

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 676**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2004** **E 04787732 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013** **EP 1666477**

54 Título: **Derivado de ácido 7-(3-ciclopropilaminometil-1-pirrolidinil 4-sustituido)quinoloncarboxílico**

30 Prioridad:

10.09.2003 JP 2003318897

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

07.10.2013

73 Titular/es:

**KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5, Kanda Surugadai 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-8311, JP**

72 Inventor/es:

**ASAHINA, YOSHIKAZU y
TAKEI, MASAYA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 424 676 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de ácido 7-(3-ciclopropilaminometil-1-pirrolidinil 4-sustituido)quinoloncarboxílico

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a novedosos derivados de ácido 7-(3-ciclopropilaminometil-1-pirrolidinil 4-sustituido)quinoloncarboxílico que son agentes antibacterianos no solo seguros y fuertes, sino que también son eficaces contra bacterias resistentes a fármacos que son menos susceptibles a agentes antibacterianos convencionales. La presente invención también se refiere a sales e hidratos de tales derivados de ácido quinoloncarboxílico.

Antecedentes técnicos

10 Desde el desarrollo de norfloxacin se ha dedicado un esfuerzo significativo en el mundo a desarrollar agentes antibacterianos basados en ácido quinoloncarboxílico. Estos agentes antibacterianos se usan ahora como cura eficaz para enfermedades infecciosas.

15 La reciente aparición de bacterias resistentes a fármacos, que incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP) y enterococos resistentes a vancomicina (VRE), plantea una grave amenaza al tratamiento de enfermedades infecciosas. La mayoría de estas bacterias resistentes a fármacos son bacterias Gram-positivas, que son menos susceptibles a agentes antibacterianos basados en ácido quinoloncarboxílico tradicionales. Aparentemente, estos agentes antibacterianos ya no pueden servir de contramedida eficaz para bacterias Gram-positivas resistentes a fármacos. El aumento en la aparición de *Staphylococcus aureus* resistente a quinolona (QRSA) resistente a agentes antibacterianos basados en ácido quinoloncarboxílico plantea otra amenaza al tratamiento de enfermedades infecciosas.

20 Aunque ciertos derivados de ácido quinoloncarboxílico que tienen grupo 3-ciclopropilaminometil-1-pirrolidinilo son compuestos conocidos, la actividad antibacteriana de estos compuestos contra bacterias resistentes a fármaco todavía sigue siendo poco clara, como la seguridad de los compuestos (Documentos de patente 1 y 2). El Documento de patente 3 se refiere a derivados de cicloalquilaminometilpirrolidina que presentan una alta y ancha actividad antimicrobiana contra diversas bacterias que incluyen bacterias resistentes a fármacos. Ningún estudio ha informado de la síntesis y la actividad biológica de derivados de ácidos quinoloncarboxílicos que tienen grupo 3-ciclopropilaminometil-1-pirrolidinilo 4-sustituido.

[Documento de patente 1] Publicación de patente japonesa abierta a consulta por el público nº Sho 59-67269

[Documento de patente 2] Panfleto del documento WO97/400

30 [Documento de patente 3] Documentos EP 900 793 y WO 97/40037 A1

Divulgación de la invención

Problemas a resolver por la invención

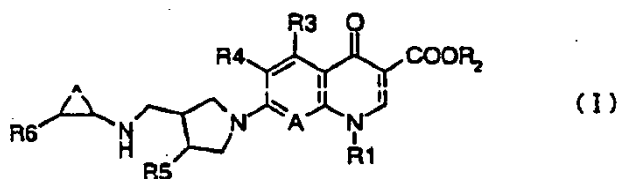
35 Por consiguiente, es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos de ácido quinoloncarboxílico novedosos que no solo sirven de agentes antibacterianos fuertes seguros, sino que también son eficaces contra bacterias resistentes a fármacos que son menos susceptibles a agentes antibacterianos convencionales.

Medios para resolver los problemas

Los derivados de ácido 7-(3-ciclopropilaminometil-1-pirrolidinil 4-sustituido)quinoloncarboxílico proporcionados por la presente invención son seguros de usar y presentan fuerte actividad antibacteriana contra bacterias Gram-positivas, en particular bacterias resistentes a fármaco tales como MRSA, PRSP y VRE.

40 Así, la presente invención comprende lo siguiente:

1) Un derivado de ácido quinoloncarboxílico representado por la siguiente fórmula general (I):



45 en la cual R1 es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono y puede o puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono y puede o puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más átomos de halógeno, o un grupo arilo o heteroarilo que puede o

- 5 puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más sustituyentes que son cada uno independientemente un átomo de halógeno o un grupo amino; R2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o un catión farmacéuticamente aceptable; R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono; R4 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R5 es un átomo de flúor; R6 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; y A es un átomo de nitrógeno o =C-X en la cual X es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, o grupo alquilo o alcoxilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono y puede o puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más grupos amino, grupos ciano o átomos de halógeno,
- o una sal o hidrato del mismo.
- 10 2) El compuesto según 1), en el cual en la fórmula general (I) R1 es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono y puede o puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono y puede o puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más átomos de halógeno, o un grupo fenilo que puede o puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más átomos de halógeno; R3 es un átomo de hidrógeno o un grupo amino;
- 15 R6 es un átomo de hidrógeno; A es un átomo de nitrógeno o =C-X en la cual X es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o grupo alquilo o alcoxilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono y puede o puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más átomos de halógeno,
- o una sal o hidrato del mismo.
- 20 3) El compuesto según 1) o 2), en el cual en la fórmula general (I) R1 es un grupo ciclopropilo, grupo 2-fluorociclopropilo, grupo etilo, grupo 2-fluoroetilo, grupo 4-fluorofenilo o grupo 2,4-difluorofenilo,
- o una sal o hidrato del mismo.
- 25 4) El compuesto según 1) o 2), en el cual en la fórmula general (I) R1 es un grupo ciclopropilo, grupo 2-fluorociclopropilo, grupo etilo, grupo 2-fluoroetilo, grupo 4-fluorofenilo o grupo 2,4-difluorofenilo, y R4 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,
- o una sal o hidrato del mismo.
- 30 5) El compuesto según 1) o 2), en el cual en la fórmula general (I) R1 es un grupo ciclopropilo, grupo 2-fluorociclopropilo, grupo etilo, grupo 2-fluoroetilo, grupo 4-fluorofenilo o grupo 2,4-difluorofenilo; R4 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; y A es un átomo de nitrógeno o =C-X en la cual X es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo metoxi, grupo difluorometoxi o grupo metilo,
- o una sal o hidrato del mismo.
- 35 6) El compuesto según 1) o 2), en el cual en la fórmula general (I) R1 es un grupo ciclopropilo, grupo 2-fluorociclopropilo, grupo etilo, grupo 2-fluoroetilo, grupo 4-fluorofenilo o grupo 2,4-difluorofenilo; R4 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; R5 es un átomo de flúor; R6 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; y A es un átomo de nitrógeno o =C-X en la cual X es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo metoxi, grupo difluorometoxi o grupo metilo,
- o una sal o hidrato del mismo.
- 7) El compuesto según 1) o 2) que está seleccionado del grupo que consiste en:
- ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- 40 ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-8-metoxi-3-quinolincarboxílico,
- ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- 45 ácido 8-cloro-1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- ácido 8-cloro-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- 50 ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-

metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

5 ácido 5-amino-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico, y

ácido 5-amino-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

o una sal o hidrato del mismo.

8) El compuesto según 1) o 2), en el cual el compuesto representado por la fórmula general (1) es

10 ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-8-metoxi-3-quinolincarboxílico, o

15 ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

o una sal o hidrato del mismo.

9) Un agente antibacteriano que contiene como principio activo el compuesto según 1) a 8) o una sal o un hidrato del mismo.

20 Con respecto a la fórmula general (1), el término "catión farmacéuticamente aceptable" se refiere a ión sodio, ión potasio, ión magnesio, ión calcio e ión amonio. El término "átomo de halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

25 El término "grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono" se refiere un grupo etilo, grupo propilo, grupo 2-propilo, grupo butilo, grupo 2-butilo, grupo 1,1-dimetiletilo, grupo pentilo y grupo hexilo. El término "grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono" se refiere a grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo y grupo ciclohexilo. El término "grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono" se refiere a grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo 2-propilo y grupo ciclopropilo. El término "grupo alcoxi que tiene 1 a 3 átomos de carbono" se refiere a grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo 2-propoxi y grupo ciclopropiloxi. El término "grupo arilo" se refiere a grupo fenilo y grupo naftilo. El término "grupo heteroarilo" se refiere a grupo piridilo, grupo pirimidinilo, grupo piradinilo, grupo piridinilo, grupo tiazolilo y grupo imidazoilo.

30 VENTAJA DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general anterior son compuestos novedosos. Son seguros de usar y presentan fuerte actividad antibacteriana contra bacterias Gram-positivas, en particular bacterias resistentes a fármacos tales como MRSA, PRSP y VRE.

MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

35 Ejemplos de los derivados de ácido quinoloncarboxílico representados por la fórmula general (I) anteriormente descrita incluyen

ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

40 ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

45 ácido 1-ciclopropil-7-(trans-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 1-ciclopropil-7-(trans-3-ciclopropilaminometil-4-trifluorometil-1-pirrolidinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

- ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- ácido 1-ciclopropil-7-[(3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- 5 ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- 10 ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-8-metoxi-3-quinolincarboxílico,
- ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-8-metil-3-quinolincarboxílico,
- 15 ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-8-metoxi-3-quinolincarboxílico,
- ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- 20 ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- 25 ácido 1-ciclopropil-7-[(3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- ácido 1-ciclopropil-7-[(3R,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- 30 ácido 7-[(3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- 35 ácido 7-[(3S,9S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- 40 ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1-(2-fluoroetil)-2,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico,
- ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- 45 ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico,
- ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-

quinolincarboxílico,

ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

5 ácido 8-cloro-1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico,

ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

10 ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 8-cloro-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

15 ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 5-amino-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

20 ácido 5-amino-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

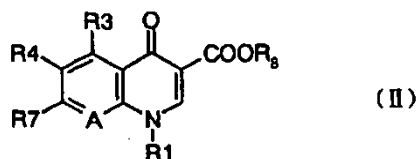
ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-1-(1,1-dimetiletil)-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico,

25 ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-1-(1,1-dimetiletil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico,

ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1,4-dihidro-1-(1,1-dimetiletil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, y sales e hidratos de los mismos.

Un procedimiento a modo de ejemplo para producir el compuesto de la invención representado por la fórmula general (I) se describe más adelante.

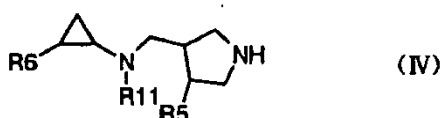
30 Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (II):



[en la cual R1, R3, R4 y A son como se definen con referencia a la fórmula general (I); R7 es un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; y R8 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono, grupo bencilo o un resto representado por la siguiente fórmula general (III):



35 (en la cual R9 y R10 son cada uno independientemente un átomo de flúor o grupo alquil inferior-carbonilo) se hace reaccionar con un compuesto representado por la siguiente fórmula general (IV):



(en la cual R5 y R6 son como se definen con referencia a la fórmula general (I); y R11 es un átomo de hidrógeno o

un grupo protector del átomo de nitrógeno, tal como grupo t-butoxicarbonilo) o una sal de adición de ácido del mismo. Si fuera necesario, el quelato de boro, éster o el grupo protector de nitrógeno pueden eliminarse del producto resultante dando el compuesto deseado.

5 La reacción del compuesto de la fórmula general (II) con el compuesto de la fórmula general (IV) se lleva a cabo en ausencia o presencia de un disolvente y en presencia de un agente receptor de ácido. Ejemplos del disolvente son alcoholes, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrahidrofurano, dioxano, benceno y tolueno. Ejemplos del agente receptor de ácido son carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos y compuestos orgánicos básicos tales como trietilamina, diazabicyclo-
10 7-undeceno y piridina. La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura de temperatura ambiente a 200 °C, y preferentemente a una temperatura de 25 °C a 150 °C, y termina en un periodo de tiempo de 30 min a 48 horas, normalmente en un periodo de tiempo de 30 min a 15 horas.

Si se desea, los compuestos representados por la fórmula general (I) pueden convertirse en sus sales por técnicas habituales. Ejemplos de tales sales son sales formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico y ácido acético, y sales formadas con sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, cerio, cromo, cobalto, cobre, hierro, cinc, platino y plata.

El compuesto de la presente invención puede administrarse a seres humanos o animales en formas farmacéuticamente muy conocidas mediante vías farmacéuticamente muy conocidas. Por ejemplo, puede administrarse por vía oral o por vía no oral en forma de polvo, comprimidos, cápsulas, pomada, inyección, jarabes, disoluciones, colirios y supositorios.

Los compuestos de la presente invención y las sales de los mismos pueden tener múltiples isómeros ópticos con dos o más átomos de carbono asimétricos, y todos aquellos isómeros ópticos y diaestereómeros, además de mezclas y mezclas racémicas de los mismos, en una relación dada están englobados por la invención.

Ejemplos

25 Las pruebas realizadas en compuestos de la presente invención y procedimientos a modo de ejemplo para producir los compuestos se describirán ahora en detalle con referencia a los ejemplos.

<Ejemplo de referencia 1>

Síntesis de trans-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina

Etapa 1:

30 Se disolvió ácido trans-1-bencil-4-metil-3-pirrolidincarboxílico (4,04 g) en diclorometano (50 ml). A esta disolución se añadió 1,1'-carbonil-bis-1H-imidazol (3,58 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Mientras que la mezcla se enfriaba en un baño de hielo, se añadió gota a gota ciclopropilamina (1,53 ml) en diclorometano (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en una
35 mezcla de hexano/éter diisopropílico y los cristales se filtraron, se lavaron con una mezcla de hexano/éter diisopropílico y se secaron a presión reducida dando trans-1-bencil-N-ciclopropil-4-metil-3-pirrolidincarboxamida como cristales blancos (4,07 g).

PF: 81-83 °C

EM (EI) m/z: 258(M⁺).

40 Etapa 2:

Se suspendió trans-1-bencil-N-ciclopropil-4-metil-3-pirrolidincarboxamida (3,80 g) en tetrahidrofurano anhidro (85 ml). A esta suspensión se añadió una disolución de tetrahidrofurano 1 M de complejo de borano-tetrahidrofurano (58,8 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 8 horas. Posteriormente se añadió una disolución acuosa de 2 moles/l de hidróxido sódico (35 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se
45 concentró entonces a presión reducida y el residuo se extrajo con tolueno (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (50 ml), seguido de la adición de dicarbonato de di-terc-butilo (3,53 g) y agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró entonces a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 -> 1:1) dando
50 trans-1-bencil-3-[[[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil]-4-metilpirrolidina (3,07 g) como un aceite incoloro.

EM (FAB⁺) m/z: 345 (MH⁺).

HR-EM (FAB⁺)

Calcd para $C_{21}H_{33}N_2O_2$ (MH^+): 345,2542;

Hallado: 345,2505.

Etapa 3:

- 5 Se disolvió trans-1-bencil-3-[[N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil]-4-metilpirrolidina (3,00 g) en etanol (50 ml). A esta disolución se añadió 7,5% de paladio-carbono (300 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una presión de hidrógeno de $3,9 \times 10^5$ Pa. Posteriormente, el catalizador se filtró y se lavó con etanol y el filtrado se combinó con los lavados. El residuo se secó entonces a presión reducida dando trans-3-[[N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil]-4-metilpirrolidina como un aceite marrón pálido (2,12 g).

EM (FAB^+) m/z: 255 (MH^+).

- 10 HR-EM (FAB^+)

Calcd para $C_{14}H_{27}N_2O_2$ (MH^+): 255,2073;

Hallado: 255,2079.

Etapa 4:

- 15 Se disolvió trans-3-[[N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil]-4-metilpirrolidina (2,07 g) en diclorometano (10 ml). Mientras que la disolución se enfriaba en un baño de hielo se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml) y la disolución se dejó reposar a temperatura ambiente durante 13 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con tetrahidrofurano y se secaron a presión reducida dando 2,47 g de trifluoroacetato de trans-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina. Esta sal (2,37 g) se disolvió en agua (5 ml) y se añadió una disolución acuosa al 20% de hidróxido sódico para ajustar la disolución a pH 14. La mezcla se extrajo entonces con éter dietílico (2 x 50 ml) y las fases de éter dietílico se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante destilación a presión reducida dando trans-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina (660 mg).

- 25 RMN 1H ($CDCl_3$): δ 0,30-0,37 (m, 2H), 0,41-0,45 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,66-1,76 (m, 4H), 2,08-2,13 (m, 1H), 2,46 (dd, J = 7,3 Hz, 10,7 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 8,3 Hz, 11,7 Hz, 1H), 2,63 (dd, J = 6,3 Hz, 10,7 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 5,4 Hz, 11,7 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 6,8 Hz, 10,7 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 7,3 Hz, 10,7 Hz, 1H).

Análisis elemental (%)

Calcd para $C_9H_{18}N_2 \cdot 2CF_3COOH$: C; 40,84, H; 5,27, N; 7,33

Hallado: C; 40,90, H; 5,47, N; 7,37.

- 30 <Ejemplo de referencia 2>

Síntesis de (3R,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina

Etapa 1:

- 35 Se suspendió ácido (3R,4R)-1-bencil-4-metil-3-pirrolidincarboxílico (6,27 g) en diclorometano (250 ml). A esta suspensión se añadieron secuencialmente ciclopropilamina (1,76 ml) y clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (12,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 10:1) dando (3R,4R)-1-bencil-N-ciclopropil-4-metil-3-pirrolidincarboxamida (3,32 g) como cristales blancos. EM (EI) m/z: 258 (M^+).

- 40 Análisis elemental (%)

Calcd para $C_{16}H_{22}N_2O$: C; 74,38, H; 8,58, N; 10,84

Hallado: C; 74,46, H; 8,67, N; 10,72.

Etapa 2:

- 45 Usando (3R,4R)-1-bencil-N-ciclopropil-4-metil-3-pirrolidincarboxamida (5,52 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo de referencia 1 dando (3R,4R)-1-bencil-3-[[N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil]-4-metilpirrolidina (4,16 g) como un aceite marrón pálido.

EM (FAB^+) m/z: 345 (MH^+).

HR-EM (FAB⁺)

Calcd para C₂₁H₃₃N₂O₂ (MH⁺) 345,2542

Hallado: 345,2585

Etapa 3:

- 5 Usando (3R,4R)-1-bencil-3-[[[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil]-4-metilpirrolidina (4,00 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo de referencia 1 dando (3R,4R)-3-[[[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil]-4-metilpirrolidina (2,88 g).

EM (FAB⁺) m/z: 255 (MH⁺).

HR-EM (FAB⁺)

- 10 Calcd para C₁₄H₂₇N₂O₂ (MH⁺) 255,2073

Hallado: 255,2070.

Etapa 4:

- 15 Usando (3R,4R)-3-[[[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil]-4-metilpirrolidina (2,78 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo de referencia 1 dando (3R,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina (730 mg).

Rotación específica: +74,6° (c = 0,648, metanol).

Análisis elemental (%)

Calcd para C₉H₁₈N₂ · 2CF₃COOH: C; 40,84, H; 5,27, N; 7,33

Hallado: C; 40,73, H; 5,26, N; 7,36.

- 20 <Ejemplo de referencia 3>

Síntesis de (3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina

Etapa 1:

- 25 Usando ácido (3S,4S)-1-bencil-4-metil-3-pirrolidincarboxílico (14,5 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo de referencia 2 dando (3S,4S)-1-bencil-N-ciclopropil-4-metil-3-pirrolidincarboxamida como cristales marrones pálidos (6,33 g).

EM (EI) m/z: 258 (M⁺).

Análisis elemental (%)

Calcd para C₁₆H₂₂N₂O: C; 74,38, H; 8,58, N; 10,84

Hallado: C; 74,64, H; 8,66, N; 10,71.

- 30 Etapa 2:

Usando (3S,4S)-1-bencil-N-ciclopropil-4-metil-3-pirrolidincarboxamida (6,13 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo de referencia 1 dando (3S,4S)-1-bencil-3-[[[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil]-4-metilpirrolidina (4,67 g) como un aceite marrón pálido.

EM (FAB⁺) m/z: 345 (MH⁺).

- 35 HR-EM (FAB⁺)

Calcd para C₂₁H₃₃N₂O₂ (MH⁺) 345,2542

Hallado: 345,2547.

Etapa 3:

- 40 Usando (3S,4S)-1-bencil-3-[[[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil]-4-metilpirrolidina (4,47 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo de referencia 1 dando (3S,4S)-3-[[[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil]-4-metilpirrolidina (3,05 g).

EM (FAB⁺) m/z: 255 (MH⁺).

HR-EM (FAB⁺)

Calcd para C₁₄H₂₇N₂O₂ (MH⁺): 255,2073

Hallado: 255,2075.

5 Etapa 4:

Usando (3S,4S)-3-[[N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil]amino]metil]-4-metilpirrolidina (2,85 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo de referencia 1 dando (3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina (1,21 g).

Rotación específica: -74,5° (c = 0,62, metanol).

10 Análisis elemental (%)

Calcd para C₉H₁₈N₂·2CF₃COOH: C; 40,84, H; 5,27, N; 7,33

Hallado: C; 40,80, H; 5,18, N; 7,39.

<Ejemplo de referencia 4>

Síntesis de cis-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina

15 Etapa 1:

Se disolvió cis-1-bencil-3-hidroxi-4-metilpirrolidina (6,81 g) en diclorometano (70 ml). Mientras que la disolución se enfriaba en un baño de nieve carbónica/acetona se añadió trietilamina (5,21 ml), seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (2,89 ml) y agitación durante 1 hora. Posteriormente se añadió agua (50 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La fase de diclorometano se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las fases de diclorometano se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (180 ml). A esta disolución se añadió cianuro de tetrabutilamonio (23,9 g) y la mezcla se sometió a reflujo durante 7 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml). Esta disolución se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó entonces por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:1) dando cis-1-bencil-4-metil-3-pirrolidincarbonitrilo como un aceite marrón (4,61 g).

IR (puro): 2240, 1496, 1454 cm⁻¹.

EM (EI) m/z: 200 (M⁺).

Etapa 2:

30 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (80%, 3,89 g) en éter dietílico (90 ml). Mientras que la suspensión se enfriaba en un baño de hielo se añadió gota a gota cis-1-bencil-4-metil-3-pirrolidincarbonitrilo (4,11 g) en éter dietílico (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se añadió cuidadosamente gota a gota una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (8 ml) mientras que la mezcla de reacción se enfriaba en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se diluyó entonces con éter dietílico (100 ml) y el material insoluble se filtró y se lavó con éter dietílico. El filtrado y los lavados se combinaron y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo: metanol = 10:1) dando cis-1-bencil-4-metil-3-aminometilpirrolidina como un aceite amarillo pálido (2,35 g).

40 RMN ¹H(CDCl₃): δ 0,94 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,09-1,66 (a, 2H), 2,03 (dd, J = 7,3 Hz, 9,3 Hz, 1H), 2,11-2,26 (m, 2H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 8,3 Hz, 12,2 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 5,9 Hz, 12,2 Hz, 1H), 2,96-3,02 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 7,21-7,35 (m, 5H).

Etapa 3:

45 Se disolvió cis-1-bencil-4-metil-3-aminometilpirrolidina (1000 mg) en metanol (10 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadió gota a gota benzaldehído (0,50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se añadió cianoborohidruro de sodio (184 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, seguido de la adición de una segunda porción de cianoborohidruro de sodio (123 mg) y luego agitación adicional durante 5,5 horas. A la mezcla resultante se añadió una disolución acuosa de 2 moles/l de hidróxido sódico (5 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con tolueno (2 x 30 ml). Las fases de

tolueno se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) dando cis-1-bencil-3-bencilaminometil-4-metilpirrolidina como un aceite amarillo pálido (690 mg).

EM (EI) m/z: 294 (M^+).

5 HR-EM (EI)

Calcd para $C_{20}H_{26}N_2$ (M^+): 294,2096

Hallado: 294,2110.

Etapa 4:

10 Se disolvió cis-1-bencil-3-bencilaminometil-4-metilpirrolidina (680 mg) en metanol (7 ml). A esta disolución se añadieron tamices moleculares 3A (700 mg), ácido acético (1,32 ml), [1-(etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (1,85 ml) y cianoborohidruro de sodio (435 mg) y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. Posteriormente, el material insoluble en la mezcla se filtró y se lavó con metanol. El filtrado y los lavados se combinaron y la fase orgánica se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió agua (5 ml), seguido de una disolución acuosa de 2 moles/l de hidróxido sódico para basificar la mezcla y entonces la mezcla se extrajo con tolueno (2 x 50 ml). Las
15 fases de tolueno se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) dando cis-1-bencil-3-(N-bencil-N-ciclopropil)aminometil-4-metilpirrolidina como un aceite incoloro (648 mg).

EM (EI) m/z: 334 (M^+).

20 HR-EM (EI)

Calcd para $C_{23}H_{30}N_2$ (M^+): 334,2409

Hallado: 334,2403.

Etapa 5:

25 Se disolvió cis-1-bencil-3-(N-bencil-N-ciclopropil)aminometil-4-metilpirrolidina (640 mg) en etanol (10 ml). A esta disolución se añadieron 10% de paladio-carbono (500 mg) y cloroformo (0,77 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 7 horas bajo una presión de nitrógeno de $3,9 \times 10^5$ Pa. El catalizador en la mezcla se filtró y se lavó con etanol. El filtrado y los lavados se combinaron y la fase orgánica se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió agua (2 ml), seguido de una disolución acuosa de 2 moles/l de hidróxido sódico para basificar la mezcla. La mezcla se precipitó entonces por sales con cloruro sódico y se extrajo con éter dietílico (2 x 25 ml). Las
30 fases de éter dietílico se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 -> diclorometano: metanol = 10:1) dando cis-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina como un aceite marrón pálido (124 mg).

EM (Cl^+) m/z: 155 (MH^+).

35 HR-EM (Cl^+)

Calcd para $C_9H_{19}N_2$ (MH^+): 155,1548

Hallado: 155,1553.

<Ejemplo de referencia 5>

Síntesis de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina

40 Etapa 1:

Se disolvió (3R,4S)-1-bencil-3-hidroxi-4-metilpirrolidina (4,00 g) en diclorometano (40 ml). Mientras que la disolución se enfriaba en un baño de nieve carbónica/acetona se añadió trietilamina (3,06 ml), seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (1,70 ml) y agitación durante 1 hora. Posteriormente se añadió agua (40 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La fase de diclorometano se separó y la fase acuosa se extrajo con
45 diclorometano (40 ml). Las fases de diclorometano se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (120 ml), seguido de la adición de cianuro de tetrabutilamonio (5,53 g) y cianuro de sodio (2,05 g) y agitación a 80 °C durante 13 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Entonces se añadió agua (50 ml) al residuo resultante y la mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). Las fases de éter dietílico se
50 combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a

ES 2 424 676 T3

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) dando (3R,4S)-1-bencil-4-metil-3-pirrolidincarbonitrilo como un aceite marrón (3,32 g).

RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,22 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,12 (dd, J = 8,3 Hz, 9,3 Hz, 1H), 2,45-2,57 (m, 1H), 2,60-2,67 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 7,3 Hz, 9,3 Hz, 1H), 3,09-3,19 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 7,25-7,35 (m, 5H).

5 EM (EI) m/z: 200 (M^+).

Etapa 2:

Usando (3R,4S)-1-bencil-4-metil-3-pirrolidincarbonitrilo (3,20 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo de referencia 4 dando (3S,4S)-1-bencil-4-metil-3-aminometilpirrolidina (2,98 g).

10 RMN ^1H (CDCl_3): δ 0,94 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,03 (dd, J = 7,3 Hz, 9,3 Hz, 1H), 2,11-2,26 (m, 2H), 2,31-2,43 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 8,3 Hz, 12,2 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 5,9 Hz, 12,2 Hz, 1H), 2,97-3,02 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 7,22-7,33 (m, 5H).

Etapa 3:

Usando (3S,4S)-1-bencil-4-metil-3-aminometilpirrolidina (2,80 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo de referencia 4 dando (3R,4S)-1-bencil-3-bencilaminometil-4-metilpirrolidina (3,49 g).

15 EM (EI) m/z: 294 (M^+).

HR-EM (EI)

Calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2$: 294,2096

Hallado: 294,2072.

Etapa 4:

20 Usando (3R,4S)-1-bencil-3-bencilaminometil-4-metilpirrolidina (3,40 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo de referencia 4 dando (3R,4S)-1-bencil-3-(N-bencil-N-ciclopropil)aminometil-4-metilpirrolidina (3,72 g).

EM (FAB^+) m/z: 335 (MH^+).

HR-EM (EI)

25 Calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2$ (MH^+): 335,2487

Hallado: 335,2503.

Etapa 5:

30 Usando (3R,4S)-1-bencil-3-(N-bencil-N-ciclopropil)aminometil-4-metilpirrolidina (3,60 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 5 del Ejemplo de referencia 4 dando (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina (1,29 g).

EM (Cl^+) m/z: 155 (MH^+).

HR-EM (Cl^+)

Calcd para $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_2$: 155,1548

Hallado: 155,1539.

35 <Ejemplo de referencia 6>

Síntesis de (3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina

Etapa 1:

Usando (3S,4R)-1-bencil-3-hidroxi-4-metilpirrolidina (4,62 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo de referencia 5 dando (3S,4R)-1-bencil-4-metil-3-pirrolidincarbonitrilo (3,07 g).

40 RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,13 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,61-2,65 (m, 1H), 2,99 (dd, J = 6,8 Hz, 9,3 Hz, 1H), 3,09-3,19 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 7,27-7,34 (m, 5H).

Etapa 2:

Usando (3S,4R)-1-bencil-4-metil-3-pirrolidincarbonitrilo (3,00 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo de referencia 4 dando (3R,4R)-1-bencil-4-metil-3-aminometilpirrolidina (1,44 g).

EM (EI) m/z: 204 (M^+).

5 HR-EM (EI)

Calcd para $C_{13}H_{20}N_2$ (M^+): 204,1626

Hallado 204,1614.

Etapa 3:

10 Usando (3R,4R)-1-bencil-4-metil-3-aminometilpirrolidina (1,06 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo de referencia 4 dando (3S,4R)-1-bencil-3-bencilaminometil-4-metilpirrolidina (1,20 g).

EM (EI) m/z: 294 (M^+).

HR-EM (EI)

Calcd para $C_{20}H_{26}N_2$: 294,2096

Hallado: 294,2106.

15 Etapa 4:

Usando (3S,4R)-1-bencil-3-bencilaminometil-4-metilpirrolidina (1,40 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo de referencia 4 dando (3S,4R)-1-bencil-3-(N-bencil-N-ciclopropil)aminometil-4-metilpirrolidina (1,55 g).

EM (FAB⁺) m/z: 335 (MH^+).

20 HR-EM (EI)

Calcd para $C_{23}H_{31}N_2$: 335,2487

Hallado: 335,2498.

Etapa 5:

25 Usando (3S,4R)-1-bencil-3-(N-bencil-N-ciclopropil)aminometil-4-metilpirrolidina (700 mg) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 5 del Ejemplo de referencia 4 dando (3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina (215 mg).

EM (Cl⁺) m/z: 155 (MH^+).

HR-EM (Cl⁺)

Calcd para $C_9H_{19}N_2$: 155,1548

30 Hallado: 155,1510.

<Ejemplo de referencia 7>

Síntesis de trans-3-ciclopropilaminometil-4-trifluorometilpirrolidina

Etapa 1:

35 Usando ácido trans-1-bencil-4-trifluorometil-3-pirrolidincarboxílico (3,00 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo de referencia 1 dando trans-1-bencil-4-trifluorometil-3-pirrolidincarboxamida (3,32 g).

RMN ¹H(CDCl₃): δ 0,42-0,46 (m, 2H), 0,75-0,79 (m, 2H), 2,64-2,78 (m, 4H), 2,82-2,86 (m, 1H), 2,95 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,59 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 6,34-6,53 (a, 1H), 7,26-7,36 (m, 5H).

Etapa 2:

40 Usando trans-1-bencil-4-trifluorometil-3-pirrolidincarboxamida (3,21 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 2 del Ejemplo de referencia 1 dando trans-1-bencil-3-[[[N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil]amino]metil]-4-trifluorometilpirrolidina (3,37 g).

EM (FAB⁺) m/z: 399 (MH⁺).

HR-EM (FAB⁺)

Calcd para C₂₁H₃₀F₃N₂O₂: 399,2259

Hallado: 399,2254.

5 Etapa 3:

Usando trans-1-bencil-3-[[N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil]-4-trifluorometilpirrolidina (3,27 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 3 del Ejemplo de referencia 1 dando trans-3-[[N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil]-4-trifluorometilpirrolidina (2,38 g).

EM (FAB⁺) m/z: 309 (MH⁺).

10 HR-EM (FAB⁺)

Calcd para C₁₄H₂₄F₃N₂O₂: 309,1790

Hallado: 309,1783.

Etapa 4:

15 Usando trans-3-[[N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil]-4-trifluorometilpirrolidina (2,30 g) se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo de referencia 1 dando trans-3-ciclopropilaminometil-4-trifluorometilpirrolidina (992 mg).

RMN ¹H(CDCl₃): δ 0,29-0,33 (m, 2H), 0,42-0,46 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 1H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,41-2,53 (m, 1H), 2,62-2,71 (m, 2H), 2,83 (dd, J= 6,3 Hz, 11,7 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,18 (dd, J= 7,8 Hz, 11,7 Hz, 1H).

Análisis elemental (%)

20 Calcd para C₉H₁₅F₃N₂ · 2CF₃COOH: C; 35,79, H; 3,93, N; 6,42 Hallado: C; 35,82, H; 3,90, N; 6,59.

<Ejemplo de referencia 8>

Síntesis de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (Procedimiento I)

Etapa 1:

25 Se disolvió (E)-3-benciloxipropenil-(1R)-canforsultam (21,6 g) en diclorometano (300 ml) que contenía ácido trifluoroacético (0,116 ml). A esta disolución se añadió gota a gota N-metoximetil-N-(trimetilsilil)bencilamina (15,0 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 200 ml) y agua (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El material aceitoso amarillo pálido resultante se disolvió en éter dietílico (150 ml) y la disolución se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con éter dietílico, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Esto dio N-[[[(3S,4R)-bencil-4-benciloxipirrolidin-3-il]carbonil]-(2'S)-bornano-10,2-sultam como cristales blancos (11,5 g). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó entonces por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano: acetato de etilo = 4:1) dando N-[[[(3S,4R)-bencil-4-benciloxipirrolidin-3-il]carbonil]-(2'S)-bornano-10,2-sultam adicional (8,48 g).

35 RMN ¹H(CDCl₃): δ 0,95 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 3H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,57 (dd, J=9,3 Hz, 5,3 Hz), 2,69 (dd, J= 9,8 Hz, 3,9 Hz, 1H), 2,93 (dd, J= 10,3 Hz, 6,3 Hz, 1H), 3,20 (t, J=9,3Hz), 3,42-3,51 (m, 3H), 3,69-3,74 (m, 2H), 3,90 (d, J=11,7 Hz), 4,54 (d, J= 11,7 Hz), 4,63-4,66 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 10H).

Etapa 2:

40 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (80%, 5,56 g) en tetrahidrofurano (170 ml). Mientras que la suspensión se enfriaba en un baño de sal-hielo se añadió gota a gota N-[[[(3S,4R)-bencil-4-benciloxipirrolidin-3-il]carbonil]-(2'S)-bornano-10,2-sultam (19,9 g) en tetrahidrofurano (300 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -5 °C o menos. Posteriormente se añadió cuidadosamente gota a gota agua (34 ml) y el material insoluble se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 x 400 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se extrajeron con 1 mol/l de ácido clorhídrico (2 x 500 ml). Las fases de ácido clorhídrico se combinaron y se añadió una disolución acuosa al 30% de hidróxido sódico para basificar el extracto (pH 14). El extracto de ácido clorhídrico se extrajo entonces con éter dietílico (2 x 500 ml). Las fases de éter dietílico se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluito: hexano: acetato de etilo = 1:1) dando (3R,4R)-(1-bencil-4-benciloxipirrolidin-3-il)metanol como un aceite amarillo pálido (9,91 g). RMN ¹H(CDCl₃): δ 2,29-2,34 (m, 1H), 2,40 (dd, J=10,3 Hz, 4,4 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=9,3 Hz, 2,4 Hz, 1H), 2,75 (dd, J= 9,8 Hz, 6,3 Hz, 1H), 3,18 (dd, J= 9,8

Hz, 6,8 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,65 (dd, J=10,3 Hz, 4,4 Hz, 1H), 3,73 (dd, J=10,3 Hz, 4,4 Hz, 1H), 4,07 (ddd, J= 6,3 Hz, 4,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 7,25-7,35 (m, 10H).

Etapa 3:

5 Procedimiento A: Se disolvió (3R,4R)-(1-bencil-4-benciloxipirrolidin-3-il)metanol (9,80 g) en etanol (100 ml). A esta disolución se añadió 10% de paladio-carbono (2,00 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 21 horas bajo una presión de nitrógeno de $3,9 \times 10^5$ Pa. El catalizador en la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el catalizador y la almohadilla de Celite se lavaron con etanol. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etanol (100 ml), seguido de la adición de 10% de paladio-carbono (2,00 g) y agitación a 50 °C durante 20 horas bajo una presión de nitrógeno de $3,9 \times 10^5$ Pa.
10 Posteriormente, el catalizador en la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el catalizador y la almohadilla de Celite se lavaron con etanol. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se secó a presión reducida dando (3R,4R)-(4-hidroxipirrolidin-3-il)metanol como un aceite marrón pálido (3,77 g).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 1,96-2,03 (m, 1H), 2,61 (dd, J=11,6 Hz, 5,5 Hz, 1H), 2,68 (dd, J=11,6 Hz, 3,1 Hz, 1H), 2,91 (dd, J= 11,1 Hz, 5,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, J= 11,0 Hz, 7,3 Hz, 1H), 3,26 (dd, J=10,4 Hz, 7,3 Hz, 1H), 3,37 (dd, J=10,4 Hz, 6,1 Hz), 3,90-3,93 (m, 1H).

20 Se disolvió hidróxido sódico (2,70 g) en agua (25 ml) y se añadió dioxano (15 ml) a la disolución. Entonces se disolvió (3R,4R)-(4-hidroxipirrolidin-3-il)metanol (1,00 g) en la disolución. Mientras que la mezcla se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadió gota a gota cloruro de carbobenzoxi (0,97 ml). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C o menos durante 1 hora y se añadió gota a gota una segunda porción de cloruro de carbobenzoxi (0,97 ml), seguido de agitación a 5 °C o menos durante otra hora y adición gota a gota de una tercera porción de cloruro de carbobenzoxi (0,97 ml). La mezcla resultante se agitó a 5 °C o menos durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases de diclorometano se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 1:1
25 -> acetato de etilo: metanol = 20:1) dando (3R,4R)-[1-benciloxycarbonil-4-hidroxipirrolidin-3-il]metanol como un material similar a brea blanco lechoso (1,18 g).

EM (EI) m/z: 251 (M⁺).

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,08-2,40 (a +m, 2H), 2,58-2,79 (a, 1H), 3,20 (dd, J=11,0 Hz, 7,3 Hz, 1H), 3,32 (dt, J=11,1 Hz, 5,5 Hz, 1H), 3,59-3,76 (m, 4H), 4,23-4,33 (a, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,28-7,36 (m, 5H).

35 Procedimiento B: Se disolvió (3R,4R)-[1-bencil-4-benciloxipirrolidin-3-il]metanol (10,0 g) en metanol (200 ml). A esta disolución se añadió 10% de paladio-carbono (3,00 g) suspendido en agua (60 ml), seguido de formiato de amonio (21,2 g). La mezcla se sometió entonces a reflujo durante 4 horas mientras que se agitaba. El catalizador en la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el catalizador y la almohadilla de Celite se lavaron con una mezcla de metanol y agua (80:20). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El material similar a brea marrón pálido resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml). Mientras que la disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadió trietilamina (9,40 ml), seguido de la adición de cloruro de carbobenzoxi (6,00 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 horas en el baño de agua con hielo y se concentró posteriormente a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (400 ml), se lavó con salmuera saturada (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo -> acetato de etilo: metanol = 20:1) dando (3R,4R)-[1-benciloxycarbonil-4-hidroxipirrolidin-3-il]metanol como un producto similar a brea blanco lechoso (7,66 g).
40

Este compuesto fue idéntico al compuesto obtenido por el Procedimiento A.

45 Etapa 4:

Procedimiento A: Se disolvió (3R,4R)-(1-benciloxycarbonil-4-hidroxipirrolidin-3-il)metanol (3,19 g) en N,N-dimetilformamida (91 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadieron imidazol (6,05 g) y luego terc-butilclorodimetilsilano (5,74 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió entonces en éter dietílico (400 ml). La fase de éter dietílico se lavó con salmuera saturada (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó sobre cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 4:1) dando (3R,4R)-1-benciloxycarbonil-3-(terc-butildimetilsilil)oximetil-4-(terc-butildimetilsilil)oxipirrolidina como un aceite incoloro (5,46 g).
50

EM (Cl⁺) m/z: 480 (MH⁺).

55 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,03 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 2,17-2,27 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 2H), 3,48-3,67 (m, 4H), 4,21-4,28 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,31-7,37 (m, 5H).

Se disolvió (3R,4R)-1-benciloxicarbonil-3-(terc-butildimetilsilil)oximetil-4-(terc-butildimetilsilil)oxipirrolidina (5,46 g) en tetrahidrofurano (23 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadieron secuencialmente agua (23 ml) y ácido acético (68 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo =4:1 -> 1:1) dando (3R,4R)-1-benciloxicarbonil-3-hidroxi-4-(terc-butildimetilsilil)oxipirrolidina como un aceite incoloro (2,74 g).

EM (Cl⁺) m/z: 366(MH⁺).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,07-0,08 (m, 6H), 0,88 (s, 9H), 2,23-2,35 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,58-3,72 (m, 4H), 4,17-4,25 (m, 1H), 5,128 (s, 1H), 5,135 (s, 1H), 7,31-7,37 (m, 5H).

10 Se disolvió (3R,4R)-1-benciloxicarbonil-3-hidroxi-4-(terc-butildimetilsilil)oxipirrolidina (2,73 g) en diclorometano (60 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadió trietilamina (1,21 ml), seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (0,71 ml) a -5 °C o menos. La mezcla se agitó durante 1 hora a -5 °C o menos y luego se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (60 ml), seguido de la adición de azida de sodio (1,14 g) y agitación a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces a presión reducida. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Las fases de éter dietílico se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo =4:1) dando (3R,4R)-3-azidometil-1-benciloxicarbonil-4-(terc-butildimetilsilil)oxipirrolidina como un aceite incoloro (3,06 g). EM (Cl⁺) m/z: 391 (MH⁺).

20 RMN ¹H (CDCl₃): δ 0,07-0,09 (m, 3H), 2,23-2,34 (m, 1H), 3,19-3,25 (m, 2H), 3,27-3,40 (m, 2H), 3,60-3,71 (m, 2H), 4,11-4,17 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,31-7,37 (m, 5H).

25 Se disolvió (3R,4R)-3-azidometil-1-benciloxicarbonil-4-(terc-butildimetilsilil)oxipirrolidina (3,05 g) en tetrahidrofurano (50 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/l de disolución de tetrahidrofurano, 13,3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora, seguido de la adición de salmuera saturada (70 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml, 100 ml). Las fases de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) dando (3R,4R)-3-azidometil-1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-4-(terc-butildimetilsilil)oxipirrolidina como un jarabe blanco lechoso (2,01 g).

EM (Cl⁺) m/z: 277 (MH⁺).

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,18-2,30 (a, 1H), 2,32-2,40 (m, 1H), 3,24 (dd, J=11,6 Hz, 6,1 Hz, 1H), 3,30-3,47 (m, 3H), 3,68-3,75 (m, 2H), 4,18-4,24 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,31-7,37 (m, 5H).

35 Procedimiento B: Se mezclaron juntos (3R,4R)-[1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-4-(terc-butildimetilsilil)oxipirrolidin-3-il]metanol (3,00 g), azida de sodio (2,32 g), trifetilfosfina (3,43 g) y N,N-dimetilformamida (60 ml). Mientras que esta mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo se añadió gota a gota tetrabutilamonio (1 mol/l de disolución de tetrahidrofurano, 13,3 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora, seguido de la adición de salmuera saturada (70 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml, 100 ml). Las fases de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo : hexano=2:1) dando (3R,4R)-3-azidometil-1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-4-(terc-butildimetilsilil)oxipirrolidina como un jarabe marrón pálido (2,94 g).

Este compuesto fue idéntico al compuesto obtenido en el Procedimiento A.

45 Procedimiento C: Se disolvió (3R,4R)-[1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-4-(terc-butildimetilsilil)oxipirrolidin-3-il]metanol (150 mg) en diclorometano (12 ml) y se añadió 2,4,6-colidina (0,79 ml) a la disolución. Mientras que esta mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (46,2 µl). La mezcla se agitó durante 2 horas en el baño de agua con hielo y se almacenó en un refrigerador (3 °C) durante 15 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se lavó secuencialmente con agua (2 ml), 1 mol/l de ácido clorhídrico (2 x 2 ml) y salmuera saturada (2 x 2 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo 1:2 -> acetato de etilo) dando 38,7 mg de (3R,4R)-1-benciloxicarbonil-3-metansulfoniloxi-4-metansulfoniloximetilpirrolidina como un jarabe amarillo pálido y 50 (3R,4R)-1-benciloxicarbonil-3-hidroxi-4-metansulfoniloximetilpirrolidina (133 mg) como un jarabe blanco.

Entonces se disolvió (3R,4R)-1-benciloxicarbonil-3-hidroxi-4-metansulfoniloximetilpirrolidina (125 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y se añadió azida de sodio (50,0 mg). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (5 ml). La disolución se lavó entonces con agua (2 x 1 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) dando (3R,4R)-3-azidometil-1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-4-(terc-butildimetilsilil)oxipirrolidina como un jarabe blanco lechoso (91,0 mg). Este compuesto fue idéntico al compuesto obtenido por el Procedimiento A.

Etapa 5:

Procedimiento A: Se disolvió (3R,4R)-3-azidometil-1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidina (1,20 g) en diclorometano (40 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de sal/hielo se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (1,20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El recipiente de reacción se enfrió de nuevo en un baño de sal/hielo, seguido de la adición de una segunda porción de trifluoruro de dietilaminoazufre (0,57 ml) y agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Mientras que la mezcla de reacción se mantuvo enfriada en el baño de hielo se añadió gota a gota una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (40 ml) y la fase de diclorometano se separó. La fase de diclorometano se lavó entonces con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 ml) y luego agua (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 2:1) dando (3R,4S)-3-azidometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina como un aceite marrón pálido (726 mg).

EM (Cl⁺) m/z: 279 (MH⁺).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,34-2,54 (m, 1H), 3,22 (dt, J=11,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 3,54-3,69 (m, 2H), 3,73-3,91 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,16 (dt, J=53,2 Hz, 3,7 Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 5H).

Procedimiento B: Se disolvió (3R,4R)-3-azidometil-1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidina (1,79 g) en tolueno (56 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (2,03 ml), seguido de la adición de fluoruro de perfluoro-1-octanosulfonilo (2,80 ml) y agitación durante 1 hora. El material insoluble en la mezcla de reacción se filtró y se lavó con tolueno. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 2:1) dando (3R,4S)-3-azidometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina como un jarabe marrón pálido (1,58 g). Este compuesto fue idéntico al compuesto obtenido por el Procedimiento A.

Etapa 6:

Se disolvió (3R,4S)-3-azidometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina (1,35 g) en etanol (30 ml) y se añadió óxido de platino (IV) (190 mg). La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una corriente de gas hidrógeno (insuflada mediante un globo). El catalizador en la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el catalizador y la almohadilla de Celite se lavaron con etanol. El filtrado y los lavados se combinaron luego y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo: metanol = 10:1) dando (3S,4S)-3-aminometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina como un aceite marrón pálido (1,13 g).

EM (Cl⁺) m/z: 253 (MH⁺).

Etapa 7:

Se disolvió (3S,4S)-3-aminometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina (1,10 g) en metanol (13 ml). A esta disolución se añadieron tamiz molecular 4A (440 mg) y luego benzaldehído (0,44 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la adición de un complejo de borano/piridina (0,44 ml) y adicionalmente agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Posteriormente se añadieron 6 moles/l de ácido clorhídrico (7,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se añadió una disolución acuosa al 30% de hidróxido sódico para basificar la mezcla. La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Las fases de éter dietílico se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 4:1 -> 1:1) dando (3S,4S)-3-bencilaminometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina como una brea incolora (1,18 g).

EM (Cl⁺) m/z: 343 (MH⁺).

Etapa 8:

Se disolvió (3S,4S)-3-bencilaminometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina (1,15 g) en metanol (21 ml). A esta disolución se añadieron tamices moleculares 3A (1,05 g), ácido acético (1,92 ml), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (2,70 ml) y cianoborohidruro de sodio (633 mg) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas mientras que se agitaba. El material insoluble en la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El material insoluble recogido y la almohadilla de Celite se lavaron con metanol. El filtrado y los lavados se combinaron y se añadió una disolución acuosa de 2 moles/l de hidróxido sódico para basificar la disolución (pH 14). Entonces se evaporó metanol a presión reducida y el residuo se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Las fases de éter dietílico se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 4:1) dando (3S,4S)-3-(N-bencil-N-ciclopropil)aminometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina como una brea incolora (1,26 g).

EM (EI) m/z: 382 (M⁺).

Etapa 9:

Se disolvió (3S,4S)-3-(N-bencil-N-ciclopropil)aminometil-1-benciloxycarbonil-4-fluoropirrolidina (1,22 g) en etanol (14 ml). A esta disolución se añadió 10% de paladio-carbono (150 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una corriente de gas hidrógeno (insuflada mediante un globo). El catalizador en la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el catalizador y la almohadilla de Celite se lavaron con etanol. El filtrado y los lavados se combinaron luego y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo: metanol = 20:1). El eluato se destiló a presión reducida dando (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (414 mg) como un aceite incoloro.

5 EM (Cl⁺) m/z: 159 (MH⁺).

HR-EM (Cl⁺)

Calcd para C₈H₁₆FN₂: 159,1298

Hallado: 159,1316.

<Ejemplo de referencia 9>

15 Síntesis de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (Procedimiento II)

Etapa I:

Se disolvió (3R,4R)-(4-hidroxipirrolidin-3-il)metanol (1,18 g) en etanol (25 ml). A esta disolución se añadió trietilamina (1,40 ml) y mientras que la mezcla se enfriaba en un baño de sal/agua con hielo se añadió gota a gota bromuro de bencilo (1,10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo: metanol = 20:1) dando (3R,4R)-(1-bencil-4-hidroxipirrolidin-3-il)metanol como un jarabe blanco lechoso (1,02 g).

20 EM (Et⁺) m/z: 207 (M⁺).

HR-EM (Et⁺)

Calcd para C₁₂H₁₇NO₂: 207,1259

25 Hallado: 207,1237.

Etapa 2:

Se disolvió (3R,4R)-(1-bencil-4-hidroxipirrolidin-3-il)metanol (1,36 g) en diclorometano (14 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de nieve carbónica/acetona se añadió trietilamina (0,83 ml), seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (0,46 ml) y agitación durante 30 min. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (20 ml). La fase de diclorometano se separó, se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo: metanol = 20:1). La fracción eluida con hexano/acetato de etilo (1:1) dio (3R,4R)-1-bencil-3-metansulfoniloxi-4-metansulfoniloximetilpirrolidina como un jarabe blanco lechoso (585 mg).

30 EM (Et⁺) m/z: 363 (M⁺).

HR-EM (Et⁺)

Calcd para C₁₄H₂₁NO₆S₂: 363,0810

Hallado: 363,0804.

40 La fracción eluida con acetato de etilo/metanol (20:1) dio (3R,4R)-1-bencil-3-hidroxi-4-metansulfoniloximetilpirrolidina como cristales blancos (840 mg). EM (Et⁺) m/z: 285 (M⁺).

HR-EM (Et⁺)

Calcd para C₁₃H₁₉NO₄S: 285,1035

Hallado: 285,1045.

Etapa 3:

45 Se mezclaron juntos (3R,4R)-1-bencil-3-hidroxi-4-metansulfoniloximetilpirrolidina (835 mg), azida de sodio (381 mg)

- y N,N-dimetilformamida (12 ml), y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1 hora y se concentró a presión reducida. Entonces se añadió agua (10 ml) al residuo resultante y la mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 30 ml). Las fases de éter dietílico se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo: metanol = 20:1) dando (3R,4R)-3-azidometil-1-bencil-4-hidroxipirrolidina como un aceite marrón pálido (576 mg).
- 5 EM (EI⁺) m/z: 232 (M⁺).
- HR-EM (EI⁺)
- Calcd para C₁₂H₁₆N₄O: 232,1324
- Hallado: 232,1309.
- 10 Etapa 4:
- Se disolvió (3R,4R)-3-azidometil-1-bencil-4-hidroxipirrolidina (566 mg) en diclorometano (9 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (0,39 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Mientras que el recipiente de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (9 ml) y la mezcla se diluyó con diclorometano (15 ml). La fase de diclorometano se separó, se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y agua (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 4:1). La primera mitad de la fracción dio (3R,4R)-3-azidometil-1-bencil-4-fluoropirrolidina como un aceite marrón pálido (76,7 mg).
- 15
- 20 EM (EI⁺) m/z: 234 (M⁺).
- HR-EM (EI⁺)
- Calcd para C₁₂H₁₅FN₄: 234,1281
- Hallado: 234,1263.
- La segunda mitad de la fracción dio (3R,4S)-3-azidometil-1-bencil-4-fluoropirrolidina como un aceite marrón pálido (220 mg). EM (EI⁺) m/z: 234 (M⁺).
- 25
- HR-EM (EI⁺)
- Calcd para C₁₂H₁₅FN₄: 234,1281
- Hallado: 234,1269.
- Etapa 5:
- 30 Se disolvió (3R,4S)-3-azidometil-1-bencil-4-fluoropirrolidina (215 mg) en etanol (3 ml) y se añadió óxido de platino (IV) (30,0 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas bajo una corriente de gas hidrógeno (insuflada mediante un globo). El catalizador en la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el catalizador y la almohadilla de Celite se lavaron con etanol. El filtrado y los lavados se combinaron luego y se concentraron a presión reducida dando (3S,4S)-3-aminometil-1-bencil-4-fluoropirrolidina como un aceite marrón pálido (191 mg).
- 35
- EM (CI⁺) m/z: 209 (MH⁺).
- HR-EM (CI⁺)
- Calcd para C₁₂H₁₈FN₂: 209,1454
- Hallado: 209,1465.
- 40 Etapa 6:
- Se disolvió (3S,4S)-3-aminometil-1-bencil-4-fluoropirrolidina (186 mg) en metanol (4 ml). A esta disolución se añadieron tamices moleculares 4A (80,0 mg) y luego benzaldehído (90,8 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la adición de un complejo de borano/piridina (90,2 µl) y adicionalmente agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente se añadieron 6 moles/l de ácido clorhídrico (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Entonces se añadió una disolución acuosa de 6 moles/l de hidróxido sódico para basificar la mezcla. La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml). Las fases de éter dietílico se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 4:1) dando (3S,4S)-1-bencil-3-
- 45

bencilaminometil-4-fluoropirrolidina como un aceite marrón pálido (179 mg).

EM (Cl⁺) m/z: 299 (MH⁺).

HR-EM (Cl⁺)

Calcd para C₁₉H₂₄FN₂: 299,1924

5 Hallado: 299,1960.

Etapa 7:

Se disolvió (3S,4S)-1-bencil-3-bencilaminometil-4-fluoropirrolidina (175 mg) en metanol (2 ml). A esta disolución se añadieron tamices moleculares 3A (180 mg), ácido acético (0,36 ml), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (0,47 ml) y cianoborohidruro de sodio (110 mg) y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas mientras que se agitaba. El material insoluble en la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El material insoluble recogido y la almohadilla de Celite se lavaron con metanol. El filtrado y los lavados se combinaron y se añadió una disolución acuosa de 2 moles/l de hidróxido sódico para basificar la disolución (pH 14). Entonces se evaporó metanol a presión reducida y el residuo se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml). Las fases de éter dietílico se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 4:1) dando (3R,4S)-3-(N-bencil-N-ciclopropil)aminometil-1-bencil-4-fluoropirrolidina como una brea incolora (172 mg).

EM (Cl⁺) m/z: 339 (MH⁺).

HR-EM (Cl⁺)

Calcd para C₂₂H₂₈FN₂: 339,2237

20 Hallado: 339,2285.

Etapa 8:

Se disolvió (3R,4S)-3-(N-bencil-N-ciclopropil)aminometil-1-bencil-4-fluoropirrolidina (170 mg) en etanol (10 ml). A esta disolución se añadieron 10% de paladio-carbono (200 mg) y cloroformo (0,17 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 23 horas bajo una presión de nitrógeno de 3,0 x 10⁵ Pa. El paladio-carbono en la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó, junto con la almohadilla de Celite, con etanol. El filtrado y los lavados se combinaron luego y se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una disolución acuosa al 30% de hidróxido sódico (aprox. 1 ml) hasta la saturación. La mezcla se extrajo entonces con éter dietílico (3 x 10 ml). Las fases de éter dietílico se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida dando (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina como un aceite marrón pálido (65,4 mg). Este producto fue idéntico al compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 8 (Procedimiento I).

<Ejemplo de referencia 10>

Síntesis de (3R,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina

Etapa 1:

Se disolvieron (3R,4R)-[1-benciloxicarbonil-4-hidroxipirrolidin-3-il]metanol (2,50 g), trifetilfosfina (5,74 g) y ácido benzoico (2,55 g) en tetrahidrofurano (60 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de sal/hielo se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (disolución al 40% de tolueno, 9,53 ml). La mezcla se agitó a 0 °C o menos durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 2 horas y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 2:1). El material similar a brea marrón pálido eluido se disolvió en etanol (60 ml). A esta disolución se añadió carbonato de potasio (4,07 g) en agua (30 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas mientras que se agitaba. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (200 ml).

Esta disolución se lavó con salmuera saturada (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo :metanol = 10:1) dando (3R,4S)-[1-benciloxicarbonil-4-hidroxipirrolidin-3-il]metanol como un jarabe blanco lechoso (2,04 g).

EM (EI) m/z: 251 (M⁺).

Etapa 2:

Se mezclaron juntos (3R,4S)-[1-benciloxicarbonil-4-hidroxipirrolidin-3-il]metanol (2,33 g), azida de sodio (1,81 g), trifetilfosfina (2,67 g) y N,N-dimetilformamida (46 ml). Mientras que la mezcla se enfriaba en un baño de agua con

hielo se añadió gota a gota tetrabromuro de carbono (3,38 g) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas y luego a 60 °C durante 3 horas. Posteriormente se añadió metanol (3 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y la disolución se lavó con salmuera saturada (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo : hexano = 2:1) dando (3R,4S)-3-azidometil-1-benciloxicarbonil-4-hidroxipirrolidina como un jarabe blanco lechoso (2,18 g).

EM (FAB⁺) m/z: 277 (MH⁺).

Etapa 3:

Se disolvió (3R,4S)-3-azidometil-1-benciloxicarbonil-4-hidroxipirrolidina (300 mg) en diclorometano (6 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de sal/hielo se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (0,43 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El recipiente de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo y se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (6 ml). La fase de diclorometano se separó entonces, se lavó con salmuera saturada (2 x 2 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 2:1) dando una mezcla de (3R,4R)-3-azidometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina y 3-azidometil-1-benciloxicarbonil-3-pirrolina (211 mg).

Etapa 4:

Se suspendió óxido de platino (IV) (50,0 mg) en etanol (7 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo una corriente de gas hidrógeno (insuflada mediante un globo) durante 30 min. Posteriormente se añadió una mezcla (551 mg) de (3R,4R)-3-azidometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina y 3-azidometil-1-benciloxicarbonil-3-pirrolina en etanol (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una corriente de gas hidrógeno (insuflada mediante un globo) durante 5 horas. El catalizador en la mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo -> acetato de etilo: metanol = 10:1) dando una mezcla (313 mg) de (3S,4R)-3-aminometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina y 3-aminometil-1-benciloxicarbonil-3-pirrolina.

Etapa 5:

La mezcla (310 mg) de (3S,4R)-3-aminometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina y 3-aminometil-1-benciloxicarbonil-3-pirrolina se disolvió en metanol (4 ml). A esta disolución se añadieron tamices moleculares 4A (130 mg) y luego benzaldehído (0,13 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se añadió un complejo de borano/piridina (0,19 ml) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 horas. Entonces se añadieron 6 moles/l de ácido clorhídrico (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la adición de una disolución acuosa al 30% de hidróxido sódico para basificar la mezcla. La mezcla se extrajo entonces con éter dietílico (3 x 10 ml). Las fases de éter dietílico se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano: metanol = 10:1) dando (3S,4R)-3-bencilaminometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina como un aceite amarillo pálido (177 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 343 (MH⁺).

HR-EM (FAB⁺)

Calcd para C₂₀H₂₄N₂O₂: 343,1822

Hallado: 343,1815.

Etapa 6:

Se disolvió (3S,4R)-3-bencilaminometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina (170 mg) en metanol (5 ml). A esta disolución se añadieron tamices moleculares 3A (160 mg), ácido acético (0,29 ml), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (0,40 ml) y cianoborohidruro de sodio (93,5 mg) y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas mientras que se agitaba. El material insoluble en la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El material insoluble recogido y la almohadilla de Celite se lavaron con metanol. El filtrado y los lavados se combinaron y se añadió una disolución acuosa de 2 moles/l de hidróxido sódico para basificar la disolución (pH > 12). Entonces se evaporó el metanol a presión reducida y el residuo se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml). Las fases de éter dietílico se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 2:1) dando (3S,4R)-3-(N-bencil-N-ciclopropil)aminometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina como una breya incolora (166 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 383 (MH⁺).

HR-EM (FAB⁺)

Calcd para C₂₃H₂₈FN₂O₂: 383,2135

Hallado: 383,2119.

Etapa 7:

- 5 Se disolvió (3S,4R)-3-(N-bencil-N-ciclopropil)aminometil-1-benciloxicarbonil-4-fluoropirrolidina (160 mg) en etanol (3 ml). A esta disolución se añadió 10% de paladio-carbono (20,0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una corriente de gas hidrógeno (insuflada mediante un globo) durante 5 horas. El catalizador en la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el catalizador y la almohadilla de Celite se lavaron con etanol. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo: metanol = 20:1 -> diclorometano: metanol = 10:1) dando (3R,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina como un aceite incoloro (50,7 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 159 (MH⁺).

HR-EM (FAB⁺)

Calcd para C₈H₁₆FN₂: 159,1298

- 15 Hallado: 159,1286.

<Ejemplo de referencia 11>

Síntesis de (3R,4S)-3-[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil-4-fluorometilpirrolidina

Etapa 1:

- 20 Se disolvió (1S,5R)-7-[(1R)-1-feniletíl]-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.0]octan-2-ona (7,73 g, 33,4 mmoles) en etanol (92 ml). A esta disolución se añadió ciclopropilamina (46,3 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 44 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadió diisopropiléter (300 ml) al residuo y la disolución se calentó formando cristales. La disolución se concentró a aproximadamente la mitad del volumen original y los cristales formados se filtraron. Los cristales recogidos se lavaron con éter diisopropílico y se secaron a presión reducida dando (3R,4S)-N-ciclopropil-4-hidroximetil-1-[(1S)-1-feniletíl]pirrolidina-3-carboxamida como cristales blancos (4,41 g). El filtrado y los lavados se combinaron luego y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 1:1 -> acetato de etilo) dando (3R,4S)-N-ciclopropil-4-hidroximetil-1-[(1S)-1-feniletíl]pirrolidina-3-carboxamida adicional (1,50 g).

- 30 EM (EI) m/z: 288 (M⁺).

Análisis elemental (%)

Calcd para C₁₇H₂₄N₂O₂·0,2H₂O: C; 69,93, H; 8,42, N; 9,59

Hallado: C; 70,16, H; 8,32, N; 9,60.

Etapa 2:

- 35 Se disolvió (3R,4S)-N-ciclopropil-4-hidroximetil-1-[(1S)-1-feniletíl]pirrolidina-3-carboxamida (7,54 g) en N,N-dimetilformamida (180 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadieron imidazol (2,67 g) y luego terc-butilclorodimetilsilano (4,72 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) dando (3R,4S)-N-ciclopropil-4-(terc-butildimetilsilil)oximetil-1-[(1S)-1-feniletíl]pirrolidina-3-carboxamida como una brea amarilla pálida (7,05 g).

EM (EI) m/z: 402 (M⁺).

Etapa 3:

- 45 Se disolvió (3R,4S)-N-ciclopropil-4-(terc-butildimetilsilil)oximetil-1-[(1S)-1-feniletíl]pirrolidina-3-carboxamida (7,00 g) en tolueno (70 ml). Se añadió un complejo de borano/sulfuro de dimetilo (2,20 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 horas mientras que se agitaba. Posteriormente, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, seguido de la adición de una disolución acuosa al 10% de carbonato sódico (42 ml) y agitación a 100 °C durante 1 hora. La fase de tolueno se separó, se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

(eluyente: hexano: acetato de etilo = 4:1) dando (3S,4S)-4-(terc-butildimetilsilil)oximetil-3-ciclopropilaminometil-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina como un aceite incoloro (4,78 g).

Etapa 4:

5 Se disolvió (3S,4S)-4-(terc-butildimetilsilil)oximetil-3-ciclopropilaminometil-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina (4,70 g) en diclorometano (70 ml). A esta disolución se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,77 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 4:1 -> 1:1) dando (3R,4S)-3-[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil-4-(terc-butildimetilsilil)oximetil-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina como un aceite incoloro (5,28 g).

10 Etapa 5:

Procedimiento A: Se disolvió (3R,4S)-N-ciclopropil-4-hidroximetil-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina-3-carboxamida (1,49 g) en tolueno (15 ml). A esta disolución se añadió un complejo de borano/sulfuro de dimetilo (0,65 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas mientras que se agitaba. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente se añadió una disolución acuosa al 10% de carbonato sódico (12,4 ml) y la mezcla se agitó a 15 100 °C durante 1 hora. La fase de tolueno se separó, se lavó con agua (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de la adición de dicarbonato de di-terc-butilo (1,13 g) y agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se dejó entonces reposar durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 1:1) dando (3R,4S)-3-[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil-4-hidroximetil-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina como cristales marrones pálidos (1,50 g).

Procedimiento B: Se disolvió (3R,4S)-3-[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil-4-(terc-butildimetilsilil)oximetil-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina (3,02 g) en tetrahidrofurano (45 ml). Mientras que la disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/l de disolución de tetrahidrofurano, 7,42 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de la adición de salmuera saturada (60 ml) y extracción con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las fases de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con pequeñas cantidades de acetato de etilo y se secaron a presión reducida dando (3R,4S)-3-[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil-4-hidroximetil-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina como cristales blancos (781 mg). El filtrado y los lavados se combinaron luego y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 1:1) dando (3R,4S)-3-[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil-4-hidroximetil-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina adicional (1,43 g).

EM (EI) m/z: 374 (M^+).

Análisis elemental (%)

35 Calcd para $C_{22}H_{34}N_2O_3$: C; 70,55, H; 9,15, N; 7,48

Hallado: C; 70,56, H; 9,29, N; 7,52

Etapa 6:

Se disolvió (3R,4S)-3-[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil-4-hidroximetil-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina (2,66 g) en diclorometano (40 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de sal/hielo se añadió trietilamina (1,05 ml), seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (0,58 ml). La mezcla de reacción se agitó a -5 °C o menos durante 30 min, luego se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (21 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/l de disolución de tetrahidrofurano, 21,3 ml). La mezcla se sometió entonces a reflujo durante 2 horas mientras que se agitaba. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml). La disolución se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 4:1 -> 1:1) dando (3R,4S)-3-[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil-4-fluorometil-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina como una brea marrón pálida (1,13 g). EM (EI) m/z: 376 (M^+).

50 Etapa 7:

Se disolvió (3R,4S)-3-[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil-4-fluorometil-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina (1,10 g) en metanol (20 ml). A esta disolución se añadieron 10% de paladio-carbono (230 mg) suspendido en agua (4 ml) y luego formiato de amonio (921 mg) y la mezcla se sometió a reflujo durante 90 min mientras que se agitaba. El catalizador en la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el catalizador y la almohadilla de Celite se lavaron con 20% de metanol acuoso. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión

reducida. Entonces se añadió agua (20 ml) al residuo y mientras que la disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo, se añadió una disolución acuosa al 30% de hidróxido sódico para basificar la disolución (pH 14) y la disolución básica se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). Las fases de diclorometano se combinaron, se lavaron con agua (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano: metanol = 20:1) dando (3R,4S)-3-[(N-terc-butoxicarbonil-N-ciclopropil)amino]metil-4-fluorometilpirrolidina como una brea marrón pálida (684 mg).

EM (EI) m/z: 272 (M⁺).

<Ejemplo de referencia 14>

10 Síntesis de (3R,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina-trifluoroacetato

Etapa 1:

Se disolvió 1-bencil-4-(R)-metil-3-(R)-[(4-(S)-fenil-2-oxazolidinon-3-il)carbonil]pirrolidina (150 g) en ciclopropilamina (650 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas y se concentró a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico (800 ml) al residuo y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 70 min. Los cristales resultantes se filtraron. Los cristales recogidos se disolvieron entonces en diclorometano (800 ml) y la disolución se extrajo con 1 mol/l de ácido clorhídrico (2 x 400 ml). Las fases de 1 mol/l de ácido clorhídrico se combinaron. Mientras que la fase combinada se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadió una disolución acuosa al 30% de NaOH para basificar la disolución (pH 13). Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron secuencialmente con agua y éter diisopropílico y se secaron a presión reducida dando (3R,4R)-1-bencil-N-ciclopropil-4-metil-3-pirrolidincarboxamida como cristales blancos (52,2 g).

Etapa 2:

Se disolvió (3R,4R)-1-bencil-N-ciclopropil-4-metil-3-pirrolidincarboxamida (70,0 g) en tolueno (700 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadió gota a gota un complejo de borano/sulfato de dimetilo (90%, 34,3 ml). La mezcla se agitó entonces durante 15 min, se sometió a reflujo y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa al 10% de Na₂CO₃ (400 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La fase de tolueno se separó, se lavó con agua (2 x 250 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante destilación a presión reducida dando (3S,4R)-1-bencil-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina como aceite incoloro (62,1 g).

30 Etapa 3:

Se disolvió (3S,4R)-1-bencil-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina (25,0 g) en etanol (200 ml). A esta disolución se añadieron ácido trifluoroacético (15,7 ml) y 10% de paladio-carbono (12,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno de 3,9 x 10⁵ Pa durante 9 horas. El catalizador en la mezcla de reacción se filtró y el catalizador recogido se lavó con 25% de etanol acuoso (300 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida. Los restantes cristales marrón oscuro se suspendieron en tetrahidrofurano (100 ml) y se filtraron. Los cristales recogidos se lavaron con tetrahidrofurano y se secaron a presión reducida dando (3R,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina-trifluoroacetato como cristales blancos (34,1 g).

<Ejemplo de referencia 15>

40 Síntesis de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (Procedimiento III)

Etapa 1:

Procedimiento A: Se disolvió (3R,4S)-desoxi-3-C-(N-benciloxycarbonil)aminometil-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-alofuranosa (14,1 g) en tetrahidrofurano (150 ml). A esta disolución se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico (150 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida dando un material espumoso marrón (10,1 g).

45 El material espumoso marrón (9,64 g) se mezcló con diclorometano (100 ml) y se añadieron trietilsilano (9,40 ml) y un complejo de trifluoroboro/éter dietílico (3,80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se sometió a reflujo durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de etanol (300 ml) y agua (100 ml), seguido de la adición de peryodato de sodio (13,9 g) y agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El material insoluble en la mezcla de reacción se filtró entonces y se lavó con etanol (30 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se añadió borohidruro de sodio (1,33 g) a la disolución combinada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de borohidruro de sodio adicional (0,61 g) y adicionalmente agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El material insoluble en la mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol (30 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con salmuera saturada (2 x 100 ml),

se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo: metanol = 20:1) dando (3R,4R)-(1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidin-3-il)metanol como un brea amarilla pálida (5,07 g).

5 Procedimiento B: Se disolvieron (3R,4S)-4-[(1S,2R)-1,2,3-trihidroxi-propil]pirrolidin-3-ol (0,76 g) y trietilamina (0,60 ml) en N,N-dimetilacetamida (12 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadió gota a gota cloroforniato de bencilo (0,58 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora, seguido de la adición de tetrahidrofurano (12 ml) y adicionalmente agitación durante 30 min. El material insoluble en la mezcla de reacción se filtró entonces y se lavó con una mezcla 1:1 de N,N-dimetilacetamida y tetrahidrofurano. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de etanol (32 ml) y agua (7 ml), seguido de la adición de peryodato de sodio (1,85 g) y agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El material insoluble en la mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol. El filtrado y los lavados se combinaron y se añadió borohidruro de sodio (242 mg). Esto fue seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, adición de acetona (2 ml) y concentración a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera saturada (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo: metanol = 20:1) dando (3R,4R)-(1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidin-3-il)metanol como un jarabe blanco lechoso (828 mg).

Etapa 2:

20 Se disolvieron (3R,4R)-(1-benciloxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidin-3-il)metanol (503 mg) y trifetilfosfina (577 mg) en N,N-dimetilacetamida (10 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadió gota a gota tetrabromuro de carbono (730 mg) en diclorometano (2 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas se añadió metanol (1 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera saturada (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo: hexano = 2:1) dando (3S,4R)-1-benciloxicarbonil-3-bromometil-4-hidroxi-pirrolidina como un jarabe blanco lechoso (503 mg).

EM (FAB⁺): m/z = 314 (M⁺+H).

HR-EM (FAB⁺)

Calcd para C₁₃H₁₇BrNO₃ (M⁺+H): 314,0392

30 Hallado 314,0346.

Etapa 3

35 Procedimiento A: Se disolvió (3S,4R)-1-benciloxicarbonil-3-bromometil-4-hidroxi-pirrolidina (2,70 g) en diclorometano (60 ml). Mientras que la disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (2,30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Tras la adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) en un baño de agua con hielo, la fase de diclorometano se separó. La fase de diclorometano se lavó secuencialmente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y salmuera saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 2:1) dando (3S,4S)-1-benciloxicarbonil-3-bromometil-4-fluoropirrolidina como una brea marrón amarillenta (2,20 g).

45 Procedimiento B: Se disolvió (3S,4R)-1-benciloxicarbonil-3-bromometil-4-hidroxi-pirrolidina (492 mg) en tolueno (1 ml). A esta disolución se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,35 ml) y posteriormente se añadió gota a gota fluoruro de perfluoro-1-octanosulfonilo (0,42 ml) mientras que la mezcla se enfriaba en un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se agitó a 2 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 5 horas. Posteriormente, la mezcla se vertió sobre una almohadilla de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo (80 ml). El eluato se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 2:1) dando (3S,4S)-1-benciloxicarbonil-3-bromometil-4-fluoropirrolidina como un jarabe blanco lechoso (421 mg).

EM (FAB⁺): m/z=316 (M⁺+H).

50 HR-EM (FAB⁺)

Calcd para C₁₃H₁₆BrFNO₂ (M⁺+H): 316,0348

Hallado: 316,0362.

Etapa 4:

Se mezclaron juntos (3S,4S)-1-benciloxicarbonil-3-bromometil-4-fluoropirrolidina (415 mg), ciclopropilamina (0,91 ml) y acetonitrilo (3 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas y posteriormente se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió ciclopropilamina (4,55 ml) y la mezcla se agitó de nuevo a 80 °C durante 6 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (15 ml), se lavó con salmuera saturada (2 x 5 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 2:1) dando (3S,4S)-1-benciloxicarbonil-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina como un aceite marrón pálido (239 mg).

EM (FAB⁺): m/z=293 (M⁺+H).

10 HR-EM (FAB⁺)

Calcd para C₁₆H₂₂FN₂O₂ (M⁺+H): 293,1665

Hallado: 293,1698.

Etapa 5:

15 Se disolvió (3S,4S)-1-benciloxicarbonil-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (2,29 g) en etanol (25 ml). A esta disolución se añadió 10% de paladio-carbono (229 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas bajo una corriente de gas hidrógeno. El catalizador en la mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se destiló a presión reducida dando (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina como un aceite incoloro (1,14 g). Este compuesto fue idéntico al compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 8 (Procedimiento I).

20 <Ejemplo de referencia 16>

Síntesis de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (Procedimiento IV)

Etapa 1:

25 Se disolvieron (3R,4R)-(1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxipirrolidin-3-il)metanol (3,64 g) y trifetilfosfina (4,41 g) en N,N-dimetilacetamida (84 ml). Mientras que la disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadió gota a gota tetrabromuro de carbono (5,57 g) en diclorometano (16 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas, seguido de la adición de metanol (8 ml) y concentración a presión reducida.

30 El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó secuencialmente con agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo: hexano = 2:1) dando (3S,4R)-3-bromometil-1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxipirrolidina como un jarabe blanco lechoso (3,17 g).

EM (EI⁺): m/z=279 (M⁺).

HR-EM (EI⁺)

Calcd para C₁₀H₁₈BrNO₃ (M⁺): 279,0470

Hallado: 279,0471.

35 Etapa 2:

40 Procedimiento A: Se disolvió (3S,4R)-3-bromometil-1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxipirrolidina (1,97 g) en diclorometano (50 ml). Mientras que esta disolución se enfriaba en un baño de agua con hielo se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (1,90 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Posteriormente, mientras que la mezcla de reacción se enfriaba en un baño de agua con hielo, se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (40 ml) y la fase de diclorometano se separó. La fase de diclorometano se lavó entonces secuencialmente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 2:1) dando (3S,4S)-3-bromometil-1-terc-butoxicarbonil-4-fluoropirrolidina como una brea marrón amarillenta (1,64 g).

45 Procedimiento B: Se disolvió (3S,4R)-3-bromometil-1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxipirrolidina (561 mg) en tolueno (20, ml). A esta disolución se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,50 ml) y luego se añadió gota a gota fluoruro de perfluoro-1-octanesulfonilo (0,93 ml) mientras que la mezcla se enfriaba en un baño de agua con hielo. Después de agitar a 2 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió sobre una almohadilla de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo (100 ml). El eluato se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 2:1) dando (3S,4S)-3-bromometil-1-

50

terc-butoxicarbonil-4-fluoropirrolidina como un aceite amarillo (447 mg).

EM (EI⁺): m/z=281 (M⁺).

HR-EM (EI⁺) Calcd para C₁₀H₁₇BrFNO₂ (M⁺): 281,0427

Hallado: 281,0470.

5 Etapa 3:

Se mezcló (3S,4S)-3-bromometil-1-terc-butoxicarbonil-4-fluoropirrolidina (1,91 g) con ciclopropilamina (23,6 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 23 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera saturada (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 2:1) dando (3S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina como un aceite marrón pálido (1,67 g).

EM (EI⁺): m/z=258 (M⁺).

HR-EM (EI⁺)

Calcd para C₁₃H₂₃FN₂O₂ (M⁺): 258,1744

15 Hallado: 258,1756.

Etapa 4:

Se disolvió (3S,4S)-1-terc-butoxicarbonil-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (1,81 g) en tetrahidrofurano (10 ml). A esta disolución se añadió ácido trifluoroacético (5,40 ml). La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 4 horas y se dejó reposar durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en ácido trifluoroacético (10,8 ml). Esto fue seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas y concentración a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una mezcla de éter diisopropílico y tetrahidrofurano y los cristales resultantes se filtraron. El lavado de los cristales recogidos con éter diisopropílico dio di-trifluoroacetato de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (2,19 g).

25 Se disolvió di-trifluoroacetato de (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (2,09 g) en agua (5 ml) y se añadió una disolución acuosa al 30% de hidróxido sódico para basificar la disolución. La mezcla se extrajo entonces con diclorometano (3 x 15 ml). Los extractos de diclorometano se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se destiló a presión reducida dando (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina como un aceite incoloro (785 mg). Este compuesto fue idéntico al compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 8.

30 [Ejemplo 1]

Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

35 Se mezclaron juntos bis(acetato-O)(1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴)boro (73,0 mg), (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (30,0 mg), trietilamina (29,0 µl) y acetonitrilo (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo: metanol = 5:1) y el eluato se disolvió en 5% de ácido acético acuoso (2 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se lavó con acetato de etilo (2 x 1 ml) y se neutralizó con una disolución acuosa de 2 moles/l de hidróxido sódico. El sólido cristalizado se filtró, se lavó con pequeñas cantidades de agua y se secó a presión reducida dando ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un sólido marrón pálido (31,6 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 434 (MH⁺)

HR-EM (FAB⁺)

Calcd para C₂₂H₂₆F₂N₃O₄: 434,1891

45 Hallado: 434,1913

[Ejemplo 2]

Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

- 5 Usando bis(acetato-O)(1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴)boro (70,0 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (30,0 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un sólido marrón pálido (41,0 mg).

EM (EI) m/z: 415 (M⁺)

HREM (EI)

- 10 Calcd para C₂₂H₂₆FN₃O₄: 415,1907

Hallado: 415,1881

[Ejemplo 3]

Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

- 15 Usando bis(acetato-O)(1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴)boro (79,4 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (30,0 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un sólido blanco (33,4 mg).

EM (EI) m/z: 469(M⁺)

- 20 HR-EM (EI)

Calcd para C₂₂H₂₃F₄N₃O₄: 469,1625

Hallado: 469,1642

[Ejemplo 4]

- 25 Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Usando bis(acetato-O)(1-ciclopropil-7-fluoro-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴)boro (76,4 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (30,0 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un sólido blanco (55,4 mg).

- 30 EM (EI) m/z: 451 (M⁺)

HR-EM (EI)

Calcd para C₂₂H₂₄F₃N₃O₄: 451,1719

Hallado: 451,1681

[Ejemplo 5] (Ejemplo de referencia)

- 35 Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-(trans-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

- 40 Usando bis(acetato-O)(1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴)boro (300 mg) y trans-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina (135 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 1-ciclopropil-7-(trans-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como cristales amarillos pálidos (208 mg).

EM (EI) m/z: 429 (M⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₃H₂₈FN₃O₄: C; 64,32, H; 6,57, N; 9,78

Hallado: C; 63,95, H; 6,57, N; 9,69

[Ejemplo 6] (Ejemplo de referencia)

Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-(trans-3-ciclopropilaminometil-4-trifluorometil-1-pirrolidinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

5 Usando bis(acetato-O)(1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴)boro (300 mg) y trans-3-ciclopropilaminometil-4-trifluorometilpirrolidina (177 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 1-ciclopropil-7-(trans-3-ciclopropilaminometil-4-trifluorometil-1-pirrolidinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como cristales blancos (129 mg).

EM (EI) m/z: 483 (M⁺)

Análisis elemental (%)

10 Calcd para C₂₃H₂₅F₄N₃O₄: C; 57,14, H; 5,21, N; 8,69

Hallado: C; 56,95, H; 5,25, N; 8,64

[Ejemplo 7] (Ejemplo de referencia)

Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

15 Usando bis(acetato-O)(1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴)boro (300 mg) y (3R,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina (137 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como cristales amarillos (181 mg).

EM (EI) m/z: 411 (M⁺)

20 Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₃H₂₉N₃O₄: C; 67,13, H; 7,10, N; 10,21

Hallado: C; 67,11, H; 7,11, N; 10,24

[Ejemplo 8] (Ejemplo de referencia)

25 Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-[(3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Usando bis(acetato-O)(1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴)boro (300 mg) y (3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina (137 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 1-ciclopropil-7-[(3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como cristales prismáticos amarillos (162 mg).

30 EM (EI) m/z: 411(M⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₃H₂₉N₃O₄: C; 67,13, H; 7,10, N; 10,21

Hallado: C; 67,04, H; 7,15, N; 10,28

[Ejemplo 9]

35 Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

40 Usando bis(acetato-O)(1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴)boro (73,0 mg) y (3R,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (30,0 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como cristales blancos (45,9 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 434 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₂H₂₅F₂N₃O₄: C; 60,96, H; 5,81, N; 9,69

Hallado: C; 60,76, H; 5,72, N; 9,32

[Ejemplo 10]

Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico

5 Usando bis(acetato-O)(1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴)boro (200 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (85,4 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico como cristales amarillos (57,1 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 418 (MH⁺)

HR-EM (EI)

10 Calcd para C₂₂H₂₆F₂N₃O₃: 418,1942

Hallado: 418,1974

[Ejemplo 11]

Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-8-metoxi-3-quinolincarboxílico

15 Usando bis(acetato-O)[6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴]boro (300 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (118 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-8-metoxi-3-quinolincarboxílico como un sólido amarillo pálido (145 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 452 (MH⁺)

20 Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₂H₂₄F₃N₃O₄·0,5H₂O: C; 57,39, H; 5,47, N; 9,31

Hallado: C; 57,45, H; 5,28, N; 9,06

[Ejemplo 12]

25 Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

30 Usando bis(acetato-O)[6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴]boro (334 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (122 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un sólido amarillo pálido (84,0 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 488 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₂H₂₂F₅N₃O₄: C; 54,21, H; 4,55, N; 8,62

Hallado: C; 53,90, H; 4,51, N; 8,55

35 [Ejemplo 13]

Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-8-metil-3-quinolincarboxílico

40 Usando bis(acetato-O)[6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴]boro (213 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (94,9 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-8-metil-3-quinolincarboxílico como un producto amorfo amarillo pálido (15,8 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 436 (MH⁺)

HR-EM (EI)

Calcd para C₂₂H₂₅F₃N₃O₃: 436,1848

Hallado: 436,1878

[Ejemplo 14]

Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-8-metoxi-3-quinolincarboxílico

- 5 Usando bis(acetato-O)[7-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³, O⁴]boro (199 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (81,7 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-8-metoxi-3-quinolincarboxílico como un sólido amarillo pálido (111 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 434 (MH⁺)

- 10 Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₂H₂₅F₂N₃O₄·0,5H₂O: C; 59,72, H; 5,92, N; 9,50

Hallado: C; 59,87, H; 5,71, N; 9,40

[Ejemplo 15]

- 15 Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Usando bis(acetato-O)[1-etil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³, O⁴]boro (288 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (122 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como cristales marrones pálidos (135 mg).

- 20 EM (FAB⁺) m/z: 422 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₁H₂₅F₂N₃O₄: C; 59,85, H; 5,98, N; 9,97

Hallado: C; 59,89, H; 5,90, N; 9,97

[Ejemplo 16]

- 25 Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

- 30 Usando bis(acetato-O)[6,7-difluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³, O⁴]boro (300 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (122 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como cristales marrones pálidos (112 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 440 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₁H₂₄F₃N₃O₄·0,25H₂O: C; 56,82, H; 5,56, N; 9,47

Hallado: C; 56,90, H; 5,40, N; 9,37

- 35 [Ejemplo 17] (Ejemplo de referencia)

Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

- 40 Usando bis(acetato-O)(1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³, O⁴)boro (212 mg) y (3R,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina (84,8 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un sólido amarillo pálido (123 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 430 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₃H₂₈FN₃O₄: C; 64,32, H; 6,57, N; 9,78

Hallado: C; 64,04, H; 6,53, N; 9,72

[Ejemplo 18] (Ejemplo de referencia)

Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

- 5 Usando bis(acetato-O)(1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴)boro (212 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina (84,8 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un sólido amarillo pálido (106 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 430 (MH⁺)

- 10 Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₃H₂₈FN₃O₄·0,75H₂O: C; 62,36, H; 6,71, N; 9,48

Hallado: C; 62,65, H; 6,53, N; 9,44

[Ejemplo 19] (Ejemplo de referencia)

- 15 Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-[(3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Usando bis(acetato-O)(1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴)boro (212 mg) y (3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina (84,8 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 1-ciclopropil-7-[(3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un polvo amarillo pálido (131 mg).

- 20 EM (FAB⁺) m/z: 430 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₃H₂₈FN₃O₄·0,25H₂O: C; 63,65, H; 6,62, N; 9,68

Hallado: C; 63,77, H; 6,54, N; 9,64

[Ejemplo 20] (Ejemplo de referencia)

- 25 Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-[(3R,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Usando bis(acetato-O)(1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴)boro (212 mg) y (3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina (84,8 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 1-ciclopropil-7-[(3R,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un polvo amarillo pálido (85,3 mg).

- 30

EM (FAB⁺) m/z: 430 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₃H₂₉FN₃O₄·0,5H₂O: C; 63,00, H; 6,67, N; 9,58

Hallado: C; 62,89, H; 6,43, N; 9,58

- 35 [Ejemplo 21] (Ejemplo de referencia)

Síntesis de ácido 7-[(3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Usando bis(acetato-O)[6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴]boro (130 mg) y (3R,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina (50,0 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 7-[(3S,4R)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un sólido amarillo pálido (45,7 mg).

- 40

EM (FAB⁺) m/z: 448 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₃H₂₇F₂N₃O₄·0,5H₂O: C; 60,52, H; 6,18, N; 9,21

Hallado: C; 60,57, H; 6,01, N; 9,17

[Ejemplo 22] (Ejemplo de referencia)

Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

- 5 Usando bis(acetato-O)[6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxilato-O³,O⁴]boro (130 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metilpirrolidina (50,0 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-metil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un sólido amarillo pálido (61,4 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 448 (MH⁺)

- 10 Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₃H₂₇F₂N₃O₄·0,25H₂O: C; 61,12, H; 6,13, N; 9,30

Hallado: C; 61,08, H; 6,04, N; 9,18

[Ejemplo 23]

- 15 Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

- Se mezclaron juntos ácido 1-etil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (253 mg), (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (174 mg), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (164 µl) y acetonitrilo (5 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas mientras que se agitaba. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua (3 ml) al residuo resultante. El producto cristalizado se filtró, se lavó con agua y se recristalizó en etanol dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un cristal blanco (248 mg).
- 20

EM (FAB⁺) m/z: 392 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₀H₂₃F₂N₃O₃: C; 61,37, H; 5,92, N; 10,74

- 25 Hallado: C; 61,13, H; 6,10, N; 10,63

[Ejemplo 24]

Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

- Usando ácido 1-etil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (200 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (128 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 23 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un cristal amarillo pálido (140 mg).
- 30

EM (FAB⁺) m/z: 410 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

- 35 Calcd para C₂₀H₂₂F₃N₃O₃: C; 58,68, H; 5,42, N; 10,26

Hallado: C; 58,59, H; 5,33, N; 10,22

[Ejemplo 25]

Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

- Usando ácido 6,7-difluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (271 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (174 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 23 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un polvo amarillo pálido (186 mg).
- 40

EM (FAB⁺) m/z: 410 (MH⁺)

- 45 Análisis elemental (%)

Calcd para $C_{20}H_{22}F_3N_3O_3 \cdot 0,4H_2O$: C; 57,66, H; 5,52, N; 10,09 Hallado: C; 57,82, H; 5,31, N; 10,04

[Ejemplo 26]

Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

- 5 Usando ácido 6,7,8-trifluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (200 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (120 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 23 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico como cristales amarillos pálidos (98,0 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 428 (MH⁺)

- 10 Análisis elemental (%)

Calcd para $C_{20}H_{21}F_4N_3O_3$: C; 56,21, H; 4,95, N; 9,83

Hallado: C; 55,81, H; 4,77, N; 9,80

[Ejemplo 27]

- 15 Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico

Usando ácido 7-cloro-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (355 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (190 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 23 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico como un polvo amarillo pálido (229 mg).

- 20 EM (FAB⁺) m/z: 477 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para $C_{23}H_{20}F_4N_4O_3$: C; 57,98, H; 4,23, N; 11,76

Hallado: C; 57,80, H; 4,10, N; 11,67

[Ejemplo 28]

- 25 Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Usando ácido 6,7-difluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (337 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (174 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 23 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2,4-difluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un polvo amarillo pálido (309 mg).

- 30

EM (FAB⁺) m/z: 476 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para $C_{24}H_{21}F_4N_3O_3 \cdot 0,25H_2O$: C; 60,06, H; 4,52, N; 8,76 Hallado: C; 60,18, H; 4,35, N; 8,84

[Ejemplo 29]

- 35 Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico

Usando ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico (283 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (190 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 23 dando ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico como un polvo blanco (79,4 mg).

- 40

EM (FAB⁺) m/z: 405 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para $C_{20}H_{22}F_2N_4O_3 \cdot 0,25H_2O$: C; 58,74, H; 5,55, N; 13,70 Hallado: C; 58,98, H; 5,34, N; 13,70

[Ejemplo 30]

Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

- 5 Usando ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (199 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (131 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 23 dando ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico como cristales amarillos pálidos (148 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 404 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

- 10 Calcd para C₂₁H₂₃F₂N₃O₃: C; 62,52, H; 5,75, N; 10,42

Hallado: C; 62,14, H; 5,65, N; 10,29

[Ejemplo 31]

Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

- 15 Usando ácido 1-ciclopropil-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (212 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (142 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 23 dando ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico como cristales amarillos pálidos (157 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 422 (MH⁺)

- 20 Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₁H₂₂F₃N₃O₃: C; 59,85, H; 5,26, N; 9,97

Hallado: C; 59,53, H; 5,25, N; 9,76

[Ejemplo 32]

- 25 Síntesis de ácido 8-cloro-1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Usando ácido 8-cloro-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (300 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (174 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 23 dando ácido 8-cloro-1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un sólido amarillo pálido (218 mg).

- 30 EM (FAB⁺) m/z: 438 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₁H₂₂ClF₂N₃O₃·0,2H₂O: C; 57,13, H; 5,11, N; 9,52

Hallado: C; 57,19, H; 4,97, N; 9,49

[Ejemplo 33]

- 35 Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico

- 40 Usando ácido 7-cloro-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridine-3-carboxílico (200 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (116 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 23 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico como cristales amarillos pálidos (101 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 423(MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₂H₂₁F₃N₄O₃·O,25H₂O: C; 56,27, H; 5,08, N; 13,35

Hallado: C; 56,40, H; 4,88, N; 13,05

[Ejemplo 34]

Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

5 Usando ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (283 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (190 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 23 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico como cristales amarillos pálidos (203 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 422 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

10 Calcd para C₂₁H₂₂F₃N₃O₃·0,25H₂O: C; 59,22, H; 5,32, N; 9,87

Hallado: C; 59,17, H; 5,09, N; 9,78

[Ejemplo 35]

Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

15 Usando ácido 6,7,8-trifluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (301 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (190 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 23 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico como cristales amarillos pálidos (231 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 440 (MH⁺)

20 Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₁H₂₁F₄N₃O₃·0,25H₂O: C; 56,82, H; 4,88, N; 9,47

Hallado: C; 56,91, H; 4,67, N; 9,35

[Ejemplo 36]

25 Síntesis de ácido 8-cloro-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Usando ácido 8-cloro-6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (318 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (174 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 23 dando ácido 8-cloro-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un sólido amarillo (93,6 mg).

30 EM (FAB⁺) m/z: 456(MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₁H₂₁ClF₃N₃O₃·0,5H₂O: C; 54,26, H; 4,77, N; 9,04

Hallado: C; 54,36, H; 4,54, N; 8,88

[Ejemplo 37]

35 Síntesis de ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

40 Se mezclaron juntos ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico (250 mg), (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (190 mg), trietilamina (0,17 ml) y sulfóxido de dimetilo (4 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 9 horas y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano: metanol = 40:1). El sólido amarillo eluido se recristalizó en etanol dando ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como cristales amarillos (248 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 449 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

45 Calcd para C₂₂H₂₆F₂N₄O₄: C; 58,92, H; 5,84, N; 12,49

Hallado: C; 58,60, H; 5,74, N; 12,39

[Ejemplo 38]

Síntesis de ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico

- 5 Usando ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico (79,0 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (51,0 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 36 dando ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un sólido amarillo (9,6 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 433 (MH⁺)

- 10 HR-EM (EI)

Calcd para C₂₂H₂₁F₂N₄O₃: 433,2051

Hallado: 433,2086

[Ejemplo 39]

- 15 Síntesis de ácido 5-amino-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Usando ácido 5-amino-6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico (240 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (174 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 36 dando ácido 5-amino-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un sólido amarillo (204 mg).

- 20 EM (FAB⁺) m/z: 467 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₂H₂₅F₃N₄O₄: C; 56,65, H; 5,40, N; 12,01

Hallado: C; 56,63, H; 5,31, N; 11,84

[Ejemplo 40]

- 25 Síntesis de ácido 5-amino-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico

- 30 Usando ácido 5-amino-6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico (20,0 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (15,2 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 36 dando ácido 5-amino-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un sólido amarillo (9,6 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 451 (MH⁺)

HREM (EI)

Calcd para C₂₂H₂₆F₃N₄O₃: 451,1957

Hallado: 451,1996

- 35 [Ejemplo 41]

Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-1-(1,1-dimetiletil)-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico

- 40 Se mezclaron juntos 7-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-1-(1,1-dimetiletil)-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxilato de etilo (327 mg), (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (174 mg), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (160 mg) y acetonitrilo (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (30 ml), se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano: acetona = 2:1 -> 1:1 -> diclorometano: metanol = 10:1). El sólido amarillo pálido eluido se disolvió en etanol (4 ml), seguido de la adición de una disolución acuosa al
- 45 10% de hidróxido sódico (4 ml), agitación a 60 °C durante 70 min y concentración a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (10 ml), se neutralizó con 1 mol/l de ácido clorhídrico (pH 7,5) y se extrajo con

diclorometano (2 x 30 ml). Los extractos de diclorometano se combinaron, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano: metanol = 10:1) dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-1-(1,1-dimetiletil)-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico como cristales blancos (141 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 421 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₁H₂₆F₂N₄O₃·0,5H₂O: C; 58,73, H; 6,34, N; 13,05 Hallado: C; 58,83, H; 6,10, N; 13,00

[Ejemplo 42]

10 Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-1-(1,1-dimetiletil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Usando 6,7-difluoro-1,4-dihidro-1-(1,1-dimetiletil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo (309 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (174 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 40 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-1-(1,1-dimetiletil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico como cristales amarillos pálidos (91,3 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 420 (MH⁺)

Análisis elemental (%)

Calcd para C₂₂H₂₇F₂N₃O₃: C; 62,99, H; 6,49, N; 10,02

Hallado: C; 63,31, H; 6,47, N; 9,95

20 [Ejemplo 43]

Síntesis de ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1,4-dihidro-1-(1,1-dimetiletil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico

Usando 6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-1-(1,1-dimetiletil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato de etilo (50,0 mg) y (3R,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina (29,0 mg) se siguió el mismo procedimiento que en el Ejemplo 40 dando ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1,4-dihidro-1-(1,1-dimetiletil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico como un polvo amarillo pálido (25,1 mg).

EM (FAB⁺) m/z: 438(MH⁺)

HR-EM (EI)

Calcd para C₂₂H₂₇F₃N₃O₃: 438,2005

30 Hallado: 438,2015

<Actividad antibacteriana>

<Ejemplo de prueba: Actividad antibacteriana *in vitro*>

La actividad antibacteriana *in vitro* del compuesto de la presente invención (Ejemplo 1 a 4 y 9), como se mide por la concentración inhibidora mínima (CIM), se determinó por la técnica de dilución en placa de agar usando medio de agar Mueller-Hinton. La técnica cumplió los criterios especificados por el Comité nacional de normas de laboratorios clínicos (1997) [NCCLS. Methods for Dilution Antibacterial Susceptibility Tests for Bacteria that grow Aerobically - Fourth Edition: Approved Standard m7-A4. NCCLS, Villanova, Pa.]. Para *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus*, los valores de CIM se determinaron usando agar Mueller-Hinton complementado con 5% de sangre de caballo desfibrinada. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 1.

40

45

[Tabla 1]

Tabla 1: Actividad antibacteriana *in vitro*

Cepas	CIM (mg/ml)				
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
<i>S. aureus</i> Smith	0,008	0,008	0,008	0,016	0,008
<i>S. aureus</i> MR5867	0,008	0,016	0,008	0,031	0,008
<i>S. aureus</i> MS16401	0,004	0,031	0,008	0,063	0,016
<i>S. pneumoniae</i> tipo III	≤ 0,008	0,031	0,016	0,063	0,031
<i>E. faecalis</i> IID682	0,063	0,125	0,125	0,5	0,125

Cepas	CIM (mg/ml)			
	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
<i>S. aureus</i> Smith	0,031	0,031	0,031	≤ 0,008
<i>S. aureus</i> MR5867	0,008	0,063	0,031	≤ 0,008
<i>S. aureus</i> MS16401	0,063	0,125	0,063	0,016
<i>S. pneumoniae</i> tipo III	0,063	0,063	0,125	≤ 0,008
<i>E. faecalis</i> IID682	0,25	0,25	0,5	0,063

5 ***S. aureus* MR5867: *S. aureus* resistente a metilina**

***S. aureus* MS16401: *S. aureus* resistente a quinolona**

Aplicabilidad industrial

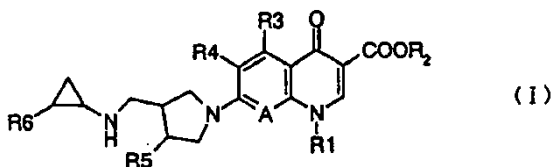
10 Como se expone, los novedosos derivados de ácido 7-(3-ciclopropilaminometil-1-pirrolidinil)quinoloncarboxílico de la presente invención, sales e hidratos de los mismos sirven de agentes antibacterianos fuertes seguros que son eficaces contra bacterias resistentes a fármacos que son menos susceptibles a agentes antibacterianos convencionales.

Así, la presente invención proporciona novedosos derivados de ácido quinoloncarboxílico para su uso como contramedida eficaz contra bacterias resistentes a fármacos que son menos susceptibles a agentes antibacterianos convencionales.

15

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de ácido quinoloncarboxílico representado por la siguiente fórmula general (I):



5 en la cual R1 es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono y puede o puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono y puede o puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más átomos de halógeno, o un grupo arilo o heteroarilo que puede o puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más sustituyentes que son cada uno independientemente un átomo de halógeno o un grupo amino; R2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, o un catión farmacéuticamente aceptable; R3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino o un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono; R4 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R5 es un átomo de flúor; R6 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; y A es un átomo de nitrógeno o =C-X en la cual X es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, o grupo alquilo o alcoxilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono y puede o puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más grupos amino, grupos ciano o átomos de halógeno,

o una sal o hidrato del mismo.

15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual en la fórmula general (I) R1 es un grupo alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono y puede o puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono y puede o puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más átomos de halógeno, o un grupo fenilo que puede o puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más átomos de halógeno; R3 es un átomo de hidrógeno o un grupo amino;

20 R6 es un átomo de hidrógeno; A es un átomo de nitrógeno o =C-X en la cual X es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, o grupo alquilo o alcoxilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono y puede o puede no estar sustituido con 1 ó 2 o más átomos de halógeno,

o una sal o hidrato del mismo.

25 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el cual en la fórmula general (I) R1 es un grupo ciclopropilo, grupo 2-fluorociclopropilo, grupo etilo, grupo 2-fluoroetilo, grupo 4-fluorofenilo o grupo 2,4-difluorofenilo,

o una sal o hidrato del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el cual en la fórmula general (I) R1 es un grupo ciclopropilo, grupo 2-fluorociclopropilo, grupo etilo, grupo 2-fluoroetilo, grupo 4-fluorofenilo o grupo 2,4-difluorofenilo, y R4 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor,

30 o una sal o hidrato del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el cual en la fórmula general (I) R1 es un grupo ciclopropilo, grupo 2-fluorociclopropilo, grupo etilo, grupo 2-fluoroetilo, grupo 4-fluorofenilo o grupo 2,4-difluorofenilo; R4 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; y A es un átomo de nitrógeno o =C-X en la cual X es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo metoxi, grupo difluorometoxi o grupo metilo,

35 o una sal o hidrato del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el cual en la fórmula general (I) R1 es un grupo ciclopropilo, grupo 2-fluorociclopropilo, grupo etilo, grupo 2-fluoroetilo, grupo 4-fluorofenilo o grupo 2,4-difluorofenilo; R4 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; R6 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor; y A es un átomo de nitrógeno o =C-X en la cual X es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, grupo metoxi, grupo difluorometoxi o grupo metilo,

40 o una sal o hidrato del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 que está seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidini]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolinocarboxílico,

- ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-8-metoxi-3-quinolincarboxílico,
- ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- 5 ácido 8-cloro-1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6,8-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- 10 ácido 8-cloro-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- ácido 5-amino-1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- 15 ácido 5-amino-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico, y
- ácido 5-amino-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- o una sal o hidrato del mismo.
- 20 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el cual el compuesto representado por la fórmula general (1) es
- ácido 1-ciclopropil-7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- 25 ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxo-8-metoxi-3-quinolincarboxílico, o
- ácido 7-[(3S,4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoro-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico,
- o una sal o hidrato del mismo.
- 30 9. Un agente antibacteriano que contiene como principio activo el compuesto según las reivindicaciones 1 a 8 o una sal o un hidrato del mismo.