
30 de una sustancia oleosa a partir del eluido de n-hexano:acetato de etilo = 3:1.

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,55 - 1,00 (4H, m), 1,42, 1,44 y 1,47 (9H, cada s), 1,50 - 1,69 (1H, m), 1,80 - 1,95 (1H, m), 2,25 - 2,55 (1H, m), 2,81 y 2,84 (3H, cada), 2,98-3,12 (1H,m), 3,24-3,34(1 H, m), 3,51-3,65 (2H, m), 5,12 (2H, s), 7,30-7,36 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia E-2

#### *(3R)-1-benciloxicarbonil-3-[1-(N-terc-butoxicarbonil-N-etil)aminociclopropil]pirrolidina*

40 Una porción de 1,04 g (2,89 mmol) de (3R)-1-benciloxicarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidina se disolvió en una mezcla disolvente compuesta de 11,6 ml de yoduro de etilo y 1 ml de N,N-dimetilformamida, se mezcló con 6,7 g (28,9 mmol) de óxido de plata y después se calentó a 80°C en un tubo sellado durante 4 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se mezcló con éter dietílico y se filtró a través de celite, y el filtrado  
45 resultante se concentró. El residuo resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice produciendo 831 mg (74%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa a partir del eluido de n-hexano:acetato de etilo = 4:1.

50  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,5 - 0,98 (4H,m), 1,05-1,18 (3H, sa), 1,43 y 1,46 (9H, cada s), 1,47-1,61 (1H, m), 1,78 - 1,93 (1H, m), 2,34 - 2,53 (1H, m), 2,83 - 3,43 (4H, m), 3,48 - 3,62 (2H, m), 5,12 (2H, s), 7,32 - 7,36 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia E-3

#### *(3R)-3-[1-(Benciloxiacetil)aminociclopropil]-1-benciloxicarbonilpirrolidina*

55 A 1,8 g (5,0 mmol) de (3R)-1-benciloxicarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidina refrigerada en un baño de hielo se le añadió gota a gota 10 ml de ácido trifluoroacético, agitando posteriormente la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la evaporación de ácido trifluoroacético, el residuo resultante se mezcló con 80 ml de tetrahidrofurano y 3,48 ml (25 mmol) de trietilamina. A esto se le añadió gota a gota 0,86,ml  
60 (5,5 mmol) de cloruro de benciloxiacetilo disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano refrigerando con hielo. Después de 1 hora de agitación a la misma temperatura, la solución de reacción se lavó con agua (100 ml x 1), ácido cítrico al 10% (100 ml x 1), solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml x 1) y salmuera saturada (100 ml x 1) en este orden. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y después el disolvente se evaporó. El producto de amida  
65 bruto obtenido de esta manera se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

## ES 2 315 432 T3

### Ejemplo de Referencia E-4

#### *(3R)-1-benciloxycarbonil-3-[1-(N-2-benciloxietil-N-terc-butoxicarbonil)aminociclopropil]pirrolidina*

5 Una porción de 5 mmol de (3R)-3-[1-(benciloxiacetil)-aminociclopropil]-1-benciloxycarbonilpirrolidina se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano. A esto se le añadió gota a gota 30 ml (30 mmol) de una solución 1 mol en tetra-  
hidrofurano de complejo de borano-tetrahidrofurano refrigerando con hielo. Una vez completada la adición gota a  
gota, se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico gota a gota a la solución de reacción para hidrolizar  
10 el exceso de complejo de borano-tetrahidrofurano. Cuando cesó la formación de espuma, 100 ml de solución acuosa  
saturada de bicarbonato sódico y 50 ml de agua se añadieron a la misma, y la mezcla se agitó durante 4 días. La fase  
de tetrahidrofurano de la solución de reacción se separó, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (100 ml x 3). Las  
fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó. El residuo resul-  
tante se disolvió en 50 ml de acetonitrilo, se mezcló con 1,6 g (7,5 mmol) de carbonato de di-terc-butilo y después se  
15 agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó. El residuo  
resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice produciendo 1,31 g (53%) del compuesto del título  
en forma de una sustancia oleosa a partir del eluido de n-hexano:acetato de etilo = 5:1.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,48 -1,11 (4H, m), 1,21-1,35 (1H, m), 1,39 y 1,47 (9H, cada s), 1,79 -1,89 (1H,  
m), 2,24 - 2,69 (1H, m), 2,83-3,69 (8H, m), 4,47 (2H, s), 5,12 (2H, s), 7,29 - 7,36 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia E-5

#### *(3R)-1-[1-(N-terc-Butoxicarbonil-N-(2-hidroxietil)amino)-ciclopropil]pirrolidina*

25 Una porción de 772 mg (1,56 mmol) de (3R)-1-benciloxycarbonil-3-[1-(N-2-benciloxietil-N-terc-butoxicarbonil)-  
aminociclopropil]pirrolidina se disolvió en 20 ml de metanol, se mezcló con 200 mg de paladio al 5% sobre carbono y  
después se sometió a 36 horas de hidrogenación a 10 kg/cm<sup>2</sup> calentando con una lámpara infrarroja. Una vez comple-  
tada la reacción, el se retiró el paladio al 5% sobre carbono por filtración y después se evaporó el metanol produciendo  
413 mg (98%) del compuesto del título. Este producto se usó inmediatamente en la reacción de sustitución.

### Ejemplo de Referencia F-1

#### *1-terc-Butoxicarbonilaminociclobutanocarboxilato de etilo*

35 Una porción de 1,72 g (10,0 mmol) de hidrógeno 1,1-ciclobutanodicarboxilato de etilo se disolvió en 20 ml de  
terc-butanol, se mezcló con 3,30 g (1,2 mmol) de azida del ácido difenilfosfórico y 1,67 ml (1,2 mmol) de trietilamina,  
y después se calentó durante una noche a reflujo. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se  
purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (SiO<sub>2</sub> 120 ml, hexano:acetato de etilo = 20:1→4:1)  
40 produciendo 2,11 g (87%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28 (3H, t), 1,43 (9H, s), 2,00 - 2,04 (2H, m), 2,31 (2H, sa), 4,22 (2H, dd).

### Ejemplo de Referencia F-2

#### *Ácido 1-terc-butoxicarbonilaminociclobutanocarboxílico*

Una porción de 64,28 g (264 mmol) de 1-terc-butoxicarbonilaminociclobutanocarboxilato de etilo se disolvió en  
400 ml de metanol, se mezcló con 400 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y después se agitó durante  
50 una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se mezcló con  
solución acuosa de ácido cítrico al 20%-cloroformo. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro  
y el disolvente se evaporó produciendo 55,29 g (97%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,02 - 2,08 (2H, m), 2,26 (2H, sa), 2,67 (2H, sa), 5,20 (1H, sa).

### Ejemplo de Referencia F-3

#### *1-terc-Butoxicarbonilamino-3-oxociclobutanopropanoato de etilo*

60 A una porción de 100,0 ml de etanol se le añadieron 5,0 g (0,21 mmol) de magnesio y 15,0 ml de tetracloruro  
de carbono en este orden, seguido de 1 hora de agitación a temperatura ambiente. A esto se le añadió gota a gota  
hidrogenomalonato de etilo. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó pro-  
duciendo malonato de magnesio en forma de una sustancia espumosa incolora. Por separado, se disolvieron 55,29 g  
(0,26 mmol) de ácido 1-terc-butoxicarbonilaminociclobutanocarboxílico en 450,0 ml de THF, se mezclaron con 45,81  
65 g (0,28 mmol) de 1,1'-carbonyldiimidazol y después se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A esto se le  
añadió gota a gota 450,0 ml de solución en THF de la sal de magnesio anterior en 30 minutos, seguido de 2 días de  
agitación a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se distribuyó entre  
solución acuosa de ácido cítrico al 10% y acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con solución acuosa

## ES 2 315 432 T3

saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el disolvente, el compuesto del título se obtuvo cuantitativamente. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26 -1,30 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,87 - 2,08 (4H, m), 2,66 - 2,70 (2H, m), 3,54 (2H, s), 4,20 (2H, q), 5,22 (1H, sa).

### 5 Ejemplo de Referencia F-4

#### *1-terc-Butoxicarbonilamino-3-hidroxiciclobutanopropanoato de etilo*

Una porción de 70,21 g (257 mmol) de 1-terc-butoxicarbonilamino-p-oxociclobutanopropanoato de etilo se disolvió en 500,0 ml de etanol. A esto se le añadió 4,86 g (514 mmol) de borohidruro sódico en pequeñas porciones refrigerando con hielo. Después de 2 horas de agitación a la misma temperatura, se añadió agua y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se extrajo con cloroformo, se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el disolvente, se obtuvieron 65,25 g (93%) del compuesto del título.

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28 (3H, t), 1,44 (9H, s), 1,84 - 2,57 (8H, m), 4,17 (2H, q).

### Ejemplo de Referencia F-5

#### *1-terc-Butoxicarbonilaminociclobutanopropenoato de etilo*

20 Una porción de 65,25 g (238 mmol) de 1-terc-butoxicarbonilamino-p-hidroxiciclobutanopropanoato de etilo se disolvió en 1.000 ml de cloruro de metileno y se mezcló con 66,30 g (476 mmol) de trietilamina. A esto se le añadió gota a gota 23,93 ml (7,04 mmol) de cloruro de metanosulfonilo con refrigeración en agua enfriada con hielo-salmuera, seguido de 1 hora de agitación a la misma temperatura. A esta solución se le añadió gota a gota 78,25 ml (523,6 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, después se elevó la temperatura gradualmente, y seguido de 5 horas más de agitación a temperatura ambiente. Esto se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el disolvente, se obtuvieron 40,95 g (64%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa amarillo pálido.

30 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28 (3H, t), 1,43 (9H, s), 1,91 - 2,05 (2H, m), 2,27 (4H, sa), 4,20 (2H, q), 5,88 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 15,6 Hz).

### Ejemplo de Referencia F-6

#### 35 *3-(1-terc-Butoxicarbonilaminociclobutil)-4-nitrobutanoato de etilo*

Una porción de 40,95 g (152 mmol) de 1-terc-butoxicarbonilaminociclobutanopropenoato de etilo se disolvió en 210,0 ml de nitrometano, se mezcló con 57,2 ml (456 mol) de azida del ácido difenilfosfórico y 1,67 ml (1,2 mmol) de tetrametilguanidina, y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (gel de sílice 1,500 ml, hexano:acetato de etilo = 20:1 - 3:1) produciendo 26,60 g (41%) del compuesto del título.

45 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26 (3H, t), 1,43 (9H, s), 1,75 - 2,22 (6H, m), 2,42 (1H, dd, J = 15,6, 7,8 Hz), 2,56 (1H, dd, J = 15,6, 4,8 Hz), 4,12 (2H, q), 4,21 (1H, dd, J = 14,1, 7,3 Hz), 4,45 (1H, dd, J = 13,1, 8,3 Hz), 4,70 (1H, sa), 4,45 (1H, dd, J = 13,1, 8,3 Hz), 4,70 (1H, sa).

### Ejemplo de Referencia F-7

#### 50 *4-(1-terc-Butoxicarbonilaminociclobutil)-2-pirrolidona*

Una porción de 20,6 g (62,5 mmol) de 3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)-4-nitrobutanoato de etilo se disolvió en 500,0 ml de etanol, se mezcló con 40,0 ml de níquel Raney (R-100, después de lavar con agua y etanol) y después se agitó durante una noche a temperatura ambiente con burbujeo de hidrógeno gas. Después de la retirada del catalizador por filtración, el disolvente se evaporó. El residuo resultante se disolvió en 200,0 ml de tolueno y se calentó durante una noche a reflujo. Después de la refrigeración espontánea, el disolvente se evaporó produciendo 15,13 g (95%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43 (9H, s), 1,7 - 2,6 (8H, m), 3,1 - 3,5 (3H, m), 4,84 (1H, sa), 6,20 (1H, sa).

### 60 Ejemplo de Referencia F-8

#### *1-bencil-4-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)-2-pirrolidona*

65 Una porción de 15,13 g (59,5 mmol) de 4-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)-2-pirrolidona se disolvió en 30,0 ml de N,N-dimetilformamida, refrigerado en un baño de hielo, se mezcló con 2,62 g (65,44 mmol) de hidruro sódico (suspensión oleosa al 60%) y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esto se mezcló con 7,78 ml (65,44 mmol) de bromuro de bencilo y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Como el material de partida permanecía parcialmente, 1,19 g (29,74 mmol) de hidruro sódico y 3,54 ml (29,74 mmol) de bromuro

## ES 2 315 432 T3

de bencil se añadieron adicionalmente y se agitaron durante 5 horas más a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se mezcló con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (gel de sílice 800 ml, acetato de etilo: hexano = 10:1 → 1:1 → 2:1) produciendo 5,65 g (28%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,41 (9H, s), 1,69 - 1,71 (1H, m), 1,95 - 2,19 (5H, m), 2,36 (1H, dd, J = 17,0, 7,8 Hz), 2,52 (1H, dd, J = 17,0, 9,2 Hz), 2,95 - 3,29 (3H, m), 4,43 (2H, AB-c, J = 14,6 Hz), 4,77 (1H, sa), 7,22 - 7,34 (5H, m).

10 Ejemplo de Referencia F-9

### *Trifluoroacetato de 4-(1-aminociclobutil)-1-bencil-2-pirrolidona*

15 Una porción de 5,65 g (16,40 mmol) de 1-bencil-4-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)-2-pirrolidona refrigerada en un baño de hielo se le añadió gota a gota 50,0 ml de ácido trifluoroacético, seguido de 1 hora de agitación a temperatura ambiente. El exceso de reactivo se evaporó, y el residuo resultante se mezcló con tolueno y se sometió a calentamiento azeotrópico produciendo el compuesto del título cuantitativamente en forma de una sustancia oleosa amarillo pálido.

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,73 - 2,35 (6H, m), 2,55 (1H, dd, J = 17,5, 7,3 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 17,5, 9,7 Hz), 2,83 - 2,92 (1H, m), 3,33 (1H, dd, J = 10,7, 6,3 Hz), 3,44 - 3,49 (1H, m), 4,43 (2H, AB-c, J = 14,6 Hz), 7,14 - 7,35 (5H, m).

Ejemplo de Referencia F-10

25 *1-bencil-4-[1-[N'-p-toluenosulfonil-2-(R)-pirrolidinacarbonil]-aminociclobutil]-2-pirrolidona (fr. 1) (fr. 2)*

30 Una porción de 5,87 g (16,40 mmol) de trifluoroacetato de 4-(1-aminociclobutil)-1-bencil-2-pirrolidona se disolvió en 30,0 ml de cloruro de metileno (sin agente estabilizador) y se mezcló con 13,26 ml de piridina. A esto se le añadió gota a gota una solución de 7,07 g (24,6 mol) de cloruro del ácido D-(R)-N-p-toluenosulfonilpirofosfórico en 30,0 ml de cloruro de metileno refrigerando con hielo. Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, el disolvente y el exceso de piridina se evaporaron, y el residuo resultante se mezcló con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (gel de sílice 1 kg, acetato de etilo - acetato de etilo:éter isopropílico = 50:1) produciendo 3,16 g (39%) de (fr.1) y 3,33 g (41%) de (fr.2).

### *Sustancia de baja polaridad (fr.1)*

40 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,55-2,37 (12H, m), 2,45 (3H, s), 2,57(1 H, dd, J= 17,0, 9,2 Hz), 2,90-2,98 (1H, m), 3,10 - 3,17 (1H, m), 3,25 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,36 (1H, dd, J = 9,7, 5,8 Hz), 3,51 - 3,56 (1H, m), 3,85 (1H, dd, J = 8,3, 2,9 Hz), 4,41 (2H, AB-c, J = 14,6 Hz), 7,22 - 7,36 (7H, m), 7,72 (2H, d, J = 8,3 Hz).

### *Sustancia de alta polaridad (fr.2)*

45 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,50-2,44 (12H, m), 2,45 (3H, s), 2,52 (1H, dd, J = 17,0, 9,2 Hz), 3,03 - 3,18 (3H, m), 3,36 (1H, dd, J = 9,7, 8,3 Hz), 3,51 - 3,56 (1H, m), 3,88 (1H, dd, J = 8,7, 2,9 Hz), 4,48 (2H, AB-c, J = 14,6 Hz), 7,22 - 7,36 (7H, m), 7,71 (2H, d, J = 8,3 Hz).

50 Ejemplo de Referencia F-11

### *1-bencil-4-(1-aminociclobutil)-2-pirrolidona (fr. 1)*

55 Una porción de 2,40 g (4,84 mmol) de 1-bencil-4-[1-[N'-p-toluenosulfonil-2-(R)-pirrolidinacarbonil]aminociclobutil]-2-pirrolidona (fr. 1) se mezcló con 15 ml de agua y 15 ml de ácido clorhídrico concentrado, y después se calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriar, la solución de reacción se mezcló con 100 ml de agua, se lavó con cloroformo y después se hizo alcalina con solución acuosa de hidróxido sódico. Esto se extrajo con cloroformo (150 ml x 4), se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el disolvente, se obtuvieron 1,01 g (85%) del compuesto del título.

60 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,44 (2H, sa), 1,58 - 1,99 (6H, m), 2,30 - 2,38 (1H, m), 2,49 - 2,56 (2H, m), 3,03 - 3,07 (1H, m), 3,28 - 3,32 (1H, m), 4,45 (2H, AB-c, J = 14,6 Hz), 7,22 - 7,35 (5H, m).

65

## ES 2 315 432 T3

### Ejemplo de Referencia F-12

#### *1-bencil-4-(1-aminociclobutil)-2-pirrolidona (fr. 2)*

5 Una porción de 2,84 g (5,73 mmol) de 1-bencil-4-[1-[N'-p-toluenosulfonil-2-(R)-pirrolidinacarbonil]aminociclobutil]-2-pirrolidona (fr. 2) se mezcló con 20 ml de agua y 20 ml de ácido clorhídrico concentrado, y después se calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriar, la solución de reacción se mezcló con 100 ml de agua, se lavó con cloroformo y después se hizo alcalina con una solución acuosa de hidróxido sódico. Esto se extrajo con cloroformo (150 ml x 4), se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el disolvente, el compuesto del título se obtuvo cuantitativamente.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (2H, sa), 1,59 - 1,99 (6H, m), 2,30 - 2,37 (1H, m), 2,48 - 2,58 (2H, m), 3,03 - 3,07 (1H, m), 3,26 - 3,32 (1H, m), 4,45 (2H, AB-c, J = 14,6 Hz), 7,22 - 7,35 (5H, m, Ar-H).

### 15 Ejemplo de Referencia F-13

#### *1-bencil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)pirrolidina (fr. 1)*

20 Una porción de 1,01 g (4,13 mmol) de 1-bencil-4-(1-aminociclobutil)-2-pirrolidona (fr. 1) se disolvió en 150,0 ml de tetrahidrofurano. A la misma se le añadió posteriormente 627 mg (16,52 mmol) de hidruro de litio y aluminio en pequeñas porciones refrigerando con hielo. Después de 12 horas de agitación con calentamiento a reflujo, la solución de reacción se refrigeró en un baño de hielo y se mezcló con 62,7 μl de agua en pequeñas porciones, 627 μl de solución acuosa de hidróxido sódico al 15% y 627 μl de agua en este orden. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración y el disolvente se evaporó. Al jarabe obtenido de esta manera se le añadieron 50,0 ml de acetonitrilo y después 1,14 ml (4,96 mmol) de di-terc-butilcarbonato a temperatura ambiente, seguido de agitación durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (100 ml de gel de sílice de malla 230-400, metanol al 5%-cloroformo) produciendo 212 mg (16%) del compuesto del título.

30 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 -1,98 (15H, m), 2,06 - 2,20 (2H, m), 2,47 - 2,52 (1H, m), 2,75 - 3,01 (4H, m), 3,57 (2H, s), 5,15 (1H, sa), 7,22 - 7,37 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia F-14

#### 35 *1-bencil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)pirrolidina (fr. 2)*

Una porción de 1,50 g (6,14 mmol) de 1-bencil-4-(1-aminociclobutil)-2-pirrolidona (fr. 2) se disolvió en 200,0 ml de tetrahidrofurano al que, con refrigeración en un baño de hielo, posteriormente se le añadió 932 mg (24,56 mmol) de hidruro de litio y aluminio en pequeñas porciones. Después de 12 horas de agitación con calentamiento a reflujo, la solución de reacción se refrigeró en un baño de hielo y se mezcló con 932 μl de agua en pequeñas porciones, 932 μl de solución acuosa de hidróxido sódico al 15% y 932 μl de agua en este orden. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración y el disolvente se evaporó. Al jarabe obtenido de esta manera se le añadieron 70,0 ml de acetonitrilo y después 1,69 ml (7,37 mmol) de di-terc-butilcarbonato a temperatura ambiente, seguido de agitación durante una noche. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (150 ml de gel de sílice de malla 230-400, metanol al 5%-cloroformo) produciendo 525 mg (26%) del compuesto del título.

45 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 -1,96 (15H, m), 2,06 - 2,20 (2H, m), 2,47 - 2,52 (1H, m), 2,75 - 3,01 (4H, m), 3,57 (2H, s), 4,21 (1H, sa), 7,25 - 7,37 (5H, m).

50

### Ejemplo de Referencia F-15

#### *3-(1-terc-Butoxicarbonilaminociclobutil)pirrolidina (fr. 1)*

55 Una porción de 212, mg (0,65 mmol) de 1-bencil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)pirrolidina (fr. 1) se disolvió en 20,0 ml de etanol, se mezcló con 200 mg de paladio al 10% sobre carbono y se agitó durante 3 horas a una presión de hidrógeno de 4 atm calentando con una lámpara infrarroja. Después de retirar el catalizador por filtración, el disolvente se evaporó produciendo 136 mg (88%) del compuesto del título.

### 60 Ejemplo de Referencia F-16

#### *3-(1-terc-Butoxicarbonilaminociclobutil)pirrolidina (fr. 21)*

65 Una porción de 525 mg (1,59 mmol) de 1-bencil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)pirrolidina (fr. 2) se disolvió en 50,0 ml de etanol, se mezcló con 500 mg de paladio al 10% sobre carbono y se agitó durante 3 horas a una presión de hidrógeno de 4 atm calentando con una lámpara infrarroja. Después de retirar el catalizador por filtración, el disolvente se evaporó produciendo una cantidad cuantitativa del compuesto del título.

## ES 2 315 432 T3

### Ejemplo de Referencia G-1

#### *1-Benzhidril-3-(p-toluenosulfonilo)azetidina*

5 A 2,39 g (10 mmol) de 1-benzhidril-3-hidroxiacetidina disuelta en 20 ml de piridina se le añadieron 1,46 g (12 mmol) de dimetilaminopiridina. A esto se le añadió 12,10 g (11 mmol) de cloruro de p-toluenosulfonilo a -40°C, seguido del aumento gradual de la temperatura y posteriormente 1 día de agitación a temperatura ambiente. Esto se mezcló con 150 ml de agua, se extrajo con cloroformo (100 ml x 3) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (250 ml, acetato de etilo:hexano = 1:2) produciendo 2,88 g (73%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,42 (3H, s), 3,02 - 3,06 (2H, m), 3,43 - 3,47 (2H, m), 4,32 (1H, s), 4,86 - 4,89 (1H, m), 7,15 - 7,76 (14H, m).

### 15 Ejemplo de Referencia G-2

#### *(1-Benzhidril-3-azetidil)malonato de dietilo*

20 A 17,90 g (111,80 mmol) de malonato de dietil disuelto en 250 ml de tetrahidrofurano se le añadió 4,07 g (101,75 mmol) de hidruro sódico al 60% a temperatura ambiente, seguido de 2 horas de agitación. Posteriormente, se añadió al mismo 20 g (50,82 mmol) de 1-benzhidril-3-(p-toluenosulfonilo)azetidina que se había disuelto en 90 ml de tetrahidrofurano, seguido de 1 semana de calentamiento a reflujo. La solución de reacción se mezcló con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y después se evaporó el tetrahidrofurano. El residuo resultante se mezcló con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con cloroformo (200 ml x 3) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (450 ml de gel de sílice de malla 230-400, acetato de etilo:hexano = 1:3) produciendo una cantidad cuantitativa del compuesto del título.

25 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21 (6H, t, J = 7,3 Hz), 2,89 - 2,92 (2H, m), 2,97 - 3,05 (1H, m), 3,35 - 3,39 (2H, m), 3,64 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,14 (4H, dd), 4,32 (1H, s), 7,14 - 7,38 (10H, m).

### Ejemplo de Referencia G-3

#### *(1-Benciloxicarbonil-3-azetidil)malonato de dietilo*

35 A 3,40 g (8,91 mmol) de (1-benzhidril-3-azetidil)malonato de dietilo disuelto en 30 ml de diclorometano se le añadieron 1,91 ml (13,36 mmol) de cloroformiato de bencilo, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (250 ml, 3 - metanol al 5%-diclorometano) produciendo 2,64 g (84%) del compuesto del título.

40 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (6H, t), 3,16 - 3,19 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,79 - 3,83 (2H, m), 4,16 - 4,22 (4H, m), 5,08 (2H, s), 7,31 - 7,35 (5H, m).

### 45 Ejemplo de Referencia G-4

#### *Hidrógeno (1-benciloxicarbonil-3-azetidil)malonato de etilo*

50 A 13,43 g (38,33 mmol) de (1-benciloxicarbonil-3-azetidil)malonato de dietilo disuelto en 130 ml de etanol se le añadieron 38,44 ml de solución en etanol de hidróxido potásico 1 N, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se mezcló con solución acuosa de ácido cítrico al 10%, se extrajo con cloroformo (200 ml x 3) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el disolvente, se obtuvo una cantidad cuantitativa del compuesto del título.

55 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,27 (3H, t), 3,17 - 3,22 (1H, m), 3,66 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,83 (2H, dd, J = 5,8, 8,7 Hz), 4,17 - 4,24 (4H, m), 5,09 (2H, s), 7,33 - 7,34 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia G-5

#### *2-(1-Benciloxicarbonil-3-azetidil)acrilato de etilo*

60 A 732 mg (2,28 mmol) de hidrógeno (1-benciloxicarbonil-3-azetidil)malonato de etilo disuelto en 70 ml de acetonitrilo se le añadieron 1,05 g (5,67 mmol) de sal de Eshenmoser y una cantidad catalíticamente eficaz de acetato potásico, seguido de 4,5 horas de calentamiento a reflujo. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se mezcló con 100 ml de acetato de etilo, se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10%, solución acuosa de sulfato sódico al 10% y salmuera saturada en este orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el disolvente, se obtuvieron 569 mg (86%) del compuesto del título.

## ES 2 315 432 T3

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,29 (3H, t), 3,60 - 3,64 (1H, m), 3,91 - 3,95 (2H, m), 4,18 - 4,25 (4H, m), 5,09 (2H, s), 5,66 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,36 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,29 - 7,36 (5H, m).

Ejemplo de Referencia G-6

5

*1-(1-benciloxicarbonil-3-azetidil)ciclopropanocarboxilato de etilo*

A 1,27 g (5,76 mmol) de yoduro de trimetilsulfoxonio disuelto en 10 ml de dimetil sulfóxido se le añadió 192 mg (4,80 mmol) de hidruro sódico al 60%, seguido de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente. Al mismo se le añadió después 1,39 g (4,80 mmol) de 2-(1-benciloxicarbonil-3-azetidil)acrilato de etilo que se había disuelto en 10 ml de dimetil sulfóxido. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después a 100°C durante 1 hora. La solución de reacción se mezcló con 200 ml de salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3), y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada (100 ml x 2) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (100 ml, acetato de etilo:hexano = 1:2) produciendo 536 mg (37%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,84 (2H, s), 1,20 - 1,25 (5H, m), 3,26 - 3,28 (1H, m), 3,54 (2H, sa), 4,05 - 4,13 (4H, m), 5,08 (2H, s), 7,32 - 7,35 (5H, m).

20 Ejemplo de Referencia G-7

*Ácido 1-(1-benciloxicarbonil-3-azetidil)ciclopropanocarboxílico*

A 2,68 g (8,83 mmol) de 1-(1-benciloxicarbonil-3-azetidil)ciclopropanocarboxilato de etilo disuelto en 27 ml de etanol se le añadieron 27 ml de solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se mezcló con solución acuosa de ácido cítrico al 10%, se extrajo con cloroformo (50 ml x 3) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el disolvente, se obtuvieron 2,35 g (97%) del compuesto del título.

30 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (2H, s), 1,31 (2H, d, J = 2,4 Hz), 3,24 - 3,28 (1H, m), 3,54 (2H, sa), 4,06 (2H, sa), 5,08 (2H, s), 7,30 - 7,37 (5H, m).

Ejemplo de Referencia G-8

35 *1-Benciloxicarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)-azetidina*

Una porción de 2,35 g (8,54 mmol) de ácido 1-(1-benciloxicarbonil-3-azetidil)ciclopropanocarboxílico se disolvió en 40 ml de terc-butanol y se mezcló con 3,52 g (12,7 mmol) de azida del ácido difenilfosfórico y 2,38 ml (17,07 mmol) de trietilamina, y la mezcla se calentó después durante una noche a reflujo. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (gel de sílice 600 ml, hexano:acetato de etilo = 2:3) produciendo 1,84 g (62%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,75 (2H, s), 0,83 (2H, s), 1,41 (9H, s), 2,82 - 2,89 (1H, m), 3,71 (2H, sa), 4,22 (2H, t, J = 8,7 Hz), 5,06 (1H, sa), 5,08 (2H, s), 7,28 - 7,34 (5H, m).

45 Ejemplo de Referencia G-9

*3-(1-terc-Butoxicarbonilaminociclopropil)azetidina*

A 1,84 g (5,31 mmol) de 1-benciloxicarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)azetidina disuelta en 100 ml de etanol se le añadieron 1,5 g de paladio al 10% sobre carbono, seguido de hidrogenación catalítica durante una noche a temperatura ambiente a presión normal. Después de la retirada del catalizador por filtración, el disolvente se evaporó produciendo una cantidad cuantitativa del compuesto del título.

55 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,79 (2H, sa), 0,87 (2H, s), 1,44 (9H, s), 1,78 (1H, sa), 3,00 (1H, sa), 4,01 (4H, d, J = 7,8 Hz), 5,29 (1H, sa).

Ejemplo de Referencia H-1

*3,4,5,6-Tetrafluorofalato de dimetilo*

60

A 300 g (1,26 mol) de ácido 3,4,5,6-tetrafluoroftálico disuelto en metanol y refrigerado en un baño de hielo se le añadieron 300 ml de ácido sulfúrico, seguido de 3 días de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, los cristales precipitados se recogieron por filtración. Después de evaporar el metanol del filtrado, el residuo resultante se mezcló con 2 litros de agua enfriada con hielo para recoger los cristales precipitados. Los cristales combinados se lavaron con agua y después se secaron produciendo 294,86 g del compuesto del título en forma de un producto parcialmente purificado.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,95 (6H, s).

## ES 2 315 432 T3

### Ejemplo de Referencia H-2

#### *4-Dietoxicarbonilmetil-3,5,6-trifluorofalato de dimetilo*

5 A 286,4 g (1,077 mol) de 3,4,5,6-tetrafluorofalato de dimetilo disuelto en 750 ml de dimetilformamida se le añadieron 164 ml (1,08 mol) de malonato de dietilo y 414,63 g (3 mol) de carbonato potásico, seguido de 26 horas de agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se vertió en 1.200 ml de ácido clorhídrico 4 N y se extrajo con éter (1 litro x 2). La fase orgánica resultante se lavó con agua (1 litro x 2) y salmuera saturada (1 litro) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Evaporando el disolvente, se obtuvieron 433,61 g  
10 (1,068 mol, 99,2%) del compuesto del título en forma de un producto parcialmente purificado.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (6H, t, J = 7,5 Hz), 3,92 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,28 (4H, c, J = 7,5 Hz), 4,98 (1H, s).

### 15 Ejemplo de Referencia H-3

#### *Ácido 4-carboximetil-3,5,6-trifluorofalico*

20 Dos litros de ácido sulfúrico al 60% se añadieron a 433,6 g (1,068 mol) de 4-dietoxicarbonilmetil-3,5,6-trifluorofalato de dimetilo, seguido de agitación durante 40 horas a 110°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, esto se vertió en 1 litro de agua y se extrajo con acetato de etilo (1 litro x 3). La fase orgánica se lavó con 1 litro de agua y 1 litro de salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. Evaporando el disolvente, se obtuvieron 304,35 g del compuesto del título en forma de un producto parcialmente purificado.

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ : 3,77 (2H, s).

### Ejemplo de Referencia H-4

#### 30 *Ácido 2,4,5-trifluoro-3-metilbenzoico*

A 304,35 g de ácido 4-carboximetil-3,5,6-trifluorofalico disuelto en 1,5 litros de dimetil sulfóxido se le añadió 0,5 litro de trietilamina, seguido de 64 horas de agitación a 140°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el dimetil sulfóxido. El residuo resultante se mezcló con 1 litro de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con éter (1 litro x 3). La fase orgánica se lavó con 1 litro de agua y 1 litro de salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. Evaporando el disolvente, se obtuvieron 177,94 g (0,64 mol, 60%) del compuesto del título en forma de un producto  
35 parcialmente purificado.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,29 (3H, t, J = 1,5 Hz), 7,70 (1H, dt, J = 6,5, 9,5 Hz).

### 40 Ejemplo de Referencia H-5

#### *Ácido 2,4,5-trifluoro-3-metil-6-nitrobenzoico*

45 Una porción de 43,4 g (0,21 mol) de ácido 2,4,5-trifluoro-3-metilbenzoico se añadió a 120 ml de ácido sulfúrico concentrado refrigerando con hielo. A esto se le añadió gota a gota ácido nítrico fumante (d 1,52) de una manera tal que la temperatura de reacción no superó los 30°C. Una vez completada la adición gota a gota, esto se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se vertió en 1,5 litros de agua enfriada con hielo para recoger los cristales formados por filtración. Los cristales obtenidos de esta manera se  
50 lavaron con agua (100 ml x 3) y se disolvieron en 500 ml de acetato de etilo, y la solución se secó sobre sulfato sódico anhidro. El filtrado anterior obtenido se extrajo con cloroformo (300 ml x 4) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Posteriormente, las fases orgánicas se combinaron y concentraron produciendo 50,3 g (cuantitativo) del compuesto del título.

55  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,36 (3H, t, J = 2,44 Hz).

### Ejemplo de Referencia H-6

#### 60 *2,4,5-Trifluoro-3-metil-6-nitrobenzoilacetato de etilo*

Se suspendió ácido 2,4,5-trifluoro-3-metil-6-nitrobenzoico en 490 ml de benceno al que posteriormente se añadió gota a gota 30,4 ml (0,42 mol) de cloruro de tionilo a temperatura ambiente. Una vez completada la adición gota a gota, la solución de reacción se calentó a reflujo durante 22 horas. Después de la evaporación del benceno, el residuo resultante se sometió dos veces a tratamiento azeotrópico con 200 ml de benceno produciendo cloruro de 2,4,5-trifluoro-3-metil-6-nitrobenzoilo  
65 ro-3-metil-6-nitrobenzoilo bruto. Una porción de 6,13 g (0,25 mol) de magnesio se mezcló con 200 ml de etanol. A esto se le añadió gota a gota 10 ml de tetracloruro de carbono a temperatura ambiente, seguido de 6 horas de agitación a la misma temperatura. Cuando el magnesio se disolvió, 44 ml (0,29 mol) de malonato de dietilo disuelto en 150 ml de tetrahidrofurano se añadió gota a gota al mismo, durante 1 hora. Una vez completada la adición gota a gota, la



## ES 2 315 432 T3

mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se secó a una presión reducida. La materia sólida obtenida de esta manera se mezcló con 300 ml de tetrahidrofurano al que posteriormente se añadió gota a gota 150 ml de solución en tetrahidrofurano del cloruro de ácido obtenido anteriormente en 1,5 horas. Una vez completada la adición gota a gota, la solución de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se mezcló con 400 ml de acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico al 10% (500 ml x 1), agua (500 ml X 1) y salmuera saturada (500 ml X 1) en este orden. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se mezcló con 1,5 litros de agua y 1,5 g de ácido p-toluenosulfónico, y se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se enfrió espontáneamente y se extrajo con benceno (500 ml X 5). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con 500 ml de salmuera saturada y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se sometió a una columna cromatográfica de gel de sílice produciendo 37,65 g (44%) del compuesto del título a partir del eluido de hexano:acetato de etilo = 95:5.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26 y 1,34 (3H, cada t, J = 7,33 Hz, 2,33 y 2,35 (3H, cada t, J = 2,44 Hz), 3,90 (1,35H, s), 4,20 y 4,28 (2H, cada c, J = 7,33 Hz), 5,48 (0,325H, s), 12,34 (0,325H, s).

Ejemplo de Referencia H-7

*6,7-Difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil-1,4-dihidro-8-metil-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo*

A 16,4 g (53,8 mmol) de 2,4,5-trifluoro-3-metil-6-nitrobenzoilacetato de etilo se le añadieron 17,9 ml (107,6 mmol) de ortoformiato de etilo y 29 ml de anhídrido acético, seguido de 2 horas de agitación a 100°C. El disolvente se evaporó, y el residuo resultante se disolvió en 200 ml de tolueno y se mezcló con 16 g (64,7 mmol) de sal del ácido p-toluenosulfónico de (1R,2S)-2-fluorociclopropilamina. Con refrigeración en un baño de hielo, se añadió gota a gota al mismo 10,87 ml (78 mmol) de trietilamina disuelta en 30 ml de tolueno. Una vez completada la adición gota a gota, esto se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La solución de reacción se mezcló con 200 ml de acetato de etilo y se lavó con agua (500 ml x 1) y salmuera saturada (500 ml X 2) en este orden. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se disolvió en 150 ml de 1,4-dioxano. Posteriormente, se añadió al mismo 3,23 g (80,7 mmol) de hidruro sódico en pequeñas porciones refrigerando con hielo. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,5 N que se refrigeró en un baño de hielo. Los cristales formados de esta manera se recogieron por filtración, se lavaron con agua (100 ml x 3) y después se recrystalizaron en cloroformo-etanol produciendo 13,9 g (70%) del compuesto del título. Punto de fusión: 230-231°C.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,33 Hz), 1,35 - 1,45 (1H, m), 1,58 - 1,70 (1H, m), 2,75 (3H, d, J = 3,42 Hz), 3,85 - 3,93 (1H, m), 4,37 (2H, c, J = 7,33 Hz), 4,80 - 4,83 y 4,95 - 4,99 (1H, m), 8,57 (1H, d, J = 2,93 Hz).

Ejemplo de Referencia H-8

*5-Amino-6,7-difluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo*

Una porción de 3,91 g (37,6 mmol) de 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo se suspendió en 1 litro de una mezcla 1:1 de metanol y 1,4-dioxano. Esto se mezcló con 200 ml de níquel Raney y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se filtró y el filtrado resultante se concentró. El residuo resultante se disolvió en 300 ml de cloroformo y se filtró a través de celite. Concentrando el filtrado, se obtuvieron 12,5 g (98%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 - 1,38 (1H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,33 Hz), 1,45 - 1,59 (1H, m), 2,46 (3H, d, J = 2,44 Hz), 3,73 - 3,79 (1H, m), 4,38 (2H, c, J = 7,33 Hz), 4,73 - 4,75 y 4,88 - 4,92 (1H, m), 6,99 (2H, s a), 8,40 (1H, d, J = 3,42 Hz).

Análisis elemental para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·1/4H<sub>2</sub>O:

Calculado:	C 51,28	H 3,63	N 7,47
Encontrado:	C 51,51	H 3,58	N 7,43.

Ejemplo de Referencia H-9

*Ácido 5-amino-6,7-difluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico*

Una porción de 10,43 g (30,6 mmol) de 5-amino-6,7-difluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo se mezcló con 150 ml de ácido acético y 150 ml de ácido clorhídrico concentrado y después se calentó a reflujo durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se enfrió espontáneamente y se mezcló con 700 ml de agua. Los cristales formados de esta manera se recogieron por filtración,

## ES 2 315 432 T3

se lavaron con agua (100 ml x 2), etanol (300 ml X 1) y éter (300 ml X 1) en este orden y después se secaron produciendo 7,52 g (79%) del compuesto del título.

Punto de fusión: 293 - 297°C (descomposición).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, 0,1 N NaOD)  $\delta$ : 1,31-1,42 (1H,m), 1,53-1,68 (1H,m), 2,52 (3H,s), 4,03-4,10(1H,m), 4,85-4,93 y 5,05-5,10(1H,m), 8,32 (1H,s).

Ejemplo de Referencia 1-1

*2,3,4,5,6-Pentafluorobenzoilacetato de etilo*

Una mezcla que consistía en 100 g (0,47 mol) de ácido pentafluorobenzoico, 900 ml de benceno y 350 ml (4,80 mol) de cloruro de tionilo se calentó a reflujo durante 40 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se concentró a una presión reducida. Después de repetir la evaporación con benceno (900 ml x 2), el residuo resultante se disolvió en 500 ml de éter. Una mezcla que consistía en 11,5 g (0,47 mol) de magnesio, 450 ml de etanol y 20 ml de tetracloruro de carbono se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y 71,6 ml (0,47 mol) de malonato de dietilo disuelto en 900 ml de éter se añadió gota a gota al mismo. Después de 17 horas de agitación a la misma temperatura, la solución de reacción se evaporó hasta sequedad a una presión reducida, y el residuo se disolvió en 1,500 ml de éter. A esto se le añadió gota a gota el cloruro de ácido anterior a temperatura ambiente, seguido de 63 horas de agitación a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se lavó con ácido cítrico al 10% y agua en este orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, evaporando posteriormente el disolvente. El residuo se mezcló con 300 ml de agua y 1,00 g (5,81 mmol) de ácido p-toluenosulfónico, se calentó a reflujo durante 6 horas, se mezcló con 2,500 ml de benceno y después se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante destilación a una presión reducida (10 mmHg, 118-120°C) produciendo 89,7 g (67%) del compuesto del título.

Ejemplo de Referencia 1-2

*5,6,7,8-Tetrafluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo*

Una porción de 14,4 g (51,0 mmol) de 2,3,4,5,6-pentafluorobenzoilacetato de etilo se disolvió en 150 ml de benceno, se mezcló con 28,8 ml (204 mmol) de N,N-dimetilformamidadimetilacetil y después se calentó a reflujo durante 3 horas. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó. El residuo resultante se mezcló con 120 ml de tolueno y 12,6 g (51,0 mmol) de sal de (1R,2S)-2-fluoropropilamina del ácido p-toluenosulfónico y se refrigeró en un baño de hielo, al que posteriormente se añadió gota a gota una solución en tolueno (39 ml) de 8,54 ml (61,2 mmol) trietilamina. Una vez completada la adición gota a gota, esto se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se filtró por succión, el filtrado se lavó con agua (50 ml x 3) y después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, seguido de evaporación del disolvente. El residuo se mezcló con 100 ml de 1,4-dioxano, refrigerado en un baño de hielo y se mezcló con 2,04 g (51,0 mmol) de hidruro sódico al 60%, seguido de 2 horas de agitación a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se vertió en ácido cítrico al 10% y se extrajo con diclorometano (200 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, evaporando posteriormente el disolvente. El residuo resultante se cristalizó en diclorometano-éter isopropílico. Los cristales obtenidos de esta manera se recogieron por filtración, se lavaron minuciosamente con éter y después se secaron a una presión reducida produciendo 12,6 g (71%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,46 (1H, s), 5,02 - 4,80 (1H, m), 4,37 (2H, c, J = 7,32 Hz), 3,83 - 3,75 (1H, m), 1,75 - 1,55 (2H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,32 Hz).

Ejemplo de Referencia 1-3

*5-Benciloxi-6,7,8-trifluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo*

Una porción de 2,35 g (6,77 mmol) de 5,6,7,8-tetrafluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo se disolvió en 20 ml de tolueno y se mezcló con 0,70 ml (6,77 mmol) de alcohol bencílico. Después de refrigerar a 0°C, esto se mezcló adicionalmente con 280 mg (6,99 mmol) de hidruro sódico al 60% que se había suspendido en 10 ml de tolueno, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se mezcló con ácido cítrico al 10% y se extrajo con cloroformo (100 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante una columna cromatográfica de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) produciendo 1,68 g (57%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,41 (1H, s), 7,62 - 7,28 (5H, m), 5,25 y 5,19 (2H, AB d, J = 10,25 Hz), 5,00 - 4,77 (1H, m), 4,39 (2H, c, J = 7,33 Hz), 3,82 - 3,72 (1H, m), 1,70 - 1,53 (2H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,33 Hz).

## Ejemplo de Referencia 1-4

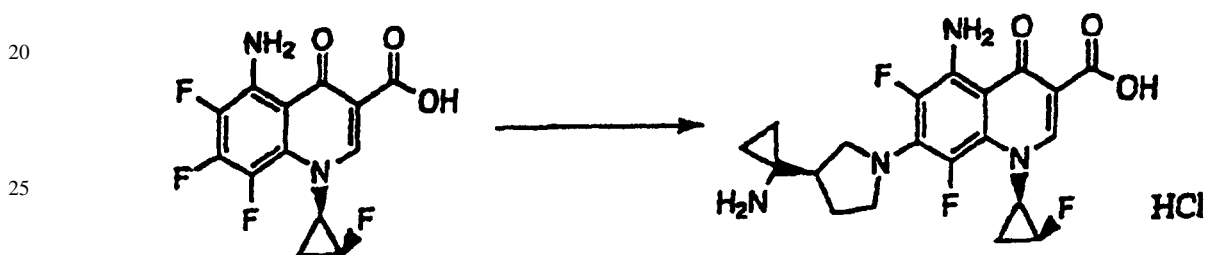
*6,7,8-Trifluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-5-hidroxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato*

5 Una porción de 1,68 g (3,86 mmol) de 5-benciloxi-6,7,8-trifluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo se mezcló con 15 ml de una mezcla de ácido acético-agua-ácido sulfúrico (8:6:1) y se calentó durante 1 hora a 100°C. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se mezcló con 20 ml de agua, y los cristales formados de esta manera se recogieron por filtración, se lavaron minuciosamente con agua y después se secaron a una presión reducida produciendo 1,04 g (85%) del compuesto del título.

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 13,11 (1H, s), 13,10 -12,75 (1H, a), 8,82 (1H, s), 5,09 - 4,83 (1H, m), 3,99 - 3,88 (1H, m), 1,86 -1,69 (2H, m).

## Ejemplo Inventivo 1

15 *Clorhidrato del ácido 5-amino-7-[(3R)-3-(1-aminociclopropil)-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico*



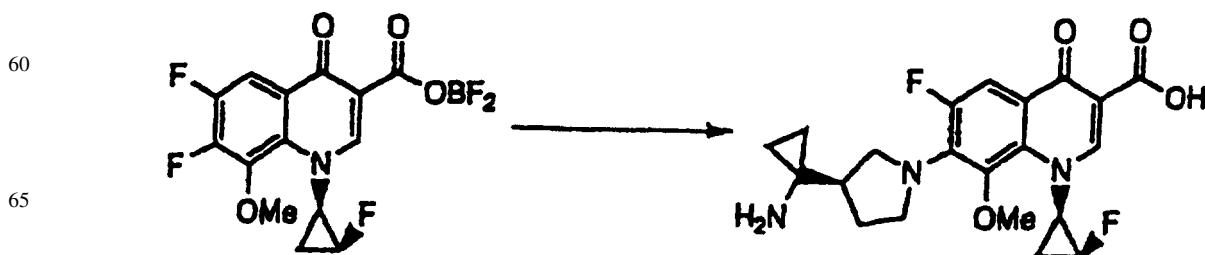
30 Una porción de 278,8 mg (1,25 mmol) de 1-benciloxicarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidina se suspendió en 10 ml de acetonitrilo al que posteriormente se añadieron 194,8 mg (0,62 mmol) de ácido 5-amino-6,7,8-trifluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico y 0,60 ml (4,30 mmol) de trietilamina, seguido de 11 horas de calentamiento a reflujo. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se mezcló con cloroformo, se lavó con agua, solución acuosa de ácido cítrico al 10% y salmuera saturada en este orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, evaporando posteriormente el disolvente. El residuo resultante se desarrolló dos veces por cromatografía en capa fina de sílice (fase inferior de cloroformo:metanol:agua = 7:3:1) produciendo una mezcla de aceite amarillo y sólido. El compuesto de terc-butilcarbamato obtenido de esta manera se enfrió en un baño de cloruro sódico-hielo, y se añadieron 8,0 ml de ácido trifluoroacético gota a gota al mismo. Después de 20 minutos de agitación a la misma temperatura, se evaporó el ácido trifluoroacético, y el residuo resultante se lavó tres veces por decantación después de la adición del éter. El polvo marrón amarillento pálido obtenido de esta manera se disolvió en solución acuosa de hidróxido sódico 1 N, y la solución se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, se extrajo con cloroformo-metanol (10:1) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, evaporando posteriormente el disolvente. El residuo resultante se mezcló con éter, y el polvo formado de esta manera se disolvió en etanol, se mezcló con ácido clorhídrico-éter dietílico y después se agitó a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se lavó tres veces por decantación después de la adición del éter, y el sólido amarillo resultante se recrystalizó en etanol produciendo 55,7 mg (26,2%) del compuesto del título en forma de un polvo amarillo.

Punto de fusión: 240,0 - 260,0°C.

50 <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O) δ: 0,75 - 0,95 (4H, m), 1,22,-1,60 (3H, m), 1,86 - 2,02 (1H, m), 2,40 - 2,62 (1H, m), 3,18-3,40 (1H, m), 3,40 - 3,82 (4H, m), 4,65 - 4,98 (1H, m), 8,20 (1H, s).

## Ejemplo Inventivo 2

55 *Ácido 7-[(3R)-3-(1-aminociclopropil)-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-quinolin-3-carboxílico*



## ES 2 315 432 T3

Una porción de 433 mg (1,2 mmol) de (3R)-1-benciloxycarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidina se disolvió en 10 ml de metanol al que posteriormente se añadieron 100 mg de paladio al 5% sobre carbono para realizar 2 horas de hidrogenación a presión normal calentando con una lámpara infrarroja. Una vez completada la reacción, se retiró el paladio al 5% sobre carbono por filtración y se evaporó el metanol. El residuo resultante se disolvió en 10 ml de dimetil sulfóxido (DMSO) al que posteriormente se añadieron 0,174 ml (1,25 mmol) de trietilamina y 217 mg (0,6 mmol) de quelato de ácido 6,7-difluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico y BF<sub>2</sub>, seguido de 25 horas de agitación a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, DMSO se evaporó, el residuo resultante se mezcló con agua, y los cristales formados de esta manera se recogieron por filtración y se lavaron con agua (10 ml x 4). Los cristales obtenidos de esta manera se disolvieron en 20 ml de metanol y 5 ml de agua, y la solución se mezcló con 0,3 ml de trietilamina y se calentó a reflujo durante 4,5 horas. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se mezcló con 50 ml de agua, se evaporó el metanol y después el residuo resultante se extrajo con cloroformo (50 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. Una porción de 10 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió gota a gota al residuo resultante que se refrigeró en un baño de hielo, seguido de 10 minutos de agitación a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se ajustó a pH 12 con solución acuosa de hidróxido sódico y después a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de extracción con cloroformo (100 ml x 5), Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se recrystalizó en metanol-2-propanol produciendo 181 mg (72%) del compuesto del título.

Punto de fusión: 195-197°C.

$[\alpha]_D^{25} = -123,10$ , (c = 0,515, solución acuosa de hidróxido sódico 1 N).

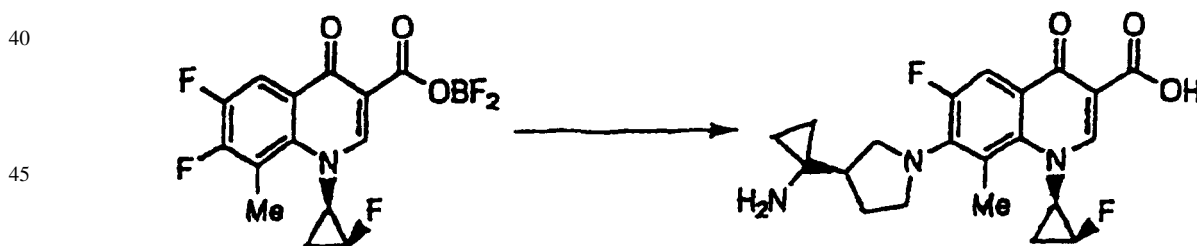
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, 0,1 N NaOD) δ: 0,60 (4H, s), 1,34 -1,60 (2H, m), 1,71-1,82 (1H, m), 1,99 - 2,07 (1H, m), 2,20 - 2,29 (1H, m), 3,46 - 3,65 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,69 - 3,78 (1H, m), 3,98 - 4,07 (1H, m), 4,93 - 4,96 y 5,12 - 5,15 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 13,67 Hz), 8,43(1 H, d, J = 2,93 Hz).

Análisis elemental para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Calculado:	C 60,14	H 5,53	N 10,02
Encontrado:	C 60,02	H 5,45	N 9,92

### Ejemplo Inventivo 3

Ácido 7-[(3R)-3-(1-aminociclopropil)-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Una porción de 322 mg (0,89 mmol) de (3R)-1-benciloxycarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidina se disolvió en 10 ml de metanol al que posteriormente se añadió 100 mg de paladio al 5% sobre carbono para realizar 2 horas de hidrogenación a presión normal calentando con una lámpara infrarroja. Una vez completada la reacción, se retiró el paladio al 5% sobre carbono por filtración y se evaporó el metanol. El residuo resultante se disolvió en 3 ml de sulfolano al que posteriormente se añadieron 0,124 ml (0,89 mmol) de trietilamina y 172 mg (0,5 mmol) de quelato de ácido 6,7-difluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico y BF<sub>2</sub>, seguido de 6 días de agitación a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se mezcló con 100 ml de una solución de acetato de etilo:éter dietílico = 1:1, se lavó con ácido cítrico al 10% (100 ml x 2) y después se secó sobre sulfato sódico. Después de la evaporación del disolvente, el residuo obtenido de esta manera se disolvió en una mezcla disolvente que consistía en 50 ml de metanol y 10 ml de agua, y la solución se mezcló con 1 ml de trietilamina y se calentó a reflujo durante 4 horas. Una vez completada la reacción, se evaporó el metanol y el residuo resultante se mezcló con 100 ml de éter dietílico y se lavó con ácido cítrico al 10% (100 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se sometió a una cromatografía en capa fina de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:9), y el gel de sílice resultante se recogió y se extrajo con un sistema disolvente de metanol:cloroformo = 1:9. Una porción de 10 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió gota a gota al compuesto obtenido de esta manera que se refrigeró en un baño de hielo, seguido de 30 minutos de agitación a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se ajustó a pH 12 con solución acuosa de hidróxido sódico y después a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de extracción con cloroformo (100 ml x 4). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y después el

## ES 2 315 432 T3

disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se recrystalizó en 2-propanol produciendo 81 mg (40%) del compuesto del título.

Punto de fusión: 195-197°C.

$[\alpha]_D^{25} = -320,00$ , (c = 0,270, 0, solución acuosa de hidróxido sódico 1 N).

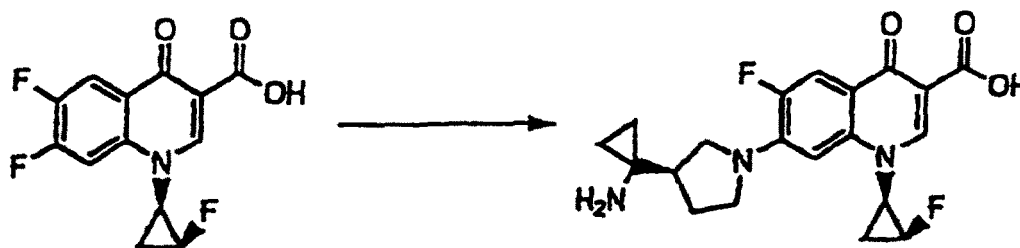
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, 0,1 N NaOD)  $\delta$ : 0,58 (4H, s), 1,21-1,38 (1H, m), 1,60 -1,82 (2H, m), 2,01 - 2,07 (1H, m), 2,22 - 2,32 (1H, m), 2,53 (3H, s), 3,38 - 3,43 (2H, m), 3,52 - 3,59 (1H, m), 3,75 - 3,83 (1H, m), 4,10 - 4,14 (1H, m), 4,93 - 4,96 y 5,09 - 5,14 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 14,16 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,44 Hz).

Análisis elemental para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$

Calculado:	C 62,52	H 5,75	N 10,42
Encontrado:	C 62,48	H 5,78	N 10,25

### Ejemplo Inventivo 4

*Ácido 7-[(3R)-3-(1-aminociclopropil)-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico*



Una porción de 322 mg (0,89 mmol) de (3R)-1-benciloxycarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidina se disolvió en 10 ml de metanol al que posteriormente se añadieron 100 mg de paladio al 5% sobre carbono para realizar 2 horas de hidrogenación a presión normal calentando con una lámpara infrarroja. Una vez completada la reacción, se retiró el paladio al 5% sobre carbono por filtración y se evaporó el metanol. El residuo resultante se disolvió en 5 ml de acetonitrilo al que posteriormente se añadieron 0,5 ml de trietilamina y 113 mg (0,4 mmol) de ácido 6,7-difluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico, seguido de 18 horas de calentamiento a reflujo. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se enfrió espontáneamente para recoger los cristales formados de esta manera por filtración. Con refrigeración en un baño de hielo, a los cristales obtenidos de esta manera se le añadió gota a gota 5 ml de ácido clorhídrico concentrado, seguido de 30 minutos de agitación a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se ajustó a pH 12 con solución acuosa de hidróxido sódico y después a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de extracción con cloroformo (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se recrystalizó en amoníaco líquido-etanol produciendo 120 mg (77%) del compuesto del título.

Punto de fusión: 240 - 242°C.

$[\alpha]_D^{25} = -32,30$ , (c = 0,260, 0, solución acuosa de hidróxido sódico 1 N).

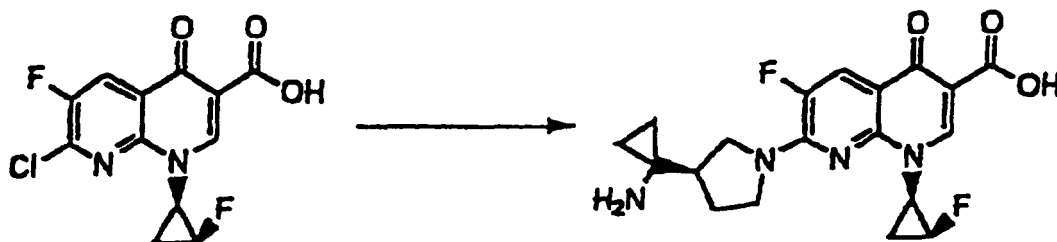
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, 0,1 N NaOD)  $\delta$ : 0,57 (4H, s), 1,68 - 1,83 (3H, m), 2,01 - 2,10 (1H, m), 2,19 - 2,25 (1H, m), 3,29 - 3,35 (1H, m), 3,48 - 3,65 (4H, m), 5,12 - 5,17 y 5,28 - 5,33 (1H, m), 6,80 (1H, d, J = 7,32 Hz), 7,76 (1H, d, J = 15,13 Hz), 8,39 (1H, s).

Análisis elemental para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$

Calculado:	C 61,69	H 5,44	N 10,79
Encontrado:	C 60,64	H 5,27	N 10,59

## Ejemplo Inventivo 5

Ácido 7-[(3R)-3-(1-aminociclopropil)-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico



Una porción de 180 mg (0,5 mmol) de (3R)-1-benciloxycarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidina se disolvió en 10 ml de metanol al que posteriormente se añadió 100 mg de paladio al 5% sobre carbono para realizar 2 horas de hidrogenación a presión normal calentando con una lámpara infrarroja. Una vez completada la reacción, se retiró el paladio al 5% sobre carbono por filtración y se evaporó el metanol. El residuo resultante se disolvió en 5 ml de acetonitrilo al que posteriormente se añadieron 0,5 ml de trietilamina y 144 mg (0,48 mmol) de ácido 7-cloro-6-fluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico, seguido de 1 hora de calentamiento a reflujo y posteriormente 18 horas de agitación a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se enfrió espontáneamente, y los cristales formados de esta manera se recogieron por filtración. Una porción de 5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió gota a gota a los cristales obtenidos de esta manera refrigerando con hielo, seguido de 30 minutos de agitación a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se ajustó a pH 12 con solución acuosa de hidróxido sódico y después a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de extracción con cloroformo (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se recrystalizó en amoníaco líquido-etanol produciendo 79 mg (42%) del compuesto del título.

Punto de fusión: 232 - 234°C.

$[\alpha]_D^{25} = 58,33$ , (c = 0,120, 0, solución acuosa de hidróxido sódico 1 N).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, 0,1 N NaOD)  $\delta$ : 0,58 (4H, s), 1,60 - 1,87 (3H, m), 2,05 - 2,15 (1H, m), 2,20 - 2,31 (1H, m), 3,48 - 3,79 (3H, m), 3,95 - 4,07 (2H, m), 5,02 - 5,09 y 5,19 - 5,23 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 13,19 Hz), 8,37 (1H, s).

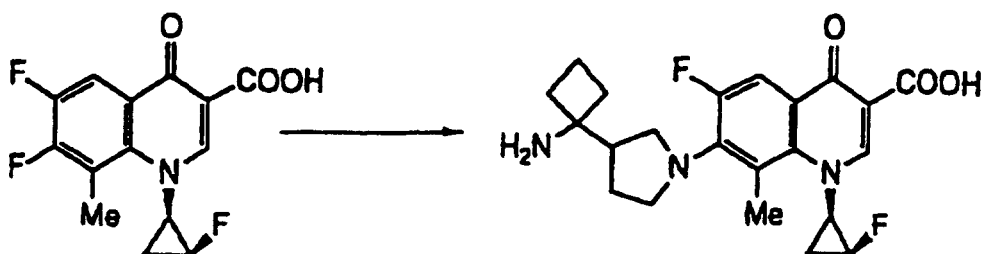
Análisis elemental para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$

Calculado: C 58,46 H 5,16 N 14,35

Encontrado: C 59,39 H 4,97 N 14,27

## Ejemplo Inventivo 6

Ácido 7-[3-(1-aminociclobutil)-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico (fr. 2)



A 446 mg (1,30 mmol) de quelato de ácido 6,7-difluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolina-3-carboxílico y  $\text{BF}_2$  disuelto en 6 ml de sulfolano se añadieron 530 mg (2,20 mmol) de 3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclobutil)pirrolidina (fr.2) y 0,54 ml de trietilamina, seguido de 12 días de agitación a temperatura ambiente. Después de la evaporación de la trietilamina, el residuo resultante se mezcló con 10 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales formados de esta manera se lavaron con agua, se recogieron por filtración y después se disolvieron en 20 ml de un disolvente mixto de metanol:agua = 9:1, y la solución se mezcló con 4 ml de trietilamina y se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo re-

## ES 2 315 432 T3

sultante se mezcló con 50 ml de cloroformo, se lavó con ácido cítrico al 10% (20 ml x 2) y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó después. Una porción de 5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió al residuo resultante y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después la solución de reacción se lavó con cloroformo (5 ml x 2). La solución de reacción se ajustó a pH 7,3 con solución acuosa de hidróxido sódico al 20% y se extrajo con cloroformo (30 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó. El residuo resultante se separó y purificó por una TLC preparativa (desarrollada por la fase inferior de cloroformo:metanol:agua = 7:3:1) y se recrystalizó en etanol produciendo 220 mg (41%) del compuesto del título.

Punto de fusión: 140-143°C.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, 0,1 N NaOD) δ: 1,06 - 1,21 (1H, m), 1,55 - 1,71 (3H, m), 1,81-1,85 (3H, m), 1,91 - 2,08 (3H, m), 2,33 - 2,48 (4H, m), 3,17 - 3,24 (2H, m), 3,44 - 3,48 (1H, m), 3,67 - 3,68 (1H, m), 4,02 - 4,05 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 14,16 Hz), 8,44 (1H, s).

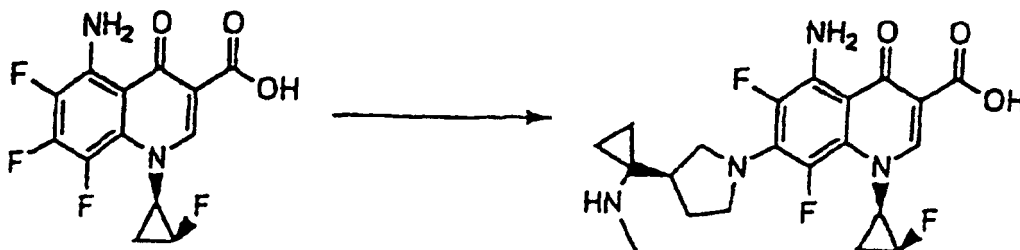
[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -318,47, (c = 0,184, metanol/cloroformo = 2/1).

Análisis elemental para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>·1/4H<sub>2</sub>O

Calculado:	C 60,68	H 6,25	N 9,65
Encontrado:	C 60,41	H 6,20	N 9,58

### Ejemplo Inventivo 7

Ácido 5-amino-6,8-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-7-[(3R)-(1-metilaminociclopropil)-1-pirrolidinil]-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Una porción de 310 mg (0,83 mmol) de (3R)-1-benciloxycarbonil-3-[1-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminociclo-propil]pirrolidina se disolvió en 10 ml de metanol al que posteriormente se añadió 200 mg de paladio al 5% sobre carbono para realizar 1 hora de hidrogenación a presión normal calentando con una lámpara infrarroja. Una vez completada la reacción, se retiró el paladio al 5% sobre carbono por filtración y se evaporó el metanol. El residuo resultante se disolvió en 10 ml de acetonitrilo al que posteriormente se añadieron 1,24 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 190 mg (0,6 mmol) de ácido 5-amino-6,7,8-trifluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico, seguido de 18 horas de calentamiento a reflujo. Una vez completada la reacción, se evaporó el acetonitrilo y el residuo resultante se mezcló con 200 ml de cloroformo y se lavó con ácido cítrico al 10% (100 ml x 1). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se sometió dos veces a una cromatografía en capa fina de gel de sílice (metanol:cloroformo = 5:95), y el gel de sílice resultante se recogió y se extrajo con un sistema disolvente de metanol:cloroformo = 1:9. Una porción de 5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió gota a gota al compuesto obtenido de esta manera refrigerando con hielo, seguido de 10 minutos de agitación. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se ajustó a pH 12 con solución acuosa de hidróxido sódico y después a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de extracción con cloroformo (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se recrystalizó en amoníaco líquido-2-propanol produciendo 96 mg (37%) del compuesto del título.

Punto de fusión: 180-181°C.

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -242,26, (c = 0,265, solución acuosa de hidróxido sódico 1 N).

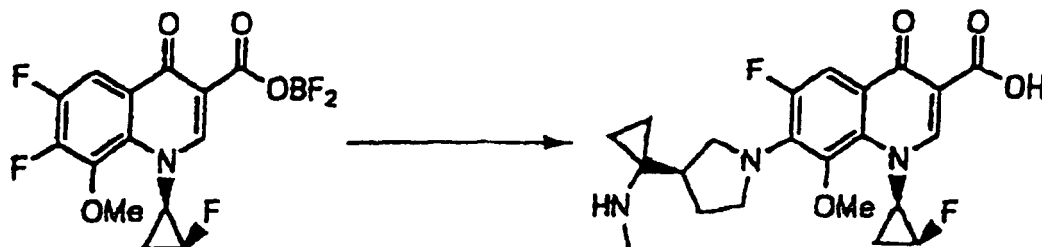
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, 0,1 N NaOD) δ: 0,54 - 0,65 (4H, m), 1,37 - 1,64 (3H, m), 1,88 - 1,98 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,75 - 2,87 (1H, m), 3,29 - 3,48 (1H, m), 3,51- 3,64 (2H, m), 3,71 - 3,83 (2H, m), 4,80 - 4,91 y 5,03 - 5,07 (1H, m), 8,18 (1H, s).

Análisis elemental para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Calculado:	C 56,63	H 5,43	N 12,58
Encontrado:	C 56,57	H 5,31	N 12,44

## Ejemplo Inventivo 8

Ácido 6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(3R)-3-(1-metilaminociclopropil)-1-pirrolidinil]-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Una porción de 449 mg (1,2 mmol) de (3R)-1-benciloxycarbonil-3-[1-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminociclopropil]-pirrolidina se disolvió en 10 ml de metanol al que posteriormente se añadió 100 mg de paladio al 5% sobre carbono para realizar 1 hora de hidrogenación a presión normal calentando con una lámpara de luz infrarroja. Una vez completada la reacción, se retiró el paladio al 5% sobre carbono por filtración y se evaporó el metanol. El residuo resultante se disolvió en 10 ml de dimetil sulfóxido al que posteriormente se añadieron 0,174 ml (1,25 mmol) de trietilamina y 217 mg (0,6 mmol) de quelato de ácido 6,7-difluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico y  $\text{BF}_3$ , seguido de 5 horas de agitación a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se evaporó el dimetil sulfóxido, el residuo resultante se mezcló con agua, y los cristales formados de esta manera se recogieron por filtración y se lavaron con agua (10 ml x 3). Los cristales obtenidos de esta manera se disolvieron en un disolvente mixto que consistía en 20 ml de metanol y 5 ml de agua, y la solución se mezcló con 0,3 ml de trietilamina y se calentó a reflujo durante 15,5 horas. Una vez completada la reacción, se evaporó el metanol, y la solución de reacción se mezcló con 50 ml de agua y se extrajo con cloroformo (20 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido cítrico al 10% (100 ml x 2) y se secaron sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. Una porción de 5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió gota a gota al residuo resultante refrigerando con hielo, seguido de 10 minutos de agitación a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se ajustó a pH 12 con solución acuosa de hidróxido sódico y después a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de extracción con cloroformo (50 ml x 5). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se recrystalizó en metanol-etanol produciendo 215 mg (83%) del compuesto del título.

Punto de fusión: 208 - 209°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -123,42$ , (c = 0,525, 0, solución acuosa de hidróxido sódico 1 N).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, 0,1 N NaOD)  $\delta$ : 0,53 - 0,69 (4H, m), 1,32 - 1,59 (3H, m), 1,91 - 2,02 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,85 3,51 - 3,62 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,70 - 3,79 (1H, m), 3,98 - 4,07 (1H, m), 4,95 -(1H, d, J = 14,23 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,93), 2,95 (1H, m), 3,29 - 3,38 (1 H, m), 4,98 y 5,09 - 5,13 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 14,23 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,93).

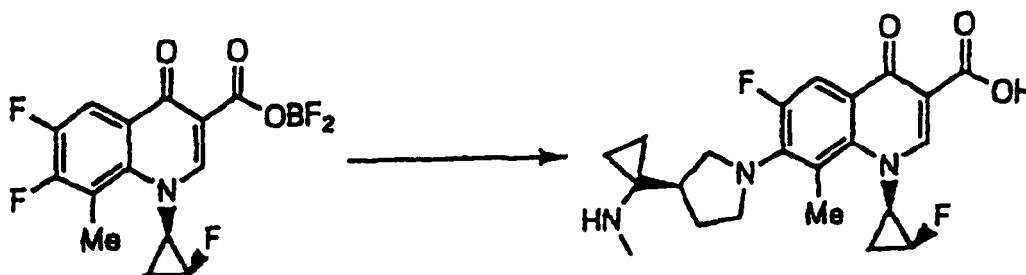
Análisis elemental para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

Calculado: C 60,96 H 5,81 N 9,69

Encontrado: C 60,79 H 5,73 N 9,55

## Ejemplo Inventivo 9

Ácido 6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-7-[(3R)-3-(1-metilaminociclopropil)-1-pirrolidinil]-4-oxoquinolina-3-carboxílico





## ES 2 315 432 T3

Una porción de 749 mg (2,0 mmol) de (3R)-1-benciloxicarbonil-3-[1-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)aminociclopropil]-pirrolidina se disolvió en 10 ml de metanol al que posteriormente se añadió 200 mg de paladio al 5% sobre carbono para realizar 1 hora de hidrogenación a presión normal calentando con una lámpara de luz infrarroja. Una vez completada la reacción, se retiró el paladio al 5% sobre carbono por filtración y se evaporó el metanol. El residuo resultante se disolvió en 5 ml de sulfolano al que posteriormente se añadieron 0,279 ml (2,0 mmol) de trietilamina y 345 mg (1,0 mmol) de quelato de ácido 6,7-difluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolina-3-carboxílico y BF<sub>2</sub>, seguido de 11 días de agitación a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se mezcló con 50 ml de agua, y los cristales formados de esta manera se recogieron por filtración y se lavaron con agua (10 ml x 2). Los cristales obtenidos de esta manera se disolvieron en 32 ml de metanol y 8 ml de agua, y la solución se mezcló con 0,5 ml de trietilamina y se calentó a reflujo durante 18 horas. Una vez completada la reacción, se evaporó el metanol y el residuo resultante se mezcló con 200 ml de cloroformo y se lavó con ácido cítrico al 10% (100 ml x 1). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se sometió a una cromatografía en capa fina de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:9), y el gel de sílice resultante se recogió y se extrajo con un disolvente mixto de metanol:cloroformo = 1:9. Una porción de 5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió gota a gota al compuesto obtenido de esta manera con refrigeración con hielo, seguido de 30 minutos de agitación a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se ajustó a pH 12 con solución acuosa de hidróxido sódico y después a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de extracción con cloroformo (100 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se recrystalizó en metanol-etanol produciendo 124 mg (30%) del compuesto del título.

Punto de fusión: 211-212°C.

$[\alpha]_D^{25} = -330,18$ , (c = 0,275, metanol).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, 0,1 N NaOD)  $\delta$ : 0,51 - 0,67 (4H, m), 1,20 - 1,35 (1H, m), 1,43 - 1,68 (2H, m), 1,94 - 2,02 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,89 - 2,98 (1H, m), 3,30 - 3,42 (3H, m), 3,75 - 3,83 (1H, m), 4,05 - 4,13 (1H, m), 4,90 - 4,93 y 5,03 - 5,10 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 14,65 Hz), 8,41 (1H, d, J = 3,42 Hz).

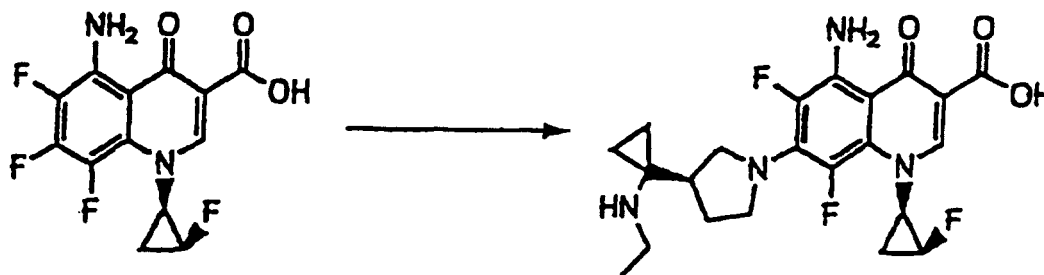
Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Calculado: C 63,30 H 6,04 N 10,07

Encontrado: C 62,97 H 6,25 N 9,91

### Ejemplo Inventivo 10

Ácido 5-amino-7-[(3R)-3-(1-etilaminociclopropil)-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico



Una porción de 414 mg (1,07 mmol) de (3R)-1-benciloxicarbonil-3-[1-(N-terc-butoxicarbonil-N-etil)aminociclopropil]pirrolidina se disolvió en 15 ml de metanol al que posteriormente se añadió 200 mg de paladio al 5% sobre carbono para realizar 1,5 horas de hidrogenación a presión normal calentando con una lámpara infrarroja. Una vez completada la reacción, se retiró el paladio al 5% sobre carbono por filtración y se evaporó el metanol. El residuo resultante se disolvió en 10 ml de acetonitrilo al que posteriormente se añadieron 1 ml de trietilamina y 225 mg (0,71 mmol) de ácido 5-amino-6,7,8-trifluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico, seguido de 18 horas de calentamiento a reflujo. Una vez completada la reacción, se evaporó el acetonitrilo, y el residuo resultante se mezcló con 100 ml de cloroformo y se lavó con ácido cítrico al 10% (100 ml x 1). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. Una porción de 5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió gota a gota al residuo resultante refrigerando con hielo, seguido de 1 hora de agitación. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se mezcló con 10 ml de agua y se lavó con diclorometano (15 ml x 1). La fase acuosa se ajustó a pH 12 con solución acuosa de hidróxido sódico y después a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de extracción con cloroformo (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se recrystalizó en amoníaco líquido-2-propanol produciendo 243 mg (76%) del compuesto del título.

## ES 2 315 432 T3

Punto de fusión: 151 - 152°C.

$[\alpha]_D^{25} = -116,82$ , (c = 0,315, 0, solución acuosa de hidróxido sódico 1 N).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, 0,1 N NaOD)  $\delta$ : 0,51 - 0,69 (4H, m), 1,04 (3H, t, J = 7,32 Hz), 1,37 - 1,62 (3H, m), 1,92 - 1,99 (1H, m), 2,71 (2H, c, J = 7,32 Hz), 2,78 - 2,88 (1H, m), 3 . 30 - 3,39 (1H, m), 3,53 - 3,64 (2H, m), 3,72 - 3,85 (2H, m), 4,85 - 4,92 y 5,03 - 5,07 (1H, m), 8,19 (11-1, s).

Análisis elemental para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

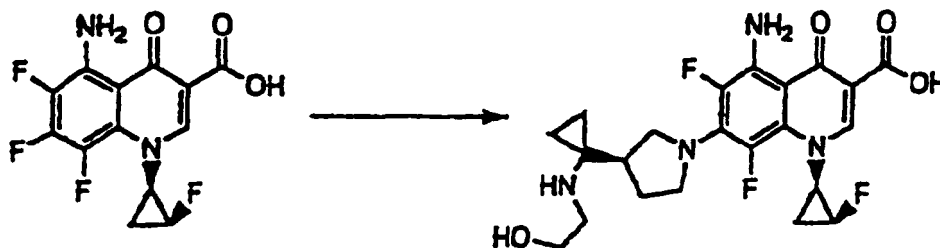
10

Calculado:	C 58,08	H 5,65	N 12,31
Encontrado:	C 58,23	H 5,89	N 11,98

15 Ejemplo Inventivo 11

*Ácido 5-amino-6,8-difluoro-1-[(1R, 2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-7-[(3R)-3-[1-(2-hidroxi)etil]aminociclopropil]-1-pirrolidinil]-4-oxoquinolin-3-carboxílico*

20



30

Una porción de 332 mg (0,67 mmol) de (3R)-1-benciloxycarbonil-3-[1-[N-(2-benciloietil)-N-terc-butoxicarbonil]-aminociclopropil]pirrolidina se disolvió en 20 ml de metanol al que posteriormente se añadió 100 mg de paladio al 5% sobre carbono para realizar 24 horas de hidrogenación a una presión de 7 kg/cm<sup>2</sup> calentando con una lámpara de luz infrarroja. Una vez completada la reacción, se retiró el paladio al 5% sobre carbono por filtración y se evaporó el metanol. El residuo resultante se disolvió en 10 ml de acetonitrilo al que posteriormente se añadieron 1 ml de trietilamina y 111 mg (0,56 mmol) de ácido 5-amino-6,7,8-trifluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico, seguido de 23 horas de calentamiento a reflujo. Una vez completada la reacción, se evaporó el acetonitrilo y el residuo resultante se mezcló con 100 ml de cloroformo y se lavó con ácido cítrico al 10% (100 ml x 1). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se sometió a una cromatografía en capa fina de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:9), y el gel de sílice resultante se recogió y se extrajo con un sistema disolvente de metanol:cloroformo = 1:9. Una porción de 10 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió gota a gota al compuesto obtenido de esta manera refrigerando con hielo, seguido de 30 minutos de agitación. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se lavó con diclorometano (10 ml X 2). La fase acuosa se ajustó a pH 12 con solución acuosa de hidróxido sódico y después a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de extracción con cloroformo (100 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se recristalizó en amoníaco líquido-etanol produciendo 97 mg (36%) del compuesto del título.

50

Punto de fusión: 198-200°C.

$[\alpha]_{10}^{22-5} = -141,49$ , (c = 0,335, 0, solución acuosa de hidróxido sódico 1 N).

55  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, 0,1 N NaOD)  $\delta$ : 0,58 - 0,66 (4H, m), 1,45 - 1,60 (3H, m), 1,92 - 1,97 (1H, m), 2,82 - 2,88 (3H, m), 3,31 - 3,38 (1H, m), 3,55 - 3,69 (4H, m), 3,75 - 3,83 (2H, m), 4,85 - 4,92 y 5,03 - 5,08 (1H, m), 8,19 (1H, s).

Análisis elemental para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$

60

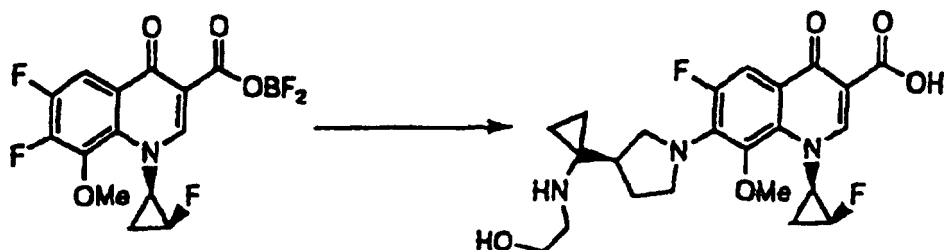
Calculado:	C 56,11	H 5,46	N 11,90
Encontrado:	C 56,38	H 5,37	N 11,75

65

## ES 2 315 432 T3

### Ejemplo Inventivo 12

Ácido 6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-7-[(3R)-3-[1-(2-hidroxietyl)aminociclopropil]-1-pirrolidinil]-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Una porción de 210 mg (0,78 mmol) de (3R)-3-[1-(2-hidroxietyl)aminociclopropil]pirrolidina se disolvió en 10 ml de dimetil sulfóxido al que posteriormente se añadió 0,109 ml (0,78 mmol) de trietilamina y 231 mg (0,64 mmol) de quelato de ácido 6,7-difluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico y  $\text{BF}_3$ , seguido de 20 horas de agitación a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se evaporó el dimetil sulfóxido, el residuo resultante se mezcló con agua y los cristales formados de esta manera se recogieron por filtración y se lavaron con agua (10 ml x 2). Los cristales obtenidos de esta manera se disolvieron en 16 ml de metanol y 4 ml de agua, y la solución se mezcló con 1 ml de trietilamina y se calentó a reflujo durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se evaporó el metanol y el residuo resultante se mezcló con 100 ml de cloroformo y se lavó con ácido cítrico al 10% (100 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se sometió a una cromatografía en capa fina de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:9), y el gel de sílice resultante se recogió y se extrajo con un sistema disolvente de metanol:cloroformo = 1:9. Una porción de 5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió gota a gota al compuesto obtenido de esta manera refrigerando con hielo, seguido de 30 minutos de agitación a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se lavó con diclorometano (20 ml x 1). La fase acuosa se ajustó a pH 12 con solución acuosa de hidróxido sódico y después a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de extracción con cloroformo (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se recrystalizó en amoníaco líquido-2-propanol produciendo 120 mg (40%) del compuesto del título.

Punto de fusión: 153-155°C.

$[\alpha]_D^{25-4} = -106,66$ , (c = 0,270, 0, solución acuosa de hidróxido sódico 1 N).

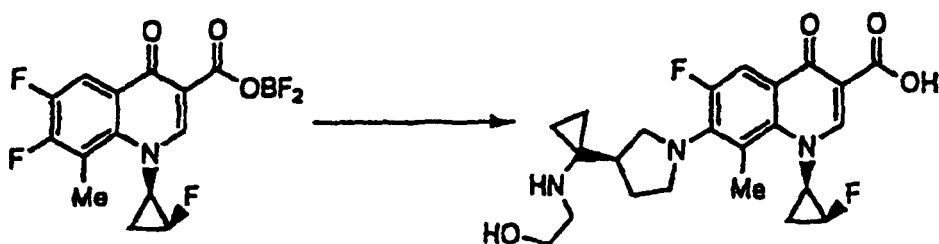
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, 0,1 N NaOD)  $\delta$ : 0,55 - 0,67 (4H, m), 1,33 - 1,43 (1H, m), 1,48 - 1,62 (2H, m), 1,94 - 2,04 (1H, m), 2,82 - 2,94 (3H, m), 3,29 - 3,36 (1H, m), 3,51 - 3,61 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,66 (2H, t, J = 5,86 Hz), 3,66 - 3,78 (1H, m), 3,98 - 4,05 (1H, m), 4,91-4,95 y 5,07 - 5,11 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 14,16 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,93 Hz).

Análisis elemental para  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$

Calculado:	C 59,60	H 5,87	N 9,07
Encontrado:	C 59,34	H 6,03	N 8,84

### Ejemplo Inventivo 13

Ácido 6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-7-[(3R)-3-[1-(2-hidroxietyl)aminociclopropil]-1-pirrolidinil]-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico



## ES 2 315 432 T3

Una porción de 203 mg (0,74 mmol) de (3R)-3-[1-(2-hidroxietil)aminociclopropil]pirrolidina se disolvió en 2 ml de sulfolano al que posteriormente se añadió 0,082 ml (0,6 mmol) de trietilamina y 206 mg (0,6 mmol) de quelato de ácido 6,7-difluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico y BF<sub>2</sub>, seguido de 7 días de agitación a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se mezcló con 100 ml de cloroformo y se lavó con ácido cítrico al 10% (100 ml x 1). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se disolvió en 16 ml de metanol y 4 ml de agua, y la solución se mezcló con 1 ml de trietilamina y se calentó a reflujo durante 3 horas. Una vez completada la reacción, se evaporó el metanol y el residuo resultante se mezcló con 100 ml de cloroformo y se lavó con ácido cítrico al 10% (100 ml x 1). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se sometió a una cromatografía en capa fina de gel de sílice y se sometió a una cromatografía en capa fina de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:9), y el gel de sílice resultante se recogió y se extrajo con un sistema disolvente de metanol:cloroformo = 1:9. Una porción de 2 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió gota a gota al compuesto obtenido de esta manera refrigerando con hielo, seguido de 30 minutos de agitación a la misma temperatura. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se lavó con diclorometano (20 ml x 1). La fase acuosa se ajustó a pH 12 con solución acuosa de hidróxido sódico y después a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de extracción con cloroformo (50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se recrystalizó en amoníaco líquido-etanol produciendo 63 mg (23%) del compuesto del título.

Punto de fusión: 168-170°C.

$[\alpha]_D^{25-2} = -236,47$ , (c = 0,170, 0, solución acuosa de hidróxido sódico 1 N).

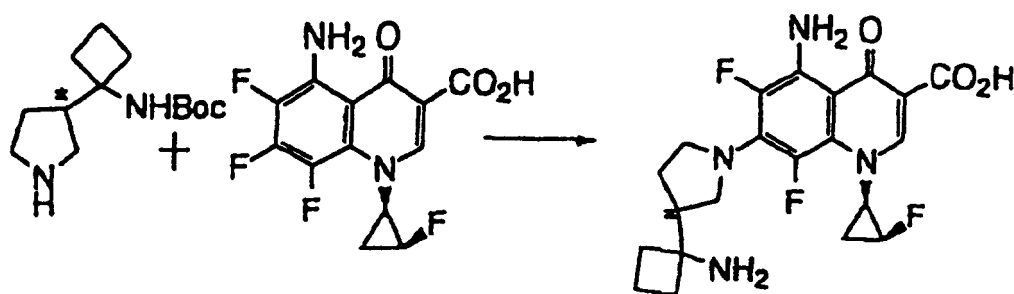
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, 0,1 N NaOD) δ: 0,55 - 0,67 (4H, m), 1,18 - 1,25 (1H, m), 1,42 - 1,69 (2H, m), 1,92 - 1,99 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,82 - 2,94 (3H, m), 3,22 - 3,34 (3H, m), 3,65 (2H, t, J = 5,86 Hz), 3,69 - 3,79 (1H, m), 4,03 - 4,09 (1H, m), 4,90 - 4,95 y 5,07 - 5,11 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 14,16 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,93 Hz).

Análisis elemental para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Calculado:	C 61,74	H 6,08	N 9,39
Encontrado:	C 61,68	H 6,19	N 9,31

### Ejemplo Inventivo 14

Ácido 5-amino-7-[3-(1-aminociclobutil)-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico (fr. 1)



Una porción de 136 mg (0,57 mmol) de 3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidina (fr.1) se suspendió en 10,0 ml de acetonitrilo al que posteriormente se añadió 120 mg (0,38 mmol) de ácido 5-amino-6,7,8-trifluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico y 0,79 ml (3,79 mmol) de trietilamina, seguido de calentamiento durante una noche a reflujo. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se mezcló con cloroformo, se lavó con agua, solución acuosa de ácido cítrico al 10% y salmuera saturada en este orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de evaporación del disolvente. A esto se le añadió 2 ml de ácido clorhídrico concentrado, seguido de 2 horas de agitación a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con 10 ml de agua, se lavó con cloroformo y después se neutralizó con solución acuosa de hidróxido sódico. Esto se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se recrystalizó en 2-propanol produciendo 29 mg (15%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 181 - 183°C (descomposición).

<sup>1</sup>H-RMN (0,1 N-NaOD) δ: 1,53 - 1,72 (4H, m), 1,81 - 1,91 (3H, m), 1,98 - 2,13 (3H, m), 2,25 - 2,33 (1H, m), 3,42 - 3,60 (3H, m), 3,68 - 3,80 (2H, m), 4,81 - 5,03 (1H, m), 8,25 (1H, s).

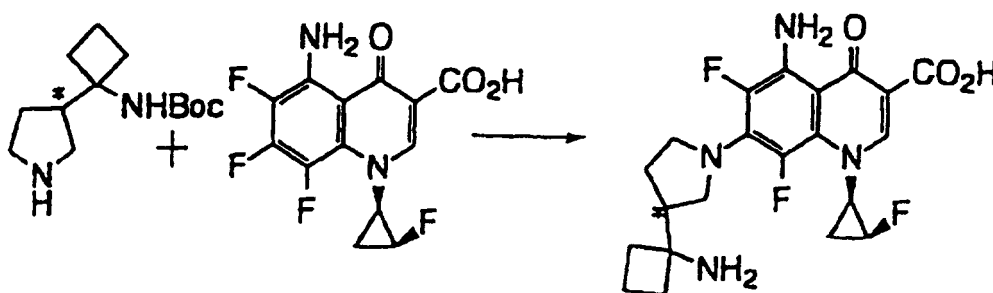
## ES 2 315 432 T3

Análisis elemental para  $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3 \cdot 1/4H_2O$

Calculado: C 57,20 H 5,37 N 12,71  
 Encontrado: C 57,09 H 5,37 N 12,38

### Ejemplo Inventivo 15

Ácido 5-amino-7-[3-(1-aminociclobutil)-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico (fr. 2)



Una porción de 242 mg (1,00 mmol) de 3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidina (fr.2) se suspendió en 10,0 ml de acetonitrilo al que posteriormente se añadió 212 mg (0,67 mmol) de ácido 5-amino-6,7,8-trifluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico y 1,40 ml (6,70 mmol) de trietilamina, seguido de calentamiento durante una noche a reflujo. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se mezcló con cloroformo, se lavó con agua, solución acuosa de ácido cítrico al 10% y salmuera saturada en este orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de evaporación del disolvente. A esto se le añadió 2 ml de ácido clorhídrico concentrado, seguido de 2 horas de agitación a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con 10 ml de agua, se lavó con cloroformo y después se neutralizó con solución acuosa de hidróxido sódico. Esto se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se recristalizó en etanol-diéter isopropílico produciendo 292 mg (37%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 133-139°C.

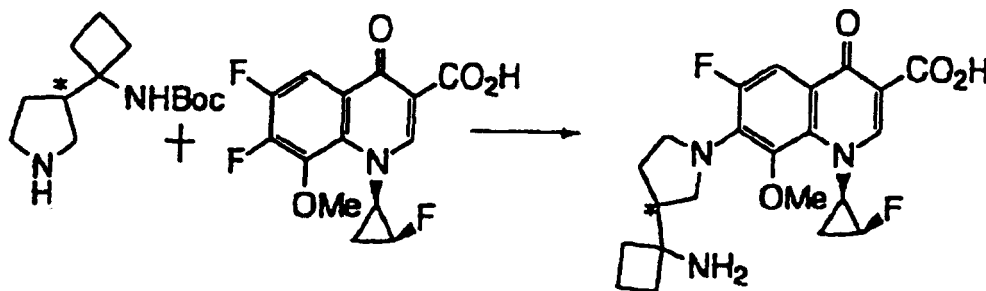
$^1H$ -RMN (0,1 N-NaOD)  $\delta$ : 1,46 - 1,68 (4H, m), 1,81 - 1,86 (3H, m), 1,94 - 1,99 (1H, m), 2,05 - 2,10 (2H, m), 2,27 - 2,31 (1H, m), 3,47 - 3,54 (3H, m), 3,67 3,71 (2H, m), 3,86 - 5,02 (1H, m), 8,19 (1H, s).

Análisis elemental para  $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3 \cdot H_2O$

Calculado: C 55,50 H 5,54 N 12,33  
 Encontrado: C 55,76 H 5,33 N 11,85

### Ejemplo Inventivo 16

Ácido 7-[3-(1-aminociclobutil)-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico (fr. 2)



Una porción de 215 mg (0,89 mmol) de 3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidina (fr. 2) se suspendió en 2,0 ml de dimetil sulfóxido al que posteriormente se añadió 215 mg (0,60 mmol) de ácido 6,7,8-trifluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico y 249  $\mu$ l (1,80 mmol) de trietilamina, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación de la trietilamina, el residuo resultante se mezcló

## ES 2 315 432 T3

con agua para recoger el precipitado formado de esta manera por filtración. Esto se disolvió en 10 ml de solución acuosa de metanol al 90%, y la solución se mezcló con 2 ml de trietilamina y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se mezcló con cloroformo, se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y salmuera saturada en este orden, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de evaporación del disolvente. A esto se le añadieron 2 ml de ácido clorhídrico concentrado, seguido de 2 horas de agitación a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con 10 ml de agua, se lavó con cloroformo y después se neutralizó con solución acuosa de hidróxido sódico. Esto se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se recristalizó en etanol-diéter isopropílico produciendo 71 mg (27%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 123-139°C.

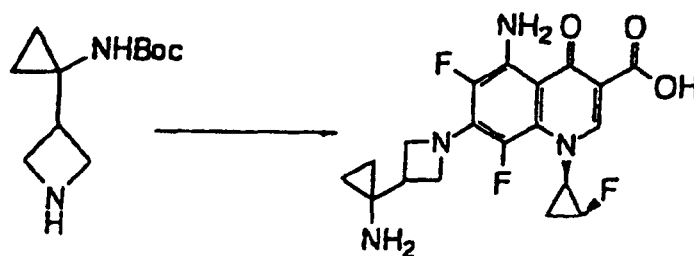
$^1\text{H-RMN}$  (0,1 N-NaOD)  $\delta$ : 1,33 -1,40 (1H, m), 1,50 -1,60 (1H, m), 1,68 -1,79 (2H, m), 1,86 -1,88 (3H, m), 2,03 - 2,07 (1H, m), 2,14 (2H, sa), 2,40 - 2,49 (1H, m), 3,50 - 3,52 (3H, m), 3,56 (3H, s), 3,67 - 3,71 (1H, m), 3,98 - 4,03 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 14,6 Hz), 8,42(1 H, 2s).

Análisis elemental para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$

Calculado:	C 50,12	H 5,98	N 9,40
Encontrado:	C 58,94	H 5,70	N 9,13

### Ejemplo Inventivo 17

*Ácido 5-amino-7-[3-(1-aminociclopropil)-1-azetidil]-6,8-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico*



Una porción de 212 mg (1,00 mmol) de 3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)azetidina se suspendió en 10,0 ml de acetonitrilo al que posteriormente se añadieron 210 mg (0,66 mmol) de ácido 5-amino-6,7,8-trifluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico y 0,92 ml (6,60 mmol) de trietilamina, seguido de 22 horas de calentamiento a reflujo. Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se mezcló con cloroformo, se lavó con agua, solución acuosa de ácido cítrico al 10% y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, seguido de evaporación del disolvente. A esto se le añadieron 2 ml de ácido clorhídrico concentrado, seguido de 2 horas de agitación a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutralizó con solución acuosa de hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante se purificó mediante una TLC preparativa (desarrollada por la fase inferior de cloroformo:metanol:agua=7:3:1), se recristalizó en amoníaco líquido concentrado-etanol, y después se lavó con agua y éter dietílico en este orden produciendo 108 mg (40%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Punto de fusión: 188-191°C (descomposición).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 36,44$ , (c = 0,225, solución acuosa de hidróxido sódico 1 N).

$^1\text{H-RMN}$  (0,1 N-NaOD)  $\delta$ : 0,58 (4H, 2s), 1,54 -1, 61 (2H, m), 2,84 - 2,87 (1H, m), 3,78 (1H, m), 3,99 (2H, m), 4,32 (2H, m), 8,1 (1H, s).

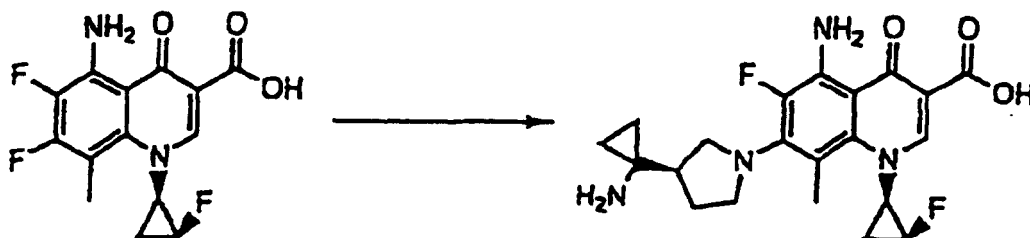
Análisis elemental para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

Calculado:	C 54,68	H 4,83	N 13,42
Encontrado:	C 54,39	H 4,74	N 13,22

## ES 2 315 432 T3

### Ejemplo Inventivo 18

Ácido 5-amino-7-[(3R)-3-(1-aminociclopropil)-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Una porción de 649 mg (1,8 mmol) de (3R)-1-benciloxycarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminometilciclopropil) pirrolidina se disolvió en 20 ml de metanol al que posteriormente se añadió 200 mg de paladio al 5% (v/v) sobre carbono para realizar 2 horas de hidrogenación a presión normal calentando con una lámpara infrarroja. Una vez completada la reacción, el paladio al 5% (v/v) sobre carbono se retiró por filtración y se evaporó el metanol. El residuo resultante se disolvió en 20 ml de dimetil sulfóxido al que posteriormente se añadieron 2 ml de trietilamina y 312 mg (1 mmol) de ácido 5-amino-6,7-difluoro-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolina-3-carboxílico, seguido de 18 horas de agitación a 150°C. Una vez completada la reacción, se evaporó el dimetil sulfóxido, y el residuo resultante se mezcló con 100 ml de cloroformo y se lavó con ácido cítrico al 10% (100 ml x 1) y salmuera saturada (100 ml x 1) en este orden. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó. Una porción de 10 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió gota a gota al residuo resultante refrigerando con hielo, seguido de 1 hora de agitación a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se lavó con diclorometano (20 ml x 1). La fase acuosa se ajustó a pH 12 con solución acuosa de hidróxido sódico y después a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de extracción con cloroformo (100 ml x 4). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se evaporó. El residuo resultante se sometió a una cromatografía en capa fina de gel de sílice, y el gel de sílice se recogió después del desarrollo mediante la fase inferior de un sistema disolvente mixto de cloroformo:metanol:agua = 7:3:1 y se extrajo con el mismo disolvente. Posteriormente, el producto bruto obtenido de esta manera se recrystalizó en cloroformo-éter isopropílico dando 101,5 mg (24%) del compuesto del título.

Punto de fusión: 215-216°C.

$[\alpha]_D^{25}$ : -406,96, (c = 0,115, 0, solución acuosa de hidróxido sódico 1 N).

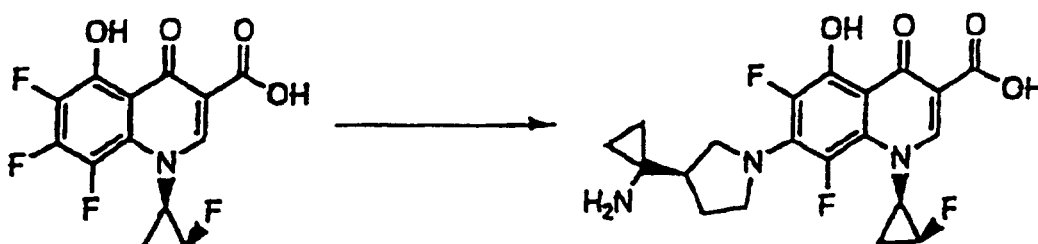
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, 0,1 N-NaOD)  $\delta$ : 0,55 (4H, s), 1,09 - 1,18 (1H, m), 1,45 - 1,57 (1H, m), 1,61 - 1,74 (1H, m), 1,95 - 2,05 (1H, m), 2,16 - 2,25 (1H, m), 2,27 (3H, s), -3,24 - 3,37 (2H, m), 3,45 - 3,57 (1H, m), 3,68 - 3,80 (1H, m), 3,89 - 3,98 (1H, m), 4,85 - 4,91 y 5,02 - 5,07 (1H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,93 Hz).

Análisis elemental para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·1/2H<sub>2</sub>O

Calculado:	C 59,01	H 5,89	N 13,39
Encontrado:	C 59,35	H 5,85	N 12,83

### Ejemplo Inventivo 19

Ácido 7-[(3R)-3-(1-aminociclopropil)-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-5-hidroxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico



## ES 2 315 432 T3

Una porción de 360 mg (1,00 mmol) de (R)-1-benciloxycarbonil-3-(1-terc-butoxicarbonilaminometilciclopropil) pirrolidinas disuelta en 10 ml de metanol al que posteriormente se añadieron 125 mg de paladio al 5% (v/v) sobre carbono para realizar 3,5 horas de agitación a temperatura ambiente en una corriente de hidrógeno. Después de filtración a través de celite, se evaporó el metanol. El residuo resultante se mezcló con 1 ml de trietilamina y 159 mg (0,50 mmol) de ácido 6,7,8-trifluoro-[(1R, 2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-5-hidroxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico que se había disuelto en 10 ml de acetonitrilo, y la mezcla preparada de esta manera se calentó a reflujo durante 1 hora. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se mezcló con ácido cítrico al 10% y se extrajo con cloroformo (50 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó. Una porción de 5 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió gota a gota al residuo resultante, seguido de 1,5 horas de agitación a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la solución de reacción se ajustó a pH 12 con solución acuosa de hidróxido sódico y después a pH 7,4 con ácido clorhídrico, y los cristales precipitados de esta manera se recogieron por filtración. El filtrado resultante se extrajo con cloroformo (100 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó. Posteriormente, el residuo resultante y los cristales recogidos se combinaron, y recrystalaron en etanol-amoniaco líquido produciendo 227 mg (82%) del compuesto del título.

Punto de fusión: 199-201°C.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, 0,1 N NaOD) δ: 0,55 (4H, s), 1,76 - 0,64 (3H, m), 2,05 - 1,94 (1H, m), 2,27 - 2,14 (1H, m), 3,58 - 3,38 (3H, m), 3,76 - 3,65 (1H, m), 3,87 - 3,76 (1H, m), 5,07 - 4,81 (1H, m), 8,12 (1H, s).

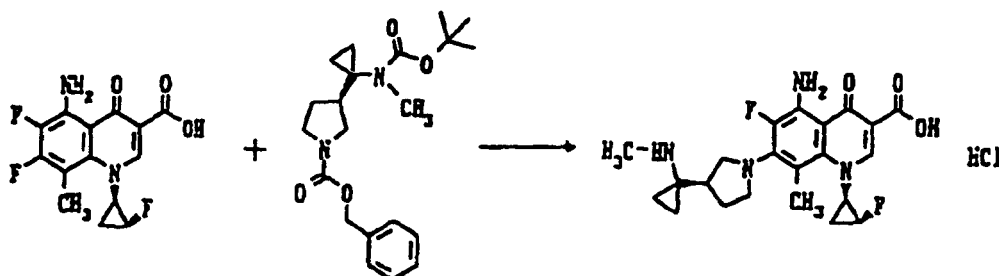
$[\alpha]_D^{21} = -159,33$  (c = 0,625, 0, solución acuosa de hidróxido sódico 1 N).

Análisis elemental para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·1/3C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH·3/4H<sub>2</sub>O

Calculado:	C 54,89	H 5,24	N 9,29
Encontrado:	C 54,94	H 5,35	N 9,32

### Ejemplo Inventivo 20

*Clorhidrato del ácido 5-amino-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metil-7-[3-(R)-(1-metilaminociclopropil)-1-pirrolidinil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico*



A una solución de 1-benciloxycarbonil-3-(R)-[1-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)amino-ciclopropil]pirrolidina (1,015 g, 2,710 mmol) en etanol (40 ml) se le añadió catalizador de paladio al 5% sobre carbono activado (contenido de humedad del 55,6%, 1,0 g). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente a una presión inicial de hidrógeno de 4,5 kg/cm<sup>2</sup>, y después se filtró a través de celite con etanol para retirar el catalizador. El filtrado se concentró al vacío. A una solución del residuo amorfo resultante en dimetil sulfóxido (7,5 ml) se le añadió trietilamina (3,8 ml) y ácido 5-amino-6,8-difluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico (351,1 mg, 1,124 mmol). La mezcla se agitó a 150°C durante 15 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, la mezcla resultante se concentró al vacío para retirar el dimetil sulfóxido, y después se disolvió en cloroformo (100 ml). La solución se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (100 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y posteriormente se concentró al vacío. Al residuo resultante, a 0°C, se le añadió ácido clorhídrico al 35% (10 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se lavó con diclorometano (50 ml x 2). La fase acuosa se ajustó a pH 7,4 con solución 1 N de hidróxido sódico, y después se extrajo con cloroformo (100 ml x 4). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y posteriormente se concentraron al vacío. El residuo se purificó por recrystalización con 2-propanol-diisopropil éter. A una solución del precipitado resultante en etanol (20 ml) a 0°C se le añadió ácido clorhídrico 1 N (2,0 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 5 min, y después se concentró hasta sequedad al vacío. Después de añadir éter dietílico al residuo, el precipitado resultante se purificó por recrystalización con 2-propanol-etanol, y después se secó a 80°C durante 37 h al vacío dando el producto deseado (288,3 mg, 54,7%) en forma de un polvo amarillo pálido.

Punto de fusión: 196,3 - 198,6°C (desc.).

$[\alpha]_D^{22,8} = -620,95$  (c = 0,422, H<sub>2</sub>O).



## ES 2 315 432 T3

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 8,51 (1H, d, J = 3,51 Hz), 5,02 y 4,91 (1H, m), 4,03 - 3,83 (1H, m), 3,60 - 3,41 (2H, m), 3,39 - 3,21 (1H, m), 2,93 - 2,83 (1H, m), 2,81, (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,17-2,11 (1H, m), 1,83-1,61 (3H, m), 1,59 -1,39 (1H, m), 1,19-1,09 (1H, m), 0,64-0,59 (4H, m).

5 Análisis elemental para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·HCl

Calculado: C 53,27 H 6,08 N 11,30

Encontrado: C 53,19 H 6,11 N 11,21

10 Ejemplo de Referencia J-1

*4-(1,1-Bisetoxicarboniletil)-3,5,6-trifluoroftalato de dimetilo*

15 Malonato de dimetilo (34,84 g, 0,20 mol) se añadió gota a gota a una suspensión de NaH al 80% (8,0 g, 0,20 mol) en DMF (300 ml) refrigerando con hielo. Se añadió tetrafluoroftalato de dimetilo (53,23 g, 0,20 mol) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1000 ml). La solución se lavó con agua (3 x 500 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se evaporó dando 83,7 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 1,27 (6H, t, J = 7 Hz), 1,85 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,26 (2H, c, J = 7 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7 Hz).

Ejemplo de Referencia J-2

25 *Ácido 4-(1-carboxietil)-3,5,6-trifluoroftálico*

30 Una mezcla de 4-(1,1-bis-etoxicarboniletil)-3,5,6-trifluoroftalato de dimetilo (12,9 g, 30,7 mmol), ácido clorhídrico (120 ml), y ácido acético (120 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad dando 9,0 g del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 1,45 (3H, d, J = 7,4 Hz), 4,25 - 4,32 (2H, m).

Ejemplo de Referencia J-3

35 *Ácido 3-etil-2,4,5-trifluorobenzoico*

40 Una mezcla de ácido 4-(1-carboxietil)-3,5,6-trifluoroftálico (14,9 g, 47,9 mmol), dimetilsulfóxido (100 ml), y trietilamina (30 ml) se calentó a 140°C durante 4 días, y la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. Al residuo se le añadió HCl 1 N (100 ml), y la solución se extrajo con éter. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después se evaporó produciendo 9,27 g del compuesto del título en forma de cristales amarillo pálido.

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24 (3H, t, J = 7 Hz), 2,78 (2H, c, J = 7 Hz), 7,67-7,73 (1H, m), 8,5-9,3 (1H, ancho).

Ejemplo de Referencia K-1

*5-Amino-1-[(2S)-fluoro-(1R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo*

50 1-[(2S)-Fluoro-(1R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-5-nitro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (1,72 g, 4,45 mmol) se disolvió en una mezcla disolvente de THF (40 ml) y EtOH (40 ml). Se añadió Ni Raney (1 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador de Ni Raney se retiró por filtración y el disolvente se retiró por evaporación. El residuo se purificó mediante columna cromatográfica de gel de sílice con MeOH al 3-CHCl<sub>3</sub> dando 1,33 g (84%) del compuesto del título.

55 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,39 (3H, t, J = 6,84 Hz), 1,40 -1,60 (2H, m), 3,76 - 3,82 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,38 (2H, c, J = 6,84 Hz), 4,72 - 4,76 (0,5H, m), 4,88 - 4,92 (0,5H, m), 8,40 (1H,

Ejemplo de Referencia K-2

60 *Ácido 5-amino-1-[(2S)-fluoro-(1R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxílico*

65 Se suspendió 5-amino-1-[(2S)-fluoro-(1R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (1,33 g, 3,73 mmol) en una mezcla disolvente de EtOH (10 ml) y MeOH (5 ml). A la suspensión se le añadió NaOH 1 N (8 ml) y la mezcla se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por evaporación, y se añadió HCl conc. al residuo enfriando con hielo. Los cristales precipitados se lavaron con agua y EtOH dando 1,0 g (82%) del compuesto del título.

**Aplicabilidad industrial**

Los compuestos heterocíclicos de la presente invención tienen una actividad antibacteriana contra varias clases de bacterias, y por lo tanto, son útiles como fármacos antibacterianos.

TABLA 1

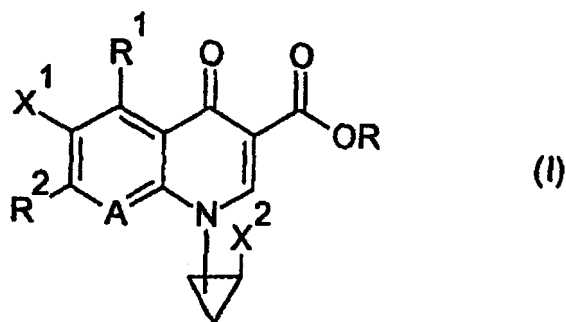
Bacterias/compuesto (Nº de Ej.)	1	7	14
<i>E. coli</i> , NIHJ	≤0,003	≤0,003	≤0,003
<i>S. flexneri</i> , 2A 5503	≤0,003	≤0,003	≤0,003
<i>Pr. vulgaris</i> , 08601	0,006	≤0,003	0,013
<i>Pr. mirabilis</i> , IFO-3849	0,006	0,013	0,025
<i>Ser. marcescens</i> , 10100	0,025	0,05	0,05
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32104	0,05	0,05	0,10
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32121	0,025	0,05	0,025
<i>Ps. maltophilia</i> , IID-1275	0,006	0,05	0,10
<i>S. aureus</i> , 209P	≤0,003	≤0,003	≤0,003
<i>S. epidermidis</i> , 56500	≤0,003	≤0,003	≤0,003
<i>Str. pyogenes</i> , G-36	≤0,003	≤0,003	≤0,003
<i>Str. faecalis</i> , ATCC-19433	0,013	0,025	0,013
<i>S. aureus</i> , 87037	0,006	0,025	0,006

TABLA 1 (continuación)

Bacterias/compuesto (Nº de Ej.)	19	Ofloxacina
<i>E. coli</i> , NIHJ	≤0,003	0,025
<i>S. flexneri</i> , 2A 5503	≤0,003	0,05
<i>Pr. vulgaris</i> , 08601	0,006	0,025
<i>Pr. mirabilis</i> , IFO-3849	0,013	0,10
<i>Ser. marcescens</i> , 10100	0,025	0,10
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32104	0,10	0,39
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32121	0,025	0,20
<i>Ps. maltophilia</i> , IID-1275	0,006	0,39
<i>S. aureus</i> , 209P	≤0,003	0,20
<i>S. epidermidis</i> , 56500	≤0,003	0,78
<i>Str. pyogenes</i> , G-36	≤0,003	1,56
<i>Str. faecalis</i> , ATCC-19433	0,013	1,56
<i>S. aureus</i> , 87037	0,006	>6,25

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado del ácido piridonacarboxílico N<sub>1</sub>-(halogenociclopropil)-sustituido representado por la fórmula (I):



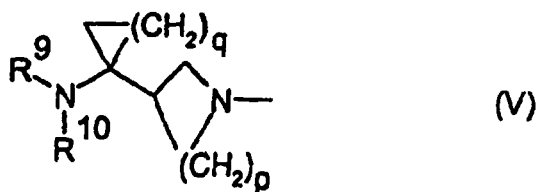
en la que

X<sup>1</sup> representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno;

X<sup>2</sup> representa un átomo de halógeno;

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo halogenometilo, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, cuyo grupo amino puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, con la condición de que el grupo amino puede estar sustituido con dialquilo cuando el sustituyente es un grupo alquilo que pueden ser iguales o diferentes entre sí,

R<sup>2</sup> es un grupo representado por la fórmula (V):



en la que

R<sup>9</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

R<sup>10</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo que contiene un grupo hidroxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquilo que contiene un átomo de halógeno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden combinarse para formar una cadena de metileno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y una estructura de anillo que incluye un átomo de nitrógeno unido a R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>,

p representa un número entero de 1 a 3, y

q representa un número entero de 1 a 3;

A representa un átomo de nitrógeno o una estructura parcial de fórmula (III):



en la que

X<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenometilo, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de

## ES 2 315 432 T3

carbono o un grupo halogenometoxilo, cuyo grupo amino puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, con la condición de que el grupo amino puede estar sustituido con dialquilo cuando el sustituyente es un grupo alquilo que pueden ser iguales o diferentes entre sí; y

5 R representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidilo, un grupo 5-alquil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo fenilalquilo compuesto por un grupo alquileo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo;

o una sal del mismo.

2. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que p es el número entero de 2.

3. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que q es el número entero de 1.

4. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en el que dicho grupo halogenociclopropilo en la fórmula (I) es un grupo 1,2-cis-2-halogenociclopropilo.

5. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R<sup>2</sup> en la fórmula (I) es un sustituyente estereoquímicamente puro.

6. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 o 5, en el que dicho grupo halogenociclopropilo en la fórmula (I) es un sustituyente estereoquímicamente puro.

7. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho grupo halogenociclopropilo es un grupo (1R,2S)-2-halogenociclopropilo.

8. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, en el que X<sup>2</sup> es un átomo de flúor.

9. Una composición antibacteriana, que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como ingrediente activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para preparar una composición para tratar una enfermedad infecciosa causada por un microorganismo.