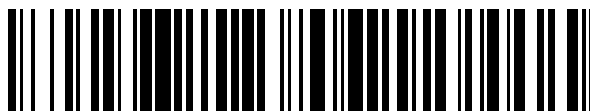


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 856**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 215/56 (2006.01)
C07D 498/06 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08720683 .5**
96 Fecha de presentación: **31.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2130827**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.12.2009**

54 Título: **Método de producción de un derivado de ácido quinolonocarboxílico**

30 Prioridad:
30.03.2007 JP 2007090650

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.04.2012

73 Titular/es:
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
3-5-1, NIHONBASHI HONCHO
CHUO-KU TOKYO 103-8426, JP

72 Inventor/es:
SATO, Koji y
SAKURATANI, Kenji

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

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).

ES 2 378 856 T3

DESCRIPCIÓN

Método de producción de un derivado de ácido quinolonocarboxílico.

5 Campo técnico

La presente invención se relaciona con un método de producción de un compuesto de quinolona que tiene una elevada actividad antibacteriana y una elevada seguridad, con un alto rendimiento y de un modo simple.

10 Técnica anterior

En general, un compuesto de quinolona tiene un sustituyente amina cíclica que incluye un segundo resto amino en la posición 7 (o una posición equivalente de la misma) del esqueleto de quinolona. Dichos compuestos quinolona son generalmente sintetizados por reacción de un compuesto amina cíclica con un compuesto ácido quinolonocarboxílico 7-halogenado. Con objeto de aumentar el rendimiento y la especificidad del sitio de reacción, el resto ácido carboxílico de un compuesto ácido quinolonocarboxílico se transforma en un resto éster de ácido borofluórico o un resto éster de ácido bórico, seguido de reacción con un compuesto amina cíclica (véanse los Documentos de patentes 1 a 3 y los Documentos no relacionados con patentes 1 a 4).

Más aún, desde un punto de vista industrial, se han desarrollado métodos para producir derivados de ácido quinolonocarboxílico con una elevada eficacia, v.g., un método de producción en el cual se emplea un borato de alquilo como aditivo (Documento de patente 4) y un método en un solo recipiente (Documento de patente 5).

Documento de patente 1: JP-A-1987-252772

Documento de patente 2: JP-A-1988-316757

Documento de patente 3: JP-A-1991-95177

Documento de patente 4: JP-A-1993-294938

Documento de patente 5: WO 2005/047260

Documento no relacionado con patentes 1: Majid M. Heravi et al., Journal of Chemical Research, 2005, 579.

Documento no relacionado con patentes 2: Liu Ming-Liang et al., Chinese Journal of New Drugs, 2004, 13, 12, 1130.

Documento no relacionado con patentes 3: Liu Ming-Liang et al., Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2004, 35, 3, 129.

Documento no relacionado con patentes 4: Liu Ming-Liang et al., Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2004, 35, 7, 385.

Resumen de la invención

Problemas que la invención ha de resolver

Cuando se emplea el método descrito en el Documento de patente 3, un compuesto amina en forma libre reacciona para dar derivados de ácido quinolonocarboxílico con un alto rendimiento (del 72 al 81%). Sin embargo, los compuestos amina cíclica en forma libre tienen menos estabilidad química y una pobre manejabilidad, lo cual resulta problemático. Entonces, cuando se emplea en una reacción un compuesto amina cíclica en forma de sal, que es excelente en cuanto a estabilidad y manejabilidad, el rendimiento del derivado de ácido quinolonocarboxílico (49%) no alcanza el rendimiento que se obtiene utilizando un compuesto amina en forma libre. Así, el uso de tal sal de compuesto amina es aún problemático en términos de producción industrial.

En el método descrito en el Documento de Patente 4, no se puede producir ningún derivado de ácido quinolonocarboxílico incluso cuando se usa un compuesto de sal de amina cíclica con una alta estabilidad y una alta manejabilidad. Además, el método descrito en el Documento de Patente 4 incluye una etapa de transformación de un resto de ácido carboxílico en un éster de ácido borofluórico mediante el uso de un agente sililante caro (es decir, a través de un éster silílico), lo que hace que este método resulte engorroso. Por lo tanto, existe una demanda de un método de producción que pueda ser llevado a cabo de un modo más simple.

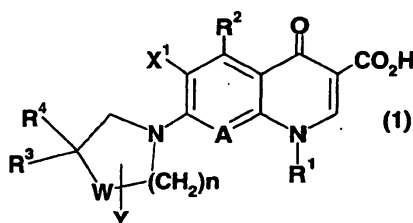
Así, es un objeto de la presente invención establecer un nuevo procedimiento amistoso con el medioambiente global, cuyo procedimiento emplea un compuesto de sal de amina cíclica de alta estabilidad y alta manejabilidad que realiza la reacción con una elevada eficacia, evitando el uso de un agente sililante caro y reduciendo los desechos del proceso.

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo amplios estudios sobre el procedimiento antes mencionado y han visto que, dejando que reaccionen el compuesto representado por la fórmula (2), una sal de amina cíclica y un derivado

de boro en un solvente en presencia de una base, se pueden sintetizar eficientemente derivados de ácido quinolonocarboxílico en una reacción de un solo recipiente sin formarse un éster silílico, obteniéndose así un método industrialmente ventajoso para producir un agente antibacteriano sintético basado en quinolona. La presente invención ha sido conseguida en base a este descubrimiento.

La presente invención se dirige a un método para producir un compuesto representado por la fórmula (1):



[donde

R¹ representa un grupo alquilo C₁ a C₆ eventualmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ eventualmente sustituido, un grupo fenilo eventualmente sustituido o un grupo heteroarilo eventualmente sustituido;

R² representa un grupo amino eventualmente sustituido, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo halogenometilo, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alqueno C₂ a C₆, un grupo alquino C₂ a C₆ o un grupo alcoxi C₁ a C₆;

cada uno de R³ y R⁴ representa independientemente un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo alqueno C₂ a C₆ o un grupo alquino C₂ a C₆, donde el grupo cicloalquilo puede tener un grupo amino como sustituyente; cada grupo alquilo, grupo alcoxi, grupo alqueno y grupo alquino puede ser lineal o ramificado; y el grupo alquilo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo alquilamino C₁ a C₆, un grupo cicloalquilamino C₃ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo fenilo que puede estar sustituido por un grupo alcoxi C₁ a C₆ o un átomo de halógeno, un grupo furilo que puede estar sustituido por un grupo alcoxi C₁ a C₆ o un átomo de halógeno y un grupo tiazolilo que puede estar sustituido por un grupo alcoxi C₁ a C₆ o un átomo de halógeno, o R³ y R⁴ pueden unirse entre sí para formar

(a) una estructura de espiroanillo de una estructura de anillo de 3 a 6 miembros que incluye el átomo de carbono al que se unen R³ y R⁴, donde el espiroanillo puede tener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre como átomo miembro del anillo; el anillo formado puede estar sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ o un grupo amino; y el grupo alquilo puede tener un grupo seleccionado entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ y un grupo alcoxi C₁ a C₆ como sustituyente, o

(b) un grupo exometileno unido a través de un doble enlace, donde el grupo exometileno puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ y un grupo alcoxi C₁ a C₆;

"A" representa un átomo de nitrógeno o una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



(donde X² representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo halogenometilo o un grupo halogenometoxi, donde X² y el R¹ antes mencionado pueden integrarse con una parte del esqueleto para formar un anillo, y el anillo formado puede tener un grupo alquilo C₁ a C₆ como sustituyente);

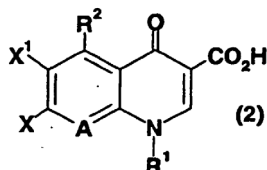
W representa -CHR⁵-, -O- o -NR⁶- (donde R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo alqueno C₂ a C₆, un grupo alquino C₂ a C₆ o un grupo alcoxi C₁ a C₆; el grupo cicloalquilo puede tener un grupo amino como sustituyente; el grupo alquilo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ y un grupo alcoxi C₁ a C₆; R⁵ y los R³ o R⁴ antes mencionados pueden formar conjuntamente un cicloalcano C₃ a C₆ o un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros con un átomo de carbono

al que se unen estos R, y el cicloalcano o el heterociclo saturado formados pueden tener un grupo alquilo C₁ a C₆ o un grupo amino como sustituyente, y R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ o un grupo cicloalquilo C₃ a C₆;

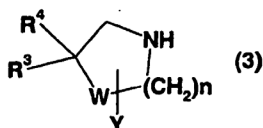
X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

5 Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino, un alquilo C₁ a C₆, un grupo alquilamino C₁ a C₆, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ o un grupo que puede transformarse fácilmente por medios químicos en un grupo amino o un grupo alquilamino C₁ a C₆, uniéndose cada uno de estos grupos a cualquier átomo de carbono del anillo heterocíclico saturado; y

10 n es 0 a 2], una sal del mismo o un hidrato del compuesto o de la sal, caracterizado por consistir el método en permitir una reacción en una mezcla que contiene un compuesto representado por la fórmula (2):



15 (donde X representa un átomo de halógeno y R¹, R², X¹ y A tienen los mismos significados que los definidos anteriormente), una sal de un compuesto representado por la fórmula (3):



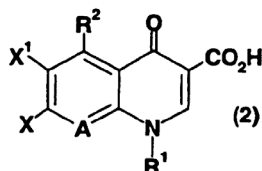
20 (donde W, Y, R³, R⁴ y n tienen los mismos significados que los definidos anteriormente) y un derivado de boro como se define en la reivindicación 1 en un solvente en presencia de una base, para formar así un compuesto quelato de boro, y eliminar el resto de quelato de boro del compuesto quelato de boro.

25 Efectos de la invención

Según la presente invención, un derivado de ácido quinolonocarboxílico se convierte en un éster de ácido borofluórico o un éster de ácido bórico del mismo, que tiene una mayor reactividad para producir un derivado de quinolona, y se emplea el derivado que contiene boro formado como material de partida para la reacción de condensación. Por lo tanto, el derivado que contiene boro se condensa con un compuesto de sal de amina cíclica que tiene estabilidad y manejabilidad elevadas en presencia de una base en una mezcla de reacción. Se puede llevar a cabo este procedimiento de un modo simple sin aislar el derivado que contiene boro, reduciendo así la pérdida por aislamiento. Dado que la reacción de condensación puede ser llevada a cabo en un solo recipiente, se puede reducir la posible exposición de los trabajadores a intermediarios perjudiciales, y el rendimiento de producción puede aumentar notoriamente. Por lo tanto, desde un punto de vista industrial, se puede producir un compuesto diana representado por la fórmula (1) con un alto rendimiento y de un modo simple.

Mejores modos para llevar a cabo la invención

El compuesto ácido quinolonocarboxílico empleado en la presente invención está representado por la fórmula (2):



(donde

45 R¹ representa un grupo alquilo C₁ a C₆ eventualmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ eventualmente sustituido, un grupo fenilo eventualmente sustituido o un grupo heteroarilo eventualmente sustituido;

R² representa un grupo amino eventualmente sustituido, un átomo de hidrógeno, un grupo tiol, un grupo

halogenometilo, un grupo alquilo C_1 a C_6 , un grupo alqueno C_2 a C_6 , un grupo alquino C_2 a C_6 o un grupo alcoxi C_1 a C_6 ;

X representa un átomo de halógeno;

X^1 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y

- 5 "A" representa un átomo de nitrógeno o una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



- 10 (donde X^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1 a C_6 , un grupo alcoxi C_1 a C_6 , un grupo halogenometilo o un grupo halogenometoxi, donde X^2 y R^1 pueden integrarse con una parte del esqueleto para formar un anillo y el anillo formado puede tener un grupo alquilo C_1 a C_6 como sustituyente). En adelante, se hace aquí referencia al compuesto como compuesto (2).

- 15 Cuando R^1 es un grupo alquilo C_1 a C_6 eventualmente sustituido, como ejemplos del sustituyente se incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1 a C_6 y un grupo alcoxi C_1 a C_6 . De éstos, se prefiere un átomo de halógeno.

Cuando R^1 es un grupo alquilo C_1 a C_6 , el grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Como ejemplos específicos, se incluyen metilo, etilo, isopropilo, sec-butilo y terc-butilo. De éstos, se prefieren etilo y terc-butilo.

- 20 Cuando R^1 es un grupo alquilo C_1 a C_6 sustituido con halógeno, el resto de alquilo puede ser lineal o ramificado. Como ejemplos específicos, se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. De éstos, se prefieren etilo y terc-butilo. El átomo de halógeno que sirve como sustituyente del grupo alquilo es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferiblemente un átomo de flúor.

- 25 Como ejemplos de tales grupos alquilo sustituidos con halógeno, se incluyen fluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1-dimetil-2-fluoroetilo, 1-metil-1-(fluorometil)-2-fluoroetilo y 1,1-(difluorometil)-2-fluoroetilo. De éstos, se prefieren 2-fluoroetilo y 1,1-dimetil-2-fluoroetilo.

- 30 Cuando R^1 es un grupo cicloalquilo C_3 a C_6 eventualmente sustituido, como ejemplos del grupo cicloalquilo se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. De éstos, se prefiere ciclopropilo. El sustituyente del grupo cicloalquilo es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo metilo o un grupo fenilo, más preferiblemente un átomo de halógeno. El átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, siendo particularmente preferido un átomo de flúor. El número de sustituyentes sobre el grupo cicloalquilo puede ser de 1 ó 2, pero es preferiblemente de 1. En otras palabras, se prefiere un grupo monofluorociclopropilo, siendo más
35 preferido un 1,2-cis-2-fluorociclopropilo y siendo particularmente preferido un grupo (1R, 2S)-2-fluorociclopropilo.

Cuando R^1 es un grupo fenilo eventualmente sustituido, como ejemplos del sustituyente se incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1 a C_6 y un grupo alcoxi C_1 a C_6 . De éstos, se prefiere un átomo de halógeno.

- 40 Cuando R^1 es un grupo fenilo sustituido con halógeno, el átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferiblemente un átomo de flúor. El número de átomos de halógeno sustituyentes del grupo fenilo es preferiblemente de 1 ó 2. El grupo fenilo sustituido con halógeno puede tener además un sustituyente. El sustituyente es preferiblemente amino, hidroxilo o metilo. Como ejemplos de dichos grupos fenilo sustituidos con halógeno eventualmente sustituidos, se incluyen un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo,
45 un grupo 2,4-difluorofenilo y un grupo 5-amino-2,4-difluorofenilo. De éstos, se prefieren un grupo 2,4-difluorofenilo y un grupo 5-amino-2,4-difluorofenilo.

- Cuando R^1 es un grupo heteroarilo eventualmente sustituido, el grupo heteroarilo puede ser un grupo heterocíclico aromático de 5 miembros o de 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Entre dichos grupos heteroarilo, se prefiere un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno. Como ejemplos específicos, se incluyen piridilo, pirimidilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo y oxazolilo. De éstos, se prefiere piridilo.

- 55 Cuando R^1 es un grupo heteroarilo eventualmente sustituido, como ejemplos del sustituyente se incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1 a C_6 y un grupo alcoxi C_1 a C_6 . De éstos, se prefiere un átomo de halógeno. El átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferiblemente un átomo de flúor. El número de átomos de halógeno sustituyentes del grupo heteroarilo es de 1 ó 2. Los ejemplos preferibles incluyen además un grupo amino y un grupo hidroxilo, así como un grupo metilo.

60

El grupo heteroarilo sustituido con halógeno puede tener además un sustituyente. Dicho grupo heteroarilo sustituido con halógeno eventualmente sustituido es preferiblemente un grupo 6-amino-3,5-difluoropiridin-2-ilo.

El R¹ antes mencionado es preferiblemente un grupo ciclopropilo o un grupo 1,2-cis-2-fluorociclopropilo, más preferiblemente un grupo (1R, 2S)-2-fluorociclopropilo.

R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo halogenometilo, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alqueno C₂ a C₆, un grupo alquino C₂ a C₆ o un grupo alcoxi C₁ a C₆.

Cuando R² es un grupo amino, el grupo amino puede tener uno o dos grupos seleccionados entre el grupo consistente en un grupo formilo, un grupo alquilo C₁ a C₆ y un grupo acilo C₂ a C₅ como sustituyentes.

Cuando R² es un grupo alquilo C₁ a C₆, el grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y es preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo, siendo particularmente preferido el metilo.

Cuando R² es un grupo halogenometilo, el átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor, y el número de átomos de halógeno puede ser de 1 a 3.

Cuando R² es un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo tiol, estos grupos pueden estar protegidos por un grupo protector generalmente empleado.

Como ejemplos de dichos grupos protectores, se incluyen grupos alcóxicarbonilo (sustituidos), tales como terc-butoxicarbonilo y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; grupos aralquiloicarbonilo (sustituidos), tales como benciloicarbonilo, p-metoxibenciloicarbonilo y p-nitrobenciloicarbonilo; grupos acilo (sustituidos), tales como acetilo, metoxiacetilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, pivaloilo, formilo y benzoilo; grupos alquilo (sustituidos) y grupos aralquilo (sustituidos), tales como terc-butilo, bencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo y trifenilmetilo; éteres (sustituidos), tales como metoximetilo, terc-butoximetilo, tetrahidropirano y 2,2,2-tricloroetoximetilo; y grupos sililo (alquil- y/o aralquil-sustituidos), tales como trimetilsililo, isopropildimetilsililo y terc-butildifenilsililo. Se prefieren particularmente compuestos protegidos con dicho sustituyente como intermediarios para producir derivados de ácido quinolonocarboxílico.

Como ejemplos del grupo alcoxi C₁ a C₆, se incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi. De éstos, se prefiere metoxi.

El grupo alqueno C₂ a C₆ o el grupo alquino C₂ a C₆ tienen preferiblemente dos átomos de carbono.

Entre los R² antes mencionados, se prefieren un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo metilo y un grupo metoxi, siendo particularmente preferidos un átomo de hidrógeno y un grupo amino.

X representa un átomo de halógeno y X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno. Como ejemplos de dichos átomos de halógeno, se incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. X¹ es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.

"A" representa un átomo de nitrógeno o una estructura parcial representada por la fórmula (II):



(X² representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo halogenometilo o un grupo halogenometoxi).

Cuando A es una estructura parcial representada por la fórmula (II) y X² es un grupo alquilo C₁ a C₆, el grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y es preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo. De éstos, son más preferidos el metilo y el etilo, siendo aún más preferido el metilo. El grupo alcoxi C₁ a C₆ puede ser un grupo alcoxi derivado del grupo alquilo antes mencionado. Entre dichos grupos, se prefieren un grupo alquilo C₁ a C₃ y un grupo alcoxi C₁ a C₃, siendo particularmente preferidos metilo y metoxi.

El átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferiblemente un átomo de flúor. El átomo de halógeno del grupo halogenometilo es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferiblemente un átomo de flúor. Como ejemplos del grupo halogenometilo, se incluyen fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo. De forma similar, el átomo de halógeno del grupo halogenometoxi es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferiblemente un átomo de flúor. Como ejemplos del grupo halogenometoxi, se

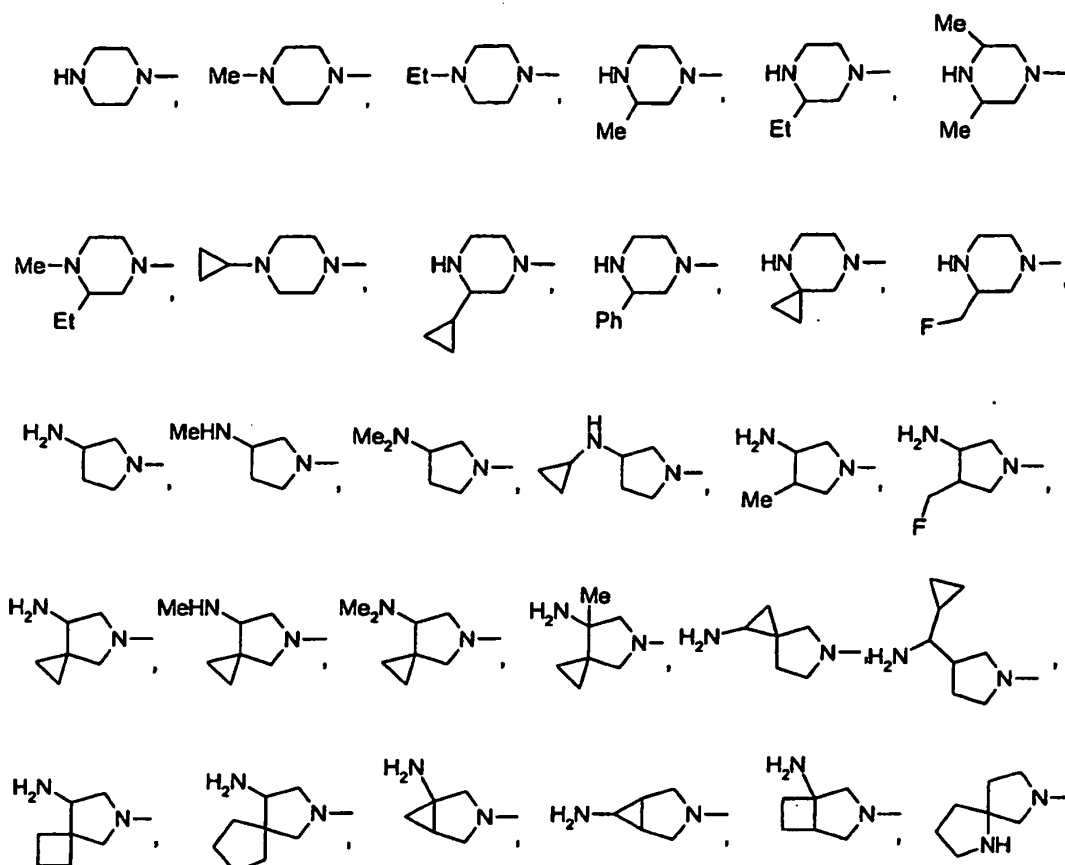
incluyen fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

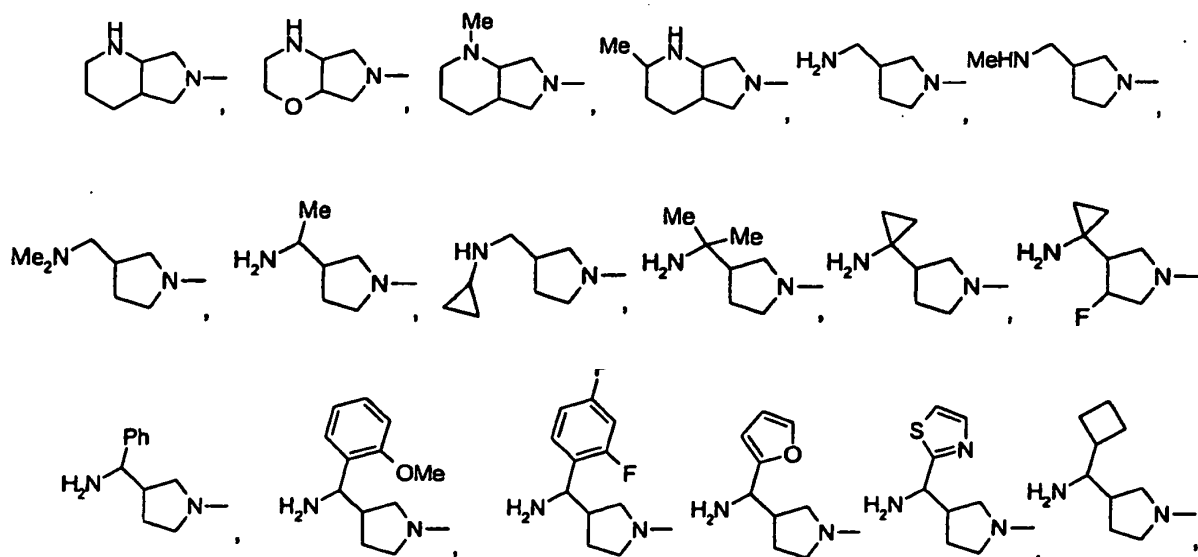
Cuando A es una estructura parcial representada por la fórmula (II), X^2 y R^1 pueden formar una estructura cíclica junto con una parte del esqueleto de quinolona (estructura de 3 átomos, es decir, el átomo de carbono al que se une X^2 , el átomo de nitrógeno al que se une R^1 y el átomo de carbono al que se unen tanto el primer átomo de carbono como el último átomo de nitrógeno). El anillo así formado es preferiblemente un anillo de 5 a 7 miembros y puede ser saturado o insaturado. La estructura cíclica puede tener un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre como átomo miembro del anillo y puede estar además substituida por un grupo alquilo C_1 a C_6 como se ha mencionado en relación a X^2 . Preferiblemente, la estructura cíclica tiene un átomo de oxígeno y está preferiblemente substituida por un grupo metilo. Un ejemplo de tales estructuras preferidas es $-O-CH_2-CH(-CH_3)-$, en donde el átomo de carbono en el extremo derecho se une a un átomo de nitrógeno.

Cuando A es una estructura parcial representada por la fórmula (II) y el substituyente X^2 no forma una estructura cíclica, X^2 es preferiblemente metilo, etilo, metoxi, difluorometoxi, ciano, un átomo de flúor o un átomo de cloro, en particular preferiblemente metilo, metoxi o difluorometoxi.

Cuando A es una estructura parcial representada por la fórmula (II) y el substituyente X^2 forma una estructura cíclica, la estructura cíclica es preferiblemente un esqueleto de ácido 2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazino-6-carboxílico. Entre dichos esqueletos, se prefiere particularmente un esqueleto de 3-(S)-metilpiridobenzoxazina.

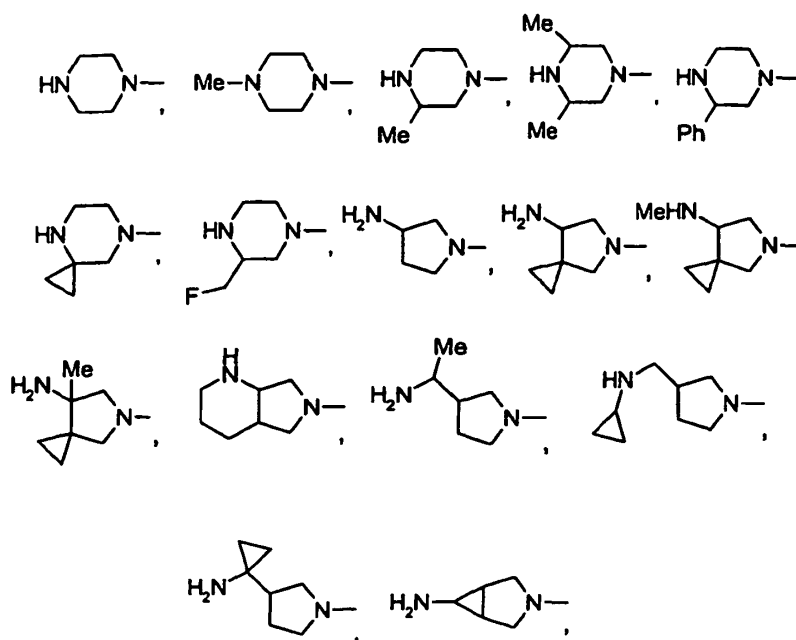
Según el método de la presente invención, se introduce un substituyente amino cíclico que tiene un segundo resto de amina en la posición 7 o un sitio equivalente del compuesto de quinolona a partir del compuesto (3). Como ejemplos de tales substituyentes, se incluyen (7S)-7-amino-7-metilespiro[2.4]hept-5-ilo, 3-metilaminopiperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo y los siguientes substituyentes.





5

Entre ellos, se prefieren los siguientes grupos.



10

15

Por lo tanto, se emplea preferiblemente el compuesto (3), que es un compuesto de amina cíclica capaz de aportar estos substituyentes, en el método de la presente invención.

20 No se impone ninguna limitación particular sobre la sal del compuesto (3), en la medida en que la sal sea farmacéuticamente aceptable. Como ejemplos de la sal, se incluyen sales de ácidos minerales, tales como clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, fosfatos, nitratos y sulfatos; benzoatos; sales de ácidos sulfónicos orgánicos, tales como metanosulfonatos, 2-hidroxietanosulfonatos y p-toluensulfonatos; y sales de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como acetatos, propionatos, oxalatos, malonatos, succinatos, glutaratos, adipatos, tartratos, maleatos, malatos y mandelatos.

25

La base puede ser orgánica o inorgánica. Como ejemplos de la base que puede emplearse en la presente invención, se incluyen hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos y alcóxidos de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo (v.g., sodio, potasio, litio, magnesio o calcio); hidruros metálicos, tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio e

hidruro de litio; reactivos de alquil-litio, tales como n-butillitio, metillitio, diisopropilamiduro de litio; aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina y N,N-diisopropiletilamina; y compuestos heterocíclicos, tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), dimetilanilina, N-metilmorfolina, piridina y N-metilpiperidina. De éstos, se prefieren aminas terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina y N,N-diisopropiletilamina, y compuestos heterocíclicos, tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), dimetilanilina, N-metilmorfolina, piridina y N-metilpiperidina, siendo particularmente preferida la trietilamina. La base es generalmente utilizada en una cantidad, con respecto a la cantidad de compuesto (2), de 3 a 10 veces en moles (razón molar); en particular, es preferiblemente utilizada en una cantidad de 4 a 6 veces en moles (razón molar).

No se impone ninguna limitación particular sobre el solvente utilizado en la presente invención, en la medida en que no obstaculice la reacción. Como ejemplos de solventes hidrocarbonados, se incluyen n-hexano, n-pentano, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y xileno. Como ejemplos de solventes alcohólicos, se incluyen metanol, etanol, propanol, isopropanol (IPA), n-butanol y t-butanol. Como ejemplos de solventes etéricos, se incluyen éter dietílico, éter diisopropílico (IPE), metil t-butil éter (MTBE), tetrahidrofurano (THF), ciclopentil metil éter, dimetoxietano y 1,4-dioxano. Como ejemplos de solventes amida, se incluyen dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAC) y N-metil-2-pirrolidona (NMP). Como ejemplos de solventes de urea cíclica, se incluyen 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU). Como ejemplos de solventes halohidrocarbonados, se incluyen cloroformo, cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano (EDC). Como ejemplos del solvente, se incluyen además sulfóxido de dimetilo (DMSO), sulforano, acetonitrilo, ésteres de acetato y acetona. Estos solventes pueden ser usados solos o en combinación de dos o más especies. Entre estos solventes, se prefieren solventes amida, incluyendo dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAC) y N-metil-2-pirrolidona (NMP), y acetonitrilo, siendo particularmente preferido el acetonitrilo. La cantidad de solvente, que no puede ser predeterminada de manera inequívoca, es generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 veces en peso con respecto a la de compuesto (2), preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 veces en peso.

El derivado de boro es un compuesto trifluorobórico. El trifluoroboro es preferiblemente utilizado en forma de un complejo etérico. Como ejemplos de dichos complejos etéricos, se incluyen un complejo de éter dietílico y un complejo de tetrahidrofurano. El derivado de boro es generalmente utilizado en una cantidad, con respecto a la cantidad de compuesto (2), de 1 a 10 veces en moles (razón molar); en particular, es preferiblemente utilizado en una cantidad de 1,5 a 3 veces en moles (razón molar).

En el método de la presente invención, está preferiblemente presente una sal de amina terciaria en la mezcla de reacción. Entre dichas sales, se utilizan preferiblemente sales de aductos de ácido de amina terciaria. No se impone ninguna limitación particular sobre la amina terciaria, en la medida en que la amina sea de naturaleza terciaria, y se puede emplear cualquier amina alifática, amina aromática, amina heterocíclica saturada o insaturada y amina compleja de las mismas. Como ejemplos de la amina terciaria, se incluyen las trialkilaminas (v.g., trietilamina, N,N-diisopropilamina y tributilamina) antes mencionadas; dialquilaminas (v.g., dimetilanilina y dietilanilina); N-metilmorfolina; y N-metilpiperidina. El ácido que forma la sal de aducto de ácido puede ser un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Como ejemplos del ácido, se incluyen ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico; ácidos carboxílicos orgánicos, tales como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido butírico, el ácido oxálico y el ácido malónico; y ácidos sulfónicos, tales como el ácido p-toluensulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido metanosulfónico, el ácido naftalenosulfónico, el ácido trifluorometanosulfónico y el ácido alcanforsulfónico. Entre estas sales, se prefieren las sales inorgánicas, y, por ejemplo, se emplean preferiblemente los clorhidratos. En general, la cantidad de la sal de amina terciaria empleada con respecto a la del compuesto (2) es preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 veces en moles (razón molar), en particular preferiblemente de 1,5 a 3 veces en moles (razón molar).

La sal de amina terciaria es preferiblemente añadida, en particular cuando el ácido que forma el compuesto de sal de amina cíclica para introducir un sustituyente es un ácido débil.

La temperatura de reacción puede estar en un rango de desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente. La reacción se completa en un período de aproximadamente 30 minutos a 78 horas.

Mediante el procedimiento antes mencionado, se produce un compuesto de ácido quinolonocarboxílico en donde el resto de ácido carboxílico se ha transformado en un sustituyente quelato de boro. Se elimina el sustituyente quelato de boro por hidrólisis tras completarse la reacción con una amina cíclica. Cuando se ha protegido el grupo amino, se desprotege el grupo amino, pudiéndose producir así un compuesto de quinolona de interés. No se impone ninguna limitación particular sobre las condiciones bajo las cuales se realiza la hidrólisis para eliminar el sustituyente de boro y se lleva a cabo la hidrólisis en condiciones generalmente empleadas. Por ejemplo, se puede llevar a cabo la hidrólisis en un solvente alcohólico hidratado que contenga metanol, etanol, etc., o en un solvente amida hidratado que contenga dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAC), N-metil-2-pirrolidona (NMP), etc.

con calentamiento. La reacción es preferiblemente llevada a cabo a una temperatura de entre 80°C y el punto de ebullición del solvente empleado. Se puede realizar la desprotección en condiciones adecuadas dependiendo del grupo protector empleado. Por ejemplo, se somete el hidrolizado antes mencionado a hidrogenólisis o tratamiento con ácido clorhídrico concentrado. Tras completarse la reacción, se alcaliniza la mezcla de reacción con, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso, y se neutraliza con un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico. Se recuperan los cristales precipitados por filtración o se extraen con un solvente, tal como cloroformo. Se purifica el compuesto así producido mediante, por ejemplo, disolución en un solvente apropiado para recristalización, pudiéndose producir así un compuesto de quinolona de interés.

10 Ejemplos

Se describirá a continuación la presente invención con detalle a modo de ejemplos, que no han de ser considerados como limitantes de la invención.

15 Ejemplo 1

Ácido 7-[(7S)-7-amino-7-metilespiro[2.4]hept-5-il]-1,4-dihidro-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico dihidrato

20 Se agitó una solución en acetonitrilo (800 mL) que contenía ácido 6,7-difluoro-1,4-dihidro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (90 g), diclorhidrato de bencil-(7S)-7-metil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina (90 g), trietilamina (39,9 mL) y complejo trifluoruro de boro-tetrahidrofurano (63,4 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se volvió a añadir complejo trifluoruro de boro-tetrahidrofurano (6,3 mL) a la solución, seguido de agitación durante una hora a la misma temperatura. Se volvió a añadir trietilamina (159,5 mL) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó el solvente a presión reducida y se añadió metanol (900 mL) al residuo. Se sometió la mezcla a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se agitó la mezcla a 40°C durante 5 horas bajo hidrógeno en presencia de Pd 5%-C (4,5 g). A continuación, se añadieron trietilamina (90 mL) y agua (225 mL) a la mezcla de reacción así obtenida, seguido de agitación a 40°C durante una hora. Se eliminó el Pd-C por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadieron agua (720 mL) y metanol (180 mL) al residuo y se ajustó el pH del producto a 8 mediante el uso de una solución acuosa 5N de hidróxido de sodio. Se agitó la mezcla así obtenida a 60°C durante 40 minutos y se ajustó el pH del producto a 7 mediante el uso de una solución acuosa 5N de hidróxido de sodio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. Se recuperaron los cristales así producidos por filtración y se secaron, para obtener de este modo 120,9 g del compuesto del título en forma de cristales de color marrón claro (rendimiento: 91%).

¹H-RMN (400 MHz, NaOD 0,1N) δ ppm: 0,48-0,56 (2H,m), 0,66-0,76 (2H,m), 1,12 (3H,s), 1,42-1,63 (2H,m), 3,55 (3H,s), 3,59-3,72 (4H,m), 3,98-4,03 (1H,m), 4,79-5,03 (1H,m), 7,65 (1H,d,J=13,9Hz), 8,44 (1H,s).

40 Análisis elemental: Calculado C: 55,38%, H: 5,93%, N: 9,07%.
Observado C: 55,19%, H: 5,98%, N: 9,19%.

Ejemplo 2

45 Ácido 7-[(7S)-7-amino-7-metilespiro[2.4]hept-5-il]-1,4-dihidro-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico dihidrato

Se agitó una solución en acetonitrilo (24 mL) que contenía ácido 6,7-difluoro-1,4-dihidro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (3 g), diclorhidrato de (7S)-7-metil-5-azaespiro[2.4]heptan-7-amina (3 g), trietilamina (1,34 mL) y complejo trifluoruro de boro-tetrahidrofurano (2,68 g) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se volvió a añadir complejo trifluoruro de boro-tetrahidrofurano (0,27 g) a la solución, seguido de agitación durante una hora a la misma temperatura. Se volvió a añadir trietilamina (5,37 mL) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se evaporó el solvente a presión reducida y se añadió metanol (30 mL) al residuo. Se sometió la mezcla a reflujo durante 2 horas y se evaporó el solvente. Se añadió metanol hidratado al 90% al residuo y se ajustó el pH del producto a 8 utilizando hidróxido de sodio acuoso 5N. Se agitó la mezcla así obtenida a 60°C durante 40 minutos y se ajustó el pH del producto a 7 utilizando una solución acuosa 5N de hidróxido de sodio, seguido de agitación a 5°C durante 16 horas. Se recuperaron los cristales así producidos por filtración y se secaron, para obtener de este modo 4,23 g del compuesto del título (rendimiento: 93%). Los datos espectrales de este compuesto coincidían con los obtenidos en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

Ácido 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6-fluoro-8-metoxi-7-(3-metilaminopiperidin-1-il)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico dihidrato

Se agitó una solución en acetonitrilo (30 mL) que contenía ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (3 g), diclorhidrato de 3-metilaminopiperidina (2,1 g), trietilamina (1,43 mL) y complejo trifluoruro de boro-tetrahidrofurano (2,84 g) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se volvió a añadir trietilamina (5,71 mL) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se evaporó el solvente a presión reducida y se añadió metanol (30 mL) al residuo. Se sometió la mezcla a reflujo durante 6 horas y se evaporó el solvente a presión reducida. Se añadió metanol hidratado al 80% (30 mL) al residuo y se ajustó el pH del producto a 8 mediante el uso de una solución acuosa 5N de hidróxido de sodio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se recuperaron los cristales así producidos por filtración y se secaron, para obtener de este modo 3,98 g del compuesto del título (rendimiento: 92%).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,90-1,31 (4H,m), 1,31-2,12 (4H,m), 2,67-3,71 (5H,m), 3,77 (3H,s), 3,98-4,09 (1H,m), 7,85 (1H,d,J=11,1Hz), 8,78 (1H,s).

Análisis elemental: Calculado C: 56,69%, H: 6,62%, N: 9,74%.
Observado C: 56,48%, H: 6,63%, N: 9,86%.

Ejemplo 4

Ácido 1-ciclopropil-1,4-dihidro-6-fluoro-8-metoxi-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolinocarboxílico 1/2 hidrato

Se agitó una solución en acetonitrilo (30 mL) que contenía ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (3 g), diclorhidrato de 2-metilpiperazina (1,93 g), trietilamina (1,43 mL) y complejo trifluoruro de boro-tetrahidrofurano (2,84 g) a temperatura ambiente durante una hora. Se volvió a añadir trietilamina (5,71 mL) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se evaporó el solvente a presión reducida y se añadió metanol (30 mL) al residuo. Se sometió la mezcla a reflujo durante 5 horas y se evaporó el solvente a presión reducida. Se añadió metanol hidratado al 80% (30 mL) al residuo y se ajustó el pH del producto a 7 mediante el uso de una solución acuosa 5N de hidróxido de sodio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se recuperaron los cristales así producidos por filtración y se secaron, para obtener de este modo 3,55 g del compuesto del título (rendimiento: 91%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,02-1,31 (7H,m), 2,92-3,53 (7H,m), 3,77 (3H,s), 3,91-4,11 (1H, m), 7,85 (1H,d,J=12,3Hz), 8,79 (1H,s).

Análisis elemental: Calculado C: 59,37%, H: 6,03%, N: 10,93%.
Observado C: 59,49%, H: 5,77%, N: 11,03%.

Ejemplo 5

Ácido 9-fluoro-(3S)-metil-10-(4-metilpiperazin-1-il)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazino-6-carboxílico

Se agitó una solución en acetonitrilo (30 mL) que contenía ácido 9,10-difluoro-(3S)-metil-7-oxo-2,3-dihidro-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazino-6-carboxílico (3 g), diclorhidrato de 4-metilpiperazina (2,22 g), trietilamina (1,43 mL) y complejo trifluoruro de boro-tetrahidrofurano (2,84 g) a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Se volvió a añadir trietilamina (5,71 mL) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se evaporó el solvente a presión reducida y se añadió metanol (30 mL) al residuo. Se sometió la mezcla a reflujo durante 24 horas y se evaporó el solvente a presión reducida. Se añadió etanol (15 mL) al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se recuperaron los cristales así producidos por filtración y se secaron, para obtener de este modo 3,55 g del compuesto del título (rendimiento: 92%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,63 (3H,d,J=7Hz), 2,38 (3H,s), 2,54-2,60 (4H,m), 3,40-3,44 (4H,m), 4,35-4,52 (3H,m), 7,76 (1H,d,J=11,8Hz), 8,64 (1H,s).

Análisis elemental: Calculado C: 59,82%, H: 5,58%, N: 11,63%. Observado C: 60,01%, H: 5,69%, N: 11,53%.

Ejemplo 6

Ácido 7-[(3R)-3-(1-terc-butoxicarbonilaminociclopropil)pirrolidin-1-il]-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico

Se agitó una solución en acetonitrilo (45 mL) que contenía ácido 7-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolinocarboxílico (3 g), clorhidrato de trietilamina (2,8 g) y complejo trifluoruro de boro-tetrahidrofurano (2,84 g) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron además sal del ácido oxálico de {1-[(3R)-pirrolidin-3-il]ciclopropil}carbamato de terc-butilo (3,54 g) y trietilamina (5,71 mL) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 10 horas a la misma temperatura. Se evaporó el solvente a presión reducida y se añadió metanol (30 mL) al residuo. Se sometió la mezcla a reflujo durante 12 horas y se evaporó el solvente a presión reducida. Se añadió metanol hidratado al 80% (20 mL) al residuo y se ajustó el pH del producto a 7 mediante el uso de una solución acuosa 5N de hidróxido de sodio, seguido de agitación a 60°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 16 horas. Se recuperaron los cristales así producidos por filtración y se secaron, para obtener de este modo 4,79 g del compuesto del título (rendimiento: 94%).

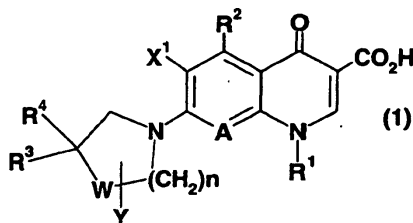
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,68-0,95 (4H,m), 1,29-1,58 (2H,m), 1,42 (3H,s), 1,71-1,91 (1H, m), 2,03-2,15 (1H,m), 2,22-2,40 (1H, m), 3,36-3,71 (4H, m), 3,52 (3H,s), 3,79-3,90 (1H,m), 4,74-5,05 (1H,m), 4,99 (1H,s amp.), 6,94 (1H,d,J=9,2Hz), 8,06 (1H, d, J=9,2Hz), 8,65 (1H, d, J=3,1Hz), 15,18 (1H,s amp.).

Análisis elemental: Calculado C: 62,26%, H: 6,43%, N: 8,38%.

Observado C: 62,14%, H: 6,47%, N: 8,43%.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un compuesto representado por la fórmula (1):



[donde

R¹ representa un grupo alquilo C₁ a C₆ eventualmente sustituido, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ eventualmente sustituido, un grupo fenilo eventualmente sustituido o un grupo heteroarilo eventualmente sustituido;

R² representa un grupo amino eventualmente sustituido, un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo halogenometilo, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alqueno C₂ a C₆, un grupo alquino C₂ a C₆ o un grupo alcoxi C₁ a C₆;

cada uno de R³ y R⁴ representa independientemente un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo fenilo, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo alqueno C₂ a C₆ o un grupo alquino C₂ a C₆, donde el grupo cicloalquilo puede tener un grupo amino como sustituyente; cada grupo alquilo, grupo alcoxi, grupo alqueno y grupo alquino puede ser lineal o ramificado; y el grupo alquilo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo alquilamino C₁ a C₆, un grupo cicloalquilamino C₃ a C₆, un grupo fenilo que puede estar sustituido por un grupo alcoxi C₁ a C₆ o un átomo de halógeno, un grupo furilo que puede estar sustituido por un grupo alcoxi C₁ a C₆ o un átomo de halógeno y un grupo tiazolilo que puede estar sustituido por un grupo alcoxi C₁ a C₆ o un átomo de halógeno, o R³ y R⁴ pueden unirse entre sí para formar

(a) una estructura de espiroanillo de una estructura de anillo de 3 a 6 miembros que incluye el átomo de carbono al que se unen R³ y R⁴, donde el espiroanillo puede tener un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre como átomo miembro del anillo; el anillo formado puede estar sustituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ o un grupo amino; y el grupo alquilo puede tener un grupo seleccionado entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ y un grupo alcoxi C₁ a C₆ como sustituyente, o

(b) un grupo exometileno unido a través de un doble enlace, donde el grupo exometileno puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ y un grupo alcoxi C₁ a C₆;

"A" representa un átomo de nitrógeno o una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



(donde X² representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo alcoxi C₁ a C₆, un grupo halogenometilo o un grupo halogenometoxi, donde X² y R¹ pueden integrarse con una parte del esqueleto para formar un anillo, y el anillo formado puede tener un grupo alquilo C₁ a C₆ como sustituyente);

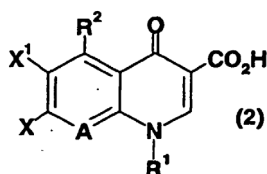
W representa -CHR⁵-, -O- o -NR⁶- (donde R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆, un grupo alqueno C₂ a C₆, un grupo alquino C₂ a C₆ o un grupo alcoxi C₁ a C₆; el grupo cicloalquilo puede tener un grupo amino como sustituyente; el grupo alquilo puede tener uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo consistente en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ y un grupo alcoxi C₁ a C₆; R⁵ y R³ o R⁴ pueden formar conjuntamente un cicloalcano C₃ a C₆ o un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros con un átomo de carbono al que se unen estos R, y el cicloalcano o el heterociclo saturado formados pueden tener un grupo alquilo C₁ a C₆ o un grupo amino como sustituyente, y R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆ o un grupo cicloalquilo C₃ a C₆);

X¹ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

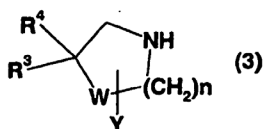
Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino, un alquilo C₁ a C₆, un grupo alquilamino C₁ a C₆, un grupo

cicloalquilo C_3 a C_6 o un grupo que puede transformarse fácilmente por medios químicos en un grupo amino o un grupo alquilamino C_1 a C_6 , uniéndose cada uno de estos grupos a cualquier átomo de carbono del anillo heterocíclico saturado; y

n es 0 a 2], una sal del mismo o un hidrato del compuesto o de la sal, **caracterizado por** consistir el método en permitir una reacción en una mezcla que contiene un compuesto representado por la fórmula (2):



(donde X representa un átomo de halógeno y R^1 , R^2 , X^1 y A tienen los mismos significados que los definidos anteriormente), una sal de un compuesto representado por la fórmula (3):



(donde W, Y, R^3 , R^4 y n tienen los mismos significados que los definidos anteriormente] y un derivado de boro en un solvente en presencia de una base, para formar así un compuesto quelato de boro, siendo dicho derivado de boro un compuesto trifluorobórico, y eliminar el resto de quelato de boro del compuesto quelato de boro.

2. El método de producción según la reivindicación 1, donde el compuesto trifluorobórico es un complejo trifluoroboro-éter dietílico o un complejo trifluoroboro-tetrahidrofurano.

3. El método de producción según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde se deja que la mezcla provoque una reacción en presencia de una sal de una amina terciaria.

4. El método de producción según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el solvente es un solvente hidrocarbonado, un solvente alcohólico, un solvente etérico, un solvente amida, un solvente urea cíclica, un solvente halohidrocarbonado, sulfóxido de dimetilo, sulfolano, acetonitrilo, un éster de acetato, acetona o una combinación de éstos.

5. El método de producción según la reivindicación 4, donde el solvente es dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona o acetonitrilo.

6. El método de producción según la reivindicación 1, donde la base es un hidróxido, un carbonato, un hidrogenocarbonato, un alcóxido de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, un hidruro metálico, un reactivo de alquilítio, una amina terciaria o un compuesto heterocíclico.

7. El método de producción según la reivindicación 6, donde la base es trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, dimetilaminilina, N-metilmorfolina, piridina o N-metilpiperidina.

8. El método de producción según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el compuesto trifluorobórico está presente en una razón molar en relación al compuesto (2) de 1 a 10.

9. El método de producción según la reivindicación 8, donde el compuesto trifluorobórico está presente en una razón molar en relación al compuesto (2) de 1,5 a 3.

10. El método de producción según la reivindicación 3, donde la sal de la amina terciaria es una sal de aducto de ácido de amina terciaria.

11. El método de producción según la reivindicación 3, donde la sal de la amina terciaria es una sal de trialquilamina, una sal de dialquilarilamina, una sal de N-metilmorfolina o una sal de N-metilpiperidina.

12. El método de producción según la reivindicación 3, donde la sal de la amina terciaria es un clorhidrato.