



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 299**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04804099 .2**

96 Fecha de presentación : **20.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1709044**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2006**

54 Título: **Antibióticos híbridos a base de oxazolidinona-quinolona.**

30 Prioridad: **18.12.2003 US 530822 P**
23.01.2004 EP 04001506

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.01.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.01.2009

73 Titular/es: **Morphochem Aktiengesellschaft Für
Kombinatorische Chemie
Gmunder Strasse 37-37A
81379 München, DE**

72 Inventor/es: **Hubschwerlen, Christian;
Specklin, J. L.;
Baeschlin, Daniel, Kaspar;
Schmitt, Christine;
Müller, Stefan y
Cappi, Michael**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 310 299 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

Antibióticos híbridos a base de oxazolidinona-quinolona.

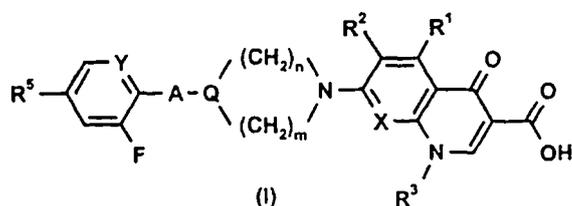
5 La presente invención describe nuevos compuestos en los que los farmacóforos de quinolona y oxazolidinona están enlazados químicamente entre sí a través de un enlazador que es estable en condiciones fisiológicas; y una composición farmacéutica antibacteriana que contiene estos compuestos. Estos compuestos de acción dual son agentes antimicrobianos útiles, eficaces frente a una variedad de patógenos humanos y veterinarios que incluyen bacterias aerobias Gram-positivas, tales como estafilococos, estreptococos y enterococos multi-resistentes, así como bacterias Gram-negativas, tales como *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenza*, y organismos anaerobios tales como las especies *Bacteroides spp.* y *Clostridia spp.*, y organismos resistentes a los ácidos, tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium spp.*

15 Ya se han descrito los antibióticos híbridos a base de oxazolidinona-quinolona (documentos WO02059116, WO03002560, WO03031443, WO03032962). El principal inconveniente de los compuestos conocidos en el estado de la técnica es la mala solubilidad en agua, lo que hace difícil el desarrollo de una formulación.

20 La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) que son agentes antimicrobianos útiles y eficaces contra una variedad de bacterias resistentes a múltiples fármacos:

20

25



30 en la que

A es un grupo alquileo, un grupo alquenileno, un grupo alquinileno, un grupo heteroalquileo, un grupo cicloalquileo, un grupo heterocicloalquileo, un grupo arileno o un grupo heteroarileno, todos los cuales pueden estar sustituidos;

35 Q es CR⁴;

X es CR⁷ o N;

40 Y es CR⁶ o N;

n es 1, 2 ó 3;

m es 1, 2 ó 3;

45 R¹ es H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, un grupo alquilo o un grupo heteroalquilo;

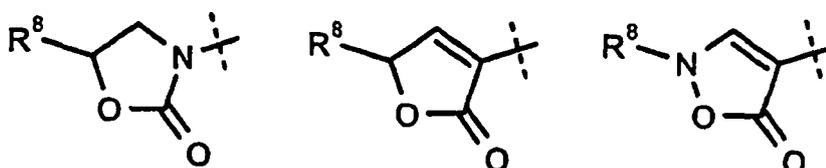
R² es H, F o Cl;

50 R³ es H, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo heteroalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquilarilo o un grupo heteroarilalquilo; todos estos grupos pueden estar sustituidos con uno, dos o más átomos de halógeno, como F o Cl, o grupos amino;

55 R⁴ es hidroxilo, un grupo de fórmula OPO₃R⁹₂ o OSO₃R¹⁰, o un grupo heteroalquilo que tiene al menos un grupo OH, NH₂, SO₃R¹⁰, PO₃R⁹₂ o COOH, o un éster de un aminoácido de origen natural o un derivado del mismo, en el que los grupos R⁹, independientemente entre sí, son H, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, y en el que R¹⁰ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo;

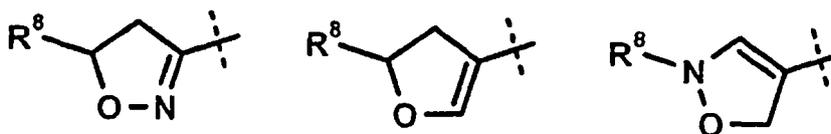
R⁵ se selecciona de los siguientes grupos:

60



65

ES 2 310 299 T3



5

R⁶ es H, F, Cl o OMe;

10 R⁷ es H, F, Cl, OH, NH₂, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, o un grupo heteroalquilo sustituido o no sustituido, o R³ y R⁷ pueden estar enlazados vía un grupo alquilénico, un grupo alquenilénico o un grupo heteroalquilénico, o puede ser una parte de un grupo cicloalquilénico o heterocicloalquilénico, en caso de que R³ no sea H y R⁷ no sea H, F, OH, NH₂ o Cl; y

15 R⁸ es un grupo heteroalquilico de C₁₋₆, un grupo heteroarilalquilico, un grupo heteroalquilarfilico, o un grupo heteroalquilheteroarfilico;

o una sal farmacológicamente aceptable, solvato, hidrato o formulación de los mismos.

20 Se debe apreciar que ciertos compuestos de fórmula (I) o (II) como se mencionan en esta descripción pueden tener formas tautómeras, de las cuales solamente una podría mencionarse o representarse específicamente en esta descripción, isómeros geométricos diferentes (que se designan habitualmente como isómeros cis/trans, o más generalmente como isómeros (E) y (Z)), o isómeros ópticos diferentes como resultado de uno o más átomos de carbono quirales (que se nombran habitualmente de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog o sistema R/S). Adicionalmente, algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. Todas estas formas tautómeras, isómeros geométricos o isómeros ópticos (así como también los racematos y diastereoisómeros) y formas polimorfas están incluidas en la invención.

30 El término alquilo se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, saturado, que contiene de uno a diez, preferiblemente uno a seis átomos de carbono, por ejemplo grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, 2,2-dimetilbutilo, n-octilo o n-pentilo. Cualquier grupo alquilo como se define aquí puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes, por ejemplo F, Cl, Br, I, NH₂, OH, SH o NO₂.

35 Los términos alquenilo y alquinilo se refieren a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, insaturado (que tiene uno, dos o más dobles y/o triples enlaces; teniendo un alquenilo preferiblemente uno o dos dobles enlaces, y teniendo un alquinilo preferiblemente uno o dos triples enlaces), que contiene preferiblemente dos a diez, preferiblemente dos a seis átomos de carbono, por ejemplo grupos etenilo (vinilo), propenilo (alilo), isopropenilo, n-pentenilo, butenilo, isoprenilo o hexa-2-enilo; grupos etinilo, propinilo o butinilo. Cualquier grupo alquenilo o alquinilo como se define aquí puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes, por ejemplo F, Cl, Br, I, NH₂, OH, SH o NO₂.

40 El término heteroalquilo se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo como se define en esta memoria, en el que se sustituyen uno o más átomos de carbono por un átomo de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre, por ejemplo un grupo alcoxi, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi o terc-butoxi, un grupo alcoxialquilo, tal como metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 1-etoxietilo, 2-metoxietilo o 2-etoxietilo, un grupo alquilamino, tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino o dietilamino, un grupo alquiltio, tal como metiltio, etiltio o isopropiltio, o un grupo ciano. También se puede referir a uno de los grupos anteriores que contiene un grupo ceto. El término heteroalquilo se refiere adicionalmente a un grupo derivado de un ácido carboxílico o amida de ácido carboxílico, tal como acetilo, propionilo, acetiloxi, propioniloxi, acetilamino o propionilamino, un grupo carboxialquilo tal como carboximetilo, carboxietilo o carboxipropilo, un éster carboxialquilico, un grupo alquiltiocarboxiamino, un grupo alcoxiimino, un grupo alquilaminotiocarboxiamino o un grupo alcocicarbonilamino. Cualquier grupo heteroalquilo como se define en esta memoria puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes, por ejemplo F, Cl, Br, I, NH₂, OH, SH o NO₂.

55 El término cicloalquilo se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado (que tiene uno, dos o más dobles y/o triples enlaces), con uno, dos o más anillos, que tiene tres a catorce átomos de carbono en el anillo, preferiblemente de cinco o seis a diez átomos de carbono en el anillo, por ejemplo grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetralina, ciclopentenilo o ciclohex-2-enilo. Cualquier grupo cicloalquilo como se define en esta memoria puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SH, N₃, NO₂, grupos alquilo tales como metilo o etilo, grupos heteroalquilo tales como metoxi, metilamino, dimetilamino o cianuro.

60 El término heterocicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo como se define en esta memoria en el cual se sustituye uno, dos o más átomos de carbono anulares por uno, dos o más átomos de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre, o grupos S(O)₁₋₂, por ejemplo grupos piperidino, morfolino o piperazino.

65 El término arilo se refiere a un grupo cíclico aromático con uno, dos o más anillos, que tiene cinco a catorce átomos de carbono en el anillo, preferiblemente de cinco o seis a diez átomos de carbono en el anillo, por ejemplo grupos fenilo o naftilo. Cualquier grupo arilo como se define en esta memoria puede estar sustituido con uno, dos o

ES 2 310 299 T3

más sustituyentes, por ejemplo F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SH, N₃, NO₂, grupos alquilo tales como metilo o etilo, grupos heteroalquilo tales como metoxi, metilamino, dimetilamino o cianuro.

5 El término heteroarilo se refiere a un grupo arilo como se define en esta memoria en el cual se sustituye uno, dos o más átomos de carbono anulares por un átomo de oxígeno, nitrógeno, boro, fósforo o azufre, por ejemplo grupos piridilo, imidazolilo, pirazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, indazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo.

10 El término aralquilo (o arilalquilo o alquilarilo), se refiere a grupos que comprenden a la vez grupos arilo así como también grupos alquilo y/o cicloalquilo.

15 El término heteroarilalquilo (o heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, etc.) se refiere a un grupo aralquilo como se define aquí, en el que se sustituye uno, dos, tres o más átomos de carbono por uno, dos, tres o más átomos de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre, o grupos S(O)₁₋₂.

20 Cualquiera de los grupos alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroarilalquilo como se definen aquí puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, con grupos NH₂, SH, NO₂ o OH, o con grupos alquilo, heteroalquilo, arilo, aralquilo, aralquilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo sin sustituir como se definen aquí.

25 El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" se refiere a grupos en los que se puede sustituir uno o más átomos de hidrógeno por un átomo de halógeno, un grupo NH₂, SH, NO₂ o OH, o por un grupo alquilo, heteroalquilo, arilo, aralquilo, aralquilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo sin sustituir como se define aquí.

Realizaciones preferidas y/o ventajosas de la invención son el objeto de las reivindicaciones subordinadas.

Se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la cual R¹ es H.

30 Se prefieren adicionalmente compuestos de Fórmula (I) en la cual R² es H o F.

Además se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la cual R³ es un grupo etilo, un grupo 2-propilo, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), un grupo fenilo o un grupo piridilo. Todos estos grupos pueden estar sustituidos con uno, dos, tres o más átomos de flúor o grupos amino.

35 Además se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la cual R³ es un grupo ciclopropilo.

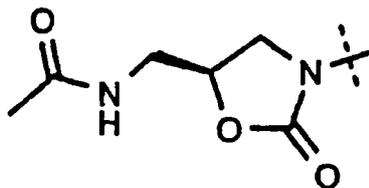
Más preferidos son compuestos de la Fórmula (I) en la cual R⁷ y R³ forman juntos un puente de la fórmula -O-CH₂-N(Me)- o -O-CH₂-CH(Me)-. En esta memoria, la estereoquímica preferida en el centro quiral es aquella que proporciona la configuración S en el compuesto final.

45 Además se prefieren compuestos de fórmula (I) en la cual R⁴ es hidroxilo o un grupo de fórmula OSO₃H, OPO₃H₂, OCH₂OPO₃H₂, OCOCH₂CH₂COOH, o un éster de un aminoácido de origen natural o un derivado del mismo (es decir, un grupo de fórmula -OCOCHR'⁵NH₂ o un derivado como un éster, amida o alquilamina del mismo, en el que R'⁵ es la cadena lateral de un aminoácido de origen natural como ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, etc., por ejemplo dimetilaminoglicina OCOCH₂N(CH₃)₂).

50 Más preferidos son compuestos de la Fórmula (I) en la cual R⁸ es un grupo de la fórmula -CH₂NHCOCH=CHARilo, -CH₂OHeteroarilo (especialmente -oxa-3-oxazol), -CH₂NHSO₂Me, -CH₂NHCOOMe, -CH₂NHCOMe, -CH₂NHCS₂Me, -CH₂NHCSMe, -CH₂NHCSNH₂, -CH₂NHCSOMe o -NHCOMe, especialmente -CH₂NHCSMe o -CH₂NHCOMe.

Se prefieren especialmente compuestos de la Fórmula (I) en la cual R⁵ tiene la siguiente estructura:

55



60

65 Además se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la cual R⁷ es H, F, Cl, o un grupo metoxi que puede estar sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

Más preferidos son compuestos de fórmula (I) en la cual X es N o CH.

ES 2 310 299 T3

Además se prefieren compuestos de Fórmula (I) en la cual Y es CH o N.

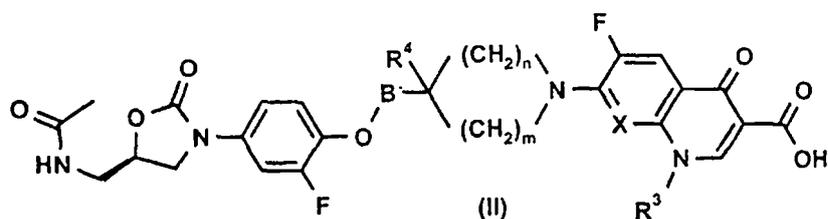
Más preferidos son compuestos de Fórmula (I), en la cual A es alquileo de C₁₋₆, alquenileno de C₂₋₆, alquinileno de C₂₋₆, heteroalquileo de C₁₋₆, ciclopropileno, epóxido, aziridina, tioepóxido, lactama o lactona, pudiendo estar todos estos grupos sustituidos.

Además se prefieren compuestos de fórmula (I) en la cual A es un grupo de Fórmula -O-B-, en la que B es un grupo alquileo de C₁₋₄, un grupo alquenileno de C₂₋₄, un grupo alquinileno de C₂₋₄, o un grupo heteroalquileo de C₁₋₄, pudiendo estar todos estos grupos sustituidos con uno, dos o más grupos hidroxilo o amino.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que A es un grupo de fórmula -CH₂CH₂-, -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -SCH₂-, -SCH₂CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH(OH)CH(OH)- o -CH(NH₂)CH(OH)-.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (I) en la que B es CH₂ o CH₂CH₂.

Se prefieren especialmente compuestos de fórmula (II)



en la que los restos se definen como antes. En una realización preferida, B es CH₂ o CH₂CH₂; X es CH, N o C-OMe, y R³ es ciclopropilo, o X es CR⁷ y R⁷ y R³ forman juntos un puente de la fórmula -O-CH₂-CH(Me)-, en la que la estereoquímica preferida en el centro quiral es aquella que proporciona la configuración S en el compuesto final, n es 1, 2 ó 3, m es 1, 2 ó 3, y R⁴ es hidroxilo o un grupo de fórmula OSO₃H, OPO₃H₂, OCH₂OPO₃H₂, OCOCH₂CH₂COOH, o un éster de un aminoácido de origen natural o un derivado del mismo.

Además se prefieren las sales mono-, di- o trisódicas (las más preferidas, las sales monosódicas) de compuestos de fórmula (I) o (II) o sus mezclas. Se prefieren especialmente las sales mono-, di- o trisódicas (las más preferidas, las sales monosódicas) de compuestos de fórmula (I) o (II), en la que R⁴ es OPO₃H₂ o OSO₃H, o sus mezclas.

Se prefiere especialmente la sal sódica de un compuesto de fórmula (II), en la que R³ es un grupo ciclopropilo, X es CH o N, n es 2, m es 2, R⁴ es OPO₃H₂ y B es CH₂.

La presente invención se refiere también a sales farmacológicamente aceptables, o solvatos e hidratos, respectivamente, y a composiciones y formulaciones de compuestos de Fórmula (I) o (II). La presente invención describe procedimientos para producir agentes farmacéuticamente útiles, que contienen estos compuestos, así como el uso de estos compuestos para la producción de agentes farmacéuticamente útiles.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención contienen al menos un compuesto de Fórmula (I) o (II) como agente activo, y opcionalmente vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes. Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden contener también antibióticos conocidos adicionales.

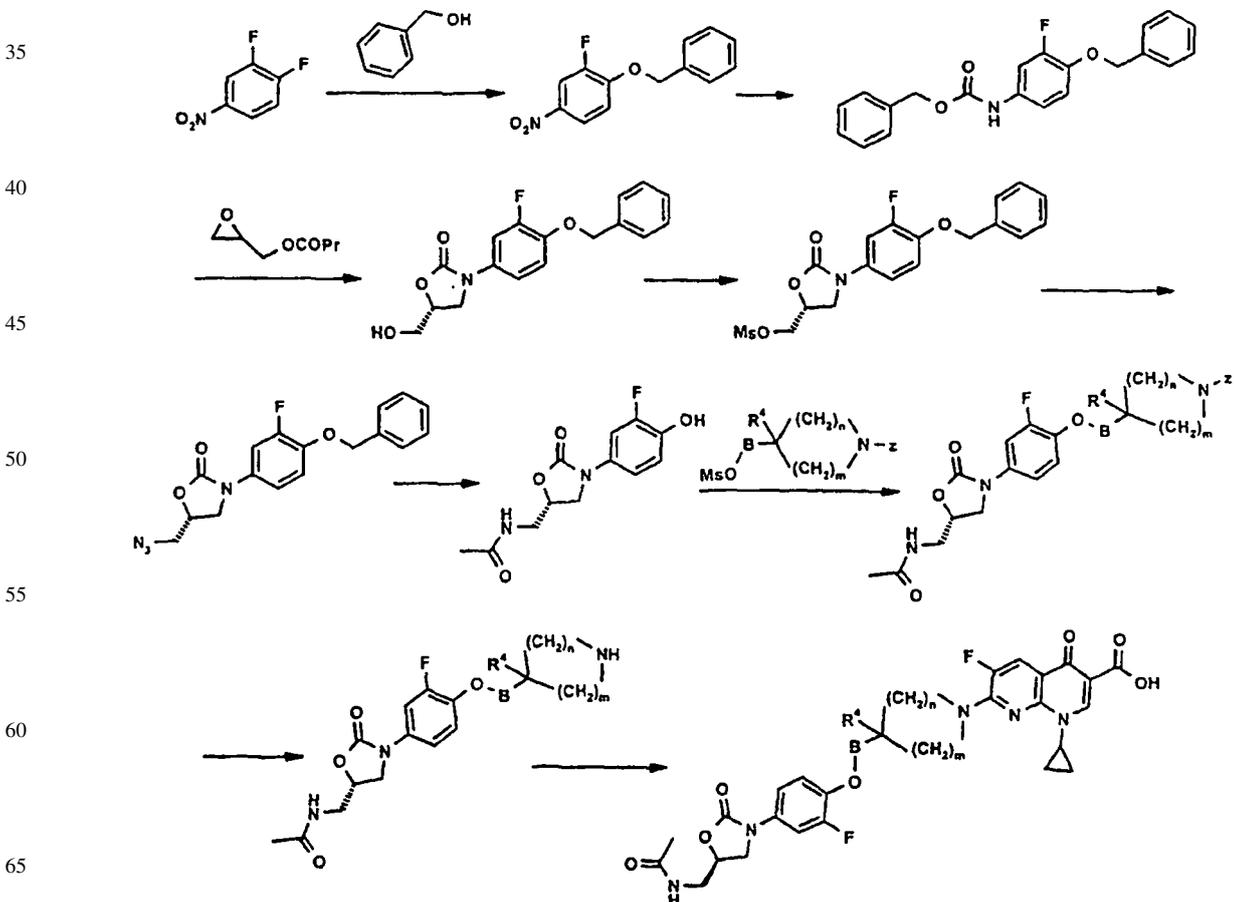
Ejemplos de sales farmacológicamente aceptables de compuestos suficientemente básicos de Fórmula (I) o (II) son sales de ácidos minerales fisiológicamente aceptables, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico; o sales de ácidos orgánicos como ácido metanosulfónico, p-toluenosulfónico, láctico, acético, trifluoroacético, cítrico, succínico, fumárico, maleico y salicílico. Adicionalmente, un compuesto suficientemente ácido de Fórmula (I) o (II) puede formar sales con metales alcalinos o alcalino-térreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, litio, calcio o magnesio; sales de amonio; o sales de bases orgánicas, por ejemplo sales de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, hidróxido de colina, meglumina, piperidina, morfolina, tris-(2-hidroxi-etil) amina, lisina o arginina. Los compuestos de Fórmula (I) o (II) pueden estar solvatados, especialmente hidratados. La hidratación puede ocurrir durante el proceso de producción, o como consecuencia de la naturaleza higroscópica de los compuestos inicialmente anhidros de Fórmula (I) o (II). Los compuestos de Fórmula (I) o (II) pueden contener átomos de carbono asimétricos, y pueden estar presentes como compuestos aquirales, mezclas de diastereómeros, mezclas de enantiómeros, o como compuestos ópticamente puros.

Como se ha mencionado anteriormente, agentes terapéuticamente útiles que contienen compuestos de Fórmula (I) o (II), sus solvatos, sales o formulaciones también están comprendidos en el alcance de la presente invención. En general, los compuestos de Fórmula (I) o (II) se administrarán utilizando los modos conocidos y aceptables que se conocen en la técnica, ya sea solos o en combinación con otro agente terapéutico. Tales agentes terapéuticamente útiles se

5 pueden administrar por una de las rutas siguientes: oral, por ejemplo como comprimidos, grageas, comprimidos recubiertos, píldoras, semisólidos, cápsulas blandas o duras, por ejemplo cápsulas de gelatina blanda y dura, disoluciones acuosas o aceitosas, emulsiones, suspensiones o jarabes; parenteral, incluyendo inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea, por ejemplo como una disolución o suspensión inyectable; rectal, como supositorios; mediante inhalación o insuflación, por ejemplo como una formulación de polvo, como microcristales o como una pulverización (por ejemplo aerosol líquido); transdérmica, por ejemplo por la vía de un sistema de suministro transdérmico (TDS), tal como un emplastro que contiene el ingrediente activo; o intranasal. Para la producción de tales comprimidos, píldoras, semisólidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas duras, por ejemplo de gelatina, el producto terapéuticamente útil puede mezclarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes, tales como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, gelatina, malta, gel de sílice, almidón o derivados del mismo, talco, ácido estearico o sus sales, leche desnatada seca, y similares. Para la producción de cápsulas blandas, se pueden utilizar excipientes tales como, por ejemplo, aceites vegetales, de petróleo, de origen animal o sintéticos, cera, grasa, polioles. Para la producción de disoluciones, emulsiones o suspensiones líquidas o jarabes, se pueden utilizar como excipientes, por ejemplo, agua, alcoholes, disolución salina acuosa, dextrosa acuosa, polioles, glicerina, lípidos, fosfolípidos, ciclodextrinas, aceites vegetales, de petróleo, de origen animal o sintéticos. Se prefieren especialmente los lípidos, y son más preferidos los fosfolípidos (preferiblemente de origen natural; de modo especialmente preferible con un tamaño de partículas entre 300 y 350 nm), preferiblemente en disolución salina tamponada con fosfato (pH = 7 a 8, preferiblemente 7,4). Para los supositorios, se pueden utilizar excipientes tales como, por ejemplo, aceites vegetales, de petróleo, de origen animal o sintéticos, cera, grasa y polioles. Para formulaciones de aerosol, se pueden utilizar gases comprimidos adecuados para este fin, tales como por ejemplo oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono. Los agentes farmacéuticamente útiles también pueden contener aditivos para conservación, estabilización, por ejemplo estabilizadores frente a los rayos UV, emulsionantes, edulcorantes, aromatizantes, sales para cambiar la presión osmótica, tampones, aditivos de recubrimiento y antioxidantes.

25 Es habitual una dosis diaria por paciente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4000 mg, en especial aproximadamente 50 mg a 3 g, apreciando las personas con experiencia normal en la técnica que la dosificación dependerá también de la edad, los estados de los mamíferos, y la clase de enfermedades que se vayan a tratar o a prevenir. La dosis diaria se puede administrar en una sola toma, o se puede dividir en varias tomas. Puede contemplarse una dosis individual media de aproximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg y 2000 mg.

30 Los compuestos de fórmula (I) o (II) se pueden sintetizar según el siguiente esquema de reacción:



ES 2 310 299 T3

Condiciones de reacción:

Etapa 1: CH₂Cl₂, KOH (50%), 3 h, rt; 97%. Etapa 2: H₂, Pt/C, 20 h, rt; seguido de Z-Cl (Cbz-Cl), acetona/agua, NaHCO₃, 12 h, rt, 98%. Etapa 3: n-BuLi, -60°C, 24 h, 80%. Etapa 4: MsCl, trietilamina, CH₂Cl₂; 100%. Etapa 5: NaN₃ en DMF, 90°C, cat. Bu₄Ni, 5 h, 90%. Etapa 6: H₂, Pd(OH)₂, THF, MeOH, 24 h, seguido de AcOH, AC₂O, rt, 2 h, 70%. Etapa 7: DMF, NaH, 70°C, 12 h, 75%. Etapa 8: H₂, Pd(OH)₂, MeOH, THF, 24 h, RT, 100%. Etapa 9: N-metilpirrolidinona, ácido 1-ciclopropil-7-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (comercialmente disponible), TMS-Cl, base de Hünig o K₂CO₃, 80°C, 5 h, 80%.

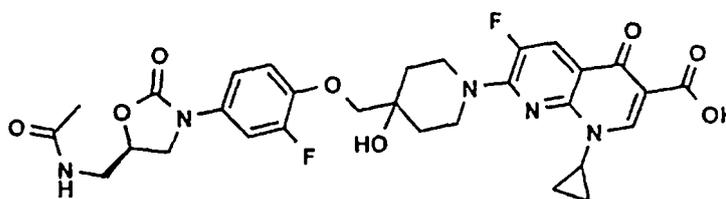
10

Ejemplos

Ejemplo 1

15 *Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1.8]naftiridin-3-carboxílico*

20



25

Etapa 1

30 *Éster bencílico del ácido (4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-carbámico*

Una disolución de 34,9 g de 1-benciloxi-2-fluoro-4-nitro-benceno (documento WO 03064413) (MW: 247,28, 141 mmoles) y 340 mg de platino al 5% sobre carbón activado, en 350 ml de acetato de etilo, se agitó en hidrógeno a rt y presión normal. La reacción se monitorizó mediante HPLC, y estaba terminada después de veinte horas. El catalizador se filtró sobre un filtro de fibra de vidrio, y el filtrado se evaporó a presión reducida hasta sequedad. El residuo oleoso se disolvió en 500 ml de acetona y se trató con 250 ml de una disolución saturada de bicarbonato sódico y 17,5 g de bicarbonato sódico (MW: 84,01, 208 mmoles). La mezcla se dejó enfriar hasta 5°C y se trató gota a gota con 26,08 g de cloroformiato de bencilo (MW: 170,59, 152 mmoles). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante dos horas, y se monitorizó mediante TLC (hexano/acetato de etilo 3:1). La acetona se evaporó, el residuo se diluyó con 500 ml de agua, y el sólido se separó por filtración. Los cristales se lavaron con 500 ml de agua, y se secaron. Rendimiento: 48,05 g, 95,8%. MS: 352,5 (M+H)⁺, 350,8, (M-H)⁻. Método ESI⁺, ESI⁻.

35

40

Etapa 2

45 *(5R)-3-(4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona*

Una disolución agitada de 17,5 g de éster bencílico del ácido (4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-carbámico (MW: 351,38, 50 mmoles), en 30 ml de tetrahidrofurano seco, se enfrió hasta -78°C con un baño de hielo seco/acetona. Se añadieron gota a gota 22,8 ml de una disolución 2,3 M de n-butil-litio en n-hexano (52,5 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min. Se añadieron 7,92 g de butirato de R(-)-glicidilo (MW: 144,17, 60 mmoles), y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción se monitorizó mediante HPLC, se paralizó con una disolución de cloruro amónico saturada, y se diluyó con 100 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 200 ml de agua y 200 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en 200 ml de una mezcla 1/1 de acetato de etilo/hexano. El sólido se recogió y recristalizó en 150 ml de una mezcla 9/1 de acetato de etilo/diclorometano. Los cristales incoloros se recogieron y se secaron. Rendimiento: 10,4 g, 65,5%. MS: 318,1 (M+H)⁺. Método ESI⁺.

50

55

Etapa 3

60 *(5S)-5-azidometil-3-(4-benciloxi-3-fluorofenil)-oxazolidin-2-ona*

Una disolución de 10 g de (5R)-3-(4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (MW: 317,32, 31,51 mmoles) y 4,78 g de trietilamina (MW: 101,19, 47,26 mmoles) en 300 ml de diclorometano se trató con agitación a 10°C con 4,32 g de cloruro de metanosulfonilo (MW: 114,55, 37,82 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y se monitorizó mediante TLC (acetato de etilo:hexano 1:1). La mezcla de reacción se paralizó con 100 ml de agua, y la capa orgánica se lavó con 100 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de dimetil-

65

ES 2 310 299 T3

formamida, y se añadieron 5,12 g de azida sódica (MW: 65,01, 78,7 mmoles) y una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutamonio. La suspensión se agitó a 90°C toda la noche. La reacción se monitorizó mediante HPLC. La dimetilformamida se evaporó a presión reducida, el residuo se disolvió en 200 ml de diclorometano, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con 100 ml agua y 100 ml de salmuera. La disolución diclorometánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en 150 ml de una mezcla 1/1 de acetato de etilo:hexano. Los cristales se recogieron para dar un sólido blanquecino. Rendimiento: 10,4 g, 97%. MS: 343,1 (M+H)⁺. Método: ESI⁺.

Etapa 4

N-[(5S)-{3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida

Una suspensión de 10,4 g de (5S)-5-azidometil-3-(4-benciloxi-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona (MW: 342,33, 30,38 mmoles) y 1,5 g de paladio al 10% sobre carbón activado, en 400 ml de una mezcla 1:1 de metanol:acetato de etilo se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante dos días. El catalizador se separó por filtración usando un papel de filtro de fibra de vidrio, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de ácido acético, y se trató con 3,72 g de anhídrido acético (MW: 102,09, 36,45 mmoles). El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se cristalizó en una mezcla 1:1 de acetato de etilo:hexano para dar un sólido blanquecino. Rendimiento: 6,76 g, 83%. MS: 269,4 (M+H)⁺, 267,3, (M-H)⁻. Método ESI⁺, ESI⁻.

Etapa 5

Éster bencílico del ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

Una suspensión de 22,72 g de éster bencílico del ácido 1-oxa-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxílico (documento WO9803507) (MW: 247,29, 92 mmoles), 21,45 g de N-[(5S)-{3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (MW: 268,246, 80 mmoles) y 16,58 g de carbonato potásico (MW: 138,20, 120 mmoles), en 150 ml de dimetilformamida, se agitó a 100°C durante 7 horas. La reacción se monitorizó mediante TLC (diclorometano/metanol 9:1). La dimetilformamida se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en 600 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano/metanol. La capa orgánica se lavó con 400 ml de agua y 400 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el filtrado se diluyó con 250 ml de acetato de etilo. La mezcla se concentró a presión reducida hasta un volumen final de 400 ml. La suspensión lechosa se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Los cristales se filtraron y se lavaron sucesivamente con 150 ml de acetato de etilo y 100 ml de pentano. Rendimiento: 31,65 g, 76,7%. MS: 516,8 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 6

N-[(5S)-3[3-fluoro-4-(4-hidroxi-piperidin-4-il-metoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida

Una suspensión de 31 g de éster bencílico del ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluorofenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (MW: 515,54, 60,13 mmoles) y 2,5 g de paladio al 10% sobre carbón activado, en 310 ml de metanol y 150 ml de acetato de etilo, se agitó en hidrógeno durante 4 h. La reacción se monitorizó mediante TLC (acetato de etilo). La suspensión lechosa de la reacción se diluyó con 300 ml de metanol, se calentó hasta 40°C, y el catalizador se separó por filtración usando un papel de filtro de fibra de vidrio. El filtrado se concentró hasta 150 ml, se diluyó con 300 ml de acetato de etilo, y se concentró nuevamente hasta 200 ml. Se añadieron 200 ml de éter dietílico, y la suspensión se enfrió hasta 0°C con agitación. El sólido se recogió y se secó. Rendimiento: 21,6 g, 94,3%. MS: 382,6 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 7

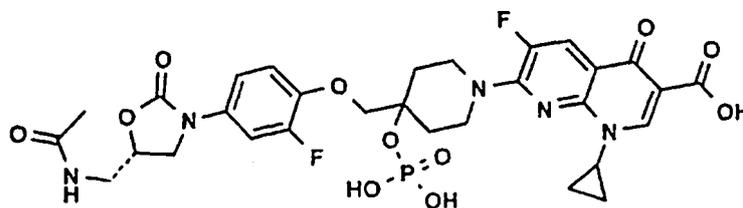
Ácido 7-(4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil)-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1.8]naftiridin-3-carboxílico

Una suspensión de 71 mg de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-[1.8]naftiridin-3-carboxílico (MW: 282,66, 0,25 mmoles), 95 mg de N-[(5S)-3[3-fluoro-4-(4-hidroxi-piperidin-4-il-metoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (MW: 381,40, 0,25 mmoles) 102 mg de trietilamina (MW: 101,19, 1,0 mmol) y 81 mg de trimetilclorsilano (MW: 108,64, 0,75 mmoles) en 1 ml de N-metilpirrolidin-2-ona, se calentó a 80°C con agitación durante 5 horas. La reacción se monitorizó mediante TLC (diclorometano:metanol 9:1). La N-metil-pirrolidin-2-ona se evaporó, el residuo se disolvió en 20 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano:metanol, y la disolución se lavó secuencialmente con 10 ml de ácido clorhídrico acuoso 0,1 N y 20 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en 10 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano:metanol, y se diluyó con 20 ml de acetato de etilo. El sólido precipitado se recogió para dar un sólido blanquecino. Se obtuvo una segunda cosecha concentrando a presión reducida el licor madre. Rendimiento: 100 mg, 64%. MS: 628,8 (M+H)⁺, 626,8. (M-H)⁻ Método ESI⁺, ESI⁻.

ES 2 310 299 T3

Ejemplo 2

Ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1.8]naftiridin-3-carboxílico



Etapa 1

Ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-(bis-benciloxi-fosforilo-xi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1.8]naftiridin-3-carboxílico

Una suspensión de 125 mg de ácido 7-[4-{[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1.8]naftiridin-3-carboxílico (MW: 627,60, 0,2 mmoles) y 42 mg de tetrazol (MW: 70,05, 0,6 mmoles) en 1 ml de diclorometano, se trató con 138 mg de fosoramidito de N,N-diisopropilo y dibencilo (MW: 345,42, 0,4 mmoles). La suspensión original se aclaró lentamente. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, y se monitorizó mediante TLC (diclorometano/metanol 9:1). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se trató con 0,6 ml de una disolución 0,5 M de ácido m-cloroperbenzoico en diclorometano. La mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente, y se diluyó con 20 ml de diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 20 ml de una disolución de bicarbonato sódico acuosa saturada y 20 ml de salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La suspensión lechosa se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice usando como eluyente una mezcla 9/1 de diclorometano/metanol para dar un sólido blanquecino. Rendimiento: 158 mg, 89%. MS: 889,3 (M+H)⁺, 887,0 (M-H)⁻ Método ESI⁺, ESI⁻.

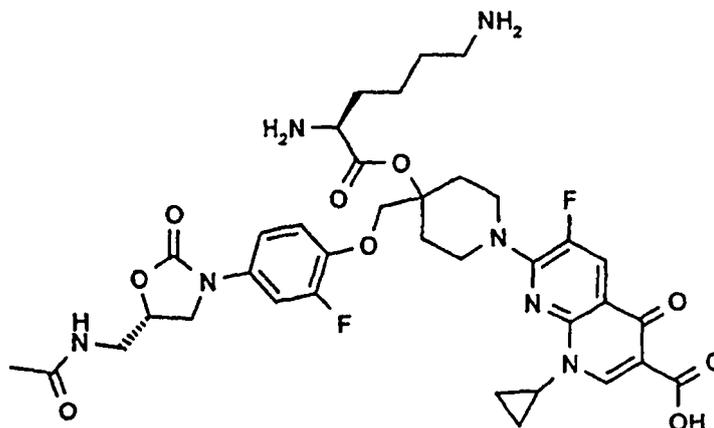
Etapa 2

Ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-(bis-benciloxi-fosforilo-xi)-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1.8]naftiridin-3-carboxílico

Una suspensión de 158 mg de ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-(bis-benciloxi-fosforilo-xi)-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1.8]naftiridin-3-carboxílico (MW: 887,84, 0,177 mmoles) y 20 mg de hidróxido de paladio al 20% sobre carbón activado, en 20 ml de una mezcla 6/3/1 de diclorometano/metanol/agua, se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante tres horas. El catalizador se separó por filtración usando un papel de filtro de fibra de vidrio. Los disolventes se evaporaron a presión reducida, y el residuo se disolvió en 10 ml de metanol. La disolución se diluyó con 20 ml de agua mientras que precipitó un sólido blanco. El sólido se recogió y se secó. Rendimiento: 85 mg, 68%. MS: 709,0 (M+H)⁺, 706,5 (M-H)⁻ Método ESI⁺, ESI⁻.

Ejemplo 3

Ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-(2,6-diamino-hexanoiloxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1.8]naftiridin-3-carboxílico



ES 2 310 299 T3

Etapa 1

Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

Análogamente al ejemplo 1, etapa 5, haciendo reaccionar 3,83 g de éster terc-butílico del ácido 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxílico (documento WO 0204462) (MW: 213,28 18 mmoles), 4,02 g de N-[(5S)-{3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (MW: 268,246, 15 mmoles) y 3,1 g de carbonato potásico (MW: 138,20, 22,5 mmoles), en 30 ml de dimetilformamida. Rendimiento: 4,89 g, 67%. MS: 482,6 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 2

Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-(2,6-bis-benciloxicarbonilamino-hexanoiloxi)-piperidin-1-carboxílico

Una suspensión de 96 mg de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (MW: 481,52, 0,2 mmoles), 195 mg de Z-Lys (Z)-OH (MW: 414,46, 0,4 mmoles) y 49 mg de 4-dimetilaminopiridina (MW: 122,17, 0,4 mmoles), en 2 ml de diclorometano, se trató con agitación a temperatura ambiente con 115 mg de hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (MW: 191,70, 0,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche. La mezcla se diluyó con 20 ml de acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con 10 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N, 20 ml de agua y 20 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, usando una mezcla 9/1 de diclorometano/metanol como eluyente, para dejar un aceite pegajoso incoloro. Rendimiento: 150 mg, 88%. MS: 878,8 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 3

Hidrocloreto del éster 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-piperidin-4-ílico del ácido 2,6-bis-benciloxicarbonilamino-hexanoico

Se disolvieron 200 mg de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5-(5S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-(2,6-bis-benciloxicarbonilamino-hexanoiloxi)-piperidin-1-carboxílico (MW: 977,97, 0,22 mmoles) en 4 ml de ácido clorhídrico seco 1,25 M en metanol. La reacción se agitó a 40°C durante dos horas, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, para dejar un sólido blanquecino. Rendimiento: 178 mg, cuantitativo. MS: 778,8 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 4

Ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-(2,6-bis-benciloxicarbonilamino-hexanoiloxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1.8]naftiridin-3-carboxílico

Análogamente al ejemplo 1, etapa 7, con 62 mg de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-[1.8]naftiridin-3-carboxílico (MW: 282,66, 0,25 mmoles), 178 mg de hidrocloreto del éster 4-{4-[5-(5S)-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-piperidin-4-ílico del ácido 2,6-bis-benciloxicarbonilamino-hexanoico (MW: 814,31, 0,22 mmoles), 90 mg de trietilamina (MW: 101,19, 0,88 mmoles) y 48 mg de trimetilclorsilano (MW: 108,64, 0,44 mmoles), en 1 ml de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimiento: 94 mg, 42%. MS: 1025,3 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 5

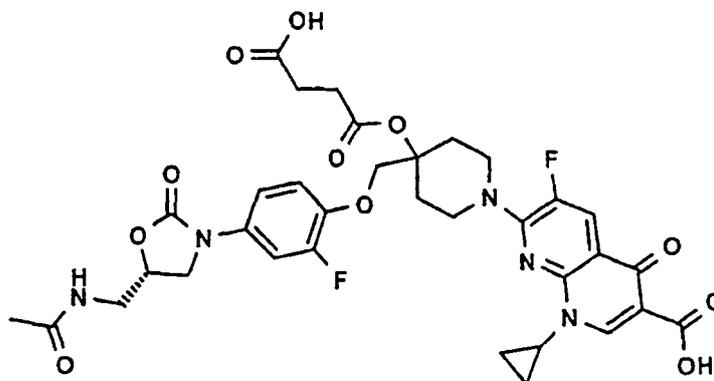
Ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-(2,6-diamino-hexanoiloxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1.8]naftiridin-3-carboxílico

Una suspensión de 94 mg de ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-(2,6-bis-benciloxicarbonilamino-hexanoiloxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1.8]naftiridin-3-carboxílico (MW: 1024,05, 0,091 mmoles) y 20 mg de hidróxido de paladio al 20% sobre carbón activado, en 20 ml de una mezcla de 6/3/1 diclorometano/metanol/agua se agitó a temperatura ambiente en hidrógeno durante cuatro horas. El catalizador se separó por filtración usando un papel de filtro de fibra de vidrio. Los disolventes se evaporaron a presión reducida, y el residuo se disolvió en 10 ml de metanol. La disolución se diluyó con 20 ml de agua mientras precipitaba un sólido blanco. El sólido se recogió y se secó. Rendimiento: 29 mg, 43%. MS: 757,0 (M+H)⁺, 755,2 Método ESI⁺, ESI⁻.

ES 2 310 299 T3

Ejemplo 4

Éster mono-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-(6-carboxi-8-ciclopropil-3-fluoro-5-oxo-5,8-dihidro-[1.8]naftiridin-2-il)-piperidin-4-ílico] del ácido succínico



Etapa 1

Éster bencílico y éster 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-ílico del ácido succínico

Análogamente al ejemplo 3, etapa 2, 825 mg de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (MW: 481,52, 1,71 mmoles), 1,07 g de éster monobencílico del ácido succínico (MW: 208,21, 5,14 mmoles) y 0,63 g de 4-dimetilaminopiridina (MW: 122,17, 5,1 mmoles), en 10 ml de diclorometano, se trató con agitación a temperatura ambiente con 1,3 g hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (MW: 191,70, 6,8 mmoles). Rendimiento: 820 mg, 70%. MS: 673,3 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 2

Éster bencílico y éster 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-piperidin-4-ílico del ácido succínico

Se disolvieron 820 mg de éster bencílico y éster 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-terc-butoxicarbonil-piperidin-4-ílico del ácido succínico (MW: 671,72, 1,23 mmoles) en 4 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en 30 ml de una mezcla 9/1 de diclorometano/metanol, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con 30 ml de disolución de bicarbonato sódico acuosa saturada y 30 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice, usando una mezcla 95/5 de diclorometano/metanol, con trietilamina al 2% como eluyente. Rendimiento: 420 mg, 60%. MS: 572,7 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 3

Éster bencílico y éster 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-(6-carboxi-8-ciclopropil-3-fluoro-5-oxo-5,8-dihidro-[1.8]naftiridin-2-il)-piperidin-4-ílico del ácido succínico

Análogamente al ejemplo 1, etapa 7, con 113 mg de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-[1.8]naftiridin-3-carboxílico (MW: 282,66, 0,4 mmoles), 230 mg de éster bencílico y éster 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-piperidin-4-ílico del ácido succínico (MW: 571,60, 0,4 mmoles), 161 mg de trietilamina (MW: 101,19, 1,6 mmoles) y 87 mg de trimetilclorsilano (MW: 108,64, 0,8 mmoles) en 2 ml de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimiento: 25 mg, 7,6%. MS: 819 (M+H)⁺, 817,8, Método ESI⁺, ESI⁻.

Etapa 4

Éster mono-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-(6-carboxi-8-ciclopropil-3-fluoro-5-oxo-5,8-dihidro-[1.8]naftiridin-2-il)-piperidin-4-ílico] del ácido succínico

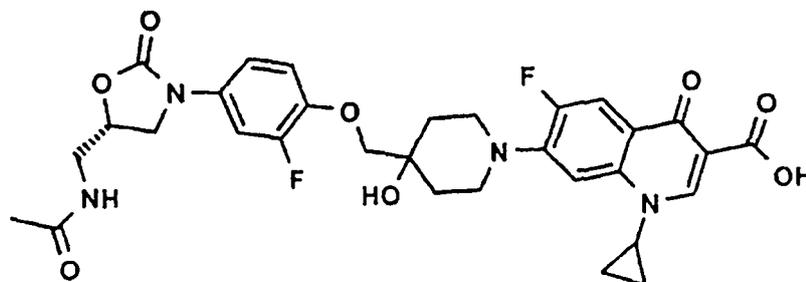
Análogamente al ejemplo 3, etapa 5, con 22 mg de éster bencílico y éster 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-(6-carboxi-8-ciclopropil-3-fluoro-5-oxo-5,8-dihidro-[1.8]naftiridin-2-il)-piperidin-4-ílico del ácido succínico (MW: 817,80, 0,026 mmoles) y 2 mg de hidróxido de paladio al 20% sobre carbón

ES 2 310 299 T3

activado, en 20 ml de una mezcla 1/1 de tetrahidrofurano/metanol. Rendimiento: 16 mg, 81%. MS: 729 (M+H)⁺, 727 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

5 Ejemplo 5

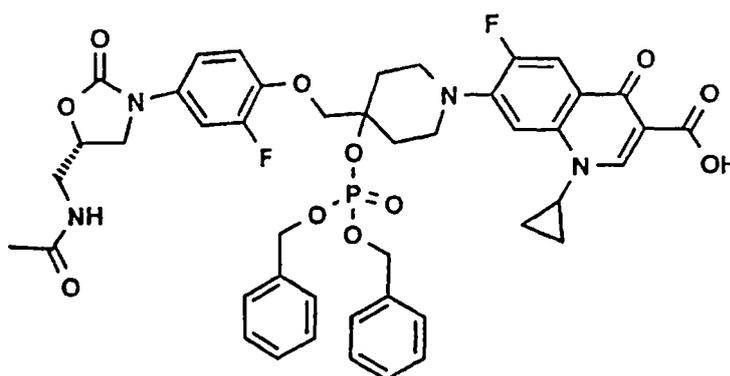
Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



Una disolución de 60 g de N-[(5S)-3[3-fluoro-4-(4-hidroxi-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida. (C₁₈H₂₄FN₃O₅, MW: 381,40, 0,157 moles) y 26,87 ml de etildiisopropilamina (MW: 129,25, 0,157 moles), en 300 ml de N-metil-pirrolidin-2-ona, se trató con 67,81 g de complejo de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinecarboxílico-diacetato de boro (MW: 410,57, 0,165 moles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. La N-metil-pirrolidin-2-ona se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en 300 ml de metanol. Se burbujeó cloruro de hidrógeno anhidro a través la disolución a 10°C durante 30 minutos. La disolución se agitó a temperatura ambiente mientras precipitaba un sólido amarillo. La conversión del complejo de boro al ácido libre se monitorizó mediante HPLC. La mezcla se diluyó con 300 ml de acetato de etilo. El sólido se filtró y se lavó con 100 ml de 8/2 de acetato de etilo/metanol, y 100 ml de acetato de etilo. El sólido amarillo se secó para dejar 86,4 g de un sólido amarillo. El sólido se disolvió en 200 ml de dimetilsulfóxido a 40°C, y la disolución amarilla se añadió con agitación a 1000 ml de agua. El sólido amarillo se recogió, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 73 g, 74,5%. MS: 627,8 (M+H)⁺, 625,8 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

Ejemplo 6

Ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico



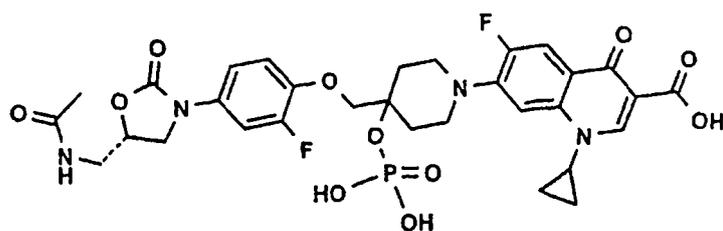
Una suspensión de 35 g de ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (MW: 626,61, 55,85 mmoles) y 6,45 g de tetrazol (MW: 70,05, 92,15 mmoles), en 700 ml de diclorometano, se trató a temperatura ambiente en agitación con una disolución de 31,8 g de fosforamidito de dibencilo y diisopropilo (MW: 345,42, 92,15 mmoles), en 20 ml de diclorometano. La reacción se monitorizó mediante TLC (diclorometano/metanol 9:1). La reacción se agitó durante una hora, y la mezcla se lavó a 0°C con 200 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y 100 ml de una disolución de bicarbonato sódico saturada. La capa acuosa se volvió a lavar con 200 ml de diclorometano. La capa orgánica combinada se concentró hasta 500 ml y se trató a temperatura ambiente con 13,2 ml de una disolución al 70% hidroperóxido terc-butilo en agua (MW: 90,12, 95 mmoles). La reacción se agitó durante 30 minutos, se diluyó con 500 ml de diclorometano, y la capa orgánica se lavó con 200 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y con 300 ml

ES 2 310 299 T3

de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 400 ml de diclorometano y se diluyó con 400 ml de N-hexano. La mezcla se concentró (300 mbares, temperatura del baño: 40°C) hasta un volumen de 400 ml. El aceite pegajoso se decantó y se disolvió en 400 ml de metanol a reflujo. La disolución se concentró hasta 300 ml a presión reducida, y se agitó toda la noche a RT. La suspensión lechosa se enfrió hasta 0°C, y el sólido se recogió. Rendimiento: 27,60 g, 55,6%. MS: 888,3 (M+H)⁺, 885,8 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

Ejemplo 7

Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

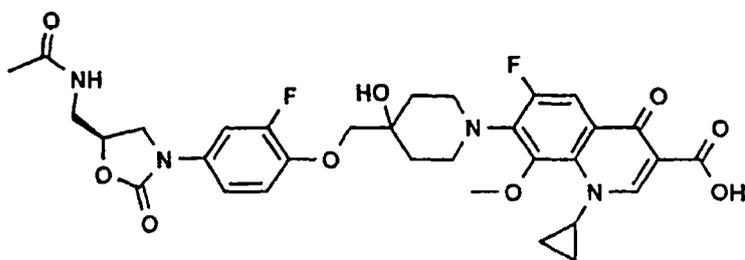


Se suspendieron 27 g de ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (MW: 886,85, 30,44 mmoles) en 600 ml de acetonitrilo, y se trató con 53 ml de una disolución al 33% de ácido bromhídrico anhidro en ácido acético. La suspensión amarilla se diluyó con 150 ml de ácido acético, y se calentó hasta 45°C. La reacción se monitorizó mediante HPLC/MS, y terminó después de 3 horas.

La suspensión pegajosa se añadió a 1,5 l de agua en agitación. Los cristales blanquecinos se recogieron, se lavaron con 300 ml de agua, 150 ml de etanol y 150 ml de éter. El sólido se suspendió en 1,3 l de agua y se trató con 35 ml (35 mmoles) de una disolución acuosa 1 M de hidróxido sódico. El sólido se disolvió, y la disolución marrón amarilla se trató con 15 g de carbón activado, y se filtró. El filtrado se extrajo con 3 porciones de 200 ml de una mezcla 95/5 de diclorometano/metanol. La capa acuosa se trató con 40 ml de una disolución 1 M de HCl, y el producto cristalizó por agitación. El sólido se recogió y se secó. Rendimiento: 17,3 g, 80,4%. MS: 609,7 (M+H)⁺, 607,8 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

Ejemplo 8

Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

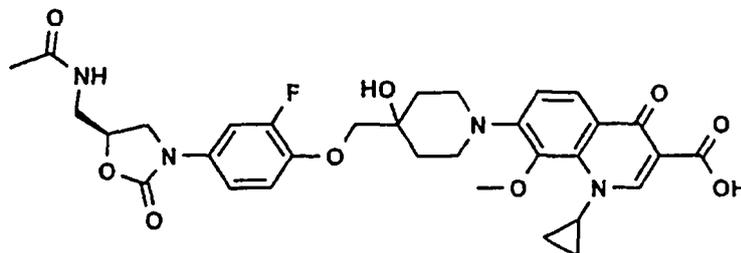


Análogamente al ejemplo 5, con 114 mg de N-[(5S)-3[3-fluoro-4-(4-hidroxi-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (MW: 381,40 0,3 mmoles), 127 mg de diacetilborato del ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico (Sakurai, Nobuhiro; Sano, Mitsuharu; Hirayama, Fumihito; Kuroda, Tsuyoshi; Uemori, Satoru; Bioorg. Med. Chem. Lett.; 8; 16; 1998; 2185-2190) (MW: 423,137, 0,3 mmoles) y 38 mg de etildiisopropilamina (MW: 129,25, 0,3 mmoles) en 1 ml de N-metilpirrolidin-2-ona. Rendimiento: 137 mg, 69,5%. MS: 658,2 (M+H)⁺, 655,8 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

ES 2 310 299 T3

Ejemplo 9

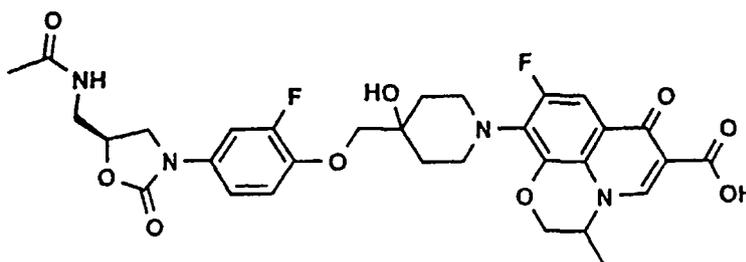
Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



Análogamente al ejemplo 5, con 114 mg de N-[(5S)-3[3-fluoro-4-(4-hidroxi-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (MW: 381,40 0,3 mmoles), 121 mg de diacetato de 1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilatoboro (documento WO 03032962) (MW: 405,15, 0,3 mmoles) y 77 mg de etildiisopropilamina (MW: 129,25, 0,6 mmoles) en 2 ml N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimiento: 117 mg, 61,2%. MS: 639,8 (M+H)⁺, 637,5 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

Ejemplo 10

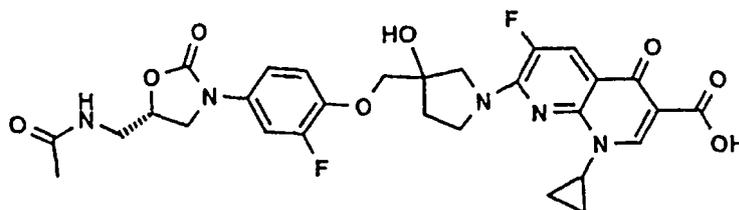
Ácido 9-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenalen-5-carboxílico



Una disolución de 140 mg de ácido 9-10-difluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carboxílico (MW: 281,22, 0,5 mmoles), 191 mg de N-[(5S)-3[3-fluoro-4-(4-hidroxi-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (MW: 381,40, 0,5 mmoles), y 129 mg de etildiisopropilamina (MW: 129,25, 1 mmol) se agitó a 80°C en 1 ml de N-metil-pirrolidin-2-ona, durante 24 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se trató con 10 ml de una disolución 1,2 M de cloruro de hidrógeno anhidro en metanol. El metanol se evaporó, y el residuo se sometió a digestión en acetato de etilo. El sólido se recogió y cristalizó dos veces en una mezcla de diclorometano/etanol. Rendimiento: 88 mg, 27%. MS: 643,7 (M+H)⁺, 641,5 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

Ejemplo 11

Ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1.8]naftiridin-3-carboxílico



ES 2 310 299 T3

Etapa 1

Éster bencílico del ácido 1-oxa-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico

5 Una disolución de éster bencílico del ácido 3-metilen-pirrolidin-1-carboxílico (documento WO 9624593), en 5 ml de diclorometano, se trató con 2,16 g de bicarbonato sódico (MW: 84,01 26,28 mmoles) y 2,47 g de ácido m-clorperbenzoico al 80% (MW: 172,57, 11,48 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de una disolución acuosa saturada de sulfito de sodio, y 45 ml de diclorometano. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 30 ml de una disolución saturada acuosa de bicarbonato
10 sódico y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice (1/1 de acetato de etilo/n-hexano), para dar un sólido blanquecino. Rendimiento: 440 mg, 57%. MS: 234,1 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 2

15

Éster bencílico del ácido 3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

20 Una disolución de 420 mg de N-[(5S)-{3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (MW: 268,246, 1,56 mmoles), en 2 ml de dimetilformamida, se trató con 83 mg de hidruro de sodio. La suspensión se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de 440 mg de éster bencílico del ácido 1-oxa-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (MW: 233,26, 1,88 mmoles) en 1 ml de DMF, y la mezcla se agitó a 70°C durante tres horas. La dimetilformamida se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre
25 sílice (mezcla 95/5 de diclorometano/metanol, con amoníaco al 1%), para dar un polvo blanquecino. Rendimiento: 630 mg, 80%. MS: 502,5 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 3

30

N-[(5S)-3-[3-Fluoro-4-(3-hidroxi-pirrolidin-3-il-metoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida

Una suspensión de 660 mg de éster bencílico del ácido 3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (MW: 501,51, 1,31 mmoles) y 20 mg de paladio al 10% sobre carbón activado, en 20 ml de una mezcla 1/1 de acetato de etilo/metanol, se agitó durante doce horas en hidrógeno. El catalizador se filtró sobre un papel de filtro de fibra de vidrio, y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar un
35 aceite incoloro. Rendimiento: 400 mg, 83,2%. MS: 368,4 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Etapa 4

40

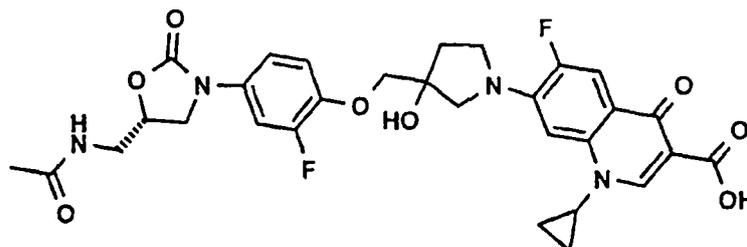
Ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1.8]naftiridin-3-carboxílico

Análogamente al ejemplo 1, etapa 7, con 39 mg de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-[1.8]naftiridin-3-carboxílico (MW: 282,66, 0,24 mmoles), 99 mg de N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-(3-hidroxi-pirrolidin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (MW: 367,38, 0,24 mmoles), 101 mg de trietilamina (MW: 101,19, 1,0 mmoles) y 80 mg de trimetilclorsilano (MW: 108,64, 0,75 mmoles), en 2 ml de N-metilpirrolidin-2-ona. Rendimiento: 70 mg, 46%. MS: 614,7(M+H)⁺, 612,7 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

50 Ejemplo 12

Ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

55



65

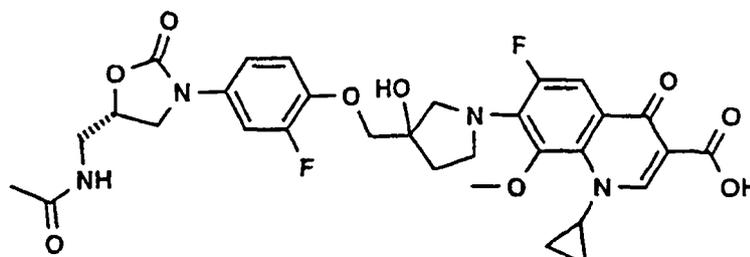
Análogamente al ejemplo 5, con 106 mg de N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-(3-hidroxi-pirrolidin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida. (MW: 367,38, 0,29 mmoles), 119 mg de complejo de ácido (7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico-diacetato de boro (MW: 410,57, 0,29 mmoles) y 75 mg de etildiiso-

ES 2 310 299 T3

propilamina (MW: 129,25, 0,58 mmoles), en 2 ml de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimiento: 19 mg, 11%. MS: 613,5 (M+H)⁺, 611,5 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

5 Ejemplo 13

Ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico



10

15

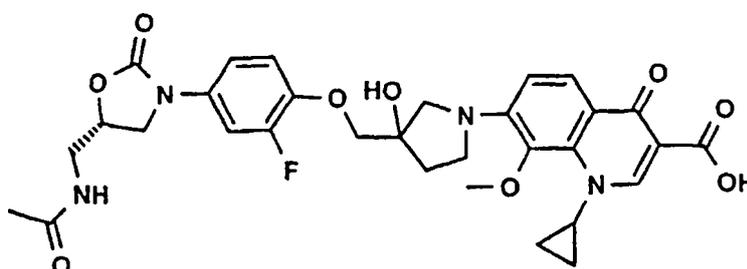
20

25

Análogamente al ejemplo 5, con 143 mg de N-[(5S)-3-(3-fluoro-4-(3-hidroxi-pirrolidin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida (MW: 367,38, 0,39 mmoles), 165 mg de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico borato de diacetilo (MW: 423,137, 0,39 mmoles) y 100 mg de etildiisopropilamina (MW: 129,25, 0,78 mmoles), en 2 ml de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimiento: 143 mg, 57%. MS: 643,7 (M+H)⁺, 641,7 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

Ejemplo 14

Ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



35

40

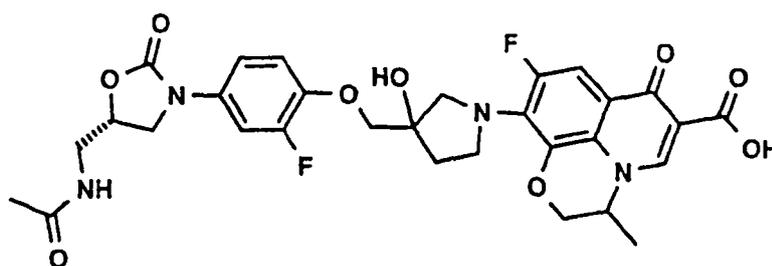
45

Análogamente al ejemplo 5, con 48 mg de N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-(3-hidroxi-pirrolidin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida (MW: 367,38, 0,13 mmoles), 53 mg de 1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato-diacetato de boro (MW: 405,15, 0,13 mmoles) y 33 mg de etildiisopropilamina (MW: 129,25, 0,26 mmoles), en 1 ml de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimiento: 41 mg, 50%. MS: 625,8 (M+H)⁺, 623,8 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

50

Ejemplo 15

Ácido 9-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenalen-5-carboxílico



60

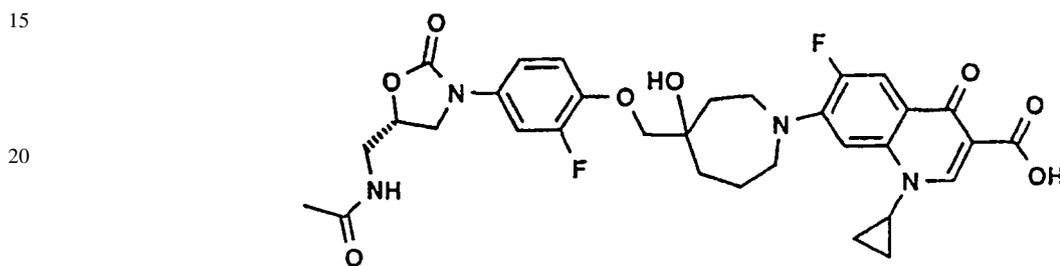
65

ES 2 310 299 T3

Análogamente al ejemplo 10, con 110 mg de ácido 9-10-difluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carboxílico (MW: 281,22, 0,39 mmoles), 143 mg de N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-(3-hidroxi-pirrolidin-3-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida. (MW: 367,38, 0,39 mmoles), y 100 mg de etildiisopropilamina (MW: 129,25, 0,78 mmoles), en 2 ml de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimiento: 103 mg, 42%. MS: 629,8 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

Ejemplo 16

10 *Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-azepan-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico*



25

Etapa 1

30 *Éster terc-butílico del ácido 4-metilen-azepan-1-carboxílico*

Una disolución de 1 g de bromuro de metiltrifenilfosfonio (MW: 357,22, 2,79 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano se trató a -78°C con 1,22 ml de una disolución 2,3 M de n-butil-litio en n-hexano (2,8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante diez minutos, y después a 0°C durante una hora. La suspensión amarilla se enfrió hasta -78°C y se trató con una disolución de 595 mg de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-azepan-1-carboxílico (documento WO 2000044376) (MW: 213,279, 2,78 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y media. La mezcla de reacción se paralizó con 30 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se diluyó con 30 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y 30 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílice. (ciclohexano:acetato de etilo 1:1). Rendimiento: 487 mg, 83%. RMN (CDCl₃): 1,35 ppm (s, 9H, terc-but.); 1,6 ppm (m, 2H, -CH₂-), 2,14 ppm (m, 2H), 2,33 ppm (m, 2H); 3,29 ppm (m, 4H, N-CH₂); 4,67 ppm (m, 2H, vinil-CH₂).

45 Etapa 2

Éster terc-butílico del ácido 1-oxa-6-aza-espiro[2.6]nonan-6-carboxílico

Análogamente al ejemplo 11, etapa 1, con éster terc-butílico del ácido 4-metilen-azepan-1-carboxílico (MW: 211,307, 1,73 mmoles), 1,16 g de bicarbonato sódico (MW: 84,01 13,8 mmoles) y 1,36 g de ácido m-cloroperbenzoico al 80% (MW: 172,57, 6,05 mmoles), en 5 ml de diclorometano. Rendimiento: 250 mg, 63%. MS: 228,8 (M+H)⁺, 127,8 (M-(CH₃)₃CO)⁺, Método ESI⁺.

55 Etapa 3

Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-azepan-1-carboxílico

60 Análogamente al ejemplo 1, etapa 5, con 247 mg de éster terc-butílico del ácido 1-oxa-6-aza-espiro[2.6]nonan-6-carboxílico (MW: 227,31, 1,08 mmoles), 296 mg de N-[(5S)-{3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (MW: 268,246, 80 mmoles) y 228 mg de carbonato potásico (MW: 138,20, 1,65 mmoles), en 150 ml de dimetilformamida. Rendimiento: 334 mg, 62%. MS: 496,8 (M+H)⁺, 440,8 (M-C(CH₃)₃+H)⁺, Método ESI⁺.

65

ES 2 310 299 T3

Etapa 4

N-{(5S)-3-[3-Fluoro-4-(4-hidroxi-azepan-4-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida

5 Una disolución de 334 mg de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-azepan-1-carboxílico (MW: 495,55, 0,674 mmoles), en 3 ml de una disolución de 1,25 M de cloruro de hidrógeno anhidro en metanol, se agitó a 35°C durante cuatro horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 4 ml de agua, y la capa acuosa se neutralizó hasta pH 7 con una disolución saturada de bicarbonato sódico. El agua se evaporó, y el residuo se disolvió en 30 ml de una mezcla 9/1 de diclorometano/metanol. La sal insoluble se filtró, y el filtrado se evaporó hasta sequedad para dar un sólido blanquecino. Rendimiento 266 mg, cuant. MS: 395,8 (M+H)⁺, 440,6 (M+HCOO⁻), Método ESI⁺, ESI⁻.

Etapa 5

15

Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-azepan-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

20 Análogamente al ejemplo 5, con 150 mg de N-{(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-hidroxi-azepan-4-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida (MW: 395,43) y 98 mg de etildiisopropilamina (MW: 129,25, 0,758 mmoles), 163 mg de complejo de ácido (7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico-diacetato de boro (MW: 410,57, 0,397 mmoles), en 2 ml de N-metil-pirrolidin-2-ona. Rendimiento: 70 mg, 28,8%. MS: 641,7 (M+H)⁺, Método ESI⁺.

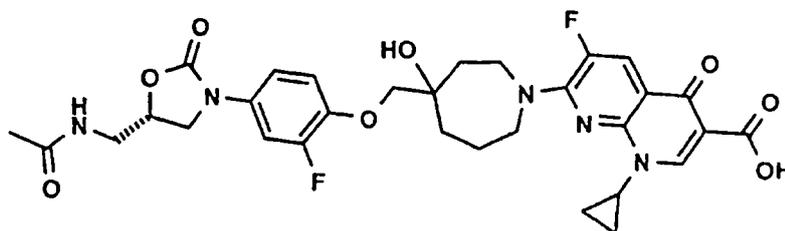
25

Ejemplo 17

Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-azepan-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1.8]naftiridin-3-carboxílico

30

35



40

45 Análogamente al ejemplo 1, etapa 7, con 98 mg de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-[1.8]naftiridin-3-carboxílico (MW: 282,66, 0,348 mmoles), 138 mg de N-{(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-hidroxi-azepan-4-ilmetoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida (MW: 395,43, 0,348 mmoles), 140 mg de trietilamina (MW: 101,19, 1,39 mmoles) y 113 mg de trimetilclorsilano (MW: 108,64, 1,04 mmoles), en 1 ml de N-metilpirrolidin-2-ona. Rendimiento: 150 mg, 77%. MS: 642,7 (M+H)⁺, 640,7 (M+H)⁻, Método ESI⁺, ESI⁻.

50

Ejemplo 18

Sal sódica del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico

55

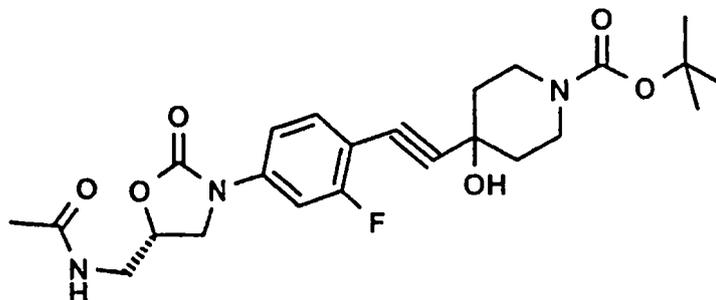
60 Se disolvieron 183 g del compuesto del ejemplo 7 en 400 ml de DMSO seco, a temperatura ambiente. Después, la disolución se trató con 60 g de tierra de Fuller, y se separó por filtración. El sólido que queda se lavó con 50 ml de DMSO seco. Los filtrados combinados se mezclaron con otros 50 ml de DMSO seco y 2000 ml de acetona seca, en nitrógeno. A esta disolución se añadió gota a gota, a temperatura ambiente, una disolución de 47,1 g de 2-etilhexanoato de sodio (97% en acetato de etilo, es decir, 250 ml). La suspensión resultante se agitó entonces durante 1 h, seguido de la adición de 2750 ml de acetato de etilo a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante otra hora, y los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, lavando el sólido con acetato de etilo (10 x 500 ml) para eliminar el DMSO, y después se secó a vacío. Si todavía quedan cantidades de DMSO y/o acetato de etilo, entonces el sólido se llevó hasta una suspensión lechosa con acetona/agua (99:1) durante 24 h. La mezcla se filtró entonces, se lavó con acetona/agua (99:1) (2 x 500 ml), y después se dejó secar por succión sobre el filtro durante 12 h. El sólido se secó entonces a vacío. Rendimiento: 90%.

65

ES 2 310 299 T3

Ejemplo 19

Formación de bloques de construcción vía una reacción de Sonogashira - éster terc-butílico del ácido 4-[4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-feniletinil]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico



Etapa 1

Éster bencílico del ácido (4-bromo-3-fluoro-fenil)-carbámico

Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (27,63 g, 0,329 moles, 1,25 eq.) y una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (333 ml) a una disolución agitada de 4-bromo-3-fluoroanilina (50,0 g, 0,263 moles, 1 eq.) en acetona (660 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta 15°C, y se añadió gradualmente cloroformiato de bencilo (39 ml, 0,276 moles, 1,05 eq.), teniendo cuidado de que la temperatura de reacción no supere 22°C. La mezcla se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente, y la acetona se eliminó a vacío. La capa acuosa se extrajo entonces con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron entonces con una disolución saturada de cloruro de sodio, y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar, el disolvente se eliminó, y se añadió n-hexano. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, los cristales se filtraron y se lavaron con hexano para dar la primera cosecha de sólido. El filtrado se evaporó, y el sólido se mezcló con heptano a 0°C, y se agitó durante 30 minutos. El producto se filtró nuevamente para dar la segunda cosecha de sólido. Las dos cosechas se combinaron entonces para dar el producto (85,3 g, cuantitativo) como un sólido.

Etapa 2

(5R)-3-(4-Bromo-3-Fluoro-fenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona

Se añadió butil-litio (2,3 M en n-hexanos, 118,3 ml, 0,272 moles, 1,06 eq.) a -30°C a terc-butanol anhidro (25,0 g, 0,53 moles, 2,07 eq.) en THF anhidro (170 ml), en nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -30°C, y después se dejó calentar lentamente hasta 0°C. Después de 30 minutos a 0°C, se añadió en porciones el éster bencílico del ácido (4-bromo-3-fluoro-fenil)-carbámico (83 g, 0,256 moles, 1 eq.), manteniendo fría la temperatura, y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales a 0°C. A esta mezcla enfriada con hielo, se añadió butirato de R(-)-glicidilo (39,7 ml, 0,288 moles, 1,12 eq.), y se dejó que la mezcla volviese gradualmente hasta la temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con disolución saturada de cloruro de sodio, y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto se obtuvo después de la recristalización del producto bruto con acetato de etilo, para dar (64,1 g, 86,4%).

Etapa 3

Éster 3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-(5R)-ilmetílico del ácido metanosulfónico

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (27,4 ml, 0,354 moles, 1,9 eq.) a una disolución enfriada en hielo de la (5R)-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (54,0 g, 0,186 moles, 1 eq.) y trietilamina (51,8 ml, 0,372 moles, 2 eq.) en DCM anhidro (420 ml), a 0°C. Se dejó que la disolución resultante volviese hasta la temperatura ambiente, y después se agitó durante 3 horas. La mezcla se lavó entonces con disolución al 10% de hidrogenocarbonato de sodio, dando un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con DCM, y el filtrado y los lavados se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar, se eliminó el disolvente, y el sólido resultante se suspendió con éter dietílico. El sólido se filtró entonces, se lavó con éter dietílico enfriado con hielo, y se secó, para dar el producto (68,5 g, cuantitativo).

Etapa 4

(5R)-Azidometil-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)oxazolidin-2-ona

Una suspensión del éster 3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-(5R)-ilmetílico del ácido metanosulfónico (68,5 g, 0,186 moles, 1 eq.), yoduro de tetrabutilamonio (0,686 g, 0,00186 moles, 0,01 eq.) y azida sódica (24,57 g, 0,378 moles, 2,03 eq.) en DMF anhidra (500 ml), se agitó 80°C en nitrógeno toda la noche. La reacción se enfrió, se

ES 2 310 299 T3

evaporó la DMF, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado, y se secó sobre MgSO₄. Tras filtrar, el filtrado se evaporó para dar el producto (58,6 g, cuantitativo) como un sólido blanco.

Etapa 5

(5R)-Aminometil-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)-oxazolidin-2-ona

Una mezcla de la (5R)-azidometil-3-(4-bromo-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona (10,5 g, 33,3 mmoles, 1 eq.), tri-fenilfosfina (12,6 g, 48 mmoles, 1,44 eq.) y agua (7,8 ml, 433 mmoles, 13 eq.), en THF (180 ml), se agitó a 80°C. Una vez que la reacción estuvo terminada, se enfrió, y entonces los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo primero, para eliminar los derivados de trifenilfosfina, y después con diclorometano/metanol 9/1) para dar el producto (9,63 g, cuantitativo) como un sólido blanco.

Etapa 6

(5S)-N-[(4-bromo-3-fluoro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida

A la (5R)-aminometil-3-(4-bromo-3-fluoro-fenil)oxazolidin-2-ona (9,63 g, 33,3 mmoles, 1 eq.) se añadió ácido acético (9 ml, 156 mmoles, 4,68 eq.) y anhídrido acético (9 ml, 95,3 mmoles, 2,86 eq.). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después el disolvente se eliminó a alto vacío, para dar el producto (11,03 g, cuantitativo) como un sólido beige.

Etapa 7

Éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico

Se añadió una disolución de BOC₂O (6,02 g, 27,6 mmoles, 1,1 eq.) en dioxano (25 ml) a hidrocloreto de 4-piperidona hidratado (3,9 g, 25,4 mmoles, 1 eq.) en agua/dioxano (50 ml, 1/1). La reacción fue exotérmica durante la adición, y después de que la adición se hubo terminado la reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El dioxano se evaporó, y el residuo resultante se extrajo en acetato de etilo y después se secó sobre MgSO₄. Después filtrar, el filtrado se evaporó para dar el producto (5,06 g, cuantitativo) como un sólido blanco.

Etapa 8

Éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-trimetilsilaniletinil-piperidin-1-carboxílico

Se añadió n-butil-litio (disolución 2,3 M en n-hexanos, 16,0 ml, 36,8 mmoles, 1,1 eq.) a una disolución de TMS-alquino (6,03 ml, 42,4 mmoles, 1,26 eq.) en THF (124 ml), a -78°C en nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante otros 30 minutos, y después se añadió a -78°C una disolución de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (6,7 g, 33,6 mmoles, 1 eq.) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó 15 minutos a -78°C, y después se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la adición de hidrogenosulfato de sodio al 10% paralizó la reacción. Las dos fases se separaron, y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. Tras concentrar, se encontró que el residuo amarillo pálido (7 g, 70%) era suficientemente puro para utilizarlo sin purificación adicional.

Etapa 9

Éster terc-butílico del ácido 4-etinil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

Una mezcla del éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-4-trimetilsilaniletinil-piperidin-1-carboxílico (7 g, 23,5 mmoles, 1 eq.) y carbonato potásico (1,0 g, 7,25 mmoles, 0,3 eq.) en MeOH (30 ml) se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se suspendió en éter dietílico. La suspensión se lavó con cloruro de amonio saturado y agua, y se secó sobre MgSO₄. Tras filtrar, el filtrado se evaporó para dar el producto (4,5 g, 86%) como un sólido blanco.

Etapa 10

Éster terc-butílico del ácido 4-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-feniletinil}-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico:

Se agitaron PdCl₂(P(C₆H₅)₃)₂ (297 mg, 0,422 mmoles, 0,1 eq.) y 148 mg yoduro de cobre (I) (160 mg, 0,78 mmoles, 0,2 eq.) a RT, en argón. Después, se añadieron la (5S)-N-[(4-bromo-3-fluorofenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida (1,40 g, 4,22 mmoles, 1 eq.), el éster terc-butílico del ácido 4-etinil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (1,24 g, 5,5 mmoles, 1,3 eq.) en DMF anhídrido (20 ml) y diisopropilamina (10 ml). La mezcla se agitó a RT durante 30 minutos. Puesto que la reacción no comenzó, la mezcla se calentó a 50°C durante una noche con agitación. Se añadieron

ES 2 310 299 T3

agua y éter dietílico, las dos fases se separaron, y la capa acuosa se volvió a extraer con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron entonces con disolución saturada de cloruro de sodio, y se secaron sobre $MgSO_4$. Tras filtrar, el filtrado se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía (en primer lugar con acetato de etilo - a fin de eliminar los restos de trifenilfosfina - y después con diclorometano/MeOH) para dar el producto (1,55 g, 77%) como un sólido gris.

Ejemplo 20

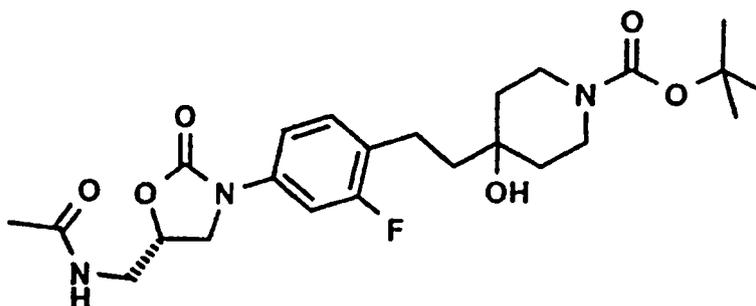
10 Formación de bloques de construcción vía reducción del triple enlace

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(2-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenil}-etil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

15

20

25



30

Se añadió Pd al 10%/C (100 mg) a una disolución agitada del éster *tert*-butílico del ácido 4-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-feniletinil}-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (ejemplo 19) (0,95 g, 2 mmoles, 1 eq.) en metanol/acetato de etilo (20 ml 1/1). La mezcla se hidrogenó entonces usando un balón de hidrógeno. Cuando la reacción terminó, el Pd al 10%/C se eliminó entonces mediante filtración sobre celita, y el sólido se lavó entonces con metanol/acetato de etilo (2 x 10 ml 1/1). El filtrado y los lavados se evaporaron para dar un sólido blanco (0,96 g, cuantitativo), que se encontró suficientemente puro para utilizarlo sin purificación adicional.

35

Procedimiento general para la eliminación de los grupos protectores de *t*-butilo

40

Se añadió cloruro de hidrógeno (disolución 1,25 M en metanol, 4,0 eq.) a la amina (1 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente o se calentó a 40°C hasta que acabó, se enfrió y después el pH se ajustó hasta pH 10 usando disolución de hidrogenocarbonato de sodio saturada. La mezcla resultante se evaporó y se disolvió nuevamente con diclorometano/metanol 9/1. El matraz que contiene la mezcla se colocó entonces en un baño de ultrasonidos, se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos y después se filtró. El filtrado se evaporó entonces para dar el producto, que se usó entonces sin purificación adicional, para el acoplamiento a los restos de quinolona.

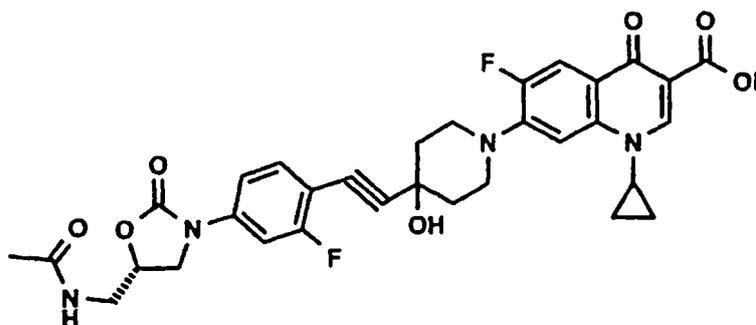
45 Ejemplo 21

Ácido 7-(4-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-feniletinil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

50

55

60

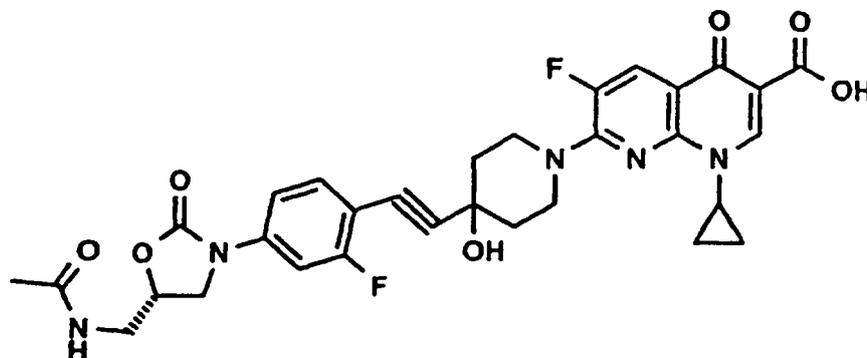


65

Éste se preparó usando el método de desprotección general para el éster *tert*-butílico anterior para dar la amina. La amina resultante se acopló entonces a la quinolona requerida usando el método descrito en el ejemplo 5. Esto dio el producto requerido con un rendimiento de 8% durante dos etapas.

Ejemplo 22

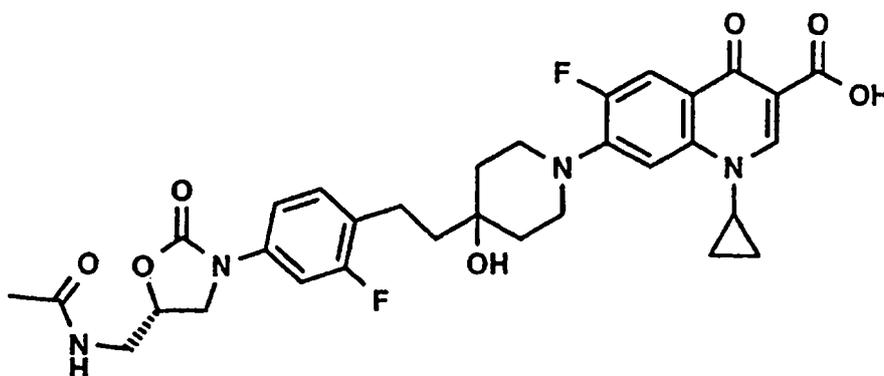
Ácido 7-[4-[4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-feniletinil]-4-hidroxi-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1.8]-naftiridin-3-carboxílico



Éste se preparó usando el método de desprotección general para el éster terc-butílico anterior para dar la amina. La amina resultante se acopló entonces a la quinolina requerida usando el método descrito en el ejemplo 1 - etapa 7. Esto dio el producto requerido con un rendimiento de 15% durante dos etapas.

Ejemplo 23

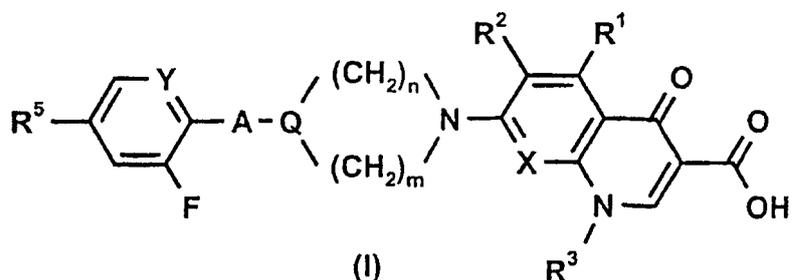
Ácido 7-[4-(2-[4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenil]-etil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



Éste se preparó usando el método de desprotección general para el éster terc-butílico anterior para dar la amina. La amina resultante se acopló entonces a la quinolina requerida usando el método descrito en el ejemplo 5. Esto dio el producto requerido con un rendimiento de 10% durante dos etapas.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



en la que

20 A es un grupo alquileo, un grupo alquenileno, un grupo alquinileno, un grupo heteroalquileo, un grupo cicloalquileo, un grupo heterocicloalquileo, un grupo arileno o un grupo heteroarileno, todos los cuales pueden estar sustituidos;

25 Q es CR⁴;

X es CR⁷ o N;

Y es CR⁶ o N;

30 n es 1, 2 ó 3;

m es 1, 2 ó 3;

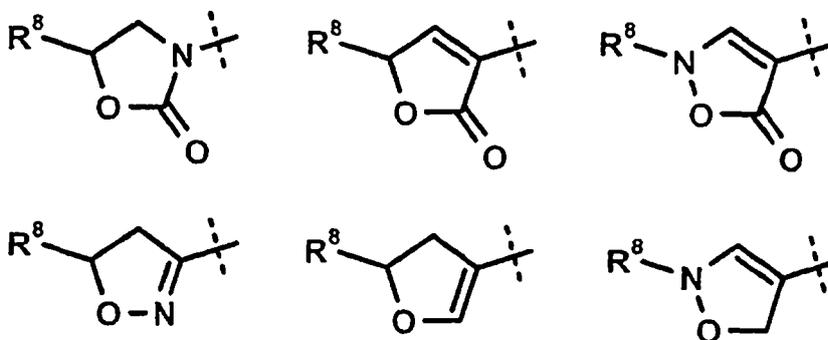
35 R¹ es H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, un grupo alquilo o un grupo heteroalquilo;

R² es H, F o Cl;

40 R³ es H, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo heteroalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo alquilarilo o un grupo heteroarilarquilo; todos estos grupos pueden estar sustituidos con uno, dos o más átomos de halógeno o grupos amino;

45 R⁴ es hidroxilo, un grupo de fórmula OPO₃R⁹₂ o OSO₃R¹⁰, o un grupo heteroalquilo que tiene al menos un grupo OH, NH₂, SO₃R¹⁰, PO₃R⁹₂ o COOH, o un éster de un aminoácido de origen natural o un derivado del mismo, en el que los grupos R⁹, independientemente entre sí, son H, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, y en el que R¹⁰ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo;

R⁵ se selecciona de los siguientes grupos:



65 R⁶ es H, F, Cl o OMe;

R⁷ es H, F, Cl, OH, NH₂, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, o un grupo heteroalquilo sustituido o no sustituido, o

ES 2 310 299 T3

R³ y R⁷ pueden estar enlazados vía un grupo alquilénico, un grupo alquenilénico o un grupo heteroalquilénico, o puede ser una parte de un grupo cicloalquilénico o heterocicloalquilénico, en caso de que R³ no sea H y R⁷ no sea H, F, OH, NH₂ o Cl; y

5 R⁸ es un grupo heteroalquílico de C₁₋₆, un grupo heteroarilalquílico, un grupo heteroalquilarílico, o un grupo heteroalquilheteroarílico;

o una sal farmacológicamente aceptable, solvato, hidrato o formulación de los mismos.

10 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R¹ es H.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en los que R² es F o H.

15 4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R³ es un grupo etilo, un grupo 2-propilo, un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, un grupo fenilo o un grupo piridilo; todos los cuales pueden estar sustituidos con uno, dos, tres o más átomos de flúor o grupos amino.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que R³ es un grupo ciclopropilo.

20 6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que R⁷ y R³ forman juntos un puente de la fórmula -O-CH₂-N(Me)- o -O-CH₂-CH(Me)-, en los que la estereoquímica preferida en el centro quiral es aquella que da la configuración (S) en el compuesto final.

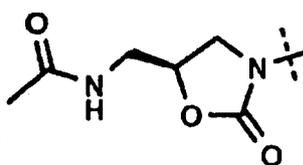
25 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que R⁷ es H, F, Cl o un grupo metoxi que puede estar sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que X es N o CH.

30 9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en los que R⁴ es hidroxilo o un grupo de la fórmula OSO₃H, OPO₃H₂, OCH₂OPO₃H₂, OCOCH₂CH₂COOH, o un éster de un aminoácido de origen natural o un derivado del mismo.

35 10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en los que R⁸ es un grupo de la fórmula-CH₂NHCOCH=CH-arilo, -CH₂O-heteroarilo, -CH₂NHSO₂Me, -CH₂NHCOOMe, -CH₂NHCOMe, -CH₂NHCS₂Me, -CH₂NHCSMe, -CH₂NHCSNH₂, -CH₂NHCSOMe o -NHCOMe.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en los que R⁵ tiene la siguiente estructura:



40 12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en los que Y es CH o N.

50 13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en los que A es alquileno de C₁₋₆, alquenileno de C₂₋₆, alquinileno de C₂₋₆, heteroalquileno de C₁₋₆, ciclopropileno, epóxido, aziridina, tioepóxido, lactama o lactona, grupos los cuales pueden estar sustituidos.

55 14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en los que A es un grupo de la fórmula -CH₂CH₂-, -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -SCH₂-, -SCH₂CH₂-, -CH=CH-, -C=C-, -CH(OH)CH(OH)- o -CH(NH₂)CH(OH)-.

15. Una sal mono-, di- o trisódica de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o sus mezclas, especialmente una sal mono-, di- o trisódica de un compuesto de fórmula (I), en la que R⁴ es OPO₃H₂ u OSO₃H, o sus mezclas.

60 16. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, y opcionalmente vehículos y/o adyuvantes y/o diluyentes.

65 17. Uso de un compuesto o de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas.