



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 240 984**

⑤① Int. Cl.7: **C07D 401/04**, C07D 498/04
C07D 471/04, C07D 487/04
A61K 31/47, A61K 31/535
A61K 31/54

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **96113744 .5**

⑧⑥ Fecha de presentación : **30.06.1989**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0757990**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **12.02.1997**

⑤④ Título: **Derivados de los ácidos 7-(1-pirrolidinil)-3-quinoloncarboxílicos y -naftiridoncarboxílicos, así como derivados de pirrolidina mono- y bicíclicos sustituidos como productos intermedios para su preparación y agentes antibacterianos y aditivos alimentarios que los contienen.**

③⑩ Prioridad: **15.07.1988 DE 38 24 072**
01.03.1989 DE 39 06 365

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.10.2005

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.10.2005

⑦③ Titular/es: **Bayer HealthCare AG.**
51368 Leverkusen, DE

⑦② Inventor/es: **Petersen, Uwe;**
Schenke, Thomas;
Krebs, Andreas;
Grohe, Klaus;
Schriewer, Michael;
Haller, Ingo;
Metzger, Karl Georg;
Endermann, Rainer y
Zeiler, Hans-Joachim

⑦④ Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 240 984 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).

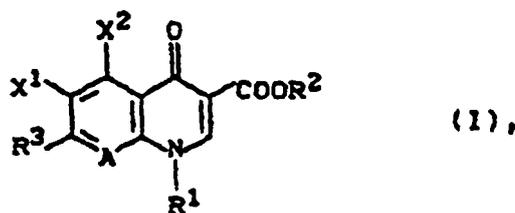
DESCRIPCIÓN

Derivados de los ácidos 7-(1-pirrolidinil)-3-quinoloncarboxílicos y -naftiridoncarboxílicos, así como derivados de pirrolidina mono- y bicíclicos sustituidos como productos intermedios para su preparación y agentes antibacterianos y aditivos alimentarios que los contienen.

La invención se refiere a nuevos derivados de los ácidos 7-(1-pirrolidinil)-3-quinoloncarboxílicos y -naftiridoncarboxílicos, a procedimientos para su preparación, así como a agentes antibacterianos y aditivos alimentarios que los contienen.

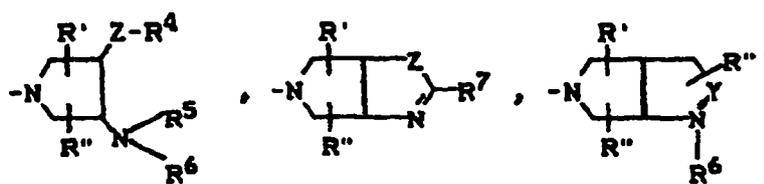
Se ha dado a conocer ya una serie de ácidos 3-quinolon- y naftiridoncarboxílicos que están sustituidos en la posición 7 con un anillo de pirrolidinilo. Solicitud de patente alemana 3318145, solicitudes de patente europeas 106489 y 153826.

Se descubrió que los derivados de los ácidos 7-(1-pirrolidinil)-3-quinoloncarboxílicos y -naftiridoncarboxílicos de fórmula (I)



en la que representan

- X¹ halógeno,
- X² hidrógeno, amino, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino con 1 a 3 átomos de carbono por grupo alquilo, hidroxí, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, mercapto, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, ariltio, halógeno,
- R¹ alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alqueno con 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, 2-hidroxietilo, 2-fluoroetilo, metoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilo sustituido, dado el caso, con 1 ó 2 átomos de flúor,
- R² hidrógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilo,
- R³ un resto de estructura



en la que pueden representar

- R⁴ H, alquilo C₁-C₄, arilo, acilo C₁-C₄,
- R⁵ H, alquilo C₁-C₄, OH, OCH₃, pudiendo significar R⁴ y R⁵ juntos también un puente de alquileo C₁-C₃ sustituido, dado el caso, una o dos veces con metilo,
- R⁶ H, alquilo C₁-C₄ sustituido, dado el caso, con hidroxí, así como arilo, heteroarilo, bencilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, acilo C₁-C₄, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilo o cicloalquilo C₃-C₆,
- R⁷ H o alquilo C₁-C₄,
- R' H, CH₃ o fenilo,
- R'' H, CH₃ o fenilo,
- R''' H o CH₃,

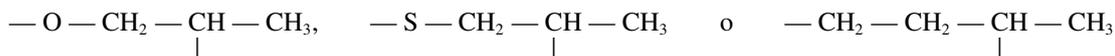
ES 2 240 984 T3

Y O, CH₂, CH₂CH₂ o CH₂-O, pudiendo realizarse el enlace del grupo CH₂-O con el nitrógeno tanto a través de O como a través de CH₂,

Z puede representar O o S,

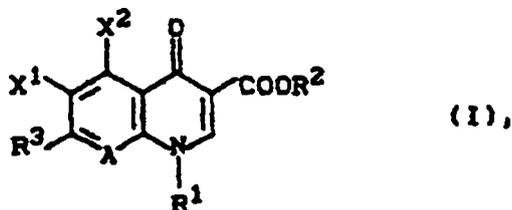
A representa N o C-R⁸, en la que

R⁸ representa H, halógeno, metilo, ciano, nitro, hidroxilo o metoxi, o puede formar también junto con R¹ un puente de estructura



y sus hidratos y sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables, así como las sales alcalinas, alcalinotérricas, de plata y de guanidinio de los ácidos carboxílicos en los que están basados, presentan una elevada actividad antibacteriana, especialmente en el ámbito gram positivo.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I)



en la que representan

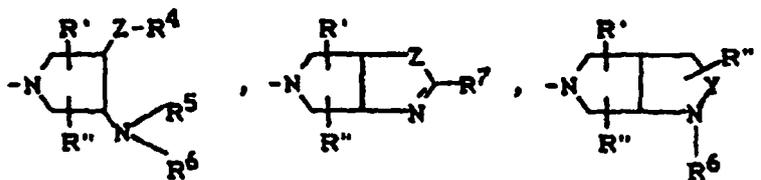
X¹ flúor o cloro,

X² hidrógeno, amino, alquilamino con 1 a 2 átomos de carbono, dimetilamino, hidroxilo, metoxi, mercapto, metililo, fenililo, flúor, cloro,

R¹ alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, alqueno con 2 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 5 átomos de carbono, 2-hidroxi-etilo, 2-fluoro-etilo, metoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilo sustituido, dado el caso, con 1 ó 2 átomos de flúor,

R² hidrógeno, alquilo con 1 a 3 átomos de carbono o (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilo,

R³ un resto de estructura



en la que pueden representar

R⁴ H, alquilo C₁-C₃, arilo, acilo C₁-C₂,

R⁵ H, alquilo C₁-C₃, OH, OCH₃, pudiendo significar R⁴ y R⁵ juntos también un puente de alqueno C₁-C₂ sustituido, dado el caso, una o dos veces con metilo,

R⁶ H, alquilo C₁-C₃ sustituido, dado el caso, con hidroxilo, así como fenilo, bencilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, acilo C₁-C₂, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilo o cicloalquilo C₃-C₅,

R⁷ H o alquilo C₁-C₂,

R' H o CH₃,

R'' H o CH₃,

ES 2 240 984 T3

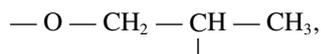
R''' H o CH₃,

Y O, CH₂, CH₂CH₂ o CH₂-O, pudiendo realizarse el enlace del grupo CH₂-O con el nitrógeno tanto a través de O como a través de CH₂,

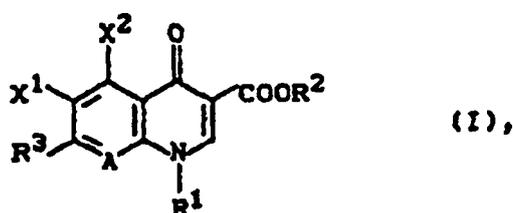
Z puede representar O o S,

A representa N o C-R⁸, en la que

R⁸ representa H, flúor, cloro, bromo, metilo, nitro, hidroxilo o metoxi, o puede formar también junto con R¹ un puente de estructura



Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I)



en la que representan

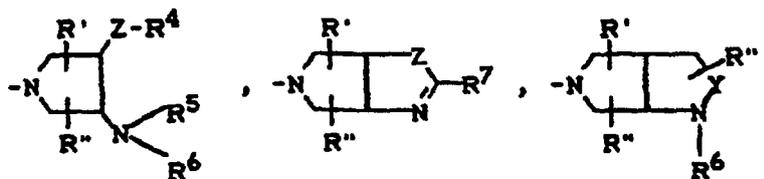
X¹ flúor,

X² hidrógeno, amino, metilamino, flúor,

R¹ alquilo con 1 a 2 átomos de carbono, vinilo, ciclopropilo, 2-hidroxi etilo, 2-fluoro etilo, metoxi, metilamino, 4-fluorofenilo 2,4-difluorofenilo,

R² hidrógeno, alquilo con 1 a 2 átomos de carbono,

R³ un resto de estructura



en la que pueden representar

R⁴ H, alquilo C₁-C₂, acetilo,

R⁵ H, alquilo C₁-C₂, pudiendo significar R⁴ y R⁵ juntos también un puente de alqueno C₁-C₂ sustituido, dado el caso, con metilo,

R⁶ H, CH₃, C₂H₅, HOCH₂CH₂, bencilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, acilo C₁-C₂,

R⁷ H o CH₃,

R' H o CH₃,

R'' H o CH₃,

R''' H o CH₃,

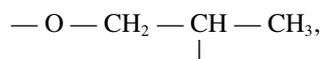
Y O, CH₂, CH₂CH₂ o CH₂-O, pudiendo realizarse el enlace del grupo CH₂-O con el nitrógeno tanto a través de O como a través de CH₂,

ES 2 240 984 T3

Z puede representar O o S,

A representa N o C-R⁸, en la que

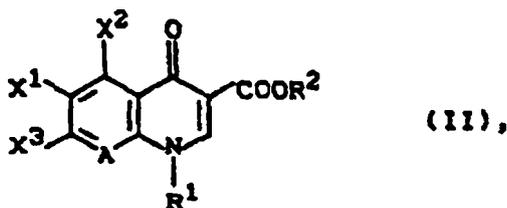
5 R⁸ representa H, flúor o cloro, o puede formar también junto con R¹ un puente de estructura



10

Asimismo se descubrió que se obtienen compuestos de fórmula (I) cuando se transforman compuestos de fórmula (II)

15



20

25 en la que

R¹, R², X¹ y X² tienen el significado antes indicado y

30

X³ representa halógeno, en especial flúor o cloro, con compuestos de fórmula (III)



35 en la que

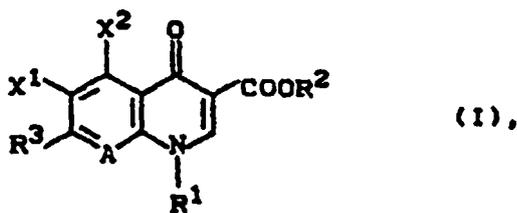
R³ tiene el significado antes indicado,

40

dado el caso en presencia de captadores de ácido, y se disocian los grupos protectores contenidos dado el caso en R³ (procedimiento A).

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención

45



50

55 en la que

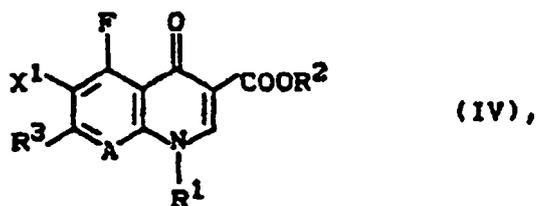
X¹, R¹, R², R³ y A tienen el significado antes indicado y

60

X² representa amino, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino con 1 a 3 átomos de carbono por grupo alquilo, hidroxilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, mercapto, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono o ariltio,

también se pueden obtener transformando un compuesto de fórmula (IV)

65



10 en la que

X^1 , R^1 , R^2 , R^3 y A tienen el significado antes indicado,

15 con compuestos de fórmula (V)

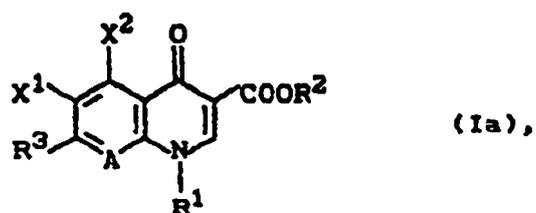


20 en la que

X^2 tiene el significado antes indicado, dado el caso en presencia de captadores de ácido (procedimiento B).

Los compuestos de fórmula (Ia) de acuerdo con la invención

25

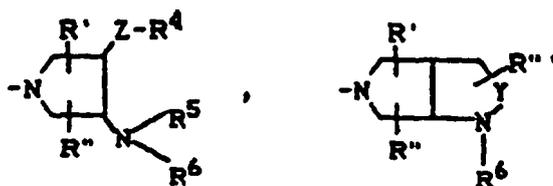


35

en la que

X^1 , X^2 , R^1 , R^2 y A tienen el significado antes indicado y R^3 representa un resto de estructura

40



50

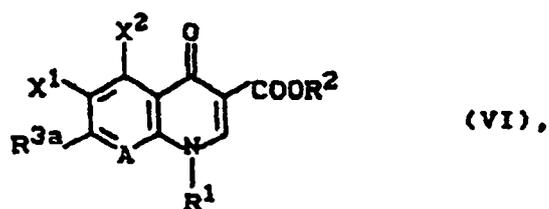
en la que

R^4 , R^5 , R^6 , R' , R'' , R''' , Y y Z tienen el significado antes indicado,

55

también se puede obtener transformando un compuesto de fórmula (VI)

60



65

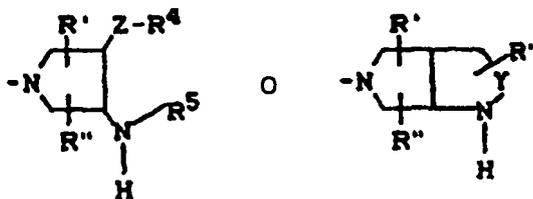
en la que

X^1 , X^2 , R^1 , R^2 y A tienen el significado antes indicado y

ES 2 240 984 T3

R^{3a} representa un resto de estructura

5
10



en la que R⁴, R⁵, R', R'', R''', Y y Z tienen el significado antes indicado,

15

con compuestos de fórmula (VII)



20

en la que

R⁶ tiene el significado antes indicado y

25

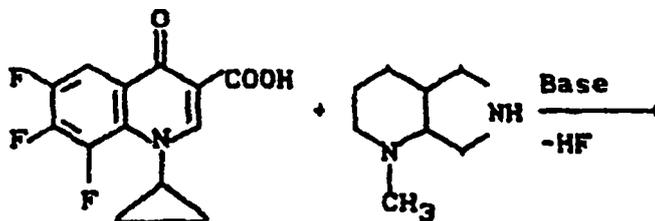
X^a representa cloro, bromo, yodo, hidroxilo o aciloxi,

dado el caso en presencia de captadores de ácido (procedimiento C).

30

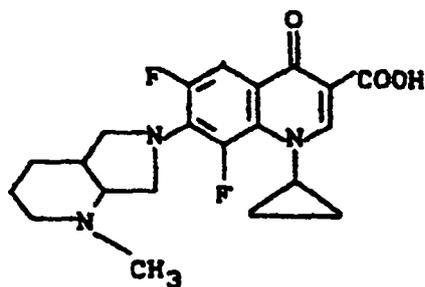
Si como sustancias de partida se usan, por ejemplo, ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico y 1-metil-octahidropirrol[3,4-b]piridina, el curso de la reacción se puede representar mediante el siguiente esquema de fórmulas:

35



40

45



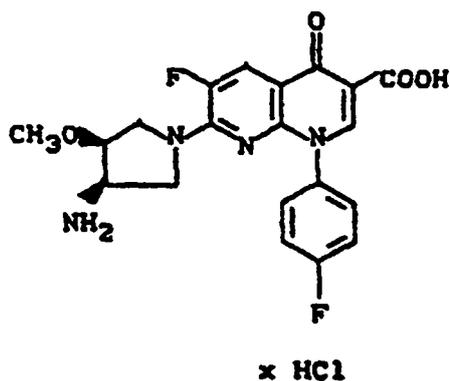
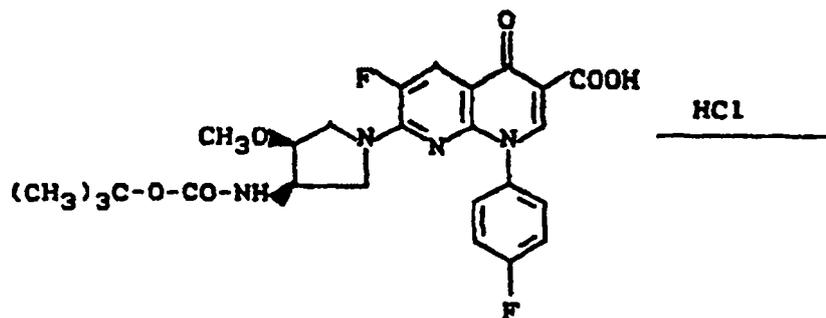
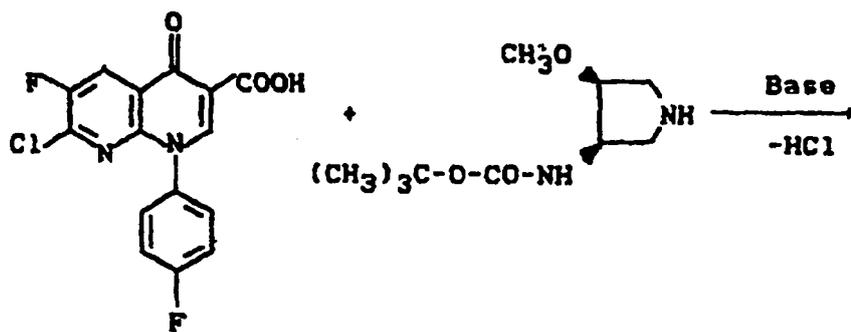
50

55

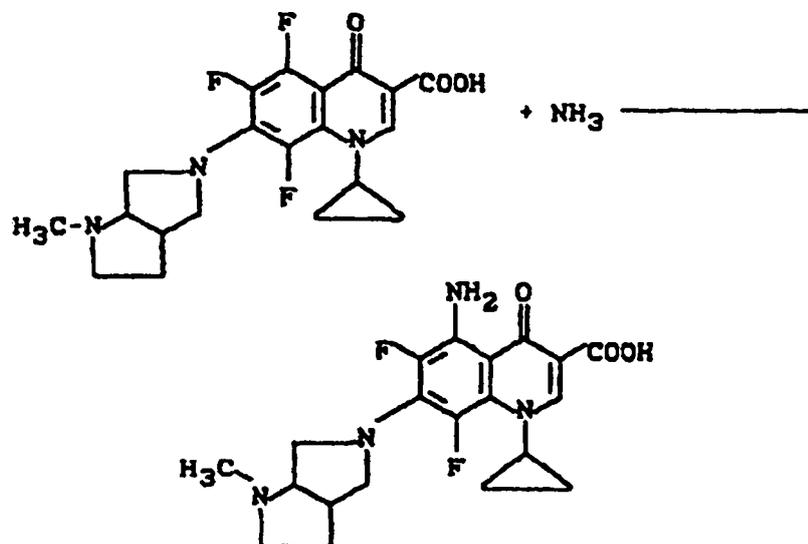
Si como sustancias de partida se usan, por ejemplo, ácido 7-cloro-6-fluoro-1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico y cis-3-terc.-butoxicarbonilamino-4-metoxi-pirrolidina, el curso de la reacción se puede representar mediante el siguiente esquema de fórmulas:

60

65

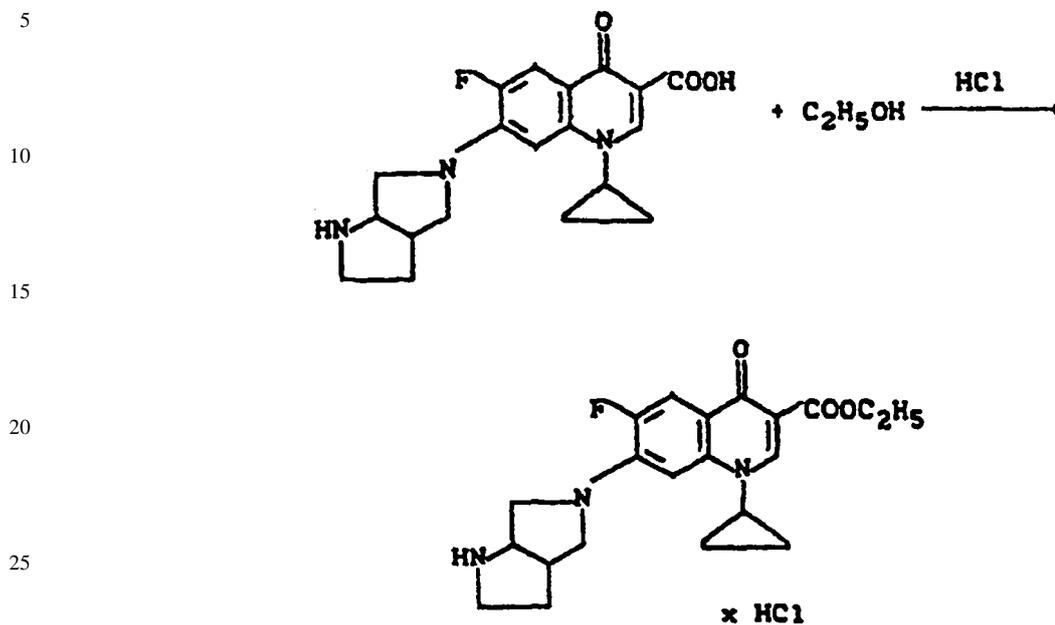


45 Si como sustancias de partida se usan, por ejemplo, ácido 1-ciclopropil-5,6,8-trifluoro-1,4-dihidro-7-(2-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-3-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico y amoníaco, el curso de la reacción se puede representar mediante el siguiente esquema de fórmulas:



ES 2 240 984 T3

Si como sustancias de partida se usan, por ejemplo, ácido 1-ciclopropil-7-(2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico y etanol/cloruro de hidrógeno, el curso de la reacción se puede representar mediante el siguiente esquema de fórmulas:



Los compuestos de fórmula (II) usados como sustancias de partida son conocidos o se pueden preparar según procedimientos conocidos. Como ejemplos son de mencionar:

Ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente alemana 3142854),

ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente europea 113091),

ácido 6-cloro-1-ciclopropil-7,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente alemana 3420743),

ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente alemana 3420743),

ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente alemana 3318145),

ácido 6,8-dicloro-1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente alemana 3420743),

ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 1-ciclopropil-7-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-8-nitro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 6,7-difluoro-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 7-cloro-6-fluoro-1-etil-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-1-(2-hidroxietil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 6,7-difluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 8-cloro-1-(2,4-difluorofenil)-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente europea 235762),

ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-1-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-1-metilamino-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ES 2 240 984 T3

ácido 6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-fenil-3-quinolincarboxílico,

ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico,

5 ácido 6,7-dicloro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico,

éster etílico del ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente alemana 3318145),

10 ácido 9,10-difluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido-[1,2,3-de][1,4]benzoxacin-6-carboxílico (solicitud de patente europea 47005),

ácido 8,9-difluoro-6,7-dihidro-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]-quinolin-2-carboxílico,

15 ácido 7-cloro-6-fluoro-1-fenil-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (solicitud de patente europea 153580),

ácido 7-cloro-6-fluoro-1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (solicitud de patente europea 153580),

20 ácido 6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-1-metilamino-4-oxo-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente alemana 3409922),

ácido 1-amino-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente 3409922),

25 ácido 6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-1-dimetilamino-4-oxo-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente alemana 3409922),

ácido 7-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-8-nitro-4-oxo-1-fenil-3-quinolincarboxílico,

30 ácido 7-cloro-6-fluoro-1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidro-8-nitro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, ácido 6,7-difluoro-1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

35 ácido 6-cloro-7-fluoro-1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente europea 131839),

ácido 5,6,7,8-tetrafluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 5,7-dicloro-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

40 ácido 5,7-dicloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 6-cloro-7-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente europea 131839),

45 ácido 6,7,8-trifluoro-1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente europea 154780),

50 ácido 6,7,8-trifluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente europea 154780),

ácido 6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-fenil-3-quinolincarboxílico (solicitud de patente europea 154780),

ácido 7-cloro-1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico,

55 ácido 6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1-vinil-3-quinolincarboxílico,

ácido 1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrafluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

60 ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-5-hidroxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

65 Los compuestos de fórmula (III) usados como compuestos de partida son en parte nuevos. Se pueden preparar según el siguiente procedimiento.

1. Partiendo de la 3,4-epoxipirrolidina (1) protegida en N (publicación para información de solicitud de patente alemana 1929237, patente de Estados Unidos 4254135), que puede llevar dado el caso uno o dos restos metilo o fenilo, se preparan los compuestos de partida de fórmula (IIIa)-(IIIe).

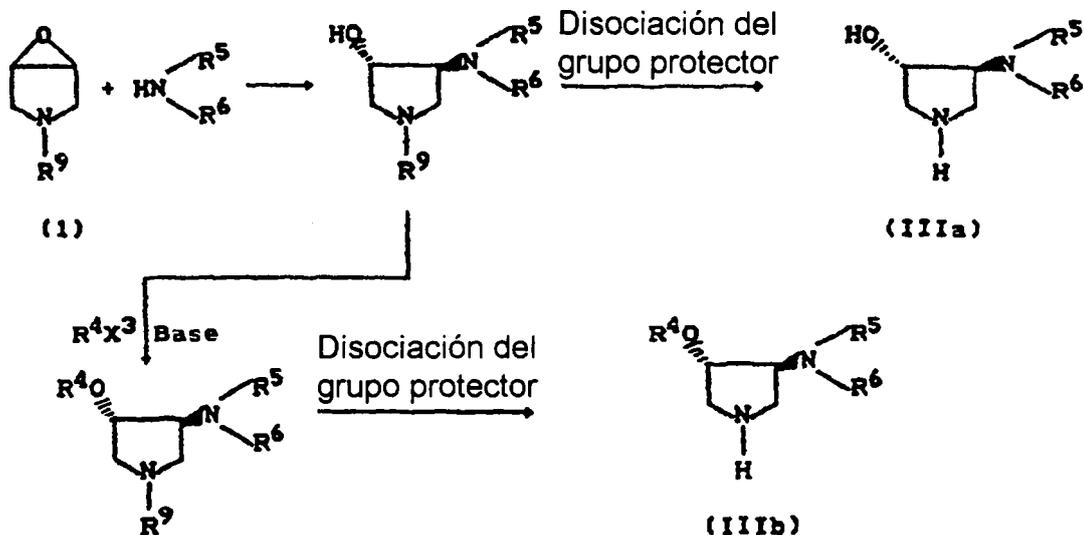
5

10

15

20

25



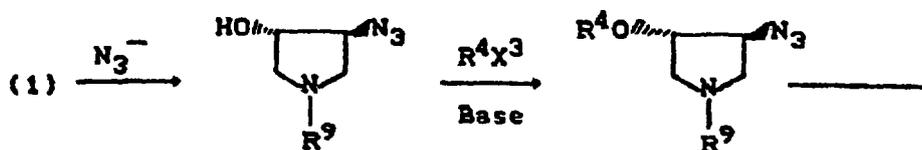
R^9 = bencilo, acilo, alcoxicarbonilo, benciloxycarbonilo, trialquilsililo, sulfonilo (ejemplos de grupos protectores),

30

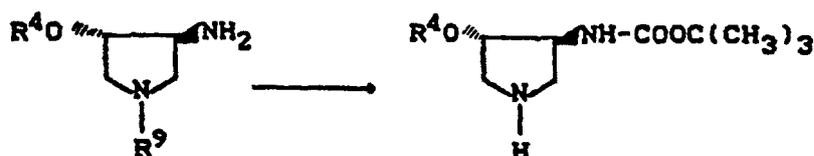
X^3 = grupo saliente, tal como halógeno, alquil- o arilsulfonilo.

35

40



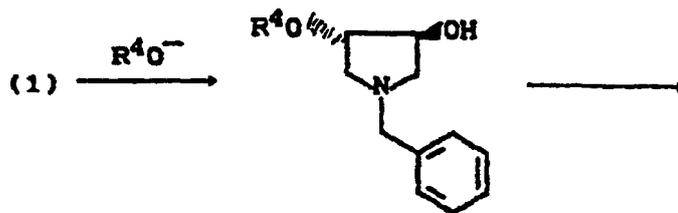
45



50

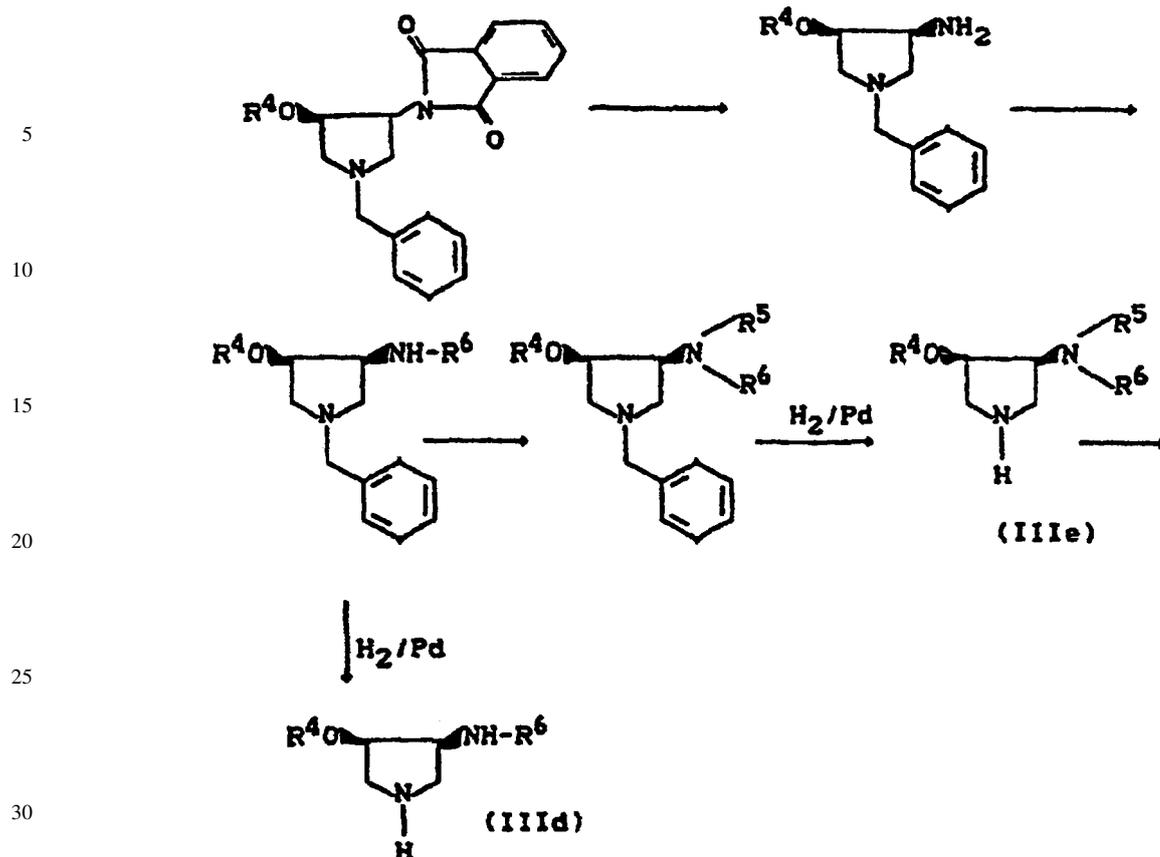
(IIIc)

55

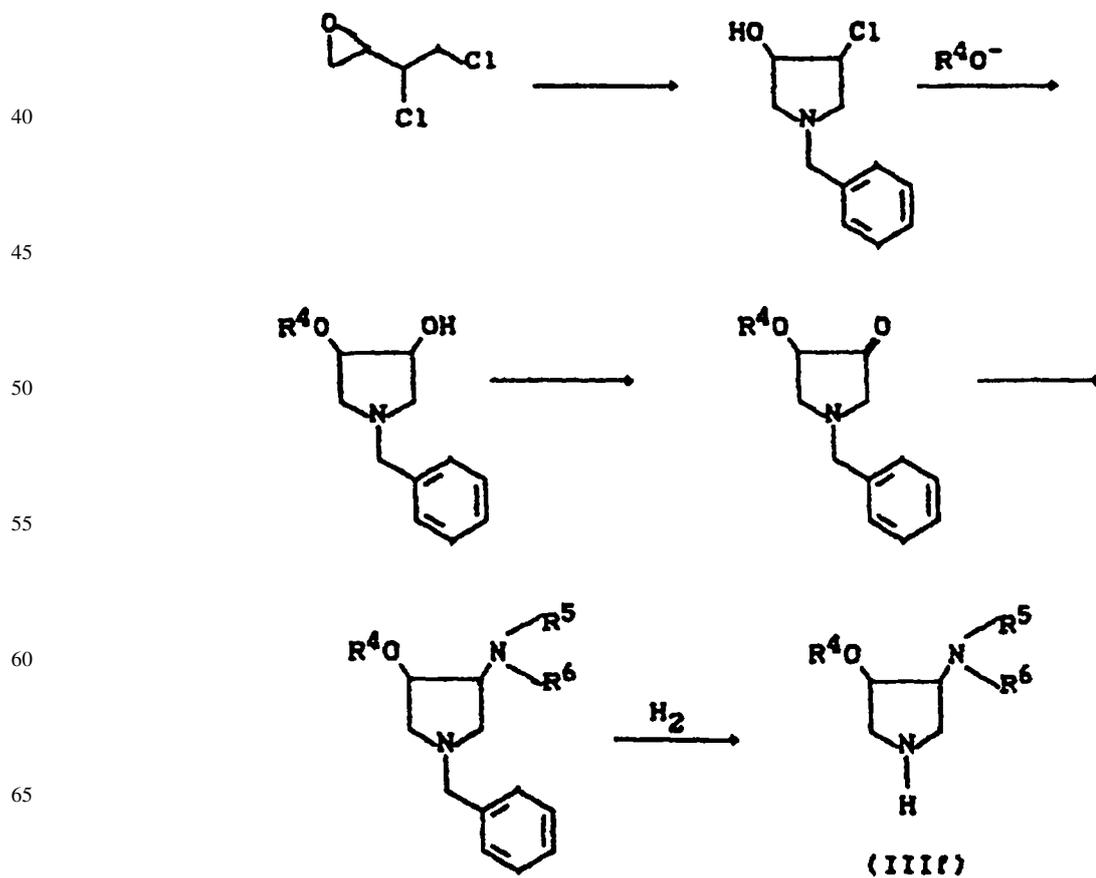


60

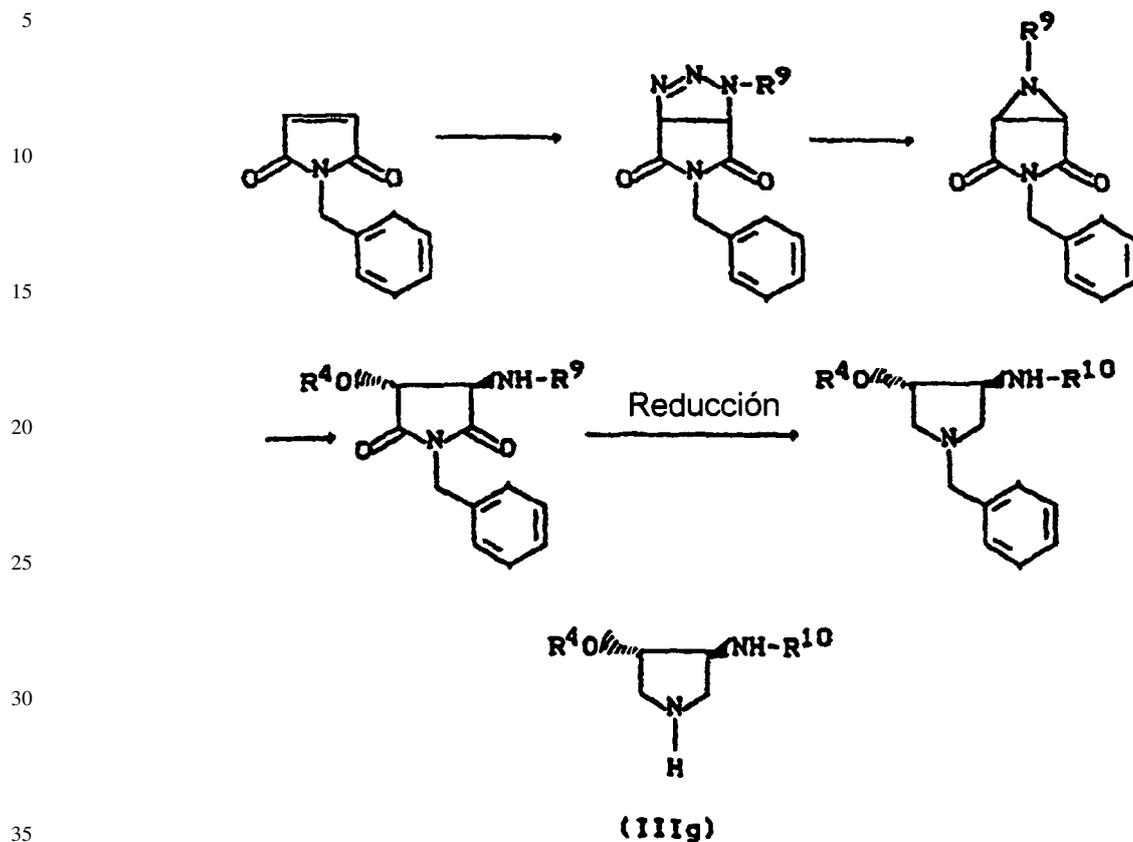
65



2. Los compuestos de partida de fórmula (IIIg) se obtienen a partir de 2-(1,2-dicloroetil)-oxirano mediante la siguiente secuencia de reacciones:

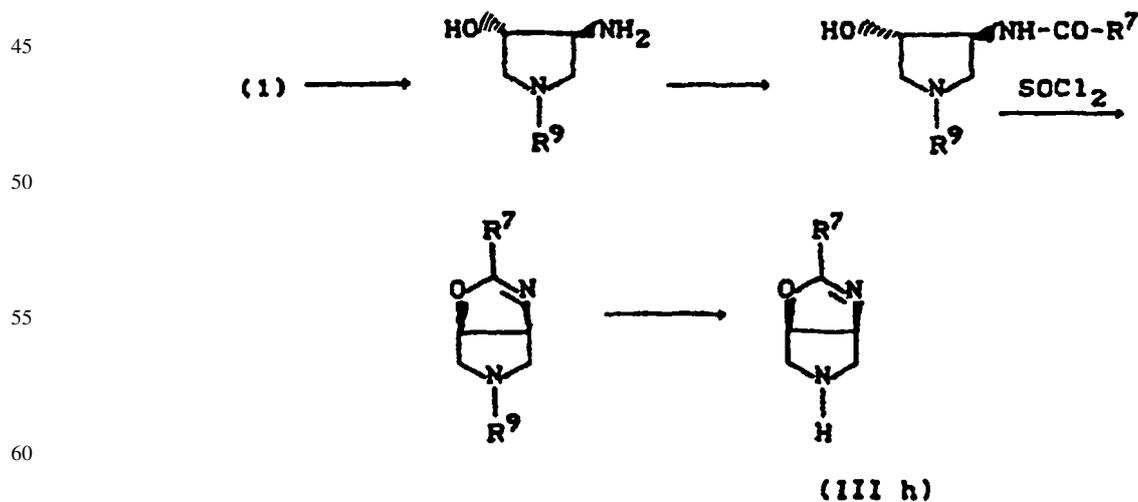


3. Mediante la adición de azidas a N-bencilmaleimidias dado el caso sustituidas con uno o dos restos metilo o fenilo se pueden preparar los compuestos de partida de fórmula (IIIg):



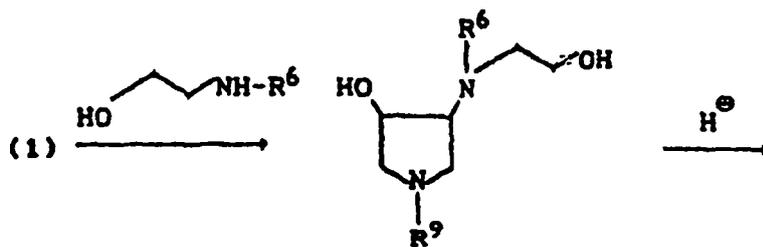
$R^{10} = H, \text{alquilo, bencilo.}$

4. A partir de las 3,4-epoxipirrolidinas (1) se obtienen, mediante una ciclación con cloruro de tionilo, los compuestos de partida de fórmula (IIIh):



5. Por transformación de las 3,4-epoxipirrolidinas (1) con etanolaminas se obtienen, mediante una eterificación intramolecular, los compuestos de partida de fórmula (IIIi):

5



10



15

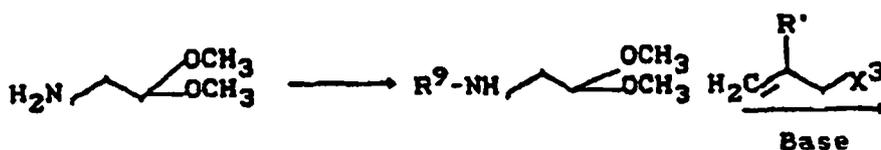
20

(III i).

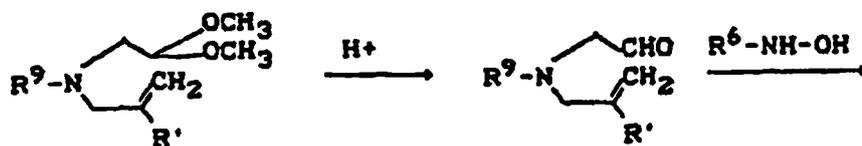
25

6. Los compuestos de partida de fórmula (IIIj) se obtienen a partir de aminoacetaldehidodimetilacetal mediante una cicloadición intramolecular 1,3-dipolar.

30

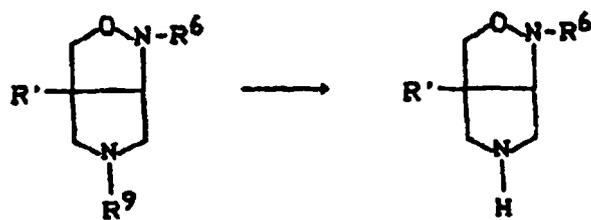


35



40

45



50

(III j)

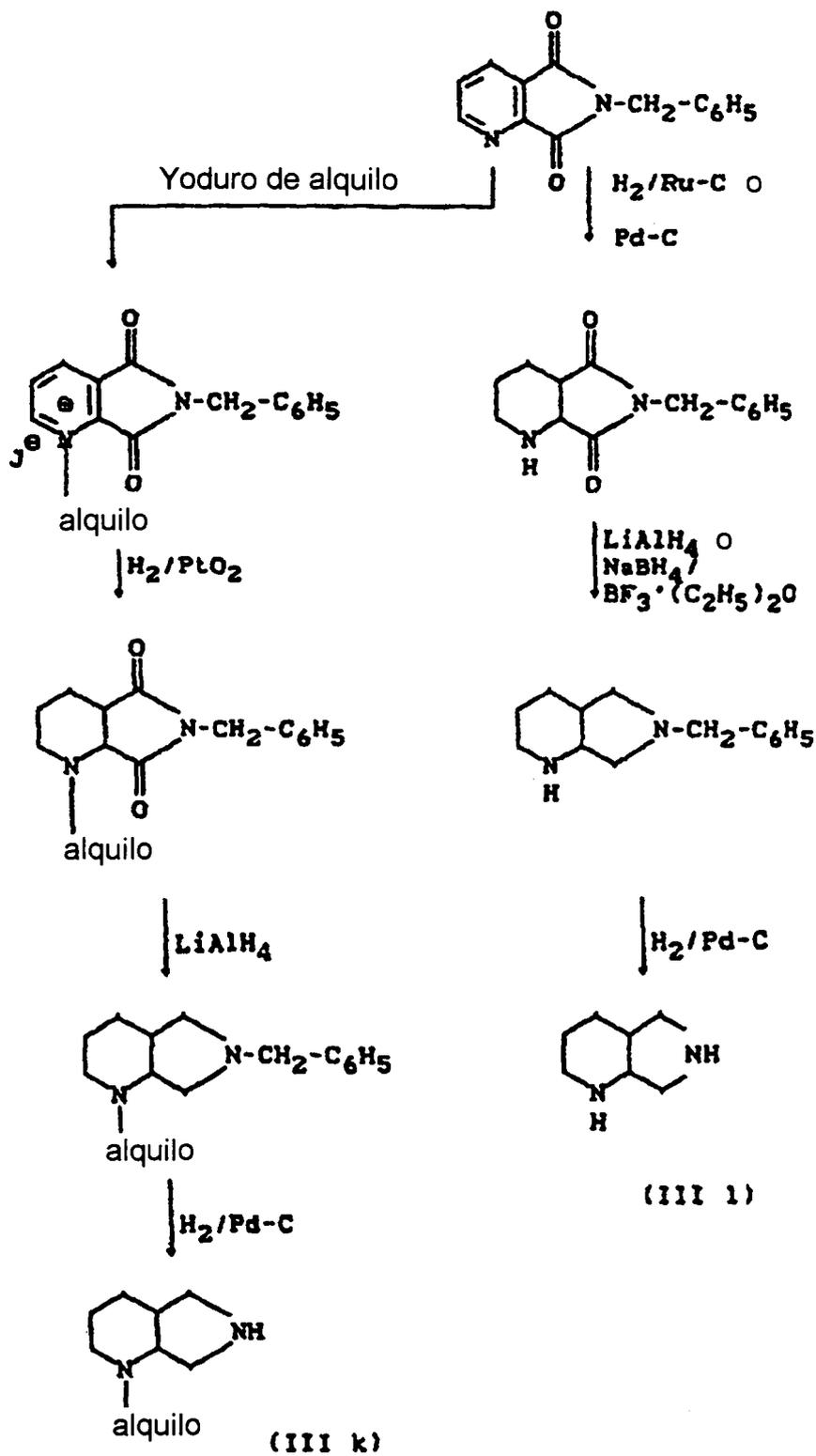
55

7. Partiendo de la N-bencilimida del ácido piridin-2,3-dicarboxílico se preparan los compuestos (IIIk) y (III l), respectivamente, mediante los pasos de reacción indicados.

60

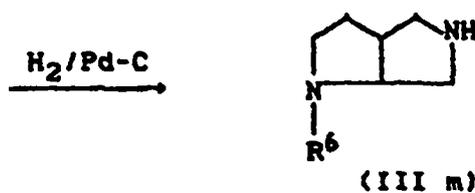
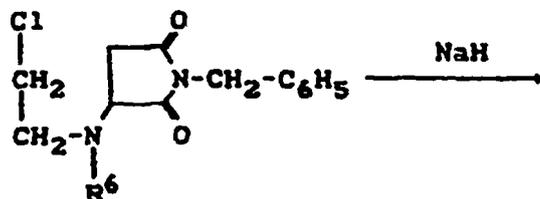
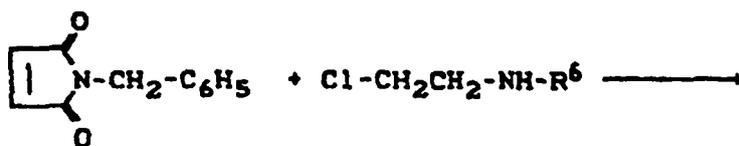
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

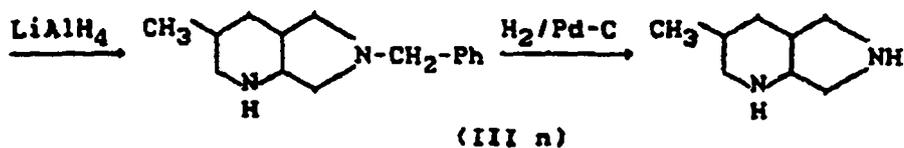
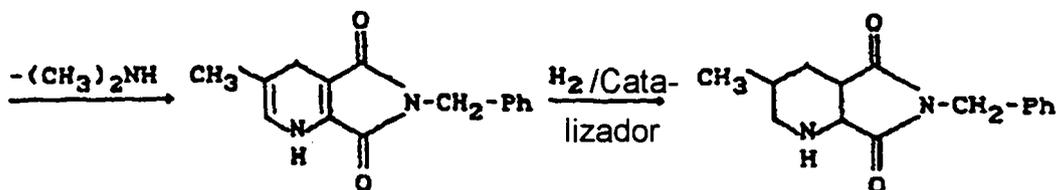
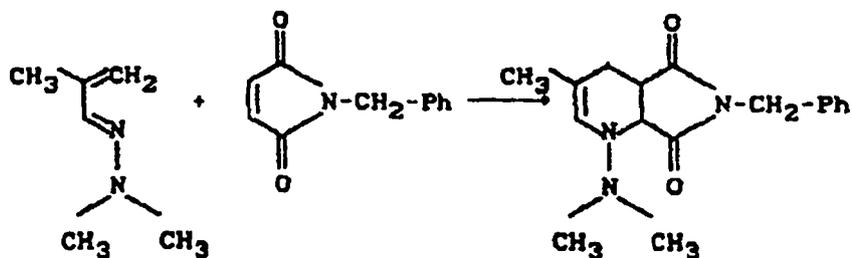


8. La amida del ácido N-bencilmaleico añade 2-cloroetilaminas a las 3-(2-cloroetilamino)-succinimidias que se transforman en los compuestos de partida de fórmula (III m):

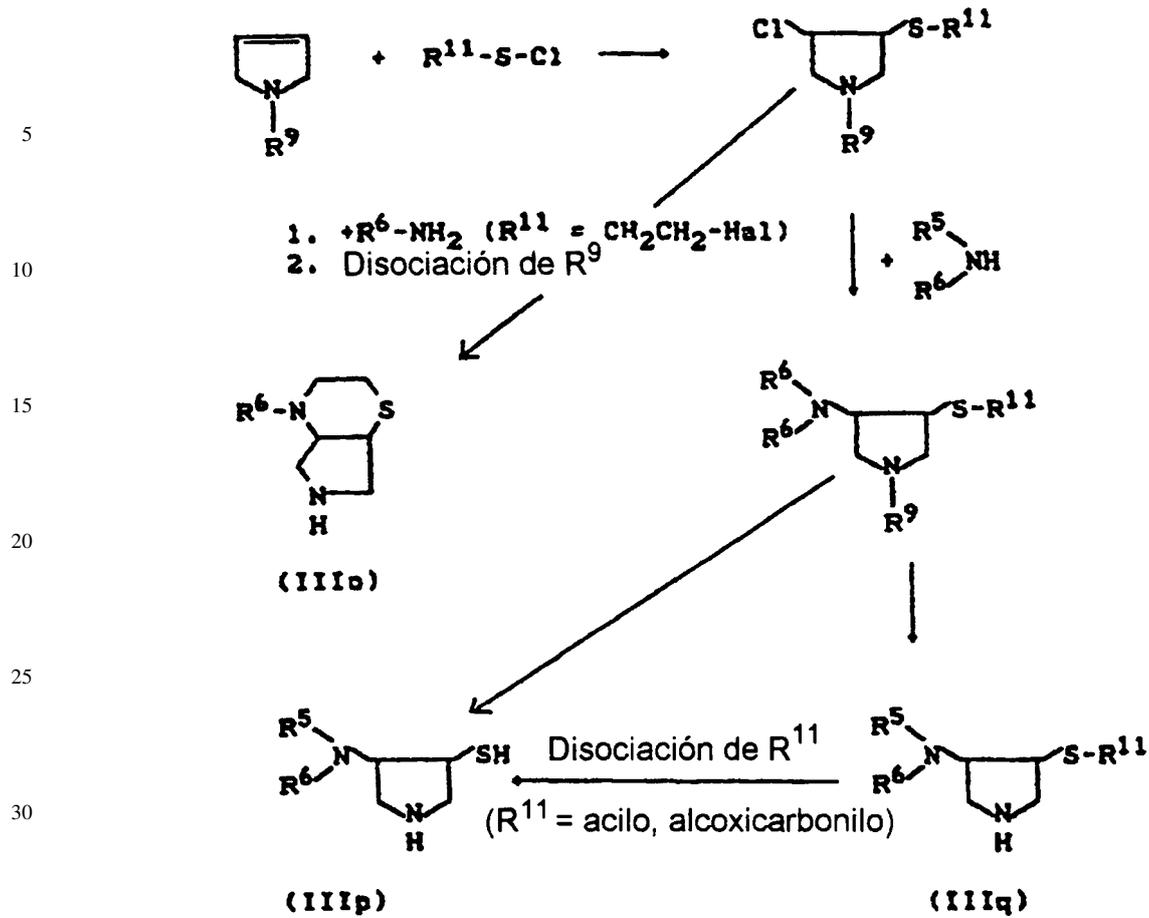
65



9. La 2-metil-2-propenal-dimetilhidrazona reacciona con la amida del ácido N-bencilmaleico para dar un cicloocto-
ducto que se puede convertir en el compuesto de partida (III n) según la secuencia de reacciones indicada.



10. Los compuestos de partida de las fórmulas (IIIo), (IIIp) o (IIIq) se pueden obtener partiendo de 2,5-dihidro-
pirroles protegidos en N (3-pirrolinas) mediante la adición de cloruros de ácido sulfónico de la siguiente manera:



R^{11} = alquilo C_1-C_4 sustituido, dado el caso, con halógeno, fenilo sustituido, dado el caso, con halógeno, nitro, alquilo y alcoxi, así como acilo, alcoxycarbonilo.

Según este esquema de fórmulas general se pueden preparar, por ejemplo, los siguientes compuestos de partida. Se pueden preparar y usar en forma de mezclas de diaestereómeros, en forma de diaestereómeros puros y también de enantiómeros puros.

4-Amino-3-hidroxipirrolidina,

3-hidroxi-4-metilaminopirrolidina,

4-dimetilamino-3-hidroxipirrolidina,

4-etilamino-3-hidroxipirrolidina,

3-amino-4-metoxipirrolidina,

4-metoxi-3-metilaminopirrolidina,

3-dimetilamino-4-metoxipirrolidina,

3-etilamino-4-metoxipirrolidina,

3-amino-4-etoxipirrolidina,

4-etoxi-3-metilaminopirrolidina,

3-dimetilamino-4-etoxipirrolidina,

4-etoxi-3-etilaminopirrolidina,

3-hidroxi-4-hidroxiaminopirrolidina,

ES 2 240 984 T3

3-hidroxi-4-metoxiaminopirrolidina,

3-hidroxi-amino-4-metoxipirrolidina,

5 4-metoxi-3-metoxiaminopirrolidina,

3-bencilamino-4-metoxipirrolidina,

4-metoxi-3-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilamino)-pirrolidina,

10

3-amino-4-metilmercaptopirrolidina,

3-acetoxi-4-dimetilaminopirrolidina,

15

3-acetamido-4-metoxipirrolidina,

4-metoxi-3-metoxycarbonilaminopirrolidina, 3-formamido-4-metoxipirrolidina, 3-amino-4-metoxi-2-metilpirrolidina, 3-amino-4-metoxi-5-metilpirrolidina, 4-metoxi-2-metil-3-metilaminopirrolidina, 4-metoxi-5-metil-3-metilaminopirrolidina, 3-amino-4-metoxi-2-fenilpirrolidina, 4-metoxi-3-metilamino-5-fenilpirrolidina, 3-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, 4-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, 5-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, 3,5-dimetil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, 1,5-dimetil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, 2-oxa-4,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, 3,3-dimetil-2-oxa-4,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, 3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, 1,2-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, 2,5-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, 2,8-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, 5-metil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano, 2-oxa-4,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-3-eno, 3-metil-2-oxa-4,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-3-eno, 3-fenil-2-oxa-4,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-3-eno, 6-metil-2-oxa-4,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-3-eno, 8-metil-2-oxa-4,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-3-eno, 3-metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano, 4-metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano, 5-metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano, 6-metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano, 3-metil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano, 4-metil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano,

30

3,5-dimetil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano,

2-tia-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano,

5-metil-2-tia-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano,

35

3,5-dimetil-2-tia-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano,

3-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano,

40

2-metil-9-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano,

4-metil-3-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano,

2,5-dimetil-3-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano,

45

3-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano,

5-metil-3-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano,

50

1,5-dimetil-3-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano,

4,4-dimetil-3-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano.

La transformación de (II) con (III) según el procedimiento A, en el que los compuestos (III) también se pueden usar en forma de sus hidrocloruros, se efectúa preferentemente en un diluyente, tal como dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, trisamida del ácido hexametilfosfórico, sulfolano, acetonitrilo, agua, un alcohol, tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, monometil éter de glicol o piridina. Asimismo se pueden usar mezclas de estos diluyentes.

60

Como neutralizante se pueden usar todos los agentes neutralizantes inorgánicos y orgánicos habituales. Entre ellos se encuentran preferentemente los hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos, aminas orgánicas y amidinas. Son de mencionar en particular como especialmente adecuados: Trietilamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o un exceso de amina (III).

65

Las temperaturas de reacción se pueden variar en un amplio intervalo. En general se trabaja entre aproximadamente 20 y 200°C, preferentemente entre 80 y 180°C.

ES 2 240 984 T3

La transformación se puede realizar a presión normal, pero también a presión aumentada. En general se trabaja a presiones entre aproximadamente 1 y 100 bar, preferentemente entre 1 y 10 bar.

5 En la realización del procedimiento de acuerdo con la invención se usan 1 a 15 moles, preferentemente 1 a 6 moles, del compuesto (III) por 1 mol del ácido carboxílico (II).

10 Los grupos hidroxilo libres se pueden proteger durante la transformación mediante un grupo protector de hidroxilo adecuado, por ejemplo mediante un resto tetrahidropirranilo, y volver a liberar una vez finalizada la reacción (véase J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* (1973), página 104).

15 Las funciones amino libres se pueden proteger durante la transformación mediante un grupo protector de amino adecuado, por ejemplo mediante el resto etoxicarbonilo o terc.-butoxicarbonilo, y volver a liberar una vez finalizada la reacción por tratamiento con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético (véanse Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, volumen E4, página 144 (1983); J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* (1973), página 43).

20 La transformación de (IV) con (V) según el procedimiento B se efectúa preferentemente en un diluyente, tal como dimetilsulfóxido, dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, trisamida del ácido hexametilfosfórico, sulfolano, agua, un alcohol, tal como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, monometil éter de glicol o piridina. Asimismo se pueden usar mezclas de estos diluyentes.

25 Como neutralizante se pueden usar todos los agentes neutralizantes inorgánicos y orgánicos habituales. Entre ellos se encuentran preferentemente los hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos, aminas orgánicas y amidinas. Son de mencionar en particular como especialmente adecuados: Trietilamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

Las temperaturas de reacción se pueden variar en un amplio intervalo. En general se trabaja entre aproximadamente 70 y aproximadamente 200°C, preferentemente entre 100 y 180°C.

30 La transformación se puede realizar a presión normal, pero también a presión aumentada. En general se trabaja a presiones entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 bar, preferentemente entre 1 y 10 bar.

35 En la realización del procedimiento de acuerdo con la invención según el procedimiento B se usan 1 a 50 moles, preferentemente 1 a 30 moles, del compuesto (V) por 1 mol del compuesto (IV).

40 Para la preparación de los ésteres de acuerdo con la invención se transforma el ácido carboxílico en el que están basados en, preferentemente, un exceso de alcohol y en presencia de ácidos fuertes, tales como ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno anhidro, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o intercambiadores iónicos ácidos, a temperaturas de aproximadamente 20 a 200°C, preferentemente de aproximadamente 60 a 120°C. El agua de reacción generada también se puede eliminar por destilación azeotrópica con cloroformo, tetraclorometano, benceno o tolueno.

La preparación de los ésteres también se logra ventajosamente por calentamiento del ácido en el que están basados con dimetilformamidialquilacetil en un disolvente, tal como dimetilformamida.

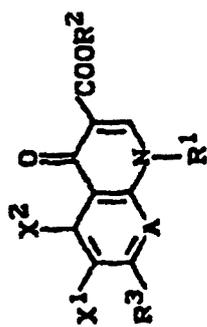
45 Los ésteres (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetílicos) usados como profármaco se obtienen por transformación de una sal alcalina del ácido carboxílico en el que están basados con 4-bromometil- o 4-clorometil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona en un disolvente, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido o tetrametilurea, a temperaturas de aproximadamente 0 a 100°C, preferentemente de 0 a 50°C.

50 La preparación de las sales de adición de ácido de los compuestos de acuerdo con la invención se lleva a cabo de manera habitual, por ejemplo disolviendo la betaína en un exceso de ácido acuoso y precipitando la sal con un disolvente orgánico miscible con agua, tal como metanol, etanol, acetona, acetonitrilo. También se pueden calentar cantidades equivalentes de betaína y ácido en agua o en un alcohol, tal como monometil éter de glicol, y a continuación concentrar por evaporación hasta la sequedad o filtrar con succión la sal precipitada. Por sales farmacéuticamente utilizables se entienden, por ejemplo, las sales del ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido embónico, ácido glutámico o ácido aspártico.

60 Las sales alcalinas o alcalinotérricas de los ácidos carboxílicos de acuerdo con la invención se obtienen, por ejemplo, disolviendo la betaína en una cantidad deficiente de lejía alcalina o alcalinotérrica, filtrando la betaína no disuelta y concentrando el filtrado por evaporación hasta la sequedad. Son adecuadas desde el punto de vista farmacéutico las sales de sodio, de potasio o de calcio. Por transformación de una sal alcalina o alcalinotérrica con una sal de plata adecuada, tal como nitrato de plata, se obtienen las sales de plata correspondientes.

65 Además de los principios activos mencionados en los ejemplos, se pueden preparar igualmente los compuestos expuestos a modo de ejemplo en la Tabla 1, pudiendo estar presentes estos compuestos tanto en forma de mezclas de diaestereómeros como en forma de compuestos diaestereoméricos puros o enantioméricos puros.

Table 1



	R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
5		H		F	H	CH
10		C ₂ H ₅		F	H	CF
15		H		F	H	CF
20		H		F	H	C-OCH ₃
25						
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

Tabla 1 (continuación)

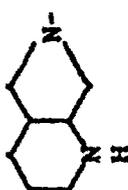
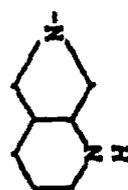
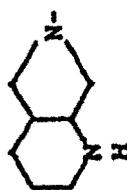
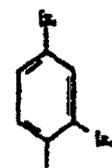
5	A	CH	CF	CF	CF	CH
10	X ²	H	NH ₂	H	H	H
15						
20	X ¹	F	F	F	F	F
25						
30	R ³					
35						
40						
45	R ²	H	H	H	H	H
50						
55	R ¹	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅			-CH=CH ₂
60						
65						

Tabla 1 (continuación)

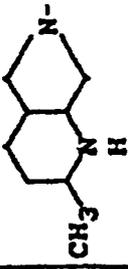
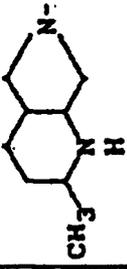
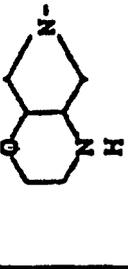
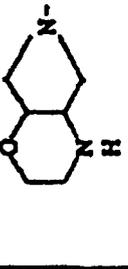
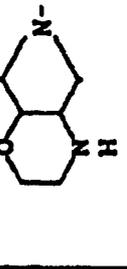
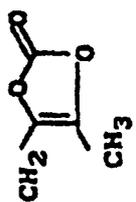
5	A	CH	CF	CF	CF	CF
10	X ²	H	F	F	H	H
15	X ¹	F	F	F	F	F
25	R ³					
40	R ²	H	H	H	-C ₂ H ₅	
55	R ¹	HO-CH ₂ CH ₂ -				
60						
65						

Tabla 1 (Continuación)

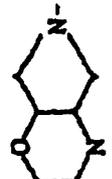
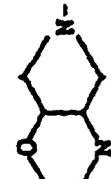
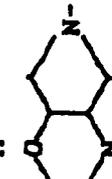
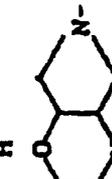
5	A	CF	CF	CCl	CS	N
10	X²	NH₂	OH	H	H	H
15	X¹	F	F	F	F	F
25	R³					
35	R²	H	H	H	H	H
40	R¹					
50						
55						
60						
65						

Tabla 1 (Continuación)

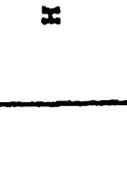
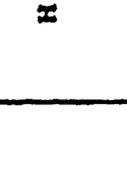
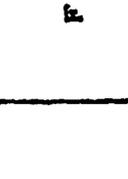
5	A	CF	CF	CF	CF	CF	CH
10	X ²	H	F	H	F	H	H
15	X ¹	F	F	F	F	F	F
20	R ³						
25	R ²	H	H	H	H	H	H
30	R ¹						F-CH ₂ CH ₂
35							
40							
45							
50							
55							
60							
65							

Tabla 1 (Continuación)

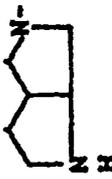
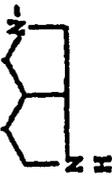
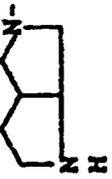
5	λ	CF	N	CCl	CH	CF
10	X^2	NH ₂	H	H	H	H
15	X^1	F	F	F	F	F
20	R^3					
25	R^2	H	H	H	H	H
30	R^1				CH ₃ O	CH ₃ -NH-
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

Tabla 1 (Continuación)

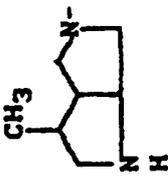
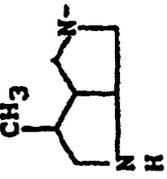
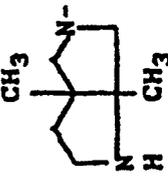
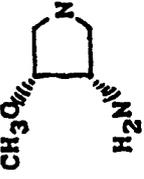
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	λ
	H		F	H	CF
	H		F	H	CCl
	H		F	H	CF
	H		F	H	C-CH ₃

Tabla 1 (Continuación)

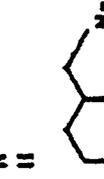
5	A	CF	CH	CF	CH	CCI	C1
10	X ²	H	H	H	H	H	H
15	X ¹	F	F	F	F	F	F
20	R ³						
25	R ²	H	H	H	H	H	H
30	R ¹						
35							
40							
45							
50							
55							
60							
65							

Tabla 1 (Continuación)

5	A	N	CF	CF	CF	N	CH
10	X ²	H	NH ₂	H	H	H	H
15	X ¹	F	F	F	F	F	F
20							
25							
30	R ³						
35							
40	R ²	H	H	H	C ₂ H ₅	H	H
45							
50	R ¹			-C ₂ H ₅			
55							
60							
65							

Tabla 1 (Continuación)

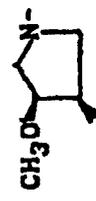
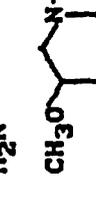
5	A	CF	N	CF	CF	CH	N
10	X ²	H	H	H	H	H	H
15	X ¹	F	F	F	F	F	F
20							
25							
30	R ³						
35							
40							
45	R ²	CH ₃	H	H	H	H	H
50							
55	R ¹		-C ₂ H ₅				
60							
65							

Tabla 1 (Continuación)

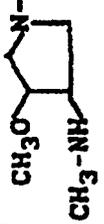
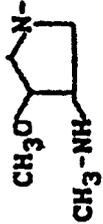
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	C-CH ₃
	H		F	H	CCl
	H		F	H	N
	H		F	H	C ⁺
	H		F	NH ₂	Cl ⁺

Tabla 1 (Continuación)

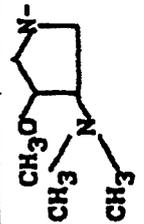
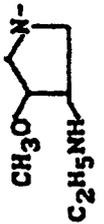
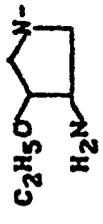
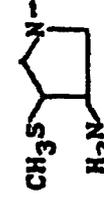
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
-C ₂ H ₅	H		F	H	CH
	H		F	H	CF
	H		F	H	CF
	H		F	H	CF
-C ₂ H ₅	H		F	H	CH

Tabla 1 (Continuación)

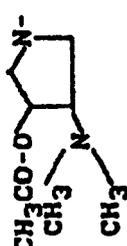
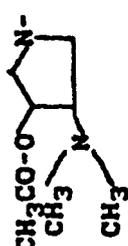
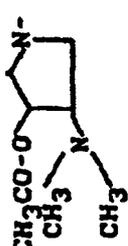
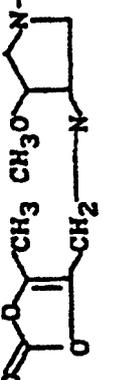
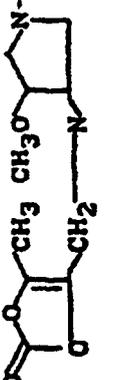
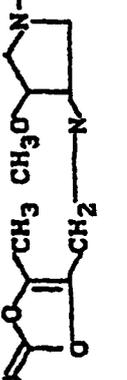
5	λ	CH	CF	CCl	CH	CF	CCl
10	X^2	H	H	H	H	H	H
15							
20	X^1	F	F	F	F	F	F
25							
30	R^3						
35							
40							
45	R^2	H	H	H	H	H	H
50							
55	R^1						
60							
65							

Tabla 1 (Continuación)

5	A	N	CF	CCI	CF	CH
10	X ²	H	H	H	H	H
15	X ¹	F	F	F	F	F
25	R ³					
30	R ²	H	H	H	H	H
35	R ¹					
40						
45						
50						
55						
60						
65						

Tabla 1 (Continuación)

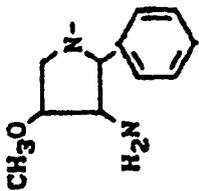
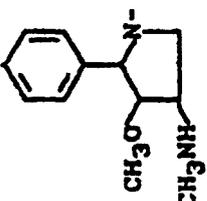
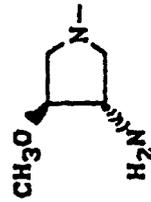
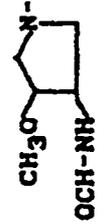
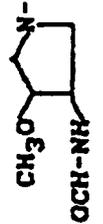
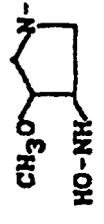
5	A	CF	CF	CF	C-CH ₃
10	X ²	H	H	H	H
15	X ¹	F	F	F	F
20	R ³				
25	R ²	H	H	H	H
30	R ¹				
35					
40					
45					
50					
55					
60					
65					

Tabla 1 (Continuación)

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	λ
	H		F	H	CF
	H		F	H	CF
	H		F	H	CCl
	H		F	H	CF
	H		F	H	CF

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 1 (Continuación)

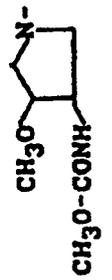
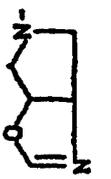
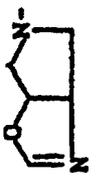
5	A	CCl	CH	CH	CF	CCl
10	X ²	H	H	H	H	H
15	X ¹	F	F	F	F	F
25	R ³					
35	R ²	H	H	H	H	H
45	R ¹					

Tabla 1 (Continuación)

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	A
	H		F	H	CF
	H		F	H	CF
	H		F	H	C-CH ₃
	H		F	H	C-CH ₃
	H		F	H	C-CH ₃

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 1 (Continuación)

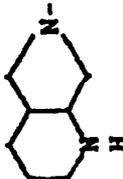
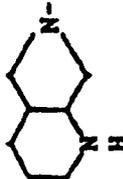
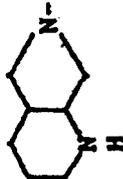
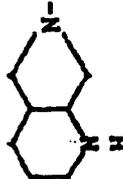
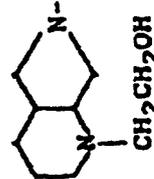
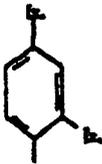
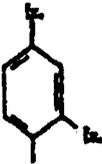
5	λ	N	CH	CCl	CF	CF
10	X^2	H	H	H	F	NH ₂
15	X^1	F	F	F	F	F
20	R^3					
25	R^2	H	H	H	C ₂ H ₅	H
30	R^1					

Tabla 1 (Continuación)

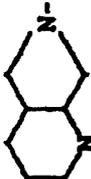
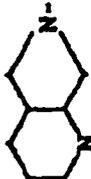
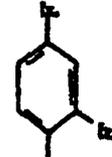
5	A	CH	CF	N	CF	CH
10	X ²	Cl	Cl	H	H	H
15	X ¹	F	F	F	F	F
25						
30	R ³					
35						
40						
45	R ²	H	H	H	H	H
50						
55	R ¹					
60						
65						

Tabla 1 (Continuación)

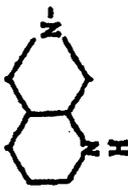
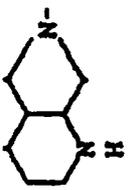
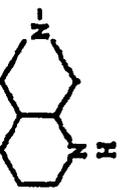
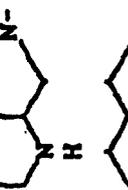
5	A	CCl	CF	CF	CH	CF
10	X ²	H	F	NH ₂	Cl	Cl
15	X ¹	F	F	F	F	F
20						
25						
30	R ³					
35						
40						
45	R ²	H	H	H	H	H
50						
55	R ¹					
60						
65						

Tabla 1 (Continuación)

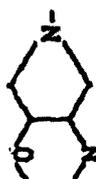
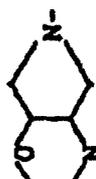
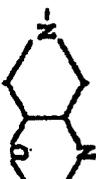
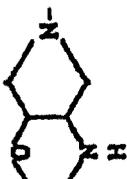
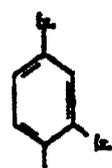
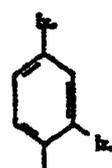
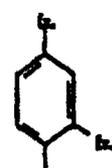
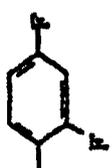
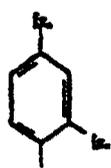
5	A	N	CH	CCl	CF	CF
10	X ²	H	N	H	F	NH ₂
15	X ¹	F	F	F	F	F
20						
25						
30	R ³					
35						
40						
45	R ²	H	H	H	H	H
50						
55	R ¹					
60						
65						

Tabla 1 (Continuación)

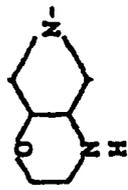
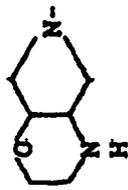
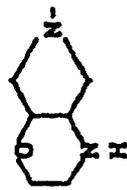
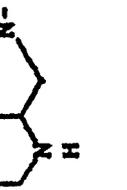
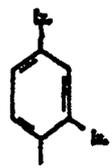
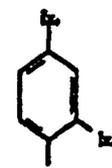
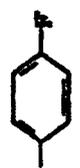
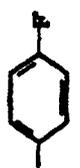
5	A	CH	CF	N	CF	CH
10	X ²	Cl	Cl	H	H	H
15	X ¹	F	F	F	F	F
25						
30	R ³					
40						
45	R ²	H	H	H	H	H
50						
55	R ¹					
60						
65						

Tabla 1 (Continuación)

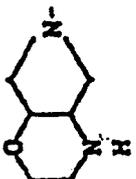
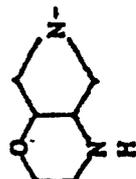
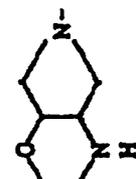
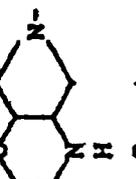
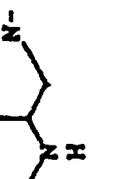
5	λ	CCl	CF	CF	CH	CF
10	X^2	H	F	NH ₂	Cl	Cl
15	X^1	F	F	F	F	F
20	R^3					
25	R^2	H	H	H	H	H
30	R^1					
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

Tabla 1 (Continuación)

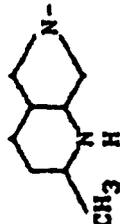
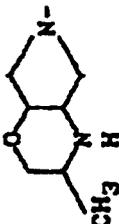
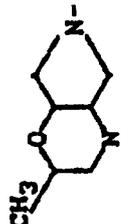
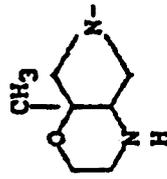
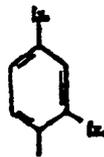
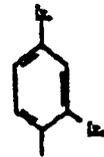
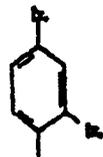
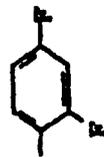
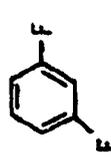
5	A	Cl	CF	N	N	N
10	X ²	Cl	H	H	H	H
15	X ¹	F	F	F	F	F
25	R ³					
40	R ²	H	H	H	H	H
50	R ¹					
55						
60						
65						

Tabla 1 (Continuación)

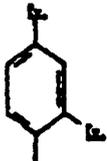
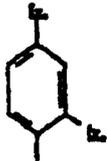
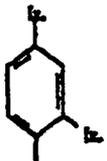
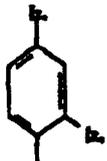
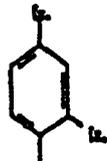
5	A	N	CH	CCl	CF	CF
10	X ²	H	H	H	F	NH ₂
15	X ¹	F	F	F	F	F
20						
25						
30	R ³					
35						
40						
45	R ²	H	H	H	H	H
50						
55	R ¹					
60						
65						

Tabla 1 (Continuación)

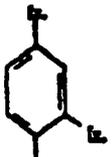
5	λ	CH	CF	N	CF	CH
10	X^2	Cl	Cl	H	H	H
15	X^1	F	F	F	F	F
20	R^3					
25	R^2	H	H	H	H	H
30	R^1					
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

Tabla 1 (Continuación)

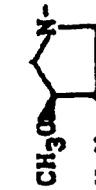
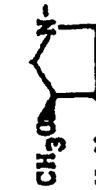
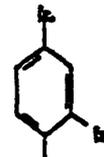
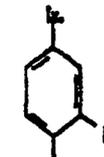
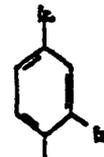
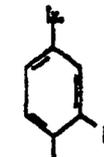
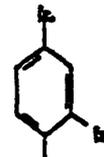
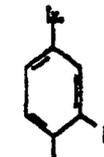
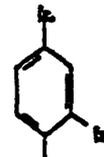
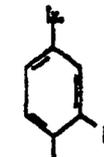
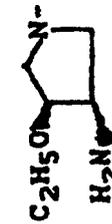
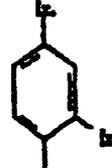
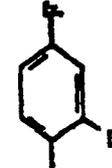
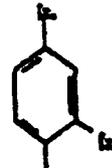
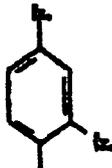
5	A	N	CH	CCl	CF	CF
10	X²	H	H	H	F	NH₂
15	X¹	F	F	F	F	F
20	X¹	F	F	F	F	F
25	X¹	F	F	F	F	F
30	R³					
35	R³					
40	R²	H	H	H	H	H
45	R²	H	H	H	H	H
50	R¹					
55	R¹					
60	R¹					
65	R¹					

Tabla 1 (Continuación)

5	λ	CH	CF	N	CF	CH
10	X^2	Cl	Cl	H	H	H
15	X^1	F	F	F	F	F
20	R^3					
25	R^2	H	H	H	H	H
30	R^1					
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						

ES 2 240 984 T3

Ejemplo de un comprimido de acuerdo con la invención															
Cada comprimido contiene:															
5	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 70%;">Compuesto del ejemplo 1</td> <td style="text-align: right;">583,0 mg</td> </tr> <tr> <td>Celulosa microcristalina</td> <td style="text-align: right;">55,0 mg</td> </tr> <tr> <td>Almidón de maíz</td> <td style="text-align: right;">72,0 mg</td> </tr> <tr> <td>Poli-(1-vinil-2-pirrolidona) insoluble</td> <td style="text-align: right;">30,0 mg</td> </tr> <tr> <td>10 Dióxido de silicio altamente disperso</td> <td style="text-align: right;">5,0 mg</td> </tr> <tr> <td>Estearato de magnesio</td> <td style="text-align: right;">5,0 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right; border-top: 1px solid black;">750,0 mg</td> </tr> </table>	Compuesto del ejemplo 1	583,0 mg	Celulosa microcristalina	55,0 mg	Almidón de maíz	72,0 mg	Poli-(1-vinil-2-pirrolidona) insoluble	30,0 mg	10 Dióxido de silicio altamente disperso	5,0 mg	Estearato de magnesio	5,0 mg		750,0 mg
Compuesto del ejemplo 1	583,0 mg														
Celulosa microcristalina	55,0 mg														
Almidón de maíz	72,0 mg														
Poli-(1-vinil-2-pirrolidona) insoluble	30,0 mg														
10 Dióxido de silicio altamente disperso	5,0 mg														
Estearato de magnesio	5,0 mg														
	750,0 mg														
15 La cubierta lacada contiene:															
20	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 70%;">Poli-(O-hidroxipropil-O-metil)-celulosa 15 cp</td> <td style="text-align: right;">6,0 mg</td> </tr> <tr> <td>Macrogol 4000 rec. INN polietilenglicoles (DAB)</td> <td style="text-align: right;">2,0 mg</td> </tr> <tr> <td>Óxido de titanio (IV)</td> <td style="text-align: right;">2,0 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: right; border-top: 1px solid black;">10,0 mg</td> </tr> </table>	Poli-(O-hidroxipropil-O-metil)-celulosa 15 cp	6,0 mg	Macrogol 4000 rec. INN polietilenglicoles (DAB)	2,0 mg	Óxido de titanio (IV)	2,0 mg		10,0 mg						
Poli-(O-hidroxipropil-O-metil)-celulosa 15 cp	6,0 mg														
Macrogol 4000 rec. INN polietilenglicoles (DAB)	2,0 mg														
Óxido de titanio (IV)	2,0 mg														
	10,0 mg														

Los compuestos de acuerdo con la invención muestran, con una baja toxicidad, un amplio espectro antibacteriano frente a gérmenes gram-positivos y gram-negativos, especialmente frente a enterobacteriáceas; sobre todo también frente a aquellas que son resistentes a diferentes antibióticos, como, por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas, amino-glucósidos, sulfonamidas, tetraciclinas.

Estas valiosas propiedades permiten su uso como principios activos quimioterapéuticos en la medicina y como sustancias para conservar materiales inorgánicos y orgánicos, en especial materiales orgánicos de todo tipo, por ejemplo polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera, alimentos y agua.

Los compuestos de acuerdo con la invención son eficaces frente a un muy amplio espectro de microorganismos. Con su ayuda se pueden combatir bacterias gram-negativas y gram-positivos y microorganismos similares a bacterias, así como evitar, mejorar y/o curar enfermedades causadas por estos agentes patógenos.

Los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente eficaces frente a bacterias y microorganismos similares a bacterias. Por lo tanto, son especialmente adecuados para la profilaxis y la quimioterapia de infecciones locales y sistémicas en la medicina humana y veterinaria que son causadas por estos agentes patógenos.

Por ejemplo, se pueden tratar y/o evitar afecciones locales y/o sistémicas que son causadas por los siguientes agentes patógenos o por mezclas de los siguientes agentes patógenos:

Cocos gram-positivos, por ejemplo estafilococos (*Staph. aureus*, *Staph. epidemidis*) y estreptococos (*Strept. agalactiae*, *Strept. faecalis*, *Strept. pneumoniae*, *Strept. pyogenes*); cocos gram-negativos (*Neisseria gonorrhoeae*), así como bacilos gram-negativos, tales como las enterobacteriáceas, por ejemplo *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Citrobacter* (*Citrob. freundii*, *Citrob. diversis*), *Salmonella* y *Shigella*; además *Klebsiella* (*Klebs. pneumoniae*, *Klebs. oxytoca*), *Enterobacter* (*Ent. aerogenes*, *Ent. agglomerans*), *Hafnia*, *Serratia* (*Serr. marcescens*), *Proteus* (*Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. vulgaris*), *Providencia*, *Yersinia*, así como el género *Acinetobacter*. El espectro antibacteriano comprende asimismo el género *Pseudomonas* (*Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia*), así como las bacterias estrictamente anaerobias, tales como, por ejemplo, *Bacteroides fragilis*, los representantes del género *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, así como el género *Clostridium*; además, micoplasmas (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum*), así como micobacterias, por ejemplo *Mycobacterium tuberculosis*.

La enumeración anterior de agentes patógenos se ha de entender únicamente a modo de ejemplo y en ningún caso como limitante. Como enfermedades que pueden ser causadas por los agentes patógenos mencionados o infecciones mixtas que se pueden evitar, mejorar o curar con los compuestos de acuerdo con la invención son de mencionar, por ejemplo:

Enfermedades infecciosas en el ser humano, como, por ejemplo, otitis, faringitis, neumonía, peritonitis, pielonefritis, cistitis, endocarditis, infecciones sistémicas, bronquitis (aguda, crónica), infecciones sépticas, afecciones de las vías respiratorias superiores, panbronquiolitis difusa, enfisema pulmonar, disentería, enteritis, abscesos hepáticos, uretritis, prostatitis, epididimitis, infecciones gastrointestinales, infecciones óseas y articulares, fibrosis quística, infecciones cutáneas, infecciones postoperatorias de la herida, abscesos, flemón, infecciones de la herida, quemaduras infectadas, quemaduras, infecciones en la zona de la boca, infecciones después de operaciones dentales, osteomielitis, artritis séptica, colecistitis, peritonitis con apendicitis, colangitis, abscesos intraabdominales, pancreatitis, sinusitis, mastoiditis, mastitis, amigdalitis, fiebre tifoidea, meningitis e infecciones del sistema nervioso, salpingitis, endometri- tis, infecciones genitales, pelveoperitonitis e infecciones oculares.

ES 2 240 984 T3

Además de en el ser humano, las infecciones bacterianas también se pueden tratar en otras especies. Son de mencionar, por ejemplo:

5 Cerdo: Diarrea causada por *E. coli*, enterotoxemia, sepsis, disentería, salmonelosis, síndrome de mastitis-metritis-agalactia, mastitis;

Rumiantes (ganado vacuno, oveja, cabra): Diarrea, sepsis, bronconeumonía, salmonelosis, pasteurelisis, micoplasmosis, infecciones genitales;

10 Caballo: Bronconeumonías, poliartitis septicémica, infecciones puerperales y postpuerperales, salmonelosis;

Perro y gato: Bronconeumonía, diarrea, dermatitis, otitis, infecciones de las vías urinarias, prostatitis;

15 Aves (pollo, pavo, codorniz, paloma, pájaros de adorno y otras): Micoplasmosis, infecciones por *E. coli*, afecciones crónicas de las vías respiratorias, salmonelosis, pasteurelisis, psitacosis.

20 Asimismo se pueden tratar enfermedades bacterianas en la cría y el mantenimiento de peces útiles y de adorno, extendiéndose el espectro antibacteriano más allá de los agentes patógenos antes mencionados a agentes patógenos adicionales como, por ejemplo, *Pasteurella*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Listeria*, *Erysipelothrix*, corinobacterias, *Borrelia*, *Treponema*, *Nocardia*, *Riquetsia*, *Yersinia*.

25 La presente invención incluye preparaciones farmacéuticas que, además de vehículos no tóxicos inertes, farmacéuticamente adecuados, contienen uno o varios compuestos de acuerdo con la invención o que constan de uno o varios principios activos de acuerdo con la invención, así como procedimientos para la elaboración de estas preparaciones.

30 La presente invención incluye también preparaciones farmacéuticas en formas farmacéuticas. Esto significa que las preparaciones están presentes en forma de porciones individuales, por ejemplo comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas, cuyo contenido en principio activo corresponde a una fracción o a un múltiplo de una monodosis. Las formas farmacéuticas pueden contener, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 monodosis o 1/2, 1/3 ó 1/4 de una monodosis. Una monodosis contiene preferentemente la cantidad de principio activo que se administra en una toma y que corresponde generalmente a una dosis diaria completa o a un medio, un tercio o un cuarto de una dosis diaria.

35 Por vehículos no tóxicos inertes, farmacéuticamente adecuados se han de entender diluyentes sólidos, semisólidos o líquidos, cargas y coadyuvantes de formulación de todo tipo.

Como preparaciones farmacéuticas preferidas son de mencionar comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, gránulos, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, pastas, pomadas, geles, cremas, lociones, polvos y aerosoles.

40 Los comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden contener el o los principio(s) activo(s) además de los vehículos habituales, tales como (a) cargas y diluyentes, por ejemplo almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manitol y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) agentes humectantes, por ejemplo glicerina, (d) disgregantes, por ejemplo agar-agar, carbonato cálcico y carbonato sódico, (e) retardantes de disolución, por ejemplo parafina, y (f) aceleradores de la absorción, por ejemplo compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes tensioactivos, por ejemplo alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, (h) adsorbentes, por ejemplo caolín y bentonita, e (i) lubricantes, por ejemplo talco, estearato de calcio y de magnesio y polietilenglicoles sólidos, o mezclas de las sustancias expuestas en los puntos (a) a (i).

50 Los comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden estar provistos de las cubiertas y películas habituales, que dado el caso contienen agentes de opacificación y también pueden estar compuestos de tal manera que liberen, dado el caso de forma retardada, el o los principio(s) activo(s) única o preferentemente en una parte concreta del tracto intestinal, pudiéndose usar como masas de inclusión, por ejemplo, sustancias poliméricas y ceras.

55 El o los principio(s) activo(s) también pueden estar presentes en forma microencapsulada con, dado el caso, uno o varios de los vehículos antes mencionados.

Los supositorios pueden contener, además del o de los principio(s) activo(s), los vehículos hidrosolubles o insolubles en agua habituales, por ejemplo polietilenglicoles, grasas, por ejemplo grasa de cacao, y ésteres superiores (por ejemplo, alcohol C₁₄ con ácido graso C₁₆) o mezclas de estas sustancias.

60 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del o de los principio(s) activo(s), los vehículos habituales, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, goma de tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de estas sustancias.

65 Los polvos y aerosoles pueden contener, además del o de los principio(s) activo(s), los vehículos habituales, por ejemplo lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato cálcico y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente los propelentes habituales, por ejemplo clorofluorocarbonos.

ES 2 240 984 T3

Las soluciones y emulsiones pueden contener, además del o de los principio(s) activo(s), los vehículos habituales, tales como disolventes, solubilizadores y emulsionantes, por ejemplo agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, caronato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en especial aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, formiato de glicerina, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso del sorbitán, o mezclas de estas sustancias.

Para la administración parenteral, las soluciones y emulsiones también pueden estar presentes en forma estéril e isotónica respecto a la sangre.

Las suspensiones pueden contener, además del o de los principio(s) activo(s), los vehículos habituales, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbita y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma de tragacanto, o mezclas de estas sustancias.

Las formas de formulación mencionadas también pueden contener colorantes, conservantes, así como aditivos aromatizantes y saborizantes, por ejemplo esencia de menta y esencia de eucalipto, y acidulantes, por ejemplo sacarina.

Los compuestos terapéuticamente eficaces deben estar presentes en las preparaciones farmacéuticas antes expuestas preferentemente en una concentración de aproximadamente 0,1 a 99,5, preferentemente de aproximadamente 0,5 a 95% en peso, respecto a la mezcla total.

Las preparaciones farmacéuticas antes expuestas también pueden contener, además de los compuestos de acuerdo con la invención, otros principios activos adicionales.

La elaboración de las preparaciones farmacéuticas antes expuestas se lleva a cabo de manera habitual según procedimientos conocidos, por ejemplo mezclando el o los principio(s) activo(s) con el o los vehículo(s).

Las preparaciones mencionadas se pueden administrar al ser humano y al animal por vía oral, rectal, parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, local (polvo, pomada, gotas) y para el tratamiento de infecciones en cavidades, cavidades corporales. Como preparaciones adecuadas se consideran soluciones para inyección, soluciones y suspensiones para el tratamiento oral, geles, formulaciones de infusión, emulsiones, pomadas o gotas. Para el tratamiento local se pueden usar formulaciones oftalmológicas y dermatológicas, sales de plata y otras sales, gotas óticas, pomadas oftálmicas, polvos o soluciones. En los animales, la ingestión también se puede realizar en formulaciones adecuadas a través del pienso o del agua para beber. Asimismo se pueden usar en el ser humano y en el animal geles, polvos, comprimidos, comprimidos de liberación retardada, premezclas, concentrados, gránulos, pellas, bolos, cápsulas, aerosoles, esprays, inhalantes. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden incorporar en otros vehículos, como, por ejemplo, plásticos (cadenas de plástico para el tratamiento local), colágeno o cemento óseo.

Para obtener los resultados deseados, en general ha resultado ventajoso, tanto en la medicina humana como en la veterinaria, administrar el o los principio(s) activo(s) de acuerdo con la invención en cantidades totales de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500, preferentemente de 5 a 100 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, dado el caso en forma de varias monodosis. Una monodosis contiene el o los principio(s) activo(s) de acuerdo con la invención preferentemente en cantidades de aproximadamente 1 a aproximadamente 80, en especial de 3 a 30 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, puede ser necesario desviarse de las dosificaciones mencionadas, esto es, dependiendo del tipo y el peso corporal del sujeto que se ha de tratar, del tipo y la gravedad de la afección, del tipo de preparación y de administración del medicamento, así como del periodo de tiempo o intervalo en el que se realice la administración.

Así, en algunos casos puede ser suficiente una cantidad de principio activo menor que la mencionada anteriormente, mientras que en otros casos se ha de sobrepasar la cantidad de principio activo antes expuesta. Cualquier experto puede establecer fácilmente por sus conocimientos técnicos la dosificación óptima necesaria en cada caso y el tipo de administración de los principios activos.

Los nuevos compuestos se pueden administrar en las concentraciones y preparaciones habituales junto con el pienso o con preparaciones de pienso o con el agua de beber. De este modo se puede evitar, mejorar y/o curar una infección causada por bacterias gram-negativas o gram-positivas y lograr así un fomento del crecimiento y un mejor aprovechamiento del pienso.

Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) se determinaron según el procedimiento de dilución seriada en agar Iso-Sensitest (Oxoid). Para cada sustancia de ensayo se preparó una serie de placas de agar que a doble dilución contenían concentraciones decrecientes del principio activo. Las placas de agar se inocularon con un inoculador Multipoint (Denley). Para la inoculación se usaron cultivos de los agentes patógenos incubados durante la noche que previamente se diluyeron de tal manera que cada punto inoculado contenía aproximadamente 10^4 partículas formadoras de colonias. Las placas de agar inoculadas se incubaron a 37°C y se comprobó el crecimiento de gérmenes al cabo de aproximadamente 20 horas. El valor de la CMI ($\mu\text{g/ml}$) indica la concentración de principio activo más baja a la que no se puede detectar a simple vista crecimiento de gérmenes.

En la siguiente tabla se indican los valores de la CMI de algunos de los compuestos de acuerdo con la invención en comparación con ciprofloxacino.

Valores de la CMI (mg/l) determinados mediante el ensayo de dilución en agar (inoculador Multipoint de Denley; agar Iso-Sensitest)

Cepa de ensayo	Ejemplo									
	1	2	3	4	5	8	9	10		
<i>Escherichia coli</i> Neumann	≤ 0,015	≤ 0,015	≤ 0,015	≤ 0,015	≤ 0,015	≤ 0,015	≤ 0,015	0,25	0,125	
<i>Proteus mirabilis</i> 8223	1	4	1	0,5	2	2	8	16		
<i>Proteus vulgaris</i> 1017	≤ 0,015	0,125	≤ 0,015	≤ 0,015	0,03	0,06	0,5	1		
<i>Morganella morganii</i> 932	≤ 0,015	0,03	0,03	≤ 0,015	≤ 0,015	0,06	0,5	0,5		
<i>Providencia stuarti</i> 12052	1	4	2	0,5	4	4	32	64		
<i>Staphylococcus aureus</i>										
FK 422	0,06	0,125	0,06	≤ 0,015	0,125	0,03	0,06	0,125		
1756	0,06	0,125	0,06	≤ 0,015	0,125	0,03	0,06	0,125		
133	0,06	0,125	0,03	≤ 0,015	0,125	0,03	0,06	0,125		
Enterococcus faecalis 27101	0,125	-	0,125	0,06	0,25	0,125	0,25	2		
9790	0,125	0,5	0,25	0,06	0,25	0,125	0,25	2		

Valores de la CMI (mg/l) determinados mediante el ensayo de dilución en agar (inoculador Multipoint de Denley; agar Iso-Sensitest, Oxoid)

Cepa de ensayo	Ejemplo											
	13	14	15	16	17	18	18	17	16	15	Ciprofloxacino	
<i>Escherichia coli</i> Neumann	0,06	0,06	≤ 0,015	0,06	0,125	0,03	0,03	0,125	0,06	0,03	0,03	≤ 0,015
<i>Proteus mirabilis</i> 8223	1	4	0,5	4	8	1	1	8	4	1	1	1
<i>Proteus vulgaris</i> 1017	0,03	0,5	0,03	0,06	0,5	0,06	0,06	0,5	0,06	0,06	0,06	≤ 0,015
<i>Morganella morganii</i> 932	0,125	0,25	0,03	0,06	0,5	0,06	0,06	0,5	0,06	0,06	0,06	≤ 0,015
<i>Providencia stuarti</i> 12052	2	4	1	32	8	4	4	8	32	4	4	4
<i>Staphylococcus aureus</i>												
FK 422	0,06	0,25	0,03	0,125	0,5	0,125	0,125	0,5	0,125	0,125	0,125	0,25
1756	0,06	0,25	0,03	0,125	0,5	0,125	0,125	0,5	0,125	0,125	0,125	0,25
133	0,06	0,25	0,03	0,125	0,5	0,125	0,125	0,5	0,125	0,125	0,125	0,25
Enterococcus faecalis 27101	0,125	0,25	0,03	0,5	1	0,25	0,25	1	0,5	0,25	0,25	0,05
9790	0,25	0,5	-	0,5	2	0,5	0,5	2	0,5	0,5	0,5	0,25

ES 2 240 984 T3

Los siguientes ejemplos explican la invención:

Preparación de los productos intermedios

5 Ejemplo A

Éster terc.-butílico del ácido N-(cis-4-metoxi-pirrolidin-3-il)-carbámico

a) *trans-1-Bencil-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina*

10 Se calientan en un autoclave durante 10 horas a 120°C 34,9 g (0,2 moles) de 3-bencil-6-oxa-3-azabicyclo-[3.1.0.]hexano (patente de Estados Unidos 4254135) con 3,6 g (20 mmoles) de una solución de metilato sódico (30%) en 200 ml de metanol absoluto. Tras enfriarse, se neutraliza con 1,2 g (20 mmoles) de ácido acético y el disolvente se elimina en el evaporador rotativo. El residuo se suspende en tetrahidrofurano y el acetato sódico se elimina por
15 filtración. El filtrado se concentra y el residuo se destila.

Rendimiento: 40,9 g (91% del teórico)

Punto de ebullición: 112-116°C/0,1 mbar

20 Contenido: al 92%

b) *cis-3-Amino-1-bencil-4-metoxi-pirrolidina*

25 Se disponen 5,6 g (25 mmoles) de trans-1-bencil-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidina y 8,6 g (33 mmoles) de trifetilfosfina en 40 ml de tetrahidrofurano absoluto y se añade gota a gota a 0°C una solución de 6 g (34 mmoles) de éster dietílico del ácido azodicarboxílico en 40 ml de tetrahidrofurano absoluto. A continuación se añaden a 0°C, en un plazo de una hora, 3,9 g (27 mmoles) de ftalimida en pequeñas porciones. Se agita durante la noche a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se disuelve en 80 ml de acetato de etilo y se añaden 80 ml de éter de petróleo. Se
30 deja cristalizar durante la noche y los cristales (óxido de trifetilfosfina y éster dietílico del ácido hidrazindicarboxílico) se eliminan por filtración. El filtrado se concentra y el residuo se calienta a reflujo durante la noche con 60 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se decanta de los residuos no disueltos y la solución se concentra. El residuo se suspende en un poco de agua, la solución se ajusta a pH alcalino con carbonato potásico sólido y se extrae cinco veces con 50 ml de cloroformo. Se seca mediante carbonato potásico, se concentra y el residuo se destila.

35 Rendimiento: 3,4 g (65,9% del teórico)

Punto de ebullición: 95°C/0,2 mbar.

40 c) *Éster terc.-butílico del ácido N-(cis-1-bencil-4-metoxipirrolidin-3-il)-carbámico*

A una solución de 0,65 g de NaOH en 8 ml de agua se añaden 3 g (14,5 mmoles) de cis-3-amino-1-bencil-4-metoxi-pirrolidina y 11 ml de terc.-butanol. A ello se añaden gota a gota 3,5 g (16 mmoles) de éster di-terc.-butílico del ácido dicarbónico. Se agita durante la noche a temperatura ambiente, las sales inorgánicas se filtran con succión y
45 el filtrado se extrae con cloroformo. Se seca mediante carbonato potásico, se concentra y el residuo se destila.

Rendimiento: 3,8 g (85,5% del teórico)

Punto de ebullición: 130-140°C/0,05 mbar.

50 d) *Éster terc.-butílico del ácido N-(cis-4-metoxipirrolidin-3-il)-carbámico*

Se hidrogenan a 100°C y 100 bar en 2 g de paladio sobre carbón activo (Pd al 10%) 3,5 g (11,4 mmoles) de éster
55 terc.-butílico del ácido N-(cis-1-bencil-4-metoxipirrolidin-3-il)-carbámico en 100 ml de metanol. El catalizador se elimina por filtración, el filtrado se concentra y el residuo se destila.

Rendimiento: 1,9 g (81,6% del teórico)

Punto de ebullición: 84°C/0,1 mbar.

60 Ejemplo B

Éster terc.-butílico del ácido N-(trans-4-metoxi-pirrolidin-3-il)-carbámico

65 a) *trans-3-Amino-1-bencil-4-metoxi-pirrolidina*

Se disuelven 27 g (0,41 moles) de azida sódica en 50 ml de agua y se añaden 17,5 g (0,1 mol) de 3-bencil-6-

ES 2 240 984 T3

oxa-3-azabicyclo-[3.1.0]hexano en 300 ml de dioxano. Se calienta a reflujo durante 72 horas, se concentra, las sales inorgánicas se disuelven en agua y se extrae con cloroformo. Se seca mediante carbonato potásico y se concentra. El residuo se disuelve en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto y se añade gota a gota a 4 g de hidruro sódico (al 80% en aceite de parafina) en 200 ml de tetrahidrofurano absoluto. Se calienta a reflujo durante una hora y después se añaden
5 gota a gota 15 g (0,1 moles) de yoduro de metilo. A continuación se calienta a reflujo durante la noche, se concentra, se suspende en agua y se extrae con cloroformo. Se seca mediante carbonato potásico, se concentra y se destila. Se obtienen 13,1 g de un material al 73% según el cromatograma de fase gaseosa. De ellos se añaden gota a gota 12,7 g en
10 40 ml de tetrahidrofurano absoluto a una suspensión de 4 g de hidruro de litio y aluminio en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto y se calienta a reflujo durante 2 horas. El exceso de hidruro de litio y aluminio se descompone añadiendo gota a gota y con cuidado 4 ml de agua, de potasa alcalina al 15% y de nuevo 4 ml de agua. Las sales inorgánicas se filtran con succión y se lavan varias veces con cloroformo. Las fases orgánicas se secan mediante carbonato potásico, se concentran y el residuo se destila.

Rendimiento: 9 g (32,8% del teórico)

15

Punto de ebullición: 91°C/0,07 mbar.

El producto presenta un contenido del 75% hallado por cromatografía en fase gaseosa (procedimiento del área).

20

b) *Éster terc.-butílico del ácido H-(trans-1-bencil-4-metoxi-pirrolidin-3-il)-carbámico*

25

A una solución de 1,3 g de NaOH en 15 ml de agua se añaden 8,2 g (30 mmoles) de trans-3-amino-1-bencil-4-metoxi-pirrolidina y 21 ml de terc.-butanol. A ello se añaden gota a gota 7,1 g (32 mmoles) de éster di-terc.-butílico del ácido dicarbónico y a continuación se agita durante la noche a temperatura ambiente. Las sales inorgánicas se filtran con succión, el filtrado se extrae con cloroformo, se seca mediante carbonato potásico, se concentra y el residuo se destila.

Rendimiento: 7,7 g (84,4% del teórico)

30

Punto de ebullición: 148°C/0,1 mbar

Punto de fusión: 88-90°C.

35

c) *Éster terc.-butílico del ácido N-(trans-4-metoxipirrolidin-3-il)-carbámico*

Se hidrogenan a 100°C y 100 bar en 2 g de paladio sobre carbón activo (Pd al 10%) 6,7 g (22 mmoles) de éster terc.-butílico del ácido N-(trans-1-bencil-4-metoxipirrolidin-3-il)-carbámico en 150 ml de metanol. El catalizador se filtra con succión, el filtrado se concentra y el residuo se destila.

40

Rendimiento: 2,2 g (46% del teórico)

Punto de ebullición: 94°C/0,05 mbar.

45

Ejemplo C

trans-3-Amino-4-hidroxi-pirrolidina

c) *trans-3-Amino-1-bencil-4-hidroxi-pirrolidina*

50

Se calientan en un autoclave durante 8 horas a 120°C 8,9 g (50 mmoles) de 3-bencil-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano en 75 ml de una solución de amoníaco (al 25%). La solución se concentra y el residuo se destila.

Rendimiento: 6 g (62,4% del teórico)

55

Punto de ebullición: 130-140°C/0,1 mbar

Punto de fusión: 82-84°C.

60

b) *trans-3-Amino-4-hidroxi-pirrolidina*

Se hidrogenan a 100°C y 100 bar en 1 g de paladio sobre carbón activo (Pd al 10%) 5,2 g (27 mmoles) de trans-3-amino-1-bencil-4-hidroxi-pirrolidina en 40 ml de metanol. El catalizador se filtra con succión, el filtrado se concentra y el residuo se destila.

65

Rendimiento: 1 g (36,3% del teórico)

Punto de ebullición: 110°C/0,3 mbar

ES 2 240 984 T3

Ejemplo D

trans-4-Hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-pirrolidina

5 a) *trans-1-Bencil-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-pirrolidina*

Se calientan a reflujo durante la noche 40 g (0,22 moles) de 3-bencil-6-oxa-3-azabicyclo-[3.1.0]hexano con 42 g (0,68 moles) de 2-aminoetanol en 450 ml de agua. La solución se extrae una vez con terc.-butilmetil éter y la fase acuosa se concentra. El residuo se destila.

10

Rendimiento: 34,1 g (65,6% del teórico)

Punto de ebullición: 190°C/0,1 mbar

15 b) *trans-4-Hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-pirrolidina*

De forma análoga al ejemplo C b) se hidrogena *trans-1-bencil-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-pirrolidina* y se obtiene el producto de reacción en forma de aceite.

20 Ejemplo E

trans-4-Hidroxi-3-(2-hidroxi-etil-metil-amino)-pirrolidina

25 a) *trans-1-Bencil-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil-metilamino)-pirrolidina*

Se transforman de forma análoga al ejemplo Da) 17,5 g (0,1 mol) de 3-bencil-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano con 17 g (0,1 mol) de metilaminoetanol en 200 ml de agua.

30

Rendimiento: 18,2 g (73% del teórico)

Punto de ebullición: 180-190°C/0,1 mbar.

b) *trans-4-Hidroxi-3-(2-hidroxi-etil-metil-amino)-pirrolidina*

35 De forma análoga al ejemplo C b) se hidrogena *trans-1-bencil-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil-metil-amino)-pirrolidina* y se obtiene el producto de reacción en forma de un compuesto oleoso.

Ejemplo F

40 *Dihidrocloruro de 2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano*

a) *8-Bencil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano*

45 Se calientan a reflujo durante 6 horas 15,6 g (66 mmoles) de 1-bencil-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-etilamino)-pirrolidina en una mezcla de 60 ml de ácido sulfúrico concentrado y 20 ml de agua. Se ajusta a pH alcalino con sosa cáustica concentrada, el sulfato sódico precipitado se filtra con succión y el filtrado se extrae con cloroformo. Se seca mediante carbonato potásico, se concentra y el residuo se destila.

50

Rendimiento: 4,1 g (28,5% del teórico)

Punto de ebullición: 122-128°C (0,08 mbar).

b) *Dihidrocloruro de 2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano*

55 Se hidrogena a 80°C y 100 bar en 2 g de paladio sobre carbón activo (Pd al 10%) una solución de 4 g (18,2 mmoles) de 8-bencil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano en 100 ml de metanol y 3,5 ml de ácido clorhídrico concentrado. El catalizador se elimina por filtración y se lava con agua. Los filtrados se concentran y se cristalizan por trituración con un poco de metanol. Se filtra con succión, los cristales se lavan con acetona y se secan al aire.

60

Rendimiento: 1,85 g (51% del teórico)

Punto de fusión: 280°C con descomposición.

c) *2-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano*

65

Se hidrogenan a 50 bar y 100°C con 2,5 g de paladio sobre carbón activo (Pd al 10%) 7,2 g (33 mmoles) de 8-bencil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano en 400 ml de metanol. El catalizador se filtra con succión, el filtrado se concentra y el residuo se destila.

ES 2 240 984 T3

Rendimiento: 3,1 g (73,4% del teórico); mezcla de los isómeros cis/trans 1:7

Punto de ebullición: 58°C/0,1 mbar.

5 d) *trans-Oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano*

De forma análoga al ejemplo D a) se transforma 3-bencil-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano con 2-(bencilamino)-etanol en trans-1-bencil-3-[N-bencil-N-(2-hidroxi-etil)-amino]-4-hidroxipirrolidina y a continuación se transforma de forma análoga al ejemplo F a) en 5,8-dibencil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano y se purifica por cromatografía (gel de sílice, ciclohexano/ terc.-butilmetil éter/ acetato de etilo 1:1:1).

La desbencilación hidrogenolítica se lleva a cabo de forma análoga al ejemplo F c) para dar trans-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano, punto de ebullición: 60°C/0,1 bar.

15 Ejemplo G

Dihidrocloruro de 5-metil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano

a) *8-Bencil-5-metil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano*

20 Igual que en el ejemplo F a) se transforman 18 g (71,9 mmoles) de 1-bencil-4-hidroxi-3-(2-hidroxi-etil-metil-amino)-pirrolidina en 60 ml de ácido sulfúrico concentrado y 30 ml de agua.

Rendimiento: 10 g (60% del teórico)

25

Punto de ebullición: 122°C/0,08 mbar.

b) *Dihidrocloruro de 5-metil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano*

30 Se hidrogena a 80°C y 100 bar en 3 g de paladio sobre carbón activo (Pd al 10%) una solución de 9,4 g (40 mmoles) de 8-bencil-5-metil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano en 150 ml de metanol y 7,4 ml de ácido clorhídrico concentrado. El catalizador se filtra con succión y el filtrado se concentra. El residuo se tritura con butanol/acetona 1:1, los cristales se filtran con succión y se secan en el desecador mediante P₄O₁₀. El producto es muy higroscópico.

35 Rendimiento: 8,2 g (95% del teórico); mezcla de los isómeros cis/trans 1:7

Espectro de masas: m/e 142 (M⁺), 112 (M⁺-CH₂O), 100 (M⁺-CH₂-N=CH₂), 82 (C₄H₄NO⁺), 68 (C₄H₆N⁺).

Ejemplo H

40

2-Metil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano

a) *Éster etílico del ácido N-(2,2-dimetoxietil)-carbámico*

45 A 214 g (2 moles) de aminoacetaldehidodimetilacetal en 1 l de tolueno y 90 g de NaOH en 500 ml de agua se añaden gota a gota a 10°C 214 g (2 moles) de éster etílico del ácido clorofórmico. Se agita durante dos horas a temperatura ambiente, la fase acuosa se separa, se satura con cloruro sódico y se extrae con tolueno. Las soluciones de tolueno se secan mediante sulfato de magnesio, se concentran y se destilan.

50 Rendimiento: 338 g (95,4% del teórico)

Punto de ebullición: 60°C/0,03 mbar.

b) *Éster etílico del ácido N-alil-N-(2,2-dimetoxietil)-carbámico*

55

Se disponen 20 g de hidruro sódico (al 80% en aceite de parafina) en 500 ml de tolueno y se añaden gota a gota a 80°C 89 g (0,5 moles) de éster etílico del ácido N-(2,2-dimetoxietil)-carbámico. Se agita durante una hora a 80°C y después se añaden gota a gota 73 g (0,6 moles) de bromuro de alilo en un plazo de tres horas. Se agita durante la noche a 80°C, las sales se solubilizan con agua y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae con tolueno, las fases orgánicas se secan mediante carbonato potásico, se concentran y el residuo se destila.

60

Rendimiento: 68 g (62,6% del teórico)

Punto de ebullición: 65°C/0,09 mbar.

65

ES 2 240 984 T3

c) *Éster etílico del ácido N-alil-N-(2-oxoetil)-carbámico*

Se calientan durante una hora a 100°C 68 g (0,313 moles) de éster etílico del ácido N-alil-N-(2,2-dimetoxietil)-carbámico en 150 ml de ácido fórmico. Se vierte sobre hielo, se extrae varias veces con cloruro de metileno, las fases orgánicas se lavan con una solución de hidrogenocarbonato sódico, se secan mediante sulfato de magnesio, se concentran y se destilan.

Rendimiento: 46,7 g (87,2% del teórico)

Punto de ebullición: 58°C/0,09 mbar.

d) *Éster etílico del ácido 2-metil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-carboxílico*

Se disuelven 10 g (0,12 moles) de hidrocloreuro de metilhidroxilamina en 50 ml de metanol, se enfrían en el baño de hielo y se añaden gota a gota 22 g (0,12 moles) de una solución de metilato sódico al 30% en metanol. El cloruro sódico se filtra con succión y la sal se lava con 80 ml de tolueno. La solución de metilhidroxilamina se añade gota a gota, en un plazo de una hora, a 20 g (0,117 moles) de éster etílico del ácido N-alil-N-(2-(oxoetil)-carbámico, que se calienta a reflujo en 160 ml de tolueno en el separador de agua. Se calienta a reflujo durante la noche y el producto se extrae dos veces con 80 ml cada vez de ácido clorhídrico al 10%. Las soluciones de ácido clorhídrico se saturan con carbonato potásico y se extraen seis veces con 200 ml cada vez de cloroformo. Se seca mediante K₂CO₃, se concentra y el residuo se destila.

Rendimiento: 18,6 g (79,5% del teórico)

Punto de ebullición: 93°C/0,09 mbar.

e) *2-Metil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano*

Se calientan a reflujo durante la noche 13 g (65 mmoles) de éster etílico del ácido 2-metil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-carboxílico en 300 ml de agua con 41 g de Ba(OH)₂·8H₂O. Se añade carbonato potásico, el carbonato de bario precipitado se filtra con succión y el filtrado se extrae diez veces con 100 ml cada vez de cloroformo. Se seca mediante carbonato potásico, se concentra y el residuo se destila.

Rendimiento: 5,4 g (65% del teórico)

Punto de ebullición: 80°C/10 mbar.

Ejemplo I

1-Metil-octahidropirrol[3,4-b]pirrol (2-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano)

a) *1-Bencil-3-(2-cloroetil-metil-amino)-pirrolidin-2,5-diona*

Se disponen 74,8 g (0,4 moles) de N-bencilmaleimida [Arch. Pharm. 308, 489 (1975)] y 52,0 g (0,4 moles) de hidrocloreuro de 2-cloroetil-metilamina en 400 ml de dioxano y se añaden gota a gota a 20°C 40,4 g (0,4 moles) de trietilamina. A continuación se hierve a reflujo durante 5 horas. Después, la preparación se vierte sobre 2 l de agua helada, se extrae 3 veces con 400 ml de cloroformo, el extracto se lava con agua, se seca mediante sulfato sódico y se concentra en el evaporador rotativo. En la cromatografía del residuo (101,1 g) en gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:2) se obtienen 56,8 g (51% del teórico) de un aceite.

Valor R_f: 0,33 (gel de sílice, acetato de etilo/éter de petróleo = 1:2).

b) *5-Bencil-4,6-dioxo-1-metil-octahidropirrol[3,4-b]pirrol*

Se suspenden 7,2 g (0,24 moles) de una suspensión de hidruro sódico al 80% en aceite mineral en 150 ml de dimetilformamida absoluta (secada mediante hidruro cálcico) y se añaden a temperatura ambiente 62 g (0,22 moles) de 1-bencil-3-(2-cloroetil-metilamino)-pirrolidin-2,5-diona en forma de una solución en 50 ml de dimetilformamida absoluta. Se produce una reacción exotérmica con espumación. Se diluye con otros 50 ml de dimetilformamida absoluta, se agita adicionalmente durante 1 hora a temperatura ambiente, después se vierte sobre agua helada y se extrae con diclorometano. El extracto se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra en el evaporador rotativo. El residuo se cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo (1:2) y después (1:1). En primer lugar se recuperan 16,4 g de educto y a continuación se aíslan 17,2 g (44% del teórico, respecto al educto transformado) de un producto oleoso.

Valor R_f = 0,26

(gel de sílice, acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1).

ES 2 240 984 T3

c) *5-Bencil-1-metil-octahidropirrol[3,4-b]pirrol*

Se disponen 1,52 g (40 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 30 ml de tetrahydrofurano anhidro y se añaden gota a gota 4,9 g (20 mmoles) de 5-bencil-4,6-dioxo-1-metil-octahidropirrol[3,4-b]pirrol en forma de una solución en 15 ml de tetrahydrofurano anhidro. Después se agita adicionalmente durante 3 horas a la temperatura de ebullición. A la preparación se añaden gota a gota sucesivamente 1,5 ml de agua, 1,5 ml de potasa cáustica al 15% y 4,5 ml de agua, y después se filtra el precipitado con succión y se lava con tetrahydrofurano. El filtrado se concentra en el evaporador rotativo y el residuo se destila. Se obtienen 3,1 g (72% del teórico) de un destilado incoloro con un punto de ebullición de 80°C/0,07 mbar.

d) *1-Metil-octahidropirrol[3,4-b]pirrol*

Se disuelven 6,49 g (30 mmoles) de 5-bencil-1-metil-octahidropirrol[3,4-b]pirrol en 100 ml de éter absoluto y se introducen 5,2 g de cloruro de hidrógeno secado mediante pentóxido de fósforo. La suspensión de hidrocloreto generada se concentra al vacío y el residuo se suspende en 100 ml de metanol. Después se hidrogena durante 4 horas a 80°C y 50 bar con 2 g de Pd-C (5%). A continuación, el catalizador se elimina por filtración, el filtrado se concentra y al residuo se añaden 30 ml de sosa cáustica al 40% y 50 ml de éter. La fase etérica se separa y la fase acuosa se extrae 2 x 50 ml de éter. Las fases orgánicas reunidas se secan mediante sulfato sódico, se concentran y se destilan. Se obtienen 1,3 g (34% del teórico) de un aceite incoloro con un punto de ebullición de 65-66°C/12 mbar.

Pureza: >99%.

Ejemplo J

Octahidropirrol[3,4-b]pirrol (2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano)

a) *1-Bencil-3-(2-cloroetilamino)-pirrolidin-2,5-diona*

Según el protocolo de trabajo del ejemplo Ia se transforman 74,8 g (0,4 moles) de N-bencilmaleimida con 58 g (0,5 moles) de hidrocloreto de 2-cloroetilamina y 50,5 g (0,5 moles) de trietilamina. Después del procesamiento cromatográfico se obtienen 81,6 g (77% del teórico) de un aceite con un valor R_f de 0,24 (en gel de sílice con acetato de etilo:éter de petróleo = 1:1).

b) *5-Bencil-4,6-dioxo-octahidropirrol[3,4-b]pirrol*

Según el protocolo de trabajo del ejemplo Ib se transforman 17,4 g (0,58 moles) de una suspensión de hidruro sódico con 119 g (0,45 moles) de 1-bencil-3-(2-cloroetilamino)-pirrolidin-2,5-diona en 550 ml de dimetilformamida absoluta. Después de dejarlo reposar durante la noche se trata con agua. En la purificación cromatográfica se eluyen primero las impurezas con acetato de etilo y después el producto con acetato de etilo:metanol (3:1) (valor R_f 0,55). Se aíslan 57,7 g de producto (56% del teórico).

c) *5-Bencil-octahidropirrol[3,4-b]pirrol*

Según el protocolo de trabajo del ejemplo Ic se reducen 57,7 g (0,25 moles) de 5-bencil-4,6-dioxo-octahidropirrol[3,4-b]pirrol bruto con 21,4 g (0,56 moles) de hidruro de litio y aluminio por cocción durante 10 horas en 700 ml de tetrahydrofurano abs. En el procesamiento destilativo se obtienen 21,0 g (41,1% del teórico) de un aceite con un punto de ebullición de 95°C/0,1 mbar.

d) *Octahidropirrol[3,4-b]pirrol*

Se disponen 21,0 g (0,104 moles) de 5-bencil-octahidropirrol[3,4-b]pirrol en 180 ml de metanol enfriado con hielo y se añaden 17,3 ml (0,208 moles) de ácido clorhídrico concentrado. Después se hidrogena durante 4 horas a 90°C y 100 bar con 2 g de Pd-C (5%). El catalizador se elimina por filtración, al filtrado se añaden 37,4 g (0,208 moles) de una solución de metilato sódico al 30%, se vuelve a filtrar y el filtrado se concentra. El residuo se destila a través de una columna de Vigreux pequeña. Se obtienen 5,6 g de un aceite incoloro (48% del teórico) con un punto de ebullición de 93-95°C/30 mbar, el cual echa humo al aire y solidifica lentamente en el recipiente (punto de fusión 40°C).

Ejemplo K

Octahidropirrol[3,4-b]piridina (2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano)

a) *6-Bencil-5,7-dioxo-octahidropirrol[3,4-b]piridina*

Se hidrogenan a 90°C y 100 bar 47,6 g (0,2 moles) de N-bencilimida del ácido piridin-2,3-dicarboxílico (patente británica 1086637; Chem. Abstr. 68, 95695w) en 400 ml de monometil éter de glicol mediante 15 g de rutenio sobre carbón activo (5%) hasta que se haya absorbido la cantidad calculada de hidrógeno. Después, el catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra en el evaporador rotativo. Se obtienen 44 g de un producto bruto oleoso.

ES 2 240 984 T3

La hidrogenación correspondiente con paladio/carbón activo (al 5%) proporciona, con un rendimiento cuantitativo, un producto puro con un punto de fusión de 67-69°C.

b) 6-Bencil-octahidropirrol[3,4-b]piridina

Según el protocolo de trabajo del ejemplo Ic se reducen, en un plazo de 10 horas, 44 g (aproximadamente 0,18 moles) de 6-bencil-5,7-dioxooctahidropirrol[3,4-b]piridina bruta o pura con 15,2 g (0,40 moles) de hidruro de litio y aluminio en 390 ml de tetrahidrofurano absoluto. En la destilación se obtienen 24,4 g de un aceite incoloro con un punto de ebullición de 93-95°C/0,06 mbar.

c) Octahidropirrol[3,4-b]piridina

Se hidrogenan durante 3 horas a 90°C/90 bar 69 g (0,32 moles) de 6-bencil-octahidropirrol[3,4-b]piridina en 450 ml de metanol mediante 7 g de paladio sobre carbón activo (al 5%). A continuación, el catalizador se elimina por filtración, el filtrado se concentra y el residuo se destila.

Se obtienen 33,8 g (84% del teórico) de un sólido incoloro con un punto de fusión de 65-67°C y un punto de ebullición de 78°C/9 mbar.

Ejemplo L

1-Metil-octahidropirrol[3,4-b]piridina (2-metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano)

a) Yoduro de N-bencilimida del ácido 1-metil-piridinio-2,3-dicarboxílico

Se disuelven bajo calentamiento 190,5 g (0,8 moles) de N-bencilimida del ácido piridin-2,3-dicarboxílico en 800 ml de nitrometano y se añaden gota a gota 136 g (0,96 moles) de yoduro de metilo. A continuación se hierve durante 8 horas bajo condensación de reflujo (agua de refrigeración 0°C). Tras el enfriamiento, el sólido se filtra con succión y se lava con diclorometano. Se obtienen 123 g de cristales de color rojo oscuro con un punto de fusión de 162-165°C (descomposición).

b) 6-Bencil-1-metil-5,7-dioxo-octahidropirrol[3,4-b]piridina

Se hidrogenan a 30°C y 70 bar 38 g (0,1 mol) de yoduro de N-bencilimida del ácido 1-metil-piridinio-2,3-dicarboxílico mediante 1 g de óxido de platino en 450 ml de monometil éter de glicol hasta que haya concluido la absorción de agua (51 horas). Después, el catalizador se elimina por filtración, el filtrado se concentra, el residuo se suspende en 300 ml de cloroformo y la solución se lava 2x con 300 ml cada vez de una solución de sosa al 10%, así como con 300 ml de agua. Tras el secado mediante sulfato sódico se concentra. Quedan 27 g de un residuo oleoso.

c) 6-Bencil-1-metil-octahidropirrol[3,4-b]piridina

Según el protocolo de trabajo del ejemplo Ic se reducen 19,2 g (0,08 moles) de 6-bencil-1-metil-5,7-dioxooctahidropirrol[3,4-b]piridina bruta con 6,1 g (0,16 moles) de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano absoluto.

Rendimiento: 9,5 g (52% del teórico)

Punto de ebullición: 93-96°C/0,1 mbar.

d) 1-Metil-octahidropirrol[3,4-b]piridina

Según el protocolo de trabajo del ejemplo Id se hidrogenan 11,7 g (54 mmoles) de 6-bencil-1-metil-octahidropirrol[3,4-b]piridina en forma de dihidrocloruro en 100 ml de metanol mediante paladio sobre carbón activo. En el procesamiento destilativo se obtienen 2,6 g (34% del teórico) de un aceite incoloro con un punto de ebullición de 83-85°C/12 mbar.

Ejemplo M

Dihidrocloruro de trans-4-metoxi-3-metilamino-pirrolidina

a) trans-1-Bencil-3-bencilmetilamino-4-hidroxipirrolidina

Se calientan a reflujo durante la noche 19,4 g (0,1 mol) de 3-bencil-6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano con 14,5 g (0,12 moles) de bencilmetilamina en 100 ml de dioxano y 200 ml de agua. Se extrae con CHCl₃, los extractos se secan con K₂CO₃, se concentran y se destilan hasta 160°C (temperatura del baño de aceite). Rendimiento bruto: 18,3 g.

Contenido: 100% (determinado por cromatografía en fase gaseosa).

ES 2 240 984 T3

b) *trans-1-Bencil-3-bencilmetilamino-4-metoxipirrolidina*

Se añaden gota a gota 17,3 g (58 mmoles) de *trans-1-bencil-3-bencilmetilamino-4-hidroxipirrolidina* bruta en 80 ml de tetrahidrofurano absoluto a 2,8 g (93,3 mmoles) de hidruro sódico al 80% en 40 ml de tetrahidrofurano absoluto y al mismo tiempo se calienta a reflujo. Una vez finalizado el desprendimiento de hidrógeno se añaden gota a gota 8,7 g (61 mmoles) de yoduro de metilo y después se calienta a reflujo durante la noche. Se vierte sobre agua helada, se extrae con tolueno, los extractos se secan con K_2CO_3 , se concentran y se destilan.

Rendimiento: 9,7 g (52% del teórico)

Punto de ebullición: 140-150°C/0,1 mbar.

c) *Dihidrocloruro de trans-4-metoxi-3-metilamino-pirrolidina*

Se disuelven 9,3 g (29 mmoles) de *trans-1-bencil-3-bencilmetilamino-4-metoxipirrolidina* en 100 ml de metanol, se añaden 4,8 ml de ácido clorhídrico concentrado y se hidrogena a 90°C y 100 bar en 4 g de Pd al 10% sobre carbón activo. El catalizador se filtra con succión, el filtrado se concentra y el residuo se recrystaliza en isopropanol/metanol.

Rendimiento: 3,7 g (62,8% del teórico)

Punto de fusión: 157-162°C.

Ejemplo N

2,5-Dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano

a) *N-(2-Metilprop-2-enil)-N-(2,2-dimetoxietil)-uretano*

A 20 g de hidruro sódico (al 80%) en 500 ml de tolueno absoluto se añaden a 90°C 89 g (0,5 moles) de *N-(2,2-dimetoxietil)-uretano*. Cuando ya no se genera más hidrógeno, se añaden gota a gota 54 g (0,6 moles) de cloruro de metalilo y se agita durante la noche a 90°C. El cloruro sódico precipitado se disuelve en un poco de agua, la fase orgánica se separa, se seca mediante K_2CO_3 , se concentra y se destila.

Rendimiento: 71,3 g (61,7% del teórico)

Punto de ebullición: 60°C/0,08 mbar.

b) *N-(2-Metilprop-2-enil)-N-(2-oxoetil)-uretano*

Se calientan a reflujo durante dos días 11,5 g (50 mmoles) de *N-(2-metilprop-2-enil)-N-(2,2-dimetoxietil)-uretano* y 1,25 g (5 mmoles) de p-toluenosulfonato de piridinio en 100 ml de acetona y 10 ml de agua. Se concentra y el residuo se destila.

Rendimiento: 5,3 g (61,2% del teórico)

Punto de ebullición: 73°C/0,1 mbar.

c) *Éster etílico del ácido 2,5-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-carboxílico*

A 10 g (0,12 moles) de hidrocloreuro de *N*-metilhidroxilamina en 26 ml de metanol se añaden gota a gota 21,7 g de una solución de metilato sódico al 30%. El cloruro sódico se filtra con succión y se lava con 8 ml de metanol y 80 ml de tolueno. Esta solución se añade gota a gota a 19,2 g (0,11 moles) de *N-(2-metilprop-2-enil)-N-(2-oxoetil)-uretano* que se calienta a reflujo en 160 ml de tolueno en el separador de agua. Se calienta a reflujo durante la noche, el producto se extrae con 160 ml de ácido clorhídrico al 10%, la solución de ácido clorhídrico se ajusta a pH alcalino con carbonato potásico y se extrae seis veces con 200 ml de $CHCl_3$. Los extractos se secan mediante K_2CO_3 , se concentran y se destilan.

Rendimiento: 13 g (55% del teórico)

Punto de ebullición: 88-95°C/0,08 mbar.

d) *2,5-Dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano*

Se calientan a reflujo durante la noche 13 g (60,6 mmoles) de éster etílico del ácido 2,5-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-carboxílico con 33 g de $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ en 330 ml de agua. El $BaCO_3$ se filtra con succión, se añade K_2CO_3 al filtrado, se vuelve a filtrar con succión y el filtrado se extrae diez veces con 100 ml cada vez de $CNCl_3$. Los extractos se secan mediante K_2CO_3 , se concentran y se destilan.

ES 2 240 984 T3

Rendimiento: 5,9 g (63,7% del teórico)

Punto de ebullición: 64°C/5 mbar.

5 Ejemplo O

2,8-Dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano

a) *N-(1,1-Dimetoxiprop-2-il)-uretano*

10 A 86,2 g (0,72 moles) de 2-aminopropionaldehidodimetilacetal en 350 ml de tolueno y 32 g (0,8 moles) de NaOH en 300 ml de agua se añaden gota a gota bajo refrigeración con hielo 80 g (0,73 moles) de éster etílico del ácido clorofórmico. Se agita durante dos horas a temperatura ambiente, se separa la fase orgánica, la fase acuosa se extrae con tolueno y las soluciones de tolueno se secan mediante K_2CO_3 . Se concentra y se destila.

15 Rendimiento: 132 g (95% del teórico)

Punto de ebullición: 55°C/0,06 mbar.

20 b) *N-Alil-N-(1,1-dimetoxiprop-2-il)-uretano*

A 25 g de hidruro sódico (al 80%) en 700 ml de tolueno absoluto se añaden gota a gota a 90°C 131 g (0,686 moles) de N-(1,1-dimetoxiprop-2-il)-uretano. Una vez finalizado el desprendimiento de hidrógeno, se añaden gota a gota a 90°C 61,2 g (0,8 moles) de cloruro de alilo y se agita durante la noche a 90°C. El cloruro sódico precipitado se disuelve con agua, la fase orgánica se separa, se seca mediante K_2CO_3 , se concentra y se destila.

Rendimiento: 78 g (31,7% del teórico)

Punto de ebullición: 62-69°C/0,06 mbar

30 Contenido: al 64,5% (determinado por cromatografía en fase gaseosa).

c) *N-Alil-N-(1-oxoprop-2-il)-uretano*

35 Se calientan durante una hora a 100°C 76,5 g (0,213 moles) de N-alil-N-(1,1-dimetoxiprop-2-il)-uretano al 64,5% en 180 ml de ácido fórmico. Se vierte sobre agua helada, se extrae con CH_2Cl_2 , los extractos se lavan hasta la neutralidad con una solución de $NaHCO_3$, se secan mediante $MgSO_4$, se concentran y se destilan.

40 Rendimiento: 36 g (80,9% del teórico)

Punto de ebullición: 97-102°C/8 mbar

Contenido: al 88,8% (determinado por cromatografía en fase gaseosa).

45 d) *Éster etílico del ácido 2,8-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-carboxílico*

A partir de 16,4 g (0,2 moles) de hidrocloreto de N-metilhidroxilamina en 33 ml de metanol absoluto y 36 g (0,2 moles) de una solución de metilato sódico al 30% se prepara una solución metanólica de metilhidroxilamina, ésta se diluye con 130 ml de tolueno y se añade gota a gota a 354 g (0,17 moles) de N-alil-N-(1-oxoprop-2-il)-uretano en 250 ml de tolueno que se calienta a reflujo en el separador de agua. Se calienta a reflujo durante la noche, el producto se extrae con ácido clorhídrico diluido, la solución de ácido clorhídrico se ajusta a pH alcalino con K_2CO_3 y se extrae con $CHCl_3$. Se seca mediante K_2CO_3 , se concentra y se destila.

55 Rendimiento: 18,5 g (50,8% del teórico)

Punto de ebullición: 95-105°C/0,1 mbar.

e) *2,8-Dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano*

60 Se calientan a reflujo durante la noche 9,2 g (42,9 mmoles) de éster etílico del ácido 2,8-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-carboxílico con 23,5 g de $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$ en 235 ml de agua. El $BaCO_3$ se filtra con succión, se añade K_2CO_3 al filtrado y se vuelve a filtrar con succión. El filtrado se extrae diez veces con 50 ml cada vez de $CHCl_3$, los extractos se secan mediante K_2CO_3 , se concentran y se destilan.

65 Rendimiento: 1,7 g

Punto de ebullición: 87-92°C/10 mbar.

ES 2 240 984 T3

Se trata de una mezcla de los estereoisómeros posibles en una relación 3:1 (RMN-¹H).

En la cola se pudieron recuperar 4 g de material de partida.

5 Ejemplo P

2-Metil-4-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano

a) *Éster etílico del ácido 4-hidroximetil-3-metilaminopirrolidin-1-carboxílico*

10

Se hidrogenan a 50°C y 50 bar 10 g (50 mmoles) de éster etílico del ácido 2-metil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-carboxílico (ejemplo H d) en 200 ml de etanol en 3 g de Pd/carbón activo (Pd al 10%). El catalizador se elimina por filtración, el filtrado se concentra y el residuo se destila.

15

Rendimiento: 8,1 g (80% del teórico)

Punto de ebullición: 135-140°C/0,1 mbar.

20

b) *Éster etílico del ácido 2-metil-4-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-carboxílico*

Se disuelven 10,1 g (50 mmoles) de éster etílico del ácido 4-hidroximetil-3-metilaminopirrolidin-1-carboxílico y 8 g (0,1 mol) de una solución de formaldehído al 37% en 100 ml de butanol y se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se concentra y el residuo se destila.

25

Rendimiento: 9,5 g (88,7% del teórico)

Punto de ebullición: 110°C/0,1 mbar.

30

c) *2-Metil-4-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano*

Se calientan a reflujo durante la noche 9 g (42 mmoles) de éster etílico del ácido 2-metil-4-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-carboxílico con 28 g de Ba(OH)₂·8H₂O en 280 ml de agua. El BaCO₃ se filtra con succión, se concentra y el residuo se extrae por ebullición con dioxano. La solución de dioxano se concentra y el residuo se destila.

35

Rendimiento: 1,3 g (21,8% del teórico)

Punto de ebullición: 115°C/8 mbar.

40

d) *4-Hidroximetil-3-metilaminopirrolidina*

Se calientan a reflujo durante la noche 34 g (0,168 moles) de éster etílico del ácido 4-hidroximetil-3-metilaminopirrolidin-1-carboxílico con 100 g de Ba(OH)₂·8H₂O en 400 ml de agua. El BaCO₃ se filtra con succión, el filtrado se concentra y el residuo se extrae diez veces por ebullición con 100 ml cada vez de dioxano. Las soluciones de dioxano se filtran, se concentran y se destilan.

45

Rendimiento: 13 g (60,3% del teórico)

Punto de ebullición: 85-88°C/0,08 mbar.

50

e) *2-Metil-4-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano*

A 13 g (0,101 moles) de 4-hidroximetil-3-metilaminopirrolidina en 100 ml de n-butanol se añaden gota a gota a temperatura ambiente 8,1 g (0,1 mol) de una solución de formaldehído al 37% en 20 ml de n-butanol. Se agita durante la noche a temperatura ambiente, se concentra y se destila.

55

Rendimiento: 8,7 g (61,2% del teórico)

Punto de ebullición: 84°C/6 mbar.

60 Ejemplo Q

3-Oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano

65

a) *Éster etílico del ácido 2-(tetrahidropiran-2-il)-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-carboxílico*

Se calientan a reflujo 18,1 g (0,106 moles) de éster etílico del ácido N-alil-N-(2-oxoetil)-carbámico (ejemplo M c)) en 220 ml de tolueno y se añaden gota a gota 14,2 g (0,12 moles) de 5-hidroxipentanaloxima (Acta Chim. Acad.

ES 2 240 984 T3

Sci. Hung., 14, 333 (1958)) disueltos en 55 ml de tolueno caliente. Se calienta a reflujo durante la noche, se concentra y se destila.

Rendimiento: 15,5 g (54% del teórico)

Punto de ebullición: 160°C/0,01 mbar.

b) Éster etílico del ácido 3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-carboxílico

Se calientan a reflujo durante 30 minutos 15 g (55,5 mmoles) de éster etílico del ácido 2-(tetrahidropiran-2-il)-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-carboxílico con 8,25 g (56 mmoles) de ácido perclórico al 70% en 100 ml de etanol. Se añaden 10,5 g (58 mmoles) de una solución de metilato sódico al 30%, se concentra, se suspende en agua, se satura con K_2CO_3 y se extrae con $CHCl_3$. Se seca mediante K_2CO_3 , se concentra y se destila.

Rendimiento: 7,6 g (73,5% del teórico)

Punto de ebullición: 125-130°C/0,1 mbar.

c) Éster etílico del ácido 3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-carboxílico

Se calientan a reflujo durante la noche 8,5 g (50 mmoles) de éster etílico del ácido N-(2-oxoetil)-N-alilcarbámico con 5,5 g (50 mmoles) de o-trimetilsililhidroxilamina en 100 ml de xileno. Se concentra y se destila.

Rendimiento: 6,8 g (73% del teórico)

Punto de ebullición: 120-122°C/0,05 mbar.

d) 3-Oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano

Esta sustancia se obtiene de forma análoga al ejemplo N d) por saponificación de éster etílico del ácido 3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-carboxílico con $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$.

Punto de ebullición: 75°C/10 mbar.

Ejemplo R

3-Metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano

El 3-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano se obtiene de forma análoga al ejemplo I.

Punto de ebullición: 68-70°C/6 mbar.

Ejemplo S

2,3-Dimetil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano

El 2,3-dimetil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano se obtiene de forma análoga al ejemplo I.

Punto de ebullición: 72-74°C/10 mbar.

Ejemplo T

1,2-Dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano

a) N-Alil-N-(2,2-dimetoxipropil)-acetamida

A 29,6 g (0,987 moles) de hidruro sódico (al 80% en aceite de parafina) en 750 ml de tolueno absoluto se añaden gota a gota a 80°C 119 g (74 moles) de 2,2-dimetoxipropilacetamida. A continuación se agita durante una hora y después se añaden gota a gota a 80°C 100 g (0,83 moles) de bromuro de alilo. Se agita durante la noche a 80°C, se enfría y las sales se disuelven con agua. La fase acuosa se separa y se extrae dos veces con 100 ml cada vez de tolueno. Las soluciones de tolueno se secan mediante K_2CO_3 , se concentran y se destilan.

Rendimiento: 112 g (75,6% del teórico)

Punto de ebullición: 70°C/0,08 mbar.

ES 2 240 984 T3

b) *N-Alil-N-(2-oxopropil)-acetamida*

Se calientan a reflujo durante una hora 85,5 g (0,425 moles) de N-alil-N-(2,2-dimetoxipropil)-acetamida con 212 ml de ácido fórmico. Se vierte sobre 500 g de hielo, se extrae varias veces con cloruro de metileno, las fases orgánicas se lavan con una solución de hidrogenocarbonato sódico, se secan mediante sulfato de magnesio, se concentran y se destilan.

Rendimiento: 50 g (75,8% del teórico)

Punto de ebullición: 79°C/0,25 mbar.

c) *7-Acetil-1,2-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano*

Se disuelven 15,5 g (0,1 mol) de N-alil-N-(2-oxopropil)-acetamida en 100 ml de dioxano y se añaden 9 g de acetato sódico anhidro, así como 9 g (0,108 moles) de hidrocloreuro de N-metilhidroxilamina en 10 ml de agua. Se calienta a reflujo durante la noche, se enfría, las sales se filtran con succión y se lavan con dioxano. El filtrado se concentra, el residuo se suspende en 100 ml de agua y se añade K₂CO₃. Se extrae con CHCl₃, se seca mediante K₂CO₃, se concentra y se destila.

Rendimiento: 15,9 g (86,3% del teórico)

Punto de ebullición: 75°C/0,1 mbar.

d) *1,2-Dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano*

Se calientan a reflujo durante la noche 11,8 g (64 mmoles) de 7-acetil-1,2-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano con 12 g de NaOH en 36 ml de agua. Se satura con K₂CO₃, se extrae varias veces con CHCl₃, se seca mediante K₂CO₃, se concentra y se destila.

Rendimiento: 4,7 g (51,6% del teórico)

Punto de ebullición: 40°C/0,2 mbar.

Ejemplo U

2,4-Dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano

a) *Éster etílico del ácido N-(but-2-enil)-N-(2,2-dimetoxietil)-carbámico*

A 17,5 g (0,58 moles) de NaOH (al 80% en aceite de parafina) en 500 ml de tolueno absoluto se añaden gota a gota a 80°C 89 g (0,5 moles) de éster etílico del ácido N-(2,2-dimetoxietil)-carbámico. A continuación se agita durante una hora y después se añaden gota a gota a 80°C 80 g (0,59 moles) de 1-bromo-2-butenol. Se agita durante la noche a 80°C, se enfría, las sales se solubilizan con agua y la fase acuosa se separa y se extrae con tolueno. Las soluciones de tolueno se secan mediante K₂CO₃, se concentran y se destilan.

Rendimiento: 90 g (77,8% del teórico)

Punto de ebullición: 65°C/0,1 mbar.

b) *Éster etílico del ácido N-(but-2-enil)-N-(2-oxoetil)-carbámico*

Se calientan a reflujo durante una hora 90 g (0,39 moles) de éster etílico del ácido N-(but-2-enil)-N-(2,2-dimetoxietil)-carbámico con 200 ml de ácido fórmico. Se vierte sobre 500 g de hielo, se extrae con cloruro de metileno, las fases orgánicas se lavan con una solución de hidrogenocarbonato sódico, se secan mediante sulfato de magnesio, se concentran y se destilan.

Rendimiento: 33,6 (46,5% del teórico)

Punto de ebullición: 65°C/0,1 mbar.

c) *Éster etílico del ácido 2,4-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-carboxílico*

Se disuelven 18,4 g (0,1 mol) de éster etílico del ácido N-(but-2-enil)-N-(2-oxoetil)-carbámico en 100 ml de dioxano y se añaden 9 g de acetato sódico anhidro, así como 9 g (0,108 moles) de hidrocloreuro de N-metilhidroxilamina en 10 ml de agua. Se calienta a reflujo durante la noche, se enfría, las sales se filtran con succión y se lavan con dioxano. El filtrado se concentra, el residuo se suspende en 100 ml de agua y se añade K₂CO₃. Se extrae con CHCl₃, se seca mediante K₂CO₃, se concentra y se destila.

ES 2 240 984 T3

Rendimiento: 15,0 g (70% del teórico)

Punto de ebullición: 74-87°C/0,1 mbar.

5 d) *2,4-Dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano*

Se calientan a reflujo durante la noche 13,2 g (61,6 mmoles) de éster etílico del ácido 2,4-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-carboxílico con 39 g de Ba(OH)₂·8H₂O en 200 ml de agua. Se añade K₂CO₃, el BaCO₃ se filtra con succión y el filtrado se extrae varias veces con CHCl₃. Se seca mediante K₂CO₃, se concentra y se destila.

10

Rendimiento: 4,8 g (54,8% del teórico)

Punto de ebullición: 74°C/8 mbar.

15 Ejemplo V

Éster etílico del ácido 2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2-carboxílico

20 De forma análoga al ejemplo O a) se transforma 7-bencil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano (ejemplo J c) con éster etílico del ácido clorofórmico en 7-bencil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2-carboxílico y a continuación éste se desbencila hidrogenolíticamente de forma análoga al ejemplo J d). Se obtiene un aceite incoloro con un punto de ebullición de 90°C/0,1 mbar.

Ejemplo W

25

2-Fenil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano

La preparación se lleva a cabo de forma análoga al ejemplo I;

30

Punto de ebullición: 103°C/0,08 mbar.

Ejemplo X

4-Oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano

35

a) *Éster etílico del ácido 3-amino-4-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico*

Se hidrogena el éster etílico del ácido 3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-carboxílico (ejemplo Q c)) de forma análoga al ejemplo P a).

40

Punto de ebullición: 163-168°C/0,8 mbar.

b) *3-Amino-4-hidroximetil-pirrolidina*

45

Se saponifica el éster etílico del ácido 3-amino-4-hidroximetilpirrolidin-1-carboxílico de forma análoga al ejemplo P d).

Punto de ebullición: 78°C/0,06 mbar.

50

c) *4-Oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano*

Se transforma 3-amino-4-hidroximetilpirrolidina con formaldehído de forma análoga al ejemplo P e).

Ejemplo Y

55

trans-3-Etilamino-4-metiltio-pirrolidina

a) *1-Benzoil-trans-3-etilamino-4-metiltio-pirrolidina*

60

Se disponen 8,65 g (50 mmoles) de 1-benzoil-2,5-dihidropirrol [Chem. Ber. 22, 2521 (1889)] en 30 ml de diclorometano y se añaden gota a gota a 0°C 4,94 g (60 mmoles) de cloruro del ácido metanosulfónico en 20 ml de diclorometano. Se agita durante 16 horas a 20-25°C, se concentra a 8 mbar y el residuo se disuelve en 50 ml de tetrahidrofurano. Después se añaden 18 g (0,2 moles) de una solución acuosa de etilamina al 50%. La preparación se hierve durante 18 horas bajo condensación de reflujo, se vierte en agua y se extrae con diclorometano. Al concentrar se obtienen 11,1 g de producto bruto que se cromatografía con acetato de etilo/etanol 5:1 en gel de sílice (valor R_f 0,34).

65

Rendimiento: 7,4 g (56% del teórico).

ES 2 240 984 T3

b) *trans-3-Etilamino-4-metiltio-pirrolidina*

Se agitan intensamente a 100°C 6,0 g (22 mmoles) de 1-benzoil-*trans-3-etilamino-4-metiltio-pirrolidina* con 22 ml de NaOH 5 N hasta que la preparación sea homogénea. Después se extrae con 3 x 80 ml de éter, el extracto se seca mediante sulfato sódico y se concentra en el evaporador rotativo. El producto bruto se destila a través de una columna de microinyección.

Rendimiento: 1,56 g (44% del teórico) de un líquido incoloro

Punto de ebullición: 52°C/0,1 mbar.

Ejemplo Z

trans-3-Amino-4-metiltio-pirrolidina

De forma análoga al ejemplo Y se deja reaccionar 1-benzoil-2,5-dihidropirrol con cloruro de metilsulfenilo para dar 1-benzoil-3-cloro-4-metiltio-pirrolidina, ésta se transforma como producto bruto con amoniaco en 3-amino-1-benzoil-4-metiltio-pirrolidina y el resto benzoilo se elimina con sosa cáustica.

Rendimiento a través de tres etapas: 47% del teórico

Punto de ebullición: 108-110°C/11 mbar.

Ejemplo ZA

4-Metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano

a) *N-Bencilimida del ácido 5-metil-1,4-dihidropirrolidin-2,3-dicarboxílico*

Se agitan durante 3 horas a 60°C 33 g (0,29 moles) de 2-metil-2-propenal-dimetilhidrazona y 55 g (0,29 moles) de N-bencilmaleinimida en 225 ml de acetonitrilo. Después se elimina el disolvente en el evaporador rotativo, el residuo se suspende en 500 ml de tolueno y se hierve durante 1 hora bajo condensación de reflujo con la adición de 150 g de gel de sílice. Después se filtra en caliente y el gel de sílice se extrae varias veces por ebullición con etanol. Las fases orgánicas reunidas se concentran en el evaporador rotativo. Se obtienen 17,5 g (24% del teórico) de cristales rojos con un punto de fusión de 184-186°C.

b) *N-Bencilimida del ácido 5-metil-hexahidropiridin-2,3-dicarboxílico*

Se hidrogenan a 70°C y 100 bar mediante paladio sobre carbón activo 17,5 g (70 mmoles) de N-bencilimida del ácido 5-metil-1,4-dihidropiridin-2,3-dicarboxílico en 150 ml de tetrahidrofurano. Después, el catalizador se elimina por filtración y el filtrado se concentra. El residuo sólido oleoso (13,0 g) se usa como producto bruto en la etapa siguiente.

c) *8-Bencil-4-metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano*

Se añaden gota a gota 13,0 g de N-bencilimida del ácido 5-metil-hexahidropiridin-2,3-dicarboxílico en forma de una solución en 50 ml de tetrahidrofurano absoluto a 4,6 g (0,12 moles) de hidruro de litio y aluminio dispuestos en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después se hierve durante 17 horas bajo condensación de reflujo. Se añaden gota a gota sucesivamente 4,6 g de agua en 14 ml de tetrahidrofurano, 4,6 g de sosa cáustica al 10%, así como 13,8 g de agua. Las sales se filtran con succión, el filtrado se concentra y el residuo se destila.

Rendimiento: 8,7 g (54% respecto a la N-bencilimida del ácido 5-metil-1,4-dihidropiridin-2,3-dicarboxílico)

Punto de ebullición: 95-98°C/0,1 mbar.

d) *4-Metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano*

Se disuelven 8,0 g (35 mmoles) de 8-bencil-4-metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano en 60 ml de metanol y se hidrogenan a 100°C y 100 bar mediante paladio sobre carbón activo. Después, el catalizador se elimina por filtración, el filtrado se concentra y el residuo se destila.

Rendimiento: 3,3 g (67% del teórico)

Punto de ebullición: 88-89°C/11 mbar.

El espectro de RMN-¹H muestra el compuesto como mezcla de dos estereoisómeros que se encuentran en una relación de 7:2.

ES 2 240 984 T3

Ejemplo AA

Ácido 5,6,7,8-tetrafluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

5 a) *Éster etílico del ácido 2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoil)-3-(2,4-difluorofenilamino)-acrílico*

A una solución de 115 g de éster etílico del ácido 3-etoxi-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoil)-acrílico en 380 ml de etanol se añaden gota a gota bajo agitación y refrigeración con hielo 44,3 g de 2,4-difluoroanilina. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se añaden 380 ml de agua bajo refrigeración con hielo, el precipitado se filtra con succión, se lava con etanol/H₂O (1:1) y se seca. Se obtienen 135,4 g del compuesto del título con un punto de fusión de 97-99°C.

b) *Éster etílico del ácido 5,6,7,8-tetrafluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico*

15 Se calienta durante 3 horas a 140-150°C una mezcla de 135,4 g de éster etílico del ácido 2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenzoil)-3-(2,4-difluorofenilamino)-acrílico, 20,6 g de fluoruro sódico y 300 ml de dimetilformamida anhidra. La suspensión se vierte en caliente sobre 2 kg de hielo, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 122 g del compuesto del título con un punto de fusión de 160-162°C.

20 c) *Ácido 5,6,7,8-tetrafluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico*

A una mezcla de 28,5 ml de ácido sulfúrico conc., 250 ml de ácido acético glacial y 200 ml de agua se añaden 40,1 g de éster etílico del ácido 5,6,7,8-tetrafluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico y se calienta a reflujo durante 2 horas. La solución caliente se vierte sobre 2 kg de hielo, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 34,5 g del compuesto del título con un punto de fusión de 250-252°C.

Ejemplo AB

30 *Ácido 5,7-dicloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico*

a) *Éster etílico del ácido (2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil)-acético*

Se suspenden 2,1 g de virutas de magnesio en 5 ml de etanol anhidro. Se añaden 0,5 ml de tetracloruro de carbono y, cuando se haya iniciado la reacción, se añade gota a gota una mezcla de 14 g de éster etílico del ácido malónico, 10 ml de etanol abs. y 41 ml de tolueno. Después se calienta a 70°C durante 1,5 horas, se enfría con acetona/hielo seco a entre -5°C y -10°C y a esta temperatura se añade lentamente gota a gota una solución de 21,5 g de cloruro de 2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil en 30 ml de tolueno. Se agita durante 1 hora a 0°C, se deja que alcance la temperatura ambiente durante la noche y se alimenta bajo refrigeración con hielo una mezcla de 35 ml de agua helada y 5 ml de ácido sulfúrico concentrado. Las fases se separan y se extraen dos veces con tolueno. Las soluciones de tolueno reunidas se lavan una vez con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con Na₂SO₄ y el disolvente se elimina al vacío. Se obtienen 34,7 g de éster dietílico del ácido (2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil)-malónico en forma de producto bruto. A una emulsión de 34,7 g de éster dietílico del ácido (2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil)-malónico bruto en 40 ml de agua se añaden 0,04 g de ácido p-toluenosulfónico. Se calienta durante 3 horas bajo agitación intensa hasta la ebullición, la emulsión enfriada se extrae varias veces con cloruro de metileno, las soluciones de CH₂Cl₂ reunidas se lavan una vez con una solución saturada de cloruro sódico, se secan con Na₂SO₄ y el disolvente se elimina por destilación al vacío. El fraccionamiento del residuo (33,9 g) al vacío proporciona 13,9 g de éster etílico del ácido (2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil)-acético con un punto de ebullición de 110-115°C/0,05 mbar; n_D²⁵: 1,5241.

50 b) *Éster etílico del ácido 2-(2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil)-3-etoxi-acrílico*

Se calientan a reflujo durante 2 horas 13,7 g de éster etílico del ácido (2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil)-acético con 10,25 g de éster trietílico del ácido ortofórmico y 11,8 g de anhídrido del ácido acético. A continuación se concentra al vacío hasta alcanzar una temperatura del baño de 140°C y se obtienen 15,7 g de éster etílico del ácido 2-(2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil)-3-etoxi-acrílico en forma de aceite; n_D²⁵: 1,5302.

c) *Éster etílico del ácido 2-(2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil)-3-ciclopropilamino-acrílico*

60 Se disuelven 15,6 g de éster etílico del ácido (2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil)-3-etoxi-acrílico en 50 ml de etanol y se añaden gota a gota bajo refrigeración 2,75 g de ciclopropilamina. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se añaden bajo refrigeración con hielo 50 ml de agua, se filtra con succión, se lava con etanol/H₂O (1:1) y se seca. Se obtienen 14,1 g de éster etílico del ácido 2-(2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil)-3-ciclopropilamino-acrílico con un punto de fusión de 106-107°C.

65 d) *Éster etílico del ácido 5,7-dicloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico*

Se calientan a 150°C durante 2,5 horas 6 g de éster etílico del ácido 2-(2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil)-3-ciclo-

ES 2 240 984 T3

propilamino-acrílico en 100 ml de dimetilformamida con 2,75 g de carbonato potásico. La mezcla se vierte sobre 600 ml de agua helada, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 5,2 g de éster etílico del ácido 5,7-dicloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico con un punto de fusión de 227-229°C.

5

e) *Ácido 5,7-dicloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico*

Se calientan a reflujo durante 2,5 horas 5,2 g de éster etílico del ácido 5,7-dicloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en una mezcla de 38 ml de ácido acético, 30 ml de agua y 4,3 ml de ácido sulfúrico concentrado. Tras enfriarse, se vierte sobre 250ml de agua helada, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 4,8 g de ácido 5,7-dicloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico con un punto de fusión de 277-278°C.

10

Ejemplo AC

15

Ácido 5,7-dicloro-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

a) *Éster etílico del ácido 2-(2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil)-3-(2,4-difluorofenilamino)-acrílico*

20

Se disuelven 35,3 g de éster etílico del ácido 2-(2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil)-3-etoxiacrílico en 120 ml de etanol y se añaden gota a gota bajo refrigeración con hielo 12,9 g de 2,4-difluoroanilina. Se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente, se añaden bajo refrigeración 120 ml de agua, se filtra con succión, se lava con etanol/H₂O (1:1) y se seca. Se obtienen 40,5 g de éster etílico del ácido 2-(2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil)-3-(2,4-difluorofenilamino)-acrílico. Punto de fusión: 84-86°C.

25

b) *Éster etílico del ácido 5,7-dicloro-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico*

30

Se calientan a 150°C durante 2,5 horas 43,6 g de éster etílico del ácido 2-(2,4-dicloro-3,6-difluorobenzoil)-3-(2,4-difluorofenilamino)-acrílico en 260 ml de dimetilformamida con 15,2 g de carbonato potásico. La mezcla se vierte sobre 1 litro de agua helada, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 38,6 g de éster etílico del ácido 5,7-dicloro-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

35

c) *Ácido 5,7-dicloro-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico*

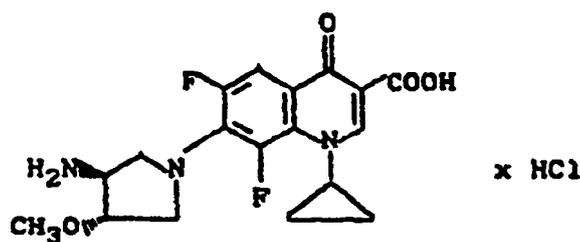
40

Se calientan a reflujo durante 3 horas 41,6 g de éster etílico del ácido 5,7-dicloro-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico con 250 ml de ácido acético, 200 ml de agua y 28,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. Tras el enfriamiento, se vierte sobre 2 litros de agua helada, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 35,5 g de ácido 5,7-dicloro-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico. Punto de fusión: 244-246°C.

45

Ejemplo 1

50



55

A. Se calientan a reflujo durante 1 hora 855 mg (3 mmoles) de ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en una mezcla de 9 ml de acetonitrilo y 4,5 ml de dimetilformamida en presencia de 330 mg (3,3 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y 750 mg de trans-3-terc.-butoxicarbonilamino-4-metoxi-pirrolidina. La mezcla se concentra por evaporación, se mezcla con agua y se seca.

60

Rendimiento: 1,3 g (90,5% del teórico) de ácido 7-(trans-3-terc.-butoxicarbonilamino-4-metoxi-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

Punto de fusión: 222-224°C (con descomposición) (en monometil éter de glicol).

65

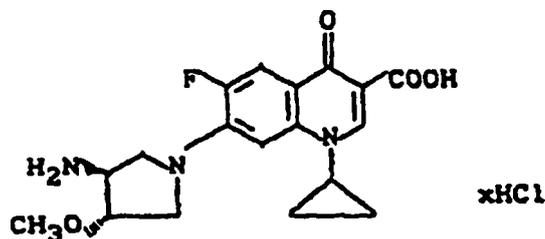
B. Se introducen 1,2 g (3,5 mmoles) del producto de la etapa A en 10 ml de ácido clorhídrico 3 N, se agita hasta su disolución y se concentra. El residuo se tritura con etanol, se filtra con succión y se seca a 60°C al alto vacío.

Rendimiento: 0,73 g (70% del teórico) de hidrocloreto del ácido 7-(trans-3-amino-4-metoxi-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6,8-difluoro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

ES 2 240 984 T3

Punto de fusión: 279°C (con descomposición).

Ejemplo 2

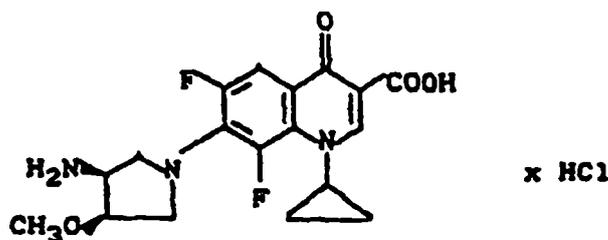


15 De forma análoga al ejemplo 1 se transforma ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico y se obtienen:

20 A. Ácido 7-(trans-3-terc.-butoxicarbonilamino-4-metoxi-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 247-249°C (con descomposición).

B. Hidrocloruro del ácido 7-(trans-3-amino-4-metoxi-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: a partir de 293°C (con descomposición).

Ejemplo 3

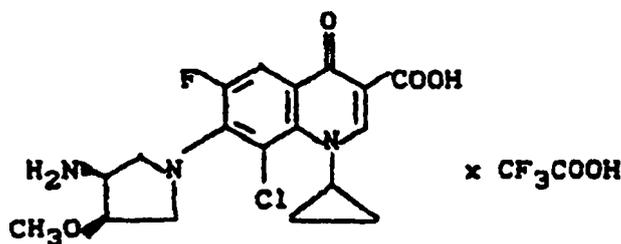


35 De forma análoga al ejemplo 1 se transforma cis-3-terc.-butoxicarbonilamino-4-metoxi-pirrolidina en:

40 A. Ácido 7-(cis-3-terc.-butoxicarbonilamino-4-metoxi-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 230-231°C (con descomposición).

B. Hidrocloruro del ácido 7-(cis-3-amino-4-metoxi-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6,8-difluoro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 201-203°C (con descomposición).

Ejemplo 4



55 A. Se calientan a reflujo durante 2 horas 1,5 g (5 mmoles) de ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en una mezcla de 10 ml de acetonitrilo y 5 ml de dimetilformamida con 550 mg (5 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y 1,2 g (5,6 mmoles) de cis-3-terc.-butoxicarbonilamino-4-metoxi-pirrolidina. Se deja enfriar, el sedimento precipitado se filtra con succión, se lava bien con agua y se seca al vacío a 100°C.

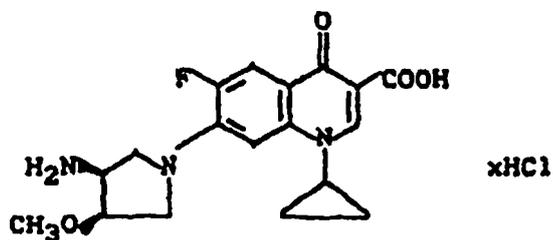
60 Rendimiento: 2,0 g (80,7%) de ácido 7-(cis-3-terc.-butoxicarbonilamino-4-metoxi-1-pirrolidinil)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 222-225°C (con descomposición).

65 B. Se agitan durante 20 minutos a temperatura ambiente 1,9 g (3,8 mmoles) del producto de la etapa A en 10 ml de ácido trifluoroacético, la solución se concentra, el aceite que queda se evapora dos veces con diclorometano y el residuo se mezcla con éter. El sedimento precipitado se filtra con succión, se lava con éter y se seca al vacío a 60°C.

ES 2 240 984 T3

Rendimiento: 1,9 g (97% del teórico) de trifluoroacetato del ácido 7-(cis-3-amino-4-metoxi-1-pirrolidinil)-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolin-carboxílico, punto de fusión: 235-239°C (con descomposición).

Ejemplo 5

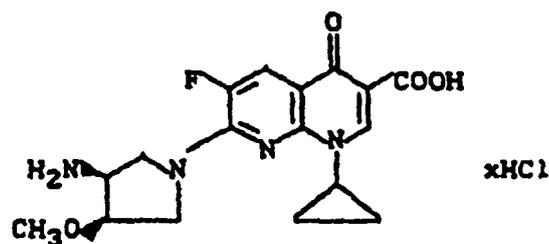


De forma análoga al ejemplo 1 se transforma cis-3-terc.-butoxicarbonilamino-4-metoxi-pirrolidina con ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en:

A. Ácido 7-(cis-3-terc.-butoxicarbonilamino-4-metoxi-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 232-233°C (con descomposición).

B. Hidrocloruro del ácido 7-(cis-3-amino-4-metoxi-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 252-256°C (con descomposición) (sinterización previa).

Ejemplo 6



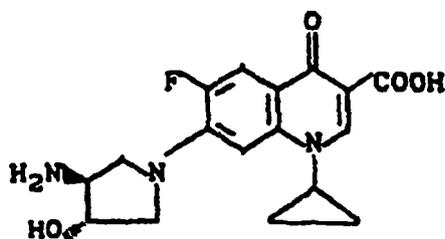
De forma análoga al ejemplo 1 se transforma cis-3-terc.-butoxicarbonilamino-4-metoxipirrolidina con ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico en:

A. Ácido 7-(cis-terc.-butoxicarbonilamino-4-metoxi-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico, punto de fusión 214-216°C (con descomposición).

B. Hidrocloruro del ácido 7-(cis-amino-4-metoxi-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico, punto de fusión 205-210°C (con descomposición).

Espectro de masas: m/e 362 (M^+), 330 (M^+-32), 318 (M^+-CO_2), 286, 260, 41 (C_3H_5), 36 (HCl).

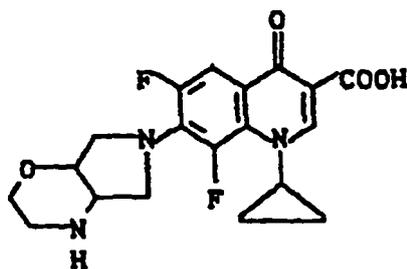
Ejemplo 7



Se añaden 1,1 g (10 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y 0,55 g (5,4 mmoles) de trans-3-amino-4-hidroxipirrolidina a 1,33 g (5 mmoles) de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en una mezcla de 30 ml de acetonitrilo y 5 ml de dimetilformamida y se calientan a reflujo durante 1 hora. La suspensión se concentra, se añade agua al residuo, el producto no disuelto se filtra con succión y se recristaliza en dimetilformamida.

Rendimiento: 1,2 g (73% del teórico) de ácido 7-(trans-3-amino-4-hidroxi-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 274-278°C (con descomposición).

Ejemplo 8

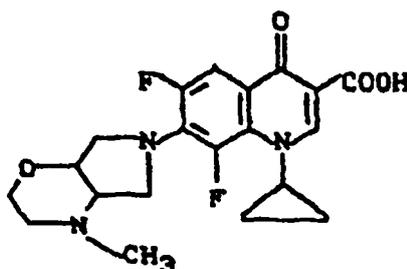


Se calientan a reflujo durante 1 hora 850 mg (3 mmoles) de ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en 9 ml de piridina con 630 mg (3,1 mmoles) de dihidrocloruro de 2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano y 500 mg (4,5 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. La mezcla se concentra, el residuo se mezcla con agua, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se recrystaliza en monometiléter de glicol.

Rendimiento: 840 mg (72% del teórico) de ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

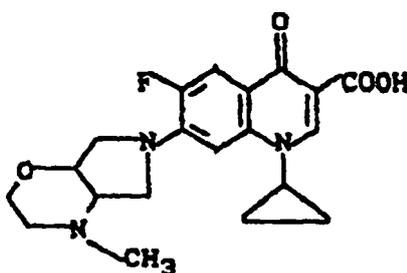
Punto de fusión: 289-291°C (con descomposición); espectro de masas: m/e 391 (M^+), 347 ($M^+ - CO_2$), 331, 306, 294, 262, 234, 98, 41 (C_3H_5).

Ejemplo 9



Se transforma con dihidrocloruro de 5-metil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano de forma análoga al ejemplo 8 y se obtiene: Ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(5-metil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: a partir de 270°C (con descomposición); espectro de masas: m/e 405 (M^+), 361 ($M^+ - CO_2$), 331, 112 (100%).

Ejemplo 10



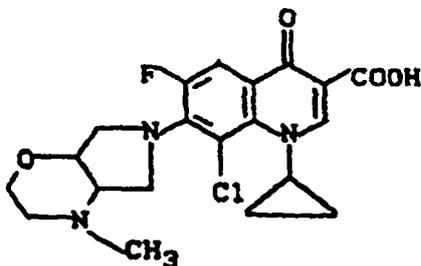
Se calientan a reflujo durante 2 horas 795 mg (3 mmoles) de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en una mezcla de 9 ml de acetonitrilo y 4,5 ml de dimetilformamida con 890 mg (4,1 mmoles) de dihidrocloruro de 5-metil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano y 860 mg (7,8 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. La mezcla se concentra por evaporación, se mezcla con agua, el producto no disuelto se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se recrystaliza en dimetilformamida. Rendimiento: 0,8 g (69% del teórico) de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(5-metil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 340°C (con descomposición) (la sustancia ya se vuelve oscura al calentarla, a partir de aproximadamente 300°C).

Espectro de masas: m/e (M^+), 343 ($M^+ - CO_2$), 313, 244, 112 (100%).

Ejemplo 11

5

10



15

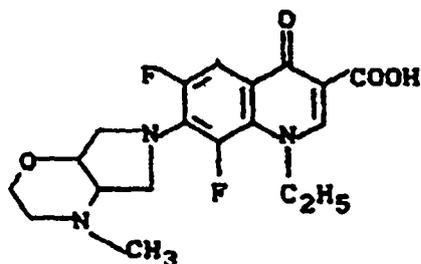
Se transforma con ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico de forma análoga al ejemplo 10 y se obtiene ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(5-metil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión 258-262°C (con descomposición) (recristalizado en dimetilformamida).

20

Ejemplo 12

25

30



35

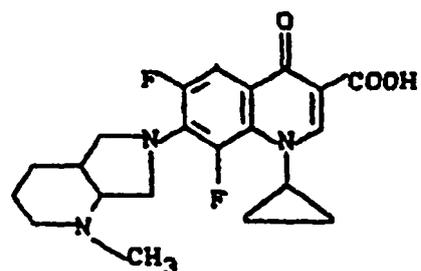
Se transforma con ácido 1-etil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico de forma análoga al ejemplo 10 y se obtiene ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(5-metil-2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión 279-281°C (con descomposición).

40

Ejemplo 13

45

50



55

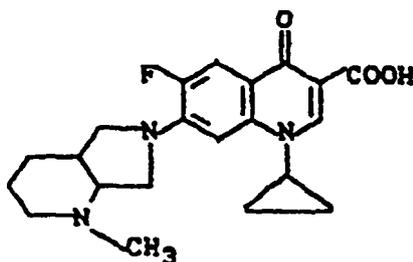
Se calientan a reflujo durante 2 horas 0,84 g (3 mmoles) de ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en una mezcla de 6 ml de acetonitrilo y 3 ml de dimetilformamida con 0,66 g (6 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y 0,49 g (3,5 mmoles) de 2-metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano. La suspensión se concentra, se mezcla con 20 ml de agua, se ajusta a pH 7 con ácido clorhídrico 2 N, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua, se seca y se recristaliza en monometiléter de glicol.

60

Rendimiento: 0,7 g (58% del teórico) de ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(2-metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión 204-207°C.

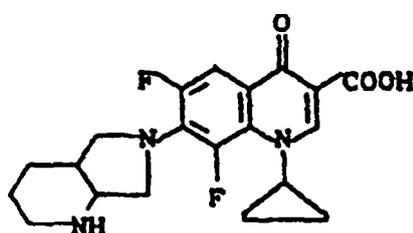
65

Ejemplo 14



De forma análoga al ejemplo 13 se obtiene con ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(2-metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión 234-236°C.

Ejemplo 15



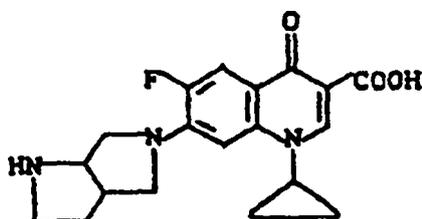
A. De forma análoga al ejemplo 13 se transforma ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico con 2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano y se obtiene 1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión 265-267°C (con descomposición) (recristalizado en dimetilformamida).

B. Si la transformación del ejemplo 15 A) se realiza en una mezcla de acetonitrilo/1-metil-2-pirrolidinona y el producto bruto se cristaliza en dimetilformamida, se obtiene ácido 1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico con un punto de fusión de 269-271°C (con descomposición). Según la comparación cromatográfica y espectroscópica, el producto es idéntico al producto preparado de acuerdo con el procedimiento A).

C. Se disuelven por calentamiento 65 g (167 mmoles) de la betaína (etapa A) en 330 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado, la solución se concentra y el residuo se mezcla con 300 ml de etanol. El precipitado no disuelto se filtra con succión, se lava con etanol y se seca al vacío a 100°C.

Rendimiento: 66,3 g (93% del teórico) de hidrocloreto del ácido 1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 303-305°C (con descomposición).

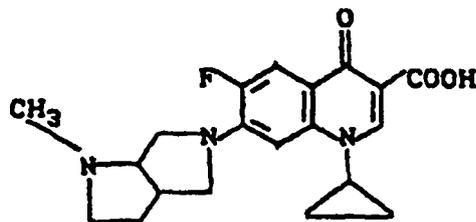
Ejemplo 16



De forma análoga al ejemplo 13 se obtiene con ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico y 2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano el ácido 1-ciclopropil-7-(2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 260-282°C (con descomposición).

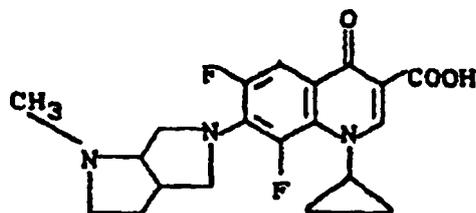
Espectro de masas: m/e 357 (M^+), 313 (100%, $M^+ - CO_2$), 269, 257, 244, 82, 28.

Ejemplo 17



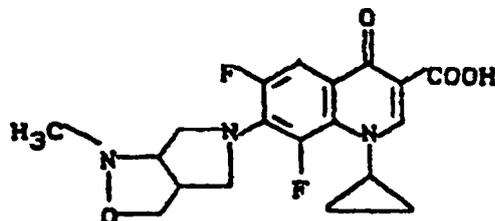
De forma análoga al ejemplo 13 se obtiene con ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico y 2-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(2-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 206-208°C (con descomposición).

Ejemplo 18



De forma análoga al ejemplo 13 se obtiene con 2-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano el ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(2-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 198-200°C (con descomposición).

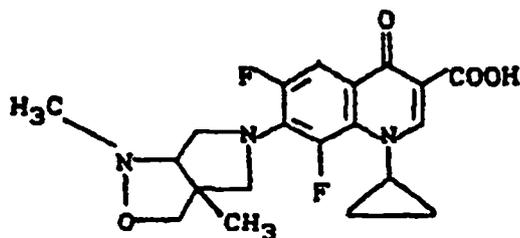
Ejemplo 19



Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de 2,83 g (10 mmoles) de ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, 1,1 g (10 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y 1,4 g (11 mmoles) de 2-metil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano en 20 ml de acetonitrilo y 10 ml de 1-metil-2-pirrolidinona. Se concentra al vacío, el residuo se mezcla con agua (pH 7), el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca al vacío a 60°C. El producto bruto (3,7 g) se recrystaliza en dimetilformamida.

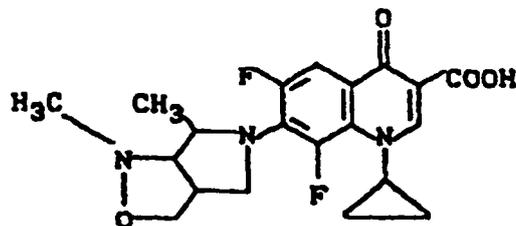
Rendimiento: 1,9 g (49% del teórico) de ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(2-metil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión 221-223°C (con descomposición).

Ejemplo 20



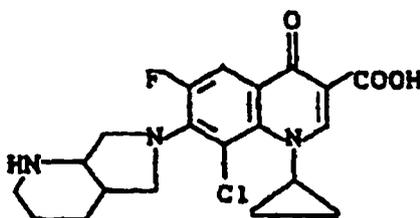
De forma análoga al ejemplo 19 se transforma con 2,5-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano en el ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(2,5-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico con un punto de fusión de 237-238°C (con descomposición).

Ejemplo 21



De forma análoga al ejemplo 19 se transforma con 2,8-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano en el ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(2,8-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico con un punto de fusión de 197-199°C.

Ejemplo 22



A. Se calientan a reflujo durante 1 hora 3 g (10 mmoles) de ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en una mezcla de 30 ml de acetonitrilo y 15 ml de 1-metil-2-pirrolidinona con 1,4 g (11 mmoles) de 2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano y 1,65 g (15 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. Tras enfriarse, la suspensión se mezcla con aproximadamente 150 ml de agua, el precipitado no disuelto se filtra con succión, se lava con agua y etanol y se seca a 80°C/12 mbar. El producto bruto se recrystaliza en 40 ml de monometil éter de glicol.

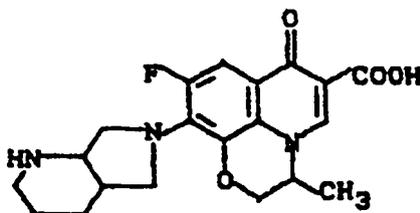
Rendimiento: 2,3 g (57% del teórico) de ácido 8-cloro-1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 224-226°C (con descomposición).

B. De forma análoga al ejemplo 22 A se prepara la betaína bruta que se suspende en 50 ml de agua y se solubiliza mediante calentamiento y la adición de 17 ml de ácido clorhídrico 1 N. Tras el enfriamiento en el baño de hielo, el sedimento precipitado se filtra con succión, se lava con etanol y se seca al vacío a 100°C.

Rendimiento: 2,7 g (61% del teórico) de hidrocloreto del ácido 8-cloro-1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

Punto de fusión: descomposición a partir de 225°C.

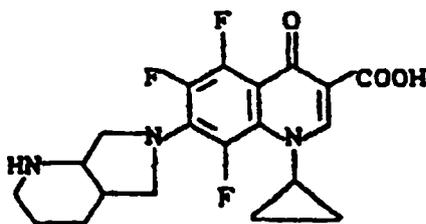
Ejemplo 23



La transformación se realiza con ácido 9,10-difluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxacin-6-carboxílico de forma análoga al ejemplo 22, y el producto de reacción obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice con diclorometano/metanol/ solución acuosa de amoníaco al 17% (30:8:1) como eluyente. Se obtiene el ácido 10-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxacin-6-carboxílico con un punto de fusión de 291-292°C (con descomposición).

ES 2 240 984 T3

Ejemplo 24

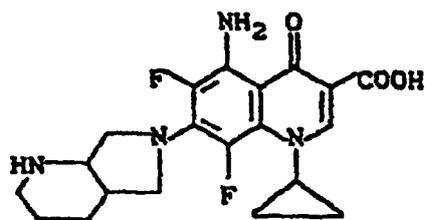


Se calientan a reflujo durante 1 hora 6 g (20 mmoles) de ácido 1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrafluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en 30 ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 60 ml de acetonitrilo con 2,2 g (20 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y 2,7 g (21,4 mmoles) de 2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano. La mezcla se concentra casi por completo al vacío, el residuo se mezcla con 200 ml de agua, el cristalizado no disuelto se filtra con succión, se lava con agua y se seca.

Rendimiento: 6,3 g (77,4% del teórico) de ácido 1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-5,6,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

Punto de fusión: 266-269°C (con descomposición); después de la recristalización en dimetilformamida: punto de fusión: 272-273°C (con descomposición).

Ejemplo 25

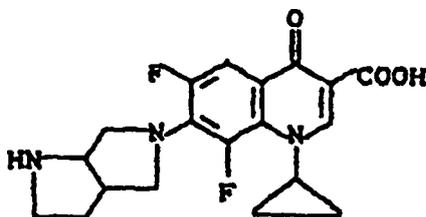


Se añaden 20 ml de una solución etanólica saturada de amoníaco a 4,1 g (10 mmoles) del producto del ejemplo 24 en 40 ml de piridina, y la mezcla se calienta en un autoclave a 120°C durante 12 horas. La suspensión se concentra por evaporación, el residuo se mezcla con agua y se ajusta a pH 7 con ácido clorhídrico 2 N. El sedimento precipitado se filtra con succión y se recristaliza en monometil éter de glicol.

Rendimiento: 0,7 g (17% del teórico) de 5-amino-1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 275-277°C (con descomposición).

Espectro de masas: m/e 404 (M⁺), 384 (M⁺-HF), 290, 249, 96 (100%).

Ejemplo 26

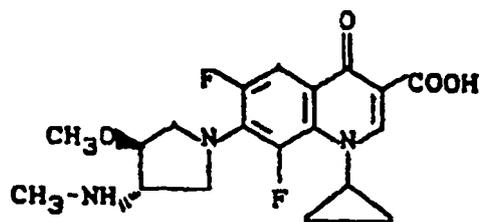


A. De forma análoga al ejemplo 13 se obtiene con 2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano el ácido 1-ciclopropil-7-(2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 277-280°C (con descomposición).

B. Se disuelven 370 mg de la betaína en 13 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado, la solución se concentra y el residuo se trata con 10 ml de etanol. El producto no disuelto se filtra con succión, se lava con etanol y se seca.

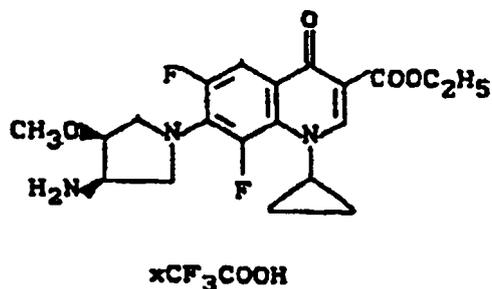
Rendimiento: 290 mg de hidrocloreuro del ácido 1-ciclopropil-7-(2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 269-271°C (con descomposición).

Ejemplo 27



Se transforma con dihidrocloruro de trans-4-metoxi-3-metilamino-pirrolidina de forma análoga al ejemplo 8. Se obtiene el ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(trans-4-metoxi-3-metilamino-1-pirrolidinil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 268-270°C (con descomposición).

Ejemplo 28



A. Se calientan a 120°C durante 2 horas 1,4 g (2,9 mmoles) del producto del ejemplo 3 A) y 1,98 ml (1,7 g, 12 mmoles) de dimetilformamida-dietilacetal en 15 ml de dimetilformamida absoluta. Después se concentra al vacío. El residuo que queda se mezcla con acetonitrilo. El precipitado se filtra con succión, se lava con un poco de acetonitrilo y se seca.

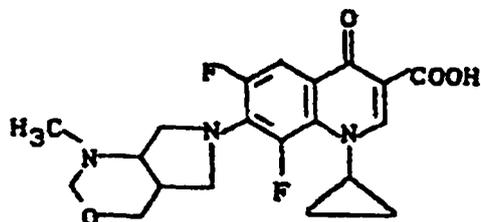
Rendimiento: 0,8 g (54,4% del teórico) de éster etílico del ácido 7-(cis-3-terc.-butoxicarbonilamino-4-metoxi-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 151-152°C.

B. Se agitan durante 10 minutos a 20°C 0,3 g (0,6 mmoles) del producto del ejemplo 28 A) en 10 ml de ácido trifluoroacético. A continuación se elimina el ácido trifluoroacético al vacío. El residuo se solidifica con la adición de dietiléter. El sólido se aísla, se lava con dietiléter y se seca.

Rendimiento: 0,25 g (80,6% del teórico) de trifluoroacetato del éster etílico del ácido 7-(cis-3-amino-4-metoxi-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

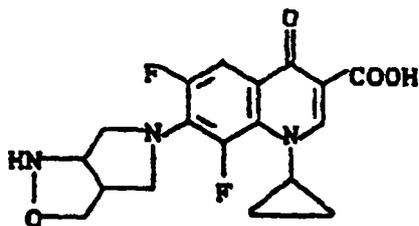
Punto de fusión: 124-126°C.

Ejemplo 29



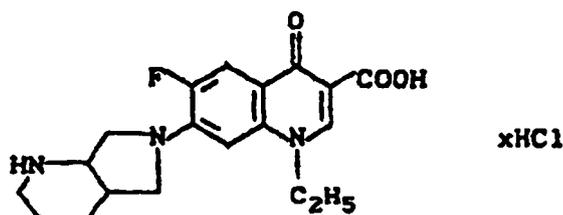
De forma análoga al ejemplo 13 se obtiene con 2-metil-4-oxo-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano el ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(2-metil-4-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 258-260°C (con descomposición).

Ejemplo 30



De forma análoga al ejemplo 19 se obtiene con 3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano el ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-7-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

Ejemplo 31



xHCl

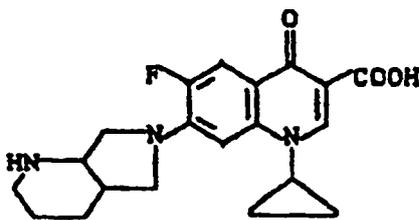
A. Se añaden 1,1 g (10 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y 1,4 g (11 moles) de 2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano a 2,53 g (10 mmoles) de ácido 1-etil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en 30 ml de acetonitrilo y 15 ml de dimetilformamida y se calientan a reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentra, se mezcla con agua y el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca.

Rendimiento: 3,1 g (86% del teórico) de ácido 7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-1-etil-6-fluoro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 259-261°C (con descomposición).

B. Se disuelven con calor 2,9 g (8 mmoles) de la betaína de la etapa A en 20 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado, la solución se filtra en caliente y a partir del filtrado se precipita el hidrocloreuro mediante la adición de etanol. Éste se filtra con succión, se lava con etanol y se seca a 120°C/12 mbar.

Rendimiento: 1,8 g (57% del teórico) de hidrocloreuro del ácido 7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-1-etil-6-fluoro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión con descomposición: 299°C (comienza a oscurecer ya a partir de aproximadamente 215°C).

Ejemplo 32

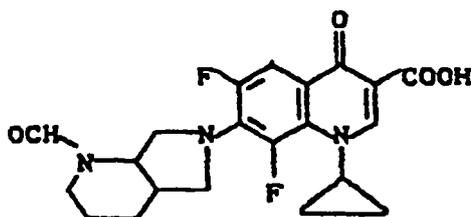


De forma análoga al ejemplo 31 se obtiene con ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico:

A. Ácido 1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6-fluoro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 249-257°C (con descomposición)

B. Hidrocloreuro del ácido 1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6-fluoro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión con descomposición: 320°C (comienza a oscurecer ya a partir de aproximadamente 288°C).

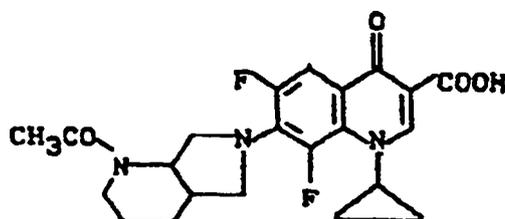
Ejemplo 33



Se calientan a reflujo durante 4 horas 1,1 g (3 mmoles) de ácido 1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en 10 ml de dimetilformamida y 1 ml de ácido fórmico. La mezcla se concentra por evaporación, el residuo se mezcla con 4 ml de agua, el precipitado se filtra con succión, se seca (rendimiento bruto: 1 g, contenido: 99,5%) y se recrystaliza en dimetilformamida.

Rendimiento: 0,8 g (64% del teórico) de 1-ciclopropil-6,8-difluoro-7-(2-formil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 276-278°C.

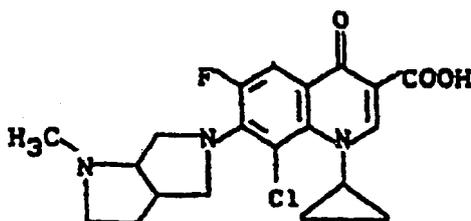
Ejemplo 34



Se disuelven 1,1 g (3 mmoles) de ácido 1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en una mezcla de 8 ml de dioxano y una solución de 120 mg de hidróxido sódico en 1 ml de agua y se añaden simultáneamente bajo refrigeración con hielo 3 ml de sosa cáustica 1 N y 260 mg de cloruro de acetilo. Se deja agitando durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluye con 30 ml de agua y el sedimento precipitado se filtra con succión. El producto bruto se recrystaliza en monometil éter de glicol.

Rendimiento: 0,6 g (46% del teórico) de ácido 7-(2-acetil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 261-263°C (con descomposición).

Ejemplo 35

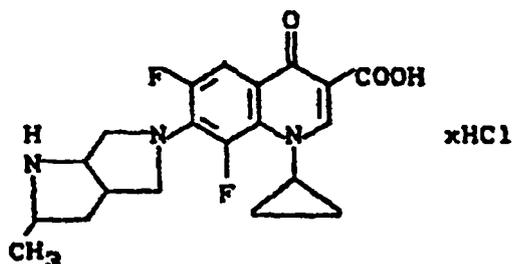


A. De forma análoga al ejemplo 13 se obtiene con ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico y 2-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano el ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(2-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 222-227°C (con descomposición).

B. Se disuelven con calor 2,3 g (5,8 mmoles) de la betaína de la etapa A en 15 ml de ácido clorhídrico 1 N, la solución se concentra por evaporación y el residuo se trata con etanol. El precipitado se filtra con succión, se lava con etanol y se seca.

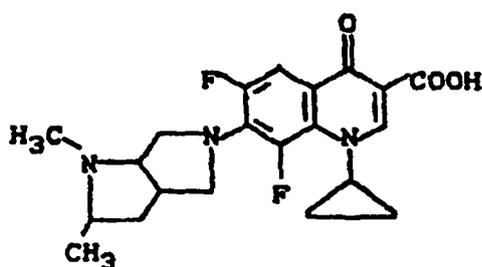
Rendimiento: 2,2 g (87,7% del teórico) de hidrocloreto del ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(2-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 303-305°C (con descomposición).

Ejemplo 36



15 De forma análoga al ejemplo 13 se obtiene con ácido 3-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano el ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(3-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico que con ácido clorhídrico semiconcentrado se convierte de forma análoga al ejemplo 15 C en el hidrocloreuro del ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(3-metil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión 216-221°C (con descomposición).

20 Ejemplo 37



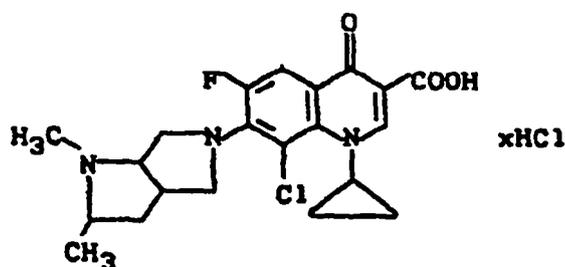
35 A. Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de 1,45 g (5 mmoles) de ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, 0,85 g (7,5 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y 0,77 g (5,5 mmoles) de 2,3-dimetil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano en 15 ml de acetonitrilo y 7,5 ml de dimetilformamida. Tras el enfriamiento, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se recristaliza en monometil éter de glicol.

Rendimiento: 1 g (47% del teórico) de ácido 1-ciclopropil-7-(2,3-dimetil-2,7-diazabicyclo[2.2.2]oct-7-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 208-209°C (con descomposición).

40 B. Se disuelven en caliente 0,7 g (1,7 mmoles) de la betaína de la etapa A en 6 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado, la solución se filtra y se concentra casi por completo al vacío. Se añaden aproximadamente 15 ml de etanol, se enfría en el baño de hielo, la sal se filtra con succión, se lava con etanol y se seca a 100°C/1 mbar.

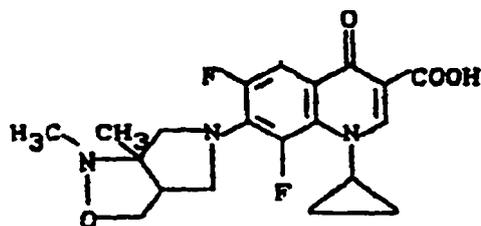
45 Rendimiento: 0,64 g (84% del teórico) de hidrocloreuro del ácido 1-ciclopropil-7-(2,3-dimetil-2,7-diazabicyclo[2.2.2]oct-7-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 233-236°C (con descomposición).

Ejemplo 38



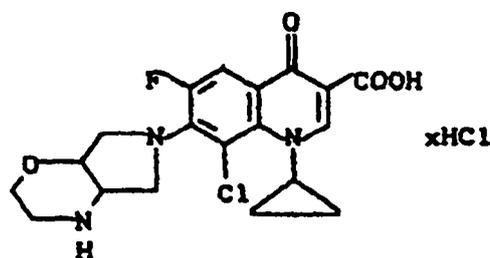
65 De forma análoga al ejemplo 37 A y B se obtiene con ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico el hidrocloreuro del ácido 8-cloro-1-ciclopropil-7-(2,3-dimetil-2,7-diazabicyclo[2.2.2]oct-7-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 240-241°C (con descomposición).

Ejemplo 39



De forma análoga al ejemplo 19 se transforma con 1,2-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano en el ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(1,2-dimetil-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico con un punto de fusión de 269-271°C (con descomposición).

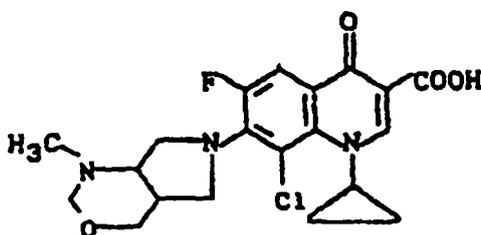
Ejemplo 40



Se añaden 1,45 g (13 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y 1,23 g (9,6 mmoles) de 2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano a 2,6 g (8,7 mmoles) de ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,14-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en una mezcla de 25 ml de acetonitrilo y 12,5 ml de dimetilformamida y se calientan a reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentra, el residuo se mezcla con agua y el precipitado no disuelto se filtra con succión y se lava con agua. Este ácido 1-ciclopropil-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico bruto se introduce en 85 ml de ácido clorhídrico 1 N y se añaden 6 ml de ácido clorhídrico concentrado. El hidrocloreuro precipitado se filtra con succión, se lava con etanol y se seca.

Rendimiento: 3,0 g (77,7% del teórico) de hidrocloreuro del ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: descomposición a partir de 290°C.

Ejemplo 41

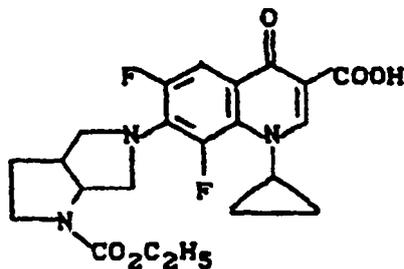


De forma análoga al ejemplo 13 se obtiene con ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico y 2-metil-4-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano el ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-7-(2-metil-4-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 202-203°C (con descomposición).

Espectro de masas FAB: m/e 422 ((M+H)⁺), 404 (422-H₂O).

ES 2 240 984 T3

Ejemplo 42



15 A. De forma análoga al ejemplo 13 se transforma con éster etílico del ácido 2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan-2-carboxílico en el ácido 1-ciclopropil-7-(2-etoxicarbonil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico con un punto de fusión de 191-192°C.

20 B. Se calientan durante 15 horas a reflujo ligero 1,8 g (4 mmoles) del producto del ejemplo 42 A en 30 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución se concentra, el residuo se mezcla con etanol, el precipitado se filtra con succión, se lava con etanol y se seca a 120°C/12 mbar.

25 Rendimiento: 1,1 g (67% del teórico) de hidrocloreto del ácido 1-ciclopropil-7-(2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 273-275°C (con descomposición). El producto es idéntico al compuesto obtenido según el ejemplo 26 B.

Ejemplo 43

30 A. Se introducen 7,8 g (20 mmoles) de ácido 1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en 175 ml de etanol y se añaden a aproximadamente 70°C 2,4 g (25 mmoles) de ácido metanosulfónico. La betaína se disuelve y, al enfriarse, precipita la sal, que se lava con etanol y se seca a 120°C/12 mbar. Es muy soluble en agua.

35 Rendimiento: 8,6 g (88,6% del teórico) de mesilato del ácido 1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 262-265°C (con descomposición).

De forma análoga se obtiene:

40 B. Tosilato del ácido 1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 248-250°C (con descomposición).

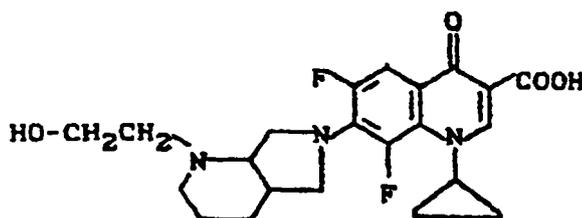
C. Lactato del ácido 1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 205-215°C tras sinterización previa.

45 Ejemplo 44

50 Se suspenden 3,9 g (10 mmoles) de ácido 1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en 50 ml de agua y se añaden a temperatura ambiente 10 ml de sosa cáustica 1 N, disolviéndose el producto prácticamente por completo. Una ligera turbidez se separa por filtración a través de un filtro de membrana, el filtrado se concentra al alto vacío y el residuo se mezcla con etanol, se filtra con succión y se seca.

Rendimiento: 3,4 g (82,7% del teórico) de sal sódica del ácido 1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico; la sal se descompone lentamente por encima de 210°C sin fundirse.

55 Ejemplo 45



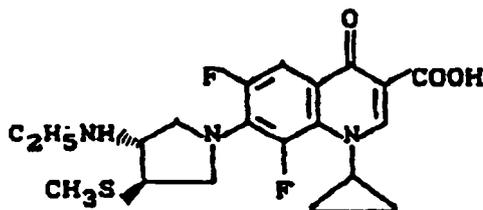
ES 2 240 984 T3

Se calienta a 80-100°C durante 20 horas una mezcla de 3,9 g (10 mmoles) de ácido 1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en 100 ml de dimetilformamida con 4,2 g de trietilamina y 2,8 g de 2-bromoetanol. Después se concentra la solución al vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en 200 g de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₃ al 17% = 30:8:1). El eluido se concentra, se mezcla con etanol, se filtra con succión y se seca.

Rendimiento: 1,8 g (41,6% del teórico) de ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-[2-(2-hidroxi-etil)-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il]-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 200-206°C (con descomposición).

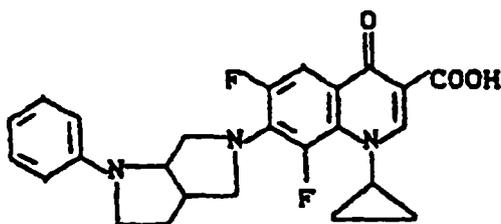
Espectro de masas: m/e 433 (M⁺), 402 (M⁺-CH₂OH), 140, 110 (100%), 96.

Ejemplo 46



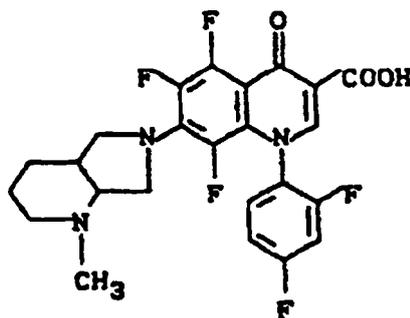
De forma análoga al ejemplo 13 se transforma con trans-3-etilamino-4-metiltio-pirrolidina en el ácido 1-ciclopropil-7-(trans-3-etilamino-4-metiltio)-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 215-216°C (con descomposición).

Ejemplo 47



De forma análoga al ejemplo 13 se transforma con 2-fenil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octano en el ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(2-fenil-2,7-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-il)-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 259-260°C (con descomposición).

Ejemplo 48

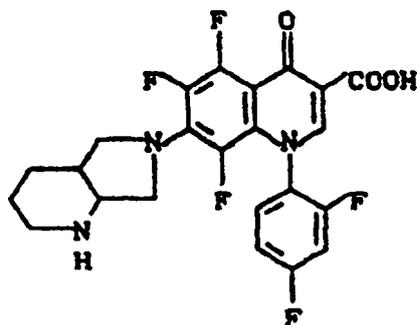


De forma análoga al ejemplo 13 se obtiene con ácido 5,6,7,8-tetrafluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico el ácido 5,6,8-trifluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-7-(2-metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

Ejemplo 49

5

10



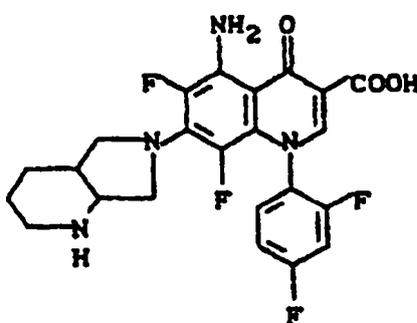
15

De forma análoga al ejemplo 24 se obtiene con ácido 5,6,7,8-tetrafluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico el ácido 7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-5,6,8-trifluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

20 Ejemplo 50

25

30



35

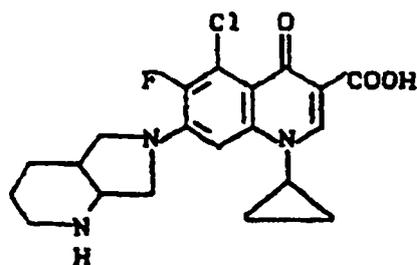
De forma análoga al ejemplo 25 se obtiene con ácido 7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-5,6,8-trifluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico el ácido 5-amino-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6,8-difluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

Ejemplo 51

40

45

50

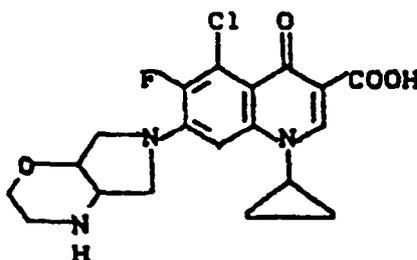


De forma análoga al ejemplo 15 A se obtiene con ácido 5,7-dicloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (5 horas a reflujo) el ácido 5-cloro-1-ciclopropil-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 270°C (descomposición).

55 Ejemplo 52

60

65

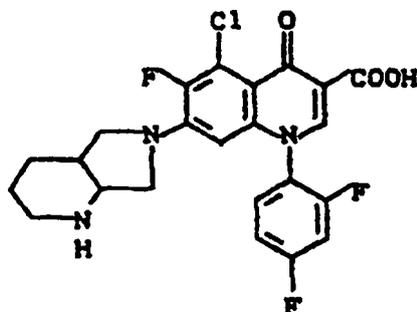


ES 2 240 984 T3

De forma análoga al ejemplo 8 se obtiene con ácido 5,7-dicloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (5 horas a reflujo) el ácido 5-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

5 Ejemplo 53

10



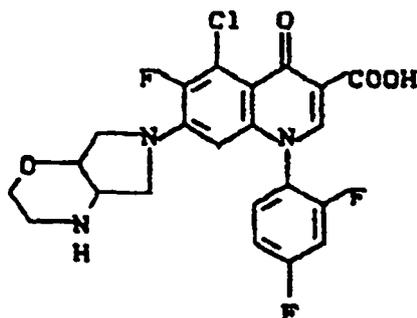
15

20

De forma análoga al ejemplo 15 A se obtiene con ácido 5,7-dicloro-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (5 horas a reflujo) el ácido 5-cloro-7-(2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

25 Ejemplo 54

30



35

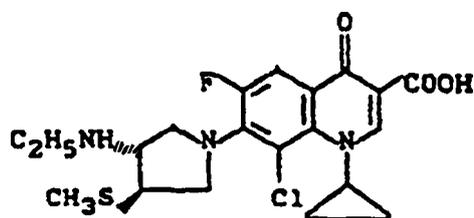
40

De forma análoga al ejemplo 8 se obtiene con ácido 5,7-dicloro-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (5 horas a reflujo) el ácido 5-cloro-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-7-(2-oxa-5,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

45

Ejemplo 55

50

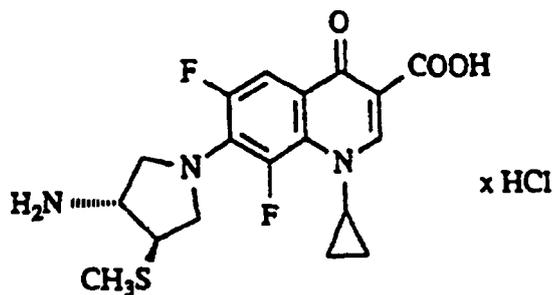


55

De forma análoga al ejemplo 13 se transforma con trans-3-etilamino-4-metiltio-pirrolidina y ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en el ácido 8-cloro-1-ciclopropil-7-(trans-3-etilamino-4-metiltio-1-pirrolidinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 217-218°C (con descomposición).

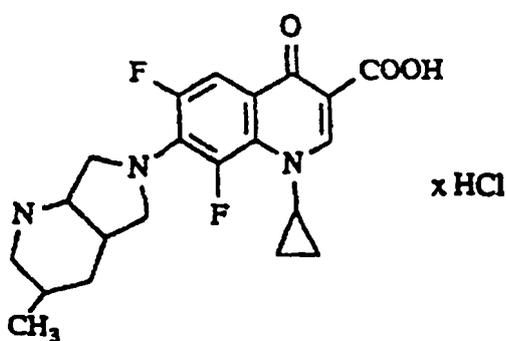
65

Ejemplo 56



15 De forma análoga a los ejemplos 13 y 15 se obtienen con trans-3-amino-4-metiltio-pirrolidina el ácido 7-(trans-3-amino-4-metiltio-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 208-211°C (con descomposición), y el hidrocloreto del ácido 7-(trans-3-amino-4-metiltio-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 255-257°C (con descomposición).

Ejemplo 57

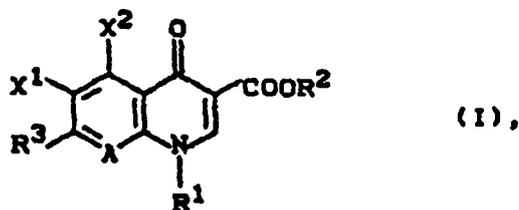


35 De forma análoga a los ejemplos 13 y 15 se obtienen con 4-metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonano el ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(4-metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 213-215°C (con descomposición) (recristalizado en monometil éter de glicol), y el hidrocloreto del ácido 1-ciclopropil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(4-metil-2,8-diazabicyclo[4.3.0]non-8-il)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, punto de fusión: 204-212°C (con descomposición).

40 El producto consta de una mezcla de 2 estereoisómeros.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de derivados de los ácidos 7-(1-pirrolidinil)-3-quinoloncarboxílicos y -naftiridoncarboxílicos de fórmula (I)



en la que representan

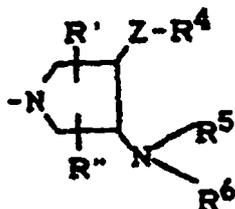
X¹ halógeno,

X² hidrógeno, amino, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino con 1 a 3 átomos de carbono por grupo alquilo, hidroxilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, mercapto, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, ariltio, halógeno,

R¹ alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, 2-hidroxietilo, 2-fluoroetilo, metoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilo sustituido, dado el caso, con 1 ó 2 átomos de flúor,

R² hidrógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilo y

R³ un resto de estructura



en la que pueden representar

R⁴ alquilo C₁-C₄, arilo, acilo C₁-C₄,

R⁵ H, alquilo C₁-C₄, OH, OCH₃,

R⁶ H, alquilo C₁-C₄ sustituido, dado el caso, con hidroxilo, así como arilo, heteroarilo, bencilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, acilo C₁-C₄, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilo o cicloalquilo C₃-C₆,

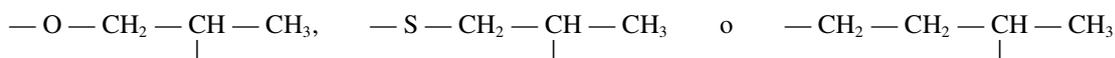
R' H, CH₃ o fenilo,

R'' H, CH₃ o fenilo y

Z O o S,

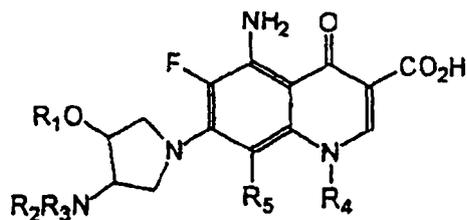
A representa N o C-R⁸, en la que

R⁸ representa H, halógeno, metilo, ciano, nitro o hidroxilo, o puede formar también junto con R¹ un puente de estructura



y sus hidratos y sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables, así como las sales alcalinas, alcalinotérreas, de plata y de guanidinio de los ácidos carboxílicos en los que están basados, excepto los compuestos de fórmula

ES 2 240 984 T3



5

10

en la que representan

R₁ alquilo C₁-C₄,

15

R₂/R₃ hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

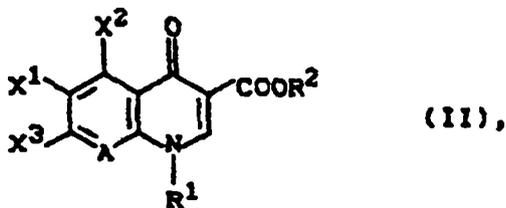
R₄ ciclopropilo, fenilo, halofenilo, tienilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ o halógeno, y

R₅ halógeno,

20

caracterizado porque se transforman compuestos de fórmula (II)

25



30

en la que

35

A, R¹, R², X¹ y X² tienen el significado antes indicado y

X³ representa halógeno, en especial flúor o cloro, con compuestos de fórmula (III)

40



(III),

en la que

45

R³ tiene el significado antes indicado,

dado el caso en presencia de captadores de ácido, y se disocian los grupos protectores contenidos dado el caso en R³ y los compuestos de fórmula (I) así obtenidos se convierten, dado el caso, de manera conocida en sí en sus hidratos o sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables o en las sales alcalinas, alcalinotérreas, de plata y de guanidinio del ácido carboxílico en el que están basados.

50

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que representan

X¹ flúor o cloro,

55

X² hidrógeno, amino, alquilamino con 1 a 2 átomos de carbono, dimetilamino, hidroxilo, metoxi, mercapto, metiltio, feniltio, flúor, cloro,

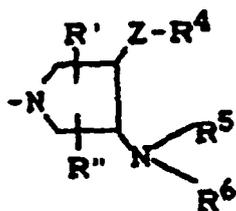
60

R¹ alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, alqueno con 2 a 3 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 5 átomos de carbono, 2-hidroxietilo, 2-fluoroetilo, metoxi, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, fenilo sustituido, dado el caso, con 1 ó 2 átomos de flúor,

R² hidrógeno, alquilo con 1 a 3 átomos de carbono o (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilo,

65

R³ un resto de estructura



5

10 en la que pueden representar

R⁴ alquilo C₁-C₃, acilo C₁-C₂,

15 R⁵ H, alquilo C₁-C₃, OH, OCH₃, pudiendo significar R⁴ y R⁵ juntos también un puente de alquileno C₁-C₂ sustituido, dado el caso, una o dos veces con metilo,

R⁶ H, alquilo C₁-C₃ sustituido, dado el caso, con hidroxilo, así como fenilo, bencilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, acilo C₁-C₂, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilo o alquilo C₃-C₅,

20 R' H o CH₃,

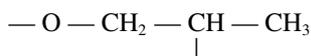
R'' H o CH₃ y

Z O o S,

25 A representa N o C-R⁸, en la que

R⁸ representa H, flúor, cloro, bromo o hidroxilo, o puede formar también junto con R¹ un puente de estructura

30



35 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que representan

X¹ flúor,

X² hidrógeno, amino, metilamino, flúor,

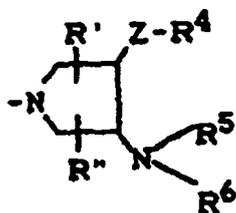
40 R¹ alquilo con 1 a 2 átomos de carbono, vinilo, ciclopropilo, 2-hidroxi-etilo, 2-fluoro-etilo, metoxi, metilamino, 4-fluorofenilo 2,4-difluorofenilo,

R² hidrógeno, alquilo con 1 a 2 átomos de carbono,

45

R³ un resto de estructura

50



55

en la que pueden representar

R⁴ alquilo C₁-C₂,

60 R⁵ H, alquilo C₁-C₂, pudiendo significar R⁴ y R⁵ juntos también un puente de alquileno C₁-C₂ sustituido, dado el caso, con metilo,

R⁶ H, CH₃, C₂H₅, HOCH₂CH₂, bencilo, alcoxi-C₁-C₄-carbonilo, acilo C₁-C₂,

65

R' H o CH₃,

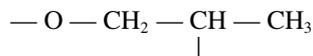
R'' H o CH₃ y

ES 2 240 984 T3

Z O o S,

A representa N o C-R⁸, en la que

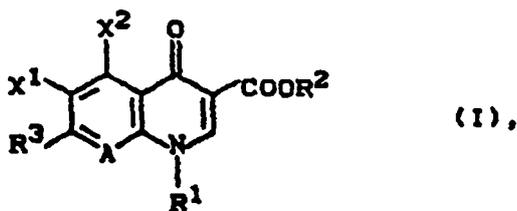
R⁸ representa H, flúor o cloro, o puede formar también junto con R¹ un puente de estructura



10

4. Procedimiento para la preparación de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (I)

15



20

en la que

X¹, R¹, R², R³ y A tienen el significado antes indicado y

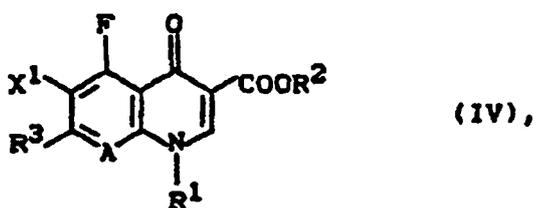
25

X² representa amino, alquilamino con 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino con 1 a 3 átomos de carbono por grupo alquilo, hidroxilo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, mercapto, alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono o ariltio,

30

caracterizado porque se transforma un compuesto de fórmula (IV)

35



40

en la que

X¹, R¹, R², R³ y A tienen el significado antes indicado,

45

con compuestos de fórmula (V)



(V)

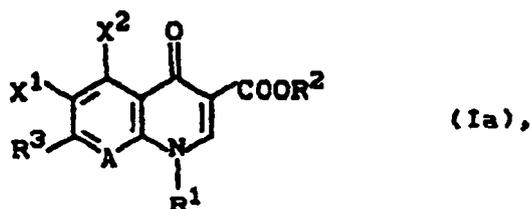
50 en la que

X² tiene el significado antes indicado, dado el caso en presencia de captadores de ácido.

55

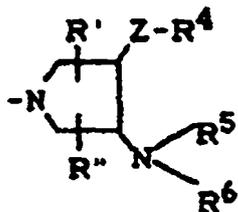
5. Procedimiento para la preparación de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula (Ia)

60



65 en la que

X¹, X², R¹, R² y A tienen el significado antes indicado y R³ representa un resto con la estructura



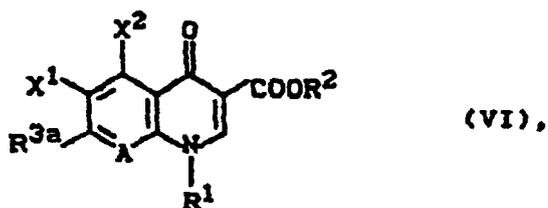
5

10 en la que

R⁴, R⁵, R⁶, R', R'' y Z tienen el significado antes indicado,

caracterizado porque se transforma un compuesto de fórmula (VI)

15



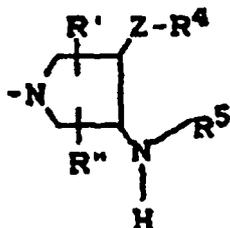
20

25 en la que

X¹, X², R¹, R² y A tienen el significado antes indicado y

R^{3a} representa un resto de estructura

30



35

40 en la que R⁴, R⁵, R', R'' y Z tienen el significado antes indicado,

con compuestos de fórmula (VII)



45

en la que

R⁶ tiene el significado antes indicado y

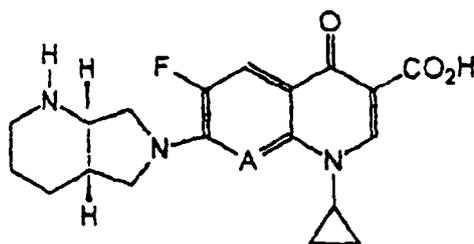
50

X^a representa cloro, bromo, yodo, hidroxilo o aciloxi,

dado el caso en presencia de captadores de ácido.

55

6. Procedimiento para la preparación de derivados de ácido carboxílico en la configuración S,S de fórmula

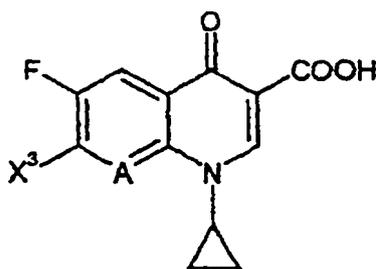


60

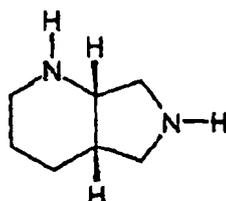
65

en la que A representa C-Cl, C-F o C-OCH₃, y sus hidratos y sales farmacéuticamente tolerables, **caracterizado** porque se transforman compuestos de fórmula

ES 2 240 984 T3



en la que A tiene el significado antes indicado y X³ representa halógeno, en especial flúor o cloro, con el compuesto de fórmula R³-H, en la que R³ representa un resto de estructura



25 dado el caso en presencia de captadores de ácido, y se disocian los grupos protectores contenidos dado el caso en R³ y los compuestos de fórmula (I) así obtenidos se convierten dado el caso de manera conocida en sí en sus hidratos y sales farmacéuticamente aceptables.

30

35

40

45

50

55

60

65