

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 868**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 263/20 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2004** **E 04764810 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014** **EP 1660489**

54 Título: **Productos intermedios para la preparación de unos compuestos híbridos de oxazolidinona y quinolona**

30 Prioridad:

03.09.2003 DE 10340485

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

20.10.2014

73 Titular/es:

**MORPHOCHEM AKTIENGESELLSCHAFT FÜR
KOMBINATORISCHE CHEMIE (100.0%)
GMUNDER STRASSE 37-37A
81379 MÜNCHEN, DE**

72 Inventor/es:

**HUBSCHWERLEN, CHRISTIAN;
SPECKLIN, JEAN-LUC;
SURIVET, JEAN PHILIPPE y
BAESCHLIN, DANIEL K.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 509 868 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).

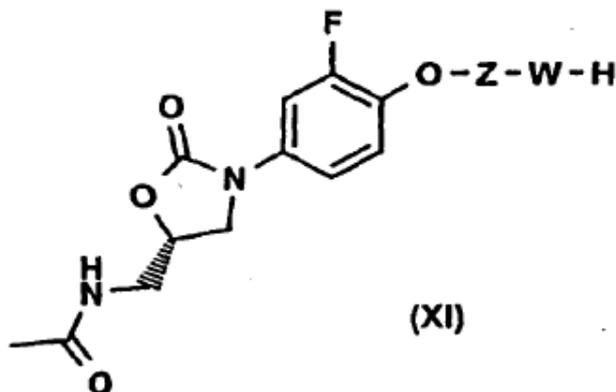
DESCRIPCIÓN

Productos intermedios para la preparación de unos compuestos híbridos de oxazolidinona y quinolona

5 El presente invento describe unos productos intermedios (ZP) para una nueva y eficaz síntesis de unos productos finales, en los que los farmacóforos de quinolona y oxazolidinona están unidos entre sí a través de un engarzador químicamente estable. Unos productos finales de este tipo se han descrito en el documento de solicitud de patente internacional WO 03032962 y se distinguen por una alta actividad frente a bacterias humanas y animales. Por lo demás, el presente invento se refiere a una síntesis nueva y eficaz de estos productos intermedios así como de los

10 productos finales.

El presente invento se refiere a unos compuestos de la fórmula (XI)



siendo

15 W un grupo heterociclo-alquileo sustituido con un grupo OH, que contiene un anillo con 4, 5, 6 ó 7 átomos de anillo y estando unido a un átomo de nitrógeno el átomo de hidrógeno que está unido al grupo W; y

Z es un grupo alquileo de C₁₋₄.

20 La expresión de "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, de manera preferida de 1 a 12 átomos de carbono, de manera especialmente preferida de 1 a 6 átomos de carbono, p.ej. el grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc.-butilo, n-pentilo, n-hexilo o 2,2-dimetil-butilo.

25 Las expresiones de "alqueno" y "alquino" se refieren a unos grupos de hidrocarburos por lo menos parcialmente insaturados, lineales o ramificados, que tienen de 2 a 20 átomos de carbono, de manera preferida de 2 a 12 átomos de carbono, de manera especialmente preferida de 2 a 6 átomos de carbono, p.ej. el grupo etenilo, alilo, acetilenilo, propargilo, isoprenilo o hex-2-enilo. De manera preferida, los grupos alqueno tienen uno o dos (de manera especialmente preferida un) enlace(s) doble(s) o respectivamente los grupos alquino tienen uno o dos (de manera especialmente preferida un) enlace(s) triple(s).

30 Por lo demás, los conceptos de "alquilo", "alqueno" y "alquino" se refieren a unos grupos, en los que uno o varios átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente uno de otro por un átomo de halógeno (de manera preferida de F o Cl), tal como p.ej. el grupo 2,2,2-tricloro-etilo o trifluorometilo.

35 La expresión de "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, alqueno o alquino (p.ej. heteroalqueno o heteroalquino), en el que uno o varios (de manera preferida 1, 2 ó 3) átomos de carbono, independientemente uno de otro, han sido reemplazados por un átomo de oxígeno, nitrógeno, fósforo, boro, selenio, silicio o azufre (de manera preferida por oxígeno, azufre o nitrógeno). La expresión de "heteroalquilo" se refiere, por lo demás, a un ácido carboxílico o a un grupo que se deriva de un ácido carboxílico, tal como p.ej. acilo, acilalquilo, alcocarbonilo, aciloxi, aciloxialquilo, carboxialquilamida o alcocarbonilo.

40 Unos ejemplos de grupos heteroalquilo son los grupos de las fórmulas R^a-O-Y^a-, R^a-S-Y^a-, R^a-N(R^b)-Y^a-, R^a-CO-Y^a-, R^a-O-CO-Y^a-, R^a-CO-O-Y^a-, R^a-CO-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CO-Y^a-, R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-, R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-, R^a-O-CO-O-Y^a-, R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-, R^a-CS-Y^a-, R^a-O-CS-Y^a-, R^a-CS-O-Y^a-, R^a-CS-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CS-Y^a-, R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a-, R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-, R^a-O-CS-O-Y^a-, R^a-S-CO-Y^a-, R^a-CO-S-Y^a-, R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-, R^a-S-CO-O-Y^a-, R^a-O-CO-S-Y^a-, R^a-S-CO-S-Y^a-, R^a-S-CS-Y^a-, R^a-CS-S-Y^a-, R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-, R^a-S-CS-O-Y^a- y R^a-O-CS-S-Y^a-,

45 siendo R^a un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo alqueno de C₂₋₆ o un grupo alquino de C₂₋₆; siendo R^b un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo alqueno de C₂₋₆ o un grupo alquino

de C₃-C₆; siendo R^c un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alqueno de C₂-C₆ o un grupo alquino de C₂-C₆; siendo R^d un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo alqueno de C₂-C₆ o un grupo alquino de C₂-C₆ y siendo Y^a un enlace directo, un grupo alqueno de C₁-C₆, un grupo alqueno de C₂-C₆ o un grupo alquino de C₂-C₆, conteniendo cada grupo heteroalquilo por lo menos un átomo de carbono y pudiendo uno o varios átomo(s) de hidrógeno ser reemplazado(s) por átomos de flúor o cloro. Unos ejemplos concretos de grupos heteroalquilo son metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propiloxi, iso-propiloxi, terc.-butiloxi, metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, metilamino, dietilamino, dietilamino, iso-propiletilamino, metilaminometilo, etilaminometilo, di-iso-propilaminoetilo, enoléter, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, acetilo, propionilo, butiriloxi, acetiloxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-etil-N-metil-carbamoilo o N-metil-carbamoilo. Otros ejemplos de grupos heteroalquilo son los grupos nitrilo, isonitrilo, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato y alquilnitrilo. Un ejemplo de un grupo heteroalqueno es un grupo de la fórmula -CH₂CH(OH)-.

La expresión de "cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado (p.ej. un grupo cíclico que tiene uno, dos o más enlace(s) dobles, tal como un grupo cicloalqueno), que contiene uno o varios (de manera preferida 1 ó 2) anillos, que contienen de 3 a 14 átomos de carbono de anillo, de manera preferida de 3 a 10 (en particular 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos de carbono de anillo. La expresión de "cicloalquilo" se refiere por lo demás a unos correspondientes grupos, en los que uno o varios átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente uno de otro por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o por unos grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH o NO₂, por lo tanto p.ej. unas cetonas cíclicas tales como p.ej. ciclohexanona, 2-ciclohexenona o ciclopentanona. Otros ejemplos concretos de grupos cicloalquilo son el grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, espiro[4,5]-decanilo, norbornilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, decalinilo, biciclo[4.3.0]nonilo, tetralinilo, ciclopentilciclohexilo, fluorociclohexilo o ciclohex-2-enilo.

La expresión de "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo tal como se ha definido más arriba, en el que uno o varios (de manera preferida 1, 2 o 3) átomos de carbono de anillo han sido reemplazados independientemente uno de otro por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre (de manera preferida por oxígeno, azufre o nitrógeno). La expresión de "heterocicloalquilo" se refiere por lo demás a unos grupos, en los que uno o varios átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente unos de otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH o NO₂. Unos ejemplos de ellos son los grupos piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, urotropinilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo o 2-pirazolinilo así como unas/os lactamas, lactonas, imidas cíclicas y anhídridos cíclicos.

La expresión de "alquilcicloalquilo" se refiere a unos grupos, que de un modo correspondiente a las definiciones dadas más arriba, contienen tanto unos grupos cicloalquilo como también unos grupos alquilo, alqueno o alquino, p.ej. los grupos alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalqueno, alquencilcicloalquilo y alquencilcicloalquilo. De manera preferida, un grupo alquilcicloalquilo contiene un grupo cicloalquilo, que tiene uno o dos sistemas anulares, que contienen desde 3 hasta 10 (en particular 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos de carbono y uno o dos grupos alquilo, alqueno, alquino o heteroalquilo con 1 ó 2 hasta 6 átomos de carbono.

La expresión de "heteroalquilcicloalquilo" se refiere a unos grupos alquilcicloalquilo, tales como los que se han definido más arriba, en los que uno o varios (de manera preferida 1, 2 ó 3) átomos de carbono han sido reemplazados independientemente uno de otro por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre (de manera preferida por oxígeno, azufre o nitrógeno). De manera preferida, un grupo heteroalquilcicloalquilo posee 1 ó 2 sistemas anulares con 3 hasta 10 (en particular 3, 4, 5, 6 o 7) átomos de anillo y uno o dos grupos alquilo, alqueno, alquino o heteroalquilo con 1 ó 2 hasta 6 átomos de carbono. Unos ejemplos de tales grupos son unos grupos alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalqueno, alquencilheterocicloalquilo, alquencilheterocicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heteroalquilheterocicloalquilo y heteroalquilheterocicloalqueno, siendo los grupos cíclicos saturados o insaturados una vez, dos veces o tres veces.

La expresión de "arilo" o respectivamente "Ar" se refiere a un grupo aromático, que tiene uno o varios anillos, y que contiene de 6 a 14 átomos de carbono de anillo, de manera preferida de 6 a 10 (en particular 6) átomos de carbono de anillo. La expresión de "arilo" (o respectivamente "Ar") se refiere por lo demás a unos grupos, en los que uno o varios átomos de hidrógeno han sido reemplazados independientemente unos de otros por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, SH, NH₂ o NO₂. Unos ejemplos de ellos son los grupos fenilo, naftilo, bifenilo, 2-fluoro-fenilo, anilino, 3-nitro-fenilo o 4-hidroxi-fenilo.

La expresión de "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático, que tiene uno o varios anillos, y que contiene de 5 a 14 átomos de anillo, de manera preferida de 5 a 10 (en particular 5 ó 6) átomos de anillo y uno o varios (de manera preferida 1, 2, 3 ó 4) átomos de anillo de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre (de manera preferida O, S o N). La expresión de "heteroarilo" se refiere por lo demás a unos grupos, en los que uno o varios átomos de hidrógeno han sido reemplazados, independientemente unos de otros, por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, SH, NH₂ o NO₂. Unos ejemplos de ellos son los grupos 4-piridilo, 2-imidazolilo, 3-fenilpirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, indazolilo, indolilo, bencimidazolilo, piridazinilo, quinolinilo, purinilo, carbazolilo, acridinilo, pirimidilo, 2,3'-bifurilo, 3-pirazolilo e isoquinolinilo.

La expresión de "aralquilo" se refiere a unos grupos que, de un modo correspondiente a las definiciones dadas anteriormente, contienen tanto unos grupos arilo como también unos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y/o cicloalquilo, tales como p.ej. unos grupos arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilcicloalquilo, arilcicloalquenilo, alquilarilcicloalquilo y alquilarilcicloalquenilo. Unos ejemplos concretos de los aralquilos son tolueno, xileno, mesitileno, estireno, cloruro de bencilo, o-fluorotolueno, 1H-indeno, tetralina, dihidronaftalenos, indanona, fenilciclopentilo, cumeno, ciclohexilfenilo, fluoreno e indano. De manera preferida, un grupo aralquilo contiene uno o dos sistemas anulares aromáticos (1 ó 2 anillos) con 6 hasta 10 átomos de carbono y uno o dos grupos alquilo, alquenilo y/o alquinilo con 1 ó 2 hasta 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono de anillo.

La expresión de "heteroalquilo" se refiere a un grupo aralquilo tal como se ha definido más arriba, en el que uno o varios (de manera preferida 1, 2, 3 ó 4) átomos de carbono, independientemente unos de otros, han sido reemplazados por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo, boro o azufre (de manera preferida por oxígeno, azufre o nitrógeno), es decir a unos grupos que, de un modo correspondiente a las definiciones dadas anteriormente, contienen tanto unos grupos arilo o respectivamente heteroarilo como también unos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y/o heteroalquilo y/o cicloalquilo y/o heterocicloalquilo. De manera preferida, un grupo heteroaralquilo contiene uno o dos sistemas anulares aromáticos (1 ó 2 anillos) con 5 ó 6 hasta 10 átomos de carbono de anillo y uno o dos grupos alquilo, alquenilo y/o alquinilo con 1 ó 2 hasta 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono de anillo, habiendo sido reemplazados 1, 2, 3 ó 4 de estos átomos de carbono, independientemente unos de otros, por átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno.

Ejemplos de ellos son los grupos arilheteroalquilo, arilheterocicloalquilo, arilheterocicloalquenilo, arilalquilheterocicloalquilo, arilalquenilheterocicloalquilo, arilalquinilheterocicloalquilo, arilalquilheterocicloalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilcicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquenilo, heteroarilalquilcicloalquilo, heteroarilalquilheterocicloalquenilo, heteroarilheteroalquilcicloalquilo, heteroarilheteroalquilcicloalquenilo y heteroarilheteroalquilheterocicloalquilo, siendo los grupos cíclicos saturados o insaturados una vez, dos veces o tres veces. Unos ejemplos concretos son los grupos tetrahidroisoquinolinilo, benzoilo, 2- ó 3-etil-indolinilo, 4-metilpiridino, 2-, 3- ó 4-metoxi-fenilo, 4-etoxi-fenilo y 2-, 3- ó 4-carboxi-fenilalquilo.

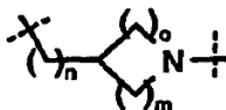
Las expresiones de "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "heteroalquilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "alquilcicloalquilo", "heteroalquilcicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aralquilo" y "heteroaralquilo" se refieren también a unos grupos, en los que uno o varios átomos de hidrógeno de tales grupos han sido reemplazados, independientemente unos de otros, por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH o NO₂.

La expresión "eventualmente sustituido" se refiere a unos grupos, en los que uno o varios átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH o NO₂. Esta expresión se refiere por lo demás a unos grupos, que están sustituidos con grupos alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, heteroalquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₁₀, heterocicloalquilo de C₂-C₉, arilo de C₆-C₁₀, heteroarilo de C₁-C₉, aralquilo de C₇-C₁₂ o heteroaralquilo de C₂-C₁₁ no sustituidos.

Los compuestos descritos en la presente solicitud pueden contener uno o varios centros de quiralidad, debido a su sustitución. El presente invento comprende, por consiguiente, tanto todos los enantiómeros puros y todos los diastereoisómeros puros, como también sus mezclas en cualquier relación de mezcladura. Por lo demás, por el presente invento están comprendidos también todos los isómeros cis/trans de los compuestos de la fórmula general (I) así como unas mezclas de éstos. Por lo demás, por el presente invento están comprendidas todas las formas tautómeras de los compuestos descritos.

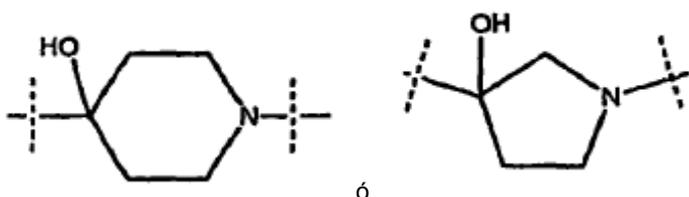
De manera especialmente preferida, Z es un grupo CH₂ o CH₂H₂.

De manera especialmente preferida, Z-W son en común un grupo de la fórmula

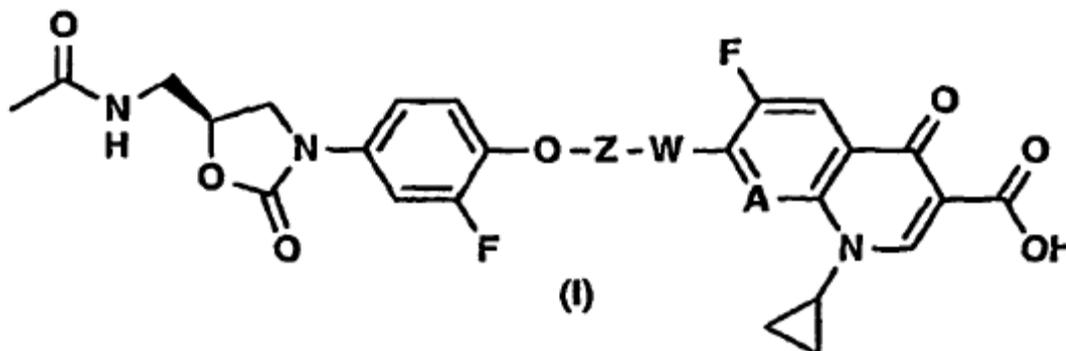


siendo n igual a 1 ó 2, m igual a 1 ó 2 y o igual a 1 ó 2, estando este grupo sustituido con un grupo OH.

De manera especialmente preferida, **W** tiene la siguiente estructura:



Los compuestos de la fórmula (XI) se pueden utilizar en la síntesis de los compuestos de la fórmula (I)

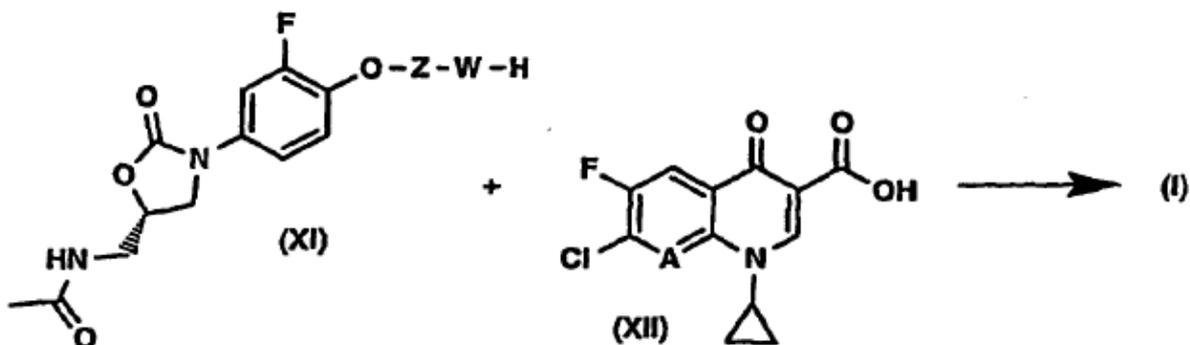


5

siendo Z un grupo alquileo de C₁₋₄ eventualmente sustituido, A un átomo de nitrógeno o un grupo CH y W un grupo heterocicloalquileo sustituido con un grupo OH, que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y estando el radical de quinolina unido a este átomo de nitrógeno.

10

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de la siguiente manera:



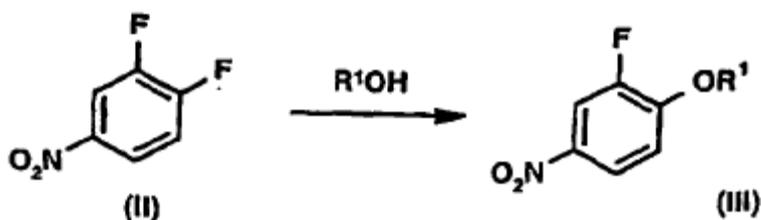
15

siendo el compuesto (XI) un compuesto de acuerdo con el presente invento y empleándose el compuesto (XII) de manera preferida en forma de un compuesto complejo con boro (p.ej. como un compuesto complejo con diacetato de boro).

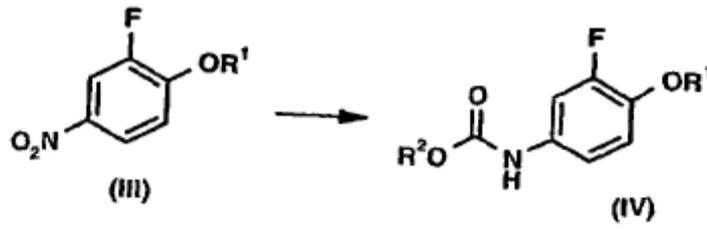
Las condiciones de reacción preferidas para esta etapa son: N-metilpirrolidona, cloruro de trimetilsililo, la base de Hünig o K₂CO₃, a 80°C.

20 Los compuestos conformes al invento se pueden preparar p.ej. por la siguiente ruta de síntesis:

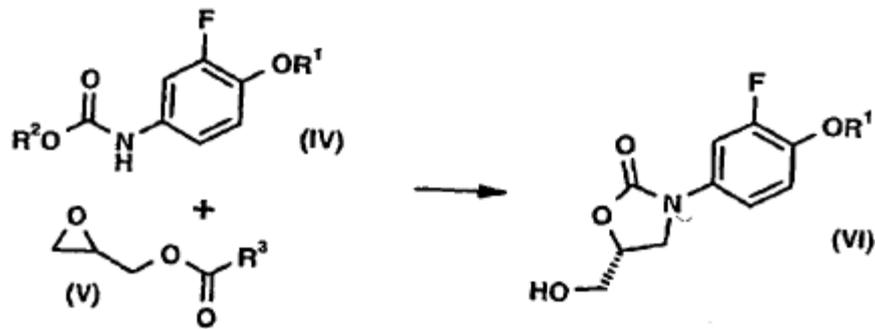
Etapa 1:



Etapa 2:

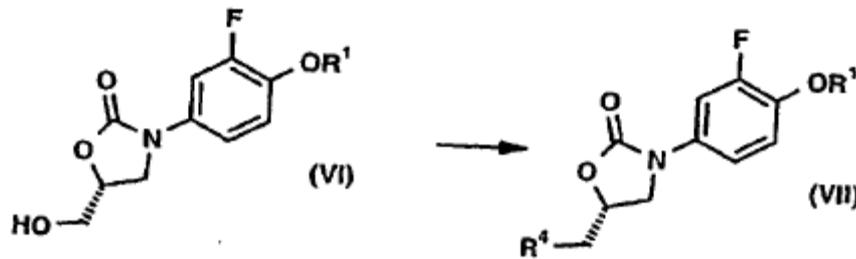


Etapa 3:

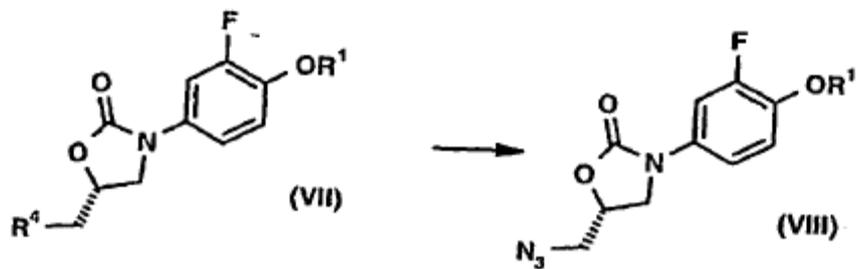


5

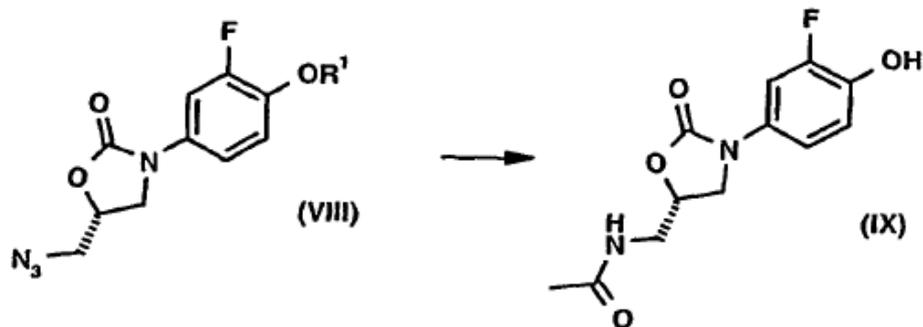
Etapa 4:



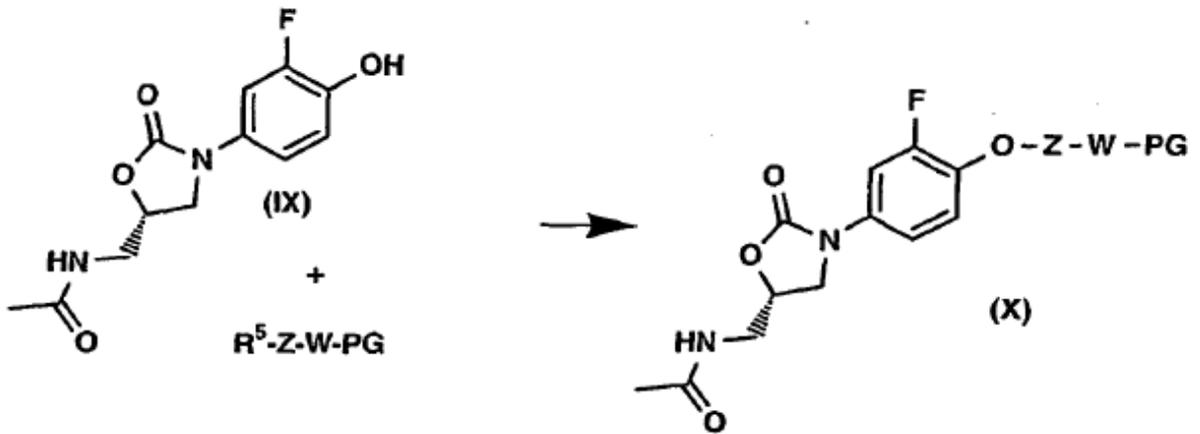
10 Etapa 5:



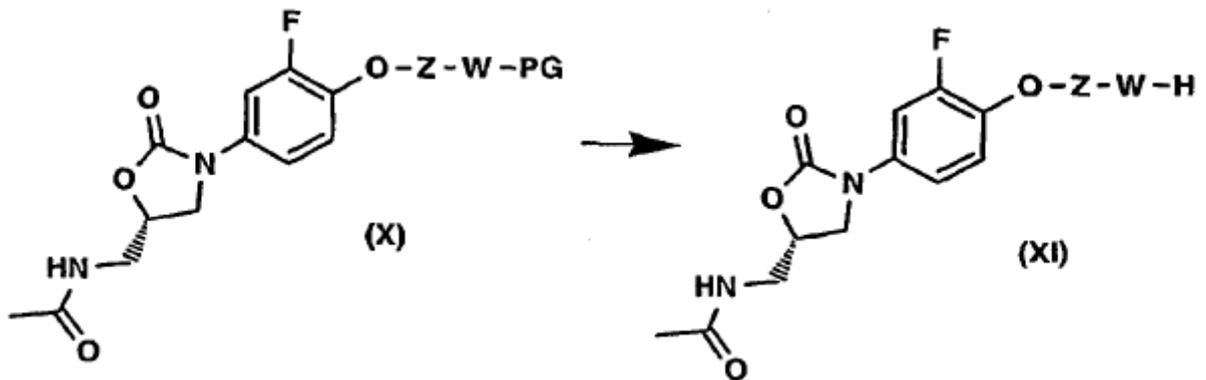
Etapa 6:



Etapa 7:



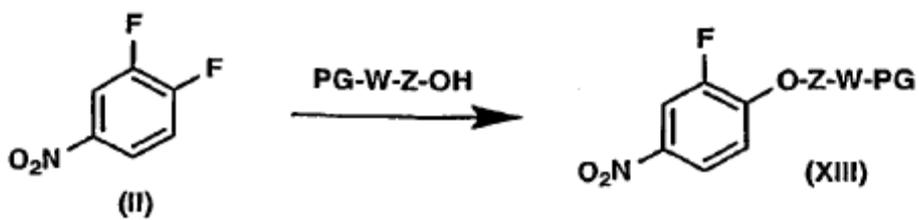
Etapa 8:



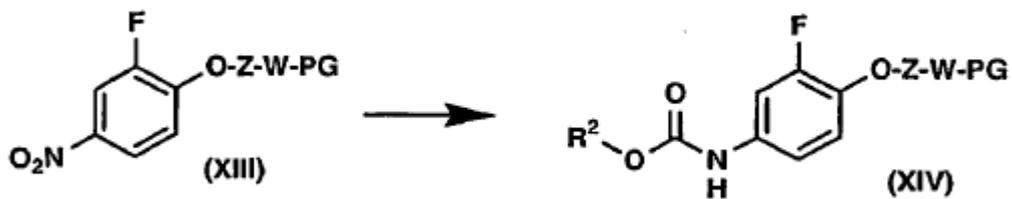
5

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (ZP) o respectivamente (XI) se pueden preparar por la siguiente ruta de síntesis:

10 Etapa 1:

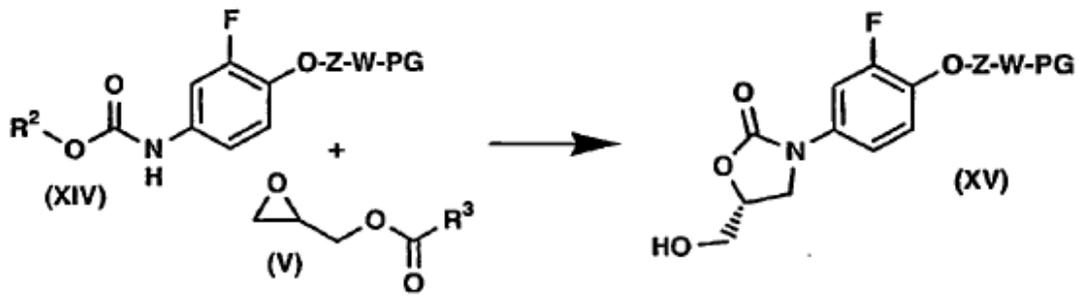


Etapa 2:

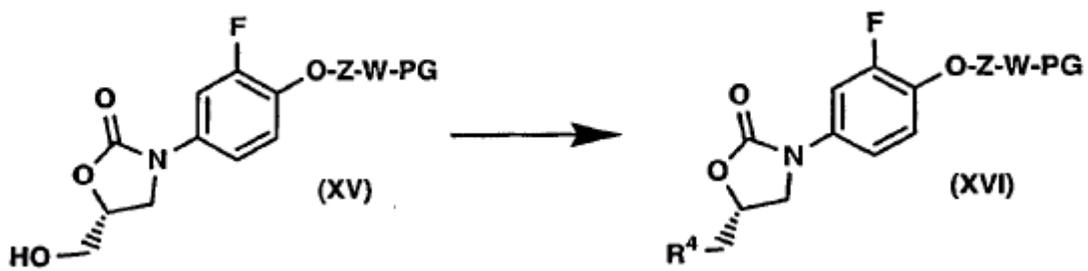


15

Etapa 3:

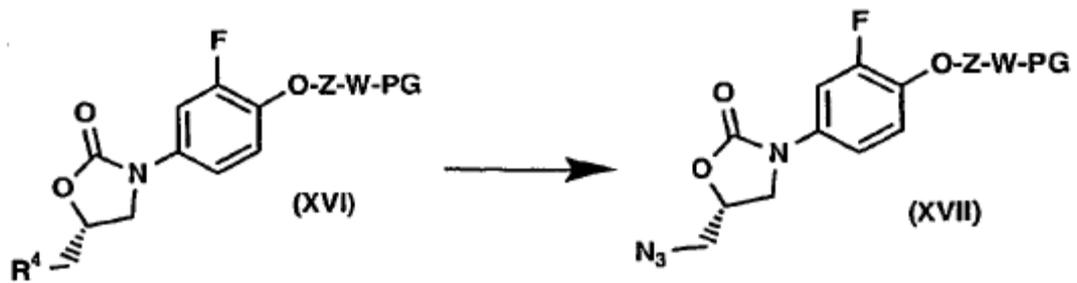


Etapa 4:



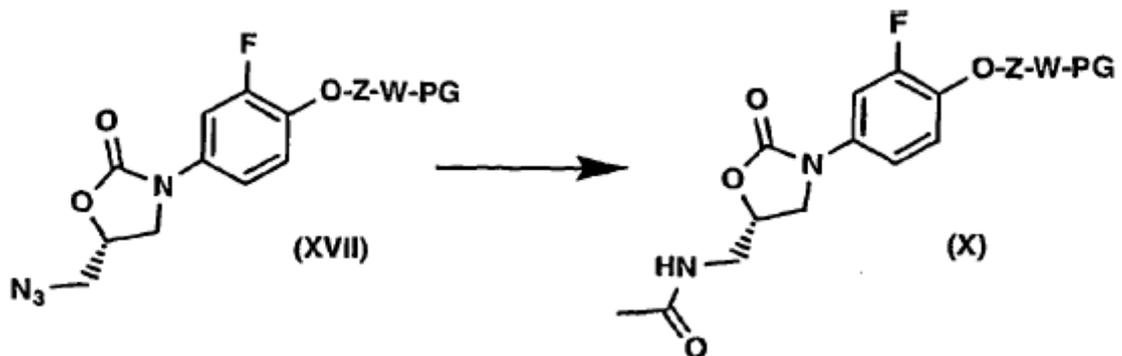
5

Etapa 5:



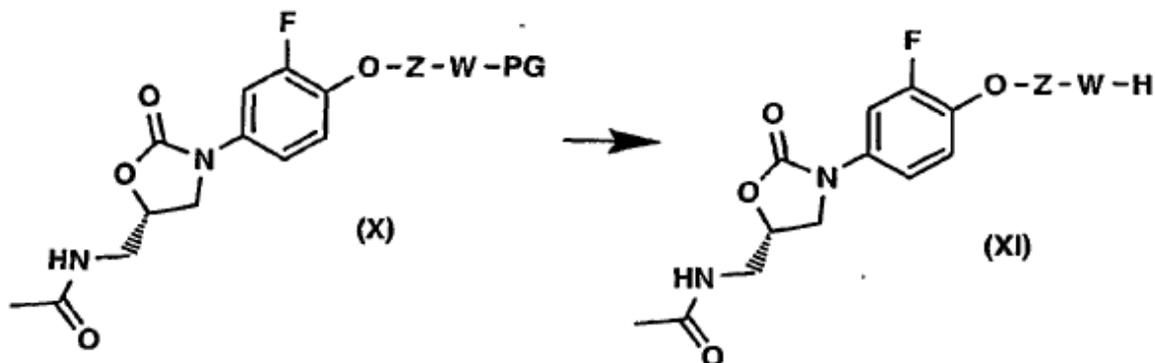
10

Etapa 6:



15

Etapa 7:



5 Cuando en el caso de esta ruta de síntesis como grupo protector PG se escoja el grupo protector Cbz, entonces se suprime la etapa 7, puesto que en la etapa 6 resulta directamente el compuesto (XI).

En este caso son:

- 10 PG un grupo protector en sí usual para las aminas; en particular un grupo benciloxycarbonilo (Cbz);
 R¹ un grupo bencilo eventualmente sustituido (p.ej. metoxi-bencilo) o un grupo alilo;
 R² un grupo alquilo de C₁₋₄ un grupo alilo o un grupo bencilo;
 R³ un grupo alquilo de C₁₋₄;
 R⁴ un grupo mesiloxi, tosiloxi, trifiloxi o texiloxi o un átomo de cloro, bromo o yodo y
 R⁵ un grupo mesiloxi, tosiloxi, trifiloxi o texiloxi o un átomo de cloro, bromo o yodo.

15 Los grupos protectores son conocidos para un experto en la especialidad y se describen p.ej. en la cita de P.J. Kocienski, Protecting Groups [Grupos protectores], editorial Georg Thieme, Stuttgart, 1994, así como en la cita de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis [Grupos protectores en síntesis orgánicas], John Wiley & Sons, New York, 1999. Unos convencionales grupos protectores de amino son p.ej. los grupos t-butiloxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz, Z), bencilo (Bn), benzoílo (Bz), fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), aliloxycarbonilo (Alloc), tricloroetiloxycarbonilo (Troc), acetilo o trifluoroacetilo,

De una manera de nuevo preferida, R¹ es un grupo bencilo.

25 De una manera por lo demás preferida, R² es un grupo bencilo.

De una manera de nuevo preferida, R³ es un grupo n-propilo.

De una manera de nuevo preferida, R⁴ es un grupo mesiloxi.

30 De una manera por lo demás preferida, R⁵ es un grupo mesiloxi.

Unas condiciones de reacción preferidas para la primera ruta de síntesis son:

- 35 Para la etapa 1: CH₂Cl₂, hidróxido de potasio, temperatura ambiente;
 Para la etapa 2: hidrógeno/Pt/C; a continuación Cbz-Cl, NaHCO₃, acetona/agua; en ambos casos a la temperatura ambiente;
 Para la etapa 3: (R)-butirato de (glicidilo) (V), n BuLi, -60°C o respectivamente LDA, -15°C;
 Para la etapa 4: cloruro de metil-sulfonilo, trietilamina, CH₂Cl₂;
 40 Para la etapa 5: NaN₃ en DMF, cantidades catalíticas de Bu₄Ni, 90°C;
 Para la etapa 6: hidrógeno/Pd(OH)₂, THF, MeOH; a continuación AcOH, Ac₂O; en ambos casos a la temperatura ambiente;
 Para la etapa 7: dimetilformamida (DMF), hidruro de sodio, 70°C;
 Para la etapa 8: H₂/Pd(OH)₂, THF, metanol, temperatura ambiente;

45 Unas condiciones de reacción preferidas para la segunda ruta de síntesis son:

- Para la etapa 1: la reacción de Mitsunobu o una base (p.ej. NaH), DMF, tosilato de PG-W-Z-OH;
 Para la etapa 2: hidrógeno/Pt/C; a continuación Cbz-Cl, NaHCO₃, acetona/agua; en ambos casos a la temperatura ambiente o Sn, HCl;
 50 Para la etapa 3: (R)-butirato de glicidilo (V), n BuLi, -60°C o respectivamente LDA, -15°C;
 Para la etapa 4: cloruro de metil-sulfonilo, trietilamina, CH₂Cl₂;

Para la etapa 5: NaN_3 en DMF, cantidades catalíticas de Bu_4NI , 90°C ;
 Para la etapa 6: hidrógeno/ $\text{Pd}(\text{OH})_2$, THF, MeOH; a continuación AcOH, Ac_2O ; en ambos casos a la temperatura ambiente;

- 5 En los siguientes Ejemplos se describen las síntesis de los compuestos de la fórmula (XI) así como su utilización para la síntesis de los compuestos de la fórmula (I).

Ejemplos

- 10 Ejemplo 1:

Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilaminometil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluorofenoximetil}-4-hidroxipiperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico:

- 15 Etapa 1: Éster bencílico de ácido (4-benciloxi-3-fluorofenil)-carbámico:

Una mezcla de 34,9 g de 1-benciloxi-2-fluoro-4-nitrobenzono (documento WO03064413) (PM: 247,28, 141 mmol) y 340 mg de platino (al 5 % sobre carbón activo) en 350 ml de acetato de etilo se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a la TA (acrónimo de "temperatura ambiente") y a la presión normal. La evolución de la reacción se vigiló mediante una HPLC (acrónimo del inglés "High Pressure Liquid Chromatography" = cromatografía de fase líquida a alta presión) y la reacción estaba terminada después de 20 h. El catalizador se separó por filtración y el material filtrado se concentró hasta sequedad por evaporación rotatoria bajo una presión reducida. El residuo oleoso se disolvió en 500 ml de acetona y se mezcló con 250 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con 17,5 g de hidrógenocarbonato de sodio (PM (acrónimo de "peso molecular"): 84,01, 208 mmol). La mezcla se enfrió a 5°C y se añadieron gota a gota 26,08 g de clorofornio de bencilo (PM: 170,59, 152 mmol). La mezcla se agitó a continuación durante 2 h a la TA y se vigiló la evolución de la reacción mediante una DC [acrónimo del alemán "Dünnschichtchromatographie" = cromatografía en capa fina] (en una mezcla de hexano y acetato de etilo 3:1). La acetona se eliminó bajo una presión reducida, el residuo se mezcló con 500 ml de agua, y el material sólido se separó por filtración. Los cristales se lavaron con 500 ml de agua y se secaron.

20
25
30 Rendimiento: 48,05 g, 95,8 %. EM (acrónimo de "espectro de masas": 352,5 (M+H)⁺, 350,8, (M-H)⁻. Método: ESI⁺, ESI⁻. [ESI es el acrónimo del inglés "electro spray ionisation" = ionización por pulverización de electrones]

Etapa 2: (5R)-3-(4-benciloxi-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona:

Una solución agitada de 17,5 g del éster bencílico de ácido (4-benciloxi-3-fluorofenil)-carbámico (PM: 351,38, 50 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano seco se enfrió a -78°C con un baño de hielo seco y acetona. Se añadieron gota a gota 22,8 ml de una solución 2,3 M de n-butillitio en n-hexano (52,5 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -78°C . Se añadieron 7,92 g de R(-)-butirato de glicidilo (PM: 144,17, 60 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a la TA. La reacción se vigiló mediante una HPLC, a continuación se extinguió con una solución saturada de cloruro de amonio y se diluyó con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 200 ml de agua y con 200 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el material filtrado se concentró por evaporación bajo una presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de 200 ml de una mezcla de acetato de etilo y hexano (1/1). El material sólido obtenido se recristalizó a partir de 150 ml de una mezcla de acetato de etilo y diclorometano (9/1). Los cristales incoloros se recogieron y se secaron. Rendimiento: 10,4 g, 65,5 %. EM: 318,1 (M+H)⁺. Método. ESI⁺.

35
40
45

Etapa 3: (5S)-5-azidometil-3-(4-benciloxi-3-fluorofenil)-oxazolidin-2-ona:

Una mezcla de 10 g de (5R)-3-(4-benciloxi-3-fluorofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (PM: 317,32, 31,51 mmol) y 4,78 g de trietilamina (PM: 101,19, 47,26 mmol) en 300 ml de diclorometano se mezclaron mediando agitación a 10°C con 4,32 g de cloruro de metanosulfonilo (PM: 114,55, 37,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la TA durante 1 h, y la evolución de la reacción se vigiló mediante una DC (en una mezcla de acetato de etilo y hexano 1/1). La reacción se extinguió con 100 ml de agua y la fase orgánica se lavó con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el material filtrado se concentró por evaporación bajo una presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de dimetilformamida y se añadieron 5,12 g de aziduro de sodio (PM: 65,01, 78,7 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio. La suspensión se agitó durante una noche a 90°C . La evolución de la reacción se vigiló mediante una HPLC. La dimetilformamida se separó por evaporación rotatoria bajo una presión reducida, el residuo se disolvió en 200 ml de diclorometano y la fase orgánica se lavó consecutivamente con 100 ml de agua y con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. La solución de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el material filtrado se concentró por evaporación bajo una presión reducida. EL residuo se cristalizó a partir de 150 ml de una mezcla de acetato de etilo y hexano 1/1. Rendimiento: 10,4 g, 97 %. PM: 343,1 (M+H)⁺. Método: ESI⁺.

50
55
60

Etapa 4: N-[(5S)-{3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)}-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida:

Una suspensión de 10,4 g de (5S)-5-azidometil-3-(4-benciloxi-3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona (PM: 342,33, 30,38 mmol) y 1,5 g de paladio (al 10 % sobre carbón activo) en 400 ml de una mezcla 1:1 de metanol y acetato de etilo se agitó a la temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante dos días. El catalizador se separó por filtración y el material filtrado se evaporó bajo una presión reducida. El residuo se disolvió en 100 ml de ácido acético y se mezcló con 3,72 g de anhídrido de ácido acético (PM: 102,09, 36,45 mmol). El disolvente se evaporó bajo una presión reducida y el residuo se recrystalizó a partir de una mezcla 1:1 de acetato de etilo y hexano. Rendimiento: 6,76 g, 83 %. EM: 269,4 (M+H)⁺, 267,3 (M-H)⁻. Método: ESI⁺, ESI⁻.

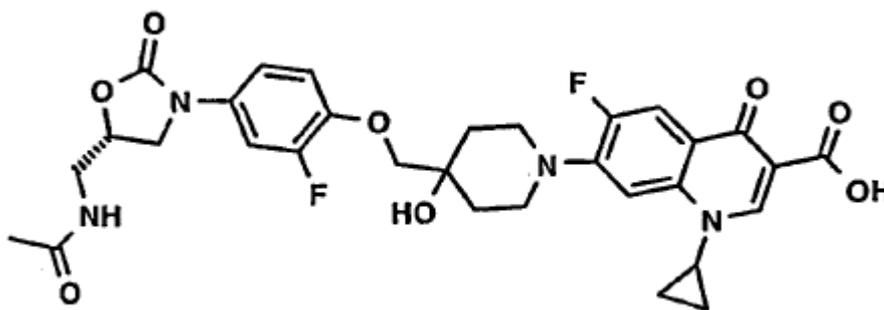
Etapa 5: Éster bencílico del ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilaminometil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluorofenoximetil}-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico:

Una suspensión de 22,72 g del éster bencílico del ácido 1-oxa-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxílico (documento WO9803507) (PM: 247,29, 92 mmol), 21,45 g de N-[(5S)-{3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)}-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (PM: 268,246, 80 mmol) y 16,58 g de carbonato de potasio (PM: 138,20, 120 mmol) en 150 ml de dimetilformamida se agitó a 100°C durante 7 h. La evolución de la reacción se vigiló mediante una DC (en una mezcla de diclorometano y metanol 9:1). La dimetilformamida se evaporó bajo una presión reducida y el residuo se disolvió en 600 ml de una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol. La fase orgánica se lavó con 400 ml de agua y con 400 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el material filtrado se diluyó con 250 ml de acetato de etilo. La mezcla se concentró por evaporación bajo una presión reducida hasta un volumen final de 400 ml. La mezcla se agitó a la TA durante una noche. Los cristales se filtraron a continuación y se lavaron consecutivamente con 150 ml de acetato de etilo y con 100 ml de pentano. Rendimiento: 31,65 g, 76,7 %. EM: 516,8 (M+H)⁺, método: ESI⁺.

Etapa 6: N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-hidroxipiperidin-4-il-metoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida:

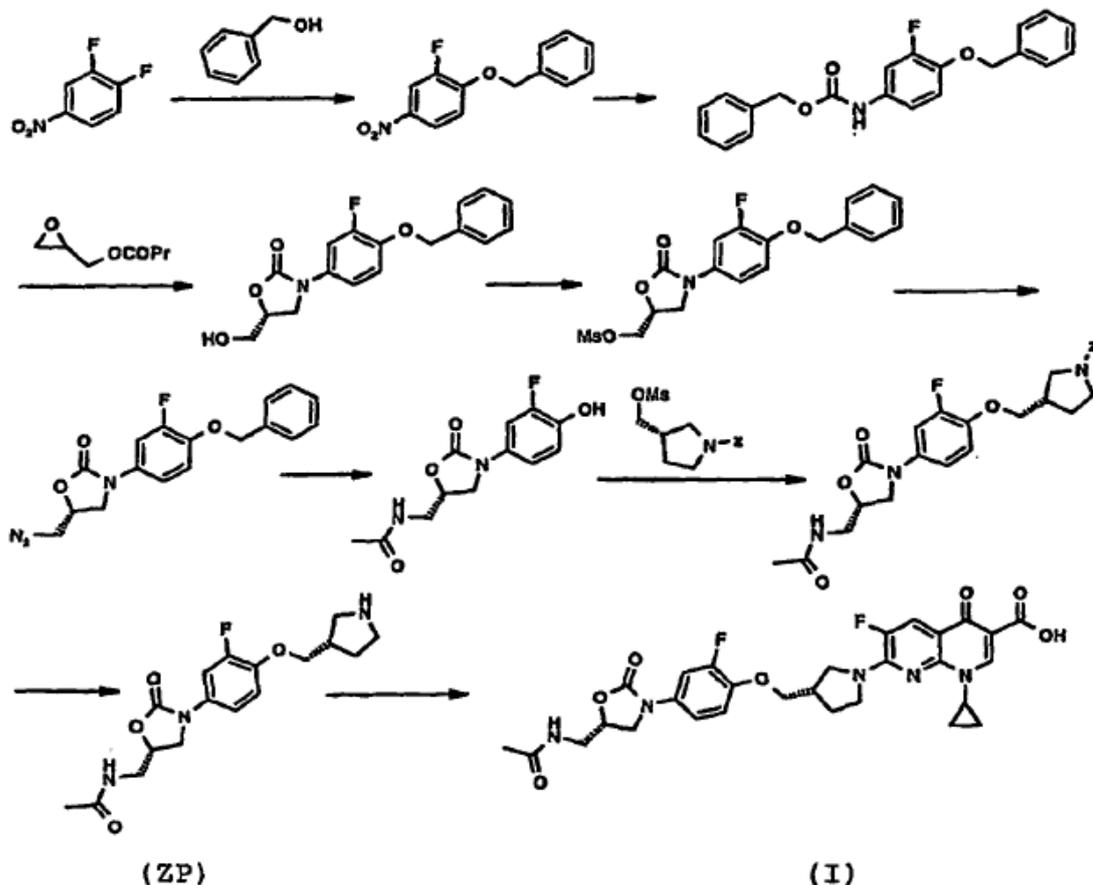
Una suspensión de 31 g del éster bencílico del ácido 4-{4-[(5S)-5-(acetilaminometil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluorofenoximetil}-4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (PM: 515,54, 60,13 mmol) y 2,5 g de paladio (al 10 % sobre carbón activo) en 310 ml de metanol y 150 ml de acetato de etilo se agitó durante 4 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La evolución de la reacción se vigiló mediante una DC (en acetato de etilo). La suspensión se diluyó con 300 ml de metanol, se calentó a 40°C y el catalizador se separó por filtración a través de un papel de filtro de fibras de vidrio. El material filtrado se concentró por evaporación hasta un volumen de 150 ml, se diluyó con 300 ml de acetato de etilo y se concentró de nuevo por evaporación hasta un volumen de 200 ml. Se añadieron 200 ml de dietiléter y la suspensión se enfrió mediando agitación a 0°C. El material sólido se recogió y se secó. Rendimiento: 21,6 g, 94,3 %. EM: 382,6 (M+H)⁺, método: ESI⁺.

Etapa 7: Ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilaminometil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluorofenoximetil}-4-hidroxipiperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico



Una solución de 60 g de N-[(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-hidroxipiperidin-4-il-metoxi)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil]-acetamida (C₁₈H₂₄FN₃O₅, PM: 381,40, 0,157 moles) y 26,87 ml de etilidipropilamina (PM: 129,25, 0,157 mol) en 300 ml de N-metilpirrolidin-2-ona se mezcló con 67,81 g de un complejo de ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinacarboxílico con diacetato de boro (PM: 410,57, 0,165 moles) y la mezcla se agitó durante 5 h a 80°C. La N-metilpirrolidin-2-ona se concentró por evaporación bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 300 ml de metanol. Se condujo cloruro de hidrógeno seco a través de la solución durante 30 min a 10°C. La solución se agitó a la TA, precipitándose un material sólido de color amarillo. La transformación del complejo de boro en el ácido libre se vigiló mediante una HPLC. La mezcla se diluyó con 300 ml de acetato de etilo. El material sólido se separó por filtración y se lavó con 100 ml de una mezcla de acetato de etilo y metanol (8/2) y 100 ml de acetato de etilo. El material sólido de color amarillo se secó, quedando atrás 86,4 g de un material sólido de color amarillo. El material sólido se diluyó en 200 ml de dimetilsulfóxido a 40°C y la solución de color amarillo se añadió mediando agitación a 1.000 ml de agua. El material sólido de color amarillo se recogió, se lavó con agua y se secó. Rendimiento: 73 g, 74,5 %. EM: 627,8 (M+H)⁺, 625,8 (M+H)⁰ método: ESI⁺, ESI⁻.

Ejemplo 2 (Ejemplo de referencia):

Condiciones de reacción

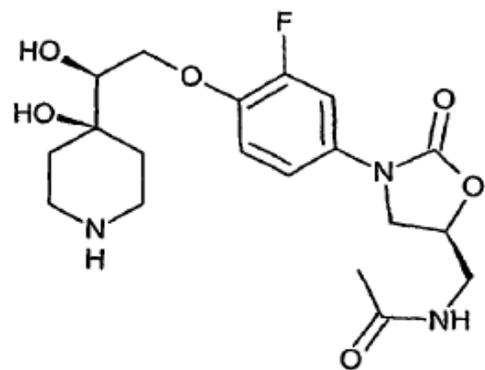
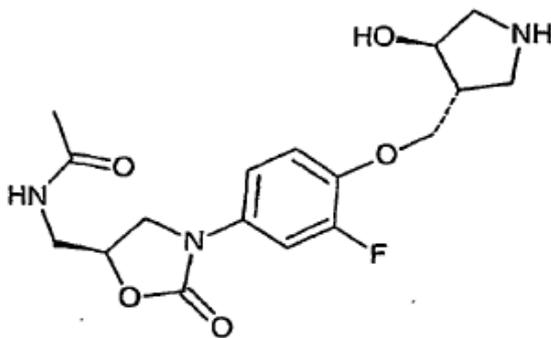
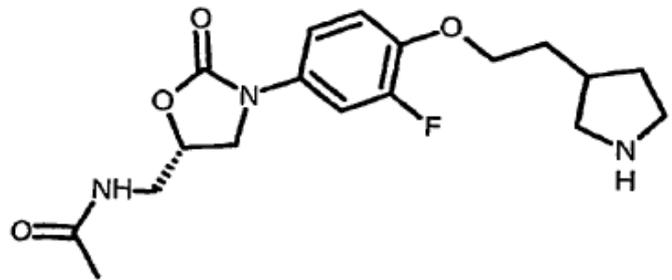
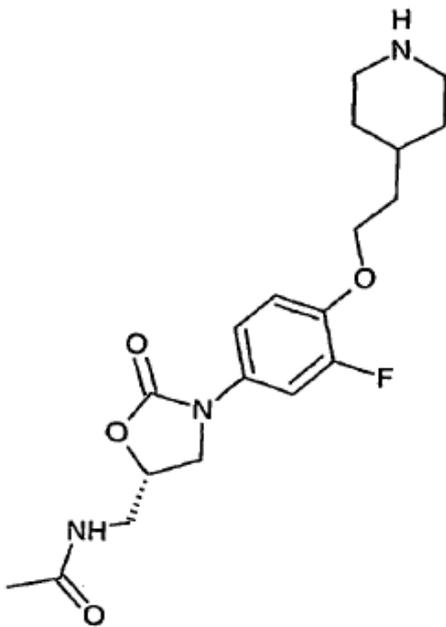
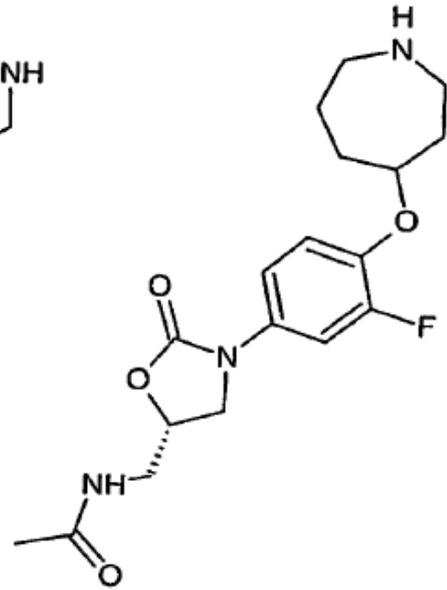
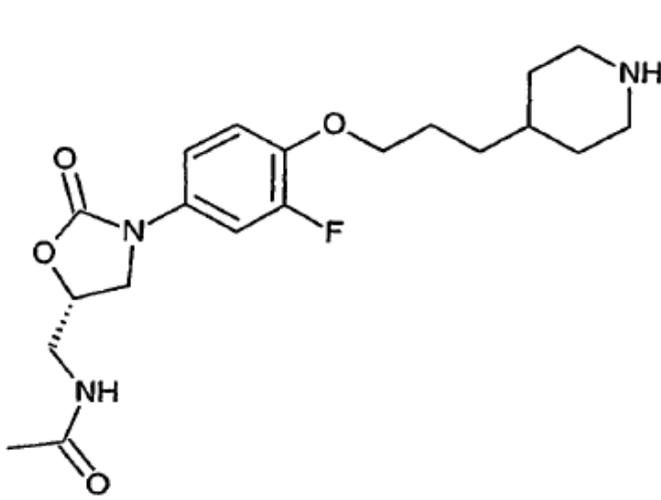
- 5 Etapa 1: CH_2Cl_2 , KOH (al 50 %), 3 h, TA; 97 %. Etapa 2: H_2 , Pt/C, 20 h, TA; a continuación Cbz-Cl, una mezcla de acetona y agua, NaHCO_3 , 12 h, TA, 98 %. Etapa 3: n BuLi, -60°C , 24 h, 80 %. Etapa 4: MsCl, TEA, CH_2Cl_2 ; 100 %.
- 10 Etapa 5: NaN_3 en DMF, 90°C , Bu_4NI cat., 5 h, 90 %. Etapa 6: H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, THF, MeOH, 24 h, a continuación AcOH, Ac_2O , TA, 2 h, 70 %. Etapa 7: DMF, NaH, 70°C , 12 h, 75 %. Etapa 8: H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, MeOH, THF, 24 h, TA, 100 %.
- Etapa 9: N-metilpirrolidinona, ácido 1-ciclopropil-7-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftidirina-3-carboxílico (adquirible comercialmente), TMSCl, base de Hünig o K_2CO_3 , 80°C , 5 h, 80 %.

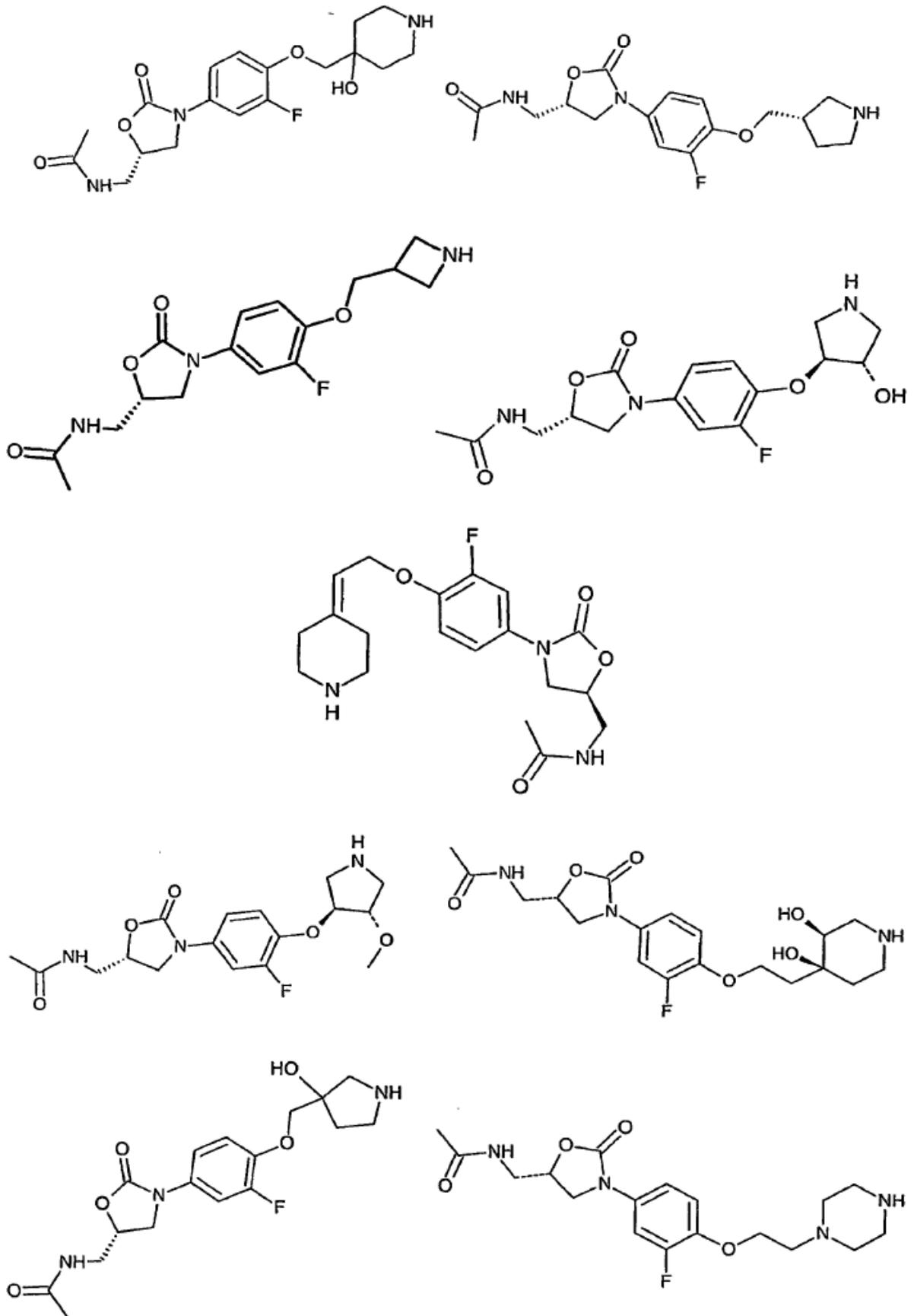
En ninguna de estas etapas es necesario realizar una separación por cromatografía.

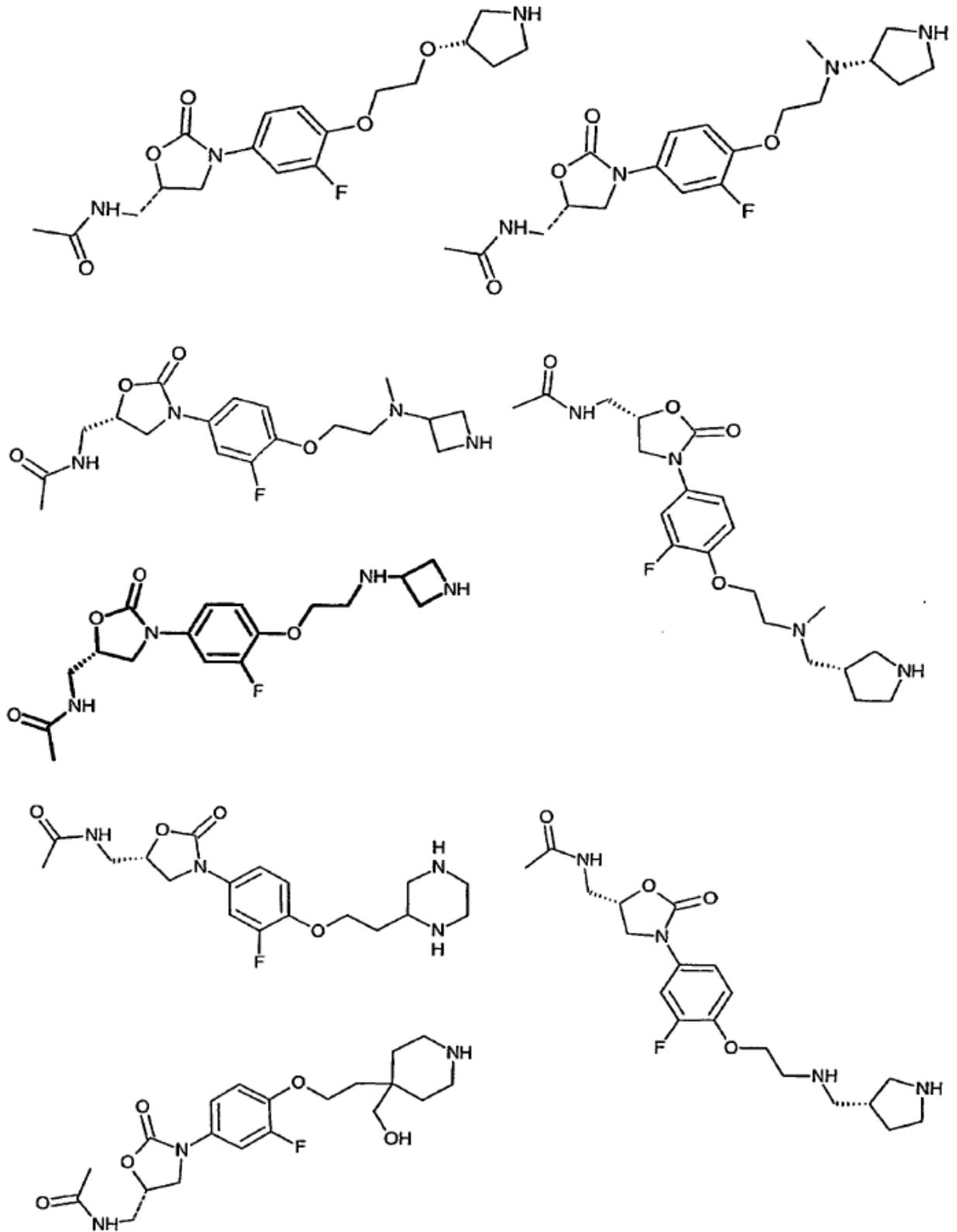
15 Otros Ejemplos y otros Ejemplos de referencia

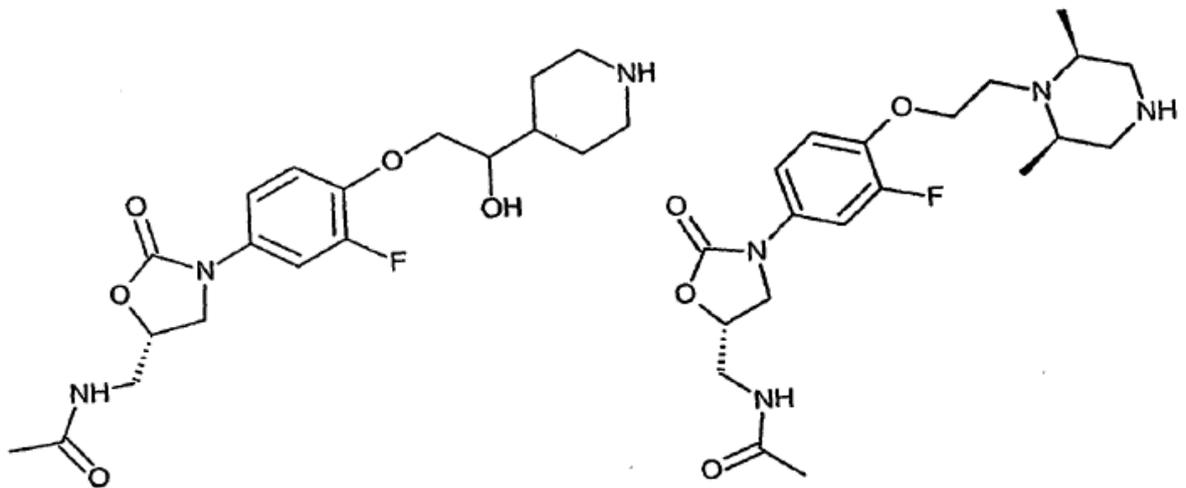
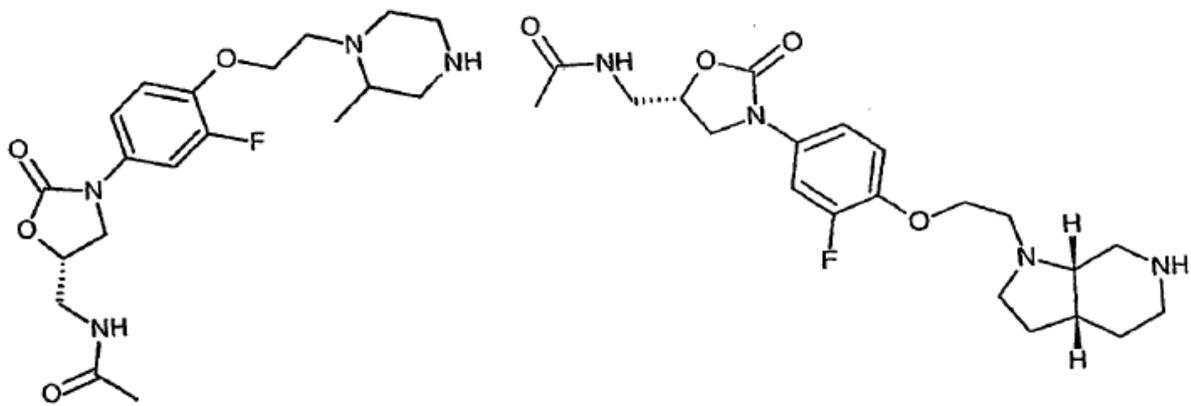
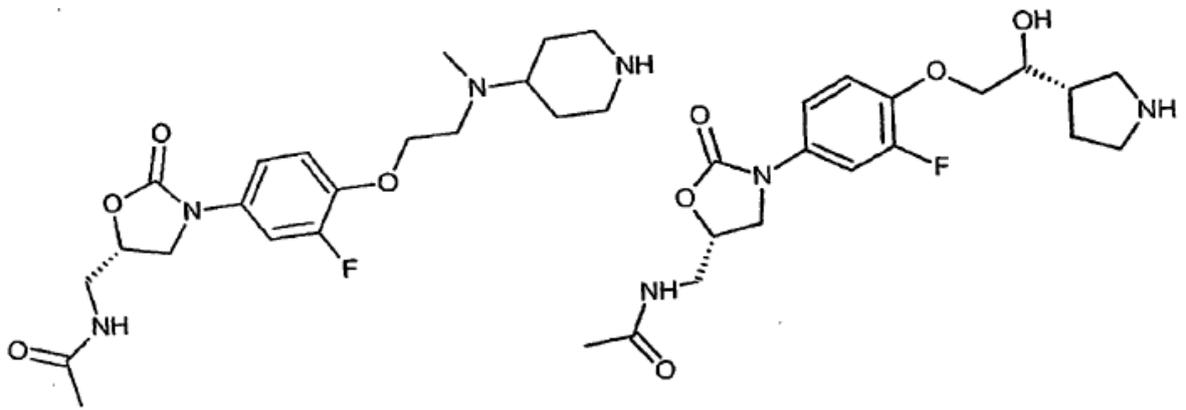
Los siguientes compuestos se prepararon de una manera análoga a la de los procedimientos más arriba descritos mediante utilización de unos apropiados materiales de partida. En el caso de unos compuestos, que contienen grupos OH libres, se prepararon además unos compuestos, en los que estos grupos OH están provistos de grupos protectores (p.ej. los de acetato, benzoato, MOM-éter o isopropilideno).

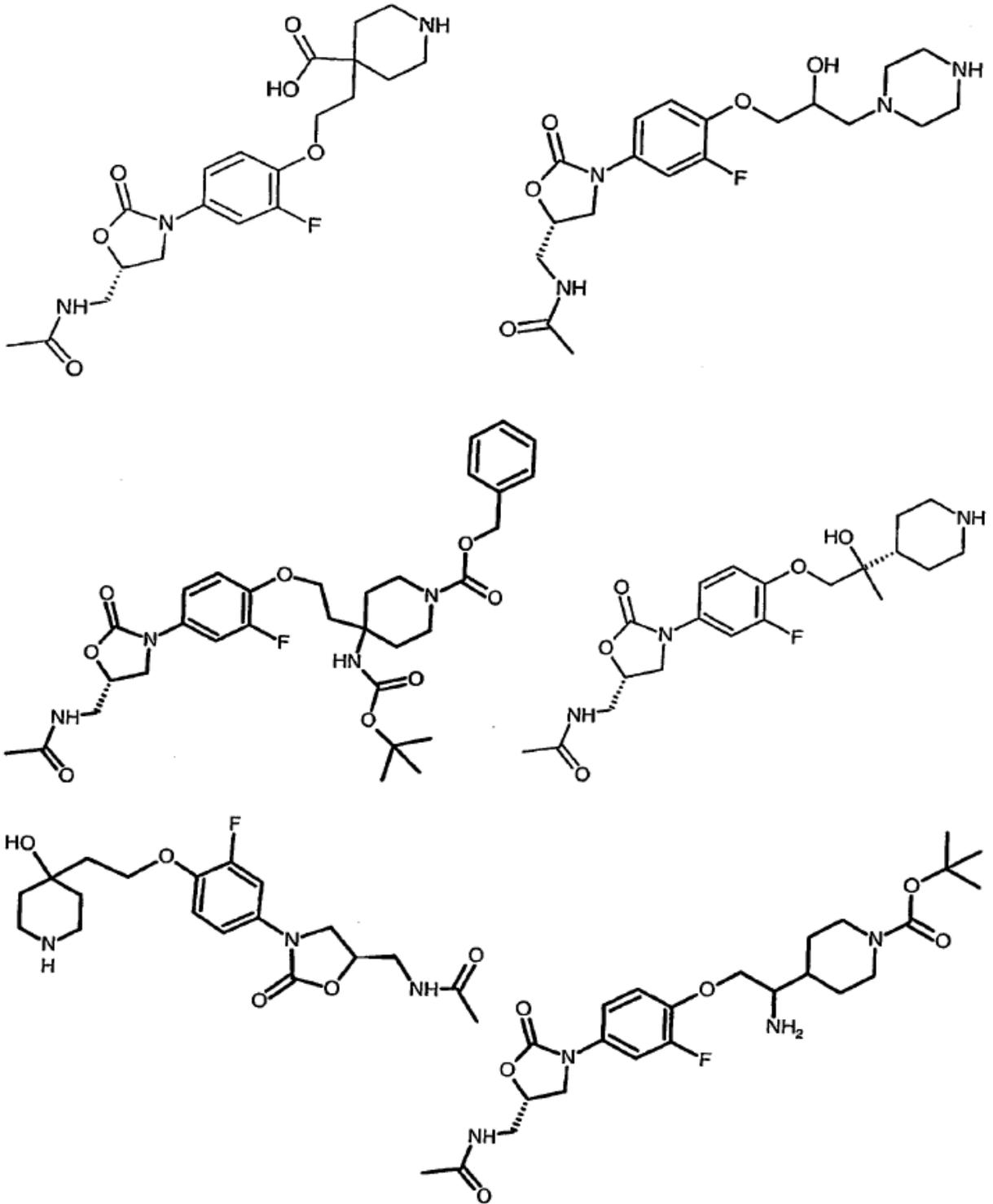
20

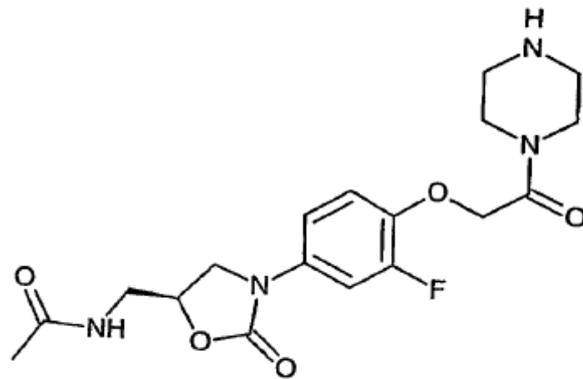
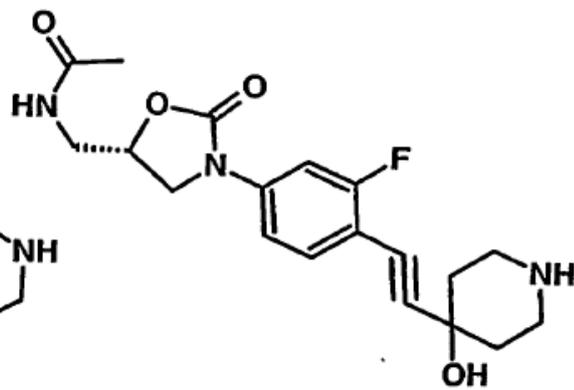
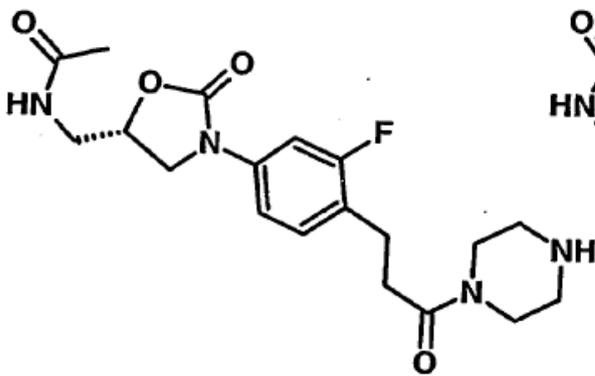
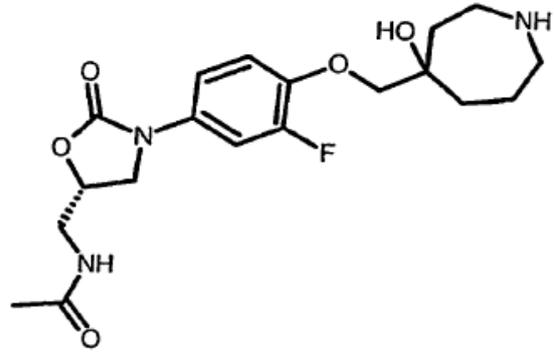
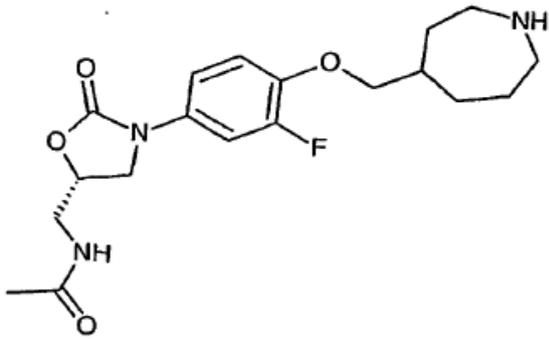






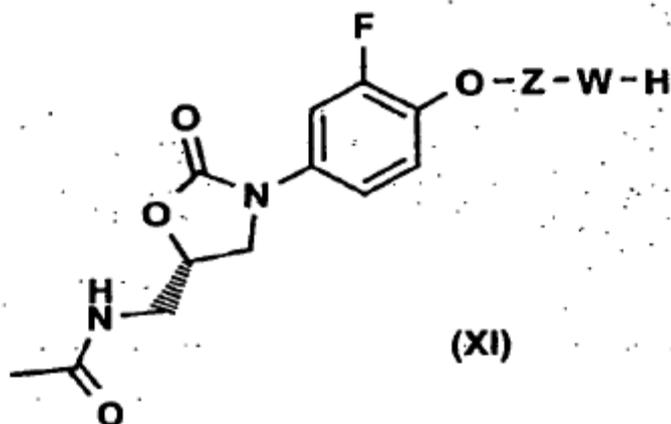






REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (XI),



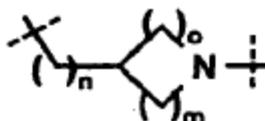
5 en la que

W es un grupo heterocicloalquileo sustituido con un grupo OH, que contiene un anillo con 4, 5, 6, o 7 átomos de anillo y estando unido a un átomo de nitrógeno el átomo de hidrógeno que está unido al grupo W; y
Z es un grupo alquileo de C₁₋₄.

10

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, siendo Z un grupo CH₂ o un grupo CH₂CH₂.

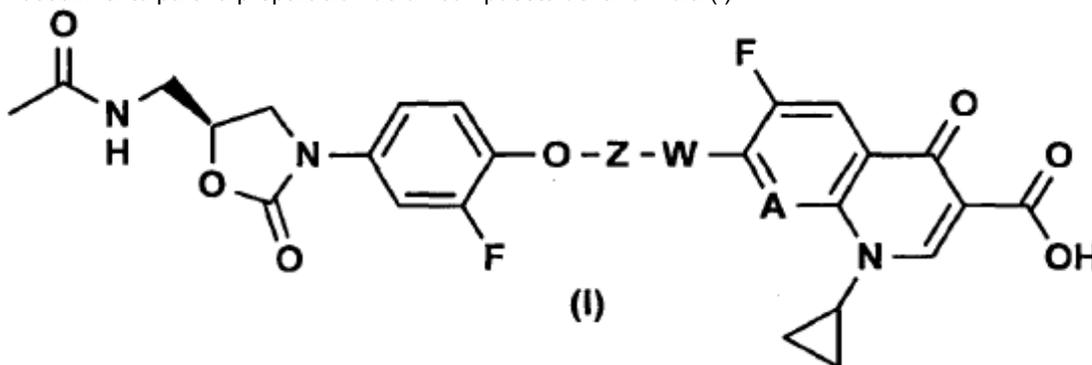
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, siendo Z-W en común un grupo de la fórmula



15

siendo n igual a 1 ó 2, m igual a 1 ó 2, y o igual a 1 ó 2, en donde este grupo está sustituido con un grupo OH.

4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I):



20

estando definidos Z y W tal como en una de las reivindicaciones 1 hasta 3 y siendo A un átomo de nitrógeno o un grupo OH, **caracterizado por que** se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (XI) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3 con un compuesto de la fórmula (XII) según el siguiente esquema:

