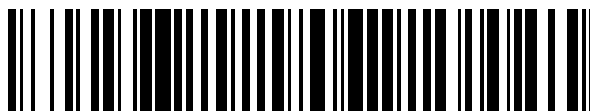


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 858**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

C07D 498/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2006 E 06746676 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 1882689**

54 Título: **Derivados de 3-aminopirrolidina tri- o tetra-sustituidos**

30 Prioridad:

19.05.2005 JP 2005146386

29.11.2005 JP 2005344514

23.03.2006 JP 2006080629

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.09.2013

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

TAKAHASHI, HISASHI;
MIYAUCHI, RIE;
TAKEMURA, MAKOTO;
KOMORIYA, SATOSHI y
INAGAKI, HIROAKI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 422 858 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 3-aminopirrolidina tri- o tetra-sustituidos.

5 Campo técnico

Esta invención se refiere a un fármaco antibacteriano sintético de quinolona que es útil como fármaco para seres humanos, animales, o peces, o como conservante antibacteriano.

10 Técnica Anterior

Desde el descubrimiento de la norfloxacin, la actividad antibacteriana y farmacocinética de los fármacos antibacterianos sintéticos de quinolona (incluyendo aquellos que contienen esqueletos de piridobenzoxazina) ha mejorado enormemente, y, hoy en día, se utilizan en quimioterapia para infecciones incluyendo casi todas las infecciones sistémicas, y un gran número de fármacos están en uso clínico (véase el documento de Patente 1 o 2).

No obstante, recientemente han aumentado en número las bacterias que muestran una baja sensibilidad hacia los fármacos antibacterianos sintéticos de quinolona en el campo clínico. Por ejemplo, las bacterias que son resistentes a fármacos distintos de los fármacos antibacterianos sintéticos de quinolona, y que también muestran una baja sensibilidad a los fármacos antibacterianos sintéticos de quinolona están aumentando tales como los cocos Gram positivos como *Staphylococcus aureus* (MRSA) y los neumococos (PRSP) insensibles a antibióticos β -lactámicos y los enterococos (VRE) insensibles a fármacos antibacterianos aminoglicosídicos. Por consiguiente, existe una fuerte demanda clínica de un fármaco que muestre una eficacia mejorada para los cocos Gram positivos.

Mientras tanto, la actividad bacteriana de los compuestos antibacterianos sintéticos de quinolona recientemente desarrollados son, con mucho, más fuertes que los primeros compuestos antibacterianos sintéticos de quinolona (véanse los documentos de Patente 3 o 4). No obstante, se ha informado de que muchos de tales compuestos de quinolona que tienen una elevada actividad antibacteriana producen efectos secundarios basados en la acción fisiológica o farmacológica no observada en los primeros compuestos antibacterianos sintéticos de quinolona. Por ejemplo, se han impuesto restricciones sobre la administración de algunos compuestos debido a efectos secundarios tales como el desarrollo de un nivel de glucosa en sangre anormal, cardiotoxicidad, o alergia retardada, o desarrollo de convulsiones, y desarrollo y uso como un fármaco que ha sido abandonado en algunos compuestos. En otras palabras, se ha encontrado que muchos compuestos tienen una idoneidad insuficiente como fármaco debido a los fuertes efectos secundarios a pesar de su elevada actividad antibacteriana. Por consiguiente, se requiere una nueva metodología de diseño de fármacos que sea diferente de los primeros compuestos para evitar de ese modo la situación de que un compuesto con elevada actividad antibacteriana no pueda ser desarrollado como fármaco debido a la producción de efectos secundarios. En otras palabras, se requiere una metodología de diseño que sea capaz de producir un compuesto que tenga una actividad antibacteriana considerablemente elevada comparable o similar a las de los compuestos convencionales, y al mismo tiempo, que esté provisto de una idoneidad como fármaco que permita el uso del compuesto como fármaco, por ejemplo, elevada seguridad sin efectos secundarios.

Los efectos secundarios ilustrativos que han sido referidos para los agentes antibacterianos sintéticos de quinolona incluyen la inducción de convulsiones asociadas con el uso concomitante de un agente antiinflamatorio no esteroideo, acción central (trastornos del sistema nervioso central relativamente leves tales como desvanecimiento, dolor de cabeza, e insomnio así como efectos secundarios graves tales como desarrollo de convulsiones letales), fototoxicidad (fotosensibilidad), hepatotoxicidad, y cardiotoxicidad (una anomalía observada como una anomalía del electrocardiograma que induce una arritmia letal), alergia retardada, y nivel de glucosa en sangre anormal (véanse los documentos No de patente 1 a 3).

De los efectos secundarios mencionados anteriormente, los casos clínicos recientemente referidos significativos implican cardiotoxicidad (una anomalía del corazón que induce arritmia letal que se observa como una anomalía del electrocardiograma con un intervalo QT o QTc prolongado). Se ha informado de que algunos agentes antibacterianos de quinolona disponibles en el mercado producen claramente un intervalo QT o QTc prolongado incluyendo algunos casos graves (anomalía del electrocardiograma que induce arritmia letal) (documentos No de patente 1 a 3). Asimismo se ha informado de efectos secundarios tales como inducción de erupción, que es resultado de una alergia retardada, y nivel de glucosa en sangre anormal.

Por consiguiente, con el fin de permitir el uso del agente antibacteriano de quinolona como fármaco humano o animal, existe una demanda de un agente antibacteriano sintético de quinolona que tenga una seguridad mejorada con efectos secundarios más débiles tales como la inducción de convulsiones asociada con el uso concomitante de un agente antiinflamatorio no esteroideo, acción central, fototoxicidad (fotosensibilidad), y hepatotoxicidad, así como efectos secundarios tales como cardiotoxicidad, alergia retardada, y nivel de glucosa en sangre anormal. En otras

palabras, existe una fuerte demanda de un compuesto de quinolona que tenga simultáneamente una fuerte actividad antibacteriana y una toxicidad selectiva.

[Documento de Patente 1] Solicitud de Patente Japonesa Abierta a la Inspección Pública Núm. (JP-A) 61-282382

[Documento de Patente 2] JP-A 63-45261

[Documento de Patente 3] JP-A 2-231475 (EP 0341493)

[Documento de Patente 4] JP-A 3-95176

[Documento No de Patente 1] Hiroyuki Kobayashi Ed., "Clinical Applications of New-quinolone Agents", Iyaku-Journal-Sha (2001)

[Documento No de Patente 2] Drugs, Vol. 62, Núm. 1, página 13 (2002)

[Documento No de Patente 3] Toxicology Letters, Vol. 127, página 269 (2002)

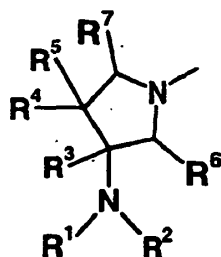
Descripción de la Invención

Problemas a resolver por la Invención

En vista de la situación descrita anteriormente, un objeto de la presente invención es proporcionar un agente antibacteriano sintético de quinolona y un agente terapéutico para una infección que muestre un amplio espectro y una fuerte actividad antibacteriana para bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas, y que también sea altamente seguro.

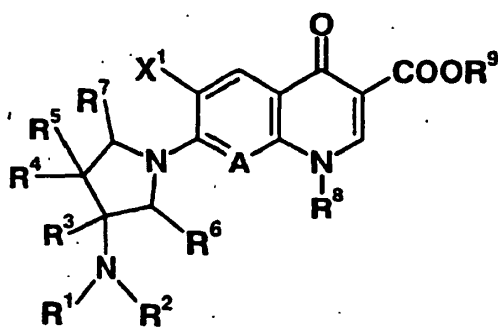
Métodos para resolver los problemas

Los autores de la presente invención han llevado a cabo una investigación centrándose en un compuesto que tiene un grupo 3-aminopirrolidinilo en la posición 7 o una posición equivalente de un compuesto de quinolona. En el transcurso de la investigación, los autores de la presente invención encontraron que un compuesto de quinolona que tiene un grupo 3-aminopirrolidinilo que está tri- o tetra-sustituido en las posiciones 3 y 4 representado por la siguiente fórmula:



que tiene un sustituyente que es típicamente un sustituyente alifático en el átomo de carbono de la posición 3, y uno o dos sustituyentes que son típicamente sustituyentes alifáticos en el átomo de carbono de la posición 4, tiene un amplio espectro de actividad antibacteriana fuerte para bacterias Gram positivas y Gram negativas incluyendo cocos Gram positivos resistentes a fármacos tales como neumococos resistentes a múltiples fármacos que tienen resistencia a quinolona. Los autores de la presente invención también encontraron que semejante compuesto de quinolona tiene no solamente semejante actividad antibacteriana elevada si no también una cardiotoxicidad inferior en comparación con los fármacos antibacterianos de quinolona cuya cardiotoxicidad ha sido referida recientemente en la práctica clínica como un efecto secundario de los fármacos antibacterianos de quinolona. También se encontró que este compuesto tenía un riesgo reducido de producir efectos secundarios tales como alergia retardada nivel de glucosa en sangre anormal. También se encontró que este compuesto tiene una absorción oral, una permeabilidad en los órganos, y una tasa de excreción en la orina excelentes. Por consiguiente, los autores de la presente invención han descubierto que el compuesto de quinolona representado por la fórmula (I) es un fármaco antibacteriano sintético de quinolona que tiene excelentes propiedades como fármaco incluyendo una actividad antibacteriana excelente y una elevada seguridad, y también una excelente farmacocinética. La presente invención se ha completado basándose en tales descubrimientos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):

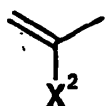


I

o una sal o un hidrato del mismo,

- 5 en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, o un grupo carbonilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, o un tripéptido; estando el grupo alquilo sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- 10 R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono; estando el grupo alquilo sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- 15 R³ representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquino que contiene de 2 a 6 átomos de carbono; estando el grupo alquilo sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- 20 R⁴ y R⁵ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquino que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo sustituido opcionalmente que contiene de 3 a 6 átomos de carbono; siendo cada uno del grupo alquilo, el grupo alcoxi, el grupo alqueno, y el grupo alquino un grupo de cadena lineal o ramificado; estando el grupo alquilo sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y con la condición de que R⁴ y R⁵ no son simultáneamente un átomo de hidrógeno; o
- 25 los sustituyentes R⁴ y R⁵ se combinan entre sí para formar (a) una estructura cíclica de 3 a 6 miembros que incluye el átomo de carbono compartido por R⁴ y R⁵ para formar una estructura espirocíclica, conteniendo el anillo de pirrolidina, el anillo espiro formado de ese modo un átomo de oxígeno o un átomo de azufre como átomo miembro del anillo, y estando sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente; o (b) un grupo exometileno que se une al anillo de pirrolidina por medio de un enlace doble, teniendo opcionalmente el grupo exometileno 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- 30 R⁶ y R⁷ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;
- 35 R⁸ representa un grupo alquilo sustituido con halógeno que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo sustituido con halógeno que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo sustituido con halógeno, o un grupo heteroarilo sustituido con halógeno;
- 40 R⁹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidinilo, un grupo 5-alquil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo que contiene de 2 a 7 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo que comprende un grupo alqueno que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo ;
- 45 X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y
- A representa un átomo de nitrógeno o un radical representado por la fórmula (II):

50



II

en donde X^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo metilo sustituido con halógeno, o un grupo halogenometoxi; o X^2 y R^8 se pueden combinar entre sí para formar una estructura cíclica que incluye una parte del núcleo madre, conteniendo opcionalmente el anillo formado de este modo un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, o un átomo de azufre como átomo que forma parte del anillo, y estando sustituido opcionalmente con un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente.

La presente invención también proporciona un fármaco que contiene el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal o un hidrato del mismo como ingrediente eficaz.

La presente invención también proporciona un método para tratar una enfermedad por medio de la administración del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal o un hidrato del mismo. La presente invención también proporciona el uso compuesto representado por la fórmula (I) o una sal o un hidrato del mismo para producir un fármaco.

Efecto de la invención

La presente invención proporciona un fármaco sintético de quinolona que tiene excelentes propiedades como fármaco tales como una fuerte actividad antibacteriana no solo contra bacterias Gram negativas sino también para cocos Gram-positivos que se han vuelto menos sensibles a los antibacterianos de quinolona, elevada seguridad, y farmacocinética favorable.

[Breve descripción de los dibujos]

La [FIG. 1] es un gráfico que muestra la acción de MBI del Compuesto comparativo 1 y el compuesto del Ejemplo 9 frente a CYP3A4, [FIG. 2] es un gráfico que muestra los efectos terapéuticos del Compuesto comparativo 1 y el compuesto del Ejemplo 9 en un modelo de infección de pulmón local en ratón by PRSP. [FIG. 3] una vista que muestra los resultados del análisis estructural de rayos X para el compuesto producido en el Ejemplo de Referencia 107, [FIG. 4] es un gráfico que muestra los efectos terapéuticos del Compuesto comparativo 1 y el compuesto del Ejemplo 9 en un modelo de cistitis simple en rata por E. coli.

[Mejores modos de llevar a cabo la invención]

En primer lugar, se describen los sustituyentes de fórmula (I).

R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, o un grupo carbonilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, o un tripéptido. Cuando R^1 es un grupo alquilo, éste puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Cuando R^2 es un grupo alquilo, éste puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Cuando R^1 o R^2 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, o un grupo isopropilo, y más preferiblemente, un grupo metilo o un grupo etilo, y lo más preferiblemente un grupo metilo.

Cuando R^1 o R^2 es un grupo alquilo que tiene un grupo hidroxilo o un grupo amino como su sustituyente, el grupo alquilo puede ser cualquier alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y el grupo alquilo está sustituido preferiblemente con el sustituyente en su átomo de carbono terminal. El grupo alquilo que tiene un grupo hidroxilo es preferiblemente un grupo alquilo que contiene hasta 3 átomos de carbono, y los ejemplos preferibles incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, y un grupo 3-hidroxipropilo. El grupo alquilo que tiene un grupo amino es preferiblemente un grupo alquilo que contiene hasta 3

átomos de carbono, y los ejemplos preferibles incluyen un grupo aminometilo, un grupo 2-aminoetilo, un grupo 2-aminopropilo, y un grupo 3-aminopropilo.

Cuando R^1 o R^2 es un grupo alquilo que tiene un átomo de halógeno como su sustituyente, el grupo alquilo puede ser cualquiera de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, y el átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor. El número de la sustitución con flúor no está limitado y la sustitución puede ser mono- a perfluoro. Los sustituyentes preferibles ilustrativamente como grupo alquilo halogenado son los grupos alquilo sustituidos con halógeno que incluyen un grupo monofluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, y un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

Cuando R^1 o R^2 es un grupo alquilo que tiene un grupo alquiltio o un grupo alcoxi como su sustituyente, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado, y el radical alquilo del grupo alquiltio y el grupo alcoxi puede ser también un radical alquilo de cadena lineal o ramificado. Los grupos alquilo ilustrativos que tienen un grupo alquiltio incluyen un grupo alquiltiométilo, un grupo alquiltioetilo, y un grupo alquiltiopropilo, y el grupo alquiltio en tales grupos es preferiblemente uno que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Son más preferibles un grupo metiltiométilo, un grupo etiltiométilo, y un grupo metiltioetilo. Los grupos alquilo ilustrativos que tienen un grupo alcoxi incluyen un grupo alcoximétilo, un grupo alcoxietilo, y un grupo alcoxipropilo, y el grupo alcoxi en tales grupos es preferiblemente uno que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Son más preferibles un grupo metoximétilo, un grupo etoximétilo, y un grupo metoxietilo.

Cuando R^1 o R^2 es un grupo cicloalquilo, éste es preferiblemente un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo, y más preferiblemente, un grupo ciclopropilo. Los sustituyentes del grupo cicloalquilo pueden ser uno o más grupos seleccionados entre un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo amino, y un grupo hidroxilo, y los ejemplos del sustituyente preferible incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo amino, y un grupo hidroxilo.

La combinación preferible de R^1 y R^2 incluyen la combinación en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, o un grupo carbonilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, o un tripéptido y R^2 es un átomo de hidrógeno. Entre estas, la combinación preferible es una en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o un grupo cicloalquilo, y R^2 es un átomo de hidrógeno. El grupo alquilo en tal caso es preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo, y más preferiblemente, un grupo metilo. El grupo cicloalquilo es preferiblemente un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo, y más preferiblemente un grupo ciclopropilo. La combinación de R^1 y R^2 es más preferiblemente la combinación en donde tanto R^1 como R^2 son un átomo de hidrógeno, o la combinación en donde uno de R^1 y R^2 es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo fluoroetilo, o un grupo ciclopropilo.

Un derivado de quinolona en donde R^1 es un grupo carbonilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, o un tripéptido, y R^2 es un átomo de hidrógeno es útil como profármaco. El aminoácido, dipéptido, o tripéptido utilizados para la producción de tal profármaco es uno que es capaz de producir un compuesto amina libre por medio de escisión en el organismo vivo del enlace peptídico entre el grupo carboxilo y el grupo amino que tiene R^1 y R^2 unidos. Los ejemplos del grupo carbonilo sustituido utilizado para producir tal profármaco incluyen sustituyentes carbonilo sustituidos derivados de un aminoácido tal como glicina, alanina, o ácido aspártico; un dipéptido constituido a partir de glicina, alanina, o asparragina tal como glicina-glicina, glicina-alanina, o alanina-alanina; y un tripéptido constituido a partir de glicina, alanina, o asparragina tal como glicina-glicina-alanina, o glicina-alanina-alanina.

R^3 representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquino que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Cuando R^3 es un grupo alquilo, éste puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Cuando R^3 es un grupo alquilo, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, o un grupo isopropilo. Entre estos, el preferido es un grupo metilo o un grupo etilo, y el más preferido es un grupo metilo.

El grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono es preferiblemente un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo, y más preferiblemente un grupo ciclopropilo.

El grupo alqueno que contiene de 2 a 6 átomos de carbono es preferiblemente uno que tiene un enlace doble, que no está particularmente limitado en cuanto a su localización. Los preferidos son un grupo vinilo, un grupo propenilo, y un grupo butenilo. El grupo alquino que contiene de 2 a 6 átomos de carbono es también preferiblemente uno que contiene un enlace triple, que no está particularmente limitado en cuanto a su localización. Los preferidos son un grupo etinilo, propinilo, y butinilo. Entre los mencionados anteriormente, los preferidos son un grupo vinilo y un grupo etinilo.

Cuando R^3 es un grupo alquilo, éste puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Cuando el sustituyente del grupo alquilo es un grupo hidroxilo o un grupo amino, el grupo alquilo está sustituido preferiblemente con tal sustituyente en el átomo de carbono terminal. Los ejemplos preferibles del grupo alquilo que tiene un grupo hidroxilo son un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, y un grupo 3-hidroxipropilo, y los ejemplos preferibles del grupo alquilo que tiene un grupo amino son un grupo aminometilo, un grupo 2-aminoetilo, un grupo 2-aminopropilo, y un grupo 3-aminopropilo. El grupo alquilo que tiene el grupo hidroxilo o el grupo amino es preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo que tiene tal grupo, y más preferiblemente un grupo metilo que tiene tal grupo, por ejemplo, un grupo hidroximetilo o un grupo aminometilo.

Cuando el grupo alquilo tiene un átomo de halógeno como su sustituyente, el grupo alquilo puede ser cualquiera de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 6 átomos de carbono. El preferido es un grupo metilo o un grupo etilo que tiene a un átomo de halógeno, y el más preferido es un grupo metilo que tiene un átomo de halógeno. El átomo de halógeno preferible es un átomo de flúor. El número de la sustitución con flúor no está limitado y la sustitución puede ser mono- a perfluoro. Los grupos alquilo sustituido con halógeno ilustrativos incluyen un grupo monofluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, y un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, y el preferido es un grupo monofluorometilo, un grupo difluorometilo, y un grupo trifluorometilo.

Cuando el sustituyente del grupo alquilo es un grupo alquiltio o un grupo alcoxi, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado, y el radical alquilo en el grupo alquiltio o el grupo alcoxi puede ser también un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado. El grupo alquilo que tiene un grupo alquiltio es preferiblemente un grupo alquiltiométilo o un grupo alquiltioetilo, y el grupo alquiltio es preferiblemente uno que contiene 1 o 2 átomos de carbono. Los preferidos son un grupo metiltiométilo, un grupo etiltiométilo, y un grupo metiltioetilo. El grupo alquilo que tiene un grupo alcoxi es preferiblemente un grupo alcóximetilo o un grupo alcóxietilo, y el grupo alcoxi es preferiblemente uno que contiene 1 o 2 átomos de carbono. Los preferidos son un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo, y un grupo metoxietilo. Los más preferidos son un grupo metiltiométilo y un grupo metoximetilo.

Cuando R^3 es un grupo cicloalquilo, los sustituyentes son uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo amino, y un grupo hidroxilo. Los ejemplos preferibles de tal sustituyente son un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor, y un átomo de cloro.

Los ejemplos preferibles de R^3 incluyen aquellos que contienen 1 o 2 átomos de carbono tales como un grupo metilo; un grupo etilo; un grupo vinilo; un grupo metilo o un grupo etilo sustituidos con flúor; un grupo metilo o un grupo etilo que tienen un grupo amino o un grupo hidroxilo; y un grupo metilo que tiene un grupo tiometilo o un grupo metoxi. R^3 es lo más preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo.

R^4 y R^5 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquénilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquínilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo sustituido opcionalmente que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Cuando R^4 o R^5 es un grupo alquilo, éste puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. R^4 y R^5 no son simultáneamente un átomo de hidrógeno.

R^4 y R^5 también se pueden combinar entre sí para formar

(a) una estructura cíclica de 3 a 6 miembros que incluye el átomo de carbono compartido por R^4 y R^5 para formar una estructura espirocíclica con el anillo de pirrolidina, conteniendo el anillo espiro formado de ese modo un átomo de oxígeno o un átomo de azufre como átomo miembro del anillo, y estando sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente; o

(b) un grupo exometileno que se une al anillo de pirrolidina por medio de un enlace doble, teniendo opcionalmente el grupo exometileno 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Cuando R^4 o R^5 es un grupo alquilo, éste puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado, y éste puede ser un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, o un grupo isopropilo; más preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo; y lo más preferiblemente un grupo metilo.

Cuando R^4 o R^5 es un grupo alquilo y este alquilo tiene un grupo hidroxilo o un grupo amino como su sustituyente, el grupo alquilo está sustituido preferiblemente con tal sustituyente en su átomo de carbono terminal. El grupo alquilo que tiene un grupo hidroxilo es preferiblemente uno que contiene hasta 3 átomos de carbono, y los ejemplos preferibles incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, y un grupo 3-hidroxipropilo. El grupo alquilo que tiene un grupo amino es preferiblemente uno que contiene hasta 3 átomos de

carbono, y los ejemplos preferibles incluyen un grupo aminometilo, un grupo 2-aminoetilo, un grupo 2-aminopropilo, y un grupo 3-aminopropilo.

Cuando R^4 o R^5 es un grupo alquilo y éste grupo alquilo tiene un átomo de halógeno como su sustituyente, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y el átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor. El número de la sustitución con flúor no está limitado y la sustitución puede ser mono- a perfluoro. Los sustituyentes preferibles ilustrativamente como grupo alquilo halogenado son grupos alquilo sustituidos con halógeno que incluyen un grupo monofluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, y un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

Cuando R^4 o R^5 es un grupo alquilo que tiene un grupo alquiltio o un grupo alcoxi como su sustituyente, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado, y el radical alquilo en el grupo alquiltio o el grupo alcoxi puede ser también un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado. El grupo alquilo que tiene un grupo alquiltio es preferiblemente un grupo alquiltiométilo, un grupo alquiltioetilo, o un grupo alquiltiopropilo, y el grupo alquiltio es preferiblemente uno que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Más preferiblemente, el grupo alquilo que tiene un grupo alquiltio es un grupo metiltiométilo, un grupo etiltiométilo, o un grupo metiltioetilo. El grupo alquilo que tiene un grupo alcoxi es preferiblemente un grupo alcoximétilo, un grupo alcoxietilo, o un grupo alcoxipropilo, y el grupo alcoxi es preferiblemente uno que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Más preferiblemente, el grupo alquilo que tiene un grupo alcoxi es un grupo metoximétilo, un grupo etoximétilo, o un grupo metoxietilo.

Cuando R^4 o R^5 es un grupo cicloalquilo, éste es preferiblemente un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo, y más preferiblemente un grupo ciclopropilo. Cuando R^4 o R^5 es un grupo alquilo sustituido, el sustituyente puede ser el mismo como en el mismo caso de R^3 , y es al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo amino, y un grupo hidroxilo. Los ejemplos preferibles de tal sustituyente son un grupo metilo, un grupo etilo, un átomo de flúor, y un átomo de cloro.

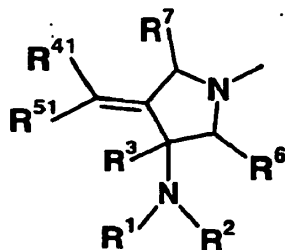
Cuando R^4 o R^5 es a un átomo de halógeno, éste puede ser un átomo de flúor, un átomo de cloro, o un átomo de yodo, y preferiblemente, un átomo de flúor.

Cuando R^4 o R^5 es un grupo alcoxi, éste puede ser cualquiera de los grupos alcoxi derivados del grupo alquilo como se ha descrito anteriormente, y éste es preferiblemente un grupo alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ilustrativos de tales grupos alcoxi incluyen un grupo metoxi y un grupo etoxi.

Cuando R^4 o R^5 es un grupo alquenilo o un grupo alquinilo, pueden ser los que se han definido anteriormente para R^3 .

Cuando R^4 y R^5 se combinan entre sí para formar una estructura espirocíclica, R^4 y R^5 forman juntos una cadena de polimetileno que contiene de 2 a 5 átomos de carbono y los extremos opuestos de la cadena de polimetileno formada de este modo se unen al átomo de carbono que tiene R^4 y R^5 anclados al mismo para formar de este modo una estructura cíclica. El anillo formado de este modo puede tener un tamaño de un anillo de 3 miembros a un anillo de seis miembros, y entre estos, los preferidos son un anillo de 3 miembros o un anillo de 4 miembros, y el más preferido es el anillo de 3 miembros. El grupo metileno en la cadena de polimetileno se puede remplazar por un átomo de oxígeno o un átomo de azufre para formar un heterociclo saturado. El anillo formado por R^4 y R^5 está sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno o un grupo alquilo sustituido opcionalmente que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los átomos de halógeno ilustrativos incluyen un átomo de flúor y un átomo de cloro. El grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado, y los preferidos son un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, y un grupo isopropilo, y los más preferidos son un grupo metilo o un grupo etilo. Este grupo alquilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente que es preferiblemente un átomo de halógeno.

Cuando R^4 y R^5 forman juntos un grupo exometileno que se une al anillo de pirrolidina por medio de un enlace doble, se forma un enlace doble carbono-carbono mediante el uso del átomo de carbono de la posición 4 del grupo pirrolidinilo que tiene R^4 y R^5 anclados al mismo como uno de los átomos de carbono. En tal caso, el radical sustituyente pirrolidinilo tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



en donde R^{41} y R^{51} , representan ambos átomos de hidrógeno, o uno de ellos representa a un átomo de hidrógeno y el otro representa un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Cuando el sustituyente del grupo exometileno es un grupo alquiltio o un grupo alcoxi, el radical alquilo del mismo puede estar sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Entre estos, el grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono o el grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono es preferiblemente un grupo alquiltio o alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo metoxi, o un grupo etoxi, y aún más preferiblemente un grupo metiltio o un grupo metoxi.

Preferiblemente, el grupo exometileno no está sustituido con un sustituyente distinto de un átomo de hidrógeno. Sin embargo cuando el grupo exometileno tiene un sustituyente, el sustituyente es preferiblemente un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metiltio, o un grupo metoxi.

La combinación preferible de R^4 y R^5 es aquella en donde uno de R^4 y R^5 es un átomo de hidrógeno y el otro es un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo normal, un grupo isopropilo, un grupo butilo normal, un grupo ciclopropilo, un grupo fluorometilo, un grupo metoxi, un grupo vinilo, o un grupo etinilo. También se prefiere que R^4 y R^5 formen juntos un anillo de ciclopropano o un anillo de ciclobutano que incluye el átomo de carbono compartido por R^4 y R^5 para formar una estructura espirocíclica. Adicionalmente, R^4 y R^5 preferiblemente se combinan entre sí para formar un grupo exoalquileo que contiene de 2 a 5 átomos de carbono.

R^4 o R^5 son preferiblemente un grupo fluoroalquilo, un átomo de flúor, o una estructura espirocíclica o un grupo exometileno construidos mediante la combinación de los mismos

R^6 y R^7 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado, y los preferidos son un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, y un grupo isopropilo. Son más preferidos un grupo metilo o un grupo etilo, y el más preferido es un grupo metilo. Preferiblemente, tanto R^6 como R^7 son un átomo de hidrógeno.

R^8 representa un grupo alquilo sustituido con halógeno que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo sustituido con halógeno que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo sustituido con halógeno, o un grupo heteroarilo sustituido con halógeno.

Cuando R^8 es un grupo alquilo sustituido con halógeno que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, el radical del grupo alquilo puede ser un grupo de cadena lineal o ramificado como se ilustra mediante un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, y un grupo terc-butilo. Entre estos, el preferido es un grupo etilo. El átomo de halógeno que sustituye el grupo alquilo es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y más preferiblemente un átomo de flúor. Los ejemplos del grupo alquilo sustituido con halógeno incluyen un grupo fluorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, y un grupo 2-fluoroetilo, y el preferido es un grupo 2-fluoroetilo.

Cuando R^8 es un grupo cicloalquilo sustituido con halógeno que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, los grupos alquilo cíclicos ilustrativos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, y un grupo ciclopentilo, y el preferido es un grupo ciclopropilo. Los átomos de halógeno sustituyentes ilustrativos incluyen un átomo de flúor y un átomo de cloro, y el preferido es un átomo de flúor. La mono-sustitución con el átomo de halógeno es suficiente, y el preferido es un grupo monofluorociclopropilo, y el más preferido es un grupo cis-monofluorociclopropilo.

El átomo de halógeno en el grupo fenilo sustituido con halógeno es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y más preferiblemente, un átomo de flúor. La sustitución con el átomo de halógeno es preferiblemente una mono- o di-sustitución. Los grupos fenilo sustituidos con halógeno son preferiblemente el grupo 2-fluorofenilo, el grupo 4-fluorofenilo, o el grupo 2,4-difluorofenilo.

El grupo heteroarilo en el heteroarilo sustituido con halógeno puede ser un grupo heterocíclico aromático de cinco miembros o de seis miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno. Entre tales grupo heteroarilo, el preferido es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de cinco miembros o de seis miembros que contiene de 1 o 2 átomos de nitrógeno. Tales grupos ilustrativos incluyen un grupo piridilo, un grupo pirimidilo, un grupo piperidinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo morfolinilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo pirrolinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo piperidilo, y un grupo piperazinilo, y entre estos, el preferido es el grupo piridilo. El átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y más preferiblemente un átomo de flúor. La sustitución con el átomo de halógeno es preferiblemente una mono- o di-sustitución.

R^8 es preferiblemente un grupo cicloalquilo sustituido con halógeno que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente, un grupo 2-halogenociclopropilo, y más preferiblemente un grupo 1,2-cis-2-halogenopropilo, y

particularmente, un grupo (1R,2S)-2-halogenociclopropilo. Es más preferible un grupo monofluorociclopropilo, y en particular, un grupo cis-monofluorociclopropilo. El más preferible es un grupo 1,2-cis-2-fluorociclopropilo, y en particular, un grupo (1R,2S)-2-fluorociclopropilo.

R⁹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidinilo, un grupo 5-alkil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo que contiene de 2 a 7 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo que comprende un grupo alquileo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo.

R⁹ es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno. El átomo de halógeno preferible es un átomo de flúor o un átomo de cloro, y el más preferido es un átomo de flúor. X¹ es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de hidrógeno.

A representa un átomo de nitrógeno o un radical representado por la fórmula (II):



II

en donde X² representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo metilo sustituido con halógeno, o un grupo halogenometoxi. X² junto con R⁸ se pueden combinar entre sí para formar una estructura cíclica que incluye una parte del núcleo madre, y el anillo formado de este modo puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, o un átomo de azufre como átomo miembro del anillo, y el anillo puede estar sustituido con un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un sustituyente.

Cuando A es un radical representado por la fórmula (II), y X² es un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, X² puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado. Preferiblemente, X² es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, o un grupo isopropilo, y entre estos, los preferidos son un grupo metilo y un grupo etilo, y el más preferido es un grupo metilo. Cuando X² es un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, éste puede ser cualquiera del grupo alcoxi derivado del grupo alquilo como se ha descrito anteriormente. Entre estos descritos anteriormente, X² es preferiblemente un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y más preferiblemente un grupo metilo o un grupo metoxi.

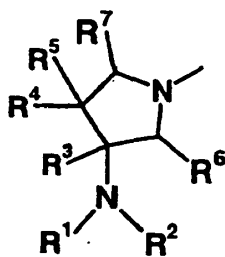
Cuando X² es a un átomo de halógeno, éste es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y más preferiblemente un átomo de flúor. Cuando X² es un grupo metilo sustituido con halógeno, el átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y más preferiblemente un átomo de flúor. Los grupos metilo sustituidos con halógeno ilustrativos incluyen un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, y un grupo trifluorometilo. De un modo similar, cuando X² es un grupo halogenometoxi, el átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y más preferiblemente, un átomo de flúor. Los grupos halogenometoxi ilustrativos incluyen un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, y un grupo trifluorometoxi.

Cuando A es un radical representado por la fórmula (II), X² y R⁸ se pueden combinar entre sí para formar una estructura cíclica que contiene una parte del esqueleto de quinolona (3 átomos, es decir, el átomo de carbono que tiene X² unido al mismo; el átomo de nitrógeno que tiene R⁸ unido al mismo; y el átomo de carbono entre los núcleos que tienen X² y R⁸ unidos al mismo). El anillo formado puede tener preferiblemente un tamaño de anillo de 5 a 7 miembros, y el anillo puede ser saturado o insaturado. Esta estructura cíclica puede contener también un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, o un átomo de azufre como átomo que forma parte del anillo, y esta estructura cíclica puede estar sustituida adicionalmente con un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono como se ha descrito anteriormente para X². La estructura cíclica contiene preferiblemente un átomo de oxígeno, y está sustituida preferiblemente con un grupo metilo. Tal estructura parcial es preferiblemente una estructura representada por la fórmula: -O-CH₂-CH(-CH₃)- (el átomo de carbono del extremo derecho se une a un átomo de nitrógeno).

Cuando A es un radical representado por la fórmula (II), y el sustituyente X² no forma una estructura cíclica, X² es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo ciano, o un átomo de cloro, y lo más preferiblemente un grupo metilo, un grupo metoxi, o un grupo difluorometoxi.

Cuando A es un radical representado por la fórmula (II), y el sustituyente X² forma una estructura cíclica, se prefiere la formación del esqueleto de ácido 2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazino-6-carboxílico, y en particular, del esqueleto de 3-(S)-metilpiridobenzoxazina.

El compuesto de la presente invención tiene el rasgo característico de que tiene un sustituyente representado por la siguiente fórmula:



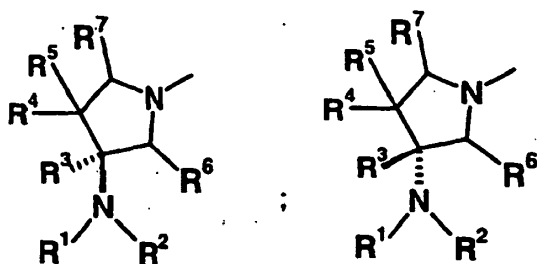
5 de la posición 7 (o en una posición equivalente) del esqueleto de quinolina.

En otras palabras, el compuesto de la presente invención tiene el rasgo característico de que está presente un grupo amino en la posición 3 del grupo pirrolidinilo; el átomo de carbono que tiene este grupo amino unido al mismo tiene un sustituyente R³ que no es un átomo de hidrógeno; y el átomo de carbono de la posición 4 está mono- o di-

10 sustituido. Esto es, la posición 3 del grupo 1-pirrolidinilo está di-sustituida con un sustituyente que incluye el grupo 3-amino; y la posición 4 está mono- o di-sustituida; y por lo tanto, las posiciones 3 y 4 están tri- o tetra-sustituidas.

El grupo pirrolidinilo contiene un átomo de carbono asimétrico, y por lo tanto, aparece estereoisomería como se describe más abajo. En primer lugar, las dos especies:

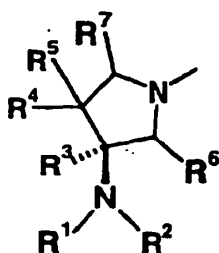
15



están presentes para la posición 3,

20

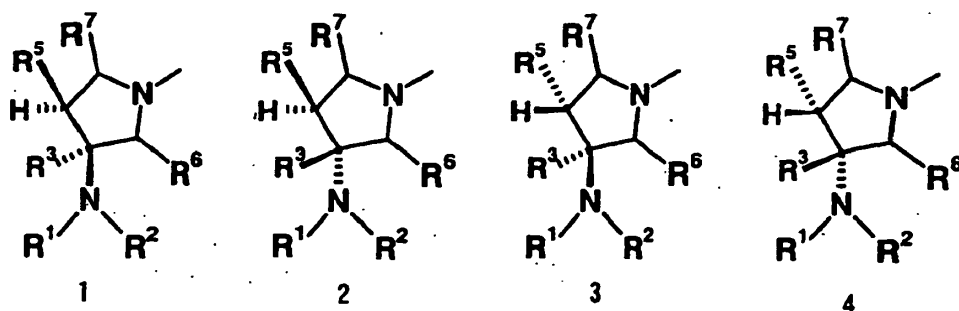
Cuando tanto R⁴ como R⁵ no son un átomo de hidrógeno (incluyendo el caso en el que R⁴ y R⁵ forman juntos una estructura), se prefiere la siguiente estructura:



25

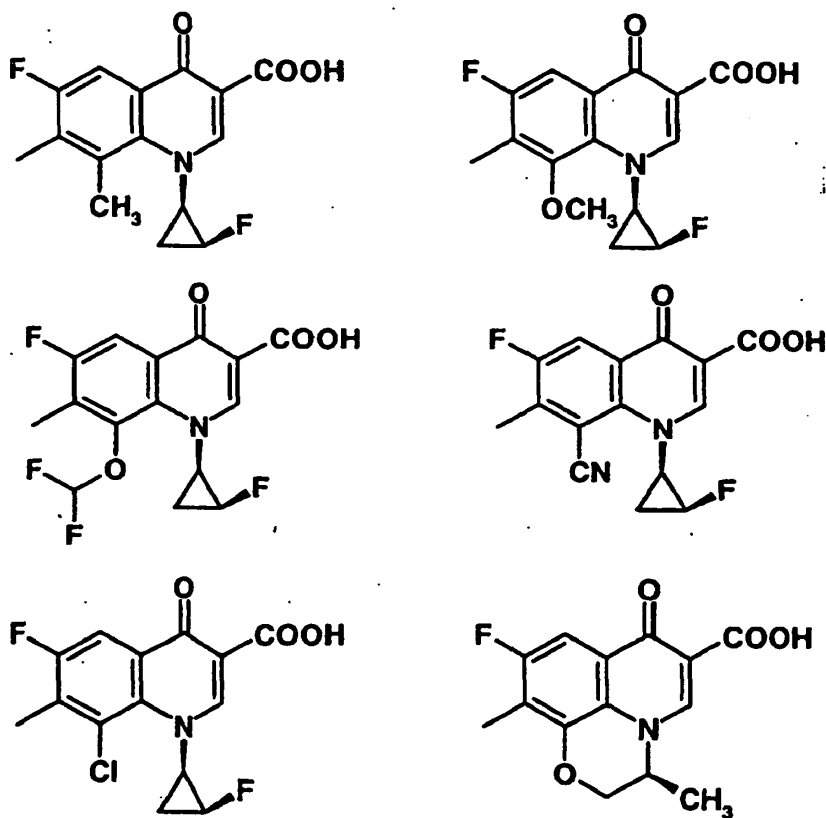
en donde el grupo amino está en configuración β.

Cuando uno cualquiera de R⁴ y R⁵ es un átomo de hidrógeno, los siguientes 4 tipos:

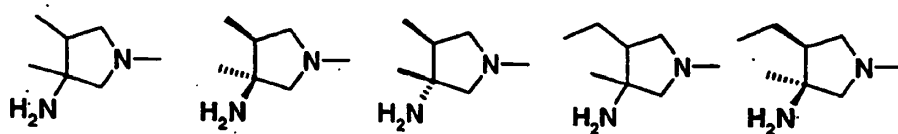


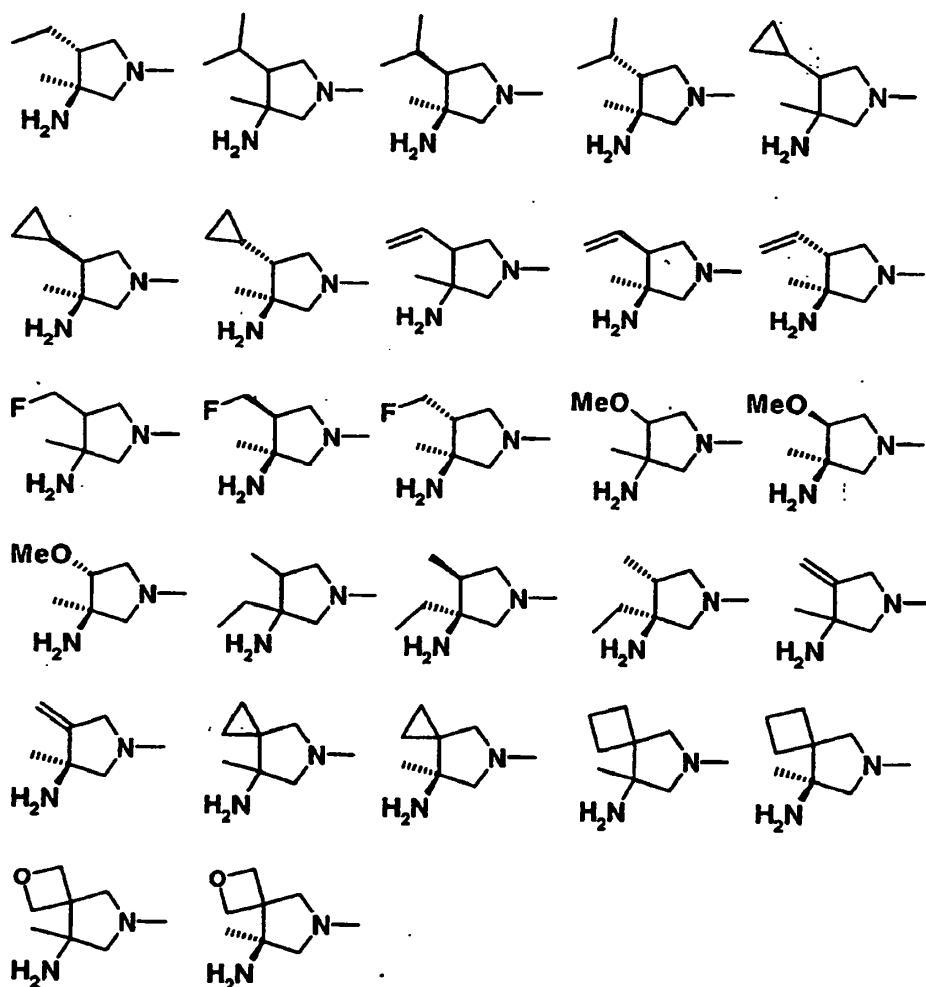
están presentes. El que tiene la estructura 1 es generalmente más preferible que el que tiene la estructura 4, mientras que la forma preferible real cambia de acuerdo con la estructura del sustituyente R^5 . Todas las estructuras se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

Los esqueletos alcalinos preferibles para el ácido quinoloncarboxílico que tiene un sustituyente de la posición 7 son los mostrados más abajo.



Los sustituyentes preferibles de la posición 7 son los mostrados más abajo.





Por lo tanto, el compuesto preferible de la presente invención es el esqueleto básico del ácido quinoloncarboxílico mencionado anteriormente sustituido con el sustituyente de la posición 7 como se ha mencionado anteriormente (es decir, la combinación del núcleo del esqueleto básico y el sustituyente mencionado anteriormente). En la fórmula mostrada anteriormente, la configuración absoluta de la posición 3 del anillo de pirrolidina sustituido con el grupo amino es 3R o 3S. Preferiblemente, el compuesto de la presente invención es esterequímicamente puro.

Los ejemplos preferidos del compuesto de la presente invención se describen más abajo.

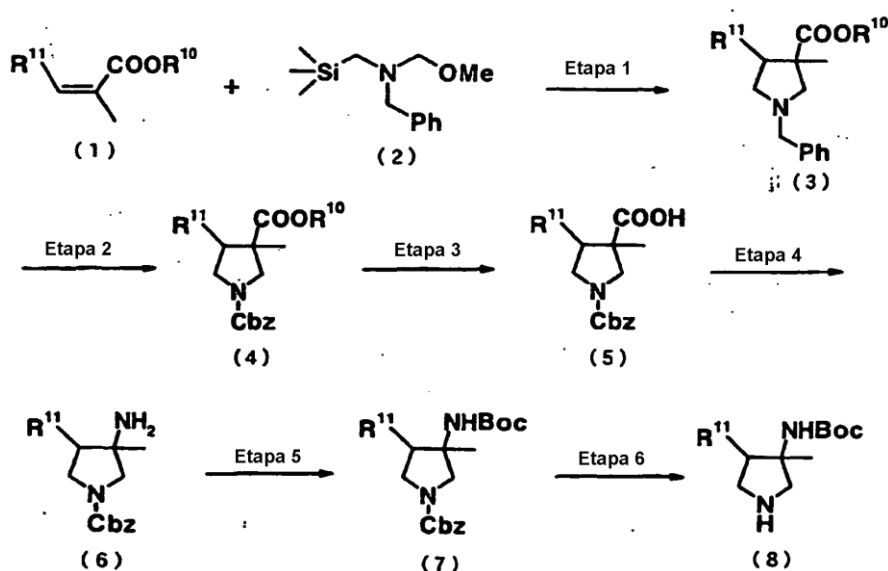
ácido 7-[3-amino-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
 ácido 7-[3-amino-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
 ácido (3S)-10-[3-amino-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
 ácido 7-[3-amino-4-etil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
 ácido 7-[3-amino-4-etil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
 ácido (3S)-10-[3-amino-4-etil-3-metilpirrolidin-1-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
 ácido 7-[3-amino-3-metil-4-isopropilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
 ácido 7-[3-amino-3-metil-4-isopropilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
 ácido (3S)-10-[3-amino-3-metil-4-isopropilpirrolidin-1-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
 ácido 7-[3-amino-4-ciclopropil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,

- ácido 7-[3-amino-4-ciclopropil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido (3S)-10-[3-amino-4-ciclopropil-3-metilpirrolidin-1-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4] benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- 5 ácido 7-[3-amino-3-metil-4-vinilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-[3-amino-3-metil-4-vinilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido (3S)-10-[3-amino-3-metil-4-vinilpirrolidin-1-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4] benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- 10 ácido 7-[3-amino-4-metileno-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-[3-amino-4-metileno-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- 15 ácido (3S)-10-[3-amino-4-metileno-3-metilpirrolidin-1-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4] benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-[3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-[3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- 20 ácido (3S)-10-[3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4] benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-[(3R)-3-amino-3-metil-4-metilenpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- 25 ácido 7-(3-amino-4-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-(3-amino-4-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- 30 ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-2-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- 35 ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-[(3R)-3-amino-4-fluoro-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-[(3R)-3-amino-4-fluoro-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- 40 ácido 7-[(3S)-3-amino-3-fluorometil-4-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-[(3S)-3-amino-3-fluorometil-4-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- 45 ácido 7-[7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-[7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido (3S)-10-[7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4] benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- 50 ácido 7-[8-amino-8-metil-6-azaespiro[3,4]octano-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-[8-amino-8-metil-6-azaespiro[3,4]octano-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- 55 ácido (3S)-10-[8-amino-8-metil-6-azaespiro[3,4]octano-5-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4] benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-[(7S)-7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- 60 ácido 7-[(7S)-7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-1-ciclopropil-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-[(7S)-7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo,
- ácido 7-[(7S)-7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-1-ciclopropil-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo.

A continuación, se describe un método para sintetizar un derivado de 3-amino-3-hidrocarburo alifático sustituido-4-hidrocarburo alifático sustituido-pirrolidina que es relevante con la presente invención. El ejemplo típico del derivado de 3-amino-3-hidrocarburo alifático sustituido-4-hidrocarburo alifático sustituido-pirrolidina es un grupo 3-amino-3-hidrocarburo alifático sustituido-4-hidrocarburo alifático sustituido-pirrolidin-1-ilo tal como un grupo 3-amino-3-metil-4-

alquil sustituido-pirrolidin-1-ilo.

El derivado de 3-amino-3-metil-4-alquil sustituido pirrolidina (8) que es un compuesto sustituyente típico en la presente invención se puede producir sintetizando un intermedio importante por medio de cicloadición 1,3-dipolar utilizando un éster crotonato 3-sustituido (1) y un iluro de azometino (2) para bloquear la reacción, seguido de hidrólisis del radical éster y conversión en la amina. Aunque los autores de la presente invención seleccionaron un grupo butoxicarbonilo terciario para el grupo protector del radical amina de la posición 3, el grupo protector del radical amina de la posición 3 no está limitado al grupo butoxicarbonilo terciario con tal que el grupo protector seleccionado no afecte a las etapas de reacción posteriores y sea desprotegido fácilmente más tarde, y se puede utilizar también un grupo protector que es el mismo que el grupo protector de la posición 1. La síntesis del compuesto ópticamente activo se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante resolución óptica utilizando un intermedio apropiado, por ejemplo, por medio de resolución HPLC utilizando una columna quiral del intermedio apropiado, las cristalización preferente de la sal diastereoisomérica, o uniendo elementos esenciales quirales a un intermedio apropiado para producir un diastereómero, separando el diastereómero por medio de la utilización de una técnica de separación apropiada tal como cromatografía de gel de sílice, y eliminando el elemento esencial quiral para producir una sustancia ópticamente activa. Alternativamente, el compuesto ópticamente activo se puede sintetizar utilizando el elemento esencial quiral para la sustancia de partida.



En la fórmula, Boc representa butoxicarbonilo terciario, un grupo Cbz representa benciloxycarbonilo, un grupo R^{10} representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y R^{11} representa R^4 o R^5 descritos para la fórmula (I) excluyendo un átomo de hidrógeno.

La Etapa 1 es una etapa en donde el derivado de 3-alcoxicarbonil-3-metil-4-sustituido pirrolidina (3) se sintetiza mediante cicloadición 1,3-dipolar utilizando un éster crotonato 3-sustituido (1) y un iluro de azometino (2) para bloquear la reacción. El iluro de azometino utilizado para producir el iluro de azometino se puede producir, por ejemplo, añadiendo una cantidad catalítica del ácido trifluoroacético o una cantidad catalítica de fluoruro de plata a N-bencil-N-(metoximetil)trimetilsililmetilamina (Véase Journal of Organic Chemistry, vol. 52, Núm. 2, página235, 1987). El disolvente de reacción no está particularmente limitado con tal que produzca el iluro de azometino sin inhibir la cicloadición 1,3-dipolar. El disolvente, sin embargo, es preferiblemente diclorometano o 1,2-dicloroetano. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de -20°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y preferiblemente, de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente.

La Etapa 2 es la etapa en la que se convierte el grupo protector de la posición 1 del anillo de pirrolidina. Esta etapa se lleva a cabo preferiblemente con el fin de posibilitar la separación y purificación mediante extracción del derivado ácido carboxílico producido mediante la hidrólisis del éster de la posición 3. El grupo protector de la posición 1 es preferiblemente uno que es distinguible en la etapa de desprotección del grupo protector del grupo amino de la posición 3 generado en la posterior conversión aunque es admisible el uso del mismo grupo protector. El grupo

protector de la posición 1 preferible es el grupo benciloxycarbonilo. La reacción para introducir este benciloxycarbonilo se lleva a cabo generalmente por medio de conversión directa mediante reacción de von Braun utilizando cloroformiato de bencilo en un disolvente tal como diclorometano; mediante hidrólisis catalítica utilizando un catalizador tal como paladio-carbono seguido de reacción con cloroformiato de bencilo en un disolvente apropiado y en presencia de una base.

La Etapa 3 es la etapa de hidrólisis del éster de la posición 3 del anillo de pirrolidina. El éster es un alquiléster que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y preferiblemente, éster metílico, éster etílico, o éster butílico terciario. La hidrólisis se puede llevar a cabo por medio de cualquier método utilizado comúnmente en la técnica con tal que el grupo protector de la posición 1 no resulte afectado, y típicamente mediante hidrólisis utilizando a base o un ácido. La hidrólisis del éster metílico y el éster etílico se lleva a cabo mediante reacción con una disolución alcalina acuosa tal como una disolución acuosa de hidróxido de sodio, una disolución acuosa de hidróxido de potasio, o una disolución acuosa de hidróxido de bario en etanol o agua seguido de acidulación por medio de un ácido apropiado que no afecte al grupo protector de la posición 1 para su separación y purificación. En caso de hidrólisis del éster butílico terciario, la hidrólisis se lleva a cabo condiciones ácidas o en presencia de un catalizador ácido en un disolvente apropiado en el que sea soluble el éster. Los ácidos preferibles incluyen ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y ácido toluenosulfónico.

La Etapa 4 es la etapa de conversión del grupo carboxilo de la posición 3 del anillo de pirrolidina en un grupo amino. Esta etapa se lleva a cabo generalmente mediante transposición del ácido carboxílico a la amina. Por ejemplo, cuando la transposición se completa mediante transposición de Curtius, el ácido carboxílico se convierte en la azida de ácido utilizando un reactivo tal como azida de sodio, trimetilsililazida, o difenilfosforilazida (DPPA) en un disolvente apropiado tal como tolueno, y convirtiendo la azida de ácido en isocianato calentando la mezcla de reacción, y a continuación convirtiendo el isocianato en la amina mediante hidrólisis utilizando ácido clorhídrico o similares.

La Etapa 5 es la etapa de protección del grupo amino de la posición 3 del anillo de pirrolidina. Sin embargo, las etapas posteriores también se pueden llevar a cabo sin proteger el grupo amino. El grupo protector del grupo amino de la posición 3 puede ser un grupo protector de amino utilizado comúnmente en la técnica. Sin embargo, es preferible el uso de un grupo protector que sea distinguible en la etapa de desprotección del grupo protector de la posición 1. Los ejemplos incluyen un grupo butoxycarbonilo terciario, un grupo acetilo, y un grupo trifluoroacetilo, y el preferido es el grupo butoxycarbonilo terciario.

Se debe observar que la Etapa 4 y la Etapa 5 se pueden completar en una etapa cuando la transposición se lleva a cabo en un disolvente apropiado. Por ejemplo, la transposición de Curtius se puede llevar a cabo utilizando difenilfosforilazida (DPPA) en alcohol butílico terciario para producir el derivado de 3-(butoxycarbonilo terciario)aminopirrolidina.

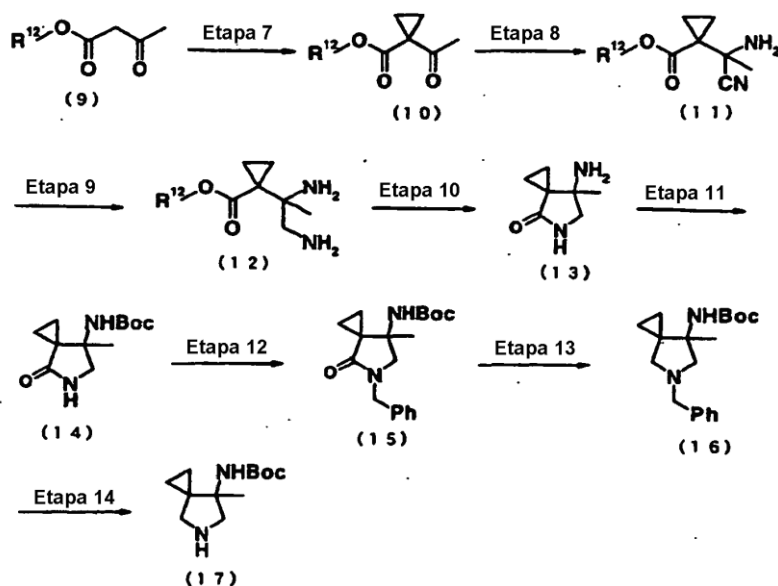
La Etapa 6 es la etapa de desprotección de la posición 1 del anillo de pirrolidina, y la reacción de desprotección se puede llevar a cabo en condiciones cualesquiera con tal que no afecte a otros grupos funcionales y a la configuración. Puesto que el grupo protector de la posición 1 es un grupo benciloxycarbonilo con respecto al compuesto de la presente invención, la desprotección se lleva a cabo en las condiciones utilizadas comúnmente en la técnica, por ejemplo, por medio de hidrogenolisis catalítica en presencia de un catalizador tal como paladio-carbono o utilizando formiato de amonio en un disolvente polar prótico. Cuando está presente un enlace insaturado carbono - carbono en la posición 4 del anillo de pirrolidina debido a la presencia de un sustituyente tal como un grupo vinilo o metileno, la desprotección se debe completar mientras se mantiene el enlace insaturado carbono - carbono. Puesto que el grupo protector de la posición 1 es un grupo benciloxycarbonilo con respecto al compuesto de la presente invención, la condición de desprotección capaz de mantener el enlace insaturado carbono - carbono del grupo vinilo, el grupo metileno, o similares de la posición 4 del anillo de pirrolidina es proporcionada por el método que utiliza sodio-amoníaco líquido (condiciones de reducción de Birch) en presencia de un ácido fuerte (por ejemplo, ácido bromhídrico-ácido acético, ácido trifluoroacético, y ácido trifluorometanosulfónico-ácido trifluoroacético), el método que utiliza hidróxido de bario, y similares.

A continuación, se describe la síntesis del derivado de pirrolidina que es típicamente el grupo 7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-ilo.

El derivado de 7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano (17) que es otro compuesto típico de la presente invención se puede sintetizar convirtiendo el radical cetona del derivado acetoacetato en el derivado aminonitrilo por medio de reacción de Strecker, convirtiendo el grupo ciano en un grupo aminometilo mediante reducción, y condensando el grupo aminometilo con el radical éster (unidad ácido carboxílico) para producir un derivado de pirrolidona que es un intermedio importante.

Si bien los autores de la presente invención seleccionaron un grupo butoxycarbonilo terciario para el grupo protector del radical amina de la posición 3, el grupo protector del radical amina de la posición 3 no está limitado al grupo butoxycarbonilo terciario con tal que el grupo protector seleccionado no inhiba las posteriores etapas de reacción y se

desproteja fácilmente más tarde, y también se puede utilizar un grupo protector que es el mismo que el grupo protector de la posición 1. La síntesis del compuesto ópticamente activo se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante resolución óptica utilizando un intermedio apropiado, por ejemplo, por medio de resolución HPLC utilizando una columna quiral del intermedio apropiado, la cristalización preferente de la sal del diastereoisómero, o uniendo el elemento esencial quiral a un intermedio apropiado para producir un diastereoisómero, separando el diastereoisómero utilizando una técnica de separación apropiada tal como cromatografía de gel de sílice, y eliminando el elemento esencial quiral para producir una sustancia ópticamente activa. Alternativamente, el compuesto ópticamente activo se puede sintetizar utilizando la el elemento esencial quiral para la sustancia de partida.



En la fórmula, Boc representa un grupo butoxicarbonilo terciario, y R^{12} representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

La Etapa 7 es la etapa de construcción de una estructura cíclica en el radical metileno del derivado acetoacetato. Esta etapa se puede completar generalmente utilizando un 1,2-dihalogenoetano tal como dibromoetano como agente alquilante en presencia de una base. Las bases ilustrativas incluyen carbonato de potasio, hidruro de sodio, y sodio metálico, y los disolventes de reacción ilustrativos incluyen acetona y N,N-dimetilformamida. Después de completar la reacción, el compuesto cíclico se puede separar y purificar mediante destilación a presión reducida.

La Etapa 8 es la etapa de conversión del radical metilcetona en un derivado aminonitrilo por medio de la reacción de Strecker. Esta reacción de Strecker se lleva a cabo haciendo reaccionar amoníaco con un agente cianación tal como cianuro de potasio opcionalmente en presencia de cloruro de amonio. Las condiciones de la reacción se pueden seleccionar adecuadamente haciendo referencia a la reacción Strecker utilizada comúnmente en la síntesis de aminoácidos.

La Etapa 9 es la etapa de reducción del grupo ciano para su conversión en metilamina. La reducción de nitrilo se puede completar generalmente mediante reducción catalítica en presencia de un catalizador en un disolvente apropiado tal como etanol. Los ejemplos del catalizador incluyen un catalizador de paladio-carbono, níquel Raney, cobalto Raney, y óxido de platino. Cuando se produce una amina secundaria como subproducto en la reducción catalítica de nitrilo, la reducción se puede llevar a cabo en presencia de amoníaco. La reducción se puede llevar a cabo por medio de un hidruro metálico si los otros grupos funcionales del sistema de reacción, por ejemplo, el grupo éster que es el ejemplo típico en el compuesto de la presente invención, no están reducidos. Un ejemplo típico del hidruro metálico es el borohidruro de sodio-cloruro de cobalto (II). Si el radical éster está reducido, la reacción se puede llevar a cabo después de convertir el radical éster en un éster voluminoso tal como un éster de butilo terciario que no esté reducido.

La Etapa 10 es la etapa de condensación del radical éster (unidad de ácido carboxílico) y la metilamina en la molécula para producir el derivado de pirrolidona. Cuando el radical éster es éster metílico o éster etílico, la condensación se puede completar generalmente calentando la disolución de reacción desde la temperatura ambiente en un disolvente apropiado. Cuando el radical éster es éster metílico o éster etílico, el derivado de pirrolidona se puede producir directamente a partir de la reacción de la Etapa 9. Por otra parte, cuando el éster es un

éster voluminoso tal como un éster butílico terciario, la condensación se completa hidrolizando el éster mediante un método utilizado comúnmente en la técnica, y convirtiendo a continuación el producto hidrolizado en el derivado de pirrolidona utilizando un agente condensante tal como DCC.

La Etapa 11 es la etapa de protección del grupo amino de la posición 3 del anillo de pirrolidina. Sin embargo, las etapas posteriores se pueden llevar a cabo también sin proteger el grupo amino. El grupo protector del grupo amino de la posición 3 puede ser un grupo protector de amino utilizado comúnmente en la técnica que sea estable en las condiciones de reacción de la siguiente etapa 13. Sin embargo, es preferible el uso de un grupo protector que sea distinguible en la etapa de desprotección del grupo protector de la posición 1. Los ejemplos incluyen un grupo butoxicarbonilo terciario, un grupo acetilo, y un grupo trifluoroacetilo, y el preferido es un grupo butoxicarbonilo terciario.

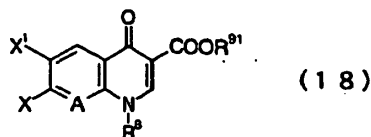
La Etapa 12 es la etapa de protección de la posición 1 del anillo de pirrolidina. Sin embargo, las etapas posteriores también se pueden llevar a cabo sin proteger el grupo amino. El grupo protector de posición 1 puede ser un grupo protector de amino utilizado comúnmente en la técnica que sea estable en las condiciones de reacción de la siguiente etapa 13. Sin embargo, es preferible el uso de un grupo protector que sea distinguible en la etapa de desprotección del grupo amino protector de la posición 3. Los autores de la presente invención seleccionaron el grupo bencilo para grupo protector. La reacción de introducción del grupo bencilo se lleva a cabo utilizando haluro de bencilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio. El disolvente de reacción utilizado puede ser acetona, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, o una mezcla de los mismos.

La Etapa 13 es la etapa de reducción de la pirrolidona. La reducción se lleva a cabo utilizando un agente reductor. Los agentes reductores ilustrativos incluyen hidruros de metálicos tales como hidruro de litio y aluminio, y hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico, compuestos de hidruro de boro tales como complejo de diborano y borano-tetrahidrofurano. El disolvente utilizado es típicamente un disolvente etérico tal como tetrahidrofurano, y la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de -78°C a 100°C.

La Etapa 14 es la etapa de desprotección de la posición 1 del anillo de pirrolidina, y la reacción de desprotección se puede llevar a cabo en cualquier condición con tal que los otros grupos funcionales y la configuración no resulten afectados. Puesto que el grupo protector de la posición 1 es el grupo bencilo con respecto al compuesto de la presente invención, la desprotección se lleva a cabo en las condiciones utilizadas comúnmente en la técnica, por ejemplo, mediante hidrogenólisis catalítica en presencia de un catalizador tal como paladio-carbono o utilizando formiato de amonio en un disolvente polar prótico. Cuando el enlace insaturado carbono a carbono está presente en la posición 4 del anillo de pirrolidina debido a la presencia de un sustituyente tal como un grupo vinilo o un grupo metileno, la desprotección se debe completar a la vez que se mantiene el enlace insaturado carbono a carbono. Puesto que el grupo protector de la posición 1 es un grupo bencilo con respecto al compuesto de la presente invención, se proporcionan unas condiciones de desprotección capaces de mantener el enlace insaturado carbono a carbono del grupo vinilo, el grupo metileno, o similares de la posición 4 del anillo de pirrolidina, por ejemplo, mediante el método en el que se utiliza sodio-amoniaco líquido (condiciones de reducción de Birch).

En lo anterior, se han descrito las reacciones en términos de ejemplos. Los expertos en la técnica serán capaces de encontrar un nuevo método sintético tomando tales reacciones en consideración. El alcance de la presente invención no está limitado a las reacciones descritas anteriormente.

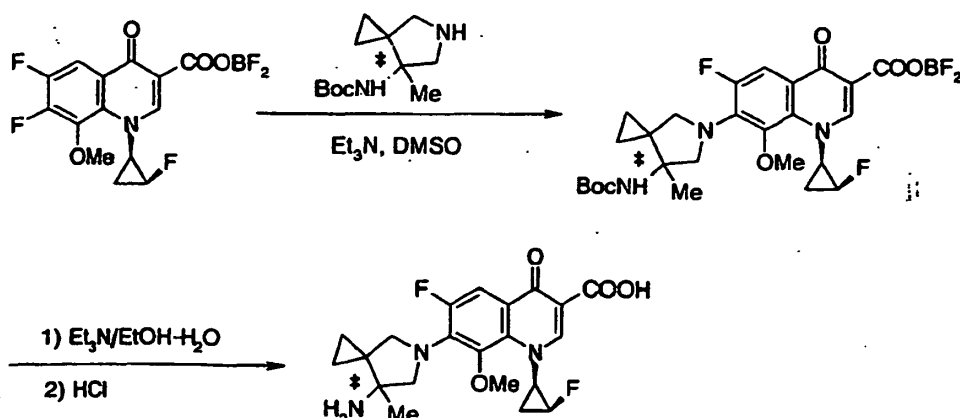
Cuando el compuesto de la presente invención (I) se produce utilizando el Compuesto (8) o el Compuesto (17) producidos de este modo, se puede hacer reaccionar un compuesto con un esqueleto de quinolona representado por la siguiente fórmula (18):



en donde R⁸, X¹, y A se definen como antes; y R⁹¹ representa un átomo de hidrógeno, dihalogenoboro, o diaciloxi boro; y X² representa un grupo eliminable con el Compuesto (8) o el Compuesto (17).

Los R⁹¹ del compuesto con el esqueleto de quinolona ilustrado son un átomo de hidrógeno o un sustituyente boro capaces de producir un quelato de boro. Los sustituyentes boro pueden ser dihalogenoboro o diaciloxiboro. El dihalógeno boro preferible es difluoroboro (-BF₂), y el diaciloxiboro preferible es diacetiloxiboro [-B(OAc)₂], y estos compuestos se pueden producir mediante un método conocido.

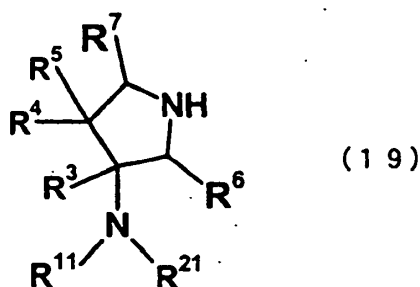
El método de producción se describe utilizando el compuesto del Ejemplo 9 como ejemplo.



El compuesto diana se puede producir disolviendo el compuesto con el esqueleto de quinolona en un disolvente apropiado y haciendo reaccionar el Compuesto (8) o (17) para introducir el sustituyente de la posición 7 en presencia de una base con el compuesto con el esqueleto de quinolona. El grupo amino del compuesto para la introducción del sustituyente de la posición 7 se puede proteger con un grupo protector, y los grupos protectores ilustrativos distintos de terc-butiloxycarbonilo (Boc) incluyen un grupo benciloxycarbonilo, un grupo p-metoxibenciloxycarbonilo, un grupo acetilo, un grupo metoxiacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo pivaloilo, un grupo formilo, un grupo benzoilo, un grupo terc-butilo, un grupo bencilo, un grupo trimetilsililo, y un grupo isopropildimetilsililo. Los álcalis ilustrativos incluyen carbonato, hidrogenocarbonato, o hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo; a trialkilamina tal como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina; y compuestos con grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno tales como piridina, 1,8-diazabicycloundeceno, y N-metilpiperidina, y las preferidas son las trialkilaminas, y en particular la trietilamina. El disolvente utilizado no está particularmente limitado con tal que no inhiba la reacción, y los ejemplos preferibles incluyen N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, acetonitrilo, etanol, dimetilacetamida, tetrahydrofurano, y N-metilpirrolidona, y los más preferidos son dimetilsulfóxido o sulfolano.

Quando el compuesto con un esqueleto de quinolona es un compuesto quelato de boro, el compuesto diana se puede producir escindiendo el radical sustituyente de boro mediante hidrólisis, y desprotegiendo el grupo protector del grupo amino. La hidrólisis del sustituyente de boro se puede llevar a cabo en condiciones comúnmente utilizadas en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar con un álcali en un alcohol disolvente tal como metanol y etanol. El álcali es preferiblemente trietilamina, y la reacción se lleva a cabo preferiblemente en un baño de hielo. La desprotección se lleva a cabo en condiciones adecuadas para el grupo protector utilizado, por ejemplo, tratando el producto hidrolizado con ácido clorhídrico concentrado. Después de la reacción, la disolución de reacción se alcaliniza añadiendo una disolución acuosa de hidróxido de sodio.

Por lo tanto, los compuestos representados por las siguientes fórmulas (19) y (20) son útiles como intermedio para producir el compuesto (I) de la presente invención.

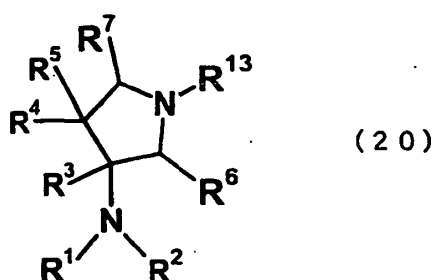


En las fórmulas, R^{11} representa un grupo que comprende R^1 como se ha definido antes (un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, o un grupo carbonilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, o un tripéptido; estando el grupo alquilo sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono) y el grupo protector del aminoácido;

R^{21} representa un grupo que comprende R^2 como se ha definido antes (un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono; estando el grupo alquilo sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo,

un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquilitio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono) y el grupo protector del aminoácido; y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 se definen como antes.

- 5 A continuación, se describe el grupo protector del grupo amino representado por R^{11} y R^{21} . El grupo protector no está particularmente limitado con tal que el grupo protector sea el utilizado ampliamente en la técnica, y los grupos protectores ilustrativos incluyen grupos alcóxicarbonilo tales como un grupo butiloxycarbonilo terciario, y un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo; grupos aralquiloxy-carbonilo tales como un grupo benciloxycarbonilo, un grupo parametoxibenciloxycarbonilo, y un grupo paranitrobenciloxycarbonilo; grupos acilo tales como un grupo acetilo, un grupo metoxiacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo pivaloilo, un grupo formilo, y un grupo benzoilo; grupos alquilo o grupos aralquilo tales como un grupo butilo terciario, un grupo bencilo, un grupo paranitrobencilo, un grupo parametoxibencilo, un grupo y un grupo trifenilmetilo; éteres tales como un grupo metoximetilo, un grupo butoximetilo terciario, un grupo tetrahidropiraniilo, y un grupo 2,2,2-tricloroetoximetilo; grupos sililo sustituidos con alquilo y/o aralquilo tales como un grupo trimetilsililo, un grupo isopropildimetilsililo, un grupo butildimetilsililo terciario, un grupo tribencilsililo, y un grupo butildifenilsililo terciario.



- 20 En la fórmula R^{13} representa el grupo protector del grupo amino, y R^{11} , R^{21} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se definen como antes.

- El grupo protector representado por R^{13} no está particularmente limitado con tal que el grupo protector sea el utilizado ampliamente en la técnica. Los grupos protectores ilustrativos incluyen grupos alcóxicarbonilo tales como un grupo butiloxycarbonilo terciario, y un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo; grupos aralquiloxy-carbonilo tales como un grupo benciloxycarbonilo, un grupo parametoxibenciloxycarbonilo, y un grupo paranitrobenciloxycarbonilo; grupos acilo tales como un grupo acetilo, un grupo metoxiacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo pivaloilo, un grupo formilo, y un grupo benzoilo; grupos alquilo o grupos aralquilo tales como un grupo butilo terciario, un grupo bencilo, un grupo paranitrobencilo, un grupo parametoxibencilo, y un grupo trifenilmetilo; éteres tales como un grupo metoximetilo, un grupo butoximetilo terciario, un grupo tetrahidropiraniilo, y un grupo 2,2,2-tricloroetoximetilo; grupos sililo sustituidos con alquilo y/o aralquilo tales como un grupo trimetilsililo, un grupo isopropildimetilsililo, un grupo butildimetilsililo terciario, un grupo tribencilsililo, y un grupo butildifenilsililo terciario. Cuando más de dos de R^{11} , R^{12} y R^{13} son grupos protectores, se deben seleccionar grupos protectores reales que se puedan determinar de acuerdo con el conocimiento del presente campo de la técnica para que sean eliminados de manera selectiva en la síntesis del compuesto 19 o 20.

- El compuesto del Ejemplo 9 producido de este modo muestra una fuerte actividad antibacteriana así como una estabilidad y una farmacocinética excelentes como resultará evidente a partir de los Ejemplos de Ensayo presentados más abajo. Cuando este compuesto se evaluó mediante cristalografía de rayos X, la configuración absoluta de la parte del carbono asimétrico de la posición 7 (el sitio de la sustitución del grupo amino) del grupo 5-azaespiro[2,4]heptano-5-ilo fue (7S). Esto confirmó que el compuesto preferible es aquél en el que el sustituyente espirobicíclico de posición 7 tiene una configuración absoluta (S).

- Puesto que el compuesto de la presente invención tiene una fuerte actividad antibacteriana, se puede utilizar como fármaco para seres humanos, animales, y peces, o como conservante de productos químicos agrícolas y alimentos. La dosis típica del compuesto de la presente invención cuando éste se utiliza como fármaco en seres humanos es de 50 mg a 1 g, y más preferiblemente de 100 mg a 500 mg por día por adulto. Cuando el compuesto de la invención se administra a un animal, la dosis es típicamente de 1 mg a 200 mg, y más preferiblemente de 5 mg a 100 mg por día por kg de peso del animal aunque la dosis puede variar de acuerdo con el tamaño del animal que se vaya a tratar, del tipo de microorganismo patógeno, y de la gravedad de la afección. Semejante dosis diaria se puede administrar en una sola dosis o en 2 a 4 dosis divididas. Si es necesario, se puede administrar una dosis que exceda semejante dosis diaria.

- El compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad antibacteriana para una amplia gama de microorganismos causantes de diferentes infecciones, y por lo tanto, el presente compuesto es capaz de tratar,

prevenir, o aliviar las enfermedades causadas por tales microorganismos patogénicos. El compuesto de la presente invención es eficaz para bacterias y microorganismos de tipo bacterias incluyendo *Staphylococcus*, *Streptococcus pyogenes*, *estreptococos*, *enterococos*, *neumococos hemolíticos*, *Peptostreptococcus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Shigella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter*, *Campilobacter*, y *Chlamydia trachomatis*.

Las enfermedades causadas por tales microorganismos patogénicos incluyen infecciones secundarias superficiales tales como foliculitis, forúnculo, carbunco, erisipelas, celulitis, linfangitis, panadizo, absceso subepidérmico, hidradenitis, acné conglobata, ateroma infeccioso, absceso perianal, mastitis, y curación de lesiones, quemaduras y heridas quirúrgicas; infecciones secundarias de laringofaringitis, bronquitis aguda, tonsilitis, bronquitis crónica, bronquiectasia, panbronquiolitis difusa, y enfermedades respiratorias crónicas; neumonía, pielonefritis, cistitis, prostatitis, epididimitis, uretritis gonorreica, uretritis no gonocócica, colecistitis, colangitis, shigelosis, enteritis, adnexitis, infección intrauterina, bartolinitis, blefaritis, orzuelo, dacriocistitis, meibomianitis, úlcera de la córnea, otitis media, sinusitis, inflamaciones periodontales, pericoronitis, inflamación de la mandíbula, peritonitis, endocarditis, sepsis, meningitis, e infecciones de la piel.

El compuesto de la presente invención también es eficaz para bacterias resistentes a ácido tales como *M. tuberculosis complex* (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, y *M. africanus*) y micobacterias atípicas (*M. kansasii*, *M. marianum*, *M. scrofulaceum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, y *M. chelonae*). Las infecciones micobacterianas causadas por tales microorganismos patogénicos se dividen en tres categorías de tuberculosis, micobacteriosis atípica, y lepra. Las infecciones micobacterianas afectan no solamente al pulmón si no también a la cavidad torácica, la tráquea y el bronquio, los ganglios linfáticos, mediante diseminación sistémica, articulaciones y huesos, meninges y cerebro, órganos digestivos (intestino e hígado), piel, glándula mamaria, ojos, oído medio y garganta, tracto urinario, genitales masculinos, y genitales femeninos. El principal órgano afectado por la micobacteriosis atípica (micobacteriosis no tuberculosa) es el pulmón. La micobacteriosis atípica, sin embargo, también afecta mediante linfadenitis tóxica, los tejidos blandos cutáneos, los huesos y las articulaciones, y por diseminación sistémica.

El compuesto de la presente invención también es eficaz para diferentes microorganismos causantes de infecciones en animales tales como *Escherichia*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Staphylococcus*, y *mycoplasma*. Las enfermedades ilustrativas incluyen, colibacilosis, enfermedad de pullorum, paratifoide aviar, cólera aviar, diarrea infecciosa, estafilococosis, infección por *mycoplasma*, y similares para las aves; colibacilosis, salmonelosis, pasteurellosis, hemofilosis, rinitis atrofica, epidermatitis exudativa, infección por *mycoplasma* y similares para cerdos; colibacilosis, salmonelosis, septicemia hemorrágica, infección por *mycoplasma*, pleuropneumonía, y mastitis para vacas; sepsis por *Escherichia*, infección por *salmonella*, septicemia hemorrágica, piometra, cistitis, y similares para perros; y pleuresía exudativa, cistitis, rinitis crónica, hemofilosis, diarrea de los gatitos, infección por *mycoplasma*, y similares para gatos.

El fármaco antibacteriano que contiene el compuesto de la presente invención se puede preparar seleccionando una forma de dosificación apropiada para la ruta de administración, y preparando el fármaco mediante un método utilizado comúnmente en la técnica para producir la forma de dosificación seleccionada. Las formas de dosificación ilustrativas para el fármaco antibacteriano que contiene el compuesto de la presente invención como ingrediente principal incluyen comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, disoluciones, jarabes, elixires, y suspensiones con una base oleosa y una base acuosa. En el caso de los inyectables, la preparación puede contener un estabilizador, un antiséptico, un solubilizante, y similares y la preparación opcionalmente complementada con tales aditivos se puede cargar en un recipiente, y a continuación liofilizar para producir una preparación sólida que se va a hidratar inmediatamente antes de su uso. El recipiente se puede cargar o bien con una sola dosis o bien con múltiples dosis. En el caso de una preparación sólida, la preparación puede contener un portador farmacéuticamente aceptable con el compuesto (1), y los portadores ilustrativos incluyen cargas, expansores, aglutinantes, disgregantes, solubilizantes, agentes humectantes y lubricantes. La preparación líquida puede ser una disolución, una suspensión, una emulsión, o similares que pueden contener un agente de suspensión o un emulsionante como aditivo.

En el caso de una preparación sólida, la preparación puede contener un portador farmacéuticamente aceptable con el compuesto activo, y los portadores ilustrativos incluyen cargas, aglutinantes, disgregantes, solubilizantes, agentes humectantes, y lubricantes. La preparación líquida puede ser una disolución, una suspensión, una emulsión, o similares que pueden contener un agente de suspensión o un emulsionante como aditivo.

A continuación, se describen preparaciones ilustrativas.

Preparación 1 (Cápsula)

Compuesto del Ejemplo 9	100,0 mg
Almidón de maíz	23,0 mg

Carboximetilcelulosa de calcio	22,5 mg
Hidroximetilcelulosa	3,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Total	150,0 mg

Preparación 2 (Disolución)

Compuesto del Ejemplo 9	1 a 10 g
Ácido acético o hidróxido de sodio	0,5 a 2 g
Paraoxibenzoato de etilo	0,1 g
Agua purificada	87,9 a 98,4 g
Total	100,0 g

5 **Preparación 3 (Polvo para alimento animal)**

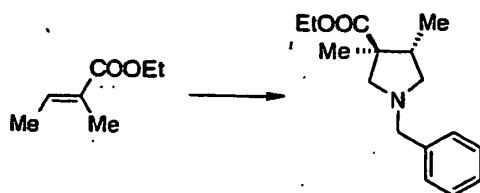
Compuesto del Ejemplo 9	1 a 10 g
Almidón de maíz	89,5 a 98,5 g
Ácido silicio anhidro ligero	0,5 g
Total	100,0 g

Ejemplos

- 10 A continuación, se describe la presente invención con mayor detalle mediante la referencia a Ejemplos de Referencia y Ejemplos que en modo alguno limitan el alcance de la presente invención.

[Ejemplo de Referencia 1]

- 15 (3R*,4R*)-1-Bencil-3,4-dimetilpirrolidin-3-carboxilato de etilo



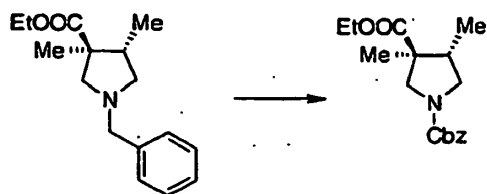
- 20 A una disolución de éster etílico de ácido tíglico (6,41 g, 50,0 mmol) y N-bencil-N-(metoxi-metil)-N-trimetilsilil metilamina (15,35 g, 60,0 mmol) en diclorometano (150 mL), se le añadió una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 40°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo acetato de etilo (500 mL), y la disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (200 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL),
- 25 y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el agente desecante mediante filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol, 49:1 → 19:1 → 9:1) para obtener 13,73 g del compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo pálido. El producto bruto se utilizó en la reacción subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,96 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,17 (3H, s), 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,16 (1H, t, J = 8,8 Hz), 2,25 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,61-2,67 (1H, m), 2,91 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,28 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,53 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,64 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,11 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,19-7,38 (5H, m).

- 35 MS (ESI) m/z: 262 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 2]

(3R*,4R*)-1-Benciloxycarbonil-3,4-dimetilpirrolidin-3-carboxilato de etilo



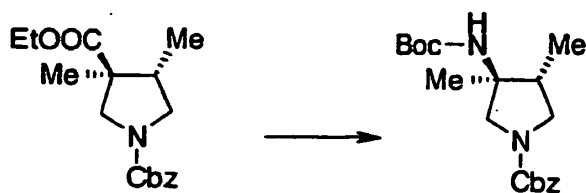
A una disolución de (3R*,4R*)-1-bencil-3,4-dimetilpirrolidin-3-carboxilato de etilo (2,75 g, 10,0 mmol) en diclorometano (30 mL), se le añadió cloroformiato de bencilo (2,14 mL, 15,0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. También se añadió a la mezcla cloroformiato de bencilo (2,14 mL, 15,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 14 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 9:1 → 4:1 → 2:1) para obtener 1,64 g del compuesto del título (5,37 mmol, 2 etapas, 54%) en forma de un aceite transparente incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,99 (1,5H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,02 (1,5H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,18 (3H, s), 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,57-2,66 (1H, m), 3,01-3,10 (1H, m), 3,39 (0,5H, d, $J = 10,7$ Hz), 3,45 (0,5H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,66 (1H, td, $J = 11,0, 8,0$ Hz), 3,77 (1H, dd, $J = 10,9, 4,8$ Hz), 4,11-4,19 (2H, m), 5,09-5,17 (2H, m), 7,26-7,38 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 3]

(3R*,4S*)-1-Benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina



A una disolución de (3R*,4R*)-1-benciloxycarbonil-3,4-dimetilpirrolidin-3-carboxilato de etilo (1,63 g, 5,34 mmol) en etanol (16 mL), se le añadió una disolución acuosa 1N de hidróxido de sodio (16,0 mL, 16,0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de concentrar el disolvente a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla para su acidulación, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de separar el agente desecante mediante filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener un producto bruto en forma de ácido carboxílico. El producto bruto en forma de ácido carboxílico se utilizó en la reacción subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

A una disolución del producto bruto obtenido de este modo en forma de ácido carboxílico y trietilamina (1,488 mL, 10,68 mmol) en tolueno (30 mL), se le añadió difenilfosforilazida (1,495 mL, 6,94 mmol) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se agitó adicionalmente en un baño de aceite a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo acetato de etilo (150 mL), y la disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (80 mL), agua (80 mL), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (80 mL) por este orden. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de separar el agente desecante mediante filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener un producto bruto en forma de isocianato. El producto bruto obtenido de este modo en forma de isocianato se disolvió en 1,4-dioxano (15 mL), y después de añadir ácido clorhídrico 6 N (15 mL), la mezcla se agitó durante 1 hora en un baño de aceite a 50°C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después de destilar azeotrópicamente con etanol (5 veces), el residuo se disolvió en diclorometano (30 mL), y a esta disolución se le añadió a temperatura ambiente trietilamina (3,72 mL, 26,69 mmol), y a continuación dicarbonato de di-terc-butilo (2,33 g, 10,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 9:1 → 4:1) para obtener 1,10 g (3,16 mmol, 4 etapas, 59%) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,94-0,98 (3H, m), 1,24-1,26 (3H, m), 1,42-1,44 (9H, m), 2,44-2,62 (1H, m), 2,99-3,05 (1H, m), 3,63-3,70 (3H, m), 4,54-4,56 (1H, m), 5,08-5,17 (2H, m), 7,28-7,37 (5H, m). MS (ESI) m/z : 371 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

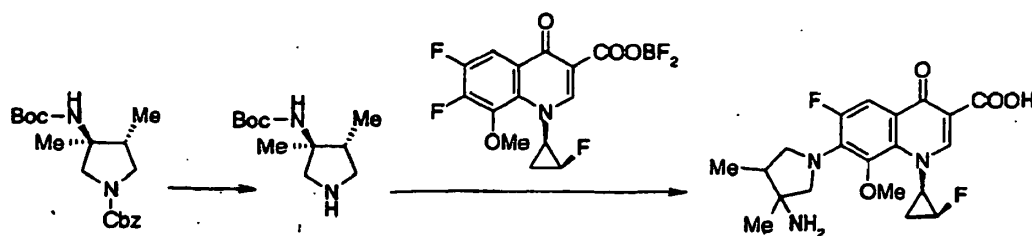
[Ejemplo de Referencia 4]

(+)-(3R*,4S*)-1-Benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina y (-)-(3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina

El compuesto racémico de (3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina (1,10 g, 3,16 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 3 se resolvió ópticamente utilizando una columna ópticamente activa (CHIRALPAK AD, 20 mm de diam. x 250 mm; hexano : alcohol isopropílico, 95:5; velocidad de flujo, 25 mL/minuto; resolución, 30 mg por ronda) para producir (+)-(3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina (528 mg; 1,52 mmol; tiempo de retención = 12,8 minutos, $[\alpha]_{D25,1} = +8,1^\circ$ (c = 0,161, cloroformo)) y (-)-(3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina (532 mg; 1,53 mmol; tiempo de retención = 15,8 minutos; $[\alpha]_{D25,1} = -6,3^\circ$ (c = 0,175, cloroformo)).

[Ejemplo 1]

Ácido 7-[(3R*,4S*)-3-amino-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



A una disolución de (+)-(3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina (490 mg, 1,406 mmol) en metanol (20 mL) se le añadió catalizador de paladio-carbono al 10% (M; contenido de agua, aproximadamente 50%; 147 mg), y la suspensión se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de eliminar el catalizador mediante filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener un producto bruto (314 mg, cuantitativo) de (3R*,4S*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina en forma de un sólido gomoso incoloro.

El producto bruto de (3R*,4S*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina obtenido de este modo (314 mg), complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico -difluoroboro (461 mg, 1,277 mmol), y trietilamina (0,534 mL, 3,83 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (4 mL), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 35°C durante 18 horas. A esta mezcla de reacción se le añadieron una mezcla disolvente de etanol y agua (etanol : agua = 4:1) (20 mL) y trietilamina (2 mL), y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 100°C durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo (150 mL), y se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (80 mL), agua (80 mL x 2), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (80 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (20 mL) en un baño de aceite, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se lavó con cloroformo (30 mL x 3). A la capa acuosa se le añadieron 10 moles/l de una disolución acuosa de hidróxido de sodio en un baño de aceite para ajustar el pH a 12,0, y la disolución se ajustó adicionalmente a pH 7,4 con ácido clorhídrico. La disolución se extrajo a continuación con una mezcla disolvente de cloroformo y metanol (cloroformo : metanol = 9:1) (150 mL x 2). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización en etanol, y los cristales se secaron a presión reducida para obtener el compuesto del título 328 mg (0,805 mmol, 63%) en forma de polvo de color amarillo pálido.

pf: 200-203°C.

$[\alpha]_{D25,1} = +213,7^\circ$ (c = 0,204, NaOH 0,1 N).

RMN 1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,00 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,12 (3H, s), 1,55-1,70 (2H, m), 2,07 (1H, m), 3,39 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,48-3,69 (6H, m), 4,04 (1H, m), 4,93 (1H, dd, J = 39,1, 1,5 Hz), 7,64 (1H, d, J = 14,6 Hz), 8,47 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{20}H_{23}F_2N_3O_4 \cdot 1,5H_2O$:

Calculado: C, 55,29; H, 6,03; F, 8,75; N, 9,67.

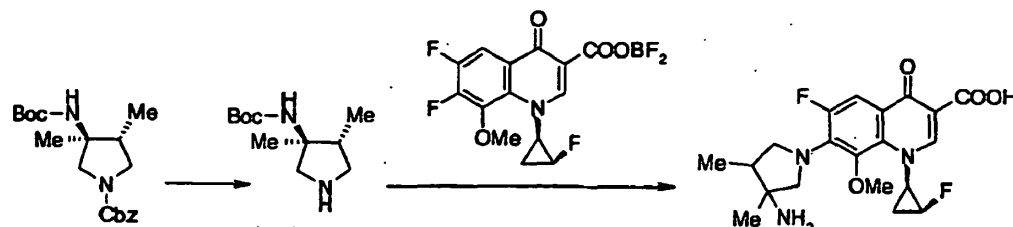
Encontrado: C, 55,55; H, 6,03; F, 8,45; N, 9,56.

EM (FAB) m/z: 408 (M+H) $^+$.

IR (ATR): 2974, 2935, 2879, 1722, 1614, 1572, 1537, 1502, 1456, 1390, 1356, 1323, 1271, 1207 cm $^{-1}$.

[Ejemplo 2]

Ácido 7-[(3R*,4S*)-3-amino-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 1, la (-)-(3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina (480 mg, 1,378 mmol) se convirtió en (3R*,4S*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina un producto bruto (311 mg, cuantitativo), y el producto se hizo reaccionar con complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (452 mg, 1,252 mmol) para obtener 348 mg (0,854 mmol, 68%) del compuesto del título en forma de polvo de color amarillo pálido.

pf: 195-196°C.

$[\alpha]_D^{25,1} = -118,3^\circ$ (c = 0,224, NaOH 0,1 N).

RMN 1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,00 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,14 (3H, s), 1,31-1,44 (1H, m), 1,49-1,59 (1H, m), 2,09 (1H, m), 3,39-3,57 (6H, m), 3,71 (1H, m), 3,97-4,02 (1H, m), 5,00 (1H, dm, J = 63,7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 14,6 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,4 Hz). Análisis elemental para $C_{20}H_{23}F_2N_3O_4 \cdot 0,75H_2O$:

Calculado: C, 57,07; H, 5,87; F, 9,03; N, 9,98.

Encontrado: C, 57,30; H, 5,90; F, 9,13; N, 9,92.

EM (FAB) m/z: 408 (M+H) $^+$.

IR (ATR): 2962, 2873, 1724, 1616, 1510, 1435, 1362, 1321, 1271 cm $^{-1}$.

[Ejemplo de Referencia 5]

(3R*,4S*)-1-Bencil-3,4-dimetilpirrolidin-3-carboxilato de metilo

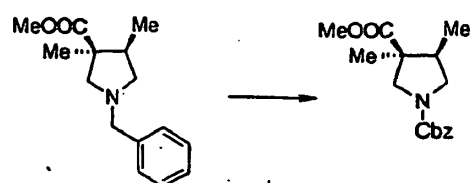


El procedimiento del Ejemplo de Referencia 1 se repitió utilizando angelato de metilo (12,01 mL, 100,0 mmol) y N-bencil-N-(n-butoximetil)-N-trimetilsililmetilamina (36,0 g, 128,9 mmol) para obtener 12,28 g del compuesto del título bruto en forma de un aceite de color amarillo. El producto bruto obtenido de este modo se utilizó en la reacción subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

EM (ESI) m/z: 248(M+H) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 6]

(3R*,4S*)-1-Benciloxicarbonil-3,4-dimetilpirrolidin-3-carboxilato de metilo



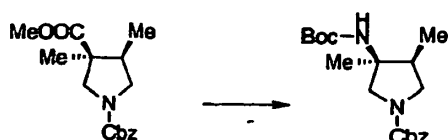
El procedimiento del Ejemplo de Referencia 2 se repitió utilizando el producto bruto de (3R*,4S*)-1-bencil-3,4-dimetilpirrolidin-3-carboxilato de metilo sintetizado de este modo (12,28 g) y cloroformato de bencilo (21,3 mL, 149,3 mmol) para obtener 4,23 g (14,52 mmol, 2 etapas, 15%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,94 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz), 0,96 (1,5H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,30 (1,5H, s), 1,31 (1,5H, s), 2,14 (1H, m), 3,16-3,28 (2H, m), 3,64-3,71 (4H, m), 3,92 (1H, dd, $J = 14,6, 11,5$ Hz), 5,16 (2H, m), 7,26-7,37 (5H, m).

EM (ESI) m/z : 292 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 7]

(3R*,4R*)-1-Benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina



A una disolución de (3R*,4S*)-1-benciloxycarbonil-3,4-dimetilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (4,23 g, 14,52 mmol) en metanol (88 mL), se le añadió una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (44,0 mL, 44,0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y en un baño de aceite a 50°C durante otras 19 horas. A la mezcla se le añadió hidróxido de sodio (1,742 g, 43,6 mmol), y esta mezcla también se agitó en un baño de aceite a 50°C durante 8 horas. Después de concentrar el disolvente a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico concentrado al producto concentrado en un baño de aceite para su acidulación, y la disolución se extrajo con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro, y el agente desecante se eliminó mediante filtración. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el producto bruto en forma de ácido carboxílico. El producto bruto en forma de ácido carboxílico se utilizó en la reacción subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

A una disolución del producto bruto obtenido de este modo en forma de ácido carboxílico y trietilamina (6,06 mL, 43,5 mmol) en tolueno (70 mL), se le añadió difenilfosforilazida (4,06 mL, 18,84 mmol) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y en un baño de aceite a 90°C durante otras 1 hora. A la mezcla de reacción calentada y agitada se le añadió alcohol terc-butílico (70 mL), y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 120°C durante 93 horas, y la mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente. Después de eliminar el disolvente mediante destilación a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo 90:10 $\rightarrow$ 85:15 $\rightarrow$ 80:20 $\rightarrow$ 75:25) para obtener 1,205 g (3,46 mmol, 2 etapas, 24%) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,99 (1,5H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (1,5H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,43-1,46 (12H, m), 2,06-2,22 (1H, m), 3,11-3,17 (1H, m), 3,24 (0,5H, d, $J = 11,5$ Hz), 3,30 (0,5H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,60-3,67 (1H, m), 3,88 (0,5H, d, $J = 11,2$ Hz), 4,02 (0,5H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,43 (1H, s ancho), 5,09-5,17 (2H, m), 7,26-7,37 (5H, m).

EM (ESI) m/z : 293 ($\text{M}-\text{tBu}$) $^+$.

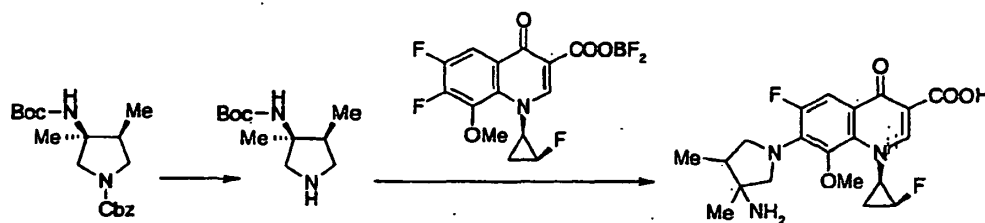
[Ejemplo de Referencia 8]

(+)-(3R*,4R*)-1-Benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina y (-)-(3R*,4R*)-1-benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina

El compuesto racémico de (3R*,4R*)-1-benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina (1,205 g, 3,46 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 7 se resolvió ópticamente en una columna ópticamente activa (CHIRALPAK AS, 20 mm de diam. x 250 mm; hexano : alcohol isopropílico, 95:5; velocidad de flujo, 20 mL/minuto; resolución, 40 mg por ronda) para obtener (+)-(3R*,4R*)-1-benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina (468 mg, 1,34 mmol, tiempo de retención = 9,0 minutos, $[\alpha]_{\text{D}25,1} = +10,3^\circ$ ($c = 0,165$, cloroformo)) y (-)-(3R*,4R*)-1-benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina (591 mg, 1,70 mmol, tiempo de retención = 11,4 minutos, $[\alpha]_{\text{D}25,1} = -12,0^\circ$ ($c = 0,150$, cloroformo)).

[Ejemplo 3]

Ácido 7-[(3R*,4R*)-3-amino-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 1, la (+)-(3R*,4R*)-1-benciloxycarbonyl-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina (468 mg, 1,343 mmol) se convirtió en (3R*,4R*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina un producto bruto (280 mg, 1,307 mmol, 97%), y el producto se hizo reaccionar con complejo de 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico ácido - difluoroboro (429 mg, 1,188 mmol) para obtener 370 mg (0,834 mmol, 68%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

pf: 175-179°C.

$[\alpha]_D^{23,8} = -107,1^\circ$ (c = 0,240, NaOH 0,1 N).

RMN 1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,00 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,25 (3H, s), 1,31-1,43 (1H, m), 1,48-1,59 (1H, m), 2,03-2,13 (1H, m), 3,41 (1H, dd, J = 10,5, 1,7 Hz), 3,46-3,52 (4H, m), 3,62-3,70 (2H, m), 3,99 (1H, dt, J = 10,2, 4,5 Hz), 5,01 (1H, ddd, J = 63,8, 8,7, 5,5 Hz), 7,63 (1H, d, J = 14,6 Hz), 8,39 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Análisis elemental para $C_{20}H_{23}F_2N_3O_4 \cdot 2H_2O$:

Calculado: C, 54,17; H, 6,14; F, 8,57; N, 9,48.

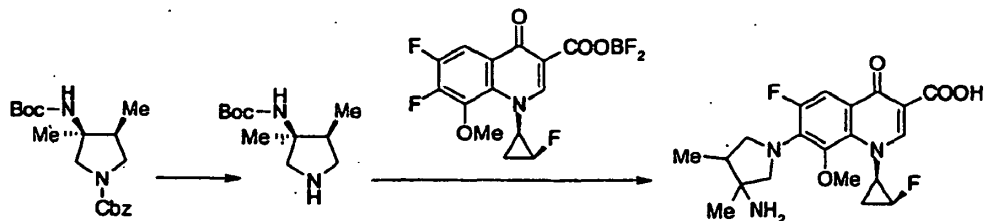
Encontrado: C, 54,41; H, 5,81; F, 8,63; N, 9,37.

EM (EI) m/z: 407 (M^+).

IR (ATR): 2962, 2881, 2833, 1726, 1614, 1577, 1510, 1435, 1387, 1354, 1306, 1267 cm^{-1} .

[Ejemplo 4]

Ácido 7-[(3R*,4R*)-3-amino-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 1, la (-)-(3R*,4R*)-1-benciloxycarbonyl-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina (169 mg, 0,485 mmol) se convirtió en un producto bruto de (3R*,4R*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3,4-dimetilpirrolidina (95 mg, 0,443 mmol, 91%), y el producto se hizo reaccionar con complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (145 mg, 0,402 mmol) para obtener 65 mg (0,146 mmol, 36%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

pf: 209-211°C.

$[\alpha]_D^{23,7} = +186,0^\circ$ (c = 0,162, NaOH 0,1 N).

RMN 1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,01 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,26 (3H, s), 1,53-1,71 (2H, m), 2,10 (1H, m), 3,34 (1H, d, J = 7,5 Hz), 3,54-3,62 (5H, m), 3,76 (1H, dd, J = 10,5, 2,9 Hz), 4,05 (1H, m), 4,80-5,02 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 14,6 Hz), 8,48 (1H, s). Análisis elemental para $C_{20}H_{23}F_2N_3O_4 \cdot 0,5EtOH \cdot 0,75H_2O$:

Calculado: C, 56,81; H, 6,24; F, 8,56; N, 9,46.

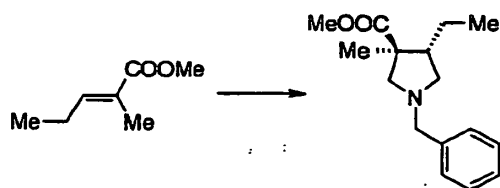
Encontrado: C, 56,72; H, 6,26; F, 8,44; N, 9,30.

EM (EI) m/z: 407 (M^+).

IR (ATR): 2964, 2870, 2833, 1726, 1616, 1577, 1537, 1495, 1456, 1392, 1358, 1298, 1265, 1203 cm^{-1} .

[Ejemplo de Referencia 9]

(3R*,4R*)-1-Bencil-4-etil-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo

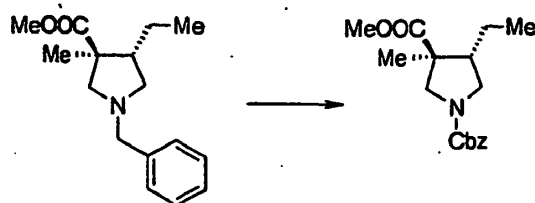


Se repitió el procedimiento del Ejemplo de Referencia 1 utilizando trans-2-metil-2-pentenato de metilo (2,70 g, 21,1 mmol) y N-bencil-N-(metoximetil)-N-trimetilsililmetilamina (5,00 g, 21,1 mmol) para obtener 3,70 g (14,06 mmol, 67%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,81 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,14 (3H, s), 1,15-1,24 (1H, m), 1,44-1,54 (1H, m), 2,16 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 2,22 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 2,38-2,46 (1H, m), 2,92 (1H, dd, $J = 8,8, 7,8$ Hz), 3,21 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 3,51 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 3,62 (3H, s), 3,62 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 7,15-7,27 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 262 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 10]

(3R*,4R*)-1-benciloxycarbonil-4-etil-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo

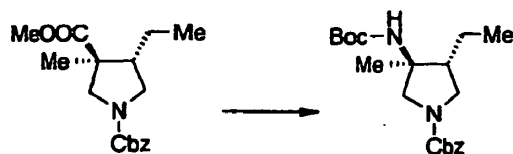


El procedimiento del Ejemplo de Referencia 2 se repitió utilizando (3R*,4R*)-1-bencil-4-etil-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (3,68 g, 14,08 mmol) para obtener 3,68 g (12,05 mmol, 86%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,86-0,92 (3H, m), 1,18 (3H, s), 1,23-1,34 (1H, m), 1,51-1,59 (1H, m), 2,42-2,54 (1H, m), 3,06 (1H, m), 3,40 (0,5H, d, $J = 10,7$ Hz), 3,47 (0,5H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,68-3,79 (5H, m), 5,09-5,19 (2H, m), 7,28-7,38 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 11]

(3R*,4S*)-1-Benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina



El procedimiento del Ejemplo de Referencia 3 se repitió utilizando (3R*,4R*)-1-benciloxycarbonil-4-etil-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (3,68 g, 12,05 mmol) para obtener 3,25 g (8,97 mmol, 4 etapas, 74%) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso transparente incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,91-0,98 (3H, m), 1,23-1,31 (4H, m), 1,41-1,54 (10H, m), 2,25-2,42 (1H, m), 2,99-3,06 (1H, m), 3,57-3,75 (3H, m), 4,55-4,59 (1H, m), 5,08-5,17 (2H, m), 7,27-7,38 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 307 ($\text{M}-\text{tBu}$) $^+$.

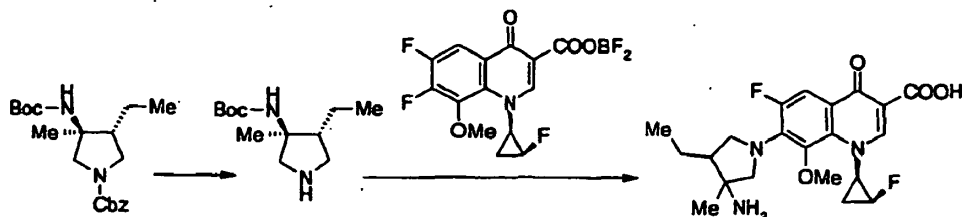
[Ejemplo de Referencia 12]

(+)-(3R*,4S*)-1-Benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina y (-)-(3R*,4S*)-1-benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina

El cuerpo racémico de (3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina (800 mg, 2,21 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 11 se resolvió ópticamente en una columna ópticamente activa (CHIRALPAK IA, 20 mm de diam. x 250 mm; hexano : diclorometano, 75:25; velocidad de flujo, 20 mL/minuto; resolución, 10 mg por ronda) para obtener (+)-(3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina (393 mg, 1,084 mmol, tiempo de retención = 11,3 minutos, $[\alpha]_{D25,1} = +15,2^\circ$ (c = 0,230, cloroformo)) y (-)-(3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina (396 mg, 1,093 mmol, tiempo de retención = 13,1 minutos, $[\alpha]_{D25,1} = -10,4^\circ$ (c = 0,125, cloroformo)).

[Ejemplo 5]

Ácido 7-[(3R*,4S*)-3-amino-4-etil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 1, la (+)-(3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina (383 mg, 1,057 mmol) se convirtió en (3R*,4S*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina bruta, y el producto se hizo reaccionar con complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (361 mg, 1,000 mmol) para obtener 260 mg (0,618 mmol, 62%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

pf: 209-211°C.

$[\alpha]_{D25,1} = -154,2^\circ$ (c = 0,144, NaOH 0,1 N).

¹H-NMR (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,14 (3H, s), 1,19-1,41 (2H, m), 1,53 (1H, m), 1,61-1,67 (1H, m), 1,88-1,95 (1H, m), 3,40-3,42 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,60 (1H, dd, J = 10,0, 3,4 Hz), 3,73 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,96-4,01 (1H, m), 5,02 (1H, ddd, J = 63,8, 8,5, 5,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 14,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Análisis elemental para C₂₁H₂₅F₂N₃O₄·0,5H₂O:

Calculado: C, 58,60; H, 6,09; F, 8,83; N, 9,76.

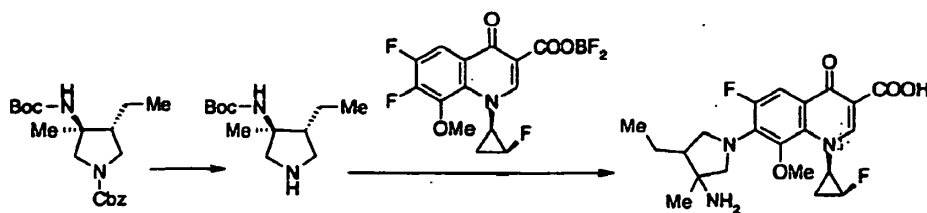
Encontrado: C, 58,68; H, 5,94; F, 9,03; N, 9,69.

EM (FAB) m/z: 422 (M+H)⁺.

IR (ATR): 2964, 2931, 2875, 1716, 1618, 1514, 1448, 1439, 1371, 1325, 1279, 1234 cm⁻¹.

[Ejemplo 6]

Ácido 7-[(3R*,4S*)-3-amino-4-etil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 1, la (-)-(3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina (386 mg, 1,065 mmol) se convirtió en (3R*,4S*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina bruta, y el producto se hizo reaccionar con complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (361 mg, 1,000 mmol) para obtener 263 mg (0,625 mmol, 63%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

pf: 113-115°C.

$[\alpha]_{D25,1} = +234,5^\circ$ (c = 0,310, NaOH 0,1 N).

¹H-NMR (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,09 (3H, s), 1,17-1,28 (1H, m), 1,52-1,70 (3H, m), 1,80-1,88 (1H, m), 3,31 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,49-3,53 (5H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 4,02 (1H, m), 4,80-4,98 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 14,6 Hz), 8,48 (1H, s).

Análisis elemental para C₂₁H₂₅F₂N₃O₄·0,25EtOH·0,5H₂O:

Calculado: C, 58,43; H, 6,27; F, 8,60; N, 9,51.

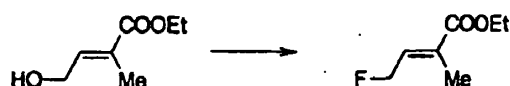
Encontrado: C, 58,36; H, 6,26; F, 8,68; N, 9,49.

EM (FAB) m/z: 422 (M+H)⁺.

IR (ATR): 2960, 2929, 2873, 1728, 1614, 1579, 1541, 1510, 1433, 1392, 1352, 1296, 1275 cm⁻¹.

[Ejemplo de Referencia 13]

Trans-4-fluoro-2-metil-2-butenato de etilo

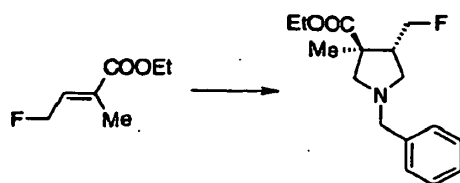


A una disolución de trans-4-hidroxi-2-metil-2-butenato de etilo sintetizado mediante el método de Wolff, M. (Tetrahedron Letters, vol. 43, páginas 2555-2559, 2002) (2,73 g, 18,94 mmol) en diclorometano (100 mL), se le añadió gota a gota tetrafluoruro de dietilaminoazufre (7,45 mL, 56,9 mmol) en un baño de aceite en 10 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (80 mL), y la disolución se extrajo con diclorometano (200 mL + 2 x 100 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el agente desecante se eliminó utilizando una columna corta de gel de sílice. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 2,43 g (16,63 mmol, 88%) del compuesto diana en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,86-1,87 (3H, m), 4,22 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,09 (2H, ddd, J = 46,5, 5,9, 1,1 Hz), 6,82-6,89 (1H, m).

[Ejemplo de Referencia 14]

(3R*,4R*)-1-Bencil-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de etilo



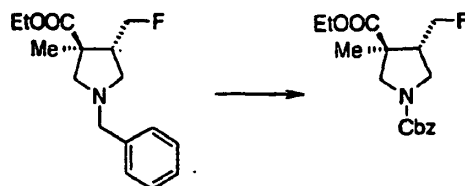
Se repitió el procedimiento del Ejemplo de Referencia 1 utilizando trans-4-fluoro-2-metil-2-butenato de etilo (2,43 g, 16,63 mmol) y N-bencil-N-(metoxi metil)-N-trimetilsililmetilamina (5,11 mL, 19,97 mmol) para obtener 2,57 g (9,20 mmol, 55%) del compuesto del título de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,30 (3H, s), 2,33 (1H, d, J = 9,3 Hz), 2,46 (1H, dd, J = 9,0, 7,1 Hz), 2,89-3,06 (2H, m), 3,16 (1H, d, J = 9,3 Hz), 3,57 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,64 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,16 (2H, ddd, J = 14,3, 7,1, 2,6 Hz), 4,44 (1H, ddd, J = 34,9, 9,3, 6,0 Hz), 4,56 (1H, ddd, J = 34,7, 9,3, 6,1 Hz), 7,21-7,35 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 280 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 15]

(3R*,4R*)-1-Benciloxycarbonil-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de etilo

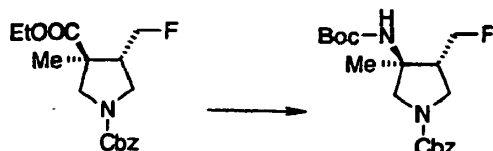


El procedimiento del Ejemplo de Referencia 2 se repitió utilizando (3R*,4R*)-1-bencil-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de etilo (2,56 g, 9,16 mmol) para obtener 2,56 g (7,92 mmol, 86%) del compuesto del título en forma de un aceite transparente incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,29 (3H, s), 2,91-3,00 (1H, m), 3,35-3,48 (2H, m), 3,71-3,77 (1H, m), 3,81 (1H, d, $J = 11,0$ Hz), 4,11-4,21 (2H, m), 4,41-4,68 (2H, m), 5,10-5,18 (2H, m), 7,29-7,37 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 [Ejemplo de Referencia 16]

(3R*,4S*)-1-Benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina



10 El procedimiento del Ejemplo de Referencia 3 se repitió utilizando (3R*,4R*)-1-benciloxicarbonil-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de etilo (2,55 g, 7,89 mmol) para obtener 2,14 g (5,84 mmol, 4 etapas, 74%) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso transparente incoloro.

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,37 (1,8H, s), 1,39 (1,2H, s), 1,42 (9H, m), 2,79-3,13 (1H, m), 3,19-3,31 (1H, m), 3,60-3,72 (3H, m), 4,41-4,62 (2H, m), 4,77 (0,4H, s ancho), 4,85 (0,6H, s ancho), 5,09-5,17 (2H, m), 7,28-7,37 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 311 ($\text{M}-\text{tBu}$) $^+$.

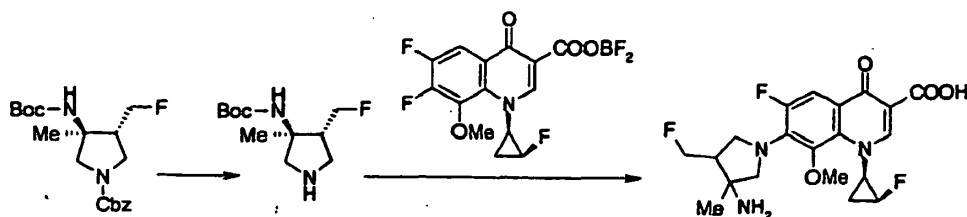
20 [Ejemplo de Referencia 17]

(-)-(3R*,4S*)-1-Benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina y (+)-(3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina

25 El cuerpo racémico de (3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina (1,454 g, 3,97 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 16 se resolvió ópticamente en una columna activa (CHIRALPAK AS, 20 mm de diam. x 250 mm; hexano : alcohol isopropílico, 93:7; velocidad de flujo, 25 mL/minuto; resolución, 60 mg por ronda) para obtener (-)-(3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina (624 mg, 1,703 mmol, tiempo de retención = 11,8 minutos, $[\alpha]_{\text{D}25,1} = -15,0^\circ$ ($c = 0,645$, cloroformo)) y (+)-(3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina (623 mg, 1,700 mmol, tiempo de retención = 15,5 minutos, $[\alpha]_{\text{D}25,1} = +13,8^\circ$ ($c = 1,230$, cloroformo)).

[Ejemplo 7]

35 Ácido 7-[(3R*,4S*)-3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



40 Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 1, la (-)-(3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina (303 mg, 0,827 mmol) se convirtió en (3R*,4S*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina bruta, y el producto se hizo reaccionar con complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (299 mg, 0,827 mmol) para obtener 231 mg (0,521 mmol, 63%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

45 pf: 195-198°C.
 $[\alpha]_{\text{D}25,1} = -36,8^\circ$ ($c = 0,125$, NaOH 0,1 N).
RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,29 (3H, s), 1,45 (1H, d, $J = 27,2$ Hz), 1,52-1,64 (1H, m), 2,50 (1H, td, $J = 13,5, 6,9$ Hz), 3,54-3,57 (2H, m), 3,58 (3H, s), 3,63 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,94 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,99-4,05 (1H, m), 4,63 (1H, ddd, $J = 37,6, 9,2, 6,5$ Hz), 4,98 (2H, d, $J = 64,2$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).
Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$:
Calculado: C, 54,17; H, 5,46; F, 12,85; N, 9,48.

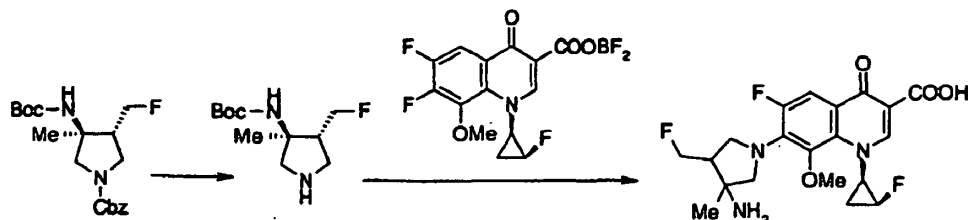
Encontrado: C, 54,34; H, 5,41; F, 13,13; N, 9,21.

EM (EI) m/z: 426 (M+H)⁺.

IR (ATR): 3541, 3089, 2972, 2881, 1716, 1622, 1514, 1456, 1365, 1327, 1279, 1238 cm⁻¹.

5 [Ejemplo 8]

Ácido 7-[(3R*,4S*)-3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 1, la (+)-(3R*,4S*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina (310 mg, 0,846 mmol) se convirtió en (3R*,4S*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina bruta, y el producto se hizo reaccionar con complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (305 mg, 0,846 mmol) para obtener 257 mg (0,516 mmol, 61%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

pf: 186-189°C.

[α]_D^{25,1} = +132,0° (c = 0,103, NaOH 0,1 N).

RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,28 (3H, s), 1,51-1,70 (2H, m), 2,45-2,59 (1H, m), 3,46 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,60 (3H, s), 3,66 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,69 (1H, dd, J = 10,0, 3,2 Hz), 3,74-3,79 (2H, m), 4,03-4,09 (1H, m), 4,66 (1H, ddd, J = 37,3, 9,6, 6,4 Hz), 4,93 (2H, d, J = 71,6 Hz), 7,67 (1H, d, J = 14,5 Hz), 8,47 (1H, s). Análisis elemental para C₂₀H₂₂F₃N₃O₄·1,5EtOH·1,5H₂O:

Calculado: C, 53,01; H, 6,27; F, 11,43; N, 8,43.

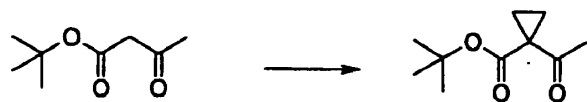
Encontrado: C, 53,03; H, 6,02; F, 11,86; N, 8,08.

EM (EI) m/z: 426 (M+H)⁺.

IR (ATR): 2970, 2883, 1728, 1616, 1560, 1456, 1390, 1350, 1336, 1315, 1298, 1267, 1203 cm⁻¹.

[Ejemplo de Referencia 18]

1-Acetil-1-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



Una mezcla de acetoacetato de terc-butilo (497 mL, 3,00 mol), 1,2-dibromoetano (310 mL, 3,60 mmol), carbonato de potasio (1,106 kg, 8,00 mmol), y dimetilformamida (2,0 L) se agitó en un baño de agua a 30°C durante 1,5 horas, en un baño de agua a 60°C durante 3,5 horas, y en un baño de agua a 30°C durante 4 días. La mezcla de reacción se separó mediante filtración a través de celite, y el residuo sobre celite se lavó con éter dietílico (3,5 L). El producto filtrado y el éter dietílico utilizados para el lavado se combinaron y se añadieron a agua (2 L), y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 L), y agua (1 L) se añadió a la capa acuosa resultante, y se llevó a cabo la extracción adicional añadiendo éter dietílico (2 L). Todas las capas orgánicas se combinaron, y se lavaron con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (2 L), agua (2L x 3), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (2L x 3), y se secaron añadiendo sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el agente desecante mediante filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se destiló a presión reducida para obtener 371,8 g del compuesto diana (10 mmHg, fracción de destilación de 72 a 78°C, 2,02 mol, 67%) en forma de un aceite transparente incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,37-1,40 (4H, m), 1,49(9H, s), 2,44 (3H, s).

[Ejemplo de Referencia 19]

1-(1-Amino-1-cianoetil)-1-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



El 1-acetil-1-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (9,21 g, 50,0 mmol) se disolvió en una disolución 7 N de amoníaco en metanol (300 mL), y en esta disolución en un baño de aceite se le añadieron una disolución concentrada de amoníaco (90 mL), cloruro de amonio (53,5 g, 1,00 mol), y cianuro de sodio (4,90 g, 100,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y el disolvente se concentró a presión reducida. Al producto concentrado se le añadió agua (100 mL), y la disolución se extrajo con diclorometano (300 mL + 2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron añadiendo sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el agente desecante mediante filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 10,15 g (48,3 mmol, 97%) del compuesto diana bruto en forma de un aceite de color pardo pálido. El producto bruto obtenido de este modo se utilizó en la reacción subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,02-1,12 (2H, m), 1,19-1,17 (2H, m), 1,48 (9H, s), 1,50 (3H, s), 2,13 (2H, s ancho).

EM (ESI) m/z: 155 (M-tBu) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 20]

1-(1,2-Diamino-1-metiletil)-1-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

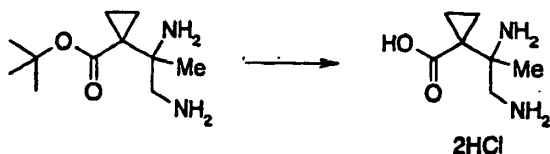


A una disolución (50 mL) de 1-(1-amino-1-cianoetil)-1-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (1,12 g, 5,30 mmol) en etanol se le añadió una suspensión (30 mL) de catalizador de níquel Raney (R-100 fabricado por Nikko Rica Corporación, 10 mL) en etanol, y la suspensión se ajustó vigorosamente a temperatura ambiente durante 6 horas en una atmósfera de gas hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de celite, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 0,84 g (3,92 mmol, 74%) del compuesto diana bruto en forma de un aceite transparente incoloro. El producto bruto obtenido de este modo se utilizó en la reacción subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

EM (ESI) m/z: 215 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 21]

Dihidrocloruro de ácido 1-(1,2-diamino-1-metiletil)-1-ciclopropanocarboxílico



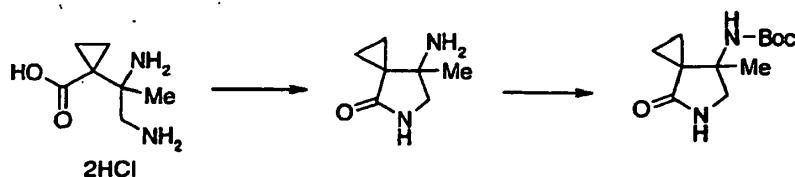
Se disolvieron 0,82 g (3,83 mmol) de 1-(1,2-diamino-1-metilo etil)-1-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo bruto en ácido clorhídrico concentrado (5 mL) a temperatura ambiente, y la disolución se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de añadir agua a la disolución de reacción, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con etanol (dos veces) para obtener 0,82 g (3,55 mmol, 93%) del compuesto diana bruto en forma de una espuma sólida de color amarillo pálido. El producto bruto obtenido de este modo se utilizó en la reacción subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,20-1,26 (1H, m), 1,28 (3H, s), 1,32-1,43 (2H, m), 1,58-1,62 (1H, m), 3,46 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,80 (1H, d, J = 13,4 Hz).

EM (ESI) m/z: 159 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 22]

7-(terc-Butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-4-ona



A una disolución (70 mL) del dihidrocloruro de ácido 1-(1,2-diamino-1-metil-etil)-1-ciclopropanocarboxílico bruto (800 mg, 3,46 mmol) en acetonitrilo se le añadió 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (7,38 mL, 34,6 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 100°C durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y después de añadir metanol (70 mL), el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-4-ona bruta en forma de un sólido gomoso de color pardo pálido.

EM (ESI) m/z : 141 (M+H)⁺.

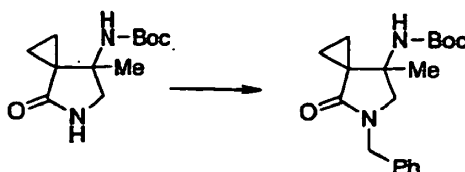
Al 7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-4-ona bruto obtenido de este modo se le añadieron 1,4-dioxano (20 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,528 g, 7,00 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 5 horas. Se añadió agua (50 mL) a esta mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo (100 mL + 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El agente desecante se eliminó mediante filtración a través de una columna corta de gel de sílice, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo, y la suspensión resultante se filtró para obtener 502 mg (2,09 mmol, 2 etapas, 60%) del compuesto diana en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,77-0,82 (1H, m), 0,94-1,04 (2H, m), 1,16-1,23 (1H, m), 1,28 (3H, s), 1,43 (9H, s), 3,29 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,12 (1H, m), 4,60 (1H, s ancho), 5,82 (1H, s ancho).

EM (ESI) m/z : 185 (M-tBu)⁺.

[Ejemplo de Referencia 23]

5-Bencil-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-4-ona



A una disolución (65 mL) de 7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-4-ona (3,12 g, 12,97 mmol) en dimetilformamida en un baño de aceite se le añadió gradualmente hidruro de sodio (55%, dispersión en un aceite mineral, 538 mg, 12,33 mmol) en 5 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. Se añadió bromuro de bencilo (1,851 mL, 15,56 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo acetato de etilo (300 mL), y la disolución se lavó con agua (100 mL x 2) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL). Después de secar la disolución con sulfato de sodio anhidro y eliminar el agente desecante mediante filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 9:1 → 4:1 → 2:1) para obtener 4,20 g (12,71 mmol, 98%) del compuesto diana en forma de un sólido gomoso transparente incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,76-0,81 (1H, m), 0,93-1,06 (2H, m), 1,21-1,29 (4H, m), 1,37 (9H, m), 3,14 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,92-3,98 (1H, m), 4,44 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,56 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,56 (1H, s ancho), 7,22-7,33 (5H, m).

EM (ESI) m/z : 331 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 24]

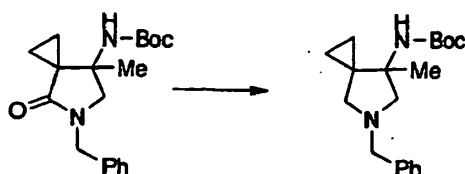
(-)-5-Bencil-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-4-ona y (+)-5-bencil-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-4-ona

El cuerpo racémico de 5-bencil-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-4-ona producido en el Ejemplo de Referencia 23 (2,254 g, 6,82 mmol) se resolvió ópticamente en una columna ópticamente activa

(CHIRALPAK AD, 20 mm de diam. x 250 mm; hexano: alcohol isopropílico, 90:10; velocidad de flujo, 20 mL/minuto; resolución, 50 mg por ronda) para obtener (-)-5-bencil-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-4-ona (997 mg, 3,02 mmol, tiempo de retención = 7,0 minutos, $[\alpha]_D^{25,1} = -113,9^\circ$ (c = 0,180, cloroformo)) y (+)-5-bencil-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-4-ona (957 mg, 2,90 mmol, tiempo de retención = 11,3 minutos, $[\alpha]_D = +108,8^\circ$ (c = 0,249, cloroformo)).

[Ejemplo de Referencia 25]

(-)-5-Bencil-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano



A una disolución (15 mL) de (-)-5-bencil-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-4-ona (950 mg, 2,88 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente se le añadió ácido trifluoroacético (7,5 mL), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Después de destilar azeotrópicamente la disolución con tolueno (dos veces), se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 mL), y la disolución se extrajo con cloroformo (100 mL + 2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el agente desecante mediante filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 mL), y mientras se agitaba la disolución en un baño de aceite, se añadió a la disolución hidruro de litio y aluminio (218 mg, 5,74 mmol), y la disolución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de añadir otra porción de hidruro de litio y aluminio (109 mg, 2,87 mmol) y agitar la disolución a temperatura ambiente durante 2,5 horas, la disolución se enfrió con hielo, y se añadieron cuidadosamente por este orden agua (0,31 mL), una disolución acuosa al 15% de hidróxido de sodio (0,31 mL), y agua (0,93 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se secó con sulfato de magnesio, y se sometió a filtración a través de celite. El producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener el 7-amino-5-bencil-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano bruto en forma de un aceite transparente incoloro. El producto bruto obtenido de este modo se utilizó en la reacción subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

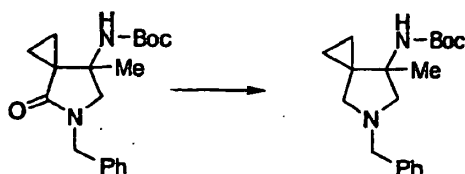
RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,37-0,45 (2H, m), 0,56-0,66 (2H, m), 0,96 (3H, s), 2,48 (1H, d, J = 9,0 Hz), 2,55 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,74 (2H, d, J = 9,0 Hz), 3,59 (2H, s), 7,21-7,37 (5H, m).
EM (ESI) m/z: 217 (M+H) $^+$.

El 7-amino-5-bencil-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano bruto se disolvió en diclorometano (15 mL), y después de añadir dicarbonato de di-terc-butilo (1,255 g, 5,75 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol : trietilamina, 98:2:1 $\rightarrow$ 95:5:1) para obtener 586 mg (1,852 mmol, 3 etapas, 64%) del compuesto diana en forma de un sólido gomoso transparente incoloro.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,40-0,45 (1H, m), 0,50-0,55 (1H, m), 0,63-0,69 (1H, m), 0,80-0,85 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,43 (9H, s), 2,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,59 (1H, d, J = 9,5 Hz), 2,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,33 (1H, m), 3,57 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,68 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,75 (1H, s ancho), 7,20-7,37 (5H, m).
EM (ESI) m/z: 317 (M+H) $^+$.
 $[\alpha]_D^{25,1} = -63,6^\circ$ (c = 0,129, cloroformo)

[Ejemplo de Referencia 26]

(+)-5-Bencil-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano



El procedimiento del Ejemplo de Referencia 25 se repitió utilizando (+)-5-bencil-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-4-ona (950 mg, 2,88 mmol) para obtener 7-amino-5-bencil-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano bruto en forma de un aceite transparente incoloro.

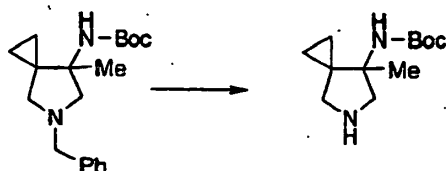
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,37-0,45 (2H, m), 0,56-0,66 (2H, m), 0,96 (3H, s), 2,48 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 2,55 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 2,74 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,59 (2H, s), 7,21-7,37 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 217 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 5 Utilizando el 7-amino-5-bencil-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano bruto, el procedimiento del Ejemplo de Referencia 28 se repitió para obtener 629 mg (1,985 mmol, 3 etapas, 69%) del compuesto diana en forma de un sólido gomoso transparente incoloro.

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,40-0,45 (1H, m), 0,50-0,55 (1H, m), 0,63-0,69 (1H, m), 0,80-0,85 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,43 (9H, s), 2,44 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 2,59 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 2,83 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,33 (1H, m), 3,57 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 3,68 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 4,75 (1H, s ancho), 7,20-7,37 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 317 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
[α] $_{\text{D}}^{25,1} = +76,2^\circ$ ($c = 0,290$, cloroformo)

15 [Ejemplo de Referencia 27]

(-)-7-(terc-Butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano

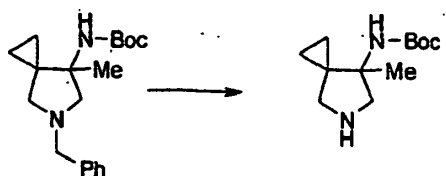


20 A una disolución de (-)-5-bencil-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano (581 mg, 1,836 mmol) en metanol (40 mL) se le añadió catalizador de paladio-carbono al 10% (M; contenido de agua, aproximadamente 50%; 349 mg), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas en atmósfera de hidrógeno. Después de eliminar el catalizador mediante filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 434 mg (cuantitativo) del compuesto diana bruto en forma de un sólido gomoso transparente incoloro.

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,38-0,43 (1H, m), 0,55-0,60 (2H, m), 0,74-0,80 (1H, m), 1,08 (3H, s), 1,44 (9H, s), 2,75 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 2,77 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 3,13 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 3,75 (1H, d ancho, $J = 12,0$ Hz), 4,44 (1H, s ancho).
EM (ESI) m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
[α] $_{\text{D}}^{25,1} = -63,5^\circ$ ($c = 0,277$, cloroformo)

35 [Ejemplo de Referencia 28]

(+)-7-(terc-Butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano

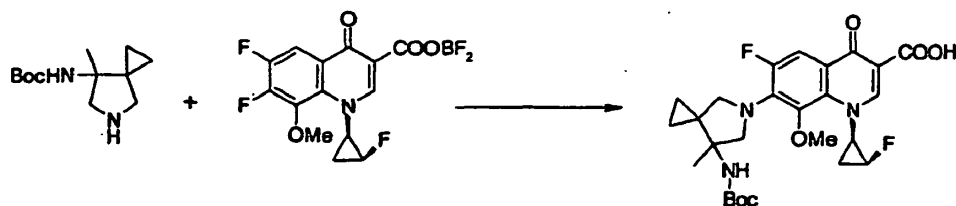


40 A una disolución de (+)-5-bencil-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano (627 mg, 1,981 mmol) en metanol (40 mL) se le añadió catalizador de paladio-carbono al 10% (M; contenido de agua, aproximadamente 50%; 376 mg), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en atmósfera de hidrógeno. Después de eliminar el catalizador, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 452 mg (cuantitativo) del compuesto diana bruto en forma de un sólido gomoso transparente incoloro.

45 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,38-0,43 (1H, m), 0,55-0,60 (2H, m), 0,74-0,80 (1H, m), 1,08 (3H, s), 1,44 (9H, s), 2,75 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 2,77 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 3,13 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 3,75 (1H, d ancho, $J = 12,0$ Hz), 4,44 (1H, s ancho).
EM (ESI) m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
[α] $_{\text{D}}^{25,1} = +59,5^\circ$ ($c = 0,185$, cloroformo)

50 [Ejemplo de Referencia 29]

Ácido 7-[7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



5

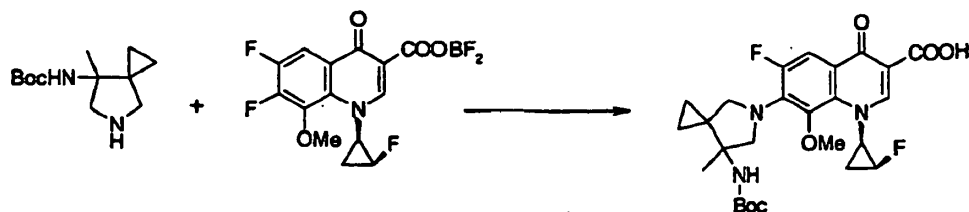
El (-)-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano bruto producido en el Ejemplo de Referencia 27 (434 mg, 1,836 mmol), complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (663 mg, 1,836 mmol), y trietilamina (0,768 mL, 5,510 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (5 mL), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 40°C durante 14 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una mezcla disolvente (50 mL) de etanol y agua (etanol : agua, 4:1) y trietilamina (5 mL), y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a continuación a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL), y se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (50 mL), agua (50 mL x 2), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 870 mg (1,676 mmol, 91%) del compuesto diana bruto en forma de una espuma de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,55-0,60 (1H, m), 0,68-0,73 (1H, m), 0,74-0,80 (1H, m), 0,92-0,97 (1H, m), 1,22 (3H, s), 1,40 (9H, s), 1,43-1,59 (2H, m), 3,13 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,60 (3H, s), 3,75 (1H, dd, $J = 11,0, 3,7$ Hz), 3,85 (1H, dt, $J = 10,2, 4,5$ Hz), 4,18 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 4,47 (1H, m), 4,62 (1H, s), 4,79-4,99 (1H, dm), 7,83 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 14,88 (0,7H, s ancho).

EM (ESI) m/z : 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25,1} = 128,5^\circ$ ($c = 1,240$, cloroformo)

[Ejemplo de Referencia 30]

Ácido 7-[7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



30

El procedimiento del Ejemplo de Referencia 29 se repitió utilizando el (+)-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano bruto producido en el Ejemplo de Referencia 28 (452 mg, 1,981 mmol) y complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (715 mg, 1,981 mmol) para obtener 1,00 g (1,925 mmol, 97%) del compuesto diana bruto en forma de una espuma de color amarillo.

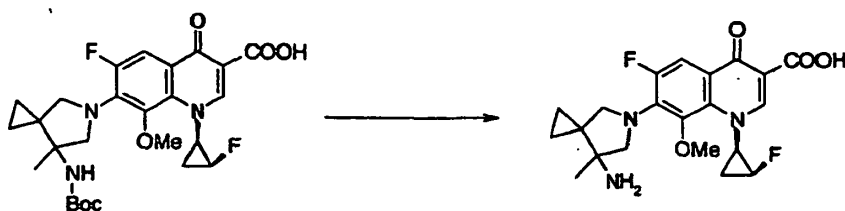
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,55-0,60 (1H, m), 0,68-0,80 (2H, m), 0,91-0,97 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,40 (9H, s), 1,53-1,68 (2H, m), 3,04 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 3,61 (3H, s), 3,81 (1H, dd, $J = 10,7, 4,4$ Hz), 3,87-3,93 (1H, m), 4,24 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 4,46 (1H, m), 4,65-4,85 (2H, m), 7,83 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 8,76 (1H, s).

EM (ESI) m/z : 520 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{25,1} = +133,2^\circ$ ($c = 2,230$, cloroformo)

[Ejemplo 9]

45

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



El ácido 7-[7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico producido en el Ejemplo de Referencia 29 (870 mg, 1,676 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (10 mL) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se lavó con cloroformo (20 mL x 5). Se añadió una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio a la capa acuosa en un baño de aceite para ajustar el pH a 12,0, y el pH se ajustó adicionalmente a 7,4 añadiendo ácido clorhídrico. La disolución se extrajo con una mezcla disolvente (cloroformo : metanol, 10:1) (200 mL x 2), y a continuación, con la capa inferior de una mezcla disolvente (200 mL) (cloroformo : metanol : agua, 7:3:1). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación. El residuo se purificó mediante recristalización en etanol, y los cristales se secaron a presión reducida para obtener 644 mg (1,535 mmol, 92%) del compuesto del título en forma de un polvo de color rosa pálido.

pf: 195-200°C.

$[\alpha]_D^{25,1} = +40,8^\circ$ (c = 0,147, NaOH 0,1 N).

RMN 1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 0,49-0,56 (2H, m), 0,67-0,76 (2H, m), 1,12 (3H, s), 1,43-1,64 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,59-3,71 (4H, m), 3,99-4,04 (1H, m), 4,80-5,03 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 13,9 Hz), 8,45 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{21}H_{23}F_2N_3O_4 \cdot 0,75EtOH \cdot 0,5H_2O$:

Calculado: C, 58,37; H, 6,20; F, 8,21; N, 9,08.

Encontrado: C, 58,23; H, 5,99; F, 8,09; N, 9,02.

EM (EI) m/z: 419 (M^+).

IR (ATR): 2964, 2843, 1726, 1612, 1572, 1537, 1452, 1439, 1387, 1360, 1346, 1311, 1294, 1265, 1207 cm^{-1} .

[Ejemplo 10]

Ácido 7-(7-Amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



El procedimiento del Ejemplo 9 se repitió utilizando el ácido 7-[7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico producido en el Ejemplo de Referencia 30 (1000 mg, 1,925 mmol) para obtener 649 mg (1,546 mmol, 80%) del compuesto del título en forma de un polvo de color rosa pálido.

pf: 211-214°C

$[\alpha]_D^{25,1} = +128,8^\circ$ (c = 0,163, NaOH 0,1 N).

RMN 1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 0,52 (2H, m), 0,73 (2H, m), 1,07 (3H, s), 1,42-1,64 (2H, m), 3,45 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,52-3,56 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,73 (1H, dd, J = 10,0, 2,2 Hz), 3,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,99-4,04 (1H, m), 4,82-5,02 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 14,4 Hz), 8,45 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{21}H_{23}F_2N_3O_4 \cdot 1,0EtOH \cdot 0,5H_2O$:

Calculado: C, 58,22; H, 6,37; F, 8,01; N, 8,86.

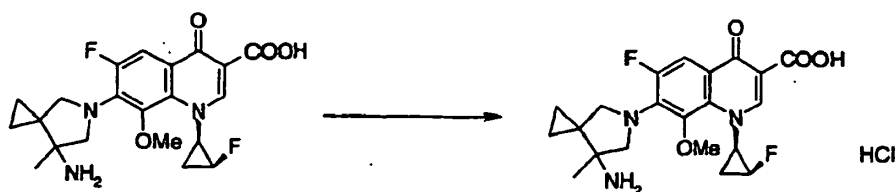
Encontrado: C, 58,02; H, 6,13; F, 8,05; N, 9,02.

EM (EI) m/z: 419 (M^+).

IR (ATR): 2970, 2848, 1726, 1614, 1577, 1537, 1452, 1439, 1389, 1360, 1354, 1317, 1296, 1265, 1215, 1203 cm^{-1} .

[Ejemplo 11]

Hidrocloreto de ácido 7-(7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



El ácido 7-[7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico en el que la configuración del grupo amino en el sustituyente de la posición 7 es la misma que en el producido en Ejemplo 9 (18,07 g, 39,4 mmol) se suspendió en metanol (54 mL), y se añadió ácido clorhídrico 1 N (43,4 mL, 43,4 mmol) a la suspensión a temperatura ambiente. A continuación se añadió alcohol isopropílico (180 mL), y la mezcla se agitó en un baño de agua a 50°C durante algún tiempo hasta que el material gomoso precipitado viró por completo a cristal. Después de dejar estar a temperatura ambiente durante 1 hora, los cristales se recogieron mediante filtración, y se lavaron con una pequeña cantidad de alcohol isopropílico (dos veces). Los cristales se secaron a continuación a presión reducida para obtener el compuesto del título 12,91 g (27,2 mmol, 69%) en forma de un polvo de color amarillo.

pf: 226-228°C

$[\alpha]_D^{25,1} = +41,1^\circ$ (c = 0,347, NaOH 0,1 N).

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 0,49-0,56 (2H, m), 0,67-0,76 (2H, m), 1,12 (3H, s), 1,43-1,64 (2H, m), 3,56 (3H, s), 3,59-3,71 (4H, m), 3,99-4,04 (1H, m), 4,80-5,03 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 13,9 Hz), 8,45 (1H, s).

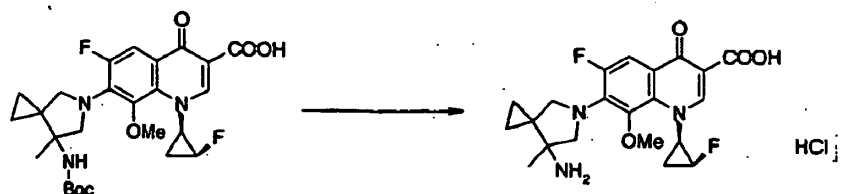
Análisis elemental para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 53,22; H, 5,53; F, 8,02; N, 8,87; Cl, 7,48.

Encontrado: C, 53,01; H, 5,52; F, 7,90; N, 8,71; Cl, 7,53.

[Ejemplo 12]

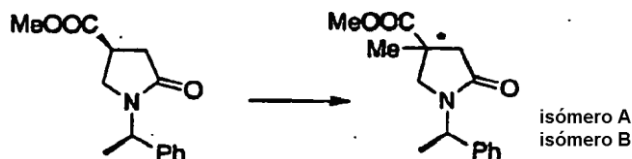
Hidrocloreto de ácido 7-(7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



El ácido 7-[7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico en el que la configuración del grupo terc-butoxicarbonilamino en el sustituyente de la posición 7 es la misma que en el producido en Ejemplo 9 (267,2 g) se suspendió en alcohol isopropílico (1,6 L), y se añadió a la suspensión ácido clorhídrico 6 N (405 mL, 2,43 mol) mientras la suspensión se agitaba en un baño de aceite a 55°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3,5 horas, y después de dejar enfriar a temperatura ambiente, se añadió alcohol isopropílico (2,4 L). El recipiente de reacción se enfrió en un baño de agua a 5°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 13 horas. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y después de secar con aire durante varias horas, los cristales se secaron a presión reducida a 40°C para obtener 223,3 g (471 mmol, 92%) del compuesto diana en forma de un polvo de color amarillo.

[Ejemplo de Referencia 31]

3-Metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidin-3-il-carboxilato de metilo



A una disolución de (3R)-5-oxo-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidin-3-il-carboxilato de metilo (49,5 g, 200 mmol) y yoduro de metilo (37,4 mL, 600 mmol) en dimetilformamida (1 L), se le añadió gradualmente hidruro de sodio (en aceite; contenido, 55%; 11,35 g: 260 mmol) en 5 minutos a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadieron adicionalmente yoduro de metilo (24,9 mL, 400 mmol) e hidruro de sodio (en aceite; contenido, 55%; 6,11 g; 140 mmol), y la mezcla se agitó durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se

añadió a ácido clorhídrico 0,5 N (1 L) en un baño de aceite, y se extrajo con acetato de etilo (2 L + 1 L). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (1 L x 2) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (1 L), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el agente desecante mediante filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El producto bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 80:20 → 67:33 → 50:50 → 33:67) para obtener estereoisómeros de la posición 3 del compuesto del título (estereoisómero A: 19,86 g (76,0 mmol, 38%) en forma de un aceite de color amarillo pálido, estereoisómero B: 20,22 g (77,4 mmol, 39%) en forma de un sólido de color amarillo claro, y una mezcla de estereoisómeros A y B: 9,69 g (37,1 mmol, 19%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Estereoisómero A:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,21 (3H, s), 1,52 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,31 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,73 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 2,95 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 3,69 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 3,72 (3H, s), 5,51 (1H, c, $J = 7,2$ Hz), 7,26-7,37 (5H, m).

EM (ESI) m/z : 262 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25,1} = +90,1^\circ$ ($c = 0,350$, cloroformo)

Estereoisómero B:

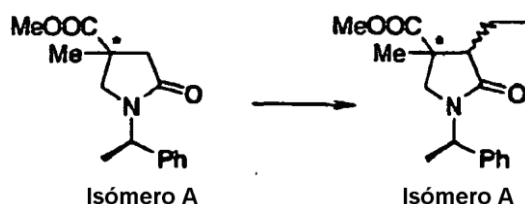
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,39 (3H, s), 1,52 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,33 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,93 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 3,09 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 3,30 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,61 (3H, s), 5,51 (1H, c, $J = 6,8$ Hz), 7,25-7,36 (5H, m).

EM (ESI) m/z : 262 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25,1} = +120,8^\circ$ ($c = 0,190$, cloroformo)

[Ejemplo de Referencia 32]

Metilo 4-etil-3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-il-carboxilato de



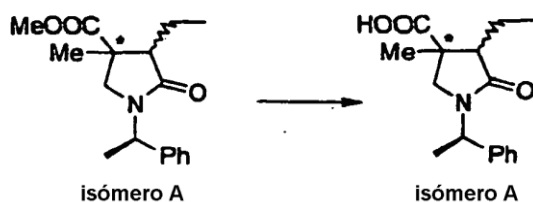
A una disolución del 3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-il-carboxilato de metilo (estereoisómero A) producido en el Ejemplo de Referencia 31 (19,86 g, 76,0 mmol) y triamiduro de ácido hexametilfosfórico (30 mL) en tetrahidrofurano (300 mL), se le añadieron gradualmente una disolución de diisopropilamiduro de litio en heptano, tetrahidrofurano, y etilbenceno (1,8M, 63,3 mL, 113,9 mmol) en 15 minutos a -78°C . Después de agitar la mezcla a -78°C durante 30 minutos, se le añadió gota a gota yoduro de etilo (12,2 mL, 152,0 mmol) a la misma temperatura en 10 minutos. Después de agitar a -78°C durante 1 hora, la mezcla se sofocó añadiendo una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (300 mL), y la capa orgánica se lavó con agua (200 mL x 2) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL). Después de secar con sulfato de sodio anhidro, el agente desecante se eliminó mediante filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 90:10 → 85:15 → 80:20) para obtener 10,63 g del compuesto del título (una mezcla de estereoisómeros de posición 4, 36,7 mmol, 48%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,01-1,07 (3,6H, m), 1,22 (2,4H, s), 1,45-1,56 (3,8H, m), 1,64-1,75 (1H, m), 1,80-1,85 (0,2H, m), 2,24 (0,8H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,61-2,65 (1H, m), 2,81 (0,2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,55 (0,2H, d, $J = 9,5$ Hz), 3,62 (0,8H, d, $J = 10,0$ Hz), 3,699 (2,4H, s), 3,704 (0,6H, s), 5.50-5,56 (1H, m), 7,26-7,36 (5H, m).

EM (ESI) m/z : 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 33]

Ácido 4-etil-3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-il-carboxílico

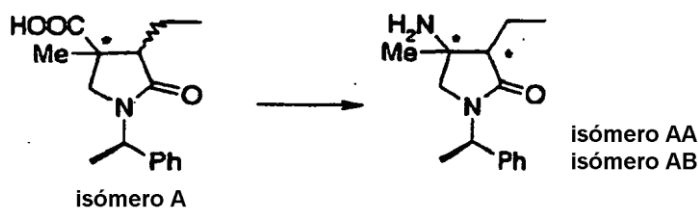


A una disolución del 4-etil-3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidin-3-il-carboxilato de metilo (estereoisómero A) producido en el Ejemplo de Referencia 32 (10,63 g, 36,7 mmol) en tetrahidrofurano (330 mL) y metanol (110 mL), se le añadió una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (110 mL, 220 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 60°C durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después de añadir ácido clorhídrico concentrado al producto concentrado en un baño de aceite para su acidulación, la mezcla se extrajo con cloroformo (300 mL + 2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el agente desecante mediante filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 11,46 g (cuantitativo) del compuesto del título bruto en forma de un sólido de color pardo pálido. El producto bruto se utilizó en la reacción subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,03-1,08 (3,6H, m), 1,25 (2,4H, s), 1,50-1,54 (3,2H, m), 1,59-1,70 (0,8H, m), 1,73-1,87 (1H, m), 2,30 (0,8H, t, J = 6,6 Hz), 2,63 (0,8H, d, J = 10,3 Hz), 2,67 (0,2H, d, J = 9,8 Hz), 2,86 (0,2H, t, J = 7,2 Hz), 3,60 (0,2H, d, J = 9,8 Hz), 3,69 (0,8H, d, J = 10,3 Hz), 5,48-5,56 (1H, m), 7,26-7,36 (5H, m).
EM (ESI) m/z: 276 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 34]

(3R*,4S*)-3-Amino-4-etil-3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidina y (3R*,4R*)-3-amino-4-etil-3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidina



A una disolución del ácido 4-etil-3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidin-3-il-carboxílico bruto (estereoisómero A) (11,46 g) producido en el Ejemplo de Referencia 33 y trietilamina (10,24 mL, 73,4 mmol) en tolueno (150 mL), se le añadió difenilfosforilazida (10,29 mL, 47,7 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y en un baño de aceite a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo acetato de etilo (500 mL), y la disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (200 mL), agua (200 mL), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL) por este orden. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de separar el agente desecante mediante filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el producto bruto en forma de isocianato. El producto bruto en forma de isocianato se disolvió en 1,4-dioxano (80 mL), y después de añadir ácido clorhídrico 6 N (80 mL), la mezcla se agitó en un baño de aceite a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto concentrado se destiló azeotrópicamente con etanol. Se añadió agua (100 mL) al residuo, y después de agitar en un baño de aceite, se añadió una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio para la alcalinización. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (600 mL + 100 mL), y las capas orgánicas se combinaron. Después de secar con sulfato de sodio anhidro, el agente desecante se eliminó mediante filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. La mezcla isomérica resultante se separó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol : trietilamina, 100:0:1 99:1:1 $\rightarrow$ 98:2:1) para obtener 7,00 g de estereoisómero AA del compuesto del título (configuración (3R*,4S*), 28,4 mmol, 2 etapas, 77%) en forma de un sólido gomoso de color pardo pálido, y 1,41 g del estereoisómero AB del compuesto del título ((3R*,4R*) configuración, 5,72 mmol, 2 etapas, 16%) en forma de un sólido gomoso de color pardo pálido.

Estereoisómero AA:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,19 (3H, s), 1,43-1,55 (4H, m), 1,72-1,83 (1H, m), 2,05 (1H, t, J = 6,8 Hz), 2,77 (1H, d, J = 10,0 Hz), 2,99 (1H, d, J = 9,8 Hz), 5,53 (1H, c, J = 7,1 Hz), 7,24-7,35 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 247 (M+H)⁺.
 $[\alpha]_D^{25,1} = +126,6^\circ$ (c = 0,470, cloroformo)

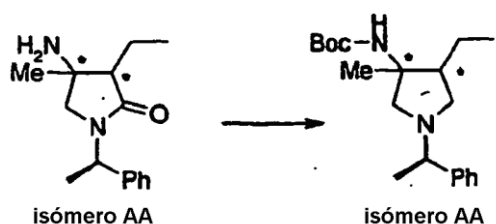
Estereoisómero AB:

RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,93 (3H, s), 1,13 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,46-1,62 (4H, m), 1,65-1,74 (1H, m), 2,11 (1H, t, J = 7,1 Hz), 2,70 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,00 (1H, d, J = 9,3 Hz), 5,52 (1H, c, J = 7,1 Hz), 7,24-7,35 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 247 (M+H)⁺.
 $[\alpha]_D^{25,1} = +132,5^\circ$ (c = 0,260, cloroformo)

[Ejemplo de Referencia 35]

(3R*,4R*)-3-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metil-1-[(R)-1-feniletíl]pirrolidina



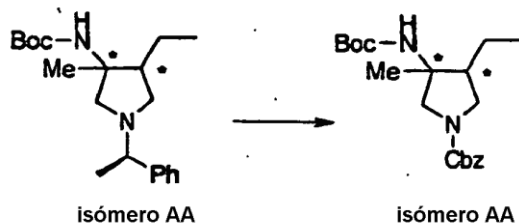
A una disolución de (3R*,4S*)-3-amino-4-etil-3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletíl]pirrolidina (isómero AA, 4,16 g, 16,89 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) producido en el Ejemplo de Referencia 34, se le añadió gradualmente hidruro de litio y aluminio (1,282 g, 33,8 mmol) en 5 minutos en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de aceite, y después de añadir agua cuidadosamente (1,22 mL, 67,7 mmol), una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (1,22 mL), y agua (3,66 mL) por este orden, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El contenido insoluble se eliminó mediante filtración, y el residuo del filtro se lavó con tetrahidrofurano (3 veces), y el producto filtrado y el tetrahidrofurano utilizados para el lavado se combinaron. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano (70 mL). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (5,53 g, 25,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 90:10 → 80:20 → 67:33) para obtener 4,45 g (13,37 mmol, 2 etapas, 79%) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido.

RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,87 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,14-1,22 (1H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,44 (9H, s), 1,45 (3H, s), 1,55-1,65 (1H, m), 1,74-1,82 (1H, m), 2,36 (1H, t, J = 8,8 Hz), 2,63 (1H, d, J = 9,5 Hz), 2,71 (1H, d, J = 8,1 Hz), 2,75 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,28 (1H, c, J = 6,5 Hz), 4,73 (1H, s ancho), 7,19-7,33 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 333 (M+H)⁺.
 $[\alpha]_D^{25,1} = +5,4^\circ$ (c = 0,410, cloroformo)

[Ejemplo de Referencia 36]

(3R*,4R*)-1-Benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina



A una disolución de (3R*,4R*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metil-1-[(R)-1-feniletíl]pirrolidina (4,43 g, 13,33 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 35 en diclorometano (40 mL), se le añadió cloroformiato de bencilo (5,71 mL, 39,9 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 días. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 90:10 → 80:20 → 67:33) para obtener 3,94 g (10,86 mmol, 81%) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso transparente incoloro.

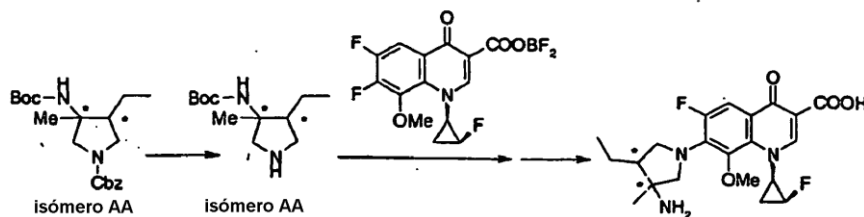
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,94-1,00 (3H, m), 1,12-1,22 (1H, m), 1,41-1,47 (12H, m), 1,59-1,69 (1H, m), 1,82-1,95 (1H, m), 3,12-3,26 (2H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 3,96 (0,3H, d, $J = 11,5$ Hz), 4,10 (0,7H, m), 4,43 (1H, s ancho), 5,09-5,18 (2H, m), 7,27-7,38 (5H, m).

EM (ESI) m/z : 307 (M-tBu)

$[\alpha]_D^{25,1} = -13,3^\circ$ ($c = 0,120$, cloroformo)

[Ejemplo 13]

Ácido 7-[(3R*,4R*)-3-Amino-4-etil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 1, la (3R*,4R*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina bruta (450 mg, 1,242 mmol) producida en el Ejemplo de Referencia 36 se convirtió en (3R*,4R*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina (304 mg, cuantitativo), y 294 mg del producto se hizo reaccionar con complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (434 mg, 1,201 mmol) para obtener 282 mg (0,662 mmol, 55%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

pf: 90-93°C.

$[\alpha]_D^{25,1} = +220,2^\circ$ ($c = 0,113$, NaOH 0,1 N).

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 0,96 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,27-1,34 (4H, m), 1,56-1,72 (3H, m), 1,89-1,97 (1H, m), 3,30 (1H, d, $J = 10,7$ Hz), 3,56 (3H, s), 3,61-3,70 (2H, m), 3,78 (1H, dd, $J = 10,6, 2,8$ Hz), 4,06 (1H, dd, $J = 13,1, 6,0$ Hz), 4,82-5,01 (1H, m), 7,65 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 8,48 (1H, s).

Análisis elemental para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 59,22; H, 6,03; F, 8,92; N, 9,87.

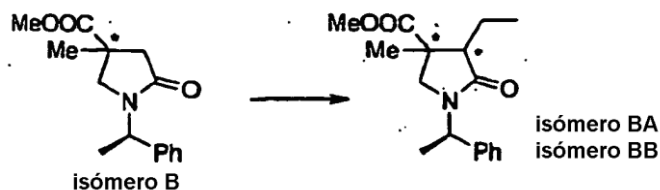
Encontrado: C, 59,09; H, 5,84; F, 8,79; N, 9,89.

EM (FAB) m/z : 422 (M+H) $^+$.

IR (ATR): 2958, 2873, 1724, 1618, 1541, 1508, 1431, 1363, 1313, 1277, 1234 cm^{-1} .

[Ejemplo de Referencia 37]

(3R*,4R*)-4-Etil-3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidin-3-il-carboxilato de metilo y (3R*,4S*)-4-etil-3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidin-3-il-carboxilato de metilo



El procedimiento del Ejemplo de Referencia 32 se repitió utilizando el 3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidin-3-il-carboxilato de metilo (estereoisómero B) producido en el Ejemplo de Referencia 31 (20,22 g, 77,4 mmol) para obtener 2,27 g de estereoisómeros BA de la posición 4 del compuesto del título (configuración (3R*,4R*), 7,84 mmol, 10%) en forma de un aceite de color amarillo pálido y 7,40 g de estereoisómero BB (configuración (3R*,4S*), 25,6 mmol, 33%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Estereoisómero BA:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,03 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,25 (3H, s), 1,39-1,55 (4H, m), 1,79-1,90 (1H, m), 2,78 (1H, dd, $J = 8,0, 6,5$ Hz), 2,95 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,17 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,64 (3H, s), 5,52 (1H, c, $J = 7,1$ Hz), 7,25-7,35 (5H, m).

EM (ESI) m/z : 290 (M+H) $^+$.

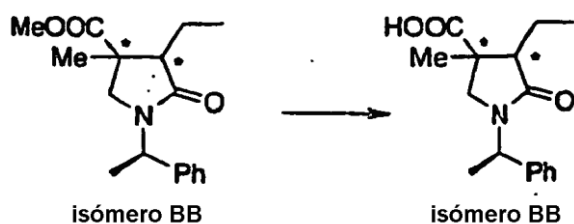
$[\alpha]_D^{25,1} = +106,7^\circ$ ($c = 0,520$, cloroformo)

Estereoisómero BB:

5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,00 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,38-1,47 (4H, m), 1,51 (3H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,63-1,70 (1H, m), 2,26 (1H, dd, $J = 7,4, 6,4$ Hz), 2,98 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,29 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,53 (3H, s), 5,52 (1H, c, $J = 7,1$ Hz), 7,25-7,35 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
10 $[\alpha]_D^{25,1} = +130,0^\circ$ ($c = 0,110$, cloroformo)

[Ejemplo de Referencia 38]

Ácido (3R*,4S*)-4-Etil-3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidin-3-il-carboxílico

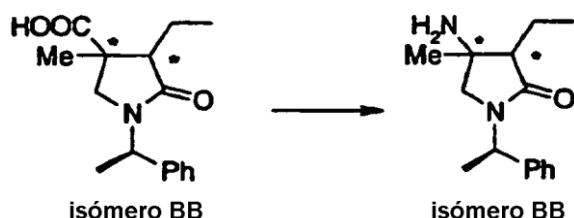


El procedimiento del Ejemplo de Referencia 33 se repitió utilizando el (3R*,4S*)-4-etil-3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidin-3-il-carboxilato de metilo (estereoisómero BB, 2,04 g, 7,03 mmol) producido en el Ejemplo de Referencia 37 para obtener 2,15 g (cuantitativo) del compuesto diana bruto en forma de un sólido de color pardo pálido. El producto bruto obtenido de este modo se utilizó en la reacción subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,98 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,41 (3H, s), 1,50-1,73 (5H, m), 2,30 (1H, dd, $J = 7,6, 5,9$ Hz), 2,96 (1H, d, $J = 10,1$ Hz), 3,32 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 5,51 (1H, c, $J = 7,0$ Hz), 7,23-7,34 (5H, m).
25 EM (ESI) m/z : 276 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 39]

(3R*,4S*)-3-Amino-4-etil-3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidina

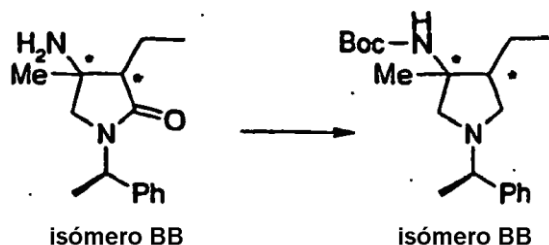


A una disolución del ácido (3R*,4S*)-4-etil-3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidin-3-il-carboxílico bruto producido en el Ejemplo de Referencia 38 (estereoisómero BB, 2,15 g, 7,03 mmol) y trietilamina (1,96 mL, 14,06 mmol) en tolueno (30 mL), se le añadió difenilfosforilazida (1,97 mL, 9,14 mmol) temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y en un baño de aceite a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó añadiendo acetato de etilo (200 mL), y la disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 mL), agua (50 mL), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL) por este orden. La capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de separar la disolución desecante mediante filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener el producto bruto en forma de isocianato. El producto bruto obtenido de este modo en forma de isocianato se disolvió en 1,4-dioxano (16 mL), y se añadió a la disolución ácido clorhídrico 6 N (16 mL), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 60°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto concentrado se destiló azeotrópicamente con etanol. Al residuo se le añadió agua (30 mL), y se añadió una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio en un baño de aceite agitando para la alcalinización. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (150 mL + 2 x 50 mL), y las capas orgánicas se combinaron y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el agente desecante mediante filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 1,79 g (cuantitativo) del compuesto diana bruto en forma de un aceite de color pardo verdoso. El producto bruto obtenido de este modo se utilizó en la reacción subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,13 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,27 (3H, s), 1,46-1,58 (1H, m), 1,49 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,68-1,80 (1H, m), 2,10 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,68 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 3,13, (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 5,51 (1H, c, $J = 7,2$ Hz), 7,24-7,35 (5H, m). EM (ESI) m/z : 247 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 [Ejemplo de Referencia 40]

(3R*,4R*)-3-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metil-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidina

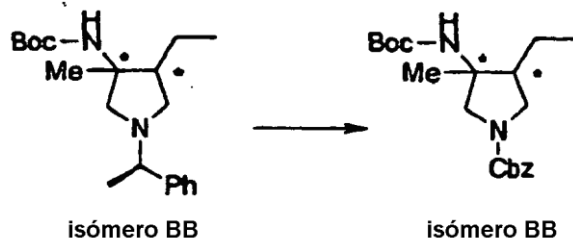


10 El procedimiento del Ejemplo de Referencia 35 se repitió utilizando la (3R*,4S*)-3-amino-4-etil-3-metil-5-oxo-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidina bruta producida en el Ejemplo de Referencia 39 (estereoisómero BB, 1,79 g, 7,03 mmol) para obtener 2,03 g (6,11 mmol, 5 etapas, 87%) del compuesto diana en forma de un aceite de color rojo pálido.

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,86 (3H, t, $J = 8,1$ Hz), 1,11-1,21 (1H, m), 1,31 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,42 (9H, s), 1,52 (3H, s), 1,55-1,65 (1H, m), 1,78-1,86 (1H, m), 2,27 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 2,55 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 2,81 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 2,92 (1H, t, $J = 8,7$ Hz), 3,33 (1H, c, $J = 6,5$ Hz), 4,70 (1H, s ancho), 7,19-7,31 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 333 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
[α] $_{\text{D}}^{25,1} = +30,3^\circ$ ($c = 0,405$, cloroformo)

20 [Ejemplo de Referencia 41]

(3R*,4R*)-1-Benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina

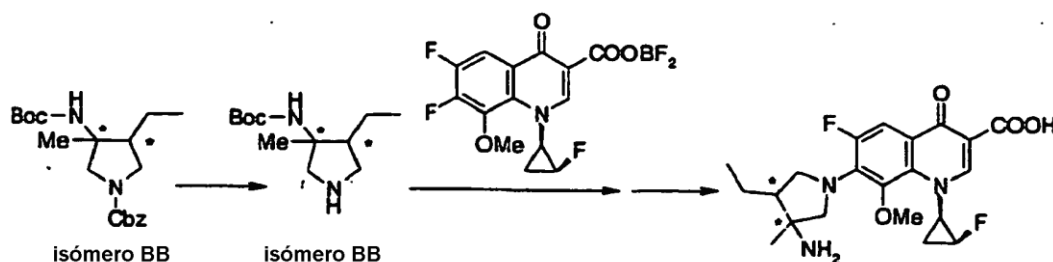


25 El procedimiento del Ejemplo de Referencia 36 se repitió utilizando la (3R*,4R*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metil-1-[(R)-1-feniletil]pirrolidina producido en el Ejemplo de Referencia 40 (estereoisómero BB, 2,03 g, 6,11 mmol) para obtener 1,752 g (4,83 mmol, 79%) del compuesto diana en forma de un sólido gomoso de color rosa pálido.

30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,94-1,00 (3H, m), 1,12-1,22 (1H, m), 1,41-1,47 (12H, m), 1,59-1,69 (1H, m), 1,82-1,95 (1H, m), 3,12-3,26 (2H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 3,96 (0,3H, d, $J = 11,5$ Hz), 4,10 (0,7H, m), 4,43 (1H, s ancho), 5,09-5,18 (2H, m), 7,27-7,38 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 307 ($\text{M}+\text{tBu}$) $^+$.
[α] $_{\text{D}}^{25,1} = +10,5^\circ$ ($c = 0,260$, cloroformo)

35 [Ejemplo 14]

40 Ácido 7-[(3R*,4R*)-3-Amino-4-etil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 1, la (3R*,4R*)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina producida en el Ejemplo de Referencia 41 (439 mg, 1,211 mmol) se convirtió en (3R*,4R*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-etil-3-metilpirrolidina bruta (285 mg, cuantitativo), y 283 mg del producto se hicieron reaccionar con complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (434 mg, 1,201 mmol) para obtener 256 mg (0,565 mmol, 47%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

pf: 167-169°C.

$[\alpha]_D^{25,1} = -97,6^\circ$ (c = 0,127, NaOH 0,1 N).

RMN H^1 (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,25-1,44 (5H, m), 1,49-1,68 (2H, m), 1,94 (1H, m), 3,37 (1H, d, J = 10,5 Hz), 3,54-3,76 (6H, m), 3,97-4,02 (1H, m), 5,02 (1H, dm, J = 66,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 14,6 Hz), 8,39 (1H, s).

Análisis elemental para $C_{21}H_{25}F_2N_3O_4 \cdot 0,5H_2O \cdot 0,5EtOH$:

Calculado: C, 58,27; H, 6,45; F, 8,38; N, 9,27.

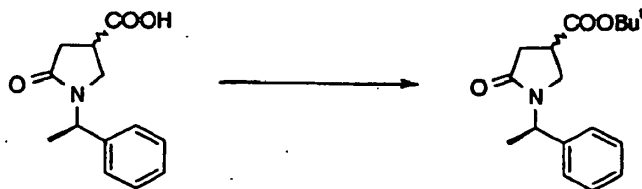
Encontrado: C, 58,31; H, 6,46; F, 8,23; N, 9,08.

EM (FAB) m/z: 422 (M+H) $^+$.

IR (ATR): 2967, 2939, 2883, 2831, 1728, 1612, 1577, 1537, 1493, 1456, 1439, 1389, 1358, 1302, 1284, 1261 cm $^{-1}$.

[Ejemplo de Referencia 42]

2-Oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-4-carboxilato de terc-butilo



A una suspensión de ácido 2-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-4-carboxílico (1165 g, 4,994 mol) en diclorometano (10 L) se le añadió O-terc-butil-N,N'-diisopropilurea (3020 g, 15,00 mol) a temperatura ambiente agitando, y el sistema de reacción se enfrió añadiendo agua con hielo al baño externo cuando se observaron el aumento de temperatura interna y el comienzo del reflujo. Cuando la temperatura disminuyó a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora después de separar el baño de hielo, y durante 3 horas calentando a 40°C. Después de agitar la mezcla de reacción en un baño de aceite durante 1 hora, el contenido insoluble se separó mediante filtración, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 4 kg; disolución de elución, hexano : acetato de etilo, 3:1) para obtener 925,2 g (64%) de una mezcla de isómeros de la posición 4 en forma de un jarabe de color amarillo pálido. Aunque la separación de los isómeros fue fácil, los isómeros se utilizaron sin separación puesto que la etapa posterior implicaba racemización. El espectro de RMN H^1 de la muestra auténtica de los isómeros se muestra más abajo.

Isómero de polaridad baja:

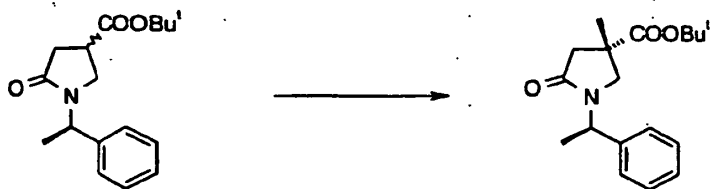
RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,54 (3H, d, J = 7,08), 2,59-2,74 (2H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,14 (1H, dd, J = 9,77, 8,79 Hz), 3,49 (1H, dd, J = 9,77, 6,35 Hz), 7,26-7,36 (5H, m).

Isómero de polaridad alta:

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,36 (9H, s), 1,53 (3H, d, J = 7,32), 2,59-2,75 (2H, m), 3,02-3,11 (1H, m), 3,16 (1H, dd, J = 10,01, 5,62 Hz), 3,51 (1H, dd, J = 10,01, 8,54 Hz), 7,24-7,36 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 43]

(3S)-3-Metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo

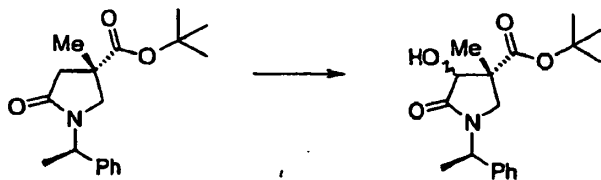


A una disolución de 2-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-4-carboxilato de terc-butilo (30,05 g, 0,104 mol) en N,N'-dimetilformamida (210 mL), se le añadieron yodometano 26,0 mL (59,28 g, 0,418 mol), y a continuación hidruro de sodio (55%, en aceite, 11,35 g, 0,260 mol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno mientras se agitaba la mezcla. Cuando la temperatura interna aumentó a aproximadamente 50°C, la mezcla de reacción se enfrió a 30°C añadiendo agua helada al baño externo. Después de cambiar el baño a un baño de agua a una temperatura externa de 17°C, la mezcla se agitó durante 23 horas. La mezcla de reacción se vertió a una disolución acuosa fría de ácido cítrico (1L de ácido cítrico al 10% y 500 g de hielo), y después de agitar la mezcla durante 30 minutos, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (800 mL, 500 mL). Las capas orgánicas se combinaron, y se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de sodio anhidro, la mezcla se sometió a filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea (elución comenzó en hexano : acetato de etilo de 5:1, y después de la elución del isómero de polaridad baja, hexano : acetato de etilo se cambió a 4:1) para obtener 10,63 g (33,7%) del isómero de polaridad alta del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. También se obtuvieron 14,91 g (47,3%) del isómero de polaridad baja de (4R)-4-metil-2-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-4-carboxilato de terc-butilo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,34 (12H, s), 1,52 (3H, d, J = 7,10 Hz), 2,27 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,93 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,05 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,32 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,50 (1H, c, J = 7,1 Hz), 7,23-7,38 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 44]

(3R)-4-Hidroxi-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo



A una disolución de (3S)-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 33,0 mmol) y fosfito de trietilo (6,78 mL, 39,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (165 mL), bistrimetilsililamido de litio (46,1 mL, 46,1 mmol, 1,0M disolución en tetrahidrofurano) se le añadió a -5°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de hacer burbujear gas oxígeno en la mezcla de reacción durante 2 horas, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 mL) a la mezcla en un baño de aceite, y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua (100 mL) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el disolvente mediante destilación a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:1 $\rightarrow$ 1:4) para obtener 9,61 g (91,3%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

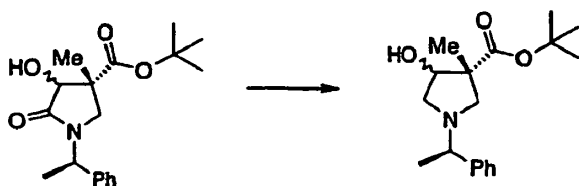
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,24-1,54 (15H, m), 2,64-4,54 (3H, m), 5,44-5,51 (1H, m), 7,26-7,37 (5H, m).

EM (FAB^+) m/z : 320 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EMAR (FAB^+) m/z: Calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_4$: 320,1862; Encontrado: 320,1853, IR (ATR)v: 3363, 2978, 2935, 2360, 1716, 1684, 1489, 1456, 1369, 1304, 1269, 1230, 1167 cm^{-1} .

[Ejemplo de Referencia 45]

(3R)-4-Hidroxi-3-metil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo



A una disolución de (3R)-4-hidroxi-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (9,35 g, 29,3 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL), se le añadió una disolución de borano en tetrahidrofurano (82,6 mL, 96,6 mmol, 1,17M disolución en tetrahidrofurano) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron agua (20 mL), etanol (80 mL), y trietilamina (20 mL) a la mezcla de reacción en un baño de aceite, y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 88°C durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió agua (200 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 3:1 → 1:2) para obtener 4,75 g (53,1%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

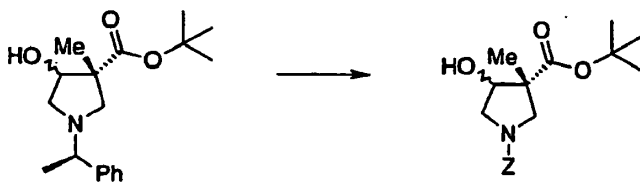
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,25 (3H, s), 1,32 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (9H, s), 1,92 (1H, d, J = 6,6 Hz), 2,39 (1H, d, J = 9,5 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 9,8, 3,9 Hz), 2,75-2,82 (1H, m), 2,92 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,31 (1H, c, J = 6,6 Hz), 4,38-4,45 (1H, m), 7,20-7,30 (5H, m).

EM (FAB^+) m/z: 306 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EMAR (FAB^+) m/z: Calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_3$: 306,2069; Encontrado: 306,2064, IR (ATR)v: 3450, 2976, 2931, 2785, 2359, 1790, 1720, 1603, 1493, 1477, 1454, 1367, 1281, 1255, 1211 cm^{-1} .

[Ejemplo de Referencia 46]

(3R)-1-Benciloxicarbonil-4-hidroxi-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo



A una disolución de (3R)-4-hidroxi-3-metil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 6,55 mmol) en etanol (10 mL), se le añadió ácido clorhídrico 1 N (6,88 mL, 6,88 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida y disolver el residuo en etanol (50 mL), se añadió catalizador de paladio-carbono al 10% (200 mg), y la suspensión se agitó en un baño de aceite a 50°C durante 14 horas en atmósfera de hidrógeno. Después de filtrar la mezcla de reacción, el producto filtrado se concentró, y se añadieron al residuo éter dietílico (30 mL) e hidrogenocarbonato de sodio saturado (30 mL), y se añadió cloruro de benciloxicarbonilo (982 μL , 6,88 mmol) en un baño de aceite. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 2:1 → 1:2) para obtener 2,00 g (91,1%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

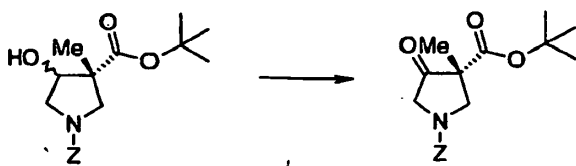
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,30 (3H, s), 1,44 (9H, s), 2,10 (1H, dd, J = 30,9, 3,8 Hz), 3,26-3,45 (2H, m), 3,68-3,79 (2H, m), 4,45-4,51 (1H, m), 5,13 (2H, s), 7,28-7,38 (5H, m).

EM (FAB^+) m/z: 336 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EMAR (FAB^+) m/z: Calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: 336,1811; Encontrado: 336,1789, IR (ATR)v: 3421, 2978, 2941, 2885, 2364, 1788, 1707, 1687, 1498, 1456, 1423, 1367, 1319, 1257, 1213, 1161 cm^{-1} .

[Ejemplo de Referencia 47]

(R)-1-Benciloxicarbonil-3-metil-4-oxopirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo



A una disolución de cloruro de oxalilo (1,01 mL, 11,7 mmol) en diclorometano (40 mL), se añadió una disolución de dimetilsulfóxido (1,11 mL, 15,6 mmol) en diclorometano (5 mL) a -78°C , y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después de añadir una disolución de (R)-1-benciloxycarbonyl-4-hidroxi-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (1,97 g, 5,87 mmol) en diclorometano (15 mL) y agitar la mezcla durante 1 hora, se añadió trietilamina (5,98 mL, 42,9 mmol), y la mezcla se agitó -78°C durante 30 minutos y en un baño de aceite durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo = 10:1 3:2) para obtener 1,68 g (85,8%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

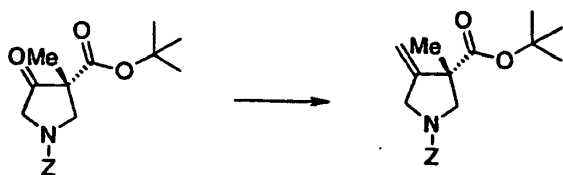
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,34 (3H, d, $J = 4,9$ Hz), 1,38 (9H, s), 3,46 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 3,81 (1H, d, $J = 19,0$ Hz), 4,10-4,19 (1H, m), 4,35 (1H, dd, $J = 5,9, 12,0$ Hz), 5,19 (2H, s), 7,30-7,40 (5H, m).

EM (FAB^+) m/z : 334 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EMAR (FAB^+) m/z : Calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_5$: 334,1654; Encontrado: 334,1643, IR (ATR)v: 2981, 2941, 2889, 1768, 1711, 1498, 1454, 1421, 1369, 1290, 1269, 1196, 1134 cm^{-1} .

[Ejemplo de Referencia 48]

(S)-1-Benciloxycarbonyl-3-metil-4-metilenpirrolidin-3-carboxilato de terc-Butilo



A una disolución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,02 g, 5,65 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL), se le añadió n-butil litio (3,11 mL, 4,78 mmol, 1,54M disolución en hexano) a -78°C , y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A la misma temperatura, se le añadió una disolución de (R)-1-benciloxycarbonyl-3-metil-4-oxopirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (1,45 g, 4,35 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 mL), y después de aumentar gradualmente la temperatura, la mezcla se agitó a 55°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (30 mL) en un baño de aceite, y la disolución se concentró a presión reducida. Se añadió agua (100 mL) al producto concentrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 710 mg (49,3%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

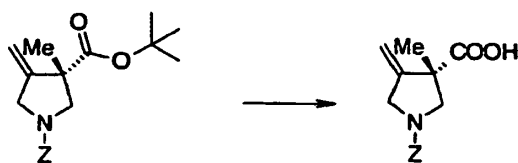
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,36 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,39 (9H, d, $J = 2,0$ Hz), 3,24 (1H, dd, $J = 13,7, 11,2$ Hz), 4,05-4,16 (2H, m), 4,19-4,29 (1H, m), 5,04-5,18 (4H, m), 7,29-7,38 (5H, m).

EM (FAB^+) m/z : 332 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EMAR (FAB^+) m/z : Calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4$: 332,1862; Encontrado: 332,1869, IR (ATR)v: 2976, 2935, 2873, 1705, 1498, 1450, 1417, 1362, 1308, 1275, 1257, 1213, 1159 cm^{-1} .

[Ejemplo de Referencia 49]

Ácido (S)-1-benciloxycarbonyl-3-metil-4-metilenpirrolidin-3-carboxílico

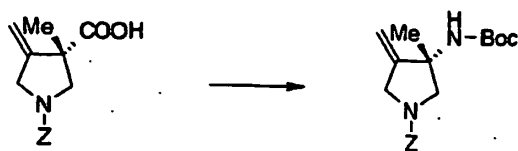


A una disolución de (S)-1-benciloxycarbonil-3-metil-4-metilenpirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (710 mg, 2,14 mmol) en diclorometano (8 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (4 mL) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con éter dietílico (20 mL). Después de añadir ácido clorhídrico 1 N a la capa acuosa, la mezcla se extrajo con cloroformo (100 mL x 2), y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 590 mg (100%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,44 (3H, s), 3,23-3,36 (1H, m), 4,11-4,30 (3H, m), 5,09-5,25 (4H, m), 7,27-7,39 (5H, m). EM (FAB^+) m/z: 276 ($\text{M}+\text{H}^+$).
EMAR (FAB^+) m/z: Calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$: 276,1236, Encontrado: 276,1222 IR (ATR)v: 3064, 3032, 2979, 2945, 2877, 2362, 1705, 1672, 1498, 1423, 1362, 1309, 1257, 1213, 1167, 1124 cm^{-1} .

[Ejemplo de Referencia 50]

(S)-1-Benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-4-metilenpirrolidina

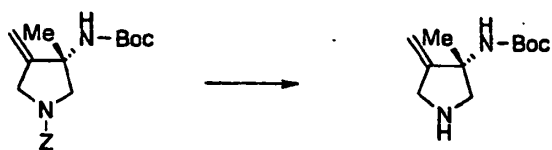


A una disolución de ácido (S)-1-benciloxycarbonil-3-metil-4-metilenpirrolidin-3-carboxílico (590 mg, 2,14 mmol) en tolueno (21 mL), se le añadieron trietilamina (597 μL , 4,29 mmol) y difenilfosforilazida (508 μL , 2,36 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se calentó a continuación a reflujo en un baño de aceite a 125°C durante 1 hora, y se concentró. El producto concentrado se disolvió en 1,4-dioxano (8 mL), y se añadió ácido clorhídrico 6 N (4 mL). Después de agitar durante 1 hora, se añadió agua (20 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con éter dietílico (50 mL). La capa acuosa se alcalinizó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo (100 mL x 2). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (8 mL), y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (936 mg, 4,29 mmol) en un baño de aceite. El disolvente se agitó a 25°C durante 19 horas, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 5:1 $\rightarrow$ 3:1) para obtener 514 mg (69,2%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,42 (9H, s), 1,46 (3H, s), 3,56 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 3,85-3,98 (1H, m), 4,13-4,26 (2H, m), 4,62-4,74 (1H, m), 5,01-5,17 (4H, m), 7,27-7,38 (5H, m).
EM (FAB^+) m/z: 347 ($\text{M}+\text{H}^+$).
EMAR (FAB^+) m/z: Calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: 347,1971, Encontrado: 347,1954 IR (ATR)v: 3334, 2976, 2931, 2873, 1695, 1498, 1448, 1419, 1390, 1363, 1282, 1244, 1215, 1165 cm^{-1} .

[Ejemplo de Referencia 51]

(S)-3-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-metil-4-metilenpirrolidina



Se hizo burbujear amoníaco gaseoso en una disolución de (S)-1-benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-4-metilenpirrolidina (488 mg, 1,41 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL) a -78°C para producir una mezcla disolvente de amoníaco líquido y tetrahidrofurano (20 mL), y se añadió sodio (162 mg, 7,04 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio

(20 mL) a -78°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 mL), y la disolución se extrajo con cloroformo (200 mL x 2). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 218 mg (72,9%) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25,1} = -74,09^{\circ}$ ($c = 1,04$, CHCl_3).

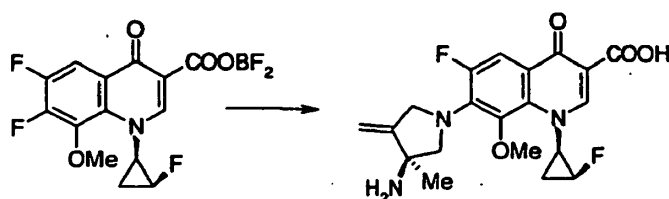
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,41-1,46 (12H, m), 2,90 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,45 (1H, d, $J = 14,2$ Hz), 3,50-3,57 (1H, m), 3,69 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 4,64 (1H, s ancho), 5,01 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 5,04 (1H, t, $J = 2,2$ Hz).

EM (FAB^+) m/z : 213 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EMAR (FAB^+) m/z : Calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$: 213,1603; Encontrado: 213,1600, IR (ATR)v: 3284, 3199, 2978, 2922, 2829, 1695, 1660, 1556, 1441, 1365, 1333, 1288, 1279, 1248, 1176 cm^{-1} .

[Ejemplo 15]

Ácido 7-[(3S)-3-amino-3-metil-4-metilenpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



A una disolución de (3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-4-metilenpirrolidina (218 mg, 1,03 mmol) en dimetilsulfóxido (3,1 mL), se le añadieron trietilamina (156 μL , 1,12 mmol) y complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroborano (337 mg, 934 μmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró, y al producto concentrado se le añadieron una mezcla disolvente de etanol y agua (etanol : agua, 4:1) (25 mL) y trietilamina (5 mL), y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (50 mL) y agua (50 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (10 mL) en un baño de aceite, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió agua (50 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con cloroformo (50 mL x 2). En un baño de aceite, se añadió una disolución acuosa de 10 mol/l de hidróxido de sodio a la capa acuosa a pH 12,0, y el pH se ajustó a 7,4 añadiendo ácido clorhídrico concentrado. La disolución se extrajo con cloroformo (100 mL x 2). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización en etanol, y los cristales se secaron a presión reducida para obtener 224 mg (57,9%) del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

pf: $100-102^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25,1} = 118,9^{\circ}$ ($c = 0,39$, NaOH 0,1 N).

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,40 (3H, s), 1,49-1,72 (2H, m), 3,51-3,67 (5H, m), 4,00-4,09 (1H, m), 4,46-4,53 (1H, m), 4,21 (1H, d, $J = 14,9$ Hz), 4,97 (1H, d, $J = 64,5$ Hz), 5,07 (1H, s), 5,18 (1H, s); 7,71 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 1,2$ Hz).

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 57,97; H, 5,35; F, 9,17; N, 10,14.

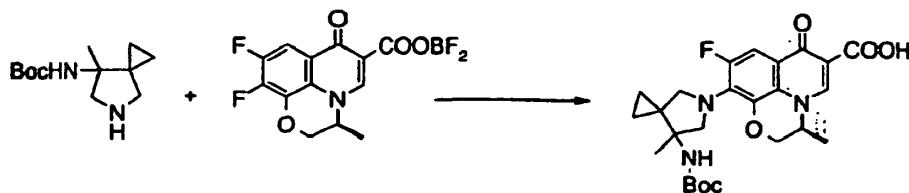
Encontrado: C, 57,91; H, 5,42; F, 9,41; N, 10,15.

EM (ESI) m/z : 406 ($\text{M}+\text{H}^+$).

IR (ATR)v: 2839, 1724, 1614, 1577, 1541, 1508, 1435, 1396, 1356, 1338, 1323, 1271, 1188 cm^{-1} .

[Ejemplo de Referencia 52]

Ácido (3S)-10-[7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de] [1,4] benzoxazin-6-carboxílico

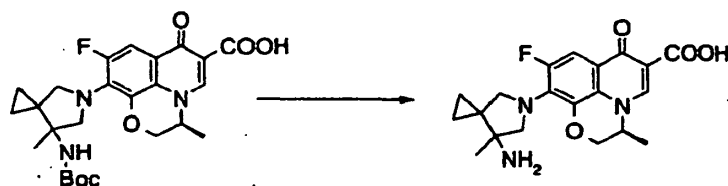


El (-)-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano (391 mg, 1,73 mmol), el complejo de ácido (3S)-9,10-difluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico - difluoroborano (580 mg, 1,76 mmol), y trietilamina (0,490 mL, 3,52 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (5 mL), y la disolución se agitó en un baño de aceite a 40°C durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una mezcla disolvente de etanol y agua (etanol : agua, 5:2) (7 mL) y trietilamina (2 mL), y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 100°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto concentrado se disolvió en acetato de etilo. La disolución se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, agua, y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano: metanol, 98:2) para obtener 761 mg (5,37 mmol, 90%) del compuesto del título en forma de un producto oleoso de color amarillo.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,53-0,60 (1H, m), 0,63-0,71 (1H, m), 0,71-0,79 (1H, m), 0,87-0,96 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,42 (9H, s), 1,61 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,32 (1H, dd, $J = 10,3, 2,2$ Hz), 3,89 (1H, dd, $J = 11,0, 2,2$ Hz), 4,15-4,69 (5H, m), 7,68 (1H, d, $J = 14,2$ Hz), 8,54 (1H, s).
EM (ESI) m/z : 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 16]

Ácido (3S)-10-(7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-yl)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4] benzoxazin-6-carboxílico



El ácido (3S)-10-[7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-yl]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico (761 mg, 1,56 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (6,5 mL) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 120 minutos. La mezcla de reacción se lavó con cloroformo, y se añadió una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio a la capa acuosa en un baño de aceite a un pH de 12,0. A continuación se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4, y la disolución se extrajo con la capa inferior de una mezcla disolvente (cloroformo : metanol : agua, 7:3:1). Después de combinar las capas orgánicas, y secar con sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadió cloroformo al residuo, y el contenido insoluble se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se destiló a presión reducida. El residuo se purificó mediante cristalización en etanol, y se secó a presión reducida para obtener 260 mg (0,68 mmol, 43%) del compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

pf: 268-270°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -114^\circ$ ($c = 0,200$, NaOH 0,1 N).

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 0,52-0,58 (2H, m), 0,70-0,76 (2H, m), 1,08 (3H, s), 1,49, (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,55-3,68 (2H, m), 3,73-3,85 (2H, m), 4,28 (1H, d, $J = 9,8$ Hz), 4,42-4,48 (1H, m), 4,52-4,61 (1H, m), 7,48 (1H, d, $J = 14,4$ Hz), 8,29 (1H, s). Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_4$:

Calculado: C, 62,01; H, 5,72; F, 4,90; N, 10,85.

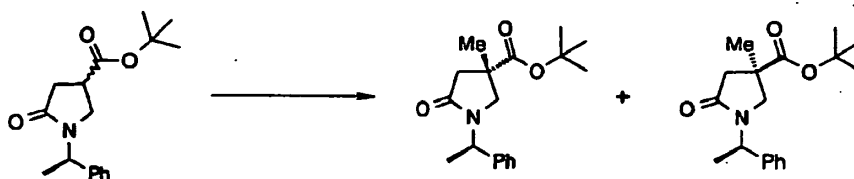
Encontrado: C, 62,00; H, 5,65; F, 4,85; N, 10,69.

EM (FAB) m/z : 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IR (ATR)v: 3365, 2979, 2877, 1619, 1572, 1519, 1444, 1413, 1398, 1376, 1359, 1338, 1328, 1307, 1280, 1108, 1081, 867 cm^{-1} .

[Ejemplo de Referencia 53]

(3S)-3-Metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo y (3R)-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo



A una disolución de 2-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-4-carboxilato de terc-butilo (30,05 g, 0,104 mol) en N,N-dimetilformamida (210 mL), se le añadieron yodometano (26,0 mL, 59,28 g, 0,418 mol), y a continuación, hidruro de sodio (55%, en aceite, 11,35 g, 0,260 mol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno mientras se agitaba la mezcla. Cuando la temperatura interna aumentó a aproximadamente 50°C, la mezcla de reacción se enfrió a 30°C añadiendo agua helada al baño externo. Después de cambiar el baño a un baño de agua a una temperatura externa de 17°C, la mezcla se agitó durante 23 horas. La mezcla de reacción se vertió a una disolución acuosa fría de ácido cítrico (1L de ácido cítrico al 10% y 500 g de hielo), y después de agitar la mezcla durante 30 minutos, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (800 mL, 500 mL). Las capas orgánicas se combinaron, y se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de sodio anhidro, la mezcla se sometió a filtración, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea (elución comenzó en hexano: acetato de etilo de 5:1, y después de la elución del isómero de polaridad baja, hexano : acetato de etilo se cambió a 4:1) para obtener 10,63 g (33,7%) de isómero de polaridad alta de (3S)-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. También se obtuvieron 14,91 g (47,3%) del isómero de polaridad baja de (3R)-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo.

Isómero de polaridad alta:

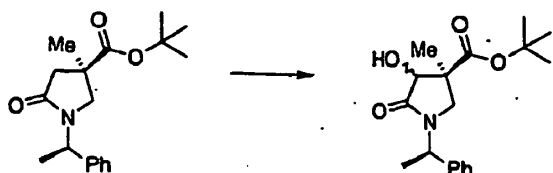
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,34 (9H, s), 1,52 (3H, d, $J = 7,10$ Hz), 2,27 (1H, d, $J = 17,0$ Hz), 2,93 (1H, d, $J = 17,0$ Hz), 3,05 (1H, d, $J = 10,1$ Hz), 3,32 (1H, d, $J = 10,1$ Hz), 5,50 (1H, c, $J = 7,1$ Hz), 7,23-7,38 (5H, m).

Isómero de polaridad baja:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,18 (3H, s), 1,44 (9H, s), 1,52 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,26 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 2,63-2,69 (1H, m), 2,91 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 3,63 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 5,51 (1H, c, $J = 7,1$ Hz), 7,26-7,37 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 54]

(3S)-4-Hidroxi-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo

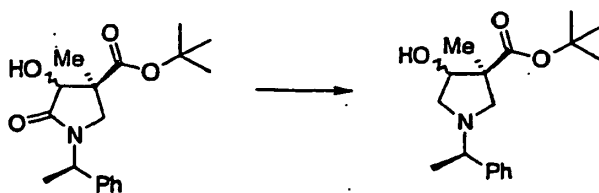


A una disolución de (3R)-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (9,90 g, 32,6 mmol) y fosfito de trietilo (6,71 mL, 39,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (165 mL), se le añadió bistrimetilsililamiduro de litio (45,7 mL, 45,7 mmol, disolución 1,0 M en tetrahidrofurano) a -5°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de hacer burbujear gas oxígeno en la mezcla de reacción durante 30 minutos, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 mL) en un baño de aceite, y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua (100 mL) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano acetato de etilo, 1:1 $\rightarrow$ 1:4) para obtener 7,73 g (74%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,24-1,56 (15H, m), 2,61-2,73 (1H, m), 3,43-3,57 (1H, m), 4,02-4,15 (2H, m), 5,45-5,54 (1H, m), 7,26-7,38 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 55]

(3S)-4-Hidroxi-3-metil-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo

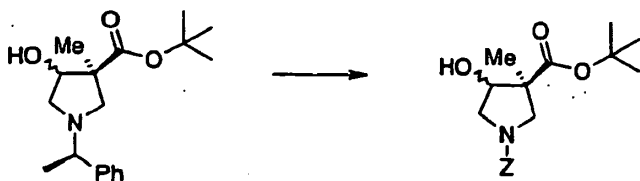


A una disolución de (3S)-4-hidroxi-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (5,13 g, 16,1 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL), se le añadió una disolución 1,17 M de borano en tetrahidrofurano (45,3 mL, 53,1 mmol) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron agua (10 mL), etanol (100 mL), y trietilamina (5 mL) al producto concentrado, y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua (200 mL) al producto concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). La capa orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 3:1 → 1:2) para obtener 1,50 g (31%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,26 (3H, s), 1,33 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,44 (9H, s), 2,42 (1H, dd, $J = 9,8, 3,9$ Hz), 2,49 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 2,94 (2H, dd, $J = 10,0, 5,9$ Hz), 3,30 (1H, c, $J = 6,6$ Hz), 4,45 (1H, s ancho), 7,20-7,30 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 56]

(3S)-1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de terc-Butilo

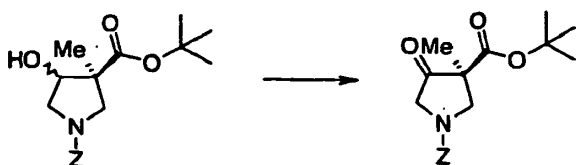


A una disolución de (3S)-4-hidroxi-3-metil-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (1,49 g, 4,88 mmol) en etanol (30 mL), se le añadió ácido clorhídrico 1 N (5,12 mL, 5,12 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 10 minutos. Se añadió catalizador de paladio-carbono al 10% (1,40 g) a la mezcla de reacción, y la suspensión se agitó en un baño de aceite a 40°C durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de filtrar la mezcla de reacción y concentrar el producto filtrado, se añadieron al residuo tetrahidrofurano (20 mL), agua (20 mL), e hidrogenocarbonato de sodio (2,05 g, 24,4 mmol), y se añadió adicionalmente cloruro de benciloxicarbonilo (836 μL , 5,86 mmol) en un baño de aceite. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 2:1 → 1:2) para obtener 1,48 g (90%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,30 (3H, s), 1,44 (9H, s), 2,10 (1H, dd, $J = 30,9, 3,8$ Hz), 3,26-3,45 (2H, m), 3,68-3,79 (2H, m), 4,45-4,51 (1H, m), 5,13 (2H, s), 7,28-7,38 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 358 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 57]

(3S)-1-Benciloxicarbonil-3-metil-4-oxopirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo

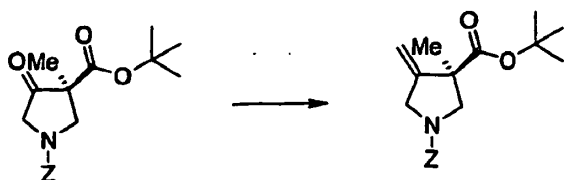


A una disolución de cloruro de oxalilo (736 μ L, 8,58 mmol) en diclorometano (30 mL), se le añadió una disolución de dimetilsulfóxido (811 μ L, 11,4 mmol) en diclorometano (5 mL) a -78°C , y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió una disolución de (3S)-1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (1,44 g, 4,29 mmol) en diclorometano (10 mL), y la mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación se añadió trietilamina (4,37 mL, 31,4 mmol), y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, y en un baño de aceite, durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo, 10:1 $\rightarrow$ 3:2) para obtener 1,37 g (96%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,34 (3H, d, $J = 4,9$ Hz), 1,38 (9H, s), 3,46 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 3,81 (1H, d, $J = 19,0$ Hz), 4,10-4,19 (1H, m), 4,35 (1H, dd, $J = 5,9, 12,0$ Hz), 5,19 (2H, s), 7,30-7,40 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 58]

terc-Butilo (3R)-1-benciloxicarbonil-3-metil-4-metilenpirrolidin-3-carboxilato de

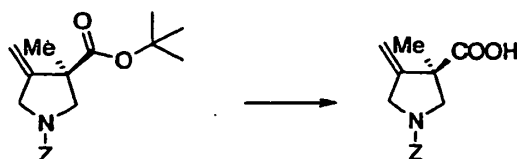


A una disolución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,67 g, 4,68 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 mL), se le añadió n-butil litio (2,54 mL, 3,96 mmol, disolución 1,56 M en hexano) a -78°C , y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió a la misma temperatura una disolución de (3S)-1-benciloxicarbonil-3-metil-4-oxopirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 3,60 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 mL), y la temperatura se incrementó gradualmente, y la mezcla se agitó a 55°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (50 mL) en un baño de aceite, y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua (100 mL) al producto concentrado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo, 10:1 $\rightarrow$ 5:1) para obtener 750 mg (63%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,36 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,39 (9H, d, $J = 2,0$ Hz), 3,24 (1H, dd, $J = 13,7, 11,2$ Hz), 4,05-4,16 (2H, m), 4,19-4,29 (1H, m), 5,04-5,18 (4H, m), 7,29-7,38 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 59]

Ácido (3R)-1-benciloxicarbonil-3-metil-4-metilenpirrolidin-3-carboxílico

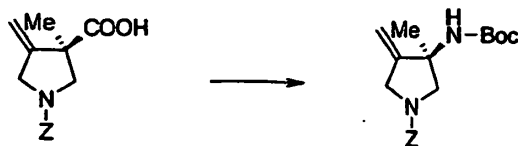


A una disolución de (3R)-1-benciloxicarbonil-3-metil-4-metilenpirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 2,26 mmol) en diclorometano (8 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (4 mL) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió al residuo una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 mL), y la mezcla se lavó con éter dietílico (20 mL). A la capa acuosa se le añadió ácido clorhídrico 1 N para su acidulación, y la disolución se extrajo con cloroformo (100 mL x 2). Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y filtrar, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener 665 mg del compuesto del título no purificado en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,44 (3H, s), 3,23-3,36 (1H, m), 4,11-4,30 (3H, m), 5,09-5,25 (4H, m), 7,27-7,39 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 60]

(3R)-1-Benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-4-metilenpirrolidina



A una disolución de ácido (3R)-1-benciloxicarbonil-3-metil-4-metilenpirrolidin-3-carboxílico (2,26 mmol) en tolueno (20 mL), se le añadieron trietilamina (630 μ l, 4,53 mmol) y difenilfosforilazida (536 μ l, 2,49 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 110°C durante 1 hora. Después de concentrar la mezcla de reacción, el producto concentrado se disolvió en 1,4-dioxano (8 mL). Se añadió ácido clorhídrico 6 N (4 mL), y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con éter dietílico (50 mL). La capa acuosa se alcalinizó añadiendo una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con cloroformo (100 mL x 2). Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro y filtrar, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tolueno (8 mL). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (592 mg, 2,71 mmol) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 5:1 $\rightarrow$ 3:1) para obtener 487 mg (62%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,42 (9H, s), 1,46 (3H, s), 3,56 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,85-3,98 (1H, m), 4,13-4,26 (2H, m), 4,62-4,74 (1H, m), 5,01-5,17 (4H, m), 7,27-7,38 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 61]

(3R)-3-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-metil-4-metilenpirrolidina

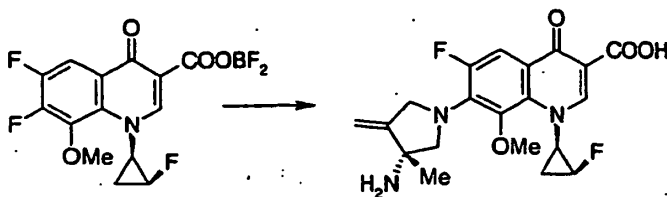


Se hizo burbujear amoníaco gaseoso en una disolución de (3R)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-4-metilenpirrolidina (469 mg, 1,41 mmol) en tetrahidrofurano (7 mL) a -78°C para producir una mezcla disolvente de amoníaco líquido y tetrahidrofurano (20 mL), y se añadió sodio (154 mg, 6,70 mmol) a esta disolución. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) a -78°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 mL), y la mezcla se extrajo con cloroformo (100 mL x 2). La capa orgánica se secó by sulfato de sodio anhidro, después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener 255 mg (85%) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,41-1,46 (12H, m), 2,90 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,45 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,50-3,57 (1H, m), 3,69 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,64 (1H, s ancho), 5,01 (1H, t, J = 2,2 Hz), 5,04 (1H, t, J = 2,2 Hz).

[Ejemplo17]

Ácido 7-[(3R)-3-amino-3-metil-4-metilenpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



A una disolución de (3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-4-metilenpirrolidina (255 mg, 1,20 mmol) en dimetilsulfóxido (3 mL), se le añadieron trietilamina (201 μ l, 1,44 mmol) y complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (433 mg, 1,20 mmol), y la mezcla

se agitó a 35°C durante 15 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadieron al residuo una mezcla disolvente de etanol y agua (etanol : agua, 9:1) (15 mL) y trietilamina (0,5 mL), y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron al residuo una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (50 mL) y agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2), y la capa orgánica se lavó con agua (50 mL x 3) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (5 mL) en un baño de aceite, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió agua (50 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con cloroformo (100 mL x 3). Se añadió una disolución acuosa de 10 mol/l de hidróxido de sodio a la capa acuosa en un baño de aceite a pH 11,0, y se añadió ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a 7,4. La disolución se extrajo a continuación con cloroformo (100 mL x 5). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante recristalización en etanol, y los cristales se secaron a presión reducida para obtener 210 mg (43%) del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

pf: 236-239°C (desc.).

$[\alpha]_D$

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,39 (3H, s), 1,41-1,66 (2H, m), 3,55 (1H, dd, J = 9,6, 3,2 Hz), 3,61 (3H, s), 3,63 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,02-4,07 (1H, m), 4,33 (2H, dd, J = 25,9, 15,1 Hz), 4,99 (1H, d, J = 63,7 Hz), 5,05 (2H, t, J = 1,7 Hz), 5,16 (2H, t, J = 2,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 14,2 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,0 Hz). Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$:

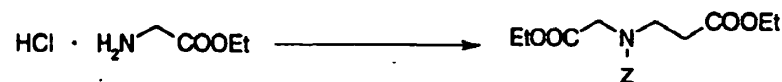
Calculado: C, 59,25; H, 5,22; F, 9,37; N, 10,37.

Encontrado: C, 59,14; H, 5,20; F, 9,62; N, 10,50.

IR (ATR)v: 2960, 2856, 1716, 1618, 1547, 1514, 1452, 1369, 1327, 1306, 1269, 1230, 1190, 1111 cm^{-1} .

[Ejemplo de Referencia 62]

3-[N-Benciloxycarbonil-N-(etoxicarbonilo metil)amino]propionato de etilo



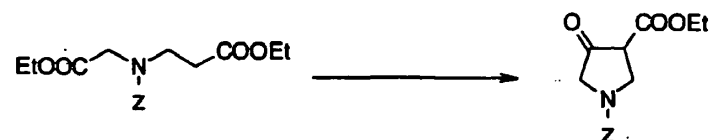
A una suspensión de hidrocloreto de éster etílico de glicina (41,9 g, 0,3 mol) en etanol (300 mL) se le añadió trietilamina (41,8 mL, 0,3 mol) y acrilato de etilo (10,8 mL, 0,1 mol) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió al residuo agua (400 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). El extracto se lavó con agua (200 mL x 2) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL) por este orden, y después se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetona (150 mL). A esta disolución se le añadieron una disolución acuosa de carbonato de sodio (11,5 g, 108 mmol) (50 mL) y una disolución de cloruro de benciloxycarbonilo (18,4 g, 108 mmol) en acetona (50 mL) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua (400 mL) al residuo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3), y el extracto se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 5:1) para obtener 31,1 g (92%) del compuesto del título en forma de un producto oleoso incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,16-1,29 (6H, m), 2,58-2,70 (2H, m), 3,59-3,66 (2H, m), 4,04-4,22 (6H, m), 5,10-5,18 (2H, m), 7,26-7,38 (5H, m).

EM (ESI) m/z: 338 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 63]

1-Benciloxycarbonil-4-oxopirrolidin-3-carboxilato de etilo



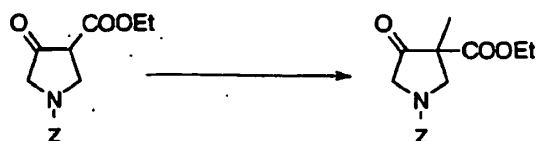
A una disolución de 3-[N-benciloxycarbonil-N-(etoxicarbonilo metil)amino]etilpropionato de etilo (26,8 g, 79,5 mmol) en etanol (200 mL), se le añadió etóxido de sodio (disolución en etanol al 20%, 40,6 mL, 119,3 mmol), y la mezcla se

calentó a reflujo durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en agua (100 mL). Se añadió ácido clorhídrico concentrado a esta disolución en un baño de aceite para su acidulación, y la disolución se extrajo con cloroformo (100 mL x 3). El extracto se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 2:1) para obtener 16,7 g (72%) del compuesto del título en forma de un producto oleoso de color pardo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,25-1,33 (3H, m), 3,87-4,37 (7H, m), 5,16-5,22 (2H, m), 7,23-7,41 (5H, m).
EM (ESI) m/z: 314 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 64]

1-Benciloxicarbonil-3-metil-4-oxopirrolidin-3-carboxilato de etilo

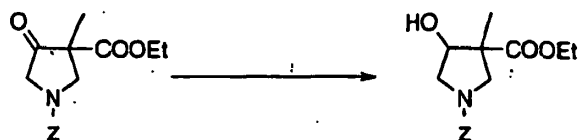


A una disolución de 1-benciloxicarbonil-4-oxopirrolidin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,4 mmol) en acetona (30 mL), se le añadieron carbonato de potasio (0,95 g, 6,9 mmol) y yoduro de metilo (1 mL), y la mezcla se agitó a 45°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua (20 mL) al producto concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). El extracto se lavó con una disolución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio (20 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 mL) por este orden, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 4:1) para obtener 1,0 g (95%) del compuesto del título en forma de un producto oleoso de color amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,55 (3H, s), 3,53 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,88 (1H, d, J = 19,3 Hz), 4,07-4,20 (3H, m), 4,37 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,19 (2H, s), 7,30-7,40 (5H, m).
EM (ESI) m/z: 306 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 328 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 65]

1-Benciloxicarbonil-4-hidroxi-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de etilo

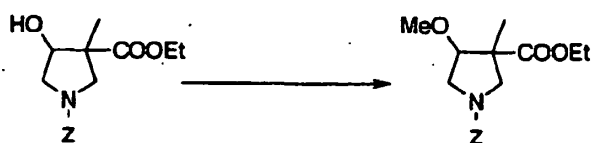


A una disolución de 1-benciloxicarbonil-3-metil-4-oxopirrolidin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,28 mmol) en metanol (20 mL), se le añadió borohidruro de sodio (0,19 g, 4,92 mmol) a -20°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y agua (20 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). El extracto se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 3:1) para obtener 0,57 g (57%) del compuesto del título en forma de un producto oleoso incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,23-1,34 (6H, m), 2,90-3,87 (4H, m), 4,11-4,56 (3H, m), 5, 14 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,24-7,40 (5H, m).
EM (ESI) m/z: 308 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 66]

1-Benciloxicarbonil-4-metoxi-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de etilo

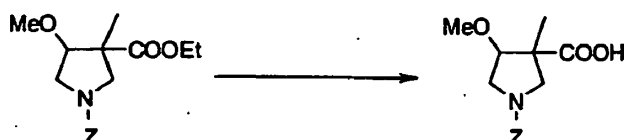


A una disolución de 1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de etilo (0,55 g, 1,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), se le añadieron yoduro de metilo (0,22 mL, 3,6 mmol) e hidruro de sodio (55% en aceite, 117 mg, 2,7 mmol) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua con hielo a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). El extracto se lavó con agua (20 mL x 3) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 mL) por este orden, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo, 2:1) para obtener 0,38 g (66%) del compuesto del título en forma de un producto oleoso de color amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,24-1,29 (6H, m), 3,19-3,73 (3H, m), 3,30 (3H, s), 3,80-4,28 (4H, m), 5,14 (2H, s), 7,29-7,39 (5H, m). EM (ESI) m/z : 322 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 67]

Ácido 1-benciloxicarbonil-4-metoxi-3-metilpirrolidin-3-carboxílico

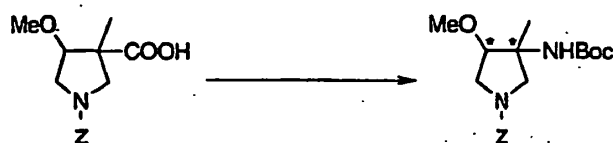


A una disolución de 1-benciloxicarbonil-4-metoxi-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de etilo (0,38 g, 1,18 mmol) en etanol (4 mL) se le añadió una disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (4 mL), y la mezcla se agitó a 40°C durante 17,5 horas. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con acetato de etilo (10 mL x 2). A la capa acuosa se le añadió ácido clorhídrico 1 N (10 mL), y la mezcla se extrajo con cloroformo (20 mL x 3). El extracto se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,31 g (89%) del compuesto del título en forma de un producto oleoso incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,33 (3H, s), 3,34-3,47 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,53-3,75 (2H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 5,14 (1H, s), 7,25-7,40 (5H, m). EM (ESI) m/z : 294 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 316 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 68]

1-Benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metoxi-3-metilpirrolidina



A una disolución de ácido 1-benciloxicarbonil-4-metoxi-3-metilpirrolidin-3-carboxílico (0,3 g, 1,02 mmol) en tolueno (10 mL), se le añadieron trietilamina (0,29 mL, 2,05 mmol) y difenilfosforilazida (0,24 mL, 1,13 mmol), y la mezcla se agitó a 125°C durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron al residuo 1,4-dioxano (4 mL), agua (4 mL) y ácido clorhídrico concentrado (1 mL), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con acetato de etilo (10 mL). La capa acuosa se alcalinizó con una disolución acuosa 10 N de hidróxido de sodio, y se extrajo con cloroformo (20 mL x 3). El extracto se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en etanol (10 mL). Se añadió a la disolución dicarbonato de di-terc-butilo (0,27 g, 1,22 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo, 6:1) para obtener 0,27 g (72%) del cuerpo racémico del compuesto del título en forma de un producto oleoso incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,41-1,45 (12H, m), 3,30-3,82 (7H, m), 4,12 (1H, c, $J = 7,1$ Hz), 5,09-5,26 (3H, m), 7,24-7,38 (5H, m). EM (ESI) m/z : 387 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

A continuación, el cuerpo racémico del compuesto del título (0,68 g, 1,87 mmol) se sometió a cromatografía líquida de alta resolución utilizando una columna ópticamente activa, y la fracción α (0,29 g, 43%) y la fracción β (0,28 g, 41%) que son enantiómeros del compuesto del título se obtuvieron respectivamente en forma de productos oleosos incoloros. Condiciones de la resolución óptica:

Columna: CHIRALPAK AD (DAICEL, 20 mm x 250 mm)

disolvente : 2-propanol : hexano, 1:9

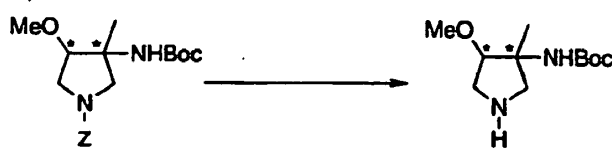
Velocidad de flujo: 10 ml/min

Detección: UV(254nm)

Tiempo de retención: aproximadamente 18,1 minutos (fracción α), aproximadamente 23,5 minutos (fracción β)

[Ejemplo de Referencia 69]

3-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-metoxi-3-metilpirrolidina (derivada de la fracción α)

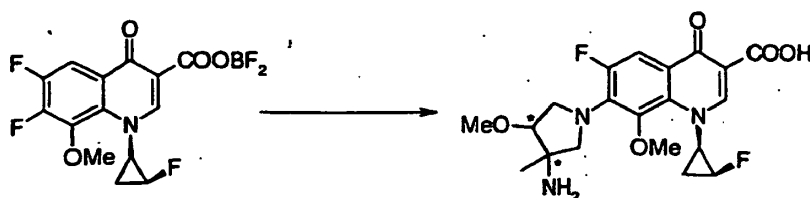


A una disolución de 1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metoxi-3-metilpirrolidina (fracción α) (0,29 g, 0,8 mmol) en metanol (10 mL), se le añadió catalizador de paladio-carbono al 5% (contenido de agua, 50%; 0,15 g), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un producto oleoso incoloro. Este producto se utilizó en la reacción subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

EM (ESI) m/z : 231 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 18]

Ácido 7-(3-amino-4-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico (sustituyente de la posición 7 derivado de la fracción α)



A una disolución de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metoxi-3-metilpirrolidina en dimetilsulfóxido (2 mL), se le añadieron trietilamina (0,33 mL, 2,4 mmol) y complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (0,19 g, 0,53 mmol), y la mezcla se agitó a 40°C durante 21,5 horas en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadieron etanol que contenía 10% de agua (10 mL) y trietilamina (1 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo (20 mL) y una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (20 mL) al producto concentrado para su separación en dos capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2), y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (20 mL x 3) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 mL) por este orden y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol, 50:1). El eluato se concentró a presión reducida, y al producto concentrado se le añadió ácido clorhídrico concentrado (1 mL) en un baño de aceite. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se lavó con cloroformo (10 mL x 5). Se añadió una disolución acuosa 10 N de hidróxido de sodio a la capa acuosa a pH 12,0, y a continuación se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4. La mezcla se extrajo con cloroformo (30 mL x 5) y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante recristalización en etanol-éter dietílico, y los cristales se secaron a presión reducida para obtener 103 mg (46%) del compuesto del título en forma de un polvo cristalino incoloro.

pf: 150-151°C.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (3H, s), 1,47-1,58 (2H, m), 3,24-3,64 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,87-3,94 (1H, m), 4,08 (1H, dd, $J = 12,3, 7,2$ Hz), 4,96-5,18 (1H, m), 7,67 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

5 Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$:

Calculado: C, 56,73; H, 5,48; F, 8,97; N, 9,92.

Encontrado: C, 56,71; H, 5,54; F, 9,03; N, 9,73.

IR (ATR)v: 2931, 1718, 1617, 1513, 1450, 1438 cm^{-1} .

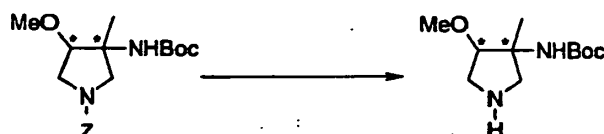
EM (FAB) m/z : 424 (M+H) $^+$.

10

[Ejemplo de Referencia 70]

3-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-metoxi-3-metilpirrolidina (derivada de la fracción β)

15



A una disolución de 1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metoxi-3-metilpirrolidina (fracción β) (0,28 g, 0,77 mmol) en metanol (10 mL) se le añadió paladio-carbono al 5% (que contenía agua, 0,14 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un producto oleoso incoloro. Este producto se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación adicional.

20

(ESI) m/z : 231 (M+H) $^+$.

25 [Ejemplo 19]

Ácido 7-(3-amino-4-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico (sustituyente de la posición 7 derivado de la fracción β)



30

A una disolución de 3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metoxi-3-metilpirrolidina en dimetilsulfóxido (1 mL), se le añadieron trietilamina (0,33 mL, 2,4 mmol) y complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (0,19 g, 0,53 mmol), y la mezcla se agitó a 40°C durante 3 días en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadieron etanol que contenía 10% de agua (10 mL) y trietilamina (1 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (20 mL) y una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (20 mL) al producto concentrado para su separación en dos capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2), y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (20 mL x 3) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 mL) por este orden, y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : metanol, 100:1). El eluato se concentró a presión reducida, y se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 mL) al residuo en un baño de aceite. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y la mezcla de reacción se lavó con cloroformo (10 mL x 5). Se añadió una disolución acuosa 10 N de hidróxido de sodio a la capa acuosa a pH 12,0, y a continuación se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4. La disolución se extrajo con cloroformo (30 mL x 5) y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante recristalización en etanol-éter dietílico-hexano. Los cristales se secaron a presión reducida para obtener 56 mg (25%) del compuesto del título en forma de un polvo cristalino de color amarillo pálido.

50

pf: 162-163°C.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,20 (3H, s), 1,54-1,66 (2H, m), 3,19-3,59 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,87-3,96 (1H, m), 4,05-4,14 (1H, m), 4,82-5,06 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 8,68 (1H, s).

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$:

Calculado: C, 56,73; H, 5,48; F, 8,97; N, 9,92.
 Encontrado: C, 56,56; H, 5,49; F, 9,09; N, 9,80.
 IR (ATR)v: 2937, 1725, 1621, 1511, 1436 cm⁻¹.
 EM (FAB) m/z: 424 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 71]

(3R,4R)-4-Fluorometil-2-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de etilo

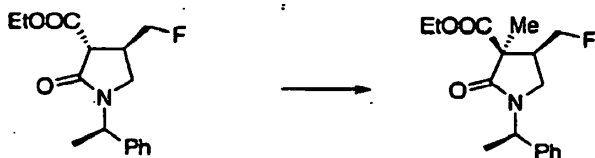


A una disolución de (4R)-4-fluorometil-2-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidina (34,1 g, 154 mmol) y cloroformiato de etilo (16,1 mL, 169 mmol) en tetrahidrofurano (500 mL), se le añadió bistrimetilsililamiduro de litio (323 mL, 323 mmol, disolución 1,0 M en tetrahidrofurano) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (700 mL) a mezcla de reacción a la misma temperatura, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (700 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (500 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 5:1 → 2:3) para obtener 35,0 g (77%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,55 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,88-3,01 (1H, m), 3,17 (1H, d, J = 7,4 Hz), 3,39 (1H, d, J = 7,4 Hz), 3,74 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,26 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,42(2H, dd, J=47,1, 5,1Hz), 5,49 (1H, c, J = 7,1 Hz), 7,26-7,38 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 72]

(3S,4R)-4-Fluorometil-3-metil-2-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de etilo



A una disolución de (3R,4R)-4-fluorometil-3-metil-2-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de etilo (33,4 g, 114 mmol) y yodometano (9,94 mL, 159 mmol) en tetrahidrofurano (670 mL), se le añadieron bistrimetilsililamiduro de potasio (274 mL, 137 mmol, disolución 0,5 M en tolueno) a -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. La temperatura se incrementó gradualmente en 30 minutos agitando a -10°C, y se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (700 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (700 mL x 2), y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (500 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 7:1 → 1:1) para obtener 29,1 g (83%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,49 (3H, s), 1,56 (3H, t, J = 8,8 Hz), 2,34-2,47 (1H, m), 3,04 (1H, dd, J = 9,3, 8,1 Hz), 3,29 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,34-4,59 (2H, m), 5,52 (1H, c, J = 7,0 Hz), 7,28-7,39 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 73]

Ácido (3S,4R)-4-fluorometil-3-metil-2-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

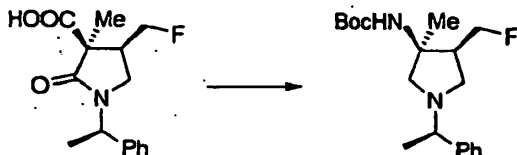


A una disolución de (3S,4R)-4-fluorometil-3-metil-2-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de etilo (20,0 g, 65,1 mmol) en etanol (400 mL), se le añadió gota a gota una disolución acuosa de 10 mol/l de hidróxido de sodio (65,1 mL, 651 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua (400 mL) a la mezcla de reacción en un baño de aceite, y la disolución acuosa se lavó con éter dietílico (500 mL). Se añadió ácido clorhídrico concentrado a la capa acuosa en un baño de aceite a un pH de 2 a 3, y la mezcla se extrajo con cloroformo (500 mL x 3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se destiló azeotrópicamente añadiendo tolueno (20 mL), y se secó a presión reducida para obtener 19,16 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,51 (3H, s), 1,59 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,42-2,54 (1H, m), 3,12 (1H, dd, $J = 10,5, 7,1$ Hz), 3,33 (1H, dd, $J = 10,5, 3,9$ Hz), 4,60 (2H, dd, $J = 46,8, 5,1$ Hz), 5,49 (1H, c, $J = 7,0$ Hz), 7,26-7,40 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 74]

(3S,4S)-3-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidina



A una disolución de ácido (3S,4R)-4-fluorometil-3-metil-2-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (65,1 mmol) y difenilfosforilazida (15,4 mL, 71,6 mmol) en tolueno (380 mL), se le añadió trietilamina (18,2 mL, 130 mmol), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto en forma de un isocianato.

EM (ESI) m/z : 277 ($M+H$) $^+$

El producto bruto resultante en forma de un isocianato se disolvió en 1,4-dioxano (90 mL), y agua (45 mL) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (45 mL) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua (180 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con éter dietílico (200 mL). Se añadió una disolución acuosa de 10 mol/l de hidróxido de sodio a la capa acuosa a un pH de 9 a 10 en un baño de aceite, y la mezcla se extrajo con cloroformo (500 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y después de secar con sulfato de sodio anhidro y filtrar, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto en forma de una amina (10,1 g, DM041701).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,30 (3H, s), 1,55 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,18-2,32 (1H, m), 2,98 (1H, dd, $J = 10,3, 7,3$ Hz), 3,17 (1H, dd, $J = 10,4, 4,3$ Hz), 4,48-4,72 (2H, m), 5,48 (1H, c, $J = 7,1$ Hz), 7,15-7,37 (5H, m).

EM (ESI) m/z : 251 ($M+H$) $^+$

El producto bruto en forma de una amina (10,1 g, 40,2 mmol) se disolvió en tolueno (200 mL), y se añadió gota a gota una disolución al 65% (en peso) de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico en tolueno (48,3 mL, 161 mmol) en tolueno (6 mL) en 15 minutos en un baño de aceite de manera que la temperatura interna no pasara de 50°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de aceite, y se añadió gota a gota una disolución acuosa al 25% (en peso) de hidróxido de sodio (160 mL). Después de sofocar la disolución, la disolución se extrajo con tolueno (135 mL). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto en forma de una amina (10,0 g).

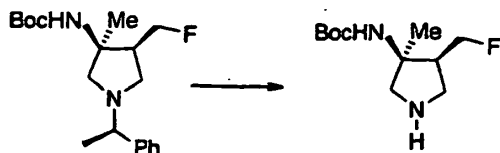
EM (ESI) m/z : 237 ($M+H$) $^+$

Al producto bruto en forma de una amina (10,0 g, 40,2 mmol) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (9,65 g, 44,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de agitar, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con hexano : acetato de etilo; 19:1 $\rightarrow$ 5:4) para obtener 1,78 g (5 etapas, 8%) del compuesto del título en forma de una sustancia como jarabe transparente incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,32 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,42 (9H, s), 1,52 (3H, s), 2,35 (1H, td, $J = 14,2, 7,1$ Hz), 2,45 (1H, t, $J = 8,3$ Hz), 2,57 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 2,70 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 2,92 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 3,31 (1H, c, $J = 6,6$ Hz), 4,42 (1H, ddd, $J = 47,1, 9,3, 6,1$ Hz), 4,63 (1H, ddd, $J = 47,4, 9,3, 6,1$ Hz), 4,94 (1H, s), 7,19-7,31 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 337 ($M+H$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 75]

(3S,4S)-3-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina

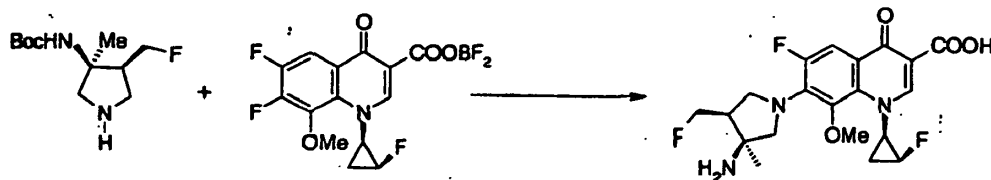


A una disolución de (3S,4S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidina (1,35 g, 4,01 mmol) en etanol (30 mL) se le añadió catalizador de paladio-carbono al 10% (que contenía 52,8% de agua, 1,30 g), y la suspensión se agitó en un baño de aceite a 40°C durante 12 horas en una atmósfera de gas hidrógeno. Después de eliminar el catalizador mediante filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener 932 mg (cuantitativo) del compuesto diana bruto en forma de una sustancia como jarabe transparente incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,44 (9H, s), 1,47 (3H, s), 2,16-2,30 (1H, m), 2,85 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 3,01 (1H, dd, $J = 11,3, 7,4$ Hz), 3,20 (1H, dd, $J = 11,3, 8,6$ Hz), 3,29 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 4,49-4,69 (2H, m), 4,98 (1H, s).
EM (ESI) m/z : 233 ($M+H$) $^+$.

[Ejemplo 20]

Ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Se disolvieron (3S,4S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina (221 mg, 0,951 mmol), complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (343 mg, 0,951 mmol), y trietilamina (0,159 mL, 1,14 mmol) en dimetilsulfóxido (3 mL), y se agitaron en un baño de aceite a 35°C durante 18 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadieron al producto concentrado una mezcla disolvente de etanol y agua (etanol : agua, 9:1) (40 mL) y trietilamina (1 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto concentrado se disolvió en acetato de etilo (100 mL x 2), y la disolución se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (50 mL), agua (50 mL x 3), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de filtrar el residuo, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (20 mL), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con cloroformo (100 mL x 5), y a la capa acuosa se le añadió una disolución acuosa de 10 mol/l de hidróxido de sodio a pH 12 en un baño de aceite. Se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4, y la disolución se extrajo con cloroformo (150 mL x 4). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante recristalización en etanol, y los cristales se secaron a presión reducida para obtener 269 mg (24%) del compuesto del título en forma de polvo de color amarillo pálido.

pf: 187-189°C.

^1H -NMR (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,38 (3H, s), 1,40-1,51 (1H, m), 1,51-1,63 (1H, m), 2,45-2,58 (1H, m), 3,49 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 3,58 (3H, s), 3,64-3,73 (2H, m), 3,85 (1H, t, $J = 9,4$ Hz), 4,00-4,05 (1H, m), 4,69 (1H, ddd, $J = 37,3, 10,0, 5,9$ Hz), 4,80-4,84 (1H, m), 5,00 (1H, d, $J = 64,0$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 14,5$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

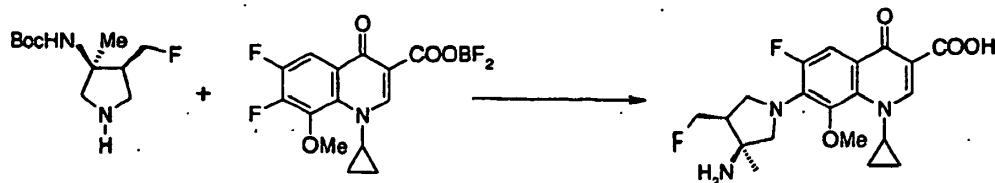
Calculado: C, 55,88; H, 5,28; F, 13,26; N, 9,77.

Encontrado: C, 55,58; H, 5,29; F, 13,17; N, 9,84.

IR (ATR)v: 2962, 2873, 1720, 1618, 1510, 1435, 1363, 1311, 1275, 1234, 1186, 1122 cm^{-1} .

[Ejemplo 21]

Ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Se disolvieron (3S,4S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina (46,5 mg, 0,200 mmol), complejo de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (68,6 mg, 0,200 mmol), y trietilamina (0,0335 mL, 0,240 mmol) en dimetilsulfóxido (0,5 mL), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 35°C durante 19 horas. Después de concentrar la mezcla, se añadieron una mezcla disolvente de etanol y agua (etanol : agua, 9:1) (20 mL) y trietilamina (0,5 mL) al producto concentrado, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL x 2), y la disolución se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (50 mL), agua (50 mL x 3), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (5 mL) en un baño de aceite, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con cloroformo (100 mL x 5), y a la capa acuosa se le añadió una disolución acuosa de 10 mol/l de hidróxido de sodio a pH 12 en un baño de aceite, y se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4. La disolución se extrajo con cloroformo (100 mL x 3), y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante recristalización en etanol, y los cristales se secaron a presión reducida para obtener 42,6 mg (52%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

pf: 226-229°C.

¹H-NMR (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 0,82-0,90 (1H, m), 0,98-1,11 (2H, m), 1,14-1,22 (1H, m), 1,39 (3H, s), 2,47-2,60 (1H, m), 3,44 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,58 (3H, s), 3,73 (1H, dd, J = 10,4, 2,6 Hz), 3,78 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,04-4,11 (1H, m), 4,79-4,88 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 14,4 Hz), 8,49 (1H, s).

Análisis elemental para C₂₀H₂₃F₂N₃O₄:

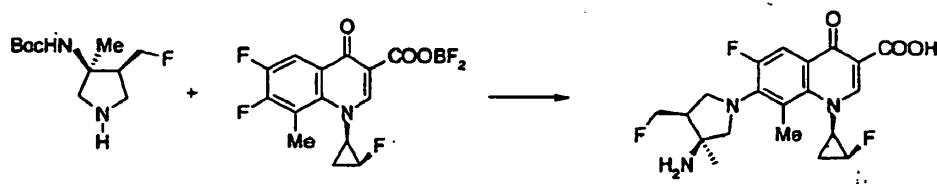
Calculado: C, 58,96; H, 5,69; F, 9,33; N, 10,31.

Encontrado: C, 58,90; H, 5,70; F, 9,33; N, 10,19.

IR (ATR): 3450, 3374, 3079, 2962, 2873, 1724, 1620, 1508, 1439, 1373, 1315, 1273, 1228, 1186, 1153, 1109 cm⁻¹.

[Ejemplo 22]

Ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Se disolvieron (3S,4S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina (932 mg, 4,01 mmol), complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (922 mg, 2,67 mmol), y trietilamina (0,447 mL, 3,20 mmol) en sulfolano (5 mL), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 35°C durante 166 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadieron una mezcla disolvente de etanol y agua (etanol : agua, 9:1) (80 mL) y trietilamina (1 mL) al producto concentrado, y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 90°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto concentrado se disolvió en acetato de etilo (200 mL x 2), y se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (100 mL), agua (100 mL x 3), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó cromatografía en columna corta de gel de sílice (elución con cloroformo : metanol, 49:1 → 9:1). El residuo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (20 mL) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se lavó con cloroformo (100 mL x 5). A la capa acuosa se le añadieron 10 moles/l de una

disolución acuosa de hidróxido de sodio a pH 12 en un baño de aceite, y se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4. La disolución se extrajo con cloroformo (150 mL x 4), y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante recristalización en etanol. Los cristales se secaron a presión reducida para obtener 97,7 mg (9%) del compuesto del título en forma de polvo de color amarillo pálido.

pf: 135-137°C.

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,18-1,32 (1H, m), 1,38 (3H, s), 1,55-1,66 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,53-2,65 (1H, m), 3,20 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,49 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,7,0 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 9,8, 3,2 Hz), 4,09 (1H, dt, J = 9,9, 4,4 Hz), 4,70 (1H, ddd, J = 41,9, 9,4, 6,0 Hz), 4,80-4,86 (1H, m), 5,01 (1H, d, J = 67,9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 14,0 Hz), 8,45 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$:

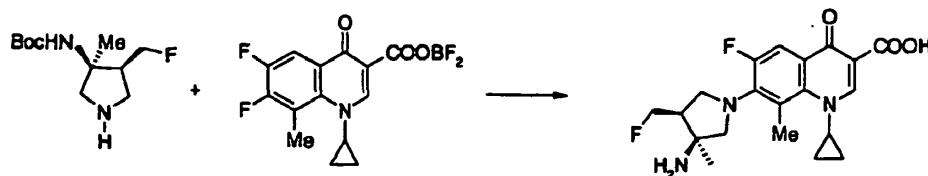
Calculado: C, 56,80; H, 5,60; N, 9,94.

Encontrado: C, 56,52; H, 5,53; N, 10,06,

IR (ATR)v: 2968, 2873, 1718, 1614, 1508, 1462, 1431, 1396, 1358, 1319, 1282, 1163, 1128, 1101 cm^{-1} .

[Ejemplo 23]

Ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Se disolvieron (3S,4S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina (298 mg, 1,28 mmol), complejo de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (280 mg, 0,855 mmol), y trietilamina (0,143 mL, 1,03 mmol) en sulfolano (1,5 mL), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 35°C durante 142 horas. La mezcla de reacción se concentró, y se añadieron una mezcla disolvente de etanol y agua (etanol : agua, 9:1) (40 mL) y trietilamina (1 mL) al producto concentrado, y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 90°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL x 2), y se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (50 mL), agua (50 mL x 3) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna corta de gel de sílice (elución con cloroformo-metanol, 49:1 $\rightarrow$ 9:1), y el residuo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (10 mL). Después de agitar la disolución a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se lavó con cloroformo (50 mL x 5). A la capa acuosa se le añadieron 10 moles/l de una disolución acuosa de hidróxido de sodio a pH 12 en un baño de aceite, y se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4. La disolución se extrajo con cloroformo (100 mL x 4), y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante recristalización en etanol, y los cristales se secaron a presión reducida para obtener 109 mg (33%) del compuesto del título en forma de polvo de color amarillo pálido.

pf: 212-215°C.

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 0,75-0,90 (2H, m), 1,10-1,25 (2H, m), 1,38 (3H, s), 2,56-2,61 (1H, m), 2,58 (3H, s), 3,29 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,53-3,63 (2H, m), 3,64 (1H, dd, J = 9,8, 2,7 Hz), 4,10-4,17 (1H, m), 4,68 (1H, ddd, J = 34,7, 10,2, 5,3 Hz), 4,80-4,82 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 14,0 Hz), 8,57 (1H, s).

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$:

Calculado: C, 61,37; H, 5,92; F, 9,71; N, 10,74.

Encontrado: C, 61,26; H, 5,91; F, 9,86; N, 10,72.

IR (ATR) v: 3361, 3087, 2974, 2873, 1712, 1616, 1545, 1508, 1458, 1431, 1358, 1315, 1228, 1188, 1151, 1109 cm^{-1} .

[Ejemplo de Referencia 76]

(3S,4S)-3-Etoxicarbonil-4-fluorometil-1-[(1R)-1-feniletíl]-2-pirrolidona

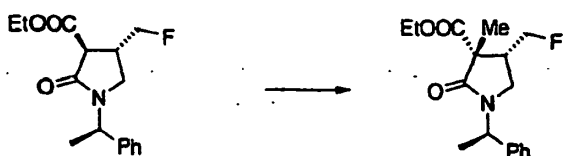


A una disolución de (4S)-4-fluorometil-1-[(1R)-1-feniletil]-2-pirrolidona (7,59 g, 34,3 mmol) y cloroformiato de etilo (3,92 mL, 41,2 mmol) en tetrahidrofurano (150 mL), se le añadió bistrimetilsililamido de litio (75,5 mL, 75,5 mmol, disolución 1,0 M en tetrahidrofurano) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL) a la mezcla de reacción a la misma temperatura, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución by hexano : acetato de etilo, 5:1 → 2:3) para obtener 8,50 g (85%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,33 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,56 (3H, d, $J = 7,4$ Hz), 2,80 (1H, dd, $J = 9,8, 6,1$ Hz), 2,94-3,11 (1H, m), 3,34 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 3,53 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 4,23-4,31 (3H, m), 4,37 (1H, dd, $J = 5,6, 2,7$ Hz), 5,49 (1H, c, $J = 7,1$ Hz), 7,26-7,37 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 77]

(3R,4S)-3-Etoxicarbonil-4-fluorometil-3-metil-1-[(1R)-1-feniletil]-2-pirrolidona



A una disolución de (3S,4S)-3-etoxicarbonil-4-fluorometil-1-[(1R)-1-feniletil]-2-pirrolidona (8,30 g, 28,3 mmol) y yodometano (2,47 mL, 39,6 mmol) en tetrahidrofurano (170 mL), se le añadió bistrimetilsililamido de potasio (67,9 mL, 34,0 mmol, disolución 0,5M en tolueno) a -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Mientras se agitaba, la temperatura se incrementó gradualmente a -10°C en 30 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2), y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (150 mL) y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 7:1 → 1:1) para obtener 7,91 g (91%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,10 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,50 (3H, s), 1,57 (3H, dd, $J = 7,1, 2,4$ Hz), 2,46-2,60 (1H, m), 2,89 (1H, t, $J = 9,5$ Hz), 3,35 (1H, dd, $J = 9,4, 7,9$ Hz), 4,00-4,15 (2H, m), 4,20-4,45 (2H, m), 5,56 (1H, c, $J = 7,3$ Hz), 7,26-7,37 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 78]

Ácido (3R,4S)-4-fluorometil-3-metil-2-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]-pirrolidin-3-carboxílico



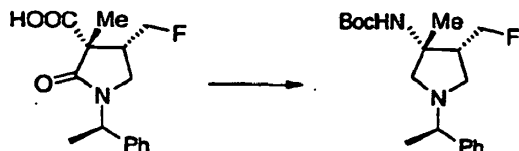
A una disolución de (3R,4S)-3-etoxicarbonil-4-fluorometil-3-metil-1-[(1R)-1-feniletil]-2-pirrolidona (1,05 g, 3,42 mmol) en etanol (20 mL), se le añadió una disolución acuosa de 10 mol/l de hidróxido de sodio (3,42 mL, 34,2 mmol) gota a gota en un baño de aceite, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla de reacción en un baño de aceite, y la disolución acuosa se lavó con éter dietílico (50 mL). A la capa acuosa se le añadió ácido clorhídrico concentrado a un pH 2 a 3 en un baño de aceite, y la disolución se extrajo con cloroformo (50 mL x 3). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado

se destiló azeotrópicamente añadiendo tolueno (20 mL), y se secó a presión reducida para obtener 95,0 mg (99%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,53-1,61 (6H, m), 2,50-2,61 (1H, m), 3,02 (1H, dd, $J = 10,5, 3,4$ Hz), 3,49 (1H, dd, $J = 10,5, 7,1$ Hz), 4,34-4,56 (2H, m), 5,49 (1H, c, $J = 7,0$ Hz), 7,14-7,36 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 280 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 79]

(3R,4R)-3-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidina



A una disolución de ácido (3R,4S)-4-fluorometil-3-metil-2-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]-pirrolidin-3-carboxílico (950 mg, 3,40 mmol) y difenilfosforilazida (0,806 mL, 3,74 mmol) en tolueno (20 mL), se le añadió trietilamina (0,948 mL, 6,80 mmol), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto en forma de un isocianato.
EM (ESI) m/z : 277 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

El producto bruto en forma de un isocianato se disolvió en 1,4-dioxano (5 mL), y se añadieron agua (2,5 mL) y ácido clorhídrico concentrado (2,5 mL) a esta disolución en un baño de aceite. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 13 horas, se añadió agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó con éter dietílico (50 mL). A la capa acuosa se le añadieron 10 moles/l de una disolución acuosa de hidróxido de sodio a un pH de 9 a 10 en un baño de aceite, y la disolución se extrajo con cloroformo (100 mL x 3). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto en forma de una amina (470 mg).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,36 (3H, s), 1,54 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,29-2,42 (1H, m), 2,82 (1H, dd, $J = 10,3, 4,4$ Hz), 3,35 (1H, dd, $J = 10,1, 7,4$ Hz), 4,32-4,62 (2H, m), 5,47 (1H, c, $J = 7,0$ Hz), 7,26-7,37 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 251 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

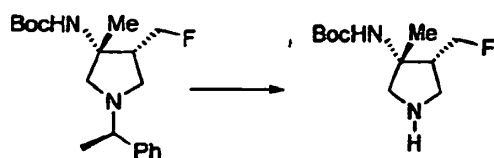
El producto bruto en forma de una amina (470 mg, 1,88 mmol) se disolvió en tolueno (10 mL), y se añadió una disolución al 65% (en peso) de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico en tolueno (2,25 mL, 7,52 mmol) en tolueno (2 mL) gota a gota en 15 minutos en un baño de aceite de manera que la temperatura interna no pasara de 50°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de aceite, y se añadió gota a gota una disolución acuosa al 25% (en peso) de hidróxido de sodio (5 mL). Después de sofocar la disolución, la disolución se extrajo con tolueno (40 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto en forma de una amina (490 mg).
EM (ESI) m/z : 237 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Al producto bruto en forma de una amina (490 mg, 1,88 mmol) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (451 mg, 2,07 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 19:1 $\rightarrow$ 5:4) para obtener 404 mg (5 etapas, 35%) del compuesto del título en forma de una sustancia como jarabe transparente incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,34 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,44 (9H, s), 1,53 (3H, s), 2,31 (1H, td, $J = 14,3, 7,2$ Hz), 2,52 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 2,59 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 2,69-2,77 (2H, m), 3,28 (1H, c, $J = 6,6$ Hz), 4,42 (1H, ddd, $J = 47,2, 9,4, 6,1$ Hz), 4,62 (1H, ddd, $J = 47,4, 9,4, 6,2$ Hz), 4,98 (1H, s), 7,22-7,30 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 337 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 80]

(3R,4R)-3-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina

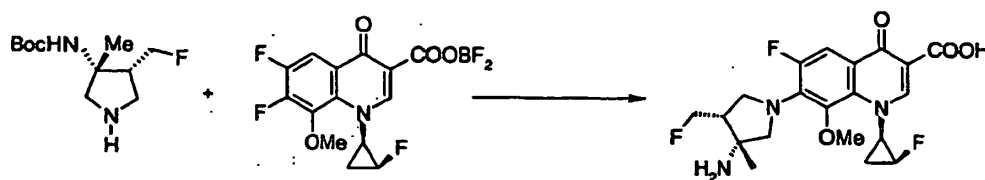


A una disolución de (3R,4R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidina (250 mg, 0,743 mmol) en etanol (10 mL) se le añadió catalizador de paladio-carbono al 10% (que contenía 52,8% de agua, 250 mg), y la suspensión se agitó en un baño de aceite a 40°C durante 1,5 horas en una atmósfera de gas hidrógeno. Después de eliminar el catalizador mediante filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener 169 mg (98%) del compuesto diana bruto en forma de una sustancia como jarabe transparente incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,44 (9H, s), 1,47 (3H, s), 2,16-2,30 (1H, m), 2,85 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 3,01 (1H, dd, $J = 11,3, 7,4$ Hz), 3,20 (1H, dd, $J = 11,3, 8,6$ Hz), 3,29 (1H, d, $J = 11,8$ Hz), 4,49-4,69 (2H, m), 4,98 (1H, s).
EM (ESI) m/z : 233 ($M+H$) $^+$.

[Ejemplo 24]

Ácido 7-[(3R,4R)-3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Se disolvieron (3R,4R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorometil-3-metilpirrolidina (169 mg, 0,728 mmol), complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroborano (268 mg, 0,742 mmol) y trietilamina (0,124 mL, 0,891 mmol) en dimetilsulfóxido (2 mL), y la disolución se agitó en un baño de aceite a 35°C durante 16 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadieron una mezcla disolvente de etanol y agua (etanol: agua, 9:1) (55 mL) y trietilamina (1 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL x 2) y se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (100 mL), agua (100 mL x 3) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (10 mL) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se lavó con cloroformo (100 mL x 4). A la capa acuosa se le añadieron 10 moles/l de una disolución acuosa de hidróxido de sodio a pH 12 en un baño de aceite, y se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4. La disolución se extrajo con cloroformo (150 mL x 3), y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el producto concentrado se purificó mediante recristalización en etanol. Los cristales se secaron a presión reducida para obtener 216 mg (67%) del compuesto del título en forma de polvo de color amarillo pálido.

pf: 185-188°C.

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,38 (3H, s), 1,50-1,62 (1H, m), 1,61-1,70 (1H, m), 2,45-2,58 (1H, m), 3,39 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 3,59 (3H, s), 3,7,0 (1H, t, $J = 9,3$ Hz), 3,75-3,84 (2H, m), 4,02-4,09 (1H, m), 4,70 (1H, ddd, $J = 40,7, 9,6, 6,1$ Hz), 4,78-4,81 (1H, m), 4,94 (1H, ddd, $J = 56,6, 9,1, 6,1$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 14,7$ Hz), 8,48 (1H, s).

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$:

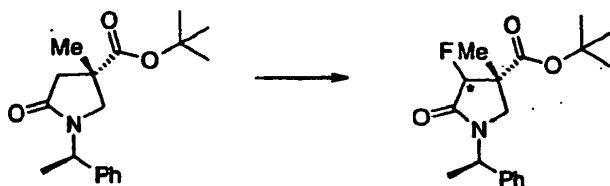
Calculado: C, 54,17; H, 5,46; F, 12,85; N, 9,48.

Encontrado: C, 54,20; H, 5,52; F, 12,25; N, 8,99.

IR (ATR)v: 2970, 2868, 1724, 1616, 1574, 1512, 1437, 1390, 1354, 1317, 1298, 1271, 1192, 1142 cm^{-1} .

[Ejemplo de Referencia 81]

(3S)-4-Fluoro-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (isómero A)

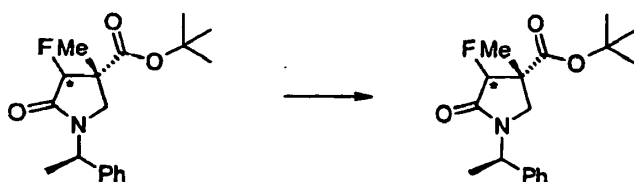


A una disolución de (3S)-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]-pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (6,83 g, 22,5 mmol) en tetrahidrofurano (135 mL), se le añadió bistrimetilsililamiduro de litio (27,0 mL, 27,0 mmol, disolución 1,0 M en tetrahidrofurano) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió N-fluorobencenosulfonimida (13,3 g, 42,2 mmol) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 5:1 → 2:3) para obtener 5,80 g (80%) del compuesto del título (isómero A) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,35 (3H, d, J = 2,9 Hz), 1,37 (9H, s), 1,56 (3H, d, J = 7,1 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 10,2, 1,1 Hz), 3,17 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,23 (1H, d, J = 51,7 Hz), 5,50 (1H, c, J = 7,1 Hz), 7,26-7,39 (5H, m). EM (ESI) m/z: 322 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 82]

(3S)-4-Fluoro-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]-pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (isómero B)



A una disolución de (3S)-4-fluoro-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]-pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo isómero A (3,85 g, 12,0 mmol) en tetrahidrofurano (70 mL), se le añadió diisopropilamiduro de litio (6,66 mL, 12,0 mmol, disolución 1,8 M en tetrahidrofurano) a -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la misma temperatura, se añadió 2,6-di-terc-butilfenol (2,97 g, 14,4 mmol) a la mezcla de reacción, y la temperatura se incrementó gradualmente agitando en 2 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el producto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 5:1 → 2:3) para obtener 2,32 g (60%) del compuesto del título (isómero B que tienen una polaridad mayor que el isómero A) en forma de un sólido de color blanco. También se recuperaron 1,53 g (40%) de isómero A.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,38 (12H, s), 1,53 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,97 (1H, d, J = 10,5 Hz), 3,52 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,68 (1H, d, J = 51,7 Hz), 5,49 (1H, c, J = 7,1 Hz), 7,26-7,39 (5H, m). EM (ESI) m/z: 322 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 83]

(3S)-4-Fluoro-3-metil-1-[(1R)-1-feniletíl]-pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (isómero A)



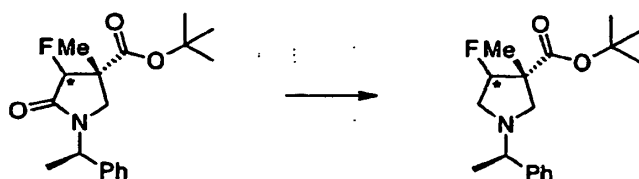
A una disolución de (3S)-4-fluoro-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]-pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (isómero A) (2,58 g, 8,03 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se le añadió una disolución 1,01 M de borano en tetrahidrofurano (26,2 mL, 26,5 mmol) en un baño de aceite y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron agua (5 mL), etanol (45 mL), y trietilamina (3 mL)

en un baño de aceite, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con cloroformo (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el producto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 12:1 → 2:1) para obtener 2,15 g (87%) del compuesto del título (isómero A) en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,29 (3H, d, J = 3,7 Hz), 1,32 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (9H, s), 2,44 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 31,7, 11,9 Hz), 2,96 (1H, dc, J = 31,0, 5,7 Hz), 3,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,32 (1H, c, J = 6,5 Hz), 5,22 (1H, dd, J = 55,2, 4,9 Hz), 7,14-7,31 (5H, m).
EM (ESI) m/z: 308 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 84]

(3S)-4-Fluoro-3-metil-1-[(1R)-1-feniletíl]-pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (isómero B)

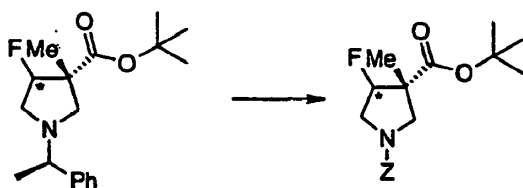


A una disolución de (3S)-4-fluoro-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]-pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (isómero B) (1,64 g, 5,10 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL), se le añadió una disolución 1,01 M de borano en tetrahidrofurano (16,7 mL, 16,9 mmol) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron agua (5 mL), etanol (45 mL), y trietilamina (2 mL) en un baño de aceite, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con cloroformo (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el producto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 12:1 → 2:1) para obtener 1,55 g (99%) del compuesto del título (isómero B) en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,29 (3H, d, J = 1,2 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,43 (9H, s), 2,39 (1H, d, J = 9,5 Hz), 2,74 (1H, ddd, J = 34,4, 12,0, 1,7 Hz), 3,02 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,35 (1H, ddd, J = 31,5, 12,2, 4,6 Hz), 3,44 (1H, c, J = 6,6 Hz), 4,78 (1H, ddd, J = 54,2, 4,8, 1,6 Hz), 7,19-7,32 (5H, m).
EM (ESI) m/z: 308 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 85]

(3S)-1-benciloxicarbonil-4-fluoro-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (isómero A)

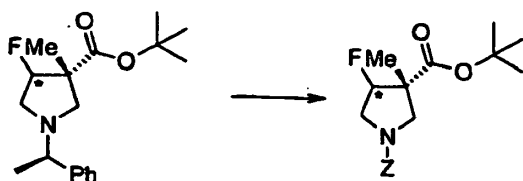


A una disolución de (3S)-4-fluoro-3-metil-1-[(1R)-1-feniletíl]-pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (isómero A) (2,15 g, 6,99 mmol) en diclorometano (40 mL), se le añadió cloruro de benciloxicarbonilo (1,50 mL, 10,5 mmol), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 60°C durante 20 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el producto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 12:1 → 2:1) para obtener 1,81 g (77%) del compuesto del título (isómero A) en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,35 (3H, dd, J = 7,8, 2,2 Hz), 1,41 (9H, s ancho), 3,24 (1H, dd, J = 17,0, 10,9 Hz), 3,61-3,75 (2H, m), 4,08 (1H, dd, J = 10,7, 2,7 Hz), 5,14 (2H, d, J = 4,6 Hz), 5,17 (1H, d, J = 51,0 Hz), 7,26-7,38 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 86]

(3S)-1-Benciloxycarbonil-4-fluoro-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (isómero B)

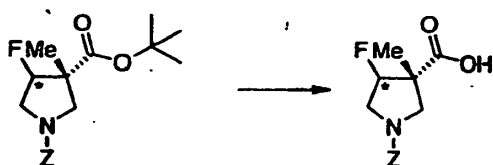


A una disolución de (3S)-4-fluoro-3-metil-1-[(1R)-1-feniletil]-pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo isómero B (1,55 g, 5,04 mmol) en diclorometano (30 mL), se le añadió cloruro de benciloxycarbonilo (1,08 mL, 7,56 mmol), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 60°C durante 24 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 20:1 → 3:2) para obtener 1,38 g (81%) del compuesto del título (isómero B) en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,24 (3H, s), 1,47 (9H, s), 3,49 (1H, dd, $J = 26,9, 11,0$ Hz), 3,60-3,80 (2H, m), 3,90 (1H, dd, $J = 11,0, 3,7$ Hz), 4,90 (1H, dd, $J = 51,8, 2,9$ Hz), 5,14 (2H, dd, $J = 16,6, 11,7$ Hz), 7,22-7,38 (5H, m). EM (ESI) m/z : 360 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 87]

Ácido (3S)-1-benciloxycarbonil-4-fluoro-3-metilpirrolidin-3-carboxílico (isómero A)

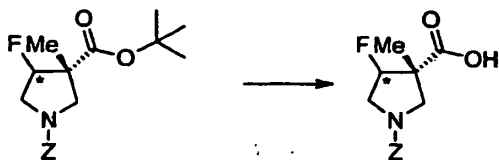


A una disolución de (3S)-1-benciloxycarbonil-4-fluoro-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (isómero A) (1,80 g, 5,33 mmol) en diclorometano (10 mL), se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (10 mL), y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 mL) al producto concentrado a presión reducida. La disolución acuosa se lavó con éter dietílico (50 mL), y a la capa acuosa se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/l a un pH de 2 a 3, y la mezcla se extrajo con cloroformo (200 mL x 2). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se destiló azeotrópicamente añadiendo tolueno (20 mL), y se secó a presión reducida para obtener 1,86 g (cuantitativo) del compuesto del título (isómero A) en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,44 (3H, d, $J = 4,9$ Hz), 3,32 (1H, t, $J = 12,0$ Hz), 3,67-3,83 (2H, m), 4,14 (1H, t, $J = 10,3$ Hz), 5,09-5,17 (2H, m), 5,22 (1H, d, $J = 43,9$ Hz), 7,27-7,38 (5H, m). EM (ESI) m/z : 304 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 88]

Ácido (3S)-1-benciloxycarbonil-4-fluoro-3-metilpirrolidin-3-carboxílico (isómero B)



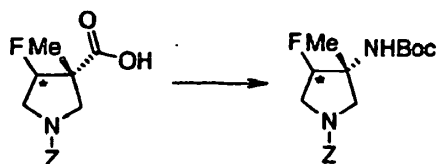
A una disolución de (3S)-1-benciloxycarbonil-4-fluoro-3-metilpirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo isómero B (1,35 g, 4,00 mmol) en diclorometano (7 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (7 mL) gota a gota en un baño de aceite, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 mL) al producto concentrado en un baño de aceite, y la disolución acuosa se lavó con éter dietílico (50 mL). A la capa acuosa se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico a pH de 2 a 3, y la disolución se extrajo con cloroformo (150 mL x 2). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se

destiló azeotrópicamente añadiendo tolueno (20 mL), y se secó a presión reducida para obtener 1,25 g (cuantitativo) del compuesto del título (isómero B) en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,33 (3H, s), 3,57 (1H, dd, $J = 29,4, 11,0$ Hz), 3,66-3,86, (2H, m), 3,95 (1H, dd, $J = 10,8, 6,1$ Hz), 4,99 (1H, dd, $J = 51,5, 3,2$ Hz), 5,16 (2H, s), 7,15-7,52 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 304 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 89]

(3R)-1-Benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluoro-3-metilpirrolidina (isómero A)



A una disolución de ácido (3S)-1-benciloxycarbonil-4-fluoro-3-metilpirrolidin-3-carboxílico (isómero A) (1,86 g, 5,33 mmol) en acetonitrilo (40 mL), se le añadió 1,1'-carbonilo bis-1H-imidazol (1,30 g, 8,00 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se hizo burbujear amoníaco gaseoso en la mezcla de reacción durante 1,5 horas, y la disolución se concentró a presión reducida. Se añadió agua (50 mL) se le añadió al producto concentrado, y la mezcla se extrajo con cloroformo (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se destiló azeotrópicamente añadiendo tolueno (20 mL), y se secó a presión reducida para obtener 1,80 g (cuantitativo) del producto bruto (isómero A) en forma de amida en forma de una sustancia oleosa incolora.

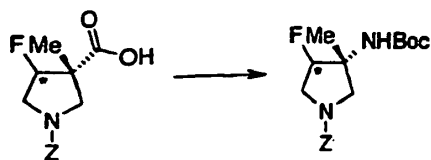
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,41 (3H, s), 3,40 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 3,60-3,97 (3H, m), 5,12-5,31 (3H, m), 5,48-5,89 (2H, m), 7,23-7,35 (5H, m).

A una disolución del producto bruto en forma de una amida (1,80 g, 5,33 mmol) en alcohol terc-butílico (20 mL), se le añadió tetraacetato de plomo (4,73 g, 10,7 mmol), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 80°C durante 15 minutos. Después de dejar enfriar, se añadieron a la mezcla de reacción hidrogenocarbonato de sodio (5 g) y éter dietílico (20 mL), y la mezcla se agitó durante 30 minutos en un baño de aceite. Después de eliminar el contenido insoluble mediante filtración a través de celite, el producto filtrado y la disolución utilizada para el lavado se combinaron, y se lavaron con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 20:1 $\rightarrow$ 3:2) para obtener 1,00 g (53%) del compuesto del título (isómero A) en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (9H, s), 1,51 (3H, dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz), 3,42 (1H, dd, $J = 11,8, 2,5$ Hz), 3,53 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 3,59-3,72 (1H, m), 3,71-3,87 (1H, m), 4,50 (1H, d, $J = 28,7$ Hz), 5,14 (2H, s), 5,35 (1H, dd, $J = 52,0, 26,0$ Hz), 7,26-7,39 (5H, m). EM (ESI) m/z : 375 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 90]

(3R)-1-Benciloxycarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluoro-3-metilpirrolidina (isómero B)



A una disolución de ácido (3S)-1-benciloxycarbonil-4-fluoro-3-metilpirrolidin-3-carboxílico (isómero B) (1,25 g, 4,00 mmol) en acetonitrilo (40 mL), se le añadió 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (973 mg, 6,00 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de hacer burbujear gas amoníaco en la mezcla de reacción durante 1,5 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua (50 mL) al producto concentrado, y la disolución se extrajo con cloroformo (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se destiló azeotrópicamente con tolueno (20 mL), y se secó a presión reducida para

obtener 1,20 g (cuantitativo) del producto bruto en forma de una amida (isómero B) en forma de una sustancia oleosa incolora.

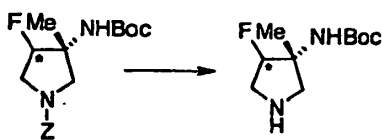
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,31 (3H, s), 3,61 (1H, dd, $J = 25,6, 10,4$ Hz), 3,69-3,79 (1H, m), 3,83 (2H, dd, $J = 16,7, 3,9$ Hz), 4,96 (1H, d, $J = 51,5$ Hz), 5,15 (2H, s ancho), 5,58 (2H, d, $J = 59,6$ Hz), 7,23-7,40 (5H, m).

A una disolución del producto bruto en forma de una amida (1,20 g, 4,00 mmol) en alcohol terc-butílico (15 mL) se le añadió tetraacetato de plomo (3,55 g, 8,00 mmol), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 80°C durante 1 hora. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se añadieron hidrogenocarbonato de sodio (4 g) y éter dietílico (20 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó en un baño de aceite durante 1 hora. El contenido insoluble se eliminó mediante filtración a través de celite, y el producto filtrado y la disolución de lavado del contenido insoluble se combinaron y se lavaron con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 20:1 $\rightarrow$ 3:2) para obtener 1,03 g (73%) del compuesto del título (isómero B) en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,42 (3H, dd, $J = 4,4, 1,2$ Hz), 1,44-1,45 (9H, m), 3,42 (1H, t, $J = 11,2$ Hz), 3,62-3,71 (1H, m), 3,76 (1H, dd, $J = 10,3, 2,5$ Hz), 3,84 (1H, t, $J = 10,7$ Hz), 4,84 (1H, d, $J = 54,4$ Hz), 4,92 (1H, d, $J = 56,9$ Hz), 5,14 (2H, dd, $J = 15,3, 13,1$ Hz), 7,26-7,52 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 375 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 91]

(3R)-3-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-fluoro-3-metilpirrolidina (isómero A)

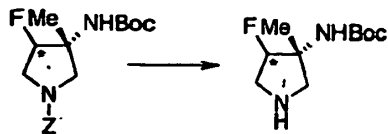


A una disolución de (3R)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluoro-3-metilpirrolidina (isómero A) (271 mg, 0,769 mmol) en etanol (10 mL) se le añadió catalizador de paladio-carbono al 10% (que contenía 52,8% de agua, 27,0 mg), y la suspensión se agitó durante 2 horas en una atmósfera de gas hidrógeno. Después de eliminar el catalizador mediante filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener 156 mg (93%) del compuesto diana bruto (isómero A) en forma de una sustancia como jarabe transparente incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,43-1,44 (12H, m), 3,06 (1H, dd, $J = 13,4, 1,7$ Hz), 3,13 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 3,34 (1H, dd, $J = 13,4, 4,6$ Hz), 3,42 (1H, dd, $J = 13,4, 4,6$ Hz), 4,58 (1H, s), 5,16 (1H, d, $J = 53,7$ Hz).
EM (ESI) m/z : 219 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 92]

(3R)-3-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-fluoro-3-metilpirrolidina (isómero B)

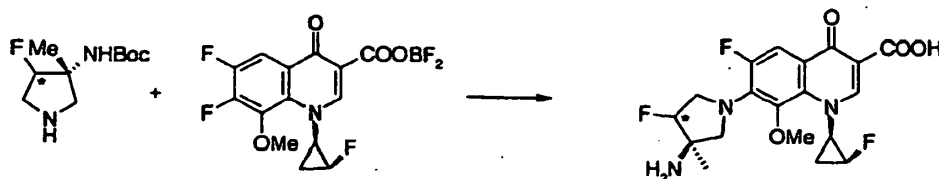


A una disolución de (3R)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluoro-3-metilpirrolidina (isómero B) (304 mg, 0,863 mmol) en etanol (12 mL) se le añadió catalizador de paladio-carbono al 10% (que contenía 52,8% de agua, 30,0 mg), y la suspensión se agitó durante 2 horas en una atmósfera de gas hidrógeno. Después de eliminar el catalizador mediante filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener 182 mg (97%) del compuesto diana bruto (isómero B) en forma de una sustancia como jarabe transparente incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,40 (3H, d, $J = 1,7$ Hz), 1,45 (9H, s), 3,11-3,17 (2H, m), 3,19-3,25 (1H, m), 3,31 (1H, dd, $J = 13,7, 4,4$ Hz), 4,75 (1H, dd, $J = 55,3, 3,6$ Hz), 4,99 (1H, s).
EM (ESI) m/z : 219 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 25]

Ácido 7-[(3R)-3-amino-4-fluoro-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



El isómero A de (3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluoro-3-metilpirrolidina (156 mg, 0,713 mmol), complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (278 mg, 0,769 mmol), y trietilamina (0,129 mL, 0,923 mmol) se añadieron a dimetilsulfóxido (2 mL) y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 35°C durante 19 horas. Después de concentrar la mezcla, se añadieron una mezcla disolvente de etanol y agua (etanol : agua, 9:1) (60 mL) y trietilamina (2 mL) al producto concentrado, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto concentrado se disolvió en acetato de etilo (100 mL x 2). La disolución se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (100 mL), agua (100 mL x 3), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (10 mL) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con cloroformo (100 mL x 4), y a la capa acuosa se le añadió una disolución acuosa de 10 mol/l de hidróxido de sodio a pH 12 en un baño de aceite, y se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4. La disolución se extrajo con cloroformo (150 mL x 3), y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el producto concentrado se purificó mediante recristalización en etanol. Los cristales se secaron para obtener 165 mg (52%) del compuesto del título (a partir del isómero A del sustituyente de la posición 7) en forma de polvo de color amarillo pálido.

pf: 160-163°C.

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,38 (3H, d, J = 2,5 Hz), 1,40-1,48 (1H, m), 1,50-1,62 (1H, m), 3,44 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,59 (3H, s), 3,68-3,80 (2H, m), 4,00-4,05 (1H, m), 4,29 (1H, dd, J = 40,0, 13,5 Hz), 4,82-4,87 (1H, m), 5,03 (1H, dd, J = 65,7, 4,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 14,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Análisis elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

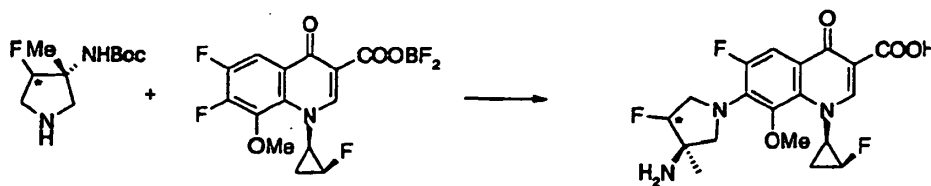
Calculado: C, 54,87; H, 4,97; F, 13,70; N, 10,10.

Encontrado: C, 54,71; H, 4,98; F, 13,54; N, 10,09.

IR (ATR)v: 3386, 2972, 2881, 1722, 1624, 1518, 1452, 1373, 1325, 1279, 1223, 1190, 1149, 1122 cm^{-1} .

[Ejemplo 26]

Ácido 7-[(3R)-3-amino-4-fluoro-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



El isómero B de (3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluoro-3-metilpirrolidina (182 mg, 0,833 mmol), complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (311 mg, 0,863 mmol), y trietilamina (0,144 mL, 1,04 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (2 mL), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 35°C durante 19 horas. Después de concentrar la mezcla, se añadieron una mezcla disolvente de etanol y agua (etanol : agua, 9:1) (60 mL) y trietilamina (3 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto concentrado se disolvió en acetato de etilo (100 mL x 2), y la disolución se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (100 mL), agua (100 mL x 3), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (10 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con cloroformo (100 mL x 4), y a la capa acuosa se le añadió una disolución acuosa de 10 mol/l de hidróxido de sodio a pH 12 en un baño de aceite, y se añadió ácido clorhídrico a la disolución para ajustar el pH a 7,4. La disolución se extrajo con cloroformo (150 mL x 3), y la capa orgánica se secó con sulfato de

sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante recristalización en etanol, y los cristales se secaron a presión reducida para obtener 176 mg (51%) del compuesto del título (a partir del isómero B del sustituyente de la posición 7) en forma de polvo de color amarillo pálido.

pf: 206-208°C.

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,29 (3H, s ancho), 1,57-1,74 (2H, m), 3,37 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,56-3,67 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,08 (1H, c, J = 6,3 Hz), 4,34 (1H, dd, J = 43,3, 13,1 Hz), 4,77-4,84 (1H, m), 4,93 (1H, ddd, J = 52,7, 10,0, 3,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 14,5 Hz), 8,50 (1H, s).

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

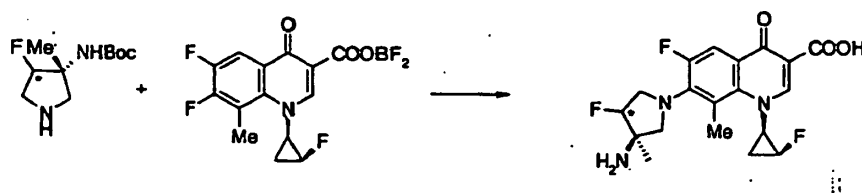
Calculado: C, 55,47; H, 4,90; F, 13,85; N, 10,21.

Encontrado: C, 55,29; H, 4,86; F, 13,99; N, 10,33.

IR (ATR)v: 3373, 3300, 3074, 2979, 2881, 2837, 1709, 1620, 1510, 1435, 1378, 1338, 1313, 1269, 1225, 1186, 1130 cm^{-1} .

[Ejemplo 27]

Ácido 7-[(3R)-3-amino-4-fluoro-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



El isómero A de (3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluoro-3-metilpirrolidina (397 mg, 1,82 mmol), complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (418 mg, 1,21 mmol), y trietilamina (0,202 mL, 1,45 mmol) se disolvieron en sulfolano (2 mL) en un baño de aceite a 35°C, y la mezcla se agitó durante 264 horas. Después de concentrar la mezcla, se añadieron una mezcla disolvente de etanol y agua (etanol : agua, 9:1) (80 mL) y trietilamina (1 mL) al producto concentrado en un baño de aceite a 90°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL x 2), y la disolución se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (100 mL), agua (100 mL x 3), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna corta de gel de sílice (elución con cloroformo : metanol, 49:1 → 9:1). El residuo se disolvió en ácido clorhídrico (20 mL), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se lavó con cloroformo (100 mL x 5). A la capa acuosa, se le añadió una disolución acuosa de 10 mol/l de hidróxido de sodio a pH 12 en un baño de aceite, y se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4. La disolución se extrajo con cloroformo (150 mL x 4), y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el producto concentrado se purificó mediante recristalización en etanol, y los cristales se secaron a presión reducida para obtener 28,3 mg (6%) del compuesto del título (a partir del isómero A del sustituyente de la posición 7) en forma de polvo de color amarillo pálido.

pf: 215-217°C.

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,20-1,32 (1H, m), 1,37 (3H, d, J = 2,7 Hz), 1,54-1,67 (1H, m), 2,51 (3H, s), 3,17 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,47 (1H, dd, J = 29,0, 12,6 Hz), 3,86 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,05-4,12 (1H, m), 4,30 (1H, ddd, J = 40,0, 13,2, 3,2 Hz), 4,80-4,85 (1H, m), 5,01 (1H, ddd, J = 67,8, 9,4, 4,6 Hz), 7,70 (1H, d, J = 14,0 Hz), 8,45 (1H, d, J = 3,4 Hz).

Análisis elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$:

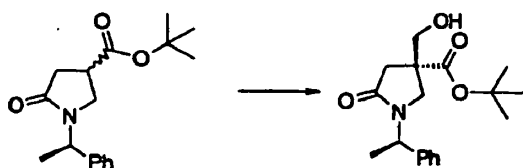
Calculado: C, 55,81; H, 5,30; N, 10,28.

Encontrado: C, 55,81; H, 4,89; N, 10,14.

IR (ATR) v: 3394, 3097, 2970, 2941, 2870, 1726, 1618, 1599, 1508, 1456, 1425, 1319, 1267, 1225, 1190, 1146 cm^{-1} .

[Ejemplo de Referencia 93]

(3S)-3-Hidroximetil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo

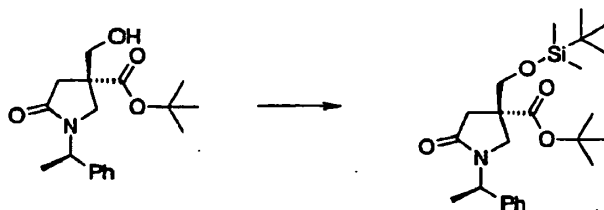


A una disolución de 5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (4,00 g, 13,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 mL), se le añadieron paraformaldehído (0,830 g, 27,7 mmol) e hidruro de sodio (0,600 g, 550 en aceite, 13,8 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (150 mL) en un baño de aceite, y la disolución se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 2). La capa orgánica se lavó con agua (100 mL x 2) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 7:3 → 1:4) para obtener 1,03 g (23%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,35 (9H, s), 1,53 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,40 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 2,51 (1H, dd, $J = 7,8, 5,4$ Hz), 2,78 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 3,21 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,39 (1H, d, $J = 10,5$ Hz), 3,61 (1H, dd, $J = 11,2, 7,8$ Hz), 3,77 (1H, dd, $J = 11,2, 5,4$ Hz), 5,51 (1H, c, $J = 7,2$ Hz), 7,26-7,37 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 320 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 94]

(3S)-3-[[terc-Butil(dimetil)sililoxi]metil]-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo

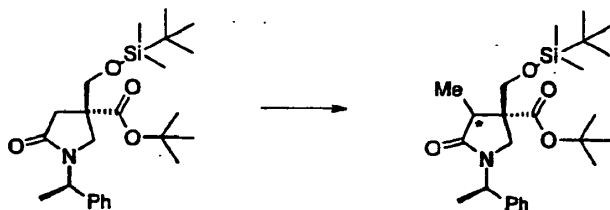


A una disolución de (3S)-3-hidroximetil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (8,23 g, 25,8 mmol) y imidazol (2,63 g, 38,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 mL), se le añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (4,66 g, 31,0 mmol) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 mL) en un baño de aceite, y la mezcla se extrajo con éter dietílico (300 mL x 2). La capa orgánica se lavó con agua (300 mL x 2) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL), y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 10:1, → 1:1) para obtener 7,98 g (71%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,05 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,35 (9H, s), 1,51 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,47 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 2,77 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 3,28 (2H, dd, $J = 26,7, 10,1$ Hz), 3,68 (2H, dd, $J = 14,4, 9,5$ Hz), 5,49 (1H, c, $J = 7,1$ Hz), 7,25-7,35 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 95]

(3S)-3-[[terc-Butil(dimetil)sililoxi]metil]-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo



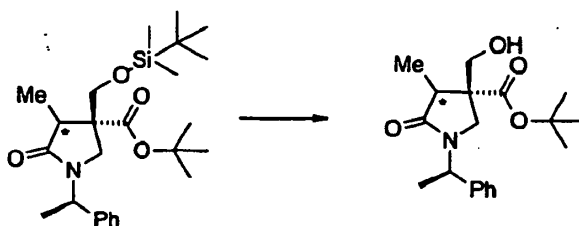
A una disolución de (3S)-3-[[terc-butyl(dimethyl)silyloxy]methyl]-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (8,65 g, 19,9 mmol) y yodometano (1,37 mL, 21,9 mmol) en tetrahidrofurano (173 mL), se le añadió bistrimetilsililamido de litio (21,9 mL, 21,9 mmol, disolución 1M en tetrahidrofurano) en un baño de aceite, y la

mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 7:1 → 1:1) para obtener 3,72 g (42%) del compuesto del título (un solo componente) en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,05 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,12 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,38 (9H, s), 1,51 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,31 (1H, c, $J = 7,4$ Hz), 3,29 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,39 (1H, d, $J = 10,3$ Hz), 3,50 (1H, dd, $J = 9,4, 6,0$ Hz), 3,83 (1H, d, $J = 9,5$ Hz), 5,47 (1H, c, $J = 7,2$ Hz), 7,24-7,36 (5H, m). EM (ESI) m/z : 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 96]

(3S)-3-Hidroximetil-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo

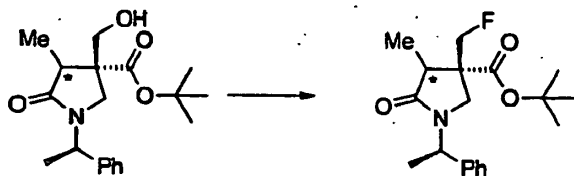


El (3S)-3-[[terc-butil(dimetil)sililoxi]metil]-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (3,72 g, 8,31 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (70 mL), y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (12,5 mL, disolución de 1,0 mol/l en tetrahidrofurano, 12,5 mmol) gota a gota en un baño de aceite. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de concentrar la mezcla, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo = 3:1 → 1:2) para obtener 1,87 g (67%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,18 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 1,32 (9H, s), 1,52 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,43-2,49 (2H, m), 3,30 (2H, dd, $J = 19,0, 10,5$ Hz), 3,57 (1H, dd, $J = 11,1, 6,7$ Hz), 3,89 (1H, dd, $J = 11,0, 5,9$ Hz), 5,48 (1H, c, $J = 7,2$ Hz), 7,27-7,36 (5H, m). EM (ESI) m/z : 334 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 97]

(3R)-3-fluorometil-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo

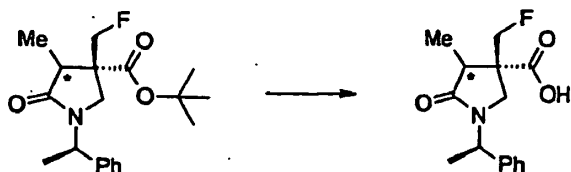


El (3S)-3-hidroximetil-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (1,70 g, 5,10 mmol) se disolvió en diclorometano (20 mL). A esta disolución, se le añadió tolueno (20 mL), y se añadió tetrafluoruro de dietilaminoazufre (1,68 mL, 12,8 mmol) gota a gota en un baño de aceite. Después de agitar a 60°C durante 8 horas, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolución con hexano : acetato de etilo, 9:1 → 2:3) para obtener 0,910 mg (53%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,17 (3H, d, $J = 7,6$ Hz), 1,37 (9H, d, $J = 0,5$ Hz), 1,54 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,35-2,42 (1H, m), 3,37 (2H, t, $J = 12,1$ Hz), 4,33 (1H, dd, $J = 46,9, 9,2$ Hz), 4,65 (1H, dd, $J = 46,8, 9,1$ Hz), 5,48 (1H, c, $J = 7,2$ Hz), 7,25-7,37 (5H, m). EM (ESI) m/z : 336 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo de Referencia 98)

Ácido (3R)-3-fluorometil-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

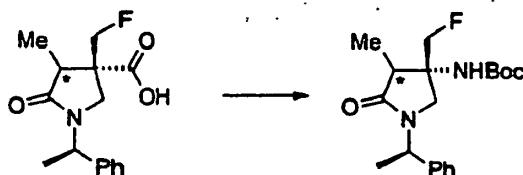


A una disolución de (3R)-3-fluorometil-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo (910 mg, 2,71 mmol) en diclorometano (9 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (9 mL) gota a gota en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 mL) al producto concentrado en un baño de aceite, y la disolución acuosa se lavó con éter dietílico (50 mL). A la capa acuosa se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/l a un pH de 2 a 3 en un baño de aceite, y la disolución se extrajo con cloroformo (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se destiló azeotrópicamente añadiendo tolueno (20 mL), y se secó a presión reducida para obtener 910 mg (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,18 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,55 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,49 (1H, c, J = 7,4 Hz), 3,35-3,50 (2H, m), 4,38 (1H, dd, J = 46,7, 9,2 Hz), 4,71 (1H, dd, J = 46,8, 9,3 Hz), 5,50 (1H, c, J = 7,1 Hz), 7,26-7,37 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 99]

(3S)-3-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-fluorometil-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidina



A una disolución de ácido (3R)-3-fluorometil-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (910 mg, 2,71 mmol) en acetonitrilo (20 mL), se le añadió 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (659 mg, 4,07 mmol), y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se hizo burbujear amoníaco gaseoso en la mezcla de reacción durante 1,5 horas, y la disolución se concentró a presión reducida. Se añadió agua (50 mL) al producto concentrado, y la mezcla se extrajo con cloroformo (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se destiló azeotrópicamente añadiendo tolueno (20 mL), y se secó a presión reducida para obtener 800 mg (cuantitativo) del producto bruto en forma de amida como una sustancia oleosa incolora.

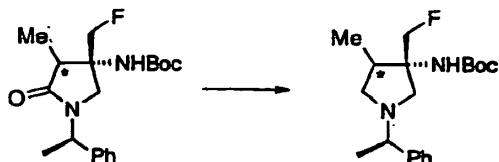
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,18 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,56 (3H, d, J = 7,4 Hz), 2,72 (1H, c, J = 7,3 Hz), 3,26-3,37, (2H, m), 4,52 (1H, dd, J = 21,0, 9,7 Hz), 4,64 (1H, dd, J = 20,7, 9,7 Hz), 5,15 (2H, d, J = 55,4 Hz), 5,57 (1H, c, J = 7,0 Hz), 7,26-7,41 (5H, m).

A una disolución del producto bruto en forma de amida (800 mg, 2,71 mmol) en alcohol terc-butilico (10 mL), se le añadió tetraacetato de plomo (2,40 g, 5,42 mmol), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 80°C durante 30 minutos. Después de dejar enfriar, se añadieron hidrogenocarbonato de sodio (2,5 g) y éter dietílico (20 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó en un baño de aceite durante 30 minutos. El contenido insoluble se eliminó mediante filtración a través de celite, y el producto filtrado y la disolución utilizada para el lavado se combinaron y se lavaron con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 20:1 $\rightarrow$ 3:2) para obtener 485 mg (51%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,18 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,34 (9H, s), 1,51 (3H, d, J = 7,6 Hz), 2,71-2,79 (1H, m), 3,16-3,24 (1H, m), 3,39 (1H, dd, J = 10,7, 1,3 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 47,3; 9,1 Hz), 4,55 (1H, s), 4,71 (1H, dd, J = 46,8, 9,1 Hz), 5,50 (1H, c, J = 7,1 Hz), 7,23-7,34 (5H, m).

5 [Ejemplo de Referencia 100]

(3S)-3-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-fluorometil-4-metil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidina



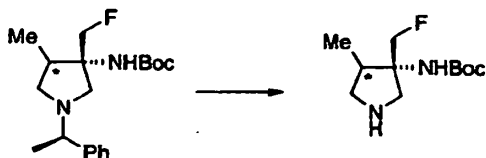
10 A una disolución de (3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fluorometil-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidina (485 mg, 1,38 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), se le añadió una disolución 1,00 M de borano en tetrahidrofurano (4,57 mL, 4,57 mmol) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron agua (1 mL), etanol (9 mL), y trietilamina (1 mL) en un baño de aceite, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió agua (100 mL), y la mezcla se extrajo con cloroformo (100 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 12:1 $\rightarrow$ 1:1) para obtener 350 mg (75%) del compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,03 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,32 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,41 (9H, s), 2,11 (1H, t, J = 8,5 Hz), 2,19-2,29 (1H, m), 2,38 (1H, dd, J = 10,1, 4,5 Hz), 2,84 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,16 (1H, t, J = 8,1 Hz), 3,25 (1H, c, J = 6,5 Hz), 4,54 (2H, d, J = 48,3 Hz), 4,65 (1H, s), 7,19-7,31 (5H, m).

EM (ESI) m/z : 337 ($M+H$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 101]

(3S)-3-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-fluorometil-4-metilpirrolidina

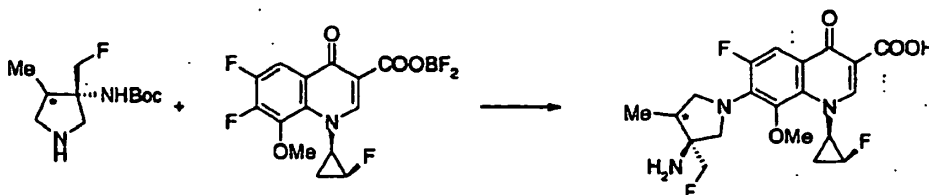


35 A una disolución de (3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fluorometil-4-metil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidina (200 mg, 0,594 mmol) en etanol (12 mL) se le añadió catalizador de paladio-carbono al 10% (que contenía 52,8% de agua, 200 mg), y la suspensión se agitó en un baño de aceite a 40°C durante 2 horas en una atmósfera de gas hidrógeno. Después de eliminar el catalizador mediante filtración, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida para obtener 150 mg (cuantitativo) del compuesto del título bruto en forma de un sólido de color blanco.

40 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,06 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,44 (9H, s), 2,28 (1H, c, J = 7,4 Hz), 2,80 (1H, t, J = 10,0 Hz), 3,24 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,32 (2H, dd, J = 11,0, 8,1 Hz), 4,54 (2H, d, J = 47,3 Hz), 4,74 (1H, s).

[Ejemplo 28]

45 Ácido 7-[(3S)-3-amino-3-fluorometil-4-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



La (3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fluorometil-4-metilpirrolidina (150 mg, 0,594 mmol), complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (214 mg, 0,594 mmol), y trietilamina (0,0994 mL, 0,713 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (2 mL), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 35°C durante 15 horas. Después de concentrar la mezcla, se añadieron una mezcla disolvente de etanol y agua (etanol : agua, 9:1) (11 mL) y trietilamina (0,5 mL) al producto concentrado, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto concentrado se disolvió en acetato de etilo (100 mL x 2), y la disolución se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (100 mL), agua (100 mL x 3), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (10 mL), y después de agitar la disolución a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se lavó con cloroformo (100 mL x 4). A la capa acuosa se le añadieron 10 moles/l de una disolución acuosa de hidróxido de sodio a pH 12 en un baño de aceite, y se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4. La disolución se extrajo con cloroformo (150 mL x 3), y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante recristalización en etanol, y los cristales se secaron a presión reducida para obtener 115 mg (45%) del compuesto del título en forma de polvo de color amarillo pálido.

pf: 167-169°C.

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,07 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,37-1,50 (1H, m), 1,50-1,62 (1H, m), 2,34 (1H, c, J = 7,7 Hz), 3,45 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,52-3,58 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,82 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,87 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,00-4,05 (1H, m), 4,51 (2H, d, J = 47,3 Hz), 5,01 (1H, d, J = 65,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 14,5 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 55,88; H, 5,28; F, 13,26; N, 9,77.

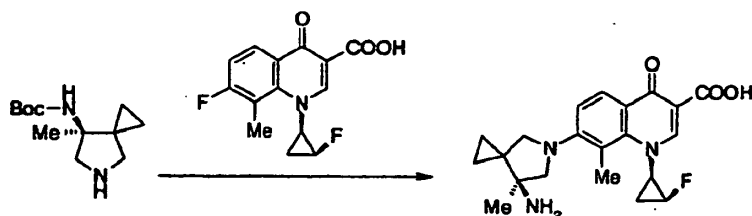
Encontrado: C, 55,66; H, 5,21; F, 13,26; N, 9,97.

EM (ESI) m/z: 426 (M+H) $^+$.

IR (ATR)v: 2962, 2939, 2877, 1716, 1622, 1514, 1452, 1441, 1363, 1327, 1273, 1184, 1124 cm^{-1} .

[Ejemplo 29]

Ácido 7-[(7S)-7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il]-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Una mezcla de (7S)-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano (523 mg, 2,31 mmol), 7-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico ácido (538 mg, 1,927 mmol), trietilamina (0,537 mL, 3,85 mmol), y dimetilsulfóxido (6 mL) se agitó en atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite a 75°C durante 5 días, y en un baño de aceite a 85°C durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (10 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (10 mL x 2) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 10 g; elución con cloroformo $\rightarrow$ cloroformo : metanol, 98:2) para obtener una espuma sólida de color amarillo pálido. La espuma sólida de color amarillo pálido purificada se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (8 mL) a temperatura ambiente, y después de transferir la disolución acuosa ácida resultante utilizando ácido clorhídrico 6 N a un embudo separados, la disolución se lavó con cloroformo (50 mL x 8). A la capa acuosa se le añadieron 10 moles/l de una disolución acuosa de hidróxido de sodio a pH 12,0 en un baño de aceite, y se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4. La disolución se extrajo con una mezcla disolvente de cloroformo y metanol (cloroformo : metanol, 9:1) (100 mL x 3), y la capa inferior de una mezcla disolvente de cloroformo, metanol, y agua (cloroformo : metanol : agua, 7:3:1) (100 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante recristalización en un sistema de etanol-isopropanol, y los cristales se secaron a presión reducida para obtener 332 mg (2 etapas, 42%) del compuesto del título en forma de polvo de color amarillo pálido.

pf: 157-159°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25,0} = -144,2^\circ$ (c = 0,197, NaOH 0,1 N).

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 0,50-0,54 (1H, m), 0,58-0,62 (1H, m), 0,69-0,80 (2H, m), 1,06 (3H, s), 1,22-1,33 (1H, m), 1,57-1,63 (1H, m), 2,42 (3H, s), 3,14 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,35 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,65 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,89 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,04-4,09 (1H, m), 4,93-5,11 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,99 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,9 Hz).

5 Análisis elemental para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 61,83; H, 6,55; F, 4,66; N, 10,30.

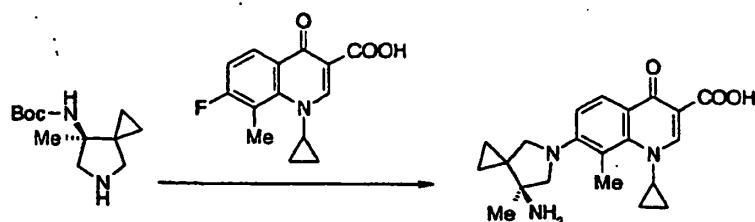
Encontrado: C, 61,65; H, 6,30; F, 4,77; N, 9,88.

EM (FAB) m/z: 386 (M+H) $^+$.

IR (ATR)v: 1718, 1608, 1572, 1508, 1460, 1429, 1390, 1358, 1317, 1279, 1259, 1196 cm^{-1} .

10 [Ejemplo 30]

Ácido 7-[(7S)-7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il]-1-ciclopropil-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



Una mezcla de (7S)-7-(terc-butoxicarbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano (524 mg, 2,31 mmol), ácido 1-fluorociclopropil-7-fluoro-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico (503 mg, 1,925 mmol), trietilamina (0,537 mL, 3,85 mmol), y dimetilsulfóxido (6 mL) se agitó en atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite a 75°C durante 5 días, y en un baño de aceite a 85°C durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (10 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua (10 mL x 2) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (10 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 10 g; elución con cloroformo $\rightarrow$ cloroformo : metanol, 98:2) para obtener una espuma sólida de color amarillo pálido. La espuma sólida de color amarillo pálido purificada se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (8 mL) a temperatura ambiente, y después de transferir la disolución acuosa ácido resultante a un embudo separador mientras se lavaba con ácido clorhídrico 6 N, la disolución se lavó con cloroformo (50 mL x 8). A la capa acuosa se le añadieron 10 moles/l de una disolución acuosa de hidróxido de sodio a pH 12,0 en un baño de aceite, y se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4. La disolución se extrajo con una mezcla disolvente de cloroformo y metanol (cloroformo : metanol, 9:1) (100 mL x 3), y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El producto concentrado se purificó mediante recristalización en etanol, y se secó a presión reducida para obtener 268 mg (0,641 mmol, 2 etapas, 33%) del compuesto del título en forma de polvo de color amarillo pálido.

35 pf: 227-230°C.

$[\alpha]_D^{25,0} = -38,9^\circ$ (c = 0,211, NaOH 0,1 N).

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 0,53 (2H, m), 0,72 (2H, m), 0,79 (2H, m), 1,08 (3H, s), 1,15 (1H, m), 2,41 (3H, s), 3,35 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,40 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,49 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,57 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,04-4,07 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,95 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,56 (1H, s).

40 Análisis elemental para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \cdot 1,0 \text{ EtOH} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$:

Calculado: C, 66,09; H, 7,60; N, 10,05.

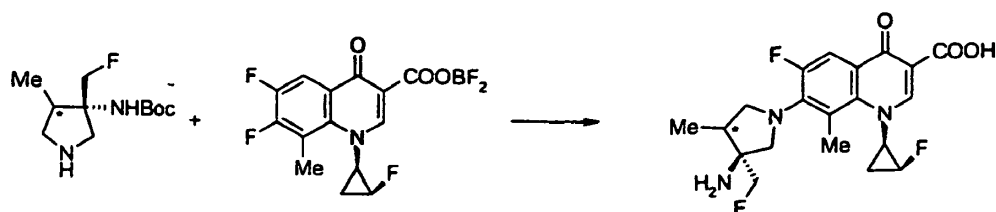
Encontrado: C, 66,38; H, 7,48; N, 10,26.

EM (FAB) m/z: 368 (M+H) $^+$.

45 IR (ATR)v: 2964, 2916, 2850, 1711, 1610, 1545, 1508, 1466, 1427, 1390, 1352, 1313, 1254, 1194 cm^{-1}

[Ejemplo 31]

50 Ácido 7-[(3S)-3-amino-3-fluorometil-4-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico



La (3S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fluorometil-4-metilpirrolidina (155 mg, 0,663 mmol), complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroboro (228 mg, 0,661 mmol), y trietilamina (0,111 ml, 0,795 mmol) se disolvieron en sulfolano (0-8 ml), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 35°C durante 480 horas. Después de concentrar la disolución de reacción, se añadieron una mezcla disolvente de etanol y agua (etanol : agua, 9:1) (5 ml) y trietilamina (0,5 ml), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 80°C durante 30 minutos. El sistema de reacción se concentró a presión reducida, y el producto concentrado se disolvió en acetato de etilo (100 ml x 2), y se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (100 ml), agua (100 ml x 2), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna corta de gel de sílice (cloroformo : metanol, 99:1 → 4:1). El residuo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) en un baño de aceite, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de reacción se lavó con cloroformo (100 ml x 3), y a la capa acuosa se le añadió una disolución acuosa de 10 mol/l de hidróxido de sodio a pH 12 en un baño de aceite, y se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4. La disolución se extrajo con cloroformo (150 ml x 4). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización en etanol. Los cristales se secaron a presión reducida para obtener 24,0 mg (0,0558 mmol, 8%) del compuesto del título en forma de polvo de color amarillo pálido.

pf: 200-203°C.

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ ppm: 1,05 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,21-1,33 (1H, m), 1,61 (1H, dt, J = 25,2, 7,6 Hz), 2,30-2,40 (1H, m), 2,51 (3H, s), 3,22 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,48 (1H, t, J = 8,6 Hz), 3,54-3,61 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J = 10,5, 1,5 Hz), 4,06-4,12 (1H, m), 4,51 (2H, d, J = 47,4 Hz), 5,01 (1H, ddd, J = 64,2, 9,1, 5,1 Hz), 7,69 (1H, d, J = 14,5 Hz), 8,45 (1H, d, J = 3,7 Hz). Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 0, 25EtOH 0,5H₂O:

Calculado: C, 57,27; H, 5,74; N, 9,77.

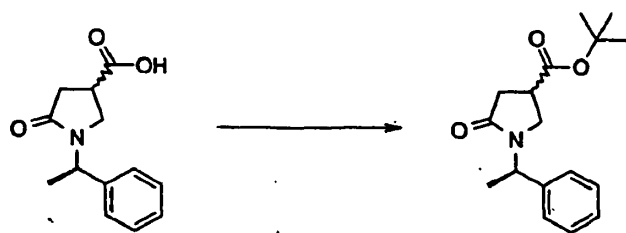
Encontrado: C, 57,17; H, 5,74; N, 9,56.

EM (ESI) m/z: 410 (M+H)⁺.

IR (ATR)v: 3400, 3367, 3089, 2964, 2883, 1711, 1618, 1508, 1468, 1435, 1356, 1321, 1259, 1227, 1178, 1130 cm⁻¹.

[Ejemplo de Referencia 102]

5-Oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de butilo terciario



A una suspensión de ácido 5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico producido mediante el método descrito por en Culbertson T.P., Domagala J. M., Nichols J. F., Priebe S., y Skeeane R. W., J. Med. Chem., 1987, 30, 1711-1715 (1165 g, 4,994 mol) en diclorometano (10 L), se le añadió O-butilo terciario-N,N'-diisopropilurea (3020 g, 15,00 mol) a temperatura ambiente agitando. Cuando se observaron el aumento de la temperatura interna y el comienzo del reflujo, el sistema de reacción se enfrió en un baño de aceite. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 1 hora después de separar el baño de hielo, y durante otras tres horas mientras se calentaba a 40°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante otra hora enfriando en un baño de aceite, el contenido insoluble se eliminó, y el producto filtrado se secó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice : 4kg; elución con hexano : acetato de etilo, 3:1) para obtener 925,2 g (64%) del compuesto del título (una mezcla de isómeros de la posición 3) en forma de un jarabe de color amarillo pálido. Aunque la separación de los diastereómeros de la posición 3 de la pirrolidina fue fácil, los diastereómeros se utilizaron sin separación puesto que la etapa posterior implicó epimerización. Los espectros de RMN ^1H de los isómeros tomados en alícuotas con fines de evaluación se muestran más abajo.

Isómero de polaridad baja:

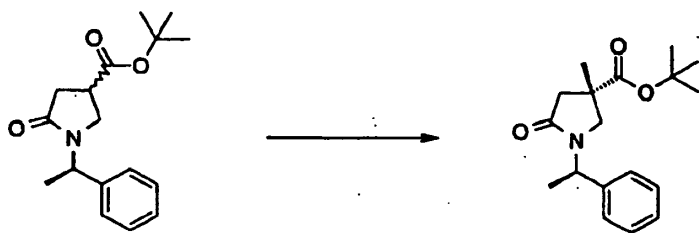
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,45 (9H, s), 1,54 (3H, d, $J = 7,08$ Hz), 2,59-2,74 (2H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,14 (1H, dd, $J = 9,77, 8,79$ Hz), 3,49 (1H, dd, $J = 9,77, 6,35$ Hz), 7,26-7,36 (5H, m).

Isómero de polaridad alta:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,36 (9H, s), 1,53 (3H, d, $J = 7,32$ Hz), 2,59-2,75 (2H, m), 3,02-3,11 (1H, m), 3,16 (1H, dd, $J = 10,01, 5,62$ Hz), 3,51 (1H, dd, $J = 10,01, 8,54$ Hz), 7,24-7,36 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 103]

Ácido butilo terciario (3S)-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

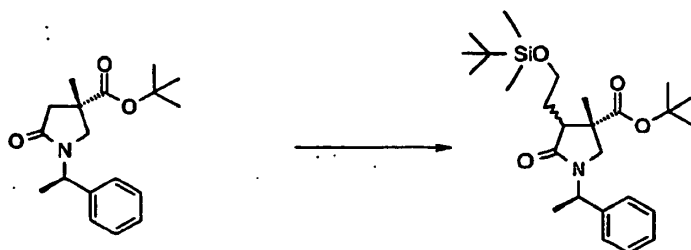


A una disolución de ácido butilo terciario 5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (30,05 g, 0,104 mol) en N,N'-dimetilformamida (210 mL), yodometano 26,0 mL (59,28 g, 0,418 mol), y a continuación, se le añadió hidruro de sodio (55% en aceite, 11,35 g, 0,260 mol) agitando a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Cuando la temperatura interna aumentó a aproximadamente 50°C, la mezcla de reacción se enfrió a 30°C utilizando un baño de aceite, y a continuación, la mezcla se agitó durante 23 horas reemplazando el baño de hielo por un baño de agua a una temperatura exterior de 17°C. La mezcla de reacción se vertió a una disolución acuosa fría de ácido cítrico (una mezcla de 1L de ácido cítrico al 10% y 500 g de hielo), y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y se extrajo con acetato de etilo (800 mL, 500 mL). Las capas orgánicas se combinaron, y se lavaron con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se secó a presión reducida. El residuo se sometió a purificación instantánea mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 5:1 $\rightarrow$ 4:1) para obtener 10,63 g (33,7%) de isómero de polaridad alta del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. También se obtuvieron 14,91 g (47,3%) del isómero de polaridad baja de (3R)-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de butilo terciario.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,34 (12H, s), 1,52 (3H, d, $J = 7,10$ Hz), 2,27 (1H, d, $J = 17,0$ Hz), 2,93 (1H, d, $J = 17,0$ Hz), 3,05 (1H, d, $J = 10,1$ Hz), 3,32 (1H, d, $J = 10,1$ Hz), 5,50 (1H, c, $J = 7,1$ Hz), 7,23-7,38 (5H, m).

[Ejemplo de Referencia 104]

(3S)-4-[2-(butilo terciario-dimetilsilil)hidroxietil]-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de butilo terciario

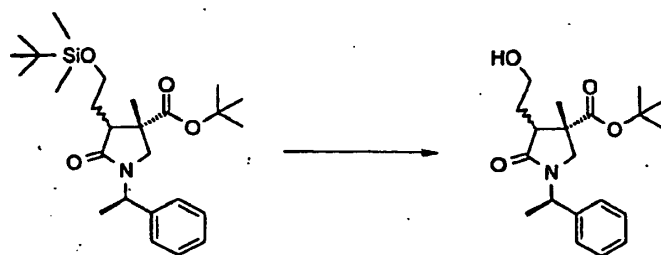


A una disolución de ácido butilo terciario (3S)-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (30,0 g, 98,9 mmol) y butilo terciario(2-yodoetoxi)dimetilsilano (36,8 g, 129 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (288 mL), se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio (disolución 1,0 M en tetrahidrofurano, 129 mL, 129 mmol) a -4°C, y la mezcla se agitó a 2°C durante 3,5 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mL, 200 mL). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se secó a presión reducida para obtener 54,1 g del compuesto del título. El producto se utilizó en la etapa subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

EM (ESI) m/z : 363 (M-Boc+H) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 105]

(3S)-4-(2-Hidroxietil)-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de butilo terciario



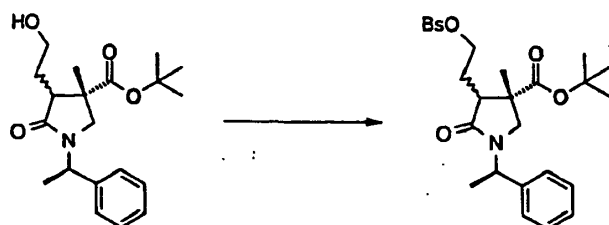
El producto bruto en forma de un compuesto sililo (54,1 g, 98,9 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (450 mL), y se añadió gota a gota una disolución de 1,0 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (148 mL, 148 mmol) a la disolución en un baño de aceite. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después de concentrar la mezcla, el producto concentrado se extrajo con acetato de etilo (200 mL, 100 mL). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa al 10% de hidrogenocarbonato de sodio (200 mL), una disolución acuosa de ácido cítrico (300 mL), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se secó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 6:1 → 4:1 → 1:1) para obtener 29,1 g (83,9 mmol, 85%) del compuesto del título en forma de una sustancia como jarabe transparente incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,28 (3H, s), 1,40 (9H, s), 1,51-1,53 (1H, m), 1,53 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,78-1,94 (2H, m), 2,90-3,08 (2H, m), 3,67-3,75 (1H, m), 3,80-3,91 (1H, m), 4,85-4,89 (1H, m), 5,43-5,53 (1H, m), 7,27-7,37 (5H, m).

EM (ESI) m/z : 348 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 106]

(3S)-4-[2-(bencenosulfonil)oxietil]-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-feniletil]pirrolidin-3-carboxilato de butilo terciario

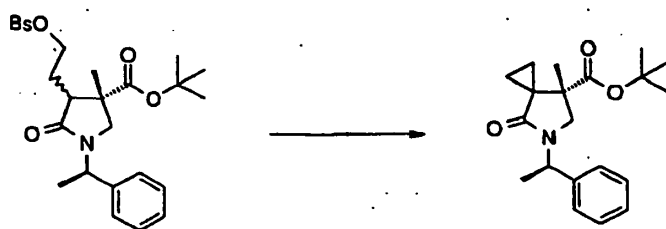


A una disolución de ácido butilo terciario (3S)-4-(2-hidroxietil)-3-metil-5-oxo-1-[(1R)-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (29,1 g, 83,9 mmol) en diclorometano (280 mL), se le añadieron trietilamina (15,2 mL, 109 mmol), cloruro de bencenosulfonilo (11,8 mL, 92,3 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (1,02 g, 8,39 mmol) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (280 mL) a la mezcla de reacción, y después de separar la capa orgánica y eliminar el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo (280 mL, 180 mL). La disolución se lavó de nuevo con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de 1 mol/l de ácido clorhídrico (250 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (250 mL), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se secó a presión reducida para obtener el producto bruto en forma de un compuesto bencenosulfonilo (43,7 g). El producto se utilizó en la etapa subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

EM (ESI) m/z : 510 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 107]

(7S)-7-metil-4-oxo-5-[(1R)-feniletil]-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxilato de butilo terciario



A una disolución del producto bruto en forma de un compuesto bencenosulfonilo (43,7 g, 83,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (470 mL) se le añadió una disolución de 1,0 mol/l de bis(trimetilsilil)amiduro de sodio en tetrahidrofurano (109 mL, 109 mmol) en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mL, 200 mL), y la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 mL). Después de secar la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, el residuo se filtró y el producto filtrado se secó a presión. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con hexano : acetato de etilo, 3:1 → 2:1) para obtener 24,6 g (89%, 2 etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

pf: 55-57°C.

$[\alpha]_D^{25,1} = 122,1^\circ$ (c = 0,517, CHCl₃).

RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,72-0,77 (1H, m), 0,85-0,90 (1H, m), 1, 04-1,13 (2H, m), 1,18 (3H, s), 1,32 (9H, s), 1,54 (3H, d, J = 7,1 Hz), 3,08 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,53 (1H, d, J = 9,8 Hz), 5,52 (1H, c, J = 7,1 Hz), 7,26-7,34 (5H, m).

Análisis elemental para C₂₀H₂₇NO₃:

Calculado: C, 72,92; H, 8,26; N, 4,25.

Encontrado: C, 72,64; H, 8,27; N, 4,06.

EM (FAB) m/z: 330 (M+H)⁺.

EMAR (FAB) m/z: 330,2069 (Calcd para C₂₀H₂₈NO₃ 330, 2069).

IR (ATR)v: 3066, 2976, 2933, 2879, 1720, 1676, 1481, 1454, 1433, 1365, 1329, 1286, 1238, 1203 cm⁻¹.

Se llevó a cabo el análisis estructural de rayos X para determinar la configuración de la posición 7 de este compuesto. Los resultados fueron los mostrados en la FIG. 3.

Después de recoger los datos, la fase inicial se resolvió mediante un método directo, y se mejoró por medio del método de mínimos cuadrados con matriz completa. En la mejora, se utilizaron parámetros térmicos anisotrópicos para los átomos que no eran de hidrógeno, y los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones calculadas en las coordenadas. Este compuesto tiene dos átomos de carbono asimétricos, y se conocía la configuración absoluta de un átomo de carbono asimétrico. La configuración absoluta del otro átomo de carbono asimétrico, por lo tanto, se determinó basándose en la configuración absoluta del átomo de carbono asimétrico conocido. Los resultados se muestran en la FIG. 1. De ese modo se determinó que la configuración de la posición 7 del compuesto del título era (S). También se determinó la configuración de una serie de compuestos producidos utilizando este compuesto como intermedio.

[Ejemplo de Referencia 108]

Ácido (7S)-7-metil-4-oxo-5-[(1R)-feniletil]-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxílico



A una disolución de (7S)-7-metil-4-oxo-5-[(1R)-feniletil]-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxilato de butilo terciario (24,5 g, 74,4 mmol) en diclorometano (120 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (120 mL) gota a gota en un baño de aceite, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se secó a presión reducida, y después de añadir tolueno (20 mL) al residuo, la mezcla se secó a presión reducida. El residuo se disolvió en una disolución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio (300 mL), y la disolución acuosa se lavó con acetato de etilo (350 mL). A la capa acuosa se le añadió ácido clorhídrico concentrado (25 mL) a un pH de 2 a 3 en un baño de aceite, y la mezcla se extrajo con cloroformo (300 mL x 2). La capa orgánica se lavó con agua (200 mL) y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. Se añadió tolueno (20 mL) al residuo, y la mezcla se secó a presión reducida. El residuo se

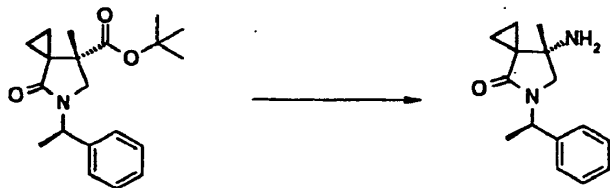
suspendió en cloroformo (20 mL), y se añadió hexano (200 mL) para la recristalización. El sólido precipitado se lavó con hexano (100 mL), y se secó a presión reducida para obtener 20,48 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El producto se utilizó en la etapa subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,78-0,83 (1H, m), 0,90-0,95 (1H, m), 1,08-1,18 (2H, m), 1,24 (3H, s), 1,55 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 3,11 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 3,55 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 5,52 (1H, c, $J = 7,1$ Hz), 7,28-7,32 (5H, m).
EM (ESI) m/z : 274 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 109]

10

(7S)-7-Amino-7-metil-4-oxo-5-[(1R)-feniletil]-5-azaespiro[2,4]heptano



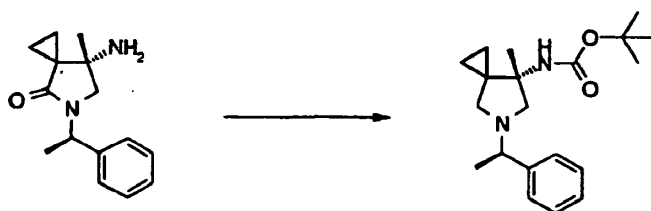
- 15 A una disolución de ácido (7S)-7-metil-4-oxo-5-[(1R)-feniletil]-5-azaespiro[2,4]heptano-7-carboxílico (20,4 g, 74,4 mmol) y azida de ácido difenilfosfórico (17,6 mL, 81,8 mmol) en tolueno (200 mL), se le añadió trietilamina (20,7 mL, 149 mmol), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 125°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto bruto en forma de un isocianato. Después de disolver el producto bruto en forma de un isocianato en 1,4-dioxano (180 mL), se añadieron a la mezcla agua (90 mL) y ácido clorhídrico concentrado (90 mL). La mezcla se agitó en un baño de aceite a 50°C durante 1 hora, y se añadió agua (200 mL) a la mezcla de reacción. Después de lavar con acetato de etilo (200 mL), se añadió una disolución acuosa de 10 mol/l de hidróxido de sodio (170 mL) a la capa acuosa a un pH de 9 a 10, y la disolución se extrajo con tolueno (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para obtener 15,8 g (64,7 mmol) del compuesto del título en forma de un producto oleoso de color amarillo pálido. El producto se utilizó en la etapa subsiguiente sin ninguna purificación adicional.

- 25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,72-0,78 (2H, m), 0,99-1,10 (2H, m), 1,08 (3H, s), 1,53 (3H, d, $J = 7,4$ Hz), 2,82 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 3,27 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 5,56 (1H, c, $J = 7,1$ Hz), 7,14-7,37 (5H, m).

30

[Ejemplo de Referencia 110]

(7S)-7-(butoxi terciario-carbonilamino)-7-metil-5-[(1R)-feniletil]-5-azaespiro [2-4] heptano



35

- 40 El (7S)-7-amino-7-metil-4-oxo-5-[(1R)-feniletil]-5-azaespiro[2,4]heptano (15,8 g, 64,7 mmol) se disolvió en tolueno (82 mL), y se añadió una disolución al 65% (en peso) de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico en tolueno (77,6 mL, 259 mmol) en tolueno (6 mL) gota a gota en 15 minutos en un baño de aceite de manera que la temperatura interna no pasara de 70°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de aceite, y se añadió gota a gota una disolución acuosa al 25% (en peso) de hidróxido de sodio (100 mL). Después de sofocar la disolución, la disolución se extrajo con tolueno (135 mL). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL), y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (15,6 g, 71,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (elución con hexano : acetato de etilo, 8:1 $\rightarrow$ 4:1 $\rightarrow$ 1:1) para obtener 18,0 g (73%) del compuesto del título en forma de una sustancia como jarabe transparente incoloro.

- 50 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,37-0,49 (2H, m), 0,62-0,68 (1H, m), 0,77-0,82 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,32 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,44 (9H, s), 2,46 (2H, dd, $J = 33,2, 9,3$ Hz), 2,68 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 3,27 (1H, c, $J = 6,6$ Hz), 3,31-3,34 (1H, m), 4,71 (1H, s), 7,19-7,34 (5H, m).
EM (EST) m/z : 331 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 111]

(7S)-7-(butoxi terciario-carbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano

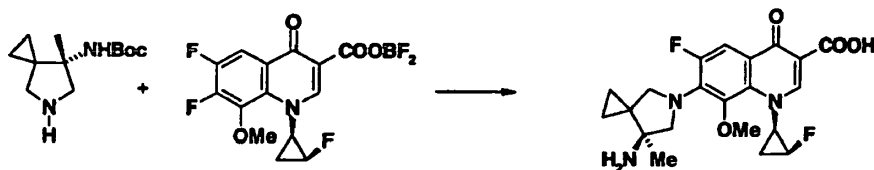


A una disolución de (7S)-7-(butoxi terciario-carbonilamino)-7-metil-5-[(1R)-feniletil]-5-azaespiro[2,4]heptano (18,0 g, 54,5 mmol) en metanol (180 mL) se le añadió catalizador de paladio-carbono al 10% (contenido de agua, 52,8%; 9,00 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de gas hidrógeno, y en un baño de aceite a 40°C durante 5,5 horas. Después de eliminar el catalizador, el disolvente se secó a presión reducida para obtener 13,4 g (cuantitativo) del compuesto diana bruto en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,38-0,43 (1H, m), 0,54-0,61 (2H, m), 0,74-0,80 (1H, m), 1,08 (3H, s), 1,44 (9H, s), 2,75 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 2,78 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 3,13 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 3,73-3,77 (1H, m), 4,45 (1H, s).
EM (ESI) m/z : 227 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 112]

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

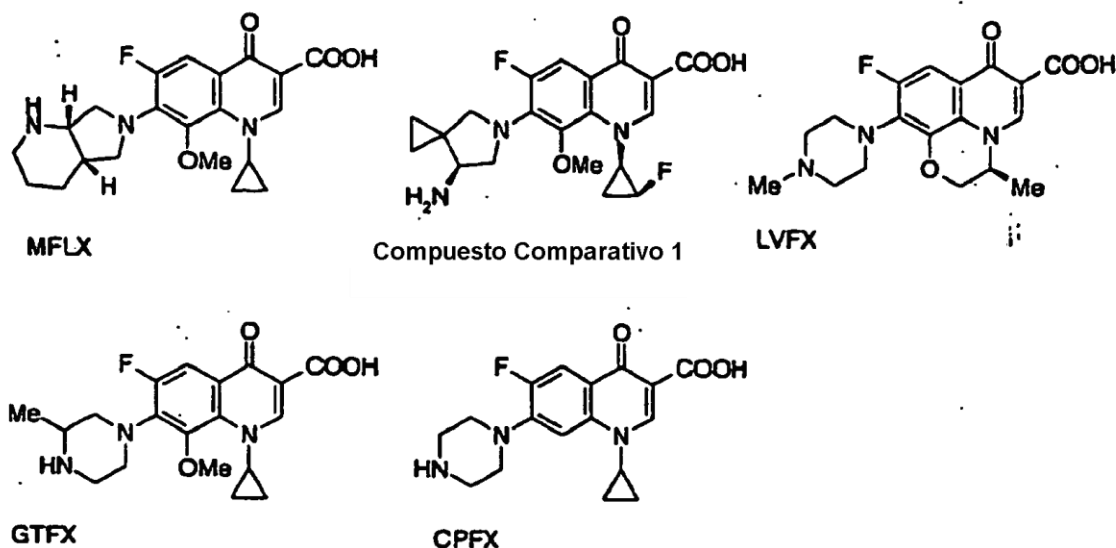


El (7S)-7-(butoxi terciario-carbonilamino)-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano (13,4 g, 54,5 mmol), complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico - difluoroborano (17,9 g, 49,5 mmol), y trietilamina (8,97 mL, 64,4 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (52 mL), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 40°C durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (1000 mL), y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. A este sólido se le añadieron una mezcla disolvente de etanol y agua (etanol: agua, 5:1) (180 mL) y trietilamina (15 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se secó a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (150 mL x 2) y se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (200 mL), agua (200 mL), y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla disolvente de cloroformo y metanol (cloroformo: metanol, 9:1) (100 mL), y después de añadir gel de sílice (10 g), la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de eliminar gel de sílice mediante filtración, la mezcla se lavó con una mezcla disolvente de cloroformo y metanol (cloroformo : metanol, 9:1) (50 mL x 2), y los productos filtrados se combinaron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (200 mL) en un baño de aceite, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó con cloroformo (400 mL x 5). En un baño de aceite, se añadió una disolución acuosa de 10 mol/l de hidróxido de sodio a la capa acuosa para ajustar el pH a 11,8, y el pH se ajustó adicionalmente a 7,4 añadiendo ácido clorhídrico. La disolución se extrajo añadiendo cloroformo (1000 mL x 3). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización en etanol, y los cristales se secaron a presión reducida para obtener 18,5 g (79%) del compuesto del título en forma de un polvo de color rosa pálido.

El RMN ^1H y otros datos del análisis instrumental de este producto fueron completamente congruentes con los datos del compuesto producido en el Ejemplo 9. En otras palabras, de los derivados de quinolona que tienen un grupo 7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-ilo, el derivado de quinolona descrito en el Ejemplo 9 que es un compuesto con alta actividad tiene un grupo 5-azaespiro[2,4]heptano-5-ilo en el que la configuración estereoquímica de la posición 7 es (7S).

[Ejemplo de Ensayo 1]

Los compuestos de la presente invención fueron evaluados para determinar su actividad antibacteriana de acuerdo con el método convencional definido por la Japanese Society of Chemotherapy, y los resultados se muestran en CIM ($\mu\text{g/ml}$) en la tabla, más abajo. En la tabla, también se muestra el valor MIC para moxifloxacina (MFLX), Compuesto Comparativo 1 que es el compuesto descrito en la Solicitud de Patente Japonesa Abierta a la Inspección Pública Núm. 2-231475 (Documento de Patente 2), levofloxacina (LVFX), gatifloxacina (GTFX), y ciprofloxacina (CPFX), además del compuesto de la presente invención. (La estructura de más abajo muestra solamente la estructura central). *S. aureus*, 87037 es MRSA resistente a LVFX y *S. pneumoniae*, J24 es una bacteria resistente a intermedios de penicilina.



[Tabla 1]
Tabla 1

Tabla 1	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 8	Ejemplo 9	Ejemplo 10	Ejemplo 15	Ejemplo 16
E. coli NIHJ	0,025	0,012	0,012	0,012	0,025	0,025	0,012	0,012
P. vulgaris, 08601	0,05	0,025	0,05	0,025	0,025	0,05	0,025	0,006
S. marcescens, 10100	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1
P. aeruginosa, 32104	0,39	0,2	0,39	0,78	0,39	0,39	0,39	0,1
P. aeruginosa, 32121	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,05
S. aureus, 209P	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,05	0,05	0,025
S. epidermidis, 56500	0,1	0,05	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1
E. faecalis, ATCC 19433	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,78	0,2	0,39
S. aureus, 87037	0,78	0,78	0,78	0,78	0,78	1,56	0,78	3,13
S. pneumoniae, J24	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,39	0,1	0,2
	Ejemplo 17	Ejemplo 21	Ejemplo 22	Ejemplo 23	Ejemplo 27	Ejemplo 28	Ejemplo 29	Ejemplo 30
E. coli NIHJ	0,006	0,012	0,012	≤ 0,003	0,006	0,025	0,05	0,006
P. vulgaris, 08601	0,012	0,05	0,012	0,006	0,006	0,05	0,025	0,025
S. marcescens, 10100	0,1	0,2	0,1	0,05	0,1	0,39	0,2	0,1
P. aeruginosa, 32104	0,39	0,78	0,39	—	0,39	—	0,2	0,2
P. aeruginosa, 32121	0,1	0,2	0,1	0,05	0,1	0,39	0,1	0,05
S. aureus, 209P	0,025	0,025	0,025	0,025	0,012	0,025	0,05	0,05
S. epidermidis, 56500	0,1	0,1	0,05	0,05	0,05	0,05	0,2	0,2
E. faecalis, ATCC 19433	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,78	0,39
S. aureus, 87037	0,39	0,78	0,78	0,39	0,39	0,2	3,13	1,56
S. pneumoniae, J24	0,1	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0,39	0,2
	Ejemplo 31	MFLX	Comp. Comp. 1	LVFX	GTFX	CPFX		
E. coli NIHJ	0,006	0,012	≤ 0,003	0,012	0,006	≤ 0,003		
P. vulgaris, 08601	0,012	0,025	0,012	0,012	0,006	≤ 0,003		
S. marcescens, 10100	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0,025		
P. aeruginosa, 32104	—	0,39	0,1	0,2	0,2	0,05		
P. aeruginosa, 32121	0,05	0,2	0,05	0,1	0,1	0,025		
S. aureus, 209P	0,012	0,05	0,006	0,2	0,05	0,1		
S. epidermidis, 56500	0,025	0,2	0,05	0,39	0,2	0,2		
E. faecalis, ATCC 19433	0,1	0,2	0,1	0,78	0,39	0,78		
S. aureus, 87037	0,1	1,56	0,39	> 6,25	1,56	> 6,25		
S. pneumoniae, J24	0,05	0,1	0,025	0,78	0,2	0,39		

[Ejemplo de Ensayo 2]

- Los compuestos producidos en los Ejemplos 2, 3, y 9 de la presente invención se evaluaron por medio del ensayo de micronúcleos de médula ósea utilizando 5 animales por grupo de ratones macho Slc:ddY de 6 semanas de edad, y los compuestos se diluyeron en 0,1 moles/l de NaOH/solución salina fisiológica. El control fue 0,1 moles/l de NaOH/solución salina fisiológica disolvente, y el control positivo fue ciclofosfamida (ciclofosfamida, CP) disuelta y diluida en solución salina fisiológica. Todas las muestras se esterilizaron por medio de filtración a través de un filtro Millex GS (0,22 μ m). Cada disolución se administró intravenosamente a una dosis de 10 mL/kg en una sola dosis a una velocidad de administración de 0.2 mL/min.
- Las células de médula ósea se recogieron del hueso del muslo a las 24 horas de la administración, y se elaboró una preparación de frotis. Después de teñir con naranja de acridina, se observaron 1.000 eritrocitos policromáticos por animal bajo el microscopio de fluorescencia para contar la frecuencia de eritrocitos policromáticos micronucleados y la proporción de eritrocitos ortocromáticos con respecto a eritrocitos policromáticos en 1.000 eritrocitos.
- No se encontró una diferencia significativa en la tasa de inducción de micronúcleos en todos los grupos de administración del compuesto del Ejemplo 2 a una dosis de 50 y 100 mg/kg, los grupos de administración del compuesto del Ejemplo 3 a una dosis de 100 y 150 mg/kg, y el grupo de administración del compuesto del Ejemplo 9 a una dosis de 50, 100, y 150 mg/kg, y el resultado de la evaluación fue negativo. En otras palabras, los compuestos de la presente invención tienen una inducción de micronúcleos muy débil en el ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratón in vivo utilizado en la evaluación de la genotoxicidad, y por lo tanto, son muy seguros.

[Ejemplo de Ensayo 3]

- Los compuestos descritos en los Ejemplos 2, 3, y 9 de la presente invención se evaluaron para determinar la concentración en sangre y otros órganos después de la administración mediante el procedimiento descrito más abajo. El compuesto Comparativo también se evaluó mediante el mismo procedimiento.
- La sustancia de ensayo se administró oralmente a ratas mantenidas en ayunas (ratas macho Crj:CD IGS de 7 semanas de edad adquiridas de Charles River Laboratories Japan, Inc.) a una dosis de 5 mg/kg.
- Los animales del grupo de ensayo de absorción (3 animales por grupo) se sacrificaron desangrándolos bajo anestesia con éter a las 0,25, 0,5, 1, 2, 4, y 8 horas de la administración del fármaco, y se recogieron sangre, hígado, riñón, y pulmón. La sangre se centrifugó (3000 rpm x 15 minutos, 4°C) después de la coagulación para recoger el suero. El tejido se homogeneizó después de añadir de 3 a 5 mL de tampón fosfato de 0,1 moles/l (pH 7,0), y el sobrenadante se recogió del producto homogeneizado (3000 rpm x 15 minutos, 4°C).
- Los animales del grupo de ensayo de excreción (3 animales por grupo) se colocaron en una jaula metabólica, y se recogió la orina de las 0 a 4 horas y de las 4 a 24 horas después de la administración en un recipiente enfriado con agua. Simultáneamente a la recogida de la orina, la jaula también se lavó con aproximadamente 15 mL de tampón fosfato de 0,1 moles/l (pH 7,0) para recoger la orina adherida a la jaula. Para la evaluación de los productos conjugados tales como el glucurónido, también se tomaron alícuotas de la muestra recogida y se hidrolizaron con una cantidad igual de una disolución acuosa de hidróxido sodio de 1 mol/l, y el producto hidrolizado se neutralizó con ácido clorhídrico de 0,5 moles/l y se midió para determinar su concentración. La concentración se midió mediante el método de LC-MS/MS.
- Los parámetros farmacocinéticos de cada fármaco en rata se calcularon por medio del transcurso del tiempo de la concentración media utilizando el programa de análisis farmacocinético PSAG-CP (AS Medica Inc.) de una manera no dependiente del animal del modelo.

[Tabla 2]

Farmacocinética en rata							
Compuesto	Molécula Hidratante		Ejemplo 2 0,75H ₂ O	Ejemplo 3 2H ₂ O	Ejemplo 9 EtOH- 0,5H ₂ O	Compuesto comparativo 1 HCl-H ₂ O	MFLX HCl·0,5H ₂ O
Suero	C _{max} (μ g/mL) (0,25h)		0,67	1,03	1,22	0,82	1,49
	AUCO-8h (μ g·h/mL)		1,31	1,85	3,08	1,59	4,46
Tejido !		Hígado	10,2	9,02	13,7	9,3	9,49
	C _{max} (μ g/g)	Riñón	7,78	8,83	9,88	8,63	10,1
		Pulmón	2,46	3,47	3,86	2,59	4,69

Farmacocinética en rata							
Compuesto	Molécula Hidratante		Ejemplo 2 0,75H ₂ O	Ejemplo 3 2H ₂ O	Ejemplo 9 EtOH- 0,5H ₂ O	Compuesto comparativo 1 HCl-H ₂ O	MFLX HCl·0,5H ₂ O
		Hígado	17,4	15,4	32,1	15,0	-
	AUCO-8h ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Riñón	14,7	17,1	27,8	19,3	-
		Pulmón	8,07	7,38	13,7	6,77	-
Recuperación (%) en orina en relación con la cantidad administrada	0-24h		25,4	24,5	27,7	21,8	26,6
	Recuperación (%) Incluyendo producto conjugado		26,6	24,7	32,0	23,1	30,8

Repitiendo el procedimiento utilizado para las ratas, se evaluaron el compuesto del Ejemplo 9, el compuesto comparativo 1, y MFLX para mono cinomolgo utilizando monos cinomolgos hembra mantenidos en ayunas (3 animales por grupo) a los que se había administrado una dosis de 5 mg/kg en una sola dosis, y midiendo los compuestos intactos en suero y orina excretada. La medición se llevó a cabo mediante el método de LC-MS/MS.

[Tabla 3]

Farmacocinética en mono cinomolgo					
	Compuesto		Ejemplo 9	Compuesto comparativo 1	MFLX
	Molécula hidratante		EtOH·0,5H ₂ O	HCl·H ₂ O	HCl·0,5H ₂ O
Suero	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)		2,18	0,84	1,03
	t _{1/2} 00		4,8	5,0	5,3
	AUCO-24h ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)		16,9	5,11	6,64
Recuperación (%) en orina en relación con la cantidad administrada	0-24h		61,3	25,8	8,1
	Recuperación (%) incluyendo producto conjugado		59,5	32,9	12,2

Como resulta evidente a partir de los datos de la concentración en suero, la concentración en tejidos, y el AUC, el compuesto de la presente invención, y en particular, el compuesto del Ejemplo 9 mostraron una concentración en suero y una concentración en tejido mediante administración oral que es aproximadamente 2 veces superior, y un valor de AUC que es de 1,5 a 2 veces superior que los del Compuesto comparativo 1 indicando la excelente absorción oral y penetración en el tejido del presente compuesto. La tasa de excreción en orina fue aproximadamente 1,5 veces superior que la del Compuesto comparativo 1 indicando la excelente excreción en orina. Los datos fueron incluso superiores en mono cinomolgo, y la penetración en sangre fue aproximadamente 2,5 veces superior, y la tasa de excreción en orina fue más de 2 veces superior que la del Compuesto comparativo 1. El compuesto del Ejemplo 9 y MFLX mostraron una farmacocinética similar en rata y mono cinomolgo. Sin embargo, el compuesto del Ejemplo 9 mostró una penetración en sangre y una excreción en orina significativamente superior en mono cinomolgo, indicando claramente que el compuesto del Ejemplo 9 muestra propiedades farmacocinéticas no solo en especies individuales si no también en más de una especie animal.

[Ejemplo de Ensayo 4]

La actividad convulsiva potencial tras la administración intracisternal en ratón se evaluó de acuerdo con el método de Ueda et al. (Eur. J. Pharmacol., 1979, 56, 265-268). La sustancia de ensayo se administró intracisternalmente a ratones macho Slc:ddy (6 animales por grupo), y se verificaron convulsiones y muerte para cada jaula hasta 30 minutos después de la administración. La sustancia de ensayo se disolvió en 5 μL de disolución acuosa de ácido láctico al 1%, y la dosis fue de 5, 15, o 50 μg por animal.

[Tabla 4]

Número de ratones que mostraron convulsiones						
	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 9	Compuesto comparativo 1	MFLX	CPFX
5 µg/ratón	1/6	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6
15 µg/ratón	4/6	2/6	2/6	0/6	0/6	3/6
50 µg/ratón	6/6	6/6	6/6	0/6	0/6	6/6

La actividad convulsiva potencial tras la administración intracisternal en ratón también se evaluó para la administración concomitante con ácido 4-bifenilacético (BPAA: un metabolito activo de fenbufeno) y en ausencia de semejante administración concomitante. La evaluación se llevó a cabo utilizando ratones macho Slc:ddY de 4 semanas de edad (6 animales por grupo) y administrando intracisternalmente la sustancia de ensayo a una dosis de 5 µg/5 µL/ratón (disolvente, ácido láctico al 0,5%). La verificación de convulsiones y muerte en los animales se inició inmediatamente después de la administración y continuó hasta 30 minutos después de la administración. Cuando se utilizó de manera concomitante con BPAA, el BPAA se suspendió en CMC al 5%, y se administraron oralmente 400 mg/kg a una cantidad de disolución de 10 mL/kg, y la sustancia de ensayo se administró intracisternalmente 30 minutos después del BPAA.

[Tabla 5]

Efecto del acetato de bifenilo			
	Dosis	Número de animales (número de animales que mostraron convulsión y muerte)	
	µg/5µL/ratón. i. cist	sin B P A A	Uso concomitante con B P A A
Lactato al 0,5%	0	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)
Compuesto del Ejemplo 9	5	0/6 (0/6)	0/6 (0/6)
CPFX	5	0/6 (0/6)	6/6 ^{***} (6/6 ^{***})
[*] P<0,05, [*] P<0,01: Significativamente diferente del grupo con Lactato al 0,5% (Test de probabilidad de Fisher)			
[*] P<0,05, [*] P<0,01: Significativamente diferente del grupo sin BPAA (Test de probabilidad de Fisher)			

El compuesto de la presente invención mostró una frecuencia de inducción de convulsiones a una dosis elevada que es superior a la del compuesto comparativo 1 pero inferior a las de ciprofloxacina (CPFX) que se utilizaron ampliamente en la práctica clínica indicando una actividad inductora de convulsiones más débil, por lo tanto, una mayor seguridad en comparación con la CPFX. El ensayo de administración concomitante con el ácido bifenilacético que es el modelo de administración concomitante con el fenbufeno también indicó la excelente seguridad del presente compuesto puesto que no se encontró ningún caso de convulsión o muerte para el compuesto del Ejemplo 9 mientras se observaron convulsiones y muerte en la administración de ciprofloxacina.

[Ejemplo de Ensayo 5]

El ensayo de maximización en cobaya (GPMT) que es un modelo ampliamente aceptado para la antigenicidad retardada se llevó a cabo de acuerdo con el método de Mugnusson et al. (J. invest. Dermatol., 52, 1969) utilizando una concentración de sensibilización cutánea del 1% y una sensibilización a parches y una concentración de inducción de 10%. El día 1, el animal se sensibilizó administrando cutáneamente la sustancia de ensayo (los compuestos de quinolona y el control: vehículo, vaselina) (solución salina fisiológica al 1% + emulsión FCA) en la parte posterior de la cabeza de cobayas afeitadas (Slc:Hertley macho de 7 semanas de edad). El día 7, se aplicó laurilsulfato de sodio (SLC) para el estímulo (tratamiento coadyuvante), y al día siguiente, se aplicó como parche papel de cera recubierto con la sustancia de ensayo sobre la piel afeitada para la sensibilización sellada, y después de 48 horas (el día 10), se retiró el papel encerado. Se observó la reacción de la piel tras la retirada. El día 22, se aplicó en forma de parche la sustancia de ensayo (10%) sobre el lado anterior del cuerpo para la inducción, y el

parche de inducción se retiró después de 24 horas. Al día siguiente (el día 24) y al día siguiente (el día 25), se evaluó la reacción de la piel de acuerdo con la descripción del documento mencionada anteriormente. Se puntuaron el eritema y el edema, y se evaluó como positivo el caso en el que la puntuación total fue de 2 o mayor siendo el máximo de la puntuación 7.

5

[Tabla 6]

Puntuación media y resultados de evaluación en GPMT				
	Ejemplo 9	Compuesto comparativo 1	MFLX	Gemifloxacina
Puntuación media	0	6,8	0	6,8
Evaluación	Negativa	Positiva	Negativa	Positiva
		Gemifloxacina		

Se confirmó que el compuesto del Ejemplo 9 era negativo para GPMT (puntuación, 0). Por otra parte, el compuesto comparativo 1 mostró una puntuación de 6,8, que es casi la puntuación más alta. Entretanto, se ha informado de que la gemifloxacina (mesilato de gemifloxacina; nombre del producto, FACTIVE (TM)) comercializada recientemente en los Estados Unidos en la fase 3 de las pruebas clínicas 3 llevadas a cabo para la neumonía adquirida en comunidad y la exacerbación aguda de la bronquitis crónica desarrolla frecuentemente un efecto secundario de erupción y que el desarrollo de la erupción se encuentra frecuentemente después de 7 días de administración repetida. También se confirmó que esta gemifloxacina era positiva para GPMT con una puntuación de 6,8 que es casi la puntuación más alta como en el caso del Compuesto comparativo 1. Puesto que la gemifloxacina que se había referido que inducía el desarrollo de erupción era positiva para GPMT, se indicó que el compuesto negativo para GPMT de la presente invención tenía un riesgo reducido de desarrollar erupción.

20 [Ejemplo de Ensayo 6]

La medición del efecto bloqueador del canal hERG-K⁺ que es un sistema de evaluación convencional in vitro de la cardiotoxicidad (una anomalía que induce una arritmia letal que se encuentra mediante un electrocardiograma y que se observa como un intervalo QT o QTc prolongado) que ha sido referida recientemente como un efecto secundario del agente antibacteriano quinolona se llevó a cabo mediante el método descrito en Biophysical Journal, vol. 74, página 230, 1998.

25

[Tabla 7]

Efecto bloqueador del canal hERG-K ⁺ (1)						
Inhibición (%)	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 9	Compuesto comparativo 1	MFLX	GTFX
30 μ M	3,8 $\pm$ 2,1	5,3 $\pm$ 4,1	7,4 $\pm$ 4,5	6,7 $\pm$ 8,3	33,9 $\pm$ 8,3	8,1 $\pm$ 6,0
100 μ M	8,5 $\pm$ 1,2	12,0 $\pm$ 4,0	10,2 $\pm$ 5,4	13,5 $\pm$ 3,1	44,6 $\pm$ 10,2	17,6 $\pm$ 11,5
300 μ M	18,2 $\pm$ 4,2	22,3 $\pm$ 0,7	20,1 $\pm$ 7,4	24,8 $\pm$ 16,5	69,9 $\pm$ 8,3	39,0 $\pm$ 10,8
n=3						

30 [Tabla 8]

Efecto bloqueador del canal hERG-K ⁺ (2)						
Inhibición (%)	Ejemplo 8	Ejemplo 22	Ejemplo 20	Ejemplo 25	Ejemplo 23	Ejemplo 27
30 μ M	1,5 $\pm$ 1,8	-1,3 $\pm$ 10,1	1,4 $\pm$ 4,5	2,0 $\pm$ 7,2	3,0 $\pm$ 4,1	-1,8 $\pm$ 6,8
100 μ M	2,1 $\pm$ 2,3	-0,6 $\pm$ 7,9	8,5 $\pm$ 6,1	4,2 $\pm$ 7,9	4,6 $\pm$ 4,7	0,6 $\pm$ 8,0

Efecto bloqueador del canal hERG-K ⁺ (2)						
Inhibición (%)	Ejemplo 8	Ejemplo 22	Ejemplo 20	Ejemplo 25	Ejemplo 23	Ejemplo 27
300 μ M	2,3 $\pm$ 7,3	215 $\pm$ 6,9	14,5 $\pm$ 6,0	17,1 $\pm$ 14,4	16,7 $\pm$ 8,4	8,9 $\pm$ 11,0
n=3						

Se confirmó que el efecto bloqueador del canal hERG-K⁺ era marcadamente débil en el compuesto de la presente invención en comparación con MFLX y GTFX con informes clínicos para la acción de prolongación del intervalo QT o QTc, y con el Compuesto comparativo 1.

[Ejemplo de Ensayo 7]

La inhibición basada en el mecanismo (MBI) de CYP3A4 se evaluó utilizando la inhibición de la hidroxilación en la posición 1 del midazolam. Si bien el Compuesto comparativo 1 mostró una inhibición significativa de una manera dependiente del tiempo de preincubación y de la concentración de fármaco, el compuesto del Ejemplo 9 mostró una inhibición débil incluso cuando se utilizó a una concentración elevada.

Varios mecanismos están implicados en la interacción del fármaco por medio de la inhibición de CYP, y entre semejante inhibición, la inhibición mediante la generación de un complejo estable del metabolito del fármaco concomitante con CYP, y la inhibición por medio de la inactivación de CYP por la unión del metabolito del fármaco con el radical hem- o apo-proteína son irreversibles, y semejante inhibición irreversible puede prolongarse durante un período sustancial después de detener la administración del fármaco concomitante y puede inducir un grave efecto secundario. Semejante inhibición irreversible se denomina "inhibición basada en el metabolismo". De las especies moleculares de CYP implicadas en el metabolismo de fármacos en seres humanos, el CYP3A4 está implicado en el metabolismo de 50% o más de los fármacos en uso clínico. (Documento no de Patente: Drug Metabolism, 2ª ed., Tokyo Kagaku Dojin, 2000). Por consiguiente, un reactivo que muestra una acción MBI para el CYP3A4 puede ser considerado una sustancia que tiene un riesgo elevado de estar implicada en la interacción con un fármaco.

Por ejemplo, se sabe que la claritromicina que se utiliza frecuentemente como fármaco terapéutico para infecciones respiratorias bacterianas muestra una acción MBI para CYP3A4 (véase el documento mencionado más arriba), y que el uso de claritromicina concomitantemente con terfenadina (una antihistamina) está contraindicado puesto que semejante administración concomitante da como resultado un aumento de concentración en la sangre de la terfenadina debido a la inhibición del metabolismo de terfenadina por el CYP3A4 ocasionada por la claritromicina, y se encuentran un intervalo QT prolongado en el electrocardiograma, arritmia ventricular, y ocasionalmente, parada cardíaca. Sin embargo, se reveló que el compuesto del Ejemplo 9 tenía una MBI claramente más débil incluso cuando se sometió a ensayo a una concentración elevada (con un margen de seguridad significativo en comparación con la concentración postulada en el uso clínico). Por lo tanto, se estima que el compuesto de la presente invención está asociado con un riesgo enormemente reducido de desarrollar efectos secundarios clínicos por la interacción del fármaco basada en la acción MBI para el CYP3A4.

[Ejemplo de Ensayo 8]

Se utilizó el modelo de infección pulmonar local de ratón por *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP) para comparar el efecto terapéutico del compuesto del Ejemplo 9 y el Compuesto comparativo 1.

Se administró nasalmente la cepa 033806 de PRSP que había sido cultivada anaeróticamente en Caldo Todd Hewitt a ratones CBA/JNCrJ Macho (3 a 4 semanas de edad; Charles River Laboratories Japan, Inc.; 4 animales por grupo) bajo anestesia con una mezcla de cetamina-xilazina. Se administraron oralmente el Compuesto del Ejemplo 9 y el compuesto comparativo 1 a este modelo de inyección, respectivamente, a la dosis mostrada en la FIG. 2 (25, 50, y 100 mg/kg/día) a las 2 y 8 horas de la infección (tratados solamente el día 1 a una dosis diaria de 50, 100, o 200 mg/kg/día). Al grupo de control no tratado se le administró agua destilada para inyectables.

Se midió el número de bacterias en el pulmón inmediatamente antes de la administración del fármaco para el grupo no tratado (2 horas después de la infección, indicado en el dibujo como "Pre-control"), y al día siguiente de la administración del fármaco para el grupo no tratado (el día siguiente de la infección, indicado como "Post-control") y los animales tratados para su uso como índice del efecto terapéutico.

Como resulta evidente a partir de la FIG. 2, si bien la actividad antibacteriana in vivo del compuesto del Ejemplo 9 para la bacteria de ensayo fue de aproximadamente 1/4 del compuesto comparativo 1, no se encontró una diferencia significativa entre el efecto terapéutico del compuesto de Ejemplo 9 y el del compuesto comparativo 1 en la administración oral en el modelo de infección pulmonar local de ratón mediante PRSP para todos los grupos a los que se había administrado la misma dosis.

[Ejemplo de Ensayo 9]

Efecto terapéutico en modelo de cistitis simple de rata (E. coli)

Modelo de infección: Se anestesiaron ratas (ratas Crl:CD(SD) (IGS) macho de 7 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc., 4 animales por grupo) que se había privado de agua desde el día anterior con una mezcla de cetamina-xilazina, y se les inoculó transuretralmente la cepa E77156 de E. coli ($1,2 \times 10^7$ CFU/rata) en la vejiga. Después de la administración, se cerró el orificio uretral durante 2 horas para evitar de ese modo la descarga de la disolución bacteriana, y se inició el suministro de agua de manera simultánea a la terminación del cierre.

Administración del fármaco: Se administraron oralmente el Compuesto del Ejemplo 9 y el Compuesto Comparativo 1 respectivamente a una dosis de 5, 20, o 80 mg/kg al día siguiente de la infección en una única dosis. Evaluación de la eficacia: Se midió el número de bacterias en la vejiga inmediatamente antes de la administración del fármaco y al día siguiente de la administración del fármaco (2 días después de la infección) para el grupo no tratado, y al día siguiente de la administración del fármaco para los grupos tratados para su uso como índice del efecto terapéutico.

Resultados: Se encontró un descenso significativo en el número de bacterias solamente para el compuesto del Ejemplo 9 cuando la dosis fue de 20 u 80 mg/kg/día. El efecto terapéutico de este compuesto para el grupo con la dosis de 5 mg/kg/día fue significativamente más fuerte que el del Compuesto Comparativo 1. Por consiguiente, se demostró que el compuesto del Ejemplo 9 era un compuesto que era capaz de producir efectos terapéuticos superiores a los del Compuesto Comparativo 1 (FIG. 4).

[Ejemplo de Ensayo 10]

Los compuestos de la presente invención fueron evaluados para determinar su actividad anti-Mycobacterium tuberculosis de acuerdo con el método convencional definido por la Japanese Society of Chemotherapy (Journal of Japanese Society of Chemotherapy, vol. 29, páginas 76 a 79, 1981), y los resultados se muestran en CIM ($\mu\text{g/ml}$) en las Tablas 9 y 10, más abajo. Los compuestos de la presente invención mostraron una actividad antibacteriana superior para Mycobacterium tuberculosis.

[Tabla 9]

Actividad anti-Mycobacterium tuberculosis (bacterias sensibles) (CIM: $\mu\text{g/ml}$)			
Cepa/compuesto	Ejemplo 9	RFP	Compuesto comparativo 1
TB-s 2	0,06	0,03	0,125
TB-s 3	0,06	0,125	0,125
TB-s 4	0,06	0,06	0,125
TB-s 5	0,06	0,06	0,06
TB-s 6	0,06	0,125	0,125
TB-s 7	0,06	0,06	0,25
TB-s 8	0,03	0,015	0,06
TB-s 9	0,06	0,06	0,125
TB-s 10	0,03	0,06	0,06
TB-s 11	0,06	0,06	0,125
TB-s 12	0,125	0,125	0,25
TB-s 13	0,06	0,06	0,125
TB-s 14	0,06	0,03	0,125
TB-s 15	0,06	0,06	0,125
TB-s 16	0,06	0,06	0,125
TB-s 17	0,06	0,06	0,125
TB-s 18	0,06	0,03	0,125
TB-s 19	0,06	0,125	0,125
TB-s 20	0,06	0,25	0,25
TB-s 21	0,06	0,03	0,125

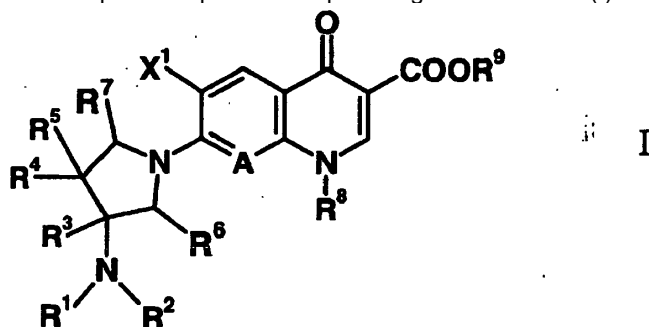
Actividad anti-Mycobacterium tuberculosis (bacterias sensibles) (CIM: µg/ml)			
Cepa/compuesto	Ejemplo 9	RFP	Compuesto comparativo 1
TB-s 22	0,03	0,015	0,06
Kurono	0,03	0,06	0,06
H37Rv	0,03	0,125	0,06
Ravenel	0,03	0,125	0,06
RFP: Rifampicin			

[Tabla 10]

Actividad anti-Mycobacterium tuberculosis (sensible a quinolona) (CIM: µg/ml)			
Cepa/compuesto	Ejemplo 9	RFP	Compuesto comparativo 1
S1	1	16	2
MDR 1	0,125	16	0,5
MDR3	0,125	128	0,5
MDR4	0,25	64	0,5
MDR 5	0,5	32	1
MDR 7	0,125	>128	0,5
MDR 9	0,125	128	0,5
MDR 12	0,125	128	0,5
1 (QR-3)	0,125	>128	1
2 (QR-6)	0,5	>128	128
3 (QR-1)	0,25	128	2
4 (QR-9)	0,25	>128	32

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



I

5 una sal, o un hidrato del mismo, en donde

R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, o un grupo carbonilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, o un tripéptido; estando el grupo alquilo sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono; estando el grupo alquilo sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

R³ representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquino que contiene de 2 a 6 átomos de carbono; estando el grupo alquilo sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁴ y R⁵ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquino que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo sustituido opcionalmente que contiene de 3 a 6 átomos de carbono; siendo cada uno del grupo alquilo, el grupo alcoxi, el grupo alqueno, y el grupo alquino un grupo de cadena lineal o ramificado; estando el grupo alquilo sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; y con la condición de que R⁴ y R⁵ no son simultáneamente un átomo de hidrógeno; o

los sustituyentes R⁴ y R⁵ representan juntos (a) una estructura cíclica de 3 a 6 miembros que incluye el átomo de carbono compartido por R⁴ y R⁵ para formar una estructura espirocíclica con el anillo de pirrolidina, conteniendo el anillo espiro formado de ese modo un átomo de oxígeno o un átomo de azufre como átomo miembro del anillo, y estando sustituido opcionalmente con un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente que tiene un átomo de halógeno o un sustituyente; o (b) un grupo exometileno que se une al anillo de pirrolidina por medio de un enlace doble, teniendo opcionalmente el grupo exometileno 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

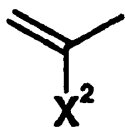
R⁶ y R⁷ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁸ representa un grupo alquilo sustituido con halógeno que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo sustituido con halógeno que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo fenilo sustituido con halógeno, o un grupo heteroarilo sustituido con halógeno;

R⁹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidinilo, un grupo 5-alquil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo que contiene de 2 a 7 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo que comprende un grupo alqueno que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo;

X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y

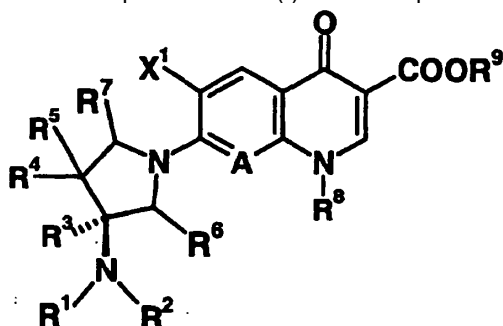
A representa un átomo de nitrógeno o un radical representado por la fórmula (II):



II

en donde X^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo metilo sustituido con halógeno, o un grupo halogenometoxi; o X^2 junto con R^8 representa una estructura cíclica que incluye una parte del núcleo, conteniendo opcionalmente el anillo formado de este modo un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno, o un átomo de azufre como un átomo miembro del anillo, y estando sustituido opcionalmente con un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o un sustituyente.

2. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por la siguiente fórmula:



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X^1 , y A se definen como en la reivindicación 1,

3. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2. en donde R^1 y R^2 en la fórmula (I) son un átomo de hidrógeno.

4. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde uno cualquiera de R^1 y R^2 en fórmula (I) es un átomo de hidrógeno y el otro es un sustituyente seleccionado entre un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo fluoroetilo, y un grupo ciclopropilo.

5. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^3 en la fórmula (I) es un grupo metilo o un grupo etilo.

6. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde uno cualquiera de R^4 y R^5 en la fórmula (I) es un átomo de hidrógeno y el otro es un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo normal, un grupo isopropilo, un grupo butilo normal, un grupo ciclopropilo, un grupo fluorometilo, un grupo metoxi, un grupo vinilo, o un grupo etinilo.

7. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^4 y R^5 en la fórmula (I) forman juntos un anillo de ciclopropano o un anillo de ciclobutano que incluye el átomo de carbono compartido por R^4 y R^5 para formar una estructura espirocíclica.

8. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^4 y R^5 en la fórmula (I) forman juntos un grupo exoalquileno.

9. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde X^1 en la fórmula (I) es un átomo de flúor.

10. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde A en la fórmula (I) es un átomo de nitrógeno.

11. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde A en la fórmula (I) es un radical representado por la fórmula (II).

12. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde X^2 en la fórmula (II) es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo ciano, o un átomo de cloro.

13. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde X^2 en la formula (II) es un grupo metilo o un grupo metoxi.

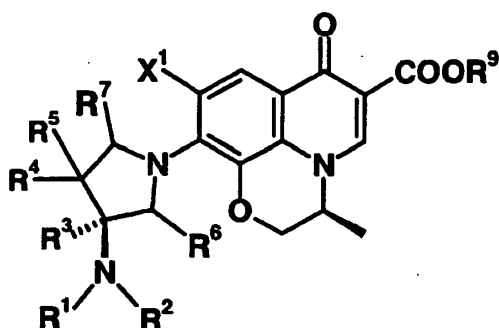
14. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R^8 en la formula (I) es un grupo 1,2-cis-2-halogenociclopropilo.

15. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R^8 en la formula (I) es un grupo 1,2-cis-2-halogenociclopropilo estereoquímicamente puro.

16. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el grupo 1,2-cis-2-halogenociclopropilo que es R^8 en la formula (I) es un grupo (1R,2S)-2-halogenociclopropilo.

17. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el grupo (1R,2S)-2-halogenociclopropilo que es R^8 en la formula (I) es un grupo (1R,2S)-2-fluorociclopropilo.

18. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el compuesto de formula (I) está representado por la siguiente fórmula:



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , y X^1 se definen como en la reivindicación 1.

19. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde R^9 en la formula (I) es un átomo de hidrógeno.

20. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde el compuesto de formula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro.

21. Un compuesto seleccionado entre

sal, o un hidrato del mismo;

Ácido 7-[3-amino-4-etil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido (3S)-10-[3-amino-4-etil-3-metilpirrolidin-1-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico

Ácido 7-[3-amino-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido 7-[3-amino-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido (3S)-10-[3-amino-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido 7-[3-amino-4-etil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido 7-[3-amino-3-metil-4-isopropilo pirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido 7-[3-amino-3-metil-4-isopropilo pirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido (3S)-10-[3-amino-3-metil-4-isopropilo pirrolidin-1-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido 7-[3-amino-4-ciclopropil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido 7-[3-amino-4-ciclopropil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido (3S)-10-[3-amino-4-ciclopropil-3-metilpirrolidin-1-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

- Ácido 7-[3-amino-3-metil-4-vinilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido 7-[3-amino-3-metil-4-vinilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- 5 Ácido (3S)-10-[3-amino-3-metil-4-vinilpirrolidin-1-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4] benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido 7-[3-amino-4-metileno-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- 10 Ácido 7-[3-amino-4-metileno-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido (3S)-10-[3-amino-4-metileno-3-metilpirrolidin-1-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4] benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido 7-[3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- 15 Ácido 7-[3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido (3S)-10-[3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4] benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido 7-[(3R)-3-amino-3-metil-4-metilenpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- 20 Ácido 7-(3-amino-4-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido 7-(3-amino-4-metoxi-3-metilpirrolidin-1-il)-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- 25 Ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- 30 Ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-3-metilpirrolidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido 7-[(3R)-3-amino-4-fluoro-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- 35 Ácido 7-[(3R)-3-amino-4-fluoro-3-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido 7-[(3S)-3-amino-3-fluorometil-4-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido 7-[(3S)-3-amino-3-fluorometil-4-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- 40 Ácido 7-[7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido 7-[7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- 45 Ácido (3S)-10-[7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4] benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido 7-[8-amino-8-metil-6-azaespiro[3,4]octano-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido 7-[8-amino-8-metil-6-azaespiro[3,4]octano-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- 50 Ácido (3S)-10-[8-amino-8-metil-6-azaespiro[3,4]octano-5-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4] benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido 7-[(7S)-7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- 55 Ácido 7-[(7S)-7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-1-ciclopropil-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;
- Ácido 7-[(7S)-7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo; y
- 60 Ácido 7-[(7S)-7-amino-7-metoxi-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-1-ciclopropil-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo.

22. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en donde, en el compuesto de fórmula (I), la configuración absoluta de la posición 3 donde el grupo amino ha sustituido el anillo de pirrolidina es (3R).

23. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en donde, en el compuesto de fórmula (I), la configuración absoluta de la posición 3 donde el grupo amino ha sustituido el anillo de pirrolidina es (3S).

24. Un compuesto seleccionado entre

Ácido 7-[7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-6-fluoro-1-[(R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido 7-[7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-6-fluoro-1-[(R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido (3S)-10-[7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4] benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido 7-[8-amino-8-metil-6-azaespiro[3,4]octano-5-il]-6-fluoro-1-[(R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido 7-[8-amino-8-metil-6-azaespiro[3,4]octano-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido (3S)-10-[8-amino-8-metil-6-azaespiro[3,4]octano-5-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4] benzoxazin-6-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido 7-[(7S)-7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo;

Ácido 7-[(7S)-7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-1-ciclopropil-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo; y

Ácido 7-[(3S)-3-amino-3-fluorometil-4-metilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-1-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal, o un hidrato del mismo.

25. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19, 20, y 24, en donde, en el compuesto de fórmula (I), la configuración absoluta en el sitio en el que el grupo amino ha sustituido el sustituyente espirobicíclico es (R).

26. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19, 20, y 24, en donde, en el compuesto de fórmula (I), la configuración absoluta en el sitio en el que el grupo amino ha sustituido el sustituyente espirobicíclico es (S).

27. Un fármaco que contiene el compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de las reivindicaciones 1 a 26 como componente eficaz.

28. Un agente antibacteriano que contiene el compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de las reivindicaciones 1 a 26 como componente eficaz.

29. Un agente terapéutico para una infección que contiene el compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de las reivindicaciones 1 a 26 como componente eficaz.

30. El uso del compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de las reivindicaciones 1 a 26 para producir un fármaco.

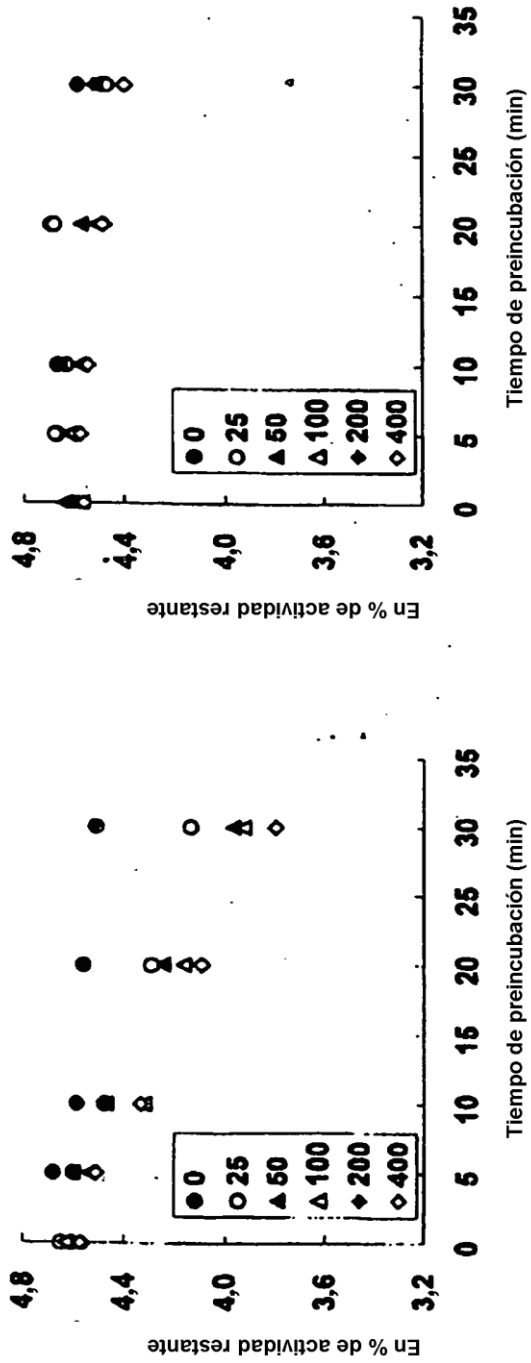
31. El uso del compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de las reivindicaciones 1 a 26 para producir un agente antibacteriano.

32. El uso del compuesto una sal, o un hidrato del mismo de las reivindicaciones 1 a 26 para producir un agente terapéutico para una infección.

33. El compuesto, una sal, o un hidrato del mismo de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en el tratamiento de una infección.

34. Ácido 7-[(7S)-7-amino-7-metil-5-azaespiro[2,4]heptano-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico.

Fig. 1



Compuesto Comparativo 1

Compuesto del Ejemplo 9

Fig. 2

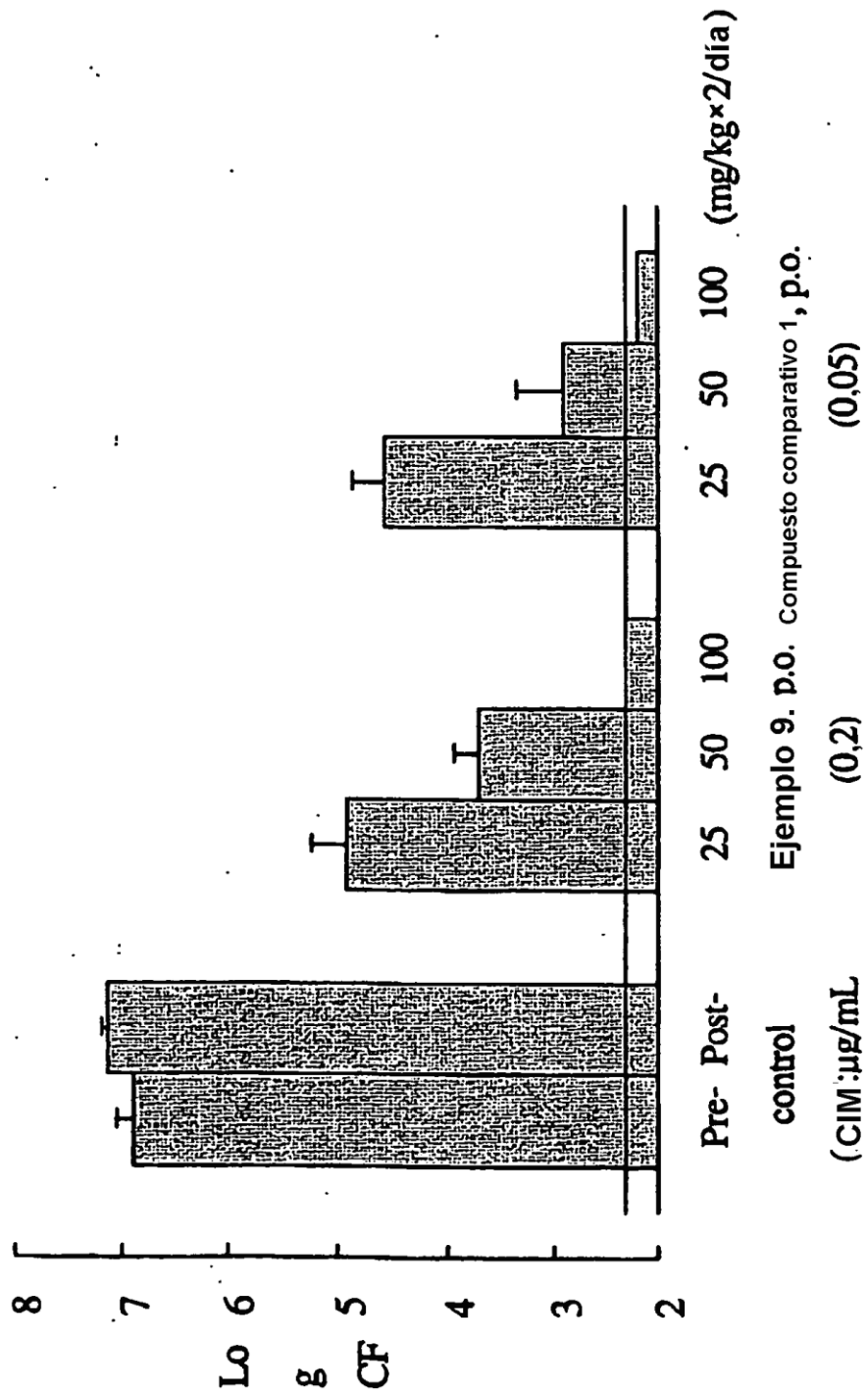


Fig. 3

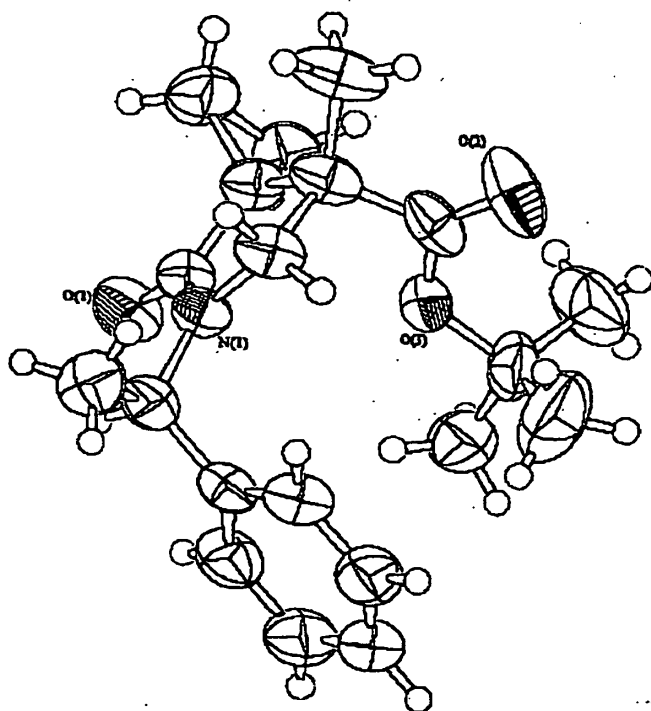


Fig. 4

