

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 593**

51 Int. Cl.:

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 309/40 (2006.01)

C07D 491/056 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2008 E 08855286 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2221309**

54 Título: **Derivado de naftiridina monohidrato y método para producir el mismo**

30 Prioridad:

26.11.2007 JP 2007304736

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

24.10.2013

73 Titular/es:

**TOYAMA CHEMICAL CO., LTD. (50.0%)
2-5 Nishishinjuku 3-Chome Shinjuku-ku
Tokyo 160-0023, JP y
TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KIYOTO, TARO;
TAKEBAYASHI, MASAHIRO;
BABA, YASUTAKA;
SYOJI, MUNEO;
NOGUCHI, TOSHIYA;
USHIYAMA, FUMIHITO;
URABE, HIROKI y
HORIKIRI, HIROMASA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 426 593 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

Derivado de naftiridina monohidrato y método para producir el mismo

5 La presente invención se refiere a un novedoso derivado de naftiridina monohidrato y a un método para producir el mismo

En la práctica médica se ha utilizado una amplia variedad de antibióticos y de agentes antibacterianos sintéticos para el tratamiento de enfermedades infecciosas. Sin embargo, han emergido recientemente bacterias resistentes tales como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE) y *Sptreptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP). El tratamiento de pacientes infectados con dicho organismo resistente ha sido una preocupación fundamental. Además, han emergido organismos multirresistentes que han adquirido resistencia a múltiples fármacos. Las enfermedades infecciosas producidas por organismos multirresistentes han sido un problema principal a nivel mundial como enfermedades intratables.

15 Se ha deseado muy intensamente la aparición de agentes antimicrobianos que sean eficaces frente a estos organismos resistentes, y, por ejemplo, se da a conocer en el documento WO 99/07682 (DOCUMENTO DE PATENTE 1) un compuesto de quinolona considerado como eficaz frente a MRSA. Además, los compuestos dados a conocer en el documento WO 2004/002490 (DOCUMENTO DE PATENTE 2) y el documento WO 2004/002992 (DOCUMENTO de PATENTE 3) se conocen como compuestos que tienen mecanismos de acción diferentes de aquellos de los fármacos existentes. El documento WO 2006/134378 da a conocer compuestos adicionales para el tratamiento de infecciones bacterianas resistentes a multifármacos.

25 DOCUMENTO DE PATENTE 1: Folleto de Publicación de Patente Internacional N° WO 99/07682
DOCUMENTO DE PATENTE 2: Folleto de Publicación de Patente Internacional N° WO 2004/002490
DOCUMENTO DE PATENTE 2: Folleto de Publicación de Patente Internacional N° WO 2004/002992

Divulgación de la invención**30 Problemas que se van a resolver con la invención**

Existe demanda para el desarrollo de un fármaco que tenga una seguridad alta y fuertes actividades antibacterianas frente a bacterias gram positivas, bacterias gram negativas y bacterias resistentes. Además, se han esperado con gran expectación un método útil para producir este fármaco y un intermedio de producción útil.

35

Medios para resolver los problemas

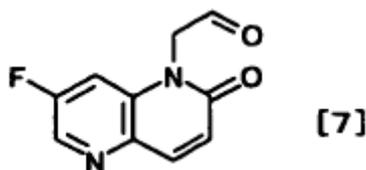
En tales circunstancias, los presentes inventores han llevado a cabo extensos estudios y han encontrado que 1-(2-4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona monohidrato (1) tiene una fuerte actividad antibacteriana y una elevada seguridad, (2) no presenta deliquesencia o higroscopicidad, (3) es fácil de manipular, (4) se produce utilizando un disolvente que es seguro para el cuerpo humano, (5) se produce en condiciones de poca carga ambiental, y (6) se puede producir en masa.

Además, los inventores han encontrado que 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona monohidrato se puede producir con facilidad haciendo reaccionar

45

(1) un derivado de naftiridina representado por la fórmula [7]

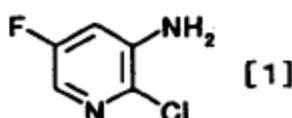
[Fórmula 7]



50

y producido haciendo reaccionar un derivado de piridina representado por la fórmula [1]

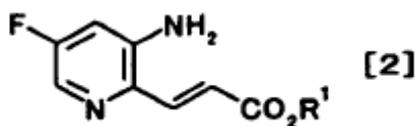
[Fórmula 1]



55

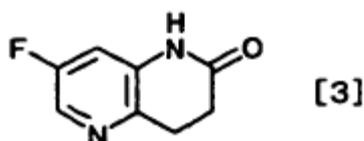
con un éster de ácido acrílico para dar un derivado de ácido acrílico representado por la fórmula general [2]

Fórmula [2]



5 donde R¹ representa un grupo alquilo
 reduciendo/ciclando a continuación el derivado de ácido acrílico obtenido para dar un derivado de
 10 dihidronaftiridina representado por la fórmula [3]

[Fórmula 3]



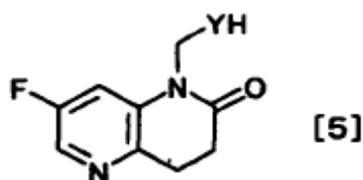
15 haciendo reaccionar a continuación el derivado de dihidronaftiridina obtenido con un compuesto representado
 por la fórmula general [4]

[Fórmula 4]



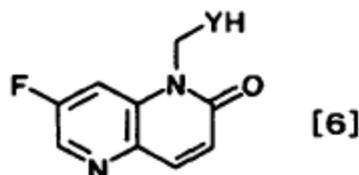
20 donde L¹ representa un grupo saliente; Y representa un grupo carbonilo protegido, para dar un derivado de
 dihidronaftiridina representado por la fórmula general [5]

[Fórmula 5]



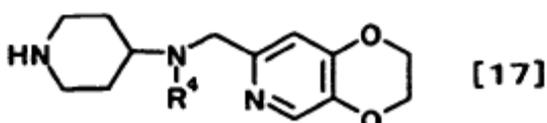
25 donde Y es tal como se ha definido anteriormente
 oxidando a continuación el derivado de dihidronaftiridina obtenido para dar un derivado de naftiridina
 representado por la fórmula general [6]

[Fórmula 6]



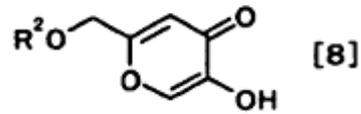
30 donde Y es tal como se ha definido anteriormente
 desprotegiendo a continuación el derivado de naftiridina obtenido con
 (2) un derivado de piperidina representado por la fórmula general [17]

[Fórmula 17]



donde R⁴ representa un grupo protector de imido
y se produce haciendo reaccionar un derivado de ácido kójico representado por la fórmula general [8]

[Fórmula 8]



5

donde R² es un grupo protector de hidroxilo
con un compuesto representado por la fórmula general [9]

[Fórmula 9]

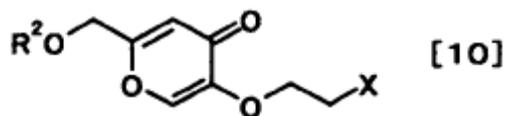
10



donde L² representa un grupo saliente; X representa un grupo saliente, para dar un derivado de ácido kójico
representado por la fórmula general [10]

15

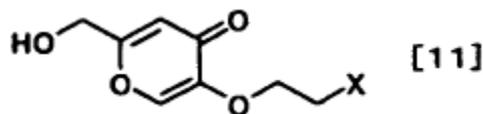
[Fórmula 10]



20

donde R² y X son tal como se ha definido anteriormente
desprotegiendo a continuación el derivado de ácido kójico para dar un derivado de ácido kójico representado
por la fórmula general [11]

[Fórmula 11]

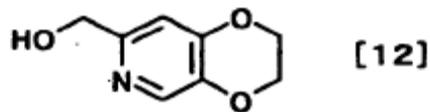


25

donde X es tal como se ha definido anteriormente,
a continuación, haciendo reaccionar el derivado de ácido kójico obtenido con amoniaco para dar un derivado de
piridina representado por la fórmula [12]

30

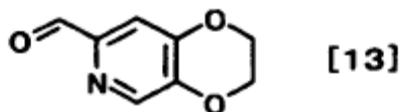
[Fórmula 12]



oxidando a continuación el derivado de piridina obtenido para dar un derivado de piridina representado por la
fórmula [13]

35

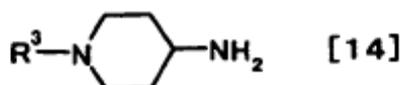
[Fórmula 13]



40

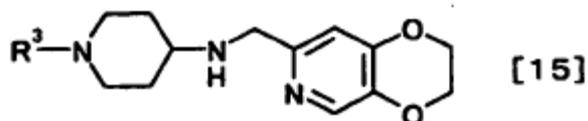
haciendo reaccionar a continuación el derivado de piridina obtenido con un derivado de piperidina representado por la fórmula general [14]

5 [Fórmula 14]



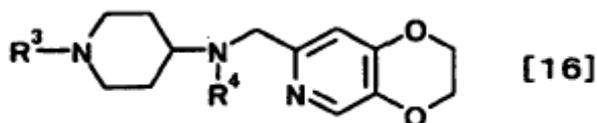
donde R³ representa un grupo protector de imino para dar un derivado de piperidina representado por la fórmula general [15]

10 [Fórmula 15]



donde R³ es tal como se ha definido anteriormente protegiendo a continuación el grupo imino para dar un derivado de piperidina representado por la fórmula general [16]

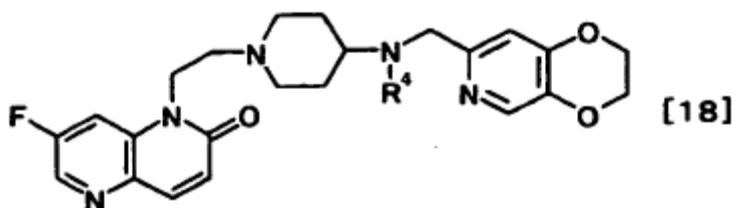
15 [Fórmula 16]



donde R⁴ es tal como se ha definido anteriormente, y desprotegiendo a continuación el derivado de piperidina obtenido para dar

(3) un derivado de naftiridina representado por la fórmula general [18]

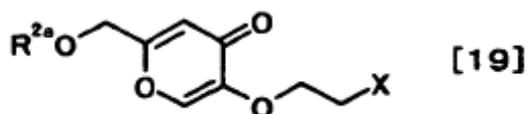
25 [Fórmula 18]



donde R⁴ es tal como se ha definido anteriormente y a continuación desprotegiendo el derivado de naftiridina obtenido.

30 Los inventores han descubierto además que un derivado de ácido kójico representado por la fórmula general [19]

[Fórmula 19]



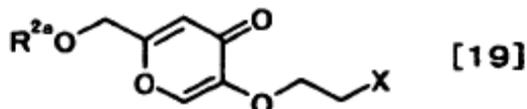
35 donde R²ᵃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo; X representa un grupo saliente, es un intermedio de producción importante.

Ventajas de la invención

1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona monohidrato de la presente invención (1) tiene una fuerte actividad antibacteriana y una elevada seguridad, (2) no presenta deliquesencia o higroscopicidad, (3) es fácil de manipular, (4) se produce utilizando un disolvente que es seguro para el cuerpo humano, (5) se produce en condiciones con una baja carga ambiental y (6) se puede producir en masa, y es por tanto útil como un compuesto farmacéutico a granel.

El método de producción de la presente invención tiene características tales como (1) alto rendimiento, (2) no se requiere cromatografía en columna de gel de sílice, (3) por consiguiente se genera poco producto residual y (4) y no se utilizan reactivos tóxicos o inestables, y es por tanto útil para producir 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona monohidrato.

Además, el derivado de ácido fólico representado por la fórmula general [19]

[Fórmula 19]

donde R^{2a} y X son tal como se ha definido anteriormente es un intermedio de producción útil.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

A partir de ahora en el presente documento se describirá la presente invención en detalle.

En la presente memoria descriptiva, a no ser que se especifique otra cosa, un átomo de halógeno se refiere a, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Un grupo alquilo se refiere, por ejemplo a un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o de cadena ramificada tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo y pentilo. Un grupo aralquilo se refiere a, por ejemplo, un grupo aralquilo C₁₋₆ tal como bencilo, difenilmetilo, tritilo, fenetilo y naftilmetilo. Un grupo alcoxilalquilo se refiere a, por ejemplo, un grupo alquiloxi C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ tal como metoximetilo y 1-etoxietilo. Un grupo aralquiloalquilo se refiere a, por ejemplo, un grupo aralquilo C₁₋₆ alquilo C₁₋₆ tal como benciloximetilo y fenetiloalquilo. Un grupo alquilsulfonilo se refiere, por ejemplo a un grupo alquilo C₁₋₆ sulfonilo tal como metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, y etinilsulfonilo. Un grupo arilsulfonilo se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como bencenosulfonilo, y toluenosulfonilo. Un grupo alquilsulfonilo se refiere a, por ejemplo, un grupo alquilsulfonilo C₁₋₆ tal como metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo y etilsulfonilo. Un grupo arilsulfonilo se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como bencenosulfonilo y toluenosulfonilo.

Un grupo acilo se refiere a, por ejemplo, un grupo formilo, un grupo alcanóilo C₂₋₆ de cadena lineal o de cadena ramificada, tal como acetilo, propionilo, butirilo, isovalerilo y pivaloilo, un grupo aralquilocarbonilo C₁₋₆ tal como bencilcarbonilo, un grupo carbonilo de hidrocarburo cíclico tal como benzoílo y naftoílo, y un grupo carbonilo heterocíclico tal como nicotinoílo, tenoílo, pirrolizinoílo y furoílo. Un grupo alcocarbonilo se refiere a, por ejemplo, un grupo alquilocarbonilo C₁₋₆ de cadena lineal o cadena ramificada tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, 2-etilhexiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo y terpeniloxicarbonilo. Un grupo aralquilocarbonilo se refiere a, por ejemplo, un grupo aralquilocarbonilo C₁₋₆ tal como benciloxicarbonilo y fenetiloalquilocarbonilo.

un grupo heterocíclico que contiene oxígeno se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como tetrahidropiranoílo y tetrahidrofuranoílo. Un grupo heterocíclico que contiene azufre se refiere a, por ejemplo, un grupo tal como tetrahidrotioiranoílo. Un grupo carbonilo protegido se refiere a, por ejemplo, un grupo formado a partir de un grupo carbonilo y un alcohol, tal como (hidroxi) (metoxi) metileno, (hidroxi) (etoxi) metileno, hidroxi (propoxi) metileno, (hidroxi) (isopropoxi) metileno, (hidroxi) (butoxi) metileno, (hidroxi) (pentiloxi) metileno, (hidroxi) (hexiloxi) metileno, (hidroxi) (heptiloxi) metileno, (hidroxi) (octiloxi) metileno, (hidroxi) (1,1-dimetilpropoxi) metileno, dimetoximetileno, dietoximetileno, dipropoximetileno, diisopropoximetileno, dibutoximetileno, bis(benciloxi) metileno, 1,3-dioxolan-2-ilideno y 1,3-dioxan-2-ilideno, un grupo formado a partir de un grupo carbonilo y un tiol, tal como bis(metiltio) metileno, bis(etiltio) metileno, bis (benciltio) metileno, 1,3-ditioalan-2-ilideno y 1,3-ditioan-2-ilideno, y un grupo tal como oxazolin-2-ilideno, imidazolidin-2-ilideno y tiazolidin-2-ilideno. Un grupo saliente se refiere a, por ejemplo a, un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo y un grupo arilsulfonilo.

Un grupo protector de hidroxilo abarca todos los grupos que se pueden utilizar como grupos protectores de hidroxilo usuales, y los ejemplos incluyen los grupos descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" de M. Wuts y W. Greene, 4ª edición, John Wiley & Sons, INC., 2006, p. 16 a 366. Los ejemplos específicos incluyen un grupo acilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo aralquilocarbonilo, un grupo alquilo, un grupo aralquilo, un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, un grupo heterocíclico que contiene azufre, un grupo alcoxilalquilo, un grupo

aralquioxialquilo, y un grupo arilsulfonilo.

Un grupo protector de imino abarca todos los grupos que se pueden utilizar como grupos protectores de imino usuales, y los ejemplos incluyen los grupos descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" de M. Wuts y W. Greene, 4ª edición, John Wiley & Sons, INC., 2006, p. 696 a 926. Los ejemplos específicos incluyen un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo aralquioxycarbonilo, un grupo aralquilo, un grupo alquilsulfonilo, y un grupo arilsulfonilo.

Los 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona monohidrato utilizados en la presente invención son los siguientes compuestos.

Son preferibles los cristales del 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4)dioxino(2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona monohidrato que tienen los ángulos de difracción 2θ of 6,8°, 8,2°, 14,2° y 15,7° en el modelo de difracción de rayos X.

Además, los picos característicos en la difracción de rayos x en polvo pueden variar dependiendo de las condiciones de medida. Por este motivo, el pico en la difracción de rayos x en polvo del compuesto de la presente invención no se debe interpretar de una forma estricta.

En la presente invención, los métodos de producción preferibles incluyen los siguientes métodos.

Es preferible el método de producción donde R^1 es un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo butilo, siendo más preferible el método de producción donde R^1 es un grupo butilo.

Es preferible el método de producción donde R^2 es un grupo acilo, un grupo aralquilo, o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, siendo más preferible el método de producción donde R^2 es un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, y siendo preferible además el método de producción donde R^2 es un grupo tetrahidropiraniolo.

Es preferible el método de producción en el R^3 es un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo o un grupo aralquilo, siendo más preferible el producción donde R^3 es un grupo aralquilo y siendo preferible además el método de producción donde R^3 es un grupo bencilo.

Es preferible el método de producción donde R^4 es un grupo acilo, un grupo alcoxycarbonilo o un grupo aralquilo, siendo más preferible el método de producción donde R^4 es un grupo alcoxycarbonilo.

Es preferible el método de producción donde X es un átomo de cloruro.

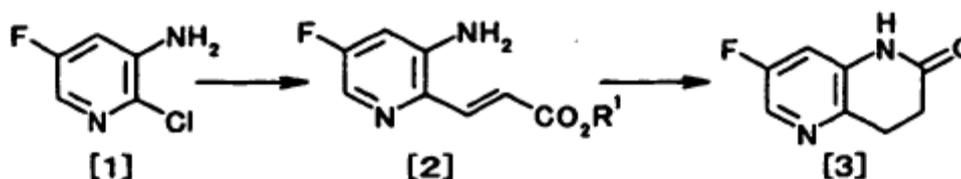
Es preferible el método de producción donde Y es un grupo dimetoximetileno, un grupo dietoximetileno, un grupo dipropoximetileno, un grupo 1,3-dioxolan-2-ilideno o un grupo 1,3-dioxan-2-ilideno, siendo más preferible el método de producción donde Y es un grupo dimetoximetileno, un grupo dietoximetileno o un grupo 1,3-dioxolan-2-ilideno, y siendo además preferible el método de producción donde Y es un grupo dimetoximetileno.

En el compuesto representado por la fórmula general [19], los compuestos preferibles incluyen los siguientes compuestos.

Es preferible el compuesto donde R^{2a} es un átomo de hidrógeno, un grupo acilo, un grupo aralquilo o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, siendo más preferible el compuesto donde R^{2a} es un átomo de hidrógeno o un grupo heterocíclico que contiene oxígeno, siendo adicionalmente preferible el compuesto donde R^{2a} es un átomo de hidrógeno o un grupo tetrahidropiraniolo, y siendo lo más preferible el compuesto donde R^{2a} es un átomo de hidrógeno.

Se describe a partir de ahora en el presente documento el método de producción de la presente invención

[Método de producción 1]



donde R^1 es tal como se ha definido anteriormente.

(1-1)

El compuesto de la fórmula general [2] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula [1] con un éster de ácido acrílico en presencia de un catalizador, en presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un ligando. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante el método descrito en "Chem. Rev." por I. P. Beletskaya y A. V. Cheprakov, 2000, Vol. 100, p. 3009 a 3066, o mediante cualquier método de acuerdo con el anterior.

(1-2)

El compuesto de la fórmula [3] se puede producir reduciendo/ciclando el compuesto de la fórmula general [2] en presencia de un catalizador.

5 La reacción de reducción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante el método descrito en "Comprehensive Organic Transformations" por Richard C. Larock, VCH Publishers, INC., 1989, p. 6 a 17, o mediante cualquier método de acuerdo con el anterior.

10 El disolvente utilizado en la reacción de reducción puede ser cualquier disolvente siempre que no afecte la reacción, y los ejemplos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dietil éter, etilenglicol dibutil éter y etilenglicol monometil éter; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; amidas tales N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona, cetonas tales como acetona y 2-butanona así como
15 agua, y estos disolventes se pueden utilizar como mezcla. Los ejemplos preferibles del disolvente son metanol y etanol.

El catalizador utilizado en la reacción de reducción incluye, por ejemplo, paladio sobre carbono, acetato de paladio, óxido de platino, rodio sobre carbono y cloruro de rutenio. Un catalizador preferible es paladio sobre carbono.

20 El agente reductor utilizado en la reacción de reducción incluye, por ejemplo, hidrógeno; ácido fórmico; formiatos tales como formiato de sodio; formiato de amonio y ácido fórmico trietilamonio; y ciclohexeno. Los agentes reductores preferibles incluyen hidrógeno y ácido fórmico.

La cantidad del catalizador utilizado puede ser 0,001 a 5 veces en peso, preferentemente 0,01 a 0,5 veces en peso, con respecto al compuesto de la fórmula general [2].

La cantidad del agente reductor puede ser 1 a 100 veces por mol, preferentemente 1 a 5 veces por mol, con respecto al compuesto de la fórmula general [2].

La reacción de reducción se puede llevar a cabo desde -30 a 150° C, preferentemente desde 0 a 100° C, durante desde 30 minutos a 120 horas.

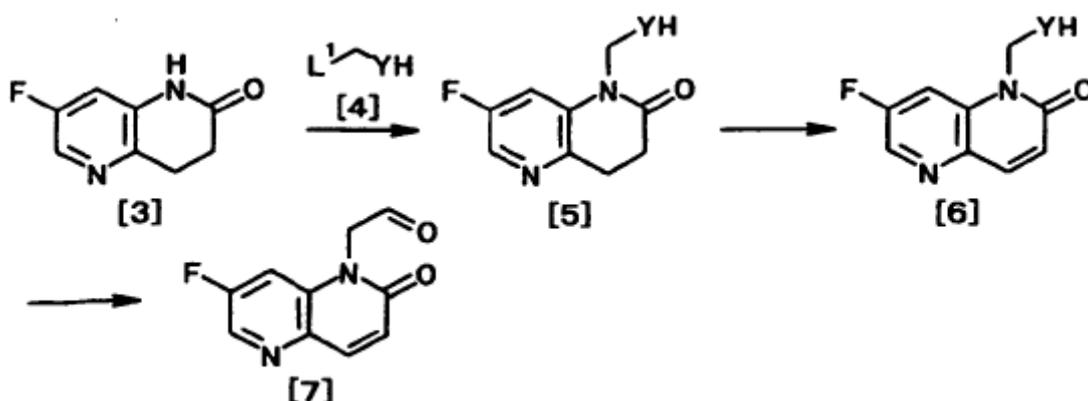
30 El disolvente utilizado en la reacción de ciclación puede ser cualquier disolvente siempre que no afecte la reacción, y los ejemplos incluyen, alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dietil éter, etilenglicol dibutil éter y etilenglicol monometil éter, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona, cetonas tales como acetona y 2-butanona así como agua, y estos disolventes se pueden utilizar en mezcla. Los disolventes preferibles incluyen tolueno y xileno.

La reacción de ciclación se puede llevar a cabo desde 0 a 200° C, preferentemente desde 50 a 130° C, durante desde 30 minutos a 120 horas.

(1-3)

45 El compuesto de la fórmula [3] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de fórmula [1] con un éster de ácido acrílico en presencia de un catalizador, en presencia o ausencia de una base, en presencia o ausencia de un ligando; y en presencia de un agente reductor. La reacción es una reacción en un solo recipiente para producir el compuesto de la fórmula [3]. La reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de producción (1-1) y el método de producción (1-2).

50 **[Método de producción 2]**



donde L¹ e Y son tal como se ha definido anteriormente.

(2-1)

5 Los compuestos conocidos de la fórmula general [4] son, por ejemplo, 2-(2-bromometil)-1,3-dioxolano, 2-bromo-1,1-dietoxietaano y 2-bromo-1,1-dimetoxietano.
El compuesto de la fórmula general [5] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [4] con el compuesto de la fórmula [3] en presencia de una base.

10 El disolvente utilizado en esta reacción puede ser cualquier disolvente siempre que no afecte la reacción, y los ejemplos incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dietil éter y etilenglicol monometil éter, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido; ésteres tales como acetato de etilo así como agua, y estos disolventes se pueden utilizar como mezcla. Los disolventes preferidos son N,N-dimetilacetamida y dimetil sulfóxido.

La base utilizada en esta reacción incluye, por ejemplo, bases orgánicas tales como piridina, dimetilaminopiridina, trietilamina, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio, así como bases inorgánicas tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio y carbonato de cesio. Las bases preferibles son carbonato de potasio y fosfato de potasio.

Las cantidades de la base y del compuesto de fórmula general [4] utilizadas pueden ser desde 1 a 50 veces por mol, preferentemente desde 1 a 5 veces por mol, con respecto al compuesto de la fórmula [3].

25 La reacción se puede llevar a cabo desde -30 a 150° C, preferentemente desde 0 a 100° C, durante 30 minutos a 48 horas.

(2-2)

30 El compuesto de la fórmula general [6] se puede producir oxidando el compuesto de la fórmula general [5] en presencia o ausencia de un radical iniciador, en presencia o ausencia de una base. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante los métodos descritos en Chem. Rev., por Djerassi C., p. 271 a 317, Vol. 43, 1948 y en "Bioorg. Med. Chem. Lett.", por Julianne A. Hunt, 2003, Vol. 13, p. 467 a 470, o mediante cualquier método de acuerdo con los anteriores.

35 El disolvente utilizado en esta reacción puede ser cualquier disolvente siempre que no afecte la reacción, y los ejemplos incluyen amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno y clorobenceno; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dietil éter, y etilenglicol monometil éter; sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido así como ésteres tales como acetato de etilo, y estos disolventes se pueden utilizar en mezcla. Un disolvente preferible es clorobenceno.

45 El agente oxidante utilizado en esta reacción incluye, por ejemplo, bromuro, cloro, yodo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-yodosuccinimida y dióxido de manganeso.
Un agente oxidante preferible es N-bromosuccinimida.

50 El radical iniciador utilizado según sea necesario en esta reacción incluye, por ejemplo, azobisisobutironitrilo, peróxido de benzoilo y 2,2'-azobis (4-metoxi-2,4-dimetilveleronitrilo). Un radical iniciador preferible es 2,2'-azobis (4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo).

La base utilizada según sea necesario en esta reacción incluye, por ejemplo, bases orgánicas tales como piridina, dimetilamino piridina, trietilamina, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio, así como bases inorgánicas tales como hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de bario y carbonato de cesio. Una base preferible es carbonato de potasio.

La cantidad de agente oxidante utilizado es de 1 a 30 veces por mol, preferentemente 1 a 5 veces por mol, con respecto al compuesto de la fórmula [5].

60 La cantidad de radical iniciador utilizada según sea necesario es de 0,0001 a 0,5 veces por mol, preferentemente 0,001 a 0,1 veces por mol, con respecto al compuesto de la fórmula [5].

La reacción se puede llevar a cabo desde -30 a 150° C, preferentemente desde 0 a 100° C, durante desde 30 minutos a 48 horas.

65 El compuesto de la fórmula general [6] es, por ejemplo, 1-(2,2-dietoxietil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona. 1-(2,2-dietoxietil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona se puede producir haciendo reaccionar 7-fluoro-1,5-naftiridin-2 (1H)-ona con 2-bromo-1,1-dietoxietano.

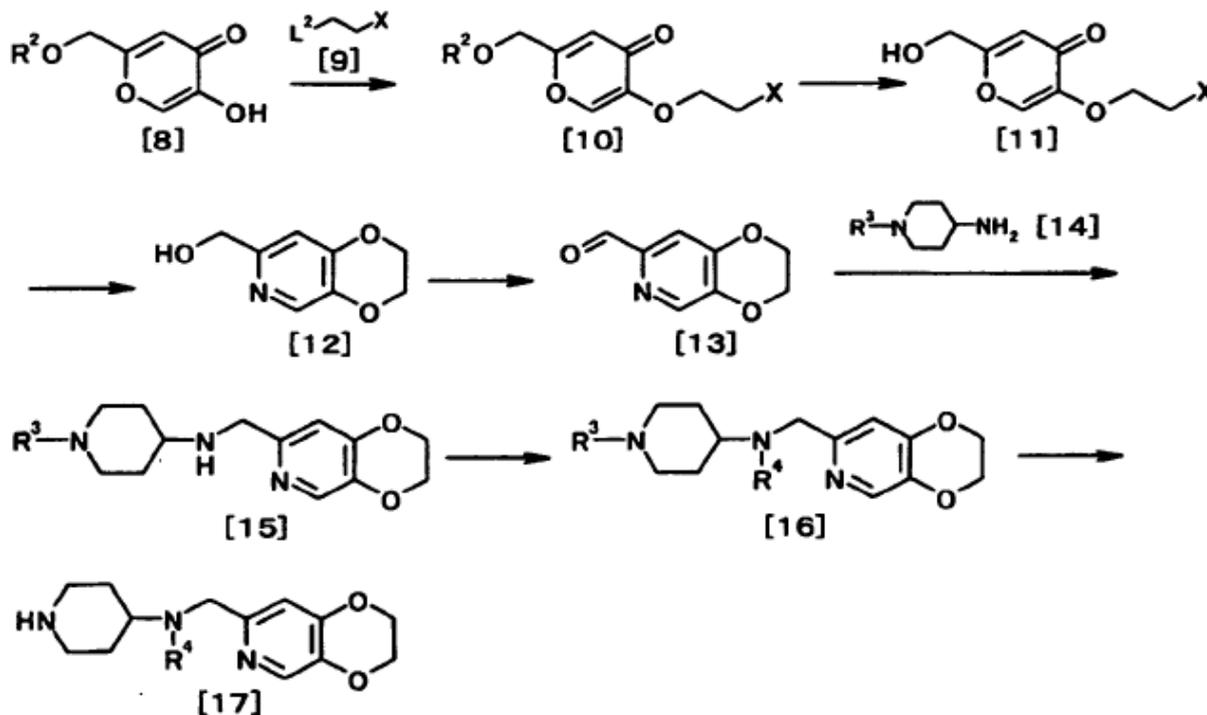
La reacción se puede llevar a cabo mediante el método descrito en el documento WO 2007/138974 o mediante

cualquier método de acuerdo con el anterior.

(2-3)

- 5 El compuesto de la fórmula [7] se puede producir desprotegiendo el compuesto de la fórmula general [6]. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante el método descrito en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" por M. Wuts y W. Greene, 4ª edición, John Wiley & Sons, INC., 2006, p. 435 a 505 o mediante cualquier método de acuerdo con el anterior.

10 **[Método de producción 3]**



donde R², R³, R⁴, L² y X son tal como se ha definido anteriormente.

- 15 El compuesto de la fórmula general [8] se puede producir a partir de ácido kójico.

(3-1)

- 20 Los compuestos conocidos de la fórmula general [9] incluyen, por ejemplo, 1-bromo-2-cloroetano y 1,2-dibromoetano.

El compuesto de la fórmula general [10] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [9] con el compuesto de la fórmula general [8] en la presencia de una base.

La reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el Método de Producción 2-1.

25

(3-2)

El compuesto de la fórmula general [11] se puede producir desprotegiendo el compuesto de la fórmula general [10].

- 30 La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante el método descrito en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" por M. Wuts y W. Greene, 4ª edición, John Wiley & Sons, INC., 2006, p. 16 a 366 o mediante cualquier método de acuerdo con el anterior.

Además, el compuesto de la fórmula general [11] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [9] con ácido kójico. La reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el Método de Producción 3-1.

35

(3-3)

El compuesto de la fórmula [12] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [11] con amoníaco.

40

El disolvente utilizado en esta reacción puede ser cualquier disolvente siempre que no afecte a la reacción, y los ejemplos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dietil éter, y etilenglicol monometil éter, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido; ésteres tales como acetato de etilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona así como agua, y estos disolventes pueden utilizarse como mezcla. Un disolvente preferible incluye agua.

El amoníaco utilizado en esta reacción incluye una disolución acuosa de amoníaco y así sucesivamente. La cantidad de amoníaco utilizado puede ser de 1 a 100 veces por mol, preferentemente 1 a 30 veces por mol, con respecto al compuesto de fórmula general [11]. La reacción se puede llevar a cabo desde temperatura ambiente a 150° C, preferentemente desde 50 a 100° C, durante desde 30 minutos a 120 horas.

(3-4)

El compuesto de la fórmula [13] se puede producir oxidando el compuesto de la fórmula [12]. La reacción se puede llevar a cabo mediante los métodos descritos en "Advanced Organic Chemistry", por Jerry March, 4ª edición, John Wiley & Sons, INC., 1992, p. 1167 a 1171 y "Comprehensive Organic Transformations" por Richard C. Larock, VCH Publishers, INC., 1989, p. 604 a 614 o cualquier método de acuerdo con los anteriores.

El disolvente utilizado en la reacción puede ser cualquier disolvente siempre que no afecte a la reacción, y los ejemplos incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dietil éter, y etilenglicol monometil éter; sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido así como ésteres tales como acetato de etilo, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; ácidos tales como ácido acético así como agua, y estos disolventes se pueden utilizar en mezcla. Un disolvente preferible incluye tetrahidrofurano.

El agente oxidante utilizado en esta reacción incluye, por ejemplo, dimetil sulfóxido, trióxido de cromo, dióxido de manganeso y cloruro de cromilo. Un agente oxidante preferible incluye dióxido de manganeso.

La cantidad del agente oxidante utilizado en la reacción es de 1 a 30 veces por mol, preferentemente 1 a 5 veces por mol, con respecto al compuesto de la fórmula [12].

La reacción puede llevarse a cabo desde -78 a 200° C, preferentemente desde 0 a 100° C, durante desde 30 minutos a 48 horas.

(3-5)

El compuesto de la fórmula general [15] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [14] con el compuesto de la fórmula [13] en la presencia de un agente reductor. La reacción se puede llevar a cabo mediante los métodos descritos en los documentos WO 02/50061, WO 02/56882, en "Advanced Organic Chemistry", por Jerry March, 4ª edición, John Wiley & Sons, INC., 1992, p. 898 a 900 y en "Comprehensive Organic Transformations" por Richard C. Larock, VCH Publishers, INC., 1989, p. 421 a 425 o cualquier método de acuerdo con los anteriores.

El disolvente utilizado en la reacción puede ser cualquier disolvente siempre que no afecte a la reacción, y los ejemplos incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dietil éter, y etilenglicol monometil éter, sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido; ésteres tales como acetato de etilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona así como agua, y estos disolventes pueden utilizarse como mezcla. Un disolvente preferible incluye metanol.

El agente reductor utilizado en esta reacción incluye, por ejemplo, hidruros complejos tales como hidruro de aluminio y litio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y borohidruro de sodio, borano, sodio así como amalgama de sodio. Alternativamente, puede utilizarse también la reducción electrolítica que utiliza cobre o platino para el cátodo, reducción catalítica que utiliza níquel Raney, óxido de platino, o negro de paladio así como la reducción que utiliza "cinc/ácido". Un agente reductor preferible incluye borohidruro de sodio. Se puede utilizar borohidruro de sodio en la forma de sólido o de disolución.

Las cantidades del compuesto de la fórmula general [14] y el agente reductor utilizado en la reacción son de 1 a 50 veces por mol, preferentemente 1 a 5 veces por mol, con respecto al compuesto de la fórmula [13].

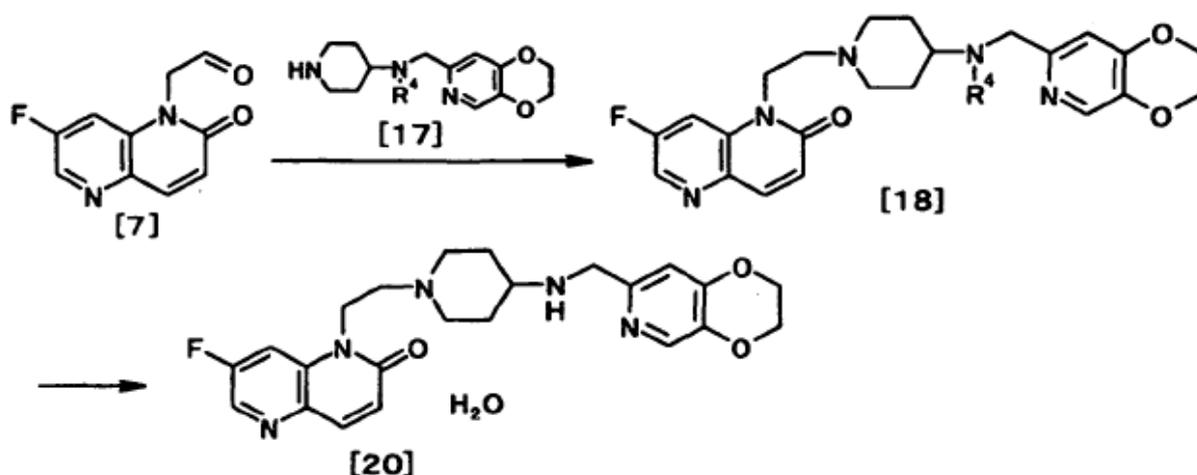
La reacción puede llevarse a cabo desde -30 a 150° C, preferentemente desde 0 a 100° C, durante desde 10 minutos a 120 horas.

(3-6)

El compuesto de la fórmula general [16] puede producirse protegiendo el grupo imino del compuesto de la fórmula general [15]. La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el método descrito en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" por M. Wuts y W. Greene, 4ª edición, John Wiley & Sons, INC., 2006, p. 696 a 926 o cualquier método de acuerdo con el anterior.

(3-7)

El compuesto de la fórmula general [17] se puede producir desprotegiendo el compuesto de la fórmula general [16]. La reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante el método descrito en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" por M. Wuts y W. Greene, 4ª edición, John Wiley & Sons, INC., 2006, p. 696 a 926 o mediante cualquier método de acuerdo con el anterior.

15 **[Producción de producción 4]**

donde R^4 es tal como se ha definido anteriormente

20

(4-1)

El compuesto de la fórmula general [18] se puede producir haciendo reaccionar el compuesto de la fórmula general [17] con el compuesto de la fórmula [7]. La reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el Método de Producción 3-5.

25

(4-2)

El compuesto de la fórmula [20] se puede producir desprotegiendo el compuesto de la fórmula general [18]; seguido por cristalización mediante neutralización. La reacción de desprotección se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante el método descrito en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" por M. Wuts y W. Greene, 4ª edición, John Wiley & Sons, INC., 2006, p. 696 a 926.

30

El disolvente utilizado en esta reacción puede ser cualquier disolvente siempre que no afecte adversamente la reacción, y los ejemplos incluyen disolventes mixtos de agua y disolventes orgánicos así como agua.

35

El disolvente orgánico incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y 2-metil-2-propanol; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno; éteres tales como dioxano, tetrahydrofurano, anisol, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dietil éter, y etilenglicol monometil éter; sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido, ésteres tales como acetato de etilo, cetonas tales como acetona y 2-butanona, amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y 1-metil-2-pirrolidona; y estos disolventes se pueden utilizar como mezcla. Los disolventes preferibles incluyen disolventes mixtos de agua y alcoholes así como agua, siendo más preferible el agua.

40

Cuando se utilizan disolventes mixtos de agua y disolvente(s) orgánico(s) la relación de agua a disolvente(s) orgánico (agua/disolvente orgánico), está comprendida dentro del intervalo de preferentemente 100/0 a 50/50, de forma más preferible 100/0 a 80/10.

45

La reacción se puede llevar a cabo desde -20 a 120° C, preferentemente desde 10 a 80° C, durante desde 10 minutos a 120 horas.

El método de producción de la presente invención tiene características tales como (1) rendimiento elevado, (2) no se requiere cromatografía en columna de gel de sílice, (3) por consiguiente se produce poco residuo y (4) no se utilizan reactivos tóxicos o inestables, y es por tanto útil como un método de producción industrial.

5 En los Métodos de Producción 1 a 4, los compuestos de las fórmulas [3], [7], [12] y [13] así como los compuestos de las fórmulas generales [2], [5], [6], [8], [10], [11], [15], [16], [17] y [18] se pueden aislar y purificar, pero se pueden utilizar para la siguiente reacción sin aislarse.

10 Cuando el compuesto de la presente invención representado por la fórmula [20] se utiliza como producto farmacéutico, los auxiliares farmacéuticos utilizados de manera rutinaria para la formulación del fármaco tales como un excipiente, un vehículo y un diluyente se pueden mezclar según sea necesario. Estos, se pueden administrar por vía oral o parenteral de acuerdo con una manera rutinaria en la forma de dosificación de los comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, gránulos, píldoras, suspensiones, emulsiones, líquidos/disoluciones, preparaciones particuladas, supositorios, disoluciones oftálmicas, gotas nasales, gotas óticas, parches, pomadas o inyecciones. La ruta, dosificación y frecuencia de la administración se pueden seleccionar de manera adecuada de acuerdo con la edad, peso y síntomas de un paciente. El compuesto como un producto farmacéutico puede administrarse normalmente por vía oral o parenteral (por ejemplo, administración mediante inyección, goteo intravenoso o en un sitio del recto) en una dosis de 0,01 a 1000 mg/kg a un adulto de una a varias veces al día.

20 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula [20] presenta buenas actividades antibacterianas, frente a bacterias gram-positivas que incluyen bacterias resistentes, tales como *Staphylococcus aureus* multirresistente, pneumococos multirresistentes y Enterococos resistentes a la vancomicina, bacterias gram negativas, anaerobios o micobacterias atípicas. De forma más específica, el compuesto de la presente invención presenta buenas actividades antibacterianas frente a organismos seleccionados entre *Staphylococcus aureus* (25 *Staphylococcus aureus* Smith, *Staphylococcus aureus* FDA 209P, *Staphylococcus aureus* F-3095 (*Staphylococcus aureus* multirresistente)), *Staphylococcus aureus* F-2161 (*Staphylococcus aureus* multirresistente), *Streptococcus pneumoniae* (*Streptococcus pneumoniae* IID553, *Streptococcus pneumoniae* D-1687 (QRSP), *Streptococcus pneumoniae* D-4249 (MDRSP)), *Enterococcus faecalis* (*Enterococcus faecalis* ATCC29212, *Enterococcus faecalis* IID682, *Enterococcus faecalis* D-2648 (VCM-R), *Enterococcus faecalis* EF-210 (VRE tipo VanA), *Enterococcus faecium* (*Enterococcus faecium* NBRC 13712, *Enterococcus faecium* EF-211 (VRE tipo VanA)), *Corynebacterium diphtheriae* (*Corynebacterium diphtheriae* ATCC 27010), *Escherichia coli* (*Escherichia coli* NIHJ), *Serratia marcescens* (*Serratia marcescens* IID5218), *Haemophilus influenzae* (*Haemophilus influenzae* ATCC 49247), *Moraxella catarrhalis* (*Moraxella catarrhalis* ATCC 25238), *Pseudomonas aeruginosa* (*Pseudomonas aeruginosa* IFO3445), *Enterobacter cloacae* (*Enterobacter cloacae* IID 977), *Citrobacter freundii* (*Citrobacter freundii* NBRC 12681), *Gardnerella vaginalis* (*Gardnerella vaginalis* ATCC 14018), *Neisseria gonorrhoeae* (*Neisseria gonorrhoeae* ATCC 19424), *Peptostreptococcus asaccharolyticus* (*Peptostreptococcus asaccharolyticus* ATCC 14963), *Propionibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes* JCM 6425), *Clostridium perfringens* (*Clostridium perfringens* ATCC 13124), *Bacteroides fragilis* (*Bacteroides fragilis* ATCC 25285), *Porphyromonas gingivalis* (*Porphyromonas gingivalis* JCM 8525), *Prevotella intermedia* (*Prevotella intermedia* JCM 7365), *Fusobacterium nucleatum* (*Fusobacterium nucleatum* JCM 8532), *Legionella pneumophila* (*Legionella pneumophila* ATCC33153, *Legionella pneumophila* subsp. *pneumophila* ATCC33155, *Legionella pneumophila* subsp. *pneumophila* ATCC33215, *Legionella pneumophila* subsp. *fraseri* ATCC33216) y *Mycoplasma pneumoniae* (*Mycoplasma pneumoniae* ATCC15531).

45 [0061] El compuesto de la presente invención representado por la fórmula [20] presenta una buena seguridad. La seguridad se evalúa mediante una amplia variedad de ensayos, que se seleccionan a partir de diversos ensayos de seguridad que incluyen, por ejemplo, un ensayo de citotoxicidad, un ensayo de selectividad dirigido a la ADN girasa en seres humanos y organismos, un ensayo de selectividad dirigido a la topoisomerasa IV en seres humanos y organismos, un ensayo hERG, un estudio de toxicidad con dosis repetida, un ensayo de inhibición de la actividad del citocromo P450 (CYP), un ensayo de inhibición dependiente del metabolismo, un ensayo de micronúcleo de ratón in vivo y un ensayo USD de hígado de rata in vivo.

50 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula [20] tiene una buena estabilidad metabólica. La estabilidad metabólica se evalúa mediante una amplia variedad de ensayos que se seleccionan a partir de diversos ensayos de estabilidad que incluyen, por ejemplo, estabilidad metabólica del microsoma de hígado humano y ensayo de estabilidad metabólica de S9 humano.

A partir de ahora en el presente documento se describe la utilidad del compuesto de la presente invención representado mediante la fórmula [20] con referencia a los siguientes Ejemplos de Prueba.

60 Ejemplo de ensayo 1 Ensayo de susceptibilidad

Se seleccionó el compuesto del Ejemplo 16 como el compuesto de la presente invención.

65 El compuesto de la presente invención se disolvió en dimetil sulfoxido para determinar la actividad antibacteriana (MIC) mediante un método de microvaloración con dilución del caldo recomendado por la Sociedad Japonesa de Quimioterapia.

Se utilizaron *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* Smith, FDA209P, F-3095), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis* D-

2648) y *Escherichia coli* (E. coli NIHJ) como las bacterias

Las células bacterianas crecieron durante la noche sobre una placa MHA: agar de Mueller-Hinton a 35° C, se suspendieron en solución salina fisiológica esterilizada que era un patrón equivalente a McFarlan 0,5. La suspensión celular se diluyó diez veces para preparar un inóculo. Aproximadamente 0,005 ml del inóculo se inocularon en un

5 caldo de Mueller-Hinton ajustado catiónicamente (CAM-HB), 100 µl/pocillo que contenía la sustancia de ensayo y se dejaron crecer durante la noche a 35° C. La concentración más baja de la sustancia de ensayo a la cual el ojo a simple vista no observó crecimiento bacteriano se determinó como MIC.

Tabla 1 muestra los resultados.

10

[Tabla 1]

	MIC (µg/ml)
S. aureus Smith	0,0625
S. aureus FDA209P	0,0313
S. aureus F-3095	0,0313
E. faecalis D-2648	0,25
E. coli NIHJ	0,125

El compuesto de la presente invención demostró buenas actividades antibacterianas frente a diversas cepas bacterianas.

15

Ejemplo de ensayo 2 Ensayo de Higroscopicidad

El compuesto del Ejemplo 16 se seleccionó como el compuesto de la presente invención. El compuesto del Ejemplo de ensayo 1 se seleccionó como el compuesto comparativo.

20 El compuesto de la presente invención y el compuesto comparativo se almacenaron durante tres semanas en condiciones de temperatura ambiente y humedad relativa del 97%. Como resultado, el compuesto de la presente invención fue un polvo sin cambio aparente. Por otra parte, el compuesto comparativo tuvo deliquesencia.

El compuesto de la presente invención presentó elevada estabilidad.

25

Ejemplo de ensayo 3 Solubilidad

El compuesto del Ejemplo 16 se seleccionó como el compuesto de la presente invención

El compuesto de la presente invención se añadió en una cantidad en exceso a una disolución de tampón fosfato 0,2 mol/l (pH 6,5), y la mezcla se agitó durante 48 horas en un agitador termoestático (25° C) y se centrifugó y el sobrenadante del mismo se filtró a través de un filtro que tenía un tamaño de poro de 0,45 µm a través del cual se midió la solubilidad mediante cromatografía líquida a alta velocidad. Como resultado, la solubilidad de la disolución de tampón fosfato 0,2 mol/l (pH 6,5) fue de 21,2 mg/ml.

30

Ejemplo

35

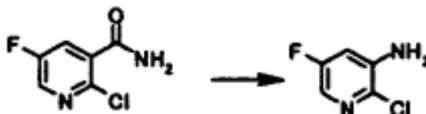
La presente invención se describe en referencia a los siguientes ejemplos, pero no está limitada a los mismos.

Cada símbolo abreviado significa lo siguiente.

Boc: terc-butoxicarbonilo, Bn: bencilo, Bu: butilo, Me: metilo, THP: tetrahidro-2H-piran-2-ilo, DMSO-d₆: dimetil sulfóxido deuterado.

40

Ejemplo 1



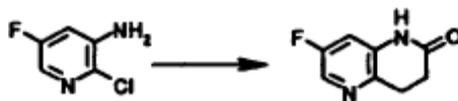
A una disolución de 0,11 kg de hidróxido de sodio en 1000 ml de agua, se añadieron 1,4 kg de una disolución acuosa de hipoclorito de sodio al 12% y 0,40 kg de 2-cloro-5-fluoronicotinamida, y la mezcla se agitó durante 2 horas y 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 45° C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron a lo anterior acetato de etilo y 6 mol/l de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. La capa orgánica y el extracto se combinaron, se añadieron a lo anterior sulfato de magnesio anhidro y carbón activado, y la mezcla se agitó durante 30 minutos, a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró y el disolvente se evaporó a presión

45

50

reducida para dar 0,29 kg de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-amina como un sólido de color marrón. Valores de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,22 (2H,s), 6,79 (1H, dd, J = 9,3, 2,7Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 2



- 5 A una suspensión de 25,0 g de 2-cloro-5-fluoropiridin-3-amina, se añadieron 3,8 g de cloruro de bis (triciclohexil fosfina) paladio (II) y 1,5 g de 2-(di-terc-butilfosfina) bifenilo en 75 ml de acrilato de butilo, 44,1 g de diisopropiletilamina, se añadieron 15,7 g de ácido fórmico gota a gota al anterior a temperatura ambiente, y la mezcla se mantuvo a temperatura de reflujo durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 32,1 g de diisopropil etilamina y 11,5 g de ácido fórmico a 100° C, y la mezcla se mantuvo a temperatura de reflujo durante 5
- 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 80° C, se añadieron 50 ml de tolueno y 75 ml de agua a lo anterior, y la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se obtuvo el producto sólido mediante filtración, y se lavó utilizando tolueno y agua en orden, para dar 18,0 g de 7-fluoro-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido de color blanco.

15 Valores de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,60 (2H t, J = 7,7 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 9,8, 2,7 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,7 Hz), 10,3 (1H, br s)

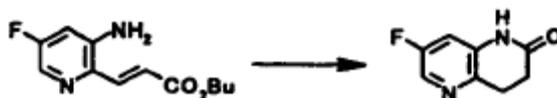
Ejemplo 3



- 20 Una disolución mixta de 150 ml de acetato de butilo y 73 ml de acrilato de butilo se mantuvo a temperatura de reflujo con calentamiento durante 45 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 30° C, se añadieron a lo anterior 50,0 g de 2-cloro-5-fluoropiridina-3-amina, 3,8 de acetato de paladio (II), 44,8 g de trifenilfosfina y 36,6 g de carbonato de sodio, y la mezcla se mantuvo a temperatura de reflujo durante 13 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron a lo anterior 150 ml de agua y 700 ml de acetato de butilo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se filtró la materia insoluble, y el residuo del filtro se lavó utilizando 50 ml de acetato de butilo. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron, se separó la
- 25 capa orgánica, y se evaporaron 800 ml del disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron 300 ml de ciclohexano y 30 ml de tolueno gota a gota, la mezcla se enfrió a 5° C, y se obtuvo el producto sólido mediante filtración y se lavó utilizando una disolución mixta de tolueno-ciclohexano (1:2) y tolueno para dar 57,8 g de acrilato de butil (E)-3-(3-amino-5-fluoropiridin-2-il) como un sólido de color amarillo.

30 Valores de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,96 (3H, t J = 7,3 Hz), 1,38-1,48 (2H, m), 1,64-1,72 (2H, m), 4,10 (2H, brs), 4,21 (2H, t, J = 6, 6Hz), 6,72 (1H, dd, J = 9,8, 2,3 Hz), 6,86 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,71 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2, 3Hz)

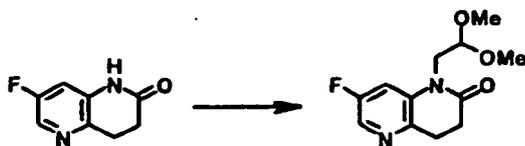
Ejemplo 4



- 40 A una suspensión de 9,1 g de (E)-3-(3-amino-5-fluoropiridin-2-il)acrilato de butilo y 0,9 g de paladio sobre carbono al 10% en 30 ml de metanol se añadieron 4 ml de ácido fórmico, y a lo anterior se añadieron 15 ml de trietilamina gota a gota con enfriamiento de hielo. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la materia insoluble se eliminó por filtración, y el residuo del filtro se lavó con 30 ml de tolueno. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron y se evaporaron a presión reducida. Al residuo
- 45 obtenido se añadieron 30 ml de tolueno, la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas y 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron 30 ml de agua gota a gota a 45°C y la mezcla se enfrió a 5°C. El producto sólido se obtuvo por filtración y se lavó con agua y tolueno en orden para dar 5,7 g de 7-fluoro-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido de color blanco.

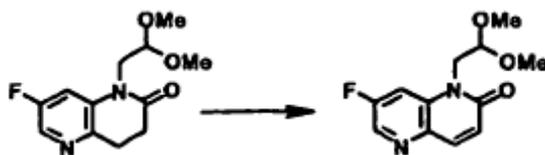
50 Valores de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,60 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,03 (1H, dd, J=9,9, 2,6 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,6 Hz), 10,3 (1H, br s)

Ejemplo 5



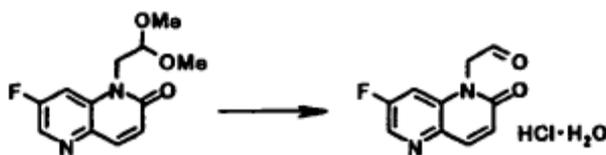
- 5 A una suspensión de 49,8 g de fosfato de potasio en 90 ml de dimetil sulfóxido se añadieron 30,0 g de 7-fluoro-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona y 39,7 g de 2-bromo-1,1-dimetoxietano, y la mezcla se agitó a 100° C durante 3 horas. A la mezcla se añadieron 7,7 g de fosfato de potasio y 6,1 g de 2-bromo-1,1-dimetoxietano, y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron a lo anterior 120 ml de agua y 120 ml de tolueno. Se ajustó la mezcla a pH 8,5 con ácido acético y se añadieron al anterior 3,0 g de carbono activado. La materia insoluble se eliminó por filtración, y el residuo del filtro se lavó utilizando 30 ml de tolueno y 30 ml de agua. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron, se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con 60 ml de tolueno. La capa orgánica y el extracto se combinaron para evaporar el disolvente a presión reducida, se añadieron a lo anterior 90 ml de dibutil éter, y la mezcla se enfrió a -3° C. Se obtuvo el producto sólido mediante filtración y se lavó utilizando dibutil éter y agua en orden para dar 30,8 g de 1-(2,2-dimetoxietil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido de color amarillo.
- 10
- 15 Valores de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,73-2,83 (2H,m), 3,07-3,14 (2H,m), 3,44 (6H,s), 3,93 (2H, d, J = 5, 4Hz), 4,61 (1H, t, J = 5, 4Hz), 7,45 (1H, dd, J = 10,5, 2,4Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,4Hz)

Ejemplo 6



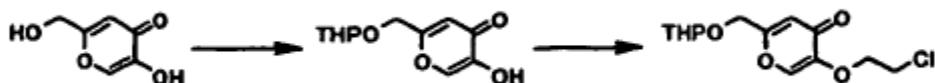
- 20
- A una suspensión de 5,0 g de 1-(2,2-dimetoxietil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona, 5,3 g de N-bromosuccinimida y 3,0 g de carbonato de potasio en 30 ml of clorobenceno, se añadieron 0,12 g de 2,2'-azobis (4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo) tres veces por hora a 50 a 60° C, en atmósfera de nitrógeno. Tras agitar la mezcla de reacción durante 1 hora a la misma temperatura, se añadieron a lo anterior 10 ml de agua, y la mezcla se ajustó a pH 12,6 utilizando una disolución de hidróxido de sodio al 20%. Se separó la capa orgánica y se lavó con 15 ml de agua. Se extrajo la capa acuosa con 15 ml de tolueno. La capa orgánica y el extracto se combinaron para evaporar el disolvente a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron 2 ml de clorobenceno y 6 ml de ciclohexano, la mezcla se agitó durante 30 minutos con enfriamiento con hielo, y se obtuvo el producto sólido mediante filtración y se lavó con ciclohexano para dar 4,1 g of 1-(2,2-dimetoxietil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido de color amarillo claro.
- 25
- 30
- Valores de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,44 (6H,s), 4,30 (2H, d, J = 5,3 Hz), 4,65 (1H, t, J = 5,3 Hz), 6,87 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,71 (dd, 1H, J = 10,6, 2,4 Hz), 7,92 (1H,d, J = 9,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz)
- 35

Ejemplo 7



- 40
- A una suspensión de 158 g de 1-(2,2-dimetoxietil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona en 1,26 l de 2-butanona, se añadieron 79 ml de ácido clorhídrico 12 mol/l a temperatura ambiente, y la mezcla se mantuvo a temperatura de reflujo durante 3 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción a 10° C, se obtuvo el producto sólido mediante filtración y se lavó con 2-butanona para dar 152 g de clorhidrato monohidrato de (7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldehído, como un sólido de color amarillo claro.
- 45
- Valores de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 5,27 (2H,s), 6,88 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,99-8,04 (2H, m), 8,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,68 (1H,s)

Ejemplo 8



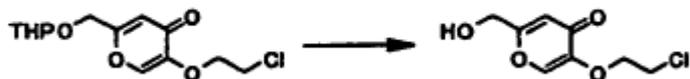
5 A una suspensión de 14,3 g de ácido kójico en 57 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 11 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano y 77 mg ácido p-toluensulfónico monohidrato, y se agitó la mezcla durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla 1 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 26,8 g de 5-hidroxi-2-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4H-piran-4-ona como un sólido de color amarillo claro.

10 A una disolución de la 5-hidroxi-2-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4H-piran-4-ona obtenida en 45 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 45 ml de tolueno, 20,8 ml de 1-bromo-2-cloroetano y 41,6 g de carbonato de potasio, y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60° C. La mezcla se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron al residuo obtenido, 107 ml de agua y 90 ml de acetato de etilo-17 ml de tolueno. La capa orgánica y el extracto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 26,7 g de 5-(2-cloroetoxi)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4H-piran-4-ona como una sustancia oleosa de color marrón.

15 Valores de RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,52-1,71 (4H,m), 1,73-1,79 (1H,m), 1,80-1,88 (1H,m), 3,56 (1H, dddd, J = 11,1, 4,4, 4,2, 1,4 Hz), 3,79 (2H, t, J = 6,0Hz), 3,80-3,85 (1H,m), 4,27 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,31-4,37 (1H,m), 4,49-4,55 (1H,m), 4,73 (1H, t, J = 3,4Hz), 6,52 (1H,s), 7,75 (1H,s)

20

Ejemplo 9



25 A una disolución de 314 g de 5-(2-cloroetoxi)-2-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)-4H-piran-4-ona en 630 ml de metanol se añadieron 6,3 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 13 ml de disolución acuosa de amoníaco al 28% y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 240 g de 5-(2-cloroetoxi)-2-(hidroximetil)-4H-piran-4-ona (producto bruto) como una sustancia oleosa de color marrón.

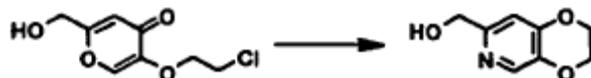
30 Se purificaron 10,6 g de la sustancia oleosa obtenida mediante cromatografía en columna de gel de sílice [gel de sílice; KANTO CHEMICAL CO., INC., gel de sílice 60, eluato cloroformo:metanol = 95:5] para dar 7,0 g de 5-(2-cloroetoxi)-2-(hidroximetil)-4H-piran-4-ona como un sólido de color marrón claro.

Valores de RMN ¹H (CDCl₃) δ:

3,05 (1H,s), 3,79 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,25 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,50 (2H,s), 6,53 (1H, t, J = 0,9 Hz), 7,75 (1H,s)

35

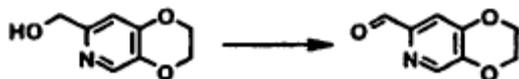
Ejemplo 10



40 A 229 g de (2-cloroetoxi)-2-(hidroximetil)-4H-piran-4-ona (producto bruto), se añadieron 572 ml de disolución acuosa de amoníaco al 25%, la mezcla se agitó durante 7 horas a 85° C y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción 4 veces con 500 ml de acetato de 2-propilo. La capa orgánica se combinó con la anterior y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 90,5 g de (2,3-dihidro-(1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-il) metanol como una sustancia oleosa de color marrón.

45 Valores de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,25-4,38 (4H,m), 4,62 (2H,s), 6,76 (1H,s), 8,11 (1H,s)

Ejemplo 11

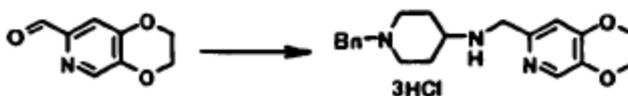


50

A una disolución de 111 g de (2,3-dihidro-(1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-il) metanol en 1110 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 164 g de dióxido de manganeso, la mezcla se agitó durante 5 horas a 70° C y se agitó durante la noche a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a filtración mediante Celite y el residuo del filtro se lavó con 500 ml de tetrahidrofurano. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron para evaporar el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de 750 ml de 2-propanol para dar 53,5 g de 2,3-dihidro-(1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-carbaldehído como un sólido de color amarillo claro. Valores de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,38 (4H,s), 7,51 (1H,s), 8,31 (1H,s), 9,92 (1H,s)

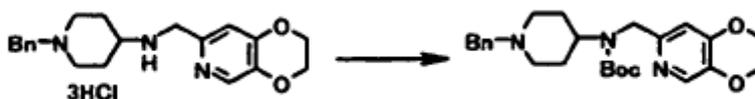
Ejemplo 12



Una disolución de 3,0 g de 2,3-dihidro-(1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-carbaldehído y 3,4 g de 4-amino-1-bencilpiperidina en 30 ml de metanol se agitó durante 50 minutos a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota a lo anterior una disolución de 0,34 g de borohidruro de sodio en 30 ml de hidróxido de sodio/metanol 0,01 mol/l con enfriamiento en hielo. La mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas con enfriamiento en hielo, se añadieron gota a gota al anterior 6 ml de ácido clorhídrico concentrado a 10° C o menos y se agitó durante 1 hora 30 minutos. Se obtuvo el producto sólido mediante filtración para dar 6,8 g de trichlorhidrato de 1-bencil-N-(2,3-dihidro-(1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-ilmetil) piperidin-4-amina como un sólido de color blanco.

Valores de RMN ¹H (D₂O) δ: 1,93-2,03 (2H,m), 2,48 (2H, d, J = 13,3 Hz), 3,13-3,21 (2H,m), 3,62-3,73 (3H,m), 4,37 (2H,s), 4,43-4,49 (4H,m), 4,53-4,58 (2H,m), 7,35 (1H,s), 7,49-7,57 (5H,m), 8,30 (1H,s)

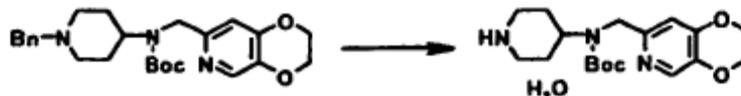
Ejemplo 13



A una disolución de 6,8 g de trichlorhidrato de 1-bencil-N-(2,3-dihidro-(1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-ilmetil) piperidin-4-amina en 20 ml de agua se añadieron 11 ml de tetrahidrofurano, 8 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 20% con enfriamiento en hielo, y posteriormente se añadieron al anterior 3,3 g de dicarbonato de di-terc-butilo. La mezcla se agitó durante 8 horas a temperatura ambiente y se añadieron a lo anterior 11 ml de acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se añadieron a lo anterior 5,1 g de gel de sílice (Chromatorex-NH, FUJI SILYSIA CHAMICAL LTD.). Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, y se filtró pasándola a través de 2,6 g de gel de sílice (gel de sílice 60, KANTO CHEMICAL CO., INC). Para el lavado se utilizaron 35 ml de acetato de etilo. Se combinaron el filtrado y el líquido de lavado y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 6,3 g de (1-bencilpiperidin-4-il) (2,3-dihidro-(1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-ilmetil) carbamato de terc-butilo como una espuma de color amarillo claro.

Valores de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,32-1,54 (9H,m), 1,55-1,74 (4H,m), 1,92-2,07 (2H,m), 2,87 (2H, d, J = 11,5 Hz), 3,44 (2H,s), 4,07-4,18 (1H,m), 4,22-4,32 (4H,m), 4,33-4,48 (2H,m), 6,72 (1H,s), 7,20-7,24 (1H,m), 7,27-7,31 (4H,m), 8,04 (1H,s)

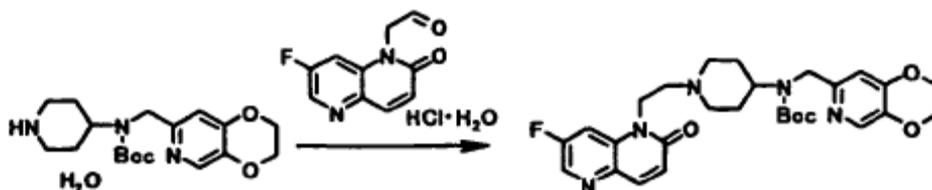
Ejemplo 14



A una disolución de 5,9 g de (1-bencilpiperidin-4-il) (2,3-dihidro-(1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-il metil) carbamato de terc-butilo en 30 ml de metanol, se añadieron 1,2 g de paladio sobre carbono al 5%, y la mezcla se agitó durante 7 horas a 60° C en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se sometió a filtración mediante Celite, y se añadieron al filtrado 40 ml de acetato de etilo y 30 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,5 mol/l. La capa orgánica se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó utilizando sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se recrystalizó a partir de 5 ml de acetato de etilo-15 ml de heptano, para dar 3,0 g de ((2,3-dihidro-(1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-il) metil) (piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo monohidrato como un polvo de color blanco.

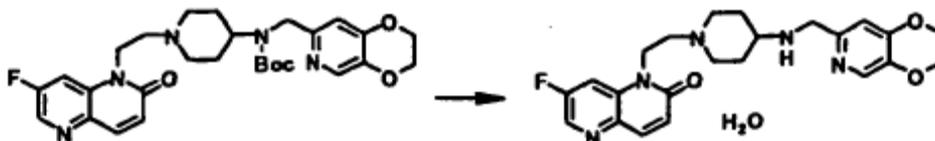
Valores de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (9H,s) 1,48-1,53 (2H,m), 1,63-1,68 (2H,m), 2,61-2,66 (2H,m), 3,07-3,10 (2H,m), 4,26-4,38 (7H,m), 6,75 (1H,s), 8,05 (1H,s)

Ejemplo 15



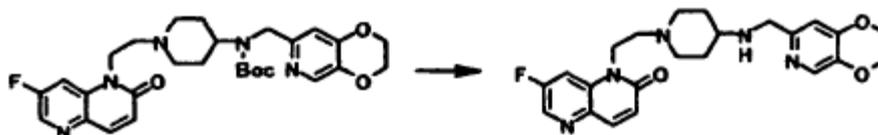
- 5 A una disolución de 5,0 g de (2,3-dihidro (1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-ilmetil) (piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo monohidrato en 40 ml de N-metil-2-pirrolidona, se añadieron 3,5 g de clorhidrato monohidrato de (7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldehído, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla 4,3 g de triacetoxiborohidruro de sodio divididos en 5 porciones en el periodo de 80 minutos con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora y 40 minutos con enfriamiento en hielo. Tras calentar a temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla 20 ml de agua y se ajustaron a pH 11,5 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 20%. Se añadieron a la mezcla 20 ml de N-metil-2-pirrolidona a 70 a 80° C, y se agitó la mezcla durante 2 horas y 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se obtuvo el producto sólido mediante filtración y se lavó con agua para dar 6,5 g de (2,3-dihidro(1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-ilmetil) (1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo como un sólido de color marrón claro.
- 10
- 15 Valores de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,30-1,80 (13H,m), 2,08-2,27 (2H,m), 2,56-2,65 (2H,m), 2,93-3,04 (2H,m), 4,02-4,19 (1H,m), 4,23-4,49 (8H,m), 6,73 (1H,s), 6,84 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 10,2, 2,3Hz), 7,87 (1H d, J = 9,9 Hz), 8,05 (1H,s), 8,41 (1H, d, J = 2,3 Hz)

20 Ejemplo 16



- 25 A una suspensión de 25,0 g de (2,3-dihidro (1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-ilmetil) (1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 50 ml de agua, se añadieron 18 ml de ácido clorhídrico concentrado gota a gota a desde 28 a 39° C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y 30 minutos desde 40 a 50° C, se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 17 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 20% y 25 ml de agua y se calentaron a 60° C. La mezcla se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado y se añadieron al anterior 25 ml de agua. Se filtró la materia insoluble a 50° C y se lavó el filtro del residuo utilizando 25 ml de agua. El filtrado y el líquido de lavado se combinaron y se calentaron a 40° C, se añadieron 13,5 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 20%, 150 ml de 2-butanona y 25 ml de agua, y se mantuvieron a temperatura de reflujo con calentamiento para disolver la materia sólida. La mezcla de reacción se enfrió a 10° C y el producto sólido obtenido mediante filtración se lavó con agua para dar 19,3 g de 1-(2-(4-((2,3-dihidro(1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona monohidrato como un sólido de color amarillo claro
- 30
- 35 Valores de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,35-1,50 (2H,m), 1,90 (2H, d, J = 12,2 Hz), 2,18 (2H, t, d, J = 11,5, 2,2 Hz), 2,46-2,59 (1H,m), 2,64 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,95 (2H, d, J = 12,0 Hz), 3,79 (2H,s), 4,26-4,34 (6H,m), 6,81 (1H,s), 6,85 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 10,2, 2,4 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 9,8, 0,5 Hz), 8,10 (1H,s), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz)

40 Ejemplo 17



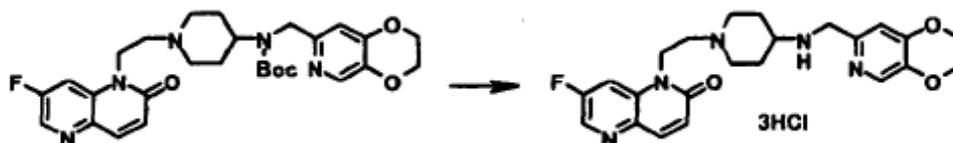
- 45 Una disolución de 3,03 g de (2,3-dihidro (1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-ilmetil) (1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il) carbamato de terc-butilo en 45 ml de ácido trifluoroacético se agitó durante 1 hora y 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadieron 30 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo y se ajustó a pH 10 con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 ml/l. Se separó la capa

orgánica y se extrajo la capa acuosa 7 veces con acetato de etilo. Se combinó la capa orgánica con lo anterior y se concentró el disolvente hasta 10 ml con presión reducida, donde se filtró la materia insoluble. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice [eluato; cloroformo: metanol = 92,8], se recristalizó a partir de 3 ml de acetato de etilo para dar 0,611 g de 1-(2-(4-((2,3-dihidro (1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (anhidrato) como un sólido de color amarillo claro.

Valores de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,39-1,47 (2H,m), 1,87-1,93 (2H,m), 2,18 (2H, t, J = 10,8 Hz), 2,49-2,55 (1H,m), 2,64 (2H, t J = 7,1 Hz), 2,92-2,98 (2H,m), 3,79 (2H,s), 4,26-4,29 (2H,m), 4,29-4,34 (4H,m), 6,82 (1H,s), 6,85 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,88 (1H d, J = 9,6 Hz), 8,10 (1H,s), 8,41 (1H, d, J = 2,3 Hz)

Anal. Calculado para C₂₃H₂₆FN₅O₃: C, 62,86; H, 5,96; N, 15,94; F, 4,32
Encontrado: C, 62,58; H, 5,92; N, 15,80; F, 4,21

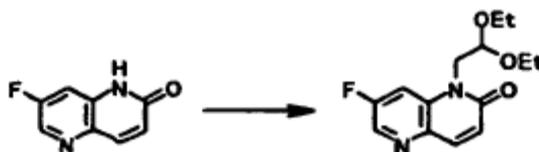
Ejemplo Comparativo 1 (documento WO 2007/138974)



A una suspensión de 0,30 g de (2,3-dihidro (1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-ilmetil) (1-(2-(7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il)etil)piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en 2 ml de 2-propanol, se añadieron 0,23 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora y 50 minutos a temperatura de reflujo con calentamiento. La mezcla de reacción se enfrió a 5° C, y se obtuvo el sólido mediante filtración para dar 0,28 g de triclorhidrato de 1-(2-(4-((2,3-dihidro (1,4) dioxino (2,3-c)piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como un sólido de color amarillo claro.

Valores de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2,00-216 (2H,m), 2,52-2,61 (2H,m), 3,23-3,35 (2H,m), 3,61-3,67 (2H,m), 3,69-3,80 (1H,m), 3,98-4,07 (2H,m), 4,46-4,51 (2H,m), 4,52 (2H,s), 4,55-4,63 (2H,m), 4,71-4,96 (2H,m), 6,99 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,44 (1H,s), 7,93-7,99 (1H,m), 8,10 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,36 (1H,s), 8,57 (1H, d, J = 2,2 Hz)

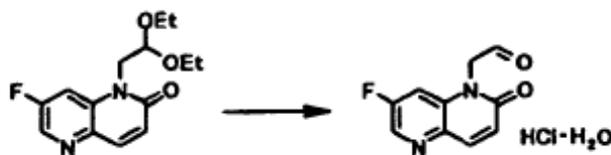
Ejemplo de producción 1



A una suspensión de 3,00 g de 7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona y 5,04 g de fosfato de potasio en 12 ml de dimetil sulfóxido, se añadieron 4,68 g de 2-bromo-1,1-dietoxietano a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 4,5 horas a 94° C. La mezcla de reacción se enfrió, y se añadieron a lo anterior 21 ml de agua y 12 ml de ciclopentil metil éter. Se ajustó la mezcla a pH 5,8 con 12 mol/l de ácido clorhídrico, posteriormente, la materia insoluble se filtró, y el residuo del filtro se lavó dos veces con 3 ml de ciclopentil metil éter. Las capas orgánicas del filtrado obtenido y el líquido de lavado se separaron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3,11 g de 1-(2-(2-dietoxietil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona como una sustancia oleosa de color amarillo claro.

Valores de RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,12 (6H, t, J = 7,1 Hz), 3,47-3,55 (2H,m), 3,74-3,82 (2H,m), 4,29 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,78 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 10,6, 2,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 9,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz)

Ejemplo de producción 2



A 480 ml de 2-butanona, se añadieron 30 ml de ácido clorhídrico 12 mol/l, la mezcla se calentó hasta 70° C y se añadió gota a gota una disolución de 60 g de 1-(2-(2-dietoxietil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-1(1H)-ona en 60 ml de 2-butanona, seguido por calentamiento a temperatura de reflujo durante 2 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción a 25° C, se obtuvo el producto sólido mediante filtración y se lavó con 2-butanona para dar 50,3 g de clorhidrato monohidrato de (7-fluoro-2-oxo-1,5-naftiridin-1(2H)-il) acetaldehído como un sólido de color amarillo claro.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el modelo de difracción de rayos X en polvo de la 1-(2-(4-((2,3-dihidro (1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona monohidrato.

5

Aplicabilidad industrial

La 1-(2-(4-((2,3-dihidro (1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona monohidrato de la presente invención (1) tiene una fuerte actividad antibacteriana y una elevada seguridad, (2) no presenta deliquesencia o higroscopicidad, (3) es fácil de manipular, (4) se produce utilizando un disolvente que es seguro para un cuerpo humano, (5) se produce en condiciones con una baja carga ambiental, y (6) se puede producir en masa, siendo por tanto útil como un compuesto farmacéutico a granel.

10

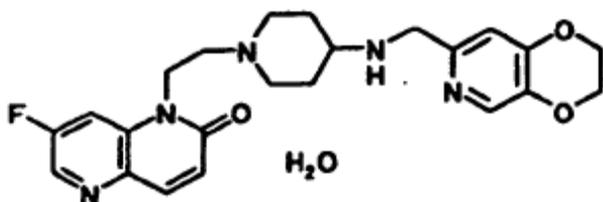
REIVINDICACIONES

1. 1-(2-(4-((2,3-dihidro (1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2-(1H)-ona monohidrato.

5 2. Un método para producir el 1-(2-(4-((2,3-dihidro (1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona monohidrato representado por la fórmula

[Fórmula 20]

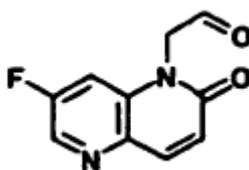
10



caracterizado por hacer reaccionar

15 (1) un derivado de naftiridina representado por la fórmula

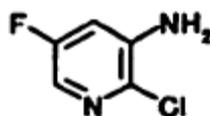
[Fórmula 7]



20

y producido haciendo reaccionar un derivado de piridina representado por la fórmula

[Fórmula 1]

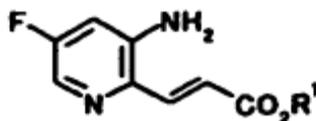


25

con un éster de ácido acrílico para dar un derivado de ácido acrílico representado por la fórmula general

[Fórmula 2]

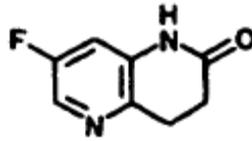
30



donde R¹ representa un grupo alquilo,

35 a continuación reduciendo/ciclando el derivado de ácido acrílico obtenido para dar un derivado de dihidronaftirideno representado por la fórmula

[Fórmula 3]



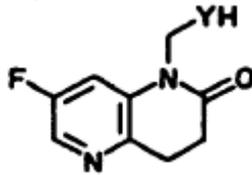
5 a continuación haciendo reaccionar el derivado de dihidronaftiridina obtenido con un compuesto representado por la fórmula general

[Fórmula 4]



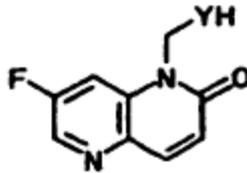
10 donde L¹ representa un grupo; Y representa un grupo carbonilo protegido, para dar un derivado de dihidronaftiridina representado por la fórmula general

15 [Fórmula 5]



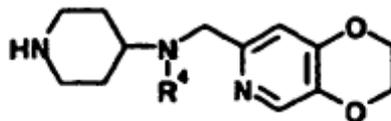
20 donde Y es tal como se ha definido anteriormente.
a continuación oxidando el derivado de dihidronaftiridina obtenido para dar un derivado de naftiridina representado por la fórmula general

[Fórmula 6]



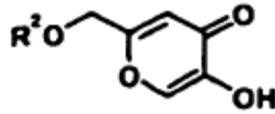
25 donde Y es tal como se ha definido anteriormente, y
a continuación desprotegiendo el derivado de naftiridina obtenido con
30 (2) un derivado de piperidina representado por la fórmula general

[Fórmula 17]



35 donde R⁴ representa un grupo protector de imino y está producido haciendo reaccionar un derivado de ácido kójico representado por la fórmula general.

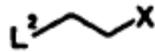
[Fórmula 8]



5

donde R² representa un grupo protector de hidroxilo, con un compuesto representado por la fórmula general

[Fórmula 9]

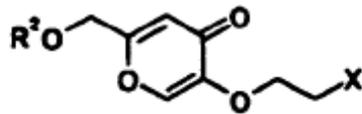


10

donde L² representa un grupo saliente, X representa un grupo saliente, para dar un derivado de ácido kójico representado por la fórmula general

15

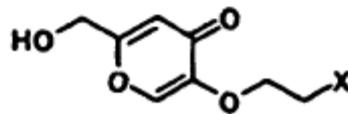
[Fórmula 10]



20

donde R² y X son tal como se ha definido anteriormente a continuación desprotegiendo el derivado de ácido kójico obtenido representado por la fórmula general

[Fórmula 11]

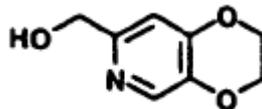


25

donde X es tal como se ha definido anteriormente a continuación, haciendo reaccionar el derivado de ácido kójico con amoníaco para dar un derivado de piridina representado por la fórmula

30

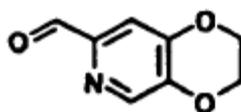
[Fórmula 12]



35

a continuación oxidando el derivado de piridina obtenido para dar un derivado de piridina representado por la fórmula

[Fórmula 13]



40

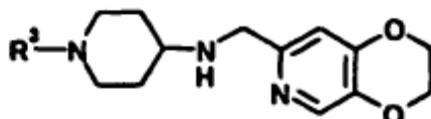
a continuación haciendo reaccionar el derivado de piridina con un derivado de piperidina representado por la fórmula general

[Fórmula 14]



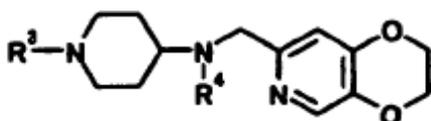
5 donde R³ representa un grupo protector de imino, para dar un derivado de piperidina representado por la fórmula general

[Fórmula 15]



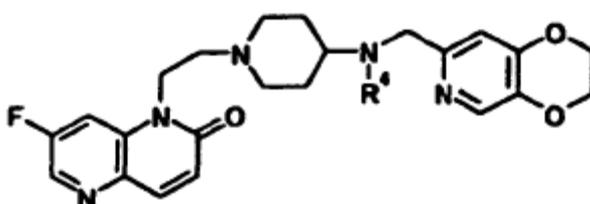
10 donde R³ es tal como se ha definido anteriormente, a continuación, protegiendo el grupo imino para dar un derivado de piperidina representado por la fórmula general

[Fórmula 16]



20 donde R⁴ es tal como se ha definido anteriormente, R³ es tal como se ha definido anteriormente, y a continuación desprotegiendo el derivado de piperidina obtenido para dar (3) un derivado de naftiridina representado por la fórmula general

[Fórmula 18]



30 donde R⁴ es tal como se ha definido anteriormente, y a continuación desprotegiendo el derivado de naftiridina obtenido

3. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 2, donde R³ es un grupo aralquilo, R⁴ es un grupo acilo o un grupo alcóxicarbonilo

4. Un agente antibacteriano que contiene 1-(2-(4-((2,3-dihidroxi (1,4) dioxino (2,3-c) piridin-7-ilmetil)amino)piperidin-1-il)etil)-7-fluoro-1,5-naftiridin-2(1H)-ona monohidrato.

FIG. 1

