



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 312 411**

(51) Int. Cl.:

C07D 215/56 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) **C07D 498/06** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) **C07D 453/02** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01) **A61K 31/4545** (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01904335 .5**

(96) Fecha de presentación : **07.02.2001**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1262477**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **04.12.2002**

(54) Título: **Agentes antibacterianos resistentes a los ácidos que contienen ácidos piridonocarboxílicos como principio activo.**

(30) Prioridad: **09.02.2000 JP 2000-38099**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

(73) Titular/es: **Daiichi Sankyo Company, Limited**
3-5-1, Nihonbashi Honcho
Chuo-ku, Tokyo, JP

(72) Inventor/es: **Takemura, Makoto;**
Takahashi, Hisashi;
Kawakami, Katsuhiko;
Namba, Kenji;
Tanaka, Mayumi y
Miyauchi, Rie

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 312 411 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

Agentes antibacterianos resistentes a los ácidos que contienen ácidos piridonocarboxílicos como principio activo.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere al uso de derivados de ácido piridonocarboxílico, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus hidratos.

10 **Antecedentes de la invención**

Incluso en los últimos años, una enfermedad infectada por *Mycobacterium tuberculosis* (referida más adelante como tuberculosis) es una de las enfermedades extremadamente graves en el mundo. El progreso del tratamiento de la tuberculosis comenzó con el descubrimiento de la estreptomina (SM), y después se encontró la acción antituberculosa del ácido p-aminosalicílico (PAS), la isoniazida (INH) y la rifampicina (RFP). Mediante su uso combinado, la mayoría de las tuberculosis se han vuelto tratables y por lo tanto, los países avanzados tuvieron éxito en el rápido descenso de la tuberculosis desde 1950. No obstante, últimamente, con la prevalencia de la infección por VIH, la tuberculosis ha aumentado rápidamente en África y el Sureste de Asia, y se ha informado de la propagación de tuberculosis resistente a múltiples fármacos en Japón y Estados Unidos. Además, los pacientes de enfermedades infecciosas ocasionadas por bacterias resistentes a los ácidos atípicos, especialmente el complejo intracelular de *Mycobacterium avium* (complejo intracelular del *M. avium*: MAC) tienden a aumentar de año en año.

Los agentes quimioterapéuticos utilizados actualmente para la tuberculosis o las enfermedades bacterianas resistentes a los ácidos atípicos incluyen RFP, INH, SM, PAS, etambutol (EB), kanamicina (KM), etionamida (ETH), pirazinamida (PZA), enviomina (EVM), capreomicina (CPRM), cicloserina (CS), protionamida (PTH), viomicina (VM), y similares, y estos agentes farmacéuticos se utilizan generalmente en polifarmacia.

No obstante, muestran una eficacia y seguridad insatisfactorias, por ejemplo, actividad antibacteriana insuficiente contra *Mycobacterium tuberculosis* resistente a múltiples fármacos y toxicidad para el hígado, riñón, etc.

En tales circunstancias, existe la inquietud de que la patología de estas enfermedades infecciosas se vuelva compleja e intratable, y por lo tanto, se desea fervientemente desarrollar rápidamente un agente terapéutico eficaz que tenga una actividad antibacteriana excelente y no muestre resistencia cruzada.

Un objeto de la invención es proporcionar un ácido piridonocarboxílico que muestra una actividad antibacteriana excelente contra *Mycobacterium tuberculosis* y las bacterias resistentes a los ácidos atípicos y muestra buena farmacocinética y seguridad.

Todas las solicitudes de patente de la técnica anterior, que están dirigidas a agentes antibacterianos sintéticos de tipo ácido piridonocarboxílico, describen agentes farmacéuticos contra las denominadas bacterias generales tales como las bacterias Gram-negativas y Gram-positivas pero no describen ninguna acción contra las bacterias resistentes a los ácidos.

En los documentos EP-A 0 341 493 y EP-A 0 357 047 se describen derivados de ácido piridonocarboxílico que tienen potentes actividades antibacterianas contra una gran variedad de bacterias infecciosas.

En el documento JP-A 06271568 (véanse también los resúmenes de patente de Japón, volumen 018, núm. 610 (C-1291)) se describe un ácido 7-(3-fenil-1-piperazinil)-8-metoxi-6-fluoro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxoquinolino-3-carboxílico por ser útil como agente antimicrobiano, agente antitumoral y agente terapéutico contra el SIDA.

Berlin *et al.*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1987) 19, 611-615, describen la actividad *in vitro* de las quinolonas fluoradas ciprofloxacina, ofloxacina, enoxacina, norfloxacina, CI-934 y A-56620 contra *Mycobacterium tuberculosis*.

Pattyn *et al.*, Eur. J. Clin. Microbiol. (1987) 6, 572-573 describen la actividad *in-vitro* de las quinolonas amifloxacina, ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina y pefloxacina contra micobacterias cultivables.

Franzblau y White, Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1990) 34, 229-231, comparan las actividades *in-vitro* de las fluoroquinolonas OPC-17100, PD-1277391, OPC-17066, WIN-57273, AT-4140, PD-124816, PD-117596, ofloxacina, temafloxacina, fleroxacina, pefloxacina, A-69137, ciprofloxacina, T-3262, amifloxacina, enoxacina, norfloxacina, A-67937, A-63345, y A-62412 contra *Mycobacterium leprae*.

Renau *et al.*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1996) 40, 2363-2368, describen relaciones de estructura-actividad de agentes de quinolona contra *Mycobacteria* y, en particular, los efectos de las modificaciones estructurales en la posición 8 de dichas quinolonas.

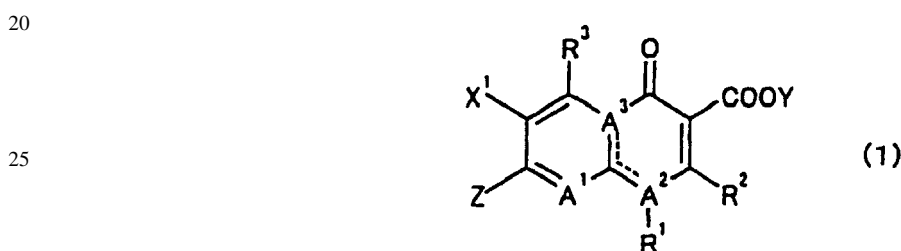
Tomioka *et al.*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy (1999) 43, 3001-3004, comparan las actividades antimicrobianas *in vitro* de las quinolonas HSR-903, sitafloxacin (DU-6859a), gatifloxacin (AM-1155), y levofloxacin contra *Mycobacterium tuberculosis* y el complejo de *Mycobacterium avium*.

- 5 En la publicación WO 96/38147 se describe que el isómero (S) ópticamente puro de la lomefloxacin es un potente fármaco para el tratamiento de la infección por *Mycobacteria*.

Descripción de la invención

- 10 Los autores de la presente invención han investigado extensamente con el fin de proporcionar compuestos que tienen una elevada actividad antibacteriana contra bacterias resistentes a los ácidos tales como *Mycobacterium tuberculosis* y bacterias resistentes a los ácidos atípicos y también tienen una seguridad excelente. Como resultado, los autores de la presente invención encontraron que un ácido piridonocarboxílico representado por la siguiente fórmula general (1) tiene buena actividad antibacteriana contra bacterias resistentes a los ácidos, y de este modo completaron la invención.

Es decir, la invención se refiere al uso de un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), una sal del mismo, o un hidrato del mismo



- 30 [donde, R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo heteroarilo que puede tener uno o varios sustituyentes (siendo el grupo un anillo de 5 o 6 miembros y conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados opcionalmente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

- 40 R³ representa un átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo tiol, un grupo halogenometilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

- 45 entre ellos, el grupo amino puede tener uno o más grupos seleccionados entre un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes.

A¹ representa un átomo de nitrógeno o una estructura parcial representada por la fórmula (2)

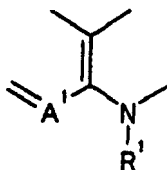


- 55 (donde, X² representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo halogenometilo, un grupo halogenometoxi, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

- 60 entre ellos, el grupo amino puede tener uno o más grupos seleccionados entre un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes; adicionalmente, el X² y el R¹ anterior se pueden combinar para formar una estructura cíclica incluyendo una parte del núcleo de origen, y el anillo formado de este modo puede contener un átomo de oxígeno, a un átomo de nitrógeno, o un átomo de azufre como átomo constitutivo del anillo, y por otra parte, el anillo puede tener un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente).

ES 2 312 411 T3

A¹, A² y A³ forman una estructura parcial



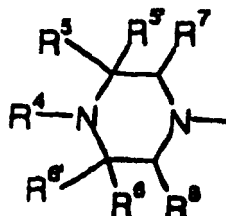
junto con los átomos de carbono que se combinan con ellos.

X¹ representa un átomo de halógeno, un átomo de hidrógeno, o grupo amino,

Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidinilo, un grupo 5-alkil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo que está constituido por un grupo alquileo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo,

Z representa un sustituyente heterocíclico representado por la siguiente fórmula

(3)



(donde R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

el grupo alquilo puede tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo carbamoilo, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo aminoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes,

el grupo alquilo o el radical alquilo del grupo alquilamino, grupo alcoxi, grupo alquiltio, grupo halogenoalquilo, y grupo aminoalquilo puede tener una estructura cíclica,

adicionalmente, puede tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes,

el radical amino del grupo amino, grupo aminoalquilo, y grupo alquilamino puede tener uno o dos grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo alquilo puede tener una estructura cíclica, y puede tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes) (cuando están presentes dos grupos alquilo, pueden ser iguales o diferentes), y el radical amino puede estar protegido con un grupo protector,

R^{5'} representa un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo (que es un anillo de 5 o 6 miembros y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados opcionalmente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre) como sustituyente o sustituyentes,

R^{6'} representa un átomo de hidrógeno, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo (que es un anillo de 5 o 6 miembros y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados opcionalmente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre) como sustituyente o sustituyentes,

el grupo arilo y el grupo heteroarilo puede tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, a grupo tiol, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo fenilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

ES 2 312 411 T3

un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, y un grupo heteroarilo (que es un anillo de 5 o 6 miembros y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados opcionalmente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre) como sustituyente o sustituyentes,

entre ellos, el grupo alquilo, el grupo alcoxi, el grupo alquiltio, el grupo alcoxicarbonilo, el grupo acilo, el grupo fenilo, y el grupo heteroarilo pueden tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes, y adicionalmente, el grupo amino puede tener uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, y un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes,

R^7 y R^8 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono),

para preparar una composición farmacéutica para tratar una enfermedad ocasionada por bacterias resistentes a los ácidos, donde las bacterias resistentes a los ácidos se seleccionan del grupo que consiste en *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, y *Mycobacterium africanum*, o

para preparar una composición farmacéutica para tratar una enfermedad ocasionada por bacterias resistentes a los ácidos, seleccionadas del grupo que consiste en *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium scroflaceum*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, y *Mycobacterium chelonae*.

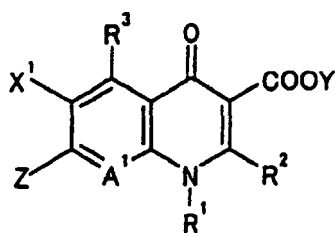
El radical amino del grupo amino, grupo aminoalquilo, y grupo alquilamino puede tener uno o dos grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo alquilo puede tener una estructura cíclica, y puede tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes)(cuando están presentes dos grupos alquilo, pueden ser iguales o diferentes), y el radical amino puede estar protegido con un grupo protector.

Todos los grupos arilo y los grupos heteroarilo anteriores pueden tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, a grupo tiol, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo fenilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, y un grupo heteroarilo (que es un anillo de 5 o 6 miembros y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados opcionalmente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre) como sustituyente o sustituyentes,

estos grupo alquilo, grupo alcoxi, grupo alquiltio, grupo alcoxicarbonilo, grupo acilo, grupo fenilo, y grupo heteroarilo (que es un anillo de 5 o 6 miembros y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados opcionalmente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre) pueden tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes, y adicionalmente, el grupo amino puede tener uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, y un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes.]

Además, la invención se refiere a lo siguiente.

El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un compuesto representado mediante la siguiente fórmula



(donde, A^1 , R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , Y , y Z son iguales que en las definiciones anteriores);

ES 2 312 411 T3

El uso donde Y es un átomo de hidrógeno;

El uso donde R¹ es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, o un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes;

El uso donde R¹ y R² se pueden combinar para formar una estructura cíclica incluyendo una parte del núcleo de origen (el anillo puede contener un átomo de azufre como átomo constitutivo del anillo, y adicionalmente puede tener un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente);

El uso donde R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo amino, o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

El uso donde A¹ es un átomo de nitrógeno o una estructura parcial representada por la fórmula (2);



(donde, X² representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo halogenometoxi, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

25 el X² y el R¹ anterior se pueden combinar para formar una estructura cíclica incluyendo una parte del núcleo de origen, y el anillo formado de este modo puede contener un átomo de oxígeno como átomo constitutivo del anillo, y adicionalmente, el anillo puede tener un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente)

El uso donde X¹ es un átomo de halógeno o hidrógeno;

30 El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 6-carboxi-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina que tiene Z en la posición 10;

35 El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 8-amino-6-carboxi-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina que tiene Z en la posición 10;

El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 3-carboxi-8-cloro-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7

40 El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 3-carboxi-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

45 El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

50 El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 3-carboxi-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

55 El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 5-amino-3-carboxi-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 5-amino-3-carboxi-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

60 El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 5-amino-3-carboxi-6,8-difluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

65 El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 3-carboxi-8-cloro-6-fluoro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

ES 2 312 411 T3

El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 3-carboxi-1-ciclopropil-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 3-carboxi-1-ciclopropil-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

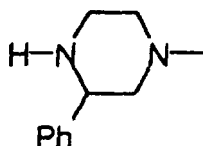
El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 5-amino-3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

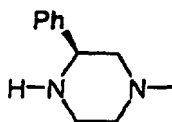
El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 5-amino-3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

El uso donde el compuesto representado por la fórmula (1) es un derivado de 5-amino-3-carboxi-6,8-difluoro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

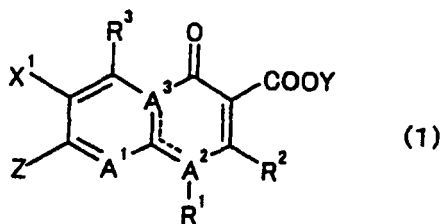
El agente anti-bacterias resistentes a los ácidos donde, en el compuesto representado por la fórmula (1), Z es el siguiente sustituyente heterocíclico;



El agente anti-bacterias resistentes a los ácidos donde, en el compuesto representado por la fórmula (1), Z es el siguiente sustituyente heterocíclico:

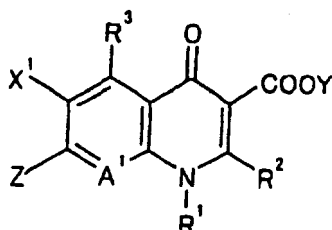


Entre los compuestos representados por la fórmula (1)



(donde, A¹, A², R¹, R², R³, X¹, Y y Z son iguales que en las definiciones anteriores.),

se prefieren aquellos representados por la fórmula



ES 2 312 411 T3

El sustituyente R^1 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo heteroarilo que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es preferiblemente un grupo etilo. El grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono es preferiblemente un grupo vinilo o un grupo 1-isopropenilo. El grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es preferiblemente un grupo 2-fluoroetilo. El grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono es preferiblemente un grupo ciclopropilo, y el sustituyente preferido del grupo alquilo cíclico es un átomo de halógeno. El átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor.

El grupo arilo que puede tener uno o varios sustituyentes se ilustra mediante un grupo fenilo que tiene como sustituyente o sustituyentes, 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno tales como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, etc., un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y similares. Se prefieren un grupo fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 2,4-difluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-hidroxifenilo, un grupo 3-amino-4,6-difluorofenilo, y un grupo 4,6-difluoro-3-metilaminofenilo.

El grupo heteroarilo que puede tener uno o varios sustituyentes se ilustra mediante un grupo piridilo, un grupo pirimidino, y similares. El sustituyente en el anillo es preferiblemente un grupo alquilo, un grupo halógeno, o similares. Entre ellos, es más preferido un grupo 6-amino-3,5-difluoro-2-piridilo.

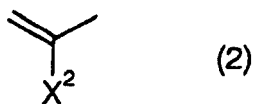
El grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es preferiblemente un grupo metoxi. El grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es preferiblemente un grupo metilamino.

El sustituyente R^1 es preferiblemente un grupo alquilo cíclico o un grupo halogenocicloalquilo. Entre ellos, se prefiere un grupo ciclopropilo o un grupo 2-halogenociclopropilo. El átomo de halógeno es más preferiblemente un átomo de flúor.

El sustituyente R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y R^2 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

El sustituyente R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino (que puede tener uno o más grupos seleccionados entre un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes), un grupo tiol, un grupo halogenometilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Entre ellos, se prefiere un átomo de hidrógeno, un grupo amino, o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

A^1 representa un átomo de nitrógeno o una estructura parcial representada por la fórmula (2)

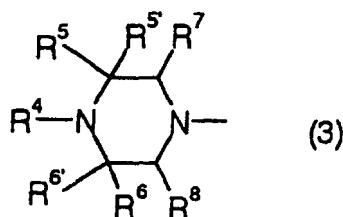


(donde, X^2 es igual que en la definición anterior). Todos ellos muestran bien las ventajas de la invención pero, en el caso en el que A^1 es la estructura parcial representada por la fórmula (2), X^2 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo halogenometoxi, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Además, X^2 se puede combinar con el R^1 anterior para formar una estructura cíclica incluyendo una parte del núcleo de origen, y el anillo formado de este modo preferiblemente contiene un átomo de oxígeno como átomo constitutivo del anillo, y adicionalmente, el sustituyente que el anillo puede tener es preferiblemente un grupo metilo o un grupo halogenometilo. Y, el grupo halogenometilo es preferiblemente un grupo monofluorometilo.

El sustituyente X^1 representa un átomo de halógeno, un átomo de hidrógeno, o grupo amino. Entre ellos, el átomo de halógeno es preferiblemente un átomo de flúor.

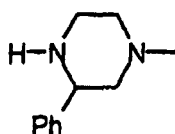
Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloioximetilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidinilo, un grupo 5-alkil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo que está constituido por un grupo alqueno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo. Entre ellos, se prefiere un átomo de hidrógeno.

El sustituyente Z representa un sustituyente de la siguiente fórmula (3)

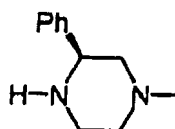


(donde, R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , y R^8 son iguales que en las definiciones anteriores)

Además, un ejemplo preferido es el grupo siguiente:



Por otra parte, un ejemplo más preferido es el grupo siguiente:



Además, los ejemplos concretos de los compuestos preferidos que muestran las ventajas de la invención incluyen los siguientes compuestos:

un derivado de 6-carboxi-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina que tiene Z en la posición 10,

un derivado de 8-amino-6-carboxi-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina que tiene Z en la posición 10,

un derivado de 3-carboxi-8-cloro-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 3-carboxi-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 3-carboxi-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 5-amino-3-carboxi-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 5-amino-3-carboxi-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 5-amino-3-carboxi-6,8-difluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

ES 2 312 411 T3

un derivado de 3-carboxi-8-cloro-6-fluoro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-methoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 3-carboxi-1-ciclopropil-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 3-carboxi-1-ciclopropil-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 5-amino-3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 5-amino-3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7,

un derivado de 5-amino-3-carboxi-6,8-difluoro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7 (donde, el sustituyente Z que tienen estos derivados es igual que en la definición anterior.).

Por otra parte, los ejemplos concretos de los compuestos más preferidos que muestran las ventajas de la invención incluyen los compuestos 25, 26 y 27 mostrados en la siguiente tabla. (En la tabla, los compuestos con el número mostrado entre paréntesis son compuestos sustituidos con un grupo fluorociclopropilo; los compuestos 1 a 24 y 28 son compuestos de referencia.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

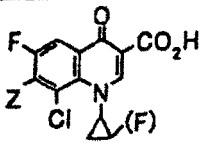
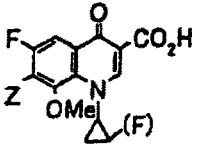
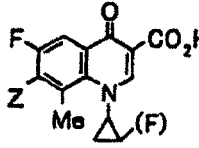
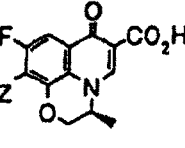
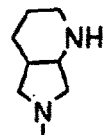
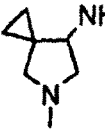
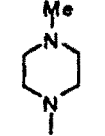
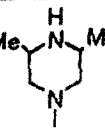
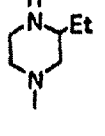
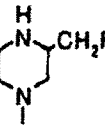
Núcleo de origen Z				
	Compuesto 1 (Compuesto 2)	Compuesto 5 (Compuesto 6)	Compuesto 9 (Compuesto 10)	Compuesto 13
	Compuesto 3 (Compuesto 4)	Compuesto 7 (Compuesto 8)	Compuesto 11 (Compuesto 12)	Compuesto 14
		(Compuesto 15)		
		(Compuesto 16)		
		Compuesto 17 (Compuesto 18)		
		(Compuesto 19)		
		(Compuesto 22)		

TABLA 1 (continuación)

5	Núcleo de origen				
10	Z				
15			(Compuesto 23)		
20			(Compuesto 24)		
25			Compuesto 25 (Compuesto 26)		Compuesto 27
30			(Compuesto 28)		
35					

El compuesto representado por la fórmula (1) se puede producir de acuerdo con diferentes métodos y los ejemplos se describen en las Patente Japonesa Abierta a la Inspección Pública Núms. 95176/1991, 239857/1994, 300416/1995, 333337/1996, etc.

En caso de que el compuesto de la fórmula (1) de acuerdo con la invención tenga una estructura en la que estén presentes estereoisómeros tales como enantiómeros o diastereómeros, se prefiere administrar un agente que comprende un compuesto estereoquímicamente sencillo en la administración a seres humanos y animales. Se entiende que el "compuesto estereoquímicamente sencillo" no sólo es un compuesto que no contiene otro enantiómero o diastereómero sino también un compuesto que se cree que es químicamente puro. Esto es, se entiende que el compuesto puede contener otro estereoisómero en un grado tal que el isómero no afecta a las constantes físicas ni a la actividad fisiológica.

Los ejemplos de los grupos protectores utilizados usualmente para el grupo amino del compuesto de acuerdo con la invención incluyen grupos alcóxycarbonilo tales como un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo y similares; grupos aralquilo carbonilo tales como un grupo benciloxycarbonilo, un grupo p-metoxibenciloxycarbonilo, un grupo p-nitrobenciloxycarbonilo y similares; grupos acilo tales como un grupo acetilo, un grupo metoxiacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo pivaloilo, un grupo formilo, un grupo benzoiilo y similares; grupos alquilo o aralquilo tales como un grupo terc-butilo, un grupo bencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo p-metoxibencilo, un grupo trifenilmetilo y similares; éteres tales como un grupo metoximetilo, un grupo terc-butoximetilo, un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo 2,2,2-tricloroetoximetilo y similares; grupos sililo sustituidos tales como un grupo trimetilsililo, un grupo isopropildimetilsililo, un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo tribencilsililo, un grupo terc-butildifenilsililo y similares.

El compuesto de acuerdo con la presente invención puede ser la forma libre, una sal de adición de ácido del mismo, o una sal del grupo carboxilo del mismo. Los ejemplos de la sal de adición del ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreto, sulfato, nitrato, hidrobromuro, hidroyoduro, fosfato, y similares; y sales de ácidos orgánicos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato (sulfonatos), acetato, citrato, maleato, fumarato, lactato (carboxilatos), y similares.

Adicionalmente, la sal del grupo carboxilo puede ser una sal orgánica o inorgánica y los ejemplos incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de litio, sal de sodio, sal de potasio, etc., sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio, sal de calcio, etc., sal de amonio, sal de trietilamina, sal de N-metilglucamina, sal de tris(hidroximetil) aminometano, y similares.

Por otra parte, la forma libre, la sal de adición de ácido y la sal con el grupo carboxilo del derivado de ácido piridonocarboxílico puede existir como hidrato.

Por otra parte, un derivado de ácido piridonocarboxílico donde el radical ácido carboxílico está esterificado es útil como intermedio sintético o profármaco. Por ejemplo, los ésteres alquílicos, los ésteres bencílicos, los ésteres alcóxialquílicos y los ésteres fenílicos son útiles como intermedios sintéticos.

El éster que se va a utilizar como fármaco es un éster que se escinde fácilmente en el organismo vivo para formar el ácido carboxílico libre. Los ejemplos incluyen éster acetoximetílico, éster pivaloiloiximetílico, éster etoxicarbonílico, éster de colina, éster dimetilaminoetilico, éster 5-indanílico, y ésteres oxoalquílicos tales como éster ftalidinílico, un éster 5-alkil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il-metílico y éster 3-acetoxi-2-oxobutílico.

En caso de que el compuesto de acuerdo con la invención se utilice como medicamento para seres humanos, la dosis oscila de 50 mg a 1 g, preferiblemente de 100 mg a 300 mg, por día por adulto.

La dosis diaria puede ser una vez al día o dividiéndola en 2 a 4 dosis por día. Si fuera necesario, la dosis diaria puede superar a veces en intervalo anteriormente descrito.

Los ejemplos de las bacterias resistentes a los ácidos para las que los compuestos de acuerdo con la invención son eficaces incluyen bacilos tuberculosos tales como *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, y *Mycobacterium africanum*; y bacterias anti-resistentes atípicas tales como *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, y *Mycobacterium chelonae*.

Las enfermedades infectadas por bacterias resistentes a los ácidos ocasionadas por estos patógenos se clasifican en tuberculosis, enfermedades bacterianas resistentes a los ácidos atípicas y lepra dependiendo de la bacteria infectante. La enfermedad infectada por *Mycobacterium tuberculosis* se observa, además de pulmón en cavidad torácica, tráquea/bronquio, nódulo linfático, diseminación sistémica, articulaciones óseas, meninges, cerebro, órganos digestivos (intestino, hígado), piel, glándulas mamarias, ojo, tímpano, faringe, tracto urinario, órganos genitales masculinos, órganos genitales femeninos, y similares. El órgano principal infectado de las enfermedades bacterianas resistentes a los ácidos atípicas (enfermedades bacterianas resistentes a los ácidos no tuberculosas) es el pulmón, y otros ejemplos incluyen linfadenitis focal, tejido blando dérmico, articulaciones óseas, tipos de diseminación sistémica, y similares.

La preparación antibacteriana que comprende el compuesto de la invención se puede formar por medio de métodos de preparación convencionales para diferentes formas de dosificación seleccionando una forma de dosificación apropiada de acuerdo con la ruta de administración. Como formas de dosificación para la preparación antibacteriana que comprende el compuesto de la invención, por ejemplo, se pueden ejemplificar comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, jarabes, elixires, suspensiones oleosas o acuosas, y similares como preparaciones para la administración.

Para los inyectables, se pueden utilizar a veces estabilizadores, antisépticos, y agentes solubilizantes. Después de colocar en un recipiente la solución que puede contener tales excipientes, la solución se puede someter a liofilización o similares para formar una preparación sólida que se puede disolver al utilizarla. Un recipiente puede contener una sola dosis o varias dosis.

Los ejemplos de las formas de dosificación para la administración externa incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, pomadas, geles, cremas, lociones, pulverizaciones, y similares.

Las preparaciones sólidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con el compuesto activo, y el compuesto se puede mezclar, por ejemplo, con cargas, expansores, aglutinantes, disgregantes, aceleradores de la disolución, agentes humectantes, lubricantes, y similares, si fuera necesario, para formar las preparaciones deseadas.

Las preparaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, y similares. A veces pueden contener estabilizadores de la suspensión, emulsionantes, y similares como aditivos.

Los métodos para administrar el compuesto de la invención a animales pueden ser, por ejemplo, un método para administrarlo oralmente directamente o mezclado con pienso, un método para preparar su solución y después administrarlo oralmente directamente o mezclado con agua o pienso, o un método para administrarlo mediante inyectable.

Como preparaciones para administrar el compuesto de la invención a animales, éste se puede formular en polvos, gránulos finos, polvos solubilizados, jarabes, soluciones, o inyectables, mediante métodos de preparación convencionales en este campo técnico.

ES 2 312 411 T3

Los Ejemplos de Formulaci3n se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

Ejemplo de Formulaci3n 1 (C3psula)	
Compuesto de la invenci3n	100,0 mg
Almid3n de ma3z	23,0 mg
CMC c3lcica	22,5 mg
Hidroximetilcelulosa	3,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
total	150,0 mg

Ejemplo de Formulaci3n 2 (Soluci3n)	
Compuesto de la invenci3n	1 a 10 g
3cido ac3tico o hidr3xido de sodio	0,5 a 2 g
p-Hidroxibenzoato de etilo	0,1 g
Agua purificada	87,9 a 98,4 g
total	100 g

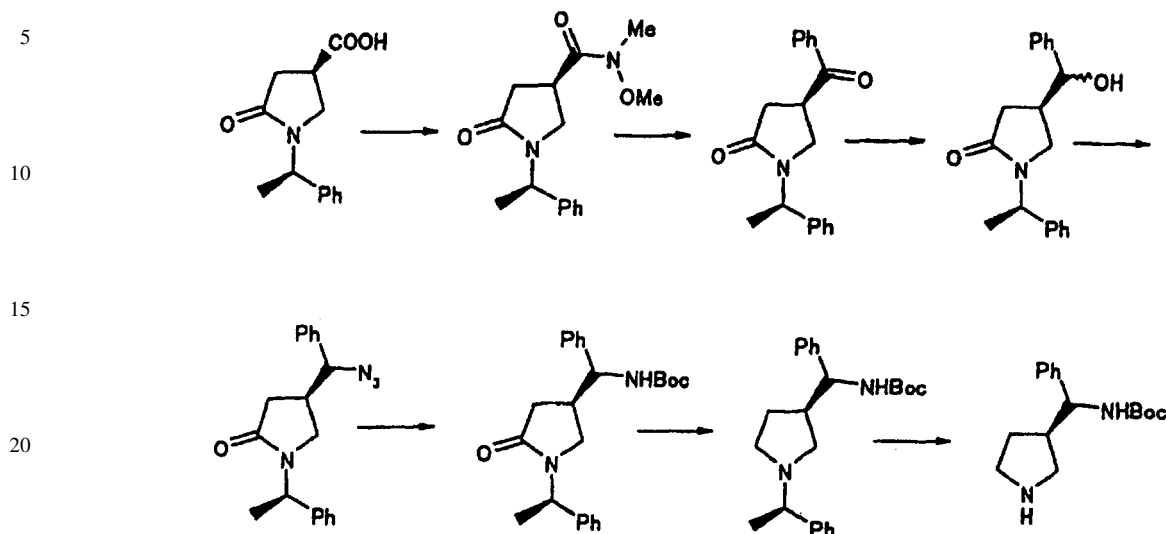
Ejemplo de Formulaci3n 3 (Polvo para Mezclar con Pienso)	
Compuesto de la invenci3n	1 a 10 g
Almid3n de ma3z	98,5 a 89,5 g
3cido sil3cico anhidro ligero	0,5 g
total	100 g

Mejor modo de llevar a cabo la invenci3n

Ejemplos

A continuaci3n se explicar3 la presente invenci3n en detalle por medio de Ejemplos y Ejemplos de Referencia, pero se debe entender que la presente invenci3n no est3 limitada por ellos.

Ejemplo de Referencia 1



Ejemplo de Referencia 1-1

N-Metil-N-metoxi-1-[1-(R)-feniletil]-5-oxopirrolidino-3-(R)-carboxamida

A una solución en diclorometano (200 ml) de ácido 1-[1-(R)-feniletil]-5-oxopirrolidino-3-(R)-carboxílico (11,66 g, 0,05 mol) se le añadieron cloruro de oxalilo (6,54 ml, 0,075 mol) y dimetilformamida (3 gotas) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, se añadió a esto tolueno (100 ml) y el disolvente se eliminó de nuevo a presión reducida. Al residuo se le añadieron diclorometano (200 ml) e hidrócloruro de N,O-metilhidroxilamina (5,47 g, 0,055 mol), y después se añadió a esto una solución en diclorometano (50 ml) de trietilamina (17,4 ml, 0,125 mol) enfriando con hielo y agitando a lo largo de un período de 15 minutos. Después de agitar enfriando con hielo durante 30 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (100 ml), agua (100 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml), sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice. La elución con cloroformo/metanol de 50/1 a 20/1 proporcionó el compuesto del título (11,32 g, 82%) en forma de un aceite de color pardo.

RMN H1 (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,54 (3H, d, $J = 6,84$ Hz), 2,65 (1H, dd, $J = 9,77, 7,09$ Hz), 2,77 (1H, dd, $J = 8,79, 7,09$ Hz), 3,12-3,18 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,37-3,48 (1H, m), 3,55-3,64 (1H, m), 3,65 (3H, s), 5,50 (1H, c, $J = 6,84$ Hz), 7,28-7,37 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 1-2

4-(R)-Fenilcarbonil-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota bromuro de fenilmagnesio (solución 3 N en éter dietílico, 15 ml) a una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de N-metil-N-metoxi-1-[1-(R)-feniletil]-5-oxopirrolidino-3-(R)-carboxamida (2,49 g, 9,0 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/l (50 ml) enfriando con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (8 ml x 2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice. La elución con n-hexano/acetato de etilo (1/1) proporcionó el compuesto del título (2,36 g, 89%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN H1 (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,55 (3H, d, $J = 6,83$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 17,09, 9,77$ Hz), 2,81 (1H, dd, $J = 17,09, 7,81$ Hz), 3,23 (1H, dd, $J = 9,76, 8,79$ Hz), 3,71 (1H, dd, $J = 9,76, 6,35$ Hz), 3,97-4,05 (1H, m), 5,54 (1H, c, $J = 6,83$ Hz), 7,27-7,38 (5H, m), 7,42-7,50 (2H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 7,88-7,90 (2H, m).

ES 2 312 411 T3

Ejemplo de Referencia 1-3

4-(R)-[1-Hidroxi-1-fenilmetil]-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona [F1], [F2]

5 A una solución en etanol absoluto (40 ml) de 4-(R)-fenilcarbonil-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona (2,17 g, 7,40 mmoles) se le añadió borohidruro de sodio (280 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió ácido cítrico al 10% (50 ml) enfriando con hielo, y después el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con cloroformo (80 ml x 2) y, después de lavar con solución salina saturada (100 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice. La elución con eluyentes de n-hexano/acetato de etilo (1/3) a acetato de etilo (100%) proporcionó el compuesto del título menos polar que tenía baja polaridad [F1] (892 mg, 41%) y el compuesto del título que tenía alta polaridad [F2] (1,163 g, 53%) en forma de aceites de color amarillo pálido.

15 [F1];

RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 6,84 Hz), 2,03-2,14 (2H, m), 2,44-2,54 (1H, m), 3,05-3,09 (1H, m), 3,36-3,40 (1H, m), 3,47 (1H, s ancho), 4,45 (1H, d, J = 7,81 Hz), 5,38 (1H, c, J = 6,84 Hz), 7,22-7,31 (10H, m).

20 [F2];

RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,37 (3H, d, J = 7,32 Hz), 2,26-2,32 (1H, m), 2,40-2,55 (2H, m), 2,73-2,77 (1H, m), 3,00-3,04 (1H, m), 4,32 (1H, s ancho), 4,42 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,33 (1H, c, J = 7,32 Hz), 7,15-7,27 (10H, m).

Ejemplo de Referencia 1-4

4-(R)-[1-Azido-1-fenilmetil]-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona [F1], [F2]

Enfriando con hielo, se añadieron trietilamina (0,46 ml) y cloruro de metanosulfonilo (217 µl, 2,80 mmoles) se añadieron a una solución en diclorometano (10 ml) de 4-(R)-[1-hidroxi-1-fenilmetil]-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona [F1] (738 mg, 2,50 mmoles), seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió ácido cítrico al 10% (20 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se extrajo con cloroformo (30 ml x 2). Después de lavar con solución salina saturada (100 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml). Después, se añadió a esto azida de sodio (488 mg, 7,50 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 1,5 horas. Después de enfriar en reposo, se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (70 ml x 3). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada (150 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice. La elución con n-hexano/acetato de etilo (3/2) proporcionó el compuesto del título (701 mg, 87%) en forma de un aceite incoloro.

45 La misma reacción se aplicó a 4-(R)-[1-hidroxi-1-fenilmetil]-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona [F2] (77%).

[F1];

50 RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (3H, d, J = 7,32 Hz), 2,53-2,66 (3H, m), 2,82 (1H, dd, J = 9,76, 7,81 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 9,76, 5,86 Hz), 4,37 (1H, d, J = 7,81 Hz), 5,47 (1H, c, J = 7,32 Hz), 7,21-7,42 (10H, m).

[F2];

55 RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,54 (3H, d, J = 7,33 Hz), 2,14 (1H, dd, J = 17,09, 7,81 Hz), 2,26 (1H, dd, J = 17,09, 8,78 Hz), 2,55-2,65 (1H, m), 3,14 (1H, dd, J = 10,26, 7,81 Hz), 3,32 (1H, dd, J = 10,26, 6,34 Hz), 4,36 (1H, d, J = 9,28 Hz), 5,49 (1H, c, J = 7,33 Hz), 7,26-7,43 (10H, m).

Ejemplo de Referencia 1-5

4-(R)-[1-terc-Butoxicarbonilamino-1-fenilmetil]-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona [F1], [F2]

65 A una solución etanólica (30 ml) de 4-(R)-[1-azido-1-fenilmetil]-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona [F1] (641 mg, 2,0 mmoles) se le añadió a catalizador de paladio-carbono al 10% (contenido de agua 53,8%, 600 mg) y se llevó a cabo la hidrogenación catalítica a temperatura ambiente a presión normal durante 6 horas. La solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadieron a

ES 2 312 411 T3

esto dicarbonato de di-t-butilo (655 mg) y trietilamina (560 μ l), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadió cloroformo (50 ml) a la solución de reacción, la mezcla resultante se lavó con ácido cítrico al 10% (8 ml) y agua (8 ml), y después la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice. La elución con n-hexano/acetato de etilo de 1/1 a 2/3 proporcionó el compuesto del título (629 mg, 80%) en forma de cristales incoloros.

La misma reacción se aplicó a 4-(R)-[1-azido-1-fenilmetil]-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona [F2] (76%).

[F1];

RMN H1 (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (9H, s), 1,46 (3H, d, J = 7,32 Hz), 2,47-2,76 (3H, m), 2,76-2,89 (1H, m), 2,95-3,08 (1H, m), 4,62-4,73 (1H, m), 4,99-5,11 (1H, m), 5,47 (1H, c, J = 7,32 Hz), 7,20-7,34 (10H, m).

[F2];

RMN H1 (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,37 (9H, s), 1,51 (3H, d, J = 7,32 Hz), 2,08-2,26 (2H, m), 2,52-2,65 (1H, m), 3,06-3,18 (1H, m), 3,24-3,32 (1H, m), 4,52-4,66 (1H, m), 5,01-5,11 (1H, m), 5,47 (1H, c, J = 7,32 Hz), 7,19-7,35 (10H, m).

Ejemplo de Referencia 1-6

3-(R)-[1-terc-butoxicarbonilamino-1-fenilmetil]-1-[1-(R)-feniletil]pirrolidina [F1]

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota complejo de borano-tetrahidrofurano de 1 mol/l (4,6 ml) a una solución en tetrahidrofurano (10 ml) de 4-(R)-[1-terc-butoxicarbonilamino-1-fenilmetil]-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona [F1] (600 mg, 1,52 mmoles) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, se añadieron el residuo etanol del 80% que contenía agua (15 ml) y trietilamina (3 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar en reposo, el disolvente se eliminó a presión reducida y al residuo se le añadió cloroformo (30 ml). La solución se lavó con agua (10 ml) y solución salina saturada (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice. La elución con cloroformo/metanol (20/1) proporcionó el compuesto del título (510 mg, 88%) en forma de cristales incoloros.

La misma reacción se aplicó a 4-(R)-[1-terc-butoxicarbonilamino-1-fenilmetil]-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona [F2] (86%).

[F1];

RMN H1 (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,34 (3H, d, J = 6,35 Hz), 1,47 (9H, s), 1,60-1,78 (2H, m), 2,18-2,39 (3H, m), 2,42-2,54 (1H, m), 2,83-2,95 (1H, m), 3,11 (1H, c, J = 6,35 Hz), 4,47-4,57 (1H, m), 6,06-6,18 (1H, m), 7,16-7,33 (10H, m).

[F2];

RMN H1 (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,41 (3H, d, J = 6,35 Hz), 1,46 (9H, s), 1,67-1,78 (1H, m), 1,89-2,02 (1H, m), 2,04-2,17 (1H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,37-2,50 (2H, m), 3,01-3,19 (2H, m), 4,48-4,58 (1H, m), 6,62-6,73 (1H, m), 7,07-7,34 (10H, m).

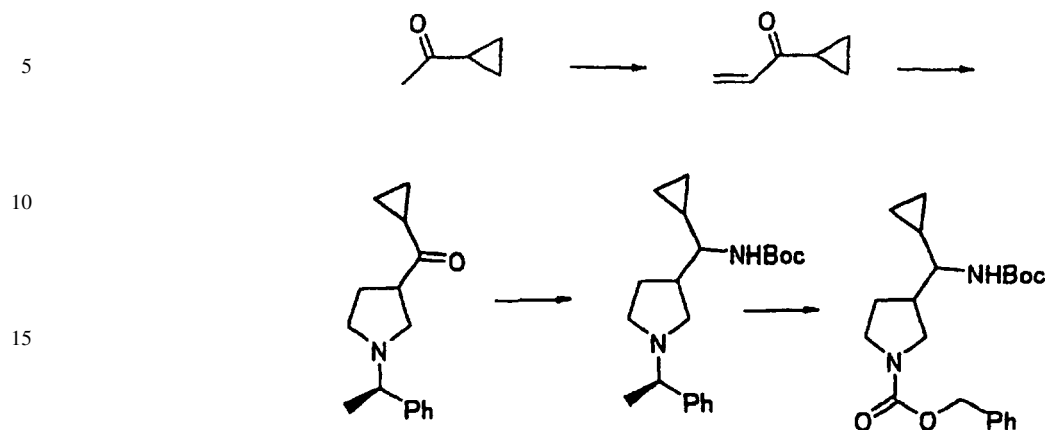
Ejemplo de Referencia 1-7

3-(R)-[1-terc-butoxicarbonilamino-1-fenilmetil]pirrolidina [F1]

A una solución etanólica (20 ml) de 3-(R)-[1-terc-butoxicarbonilamino-1-fenilmetil]-1-[1-(R)-feniletil]pirrolidina [F1] (495 mg, 1,30 mmoles) se le añadió a catalizador de paladio-carbono al 10% (contenido de agua 53,8%, 500 mg) y la hidrogenación catalítica se llevó a cabo calentando a una temperatura externa de 50°C a presión normal durante 4 horas. La solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener un producto bruto del compuesto del título (359 mg, cuantitativo) en forma de cristales incoloros.

La misma reacción se aplicó a 3-(R)-[1-terc-butoxicarbonilamino-1-fenilmetil]-1-[1-(R)-feniletil] pirrolidina [F2] (cuantitativo).

Ejemplo de Referencia 2



Ejemplo de Referencia 2-1

1-Ciclopropil-2-propen-1-ona

25 En una corriente de nitrógeno, se disolvió ciclopropilmetilcetona (6,33 g, 75,2 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (75 ml). Agitando y enfriando con hielo, se añadió gota a gota a esto una solución preparada disolviendo trifluoroacetato de N-metilanilinio (25,0 g, 113 mmoles) en una solución acuosa al 37% de formaldehído (10,2 ml) enfriando con hielo. Después de la adición, la solución de reacción se calentó a reflujo durante 7 horas. Después de enfriar en reposo, se añadió éter dietílico (100 ml) a la solución de reacción y la mezcla resultante se agitó. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (50 ml). Enfriando con hielo, se añadió gradualmente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) a la capa orgánica combinada y, después de agitar, la capa orgánica se separó. La capa orgánica separada se lavó con solución salina saturada (100 ml). La capa se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, después de la filtración, el producto filtrado se concentró a una presión reducida de 150 mmHg hasta un peso de 8,01 g para obtener un aceite de color amarillo que contenía el compuesto del título. Este producto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

30

35

RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,90-0,96 (2H, m), 1,08-1,13 (2H, m), 2,14-2,25 (1H, m), 5,82 (1H, dd, J = 10,74, 1,47 Hz), 6,29 (1H, dd, J = 17,57, 1,47 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 17,57, 10,74 Hz)

40

Ejemplo de Referencia 2-2

Ciclopropil[1-[1-(R)-feniletil]pirrolidin-3-il]cetona

45 En dicloroetano seco (350 ml) se disolvió el producto (8,01 g) que contenía 1-ciclopropil-2-propen-1-ona descrito en Ejemplo de Referencia 2-1 y N-(n-butoximetil)-N-[1-(R)-feniletil]trimetilsililmetilamina (23,2 g, 79,9 mmoles), seguido de adición gota a gota de ácido trifluoroacético (500 μ l). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, la solución de reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y después solución salina saturada (100 ml). La solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, después de la filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea de gel de sílice para obtener el compuesto del título (9,08 g, 49,6%) en forma de un aceite incoloro a partir de la fracción eluida con n-hexano/acetato de etilo = 2/1. A propósito, este producto se obtuvo en forma de una mezcla diastereomérica 1:1.

50

55 RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,83-0,88 (2H, m), 0,99-1,02 (2H, m), 1,38 (3H $\times$ 1/2, d, J = 2,93 Hz), 1,40 (3H $\times$ 1/2, d, J = 2,44 Hz), 1,62-1,76 (1H, m), 1,90-2,17 (2H, m), 2,35-2,93 (4H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 7,23-7,34 (5H, m)

Ejemplo de Referencia 2-3

3-[1-(terc-Butoxicarbonil)amino-1-ciclopropil]metil-1-[1-(R)-feniletil]pirrolidina

60 Se disolvió ciclopropil[1-[1-(R)-feniletil]-pirrolidin-3-il]cetona (1,563 g, 7,793 mol) en metanol absoluto (25 ml). A esto se le añadieron acetato de amonio (5,236 g, 67,93 mmoles), cianoborohidruro de sodio (435,2 mg, 6,925 mmoles) y tamices moleculares en polvo 4A (1,86 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas en una corriente de nitrógeno. La solución de reacción se filtró a través de celite y después el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), y la solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml) y después solución salina saturada (50 ml), seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. Después

65

ES 2 312 411 T3

de la filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano seco (25 ml) y después se añadió a esto gota a gota una solución en diclorometano (5 ml) de dicarbonato de di-t-butilo (2,225 g, 10,19 mmoles) se le añadió gota a gota enfriando con hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea de gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,299 g, 55,5%) en forma de un aceite incoloro a partir de la fracción eluida con cloroformo/metanol = 10/1. A propósito, este producto se obtuvo en forma de una mezcla de cuatro clases de isómeros ópticos. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,20-0,30, 0,35-0,52, 0,68-0,78 (4H, m), 1,36 (3 H $\times$ 1/4, d, J = 5,86 Hz), 1,39 (3 H $\times$ 3/4, d, J = 5,86 Hz), 1,43 (9 H $\times$ 1/4, s), 1,45 (9 H $\times$ 3/4, s), 1,61-1,74 (1H, m), 2,25-2,76, 2,80-3,07, 3,18-3,26 (9H, m), 5,28 (1H, s ancho), 7,23-7,34 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 2-4

1-Benciloxicarbonil-3-[1-(terc-butoxicarbonil)amino-1-ciclopropil]metilpirrolidina (F1, F2, F3, F4)

En diclorometano seco (20 ml) se disolvió 3-[1-(terc-butoxicarbonil)amino-1-ciclopropil]metil-1-[1-(R)-feniletil]pirrolidina (1,234 g, 3,582 mmoles). Enfriando con hielo, se añadió a esto cloroformiato de bencilo (1278 μ l, 8,955 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 8 horas, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía instantánea de gel de sílice para obtener el compuesto del título (959 mg, 71,5%) en forma de un aceite incoloro a partir de la fracción eluida con n-hexano/acetato de etilo = 2/1.

Después, este producto se sometió a HPLC preparativa utilizando una columna quiral para separar y purificar cuatro clases de isómeros ópticos F1, F2, F3, y F4.

Condiciones de separación para HPLC;

Columna: CHIRALPAKAD (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 2 cm x 25 cm

Fase Móvil: n-hexano/2-propanol = 80:20 (v/v)

Velocidad de flujo: 5,0 ml/minuto

Temperatura: temperatura ambiente

Detección: UV (254 nm)

Tiempo de retención para cada isómero óptico

F1: 18 minutos; F2: 23 minutos; F3: 26 minutos; F4: 30 minutos

Isómero F1: amorfo incoloro, 229 mg (17,0%);

RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,27-0,32 (2H, m), 0,41-0,45 (1H, m), 0,54-0,61 (1H, m), 0,72-0,79 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,66-1,78 (1H, m), 1,99-2,08 (1H, m), 2,30-2,36 (1H, m), 2,90-3,03 (1H, m), 3,12-3,26 (1H, m), 3,28-3,36 (1H, m), 3,49-3,72 (2H, m), 4,50 (1H, s ancho), 5,13 (2H, s), 7,30-7,37 (5H, m)

Isómero F2: amorfo incoloro, 96 mg (7,2%);

RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,29-0,37 (2H, m), 0,40-0,45 (1H, m), 0,57-0,62 (1H, m), 0,76-0,79 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,68-1,78 (1H, m), 2,04-2,09 (1H, m), 2,36-2,40 (1H, m), 2,95-3,09 (1H, m), 3,16 (1H, t, J = 10,74 Hz), 3,31-3,39 (1H, m), 3,54-3,68 (2H, m), 4,47 (1H, s ancho), 5,13 (2H, s), 7,29-7,37 (5H, m)

Isómero F3: amorfo incoloro, 140 mg (10,4%);

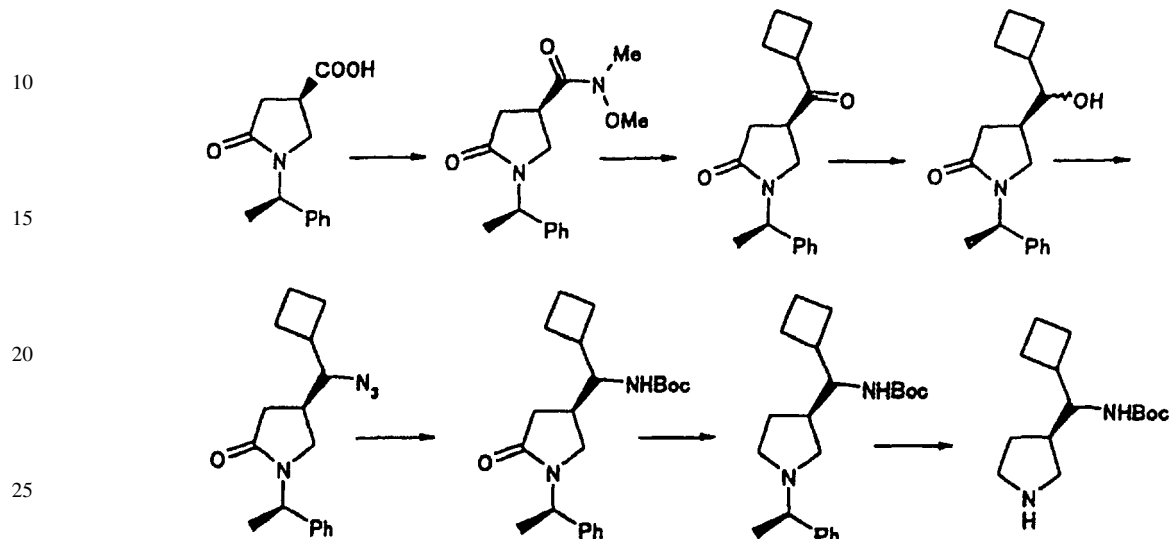
RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,27-0,39 (2H, m), 0,41-0,45 (1H, m), 0,54-0,62 (1H, m), 0,72-0,80 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,66-1,79 (1H, m), 2,04-2,09 (1H, m), 2,37-2,40 (1H, m), 2,95-3,08 (1H, m), 3,16 (1H, t, J = 10,74 Hz), 3,32-3,39 (1H, m), 3,54-3,68 (2H, m), 4,48 (1H, s ancho), 5,13 (2H, s), 7,30-7,37 (5H, m)

Isómero F4: amorfo incoloro, 296 mg (22,1%);

RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,27-0,33 (2H, m), 0,41-0,45 (1H, m), 0,54-0,62 (1H, m), 0,72-0,80 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,68-1,78 (1H, m), 1,99-2,09 (1H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 2,90-3,03 (1H, m), 3,12-3,26 (1H, m), 3,28-3,37 (1H, m), 3,49-3,73 (2H, m), 4,50 (1H, s ancho), 5,13 (2H, s), 7,30-7,37 (5H, m)

Del análisis de los datos de RMN H^1 anteriores, entre las cuatro clases de isómeros ópticos, se revela que la relación de F1 y F4 y de F2 y F3 son enantioméricas, respectivamente.

5 Ejemplo de Referencia 3



Ejemplo de Referencia 3-1

1-[1-(R)-Feniletil]-5-oxopirrolidino-3-(R)-(N-metil-N-metoxi)carboxamida

A una solución en diclorometano (200 ml) de ácido 1-[1-(R)-feniletil]-5-oxopirrolidino-3-(R)-carboxílico (11,7 g, 50,0 mmoles) se le añadieron cloruro de oxalilo (6,54 ml, 75,0 mmoles) y dimetilformamida (3 gotas) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, se añadió a esto tolueno (100 ml) y el disolvente se eliminó de nuevo a presión reducida. Al residuo se le añadieron diclorometano (200 ml) e hidrócloruro de N,O-metilhidroxilamina (5,47 g, 55,5 mmoles), y después se añadió a esto una solución en diclorometano (50 ml) de trietilamina (17,4 ml, 125 mmoles) enfriando con hielo y agitando a lo largo de un período de 15 minutos. Después de agitar enfriando con hielo durante 30 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (100 ml), agua (100 ml) y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml), sucesivamente, y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (11,3 g, 82%) en forma de un aceite de color pardo a partir de la fracción eluida con cloroformo/metanol de 50/1 a 20/1.

RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,54 (3H, d, $J = 6,84$ Hz), 2,65 (1H, dd, $J = 9,77, 7,09$ Hz), 2,77 (1H, dd, $J = 8,79, 7,09$ Hz), 3,12-3,18 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,37-3,48 (1H, m), 3,55-3,64 (1H, m), 3,65 (3H, s), 5,50 (1H, c, $J = 6,84$ Hz), 7,28-7,37 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 3-2

4-(R)-Ciclobutilcarbonil-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de ciclobutilmagnesio (solución en tetrahidrofurano de 1 mol/l, 28 ml) preparado a partir de clorociclobutano a una solución en tetrahidrofurano (50 ml) de 1-[1-(R)-feniletil]-5-oxopirrolidino-3-(R)-(N-metil-N-metoxi)carboxamida (1,93 g, 7,00 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/l (50 ml) enfriando con hielo y después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 2). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada (100 ml) y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,47 g, 78%) en forma de un aceite de color amarillo pálido a partir de la fracción eluida con n-hexano/acetato de etilo = 1/2, RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,53 (3H, d, $J = 7,33$ Hz), 1,78-1,89 (1H, m), 1,92-2,06 (1H, m), 2,06-2,31 (4H, m), 2,58-2,65 (2H, m), 3,05 (1H, dd, $J = 9,28, 8,79$ Hz), 3,13-3,21 (1H, m), 3,31 (1H, quint, $J = 8,30$), 3,53 (1H, dd, $J = 9,28, 6,83$ Hz), 5,48 (1H, c, $J = 7,33$ Hz), 7,27-7,37 (5H, m).

ES 2 312 411 T3

Ejemplo de Referencia 3-3

4-(R)-(1-Ciclobutil-1-hidroxi)metil-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona

A una solución etanólica (40 ml) de 4-(R)-ciclobutilcarbonil-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona (2,12 g, 7,80 mmoles) se le añadió borohidruro de sodio (295 mg) enfriando con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió ácido cítrico al 10% (50 ml) enfriando con hielo, y después el etanol se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo con cloroformo (80 ml x 2) y, después de lavar con solución salina saturada (100 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (2,10 g, 98%) en forma de un aceite de color amarillo pálido (a mezcla de isómeros) a partir de las fracciones con eluyentes de n-hexano/acetato de etilo (1/3) a acetato de etilo. RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,50 (3H, d, J = 6,83 Hz), 1,68-2,01 (6H, m), 2,14-2,45 (3H, m), 2,45-2,56 (1H, m), 2,91-3,05 (1H, m), 3,19-3,31 (1H, m), 3,41-3,49 (1H, m), 5,42-5,49 (1H, m), 7,24-7,36 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 3-4

4-(R)-(1-Azido-1-ciclobutil)metil-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona

Enfriando con hielo, se añadieron trietilamina (1,36 ml, 9,80 mmoles) y después cloruro de metanosulfonilo (640 µl, 8,30 mmoles) a una solución en diclorometano (35 ml) de 4-(R)-(1-ciclobutil-1-hidroxi)metil-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona (2,05 g, 7,50 mmoles), seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió ácido cítrico al 10% (35 ml) enfriando con hielo, la mezcla se extrajo con cloroformo (50 ml x 2). Después de lavar con solución salina saturada (150 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (30 ml) y a esto se le añadió azida de sodio (1,46 g, 22,5 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 3 horas. Después de enfriar en reposo, se añadió agua (150 ml) a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). La capa orgánica se lavó con solución salina saturada (150 ml) y después, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título que tenía baja polaridad (isómero B1) (898 mg, 40%) en forma de un aceite incoloro a partir de la fracción eluida con n-hexano/acetato de etilo = 3/2 y el compuesto del título que tenía alta polaridad (isómero B2) (847 mg, 38%) en forma de cristales incoloros a partir de la fracción eluida con n-hexano/acetato de etilo = 2/3,

Isómero B1

RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,52 (3H, d, J = 6,83 Hz), 1,72-2,01 (5H, m), 2,07-2,17 (1H, m), 2,26-2,41 (3H, m), 2,45-2,56 (1H, m), 2,98 (1H, dd, J = 9,77, 7,81 Hz), 3,14 (1H, dd, J = 9,77, 7,32 Hz), 3,32 (1H, dd, J = 8,76, 3,91 Hz), 5,47 (1H, c, J = 6,83 Hz), 7,25-7,35 (5H, m).

Isómero B2

RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,52 (3H, d, J = 6,83 Hz), 1,75-2,03 (5H, m), 2,03-2,17 (1H, m), 2,19-2,38 (2H, m), 2,40-2,56 (2H, m), 2,99 (1H, dd, J = 9,77, 8,30 Hz), 3,14 (1H, dd, J = 9,77, 7,32 Hz), 3,30 (1H, dd, J = 8,30, 6,34 Hz), 5,47 (1H, c, J = 6,83 Hz), 7,25-7,35 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 3-5

4-(R)-[1-(terc-Butoxicarbonil)amino-1-ciclobutil]metil-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona (Isómero B1)

A una solución etanólica (50 ml) de 4-(R)-(1-azido-1-ciclobutil)metil-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona (isómero B1) (835 mg, 2,80 mmoles) se le añadió un catalizador de paladio-carbono al 10% (contenido de agua 53,8%, 850 mg) y se llevó a cabo la hidrogenación catalítica a temperatura ambiente a presión normal durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadieron a esto dicarbonato de di-t-butilo (917 mg) y trietilamina (780 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió cloroformo (50 ml) a la solución de reacción, la solución se lavó con ácido cítrico al 10% (80 ml) y agua (80 ml), y después la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (809 mg, 78%) como una sustancia amorfa de color blanco a partir de las fracciones eluidas con n-hexano/acetato de etilo de 3/2 a 1/1.

RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (9H, s), 1,48 (3H, d, J = 7,32 Hz), 1,66-1,98 (6H, m), 2,17-2,43 (4H, m), 2,94-3,03 (1H, m), 3,09-3,18 (1H, m), 3,59-3,68 (1H, m), 4,46-4,58 (1H, m), 5,46 (1H, c, J = 7,32 Hz), 7,27-7,35 (5H, m).

ES 2 312 411 T3

Ejemplo de Referencia 3-6

3-(R)-[1-(terc-Butoxicarbonil)amino-1-ciclobutil]metil-1-[1-(R)-feniletil]pirrolidina (Isómero B1)

5 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano de 1 mol/l (5,6 ml) a una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de 4-(R)-[1-(terc-butoxicarbonil)amino-1-ciclobutil]metil-1-[1-(R)-feniletil]-2-pirrolidona (isómero B1) (700 mg, 1,88 mmoles) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, se añadieron a residuo etanol del 80% que contenía agua (15 ml) y trietilamina (3 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4
10 horas. Después de enfriar en reposo, el disolvente se eliminó a presión reducida y al residuo resultante se le añadió cloroformo (30 ml). La solución se lavó con agua (10 ml) y solución salina saturada (10 ml) y después, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (565 mg, 84%) en forma de cristales incoloros a partir de la fracción eluida con cloroformo/metanol = 20/1.

15 RMN H1 (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,36 (3H, d, J = 6,84 Hz), 1,45 (9H, s), 1,66-1,95 (7H, m), 2,05-2,22 (2H, m), 2,22-2,34 (1H, m), 2,34-2,45 (2H, m), 3,15 (1H, c, J = 6,84 Hz), 3,43-3,53 (1H, m), 4,54-4,62 (1H, m), 7,21-7,31 (5H, m).

20 Ejemplo de Referencia 3-7

3-(R)-[1-(terc-Butoxicarbonil)amino-1-ciclobutil]metilpirrolidina (Isómero B1)

25 A una solución etanólica (30 ml) de 3-(R)-[1-(terc-butoxicarbonil)amino-1-ciclobutil]metil-1-[1-(R)-feniletil]pirrolidina (isómero B1) (516 mg, 1,44 mmoles) se le añadió un catalizador de paladio-carbono al 10% (contenido de agua 53,8%, 500 mg) y la hidrogenación catalítica se llevó a cabo calentando a una temperatura externa de 50°C a presión normal durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título (366 mg, cuantitativo) en forma de cristales incoloros.

30

Ejemplo de Referencia 4

Ácido 6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4-oxoquinolino-3-carboxílico (Compuesto 15)

35 A dimetilsulfóxido seco (18 ml) se le añadió 1-metilpiperazina (1,55 ml, 14,0 mmoles) y trietilamina (1,95 ml, 14 mmoles), y después, se añadió a esto quilato de ácido 6,7-difluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico-BF₂ (3,61 g, 10,0 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 22 horas. Después de la concentración de la solución de reacción a presión reducida, el residuo se suspendió en una solución (110 ml) de etanol/agua = 9/1 y después se añadió a esto trietilamina (2 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar en reposo, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió gota a gota al residuo ácido clorhídrico conc. (20 ml) enfriando con hielo y después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/l (5 ml),
45 y solución acuosa ácida de color amarillo resultante se lavó con cloroformo (50 ml x 4). Después de eso, la solución pasó a pH 12,0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio. La solución alcalina se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico de 1 mol/l y después, se extrajo con cloroformo (150 ml x 5). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en alcohol isopropílico para obtener el compuesto del título (2,98 g, 7,58 mmol, 76%) en forma de cristales de color amarillo.

50

RMN H1 (400 MHz, NaOD 0,1 mol/l) δ : 1,37-1,53 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,43-2,48 (4H, m), 3,17-3,22 (4H, m), 3,63-3,68 (3H, m), 3,90-3,94 (1H, m), 4,82 (1H, dm, J = 62,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 12,7 Hz), 8,40 (1H, s).

55 IR (disco de KBr): 2931, 2841, 2817, 2796, 1898, 1768, 1722, 1622, 1603, 1512, 1462, 1435, 1394, 1315, 1290, 1242, 1227, 1207 cm⁻¹

Punto de fusión; 192-194°C

60 Análisis elemental: FW393,39 como C₁₉H₂₁F₂N₃O₄

Teórico: C 58,01%; H 5,38%; N 10,68%

Encontrado: C 58,02%; H 5,42%; N 10,41%

65

Ejemplo de Referencia 5

Ácido 7-(3,5-cis-dimetilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico (Compuesto 16)

A dimetilsulfóxido (10 ml) se le añadió cis-2,6-dimetilpiperazina (1,14 g, 10,0 mmoles) y trietilamina (1,05 ml, 7,5 mmoles), y después, se añadió a esto quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico-BF₂ (1,81 g, 5,00 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 días. Después de la concentración de la solución de reacción a presión reducida, el residuo se suspendió en una solución (50 ml) de etanol/agua = 9/1 y después se añadió a esto trietilamina (1 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar en reposo, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió gota a gota al residuo ácido clorhídrico conc. (10 ml) enfriando con hielo y después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/l (5 ml), y la solución acuosa ácida de color amarillo resultante se lavó con cloroformo (50 ml x 4). Después de eso, la solución pasó a pH 12,0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio. La solución alcalina se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico de 1 mol/l y después, se extrajo con cloroformo (150 ml x 3). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en etanol para obtener el compuesto del título (1,27 g, 3,12 mmol, 62%) en forma de cristales de color amarillo.

RMN H1 (400 MHz, NaOD 0,1 mol/l) δ : 1,06 (3H, s), 1,07 (3H, s), 1,50-1,68 (2H, m), 2,77 (1H, t, J = 11,0 Hz), 2,87 (1H, t, 10,0 Hz), 2,99-3,06 (2H, m), 3,28-3,35 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,02-4,07 (1H, m), 4,97 (1H, dm, J = 64,1 Hz), 7,72 (1H, d, J = 12,7 Hz), 8,50 (1H, s).

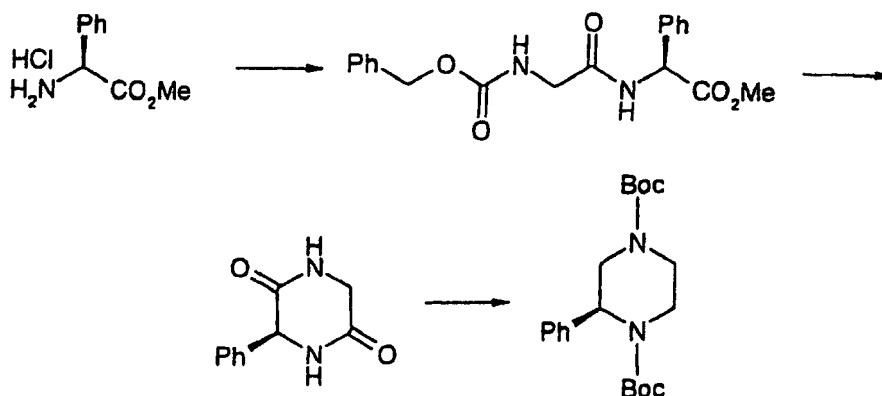
Punto de fusión; 129-131°C

Análisis elemental: FW425,43 como C₂₀H₂₃F₂N₃O₄·1H₂O

Teórico: C 56,46%; H 5,92%; N 9,88%

Encontrado: C 56,72%; H 5,92%; N 9,85%

Ejemplo de Referencia 6



Ejemplo de Referencia 6-1

Éster metílico de carbobenciloxiglicil-(2S)-fenilglicina

Se añadió hidrogenocarbonato de sodio (2,82 g) a una mezcla disolvente en agua (12 ml) y tetrahidrofurano (12 ml) de hidrocloreuro de éster metílico de hidrocloreuro (S)-(+)-2-fenilglicina (1,84 g, 9,1 mmoles), y después, se añadió gota a gota a esto una solución en THF (10 ml) de carbobenciloxiglicinosuccinimida (3,06 g, 10 mmoles) enfriando con hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 20 horas. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo y, después de lavar con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A presión reducida, el disolvente se eliminó para obtener el compuesto del título (3,56 g, cuantitativo).

RMN H1 (400 MHz, NaOD 0,1mol/l) δ : 3,72 (3H, s), 3,84-4,01 (2H, m), 5,14 (2H, s), 5,40 (1H, s ancho), 5,56 (1H, d, J = 7,20 Hz), 7,02 (1H, s ancho), 7,33 (10H, s).

ES 2 312 411 T3

Ejemplo de Referencia 6-2

2,5-Dioxo-(3S)-fenilpiperazina

A una solución etanólica (300 ml) de éster metílico de carbobenciloxiglicil-(2S)-fenilglicina (2) (18 g, 50,51 mmol) se le añadió paladio/carbono al 10% (contenido de agua 50%, 18 g), y la reducción catalítica se llevó a cabo a 50°C a 1 atm durante 18 horas. El catalizador de paladio/carbono se separó mediante filtración, y el disolvente del producto filtrado se eliminó mediante evaporación para obtener un producto bruto del compuesto del título. Este producto se utilizó en la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Referencia 6-3

1,4-di-terc-Butoxicarbonil-(2S)-fenilpiperazina

A una suspensión en THF (200 ml) de la 2,5-dioxo-(3S)-fenilpiperazina (3) anteriormente descrita se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano (250 ml) de complejo de borano-tetrahidrofurano de 1 mol/l enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la adición de metanol (aproximadamente 10 ml) enfriando con hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se suspendió en una mezcla disolvente (300 ml) de etanol/agua (4/1), y después se añadió a esto trietilamina (50 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar en reposo, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla disolvente (500 ml) de tetrahidrofurano/diclorometano (1/1). Después de la adición de trietilamina (aproximadamente 50 ml), se añadieron a esto dicarbonato de di-*t*-butilo (30 g) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en cloroformo, y después, la solución se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (50 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice y la elución con hexano/acetato de etilo (7/1) proporcionó el compuesto del título (5,04 g, 28% a partir del Compuesto (2)) en forma de cristales incoloros.

RMN H1 (400 MHz, NaOD 0,1 mol/l) δ : 1,43 (9H, s), 1,46 (9H, s), 2,90-3,15 (2H, m), 3,30-3,39 (1H, m), 3,92-4,03 (2H, m), 4,38-4,50 (1H, m), 5,35 (1H, s ancho), 7,21-7,40 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 7

Ácido 6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-7-(3-fluorometilpiperazin-1-il)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico (Compuesto 19)

A dimetilsulfóxido (2 ml) se le añadió 3-fluorometilpiperazina (184 mg, 1,56 mmol), y después, se añadieron a esto trietilamina (619 μ l, 4,44 mmol) y quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico-BF₂ (668 mg, 1,85 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, el disolvente y la trietilamina se eliminaron a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla disolvente (100 ml) de etanol/agua (9/1) y después se añadió a esto trietilamina (1 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar en reposo, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico conc. (aproximadamente 10 ml) al residuo enfriando con hielo para disolverlo y después, la solución se lavó con cloroformo (100 ml x 3). Después de eso, la solución pasó a pH 11,0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio, y después, la solución se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico conc. y ácido clorhídrico de 1 mol/l. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (150 ml x 3). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se separó y se purificó mediante TLC preparativa y después, se recristalizó en metanol-éter dietílico para obtener el compuesto del título (293 mg, 46%) en forma de cristales de color amarillo claro.

Punto de fusión; 153-156°C

RMN H1 (400 MHz, NaOD 0,1 mol/l) δ : 1,50-1,67 (2H, m), 2,98-3,43 (7H, m), 3,76-3,82 (3H, m), 4,04-4,06 (1H, m), 4,43-4,58 (2H, m), 4,96 (1H, dm, J = 67,28 Hz), 7,71-7,76 (1H, m), 8,51 (1H, s).

Análisis elemental: como C₁₉H₂₀F₃N₃O₄·0,25H₂O

Teórico: C 54,87%; H 4,97%; N 10,10%

Encontrado: C 54,84%; H 4,92%; N 10,02%

ES 2 312 411 T3

Ejemplo de Referencia 8

Ácido 6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-7-(3,3'-difluorometilpiperazin-1-il)-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico (Compuesto 20)

A dimetilsulfóxido (1,5 ml) se le añadió 3,3'-difluorometilpiperazina (146 mg, 1,07 mmoles), y después, se añadieron a esto trietilamina (460 μ l, 3,30 mmoles) y quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico-BF₂ (361 mg, 1,00 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, el disolvente y la trietilamina se eliminaron a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla disolvente (20 ml) de etanol/agua (9/1) y después se añadió a esto trietilamina (1 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar en reposo, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico conc. (aproximadamente 10 ml) al residuo enfriando con hielo para disolverlo y después, la solución se lavó con cloroformo (50 ml x 3). Después de eso, la solución pasó a pH 11,0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio, y después, la solución se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico conc. y ácido clorhídrico de 1 mol/l. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml x 3). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se separó y se purificó mediante TLC preparativa y después, se recrystalizó en alcohol isopropílico-éter dietílico para obtener el compuesto del título (65 mg, 15%) en forma de cristales de color amarillo claro.

Punto de fusión; 164-166°C

RMN H1 (400 MHz, NaOD 0,1 mol/l) δ : 1,53-1,65 (2H, m), 2,99-3,56 (7H, m), 3,82 (3H, d, J = 3,41 Hz), 4,06-4,08 (1H, m), 4,96 (1H, dm, J = 64,59 Hz), 5,95 (1H, t, J = 55,21 Hz), 7,75 (1H, d, J = 12,68 Hz), 8,51 (1H, s).

Análisis elemental: como C₁₉H₁₉F₄N₃O₄·0,25H₂O

Teórico: C 52,60%; H 4,53%; N 9,68%

Encontrado: C 52,75%; H 4,54%; N 9,60%

Ejemplo de Referencia 9

Ácido 6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-7-(3-metoximetilpiperazin-1-il)-4-oxoquinolino-3-carboxílico (Compuesto 21)

A dimetilsulfóxido (3 ml) se le añadió 3-metoximetilpiperazina (399 mg, 3,06 mmoles), y después, trietilamina (853 μ l, 6,12 mmoles) y a esto se añadieron quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico-BF₂ (921 mg, 2,55 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 11,5 horas, el disolvente y la trietilamina se eliminaron a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla disolvente (100 ml) de etanol/agua (9/1) y después se añadió a esto trietilamina (2 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar en reposo, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico conc. (aproximadamente 10 ml) al residuo enfriando con hielo para disolverlo y después, la solución se lavó con cloroformo (100 ml x 3). Después de eso, la solución pasó a pH 11,0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio, y después, la solución se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico conc. y ácido clorhídrico de 1 mol/l. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (150 ml x 3). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se separó y se purificó mediante TLC preparativa y después, se recrystalizó en metanol-éter dietílico para obtener el compuesto del título (680 mg, 63%) en forma de cristales de color amarillo claro.

Punto de fusión; 92-95°C

RMN H1 (400 MHz, NaOD 0,1 mol/l) δ : 1,50-1,63 (2H, m), 2,97-3,47 (9H, m), 3,39-3,41 (3H, m), 3,77-3,81 (3H, m), 4,03-4,05 (1H, m), 4,95 (1H, dm, J = 64,35 Hz), 7,72 (1H, d, J = 12,19 Hz), 8,50 (1H, s).

Análisis elemental: como C₂₀H₂₃F₂N₃O₅·0,5H₂O

Teórico: C 55,55%; H 5,59%; N 9,72%

Encontrado: C 55,41%; H 5,61%; N 9,63%

ES 2 312 411 T3

Ejemplo de Referencia 10

Ácido 7-{4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-il}-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico (Compuesto 22)

A dimetilsulfóxido (0,5 ml) se le añadió 4,7-diazaspiro[2,5]octano (61,2 mg, 0,546 mmoles), y después, se añadieron a esto quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico-BF₂ (179 mg, 0,496 mmoles) y trietilamina (251 µl, 1,64 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, el disolvente y la trietilamina se eliminaron a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla disolvente (20 ml) de etanol/agua (9/1) y después se añadió a esto trietilamina (1 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar en reposo, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico conc. (aproximadamente 2 ml) al residuo enfriando con hielo para disolverlo y después, se añadió ácido clorhídrico de 1 mol/l (aproximadamente 2 ml), seguido de lavado con cloroformo (50 ml x 3). Después de eso, la solución pasó a pH 11,0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio, y después, la solución se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico conc. y ácido clorhídrico de 1 mol/l. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (50 ml x 3). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se separó y se purificó mediante TLC preparativa y después, se recrystalizó en alcohol isopropílico-éter dietílico para obtener el compuesto del título (40,0 mg, 20%) en forma de cristales de color amarillo claro.

Punto de fusión: 164-167°C (descomp.)

RMN H1 (400 MHz, NaOD 0,1 mol/l) δ: 0,64-0,67 (4H, m), 1,50-1,68 (2H, m), 3,02-3,19 (3H, m), 3,21-3,40 (3H, m), 3,83 (3H, s), 4,01-4,05 (1H, m), 4,95 (1H, dm, J = 60,25 Hz), 7,72 (1H, d, J = 12,98 Hz), 8,49 (1H, s).

Análisis elemental: como C₂₀H₂₁F₂N₃O₄·1H₂O

Teórico: C 56,73%; H 5,48%; N 9,92%

Encontrado: C 57,11%; H 5,29%; N 9,63%

Ejemplo de Referencia 11

Ácido 7-{5,8-diazaspiro[3,5]nonan-7-il}-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico (Compuesto 23)

A dimetilsulfóxido (1,5 ml) se le añadió 5,8-diazaspiro[3,5]nonano (171 mg, 1,36 mmoles), y después, se añadieron a esto quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico-BF₂ (491 mg, 1,36 mmoles) y trietilamina (626 µl, 4,49 mmoles). Después de agitar a 40°C durante 22 horas, el disolvente y la trietilamina se eliminaron a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla disolvente (20 ml) de etanol/agua (9/1) y después se añadió a esto trietilamina (0,5 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar en reposo, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico conc. (aproximadamente 2 ml) al residuo enfriando con hielo para disolverlo y después, se añadió ácido clorhídrico de 1 mol/l (aproximadamente 2 ml), seguido de lavado con cloroformo (50 ml x 3). Después de eso, la solución pasó a pH 12,0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio, y después, la solución se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico conc. y ácido clorhídrico de 1 mol/l. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml x 4). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se separó y se purificó mediante TLC preparativa y después, se recrystalizó en alcohol isopropílico-éter dietílico para obtener el compuesto del título (67,2 mg, 12%) en forma de cristales de color amarillo claro.

Punto de fusión: 138-140°C (descomp.)

RMN H1 (400 MHz, NaOD 0,1 mol/l) δ: 1,51-2,07 (8H, m), 2,90-2,92 (2H, m), 3,26-3,31 (4H, m), 3,78 (3H, s), 4,06-4,07 (1H, m), 4,97 (1H, dm, J = 63,11 Hz), 7,74 (1H, d, J = 13,31 Hz), 8,51 (1H, s).

Análisis elemental: como C₂₁H₂₃F₂N₃O₄·1,5H₂O

Teórico: C 56,50%; H 5,87%; N 9,41%

Encontrado: C 56,52%; H 5,55%; N 9,24%

ES 2 312 411 T3

Ejemplo de Referencia 12

Ácido 7-(3-ciclopilpiperazin-1-il)-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico (Compuesto 24)

A dimetilsulfóxido (0,5 ml) se le añadió 3-ciclopropilpiperazina (60,3 mg, 0,478 mmoles), y después, se añadieron a esto trietilamina (220 μ l, 1,58 mmoles) y quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico-BF₂ (173 mg, 0,478 mmoles). Después de agitar a 40°C durante 12 horas, el disolvente y la trietilamina se eliminaron a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla disolvente (20 ml) de etanol/agua (9/1) y después se añadió a esto trietilamina (0,5 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar en reposo, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico conc. (aproximadamente 5 ml) al residuo enfriando con hielo para disolverlo y después, la solución se lavó con cloroformo (50 ml x 3). Después de eso, la solución pasó a pH 11,0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio, y después, la solución se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico conc. y ácido clorhídrico de 1 mol/l. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml x 4). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se separó y se purificó mediante TLC preparativa y después, se recrystalizó en alcohol isopropílico-éter dietílico para obtener el compuesto del título (36,4 mg, 18%) en forma de cristales de color amarillo claro.

Punto de fusión; 136-139°C

RMN H1 (400 MHz, NaOD 0,1 mol/l) δ : 0,26-0,28 (2H, m), 0,50-0,52 (2H, m), 0,78-0,80 (1H, m), 1,51-1,60 (2H, m), 2,07-2,09 (1H, m), 2,93-3,46 (6H, m), 3,78 (3H, d, J = 7,57 Hz), 4,06-4,07 (1H, m), 4,95 (1H, dm J = 61,89 Hz), 7,73 (1H, d, J = 10,13 Hz), 8,50 (1H, s).

Análisis elemental: como C₂₁H₂₃F₂N₃O₄·1,25H₂O

Teórico: C 57,07%; H 5,82%; N 9,51%

Encontrado: C 57,16%; H 5,57%; N 9,43%

Ejemplo 1

Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(3S)-fenilpiperazin-1-il]-4-oxoquinolino-3-carboxílico (Compuesto 25)

Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución en diclorometano (2 ml) de 1,4-di-terc-butoxicarbonil-(2S)-fenilpiperazina (507 mg, 1,40 mmoles), y después, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente de la solución de reacción y el ácido trifluoroacético se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en dietilsulfóxido (4 ml). Después de eso, se añadieron a esto quelato de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico-BF₂ (343 mg, 1,00 mmoles) y trietilamina (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 70 horas, el disolvente y la trietilamina se eliminaron a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla disolvente (100 ml) de etanol/agua (4/1) y después se añadió a esto trietilamina (10 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar en reposo, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico conc. (aproximadamente 10 ml) al residuo enfriando con hielo para disolverlo y después, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de eso, la solución pasó a pH 12,0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio, y después, la solución se ajustó a pH 7,2 con ácido clorhídrico conc. y ácido clorhídrico de 1 mol/l. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml x 3). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en amoníaco acuoso al 28%-etanol para obtener el compuesto del título (280 mg, 64%) en forma de cristales de color amarillo claro.

Punto de fusión; 114-121°C

RMN H1 (400 MHz, NaOD 0,1 mol/l) δ : 0,60-0,70 (1H, m), 0,71-0,77 (1H, m), 0,95-1,07 (2H, m), 2,95-3,35 (6H, m), 3,66 (3H, s), 3,71-3,95 (2H, m), 7,08-7,33 (5H, m), 7,66 (1H, d, J = 12,70 Hz), 8,46 (1H, s).

Análisis elemental: como C₂₄H₂₄FN₃O₄·0,25H₂O

Teórico: C 65,22%; H 5,59%; N 9,51%

Encontrado: C 65,09%; H 5,51%; N 9,46%

ES 2 312 411 T3

Ejemplo 2

Hidrocloreto de ácido 6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-ciclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(3S)-fenilpiperazin-1-il]-4-oxoquinolino-3-carboxílico (Compuesto 26)

Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución en diclorometano (2 ml) de 1,4-di-terc-butoxicarbonil-(2S)-fenilpiperazina (695 mg, 1,92 mmoles), y después, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente de la solución de reacción y el ácido trifluoroacético se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml). Después de eso, se añadieron a esto quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico-BF₂ (433 mg, 1,20 mmoles) y trietilamina (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas, el disolvente y la trietilamina se eliminaron a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla disolvente (100 ml) de etanol/agua (4/1) y después se añadió a esto trietilamina (10 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar en reposo, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico conc. (aproximadamente 10 ml) al residuo enfriando con hielo para disolverlo y después, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de eso, la solución pasó a pH 12,0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio, y después, la solución se ajustó a pH 7,3 con ácido clorhídrico conc. y ácido clorhídrico de 1 mol/l. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml x 3). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se separó y se purificó mediante TLC preparativa y después, se convirtió en el hidrocloreto utilizando una cantidad equivalente de ácido clorhídrico de 1 mol/l. La sal se recrystalizó en etanol-éter dietílico para obtener el compuesto del título (345 mg, 60%) en forma de cristales de color amarillo claro.

Punto de fusión; 194-203°C

¹H-MMR (400 MHz, NaOD 0,1 mol/l) δ: 1,26-1,35 (1H, m), 1,40-1,51 (1H, m), 2,88-3,06 (3H, m), 3,09-3,32 (3H, m), 3,64 (3H, s), 3,75-3,90 (2H, m), 4,60-4,70 (0,5H, m), 7,12-7,30 (5H, m), 7,63 (1H, d, J = 12,70 Hz), 8,44 (1H, s).

Análisis elemental: como C₂₄H₂₃F₂N₃O₄·HCl·1,75H₂O

Teórico: C 55,07%; H 5,30%; N 8,03%

Encontrado: C 55,04%; H 5,24%; N 7,96%

Ejemplo 3

Ácido 9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-10-[3-(S)-fenil-1-piperazinil]-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazino-6-carboxílico (Compuesto 27)

Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución en diclorometano (2 ml) de 1,4-di-terc-butoxicarbonil-(2S)-fenilpiperazina (544 mg, 1,50 mmoles), y después, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El disolvente de la solución de reacción y el ácido trifluoroacético se eliminaron a presión reducida y el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (4 ml). Después de eso, se añadieron a esto quelato de ácido 9,10-difluoro-2,3-dihidro-(3S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazino-6-carboxílico-BF₂ (411 mg, 1,25 mmoles) y trietilamina (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 21 horas, el disolvente y la trietilamina se eliminaron a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla disolvente (100 ml) de etanol/agua (4/1) y después se añadió a esto trietilamina (10 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar en reposo, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico conc. (aproximadamente 10 ml) al residuo enfriando con hielo para disolverlo y después, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, seguido de lavado con cloroformo (100 ml x 3). Después de eso, la solución pasó a pH 12,0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio, y después, la solución se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico conc. y ácido clorhídrico de 1 mol/l. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (150 ml x 3). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en etanol para obtener el compuesto del título (290 mg, 55%) en forma de cristales de color amarillo.

Punto de fusión; 238-244°C

RMN H1 (400 MHz, NaOD 0,1 mol/l) δ: 1,48 (3H, s), 3,10-3,12 (2H, m), 3,25-3,32 (4H, m), 3,98-4,00 (1H, m), 4,32-4,35 (1H, m), 4,47-4,51 (1H, m), 4,57-4,59 (1H, m), 7,37-7,54 (6H, m), 8,34 (1H, s).

Análisis elemental: como C₂₃H₂₂FN₃O₄·0,25H₂O

Teórico: C 64,55%; H 5,30%; N 9,82%

Encontrado: C 64,71%; H 5,23%; N 9,86%

Ejemplo de Referencia 13

Ácido 7-{1,4-diazabicyclo[3,2,1]octan-4-il}-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico (Compuesto 28)

A dimetilsulfóxido (4 ml) se le añadió dihidrocloruro de 1,4-diazabicyclo[3,2,1]octano (828 mg, 4,47 mmoles), y después, se añadieron a esto trietilamina (1,87 ml, 13,4 mmoles) y quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolino-3-carboxílico-BF₂ (1,35 g, 3,73 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 horas y a 40°C durante 9 horas, el disolvente y la trietilamina se eliminaron a presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla disolvente (100 ml) de etanol/agua (9/1) y después se añadió a esto trietilamina (3 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar en reposo, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico conc. (aproximadamente 20 ml) al residuo enfriando con hielo para disolverlo y después, la solución se lavó con cloroformo (100 ml x 3). Después de eso, la solución pasó a pH 11,0 con una solución acuosa de hidróxido de sodio, y después, la solución se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico conc. y ácido clorhídrico de 1 mol/l. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml x 3) y cloroformo/metanol (8/2) (100 ml x 2). Después de secar sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en alcohol isopropílico-éter dietílico para obtener el compuesto del título (646 mg, 43%) en forma de cristales de color amarillo claro.

Punto de fusión; 195-198°C (descomp.)

RMN H1 (400 MHz, 0,1 mol/l-NaOD) δ : 1,40-1,65 (2H, m), 2,05-2,18 (2H, m), 2,57-2,74 (2H, m), 2,91-3,26 (5H, m), 3,58-3,60 (1H, m), 3,75 (3H, d, J = 3,66 Hz), 4,05-4,07 (2H, m), 4,95 (1H, ddm, J = 17,94, 61,89 Hz), 7,70 (1H, d, J = 11,48 Hz), 8,48 (1H, d, J = 19,53 Hz).

Análisis elemental: como C₂₀H₂₁F₂N₃O₄·0,5H₂O

Teórico: C 57,97%; H 5,35%; N 10,14%

Encontrado: C 58,26%; H 5,28%; N 10,07%

La actividad antibacteriana de los compuestos de la invención se midió de acuerdo con el método descrito en la literatura de Antimicrob. Agents and Chemother., 38, 2877 (1994), y los resultados se muestran en las Tablas 3 a 8 en términos de MIC (μ g/ml). En las tablas, "OFLX" es una abreviatura de "OFLOXAIN".

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 312 411 T3

TABLA 3

Actividad antibacteriana contra M. avium y M. intracellulare

	M. avium				M. intracellulare			
	N-357	N-458	N-444	N-472	N-294	N-313	N-338	N-345
OFLX	3,13	3,13	25	50	12,5	6,25	25	25
RFP	50	100	12,5	12,5	3,13	0,78	3,13	3,13
Comp. 1	0,10	0,20	0,20	1,56	0,39	0,10	0,39	0,39
Comp. 2	0,20	0,20	0,39	0,78	0,39	0,20	0,39	0,78
Comp. 3	0,39	0,78	1,56	6,25	1,56	0,39	1,56	1,56
Comp. 4	0,20	0,39	0,78	1,56	1,56	0,39	1,56	3,13
Comp. 5	0,39	0,78	1,56	6,25	1,56	0,78	1,56	3,13
Comp. 6	0,39	0,78	1,56	3,13	0,78	0,78	1,56	3,13
Comp. 7	0,39	0,78	1,56	6,25	0,78	0,2	0,39	1,56
Comp. 8	1,56	0,78	1,56	3,13	1,56	0,39	1,56	1,56
Comp. 9	0,10	0,10	0,10	0,78	0,39	0,10	0,39	0,39
Comp. 10	0,05	0,10	0,39	0,39	0,39	0,10	0,39	0,78
Comp. 11	0,39	0,39	1,56	3,13	1,56	0,39	1,56	3,13
Comp. 12	0,20	0,39	0,39	1,56	0,78	0,20	0,39	0,39
Comp. 13	0,39	0,20	0,78	1,56	1,56	0,39	1,56	3,13
Comp. 14	1,56	1,56	3,13	6,25	3,13	0,78	6,25	6,25
Comp. 15	0,39	0,20	0,78	1,56	1,56	0,39	1,56	3,13

ES 2 312 411 T3

TABLA 4

Actividad antibacteriana contra M. avium y M. intracellulare 2								
	M. avium				M. intracellulare			
	N-357	N-458	N-444	N-472	N-294	N-313	N-338	N-345
OFLX	4,0	4,0	32	128	8,0	1,0	2,0	2,0
Comp. 16	0,50	0,50	1,0	4,0	1,0	0,12	0,50	0,50
Comp. 17	1,0	1,0	2,0	8,0	2,0	0,25	1,0	1,0
Comp. 18	0,50	1,0	2,0	8,0	2,0	0,25	0,50	0,50

ES 2 312 411 T3

TABLA 5

Actividad antibacteriana contra Mycobacterium tuberculosis (sensible a RFP)						
	M. tuberculosis					
	H37Rv	Kurono	Núm. 40	Núm. 41	Núm. 43	Núm. 68
OFLX	0,39	0,39	0,39	0,10	6,25	0,39
RFP	0,2	0,10	0,10	0,05	3,13	3,13
Comp. 1	0,025	0,013	0,025	<0,003	0,20	0,025
Comp. 2	0,025	0,013	0,025	0,006	0,10	0,025
Comp. 3	0,10	0,05	0,10	0,006	0,78	0,10
Comp. 4	0,025	0,013	0,025	<0,003	0,20	0,025
Comp. 5	0,10	0,05	0,10	0,025	0,78	0,10
Comp. 6	0,10	0,05	0,10	0,013	0,78	0,05
Comp. 7						
Comp. 8	0,10	0,05	0,10	0,006	0,78	0,20
Comp. 9	0,025	0,013	0,013	<0,003	0,10	0,025
Comp. 10	0,013	0,006	0,006	<0,003	0,05	0,013
Comp. 11	0,05	0,05	0,05	0,013	0,39	0,05
Comp. 12	0,025	0,025	0,025	0,006	0,10	0,05
Comp. 13	0,05	0,05	0,05		1,56	0,10
Comp. 14	0,20	0,10	0,20		1,56	0,20
Comp. 15	0,10	0,05	0,05	0,025	0,39	0,10

ES 2 312 411 T3

TABLA 6

Actividad Antibacteriana contra Mycobacterium tuberculosis (sensible a RFP) 2						
	M. tuberculosis					
	H37Rv	Kurono	Núm. 40	Núm. 41	Núm. 43	Núm. 68
OFLX	1,0	0,50	1,0	0,25	8,0	1,0
Comp. 16	0,12	0,12	0,12	0,03	1,0	0,12
Comp. 17	0,12	0,12	0,12	0,06	2,0	0,25
Comp. 18	0,12	0,12	0,12	0,06	1,0	0,25

ES 2 312 411 T3

TABLA 7

Actividad antibacteriana contra Mycobacterium tuberculosis (resistente a RFP)								
	M. tuberculosis resistente a RFP							
	Núm. 44	Núm. 45	Núm. 47	Núm. 50	Núm. 51	Núm. 56	Núm. 71	Núm. 97
OFLX	1,56	25	3,13	0,78	6,25	12,5	3,13	12,5
RFP	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Comp. 1	0,05	0,78	0,20	0,05	1,56	6,25	0,20	0,20
Comp. 2	0,025	0,39	0,10	0,05	0,05	3,13	0,10	0,20
Comp. 3	0,10	3,13	0,78	0,78	1,56	6,25	0,78	3,13
Comp. 4	0,025	0,78	0,20	0,20	0,20	6,25	0,20	0,78
Comp. 5	0,20	12,5	1,56	0,20	12,5	50	1,56	3,13
Comp. 6	0,20	3,13	0,39	0,10	6,25	50	0,39	0,78
Comp. 7								
Comp. 8	0,20	1,56	0,39	0,39	0,78	6,25	0,39	3,13
Comp. 9	0,05	0,78	0,20	0,05	1,56	3,13	0,2	0,20
Comp. 10	0,006	0,20	0,05	0,025	0,05	1,56	0,05	0,10
Comp. 11	0,10	1,56	0,78	0,39	1,56	6,25	0,39	3,13
Comp. 12	0,05	0,78	0,10	0,10	0,20	1,56	0,20	0,39
Comp. 13	0,10	0,78		0,10		12,5	0,39	0,78
Comp. 14	0,78	6,25		0,39		6,25	1,56	3,13
Comp. 15	0,20	1,56	0,39	0,20		6,25	0,39	1,56

ES 2 312 411 T3

TABLA 8

Antibacterial actividad contra Mycobacterium tuberculosis (resistente a RFP) 2								
	M. tuberculosis resistente a RFP							
	Núm. 44	Núm. 45	Núm. 47	Núm. 50	Núm. 51	Núm. 56	Núm. 71	Núm. 97
OFLX	2,0	3,20	8,0	1,0	4,0	16	4,0	16
Comp. 16	0,25	4,0	0,50	0,12	0,5	64	0,50	1,0
Comp. 17	0,50	8,0	1,0	0,25	1,0	32	1,0	2,0
Comp. 18	0,25	4,0	1,0	0,25	0,50	64	1,0	2,0
Comp. 19	0,39	3,13		0,2	0,78	50	1,56	1,56
Comp. 20	0,39	6,25		0,39	0,78	50	1,56	1,56
Comp. 21	0,39	3,13		0,39	0,78	25	1,56	1,56
Comp. 22	0,78	25		0,78	1,56	100	3,13	6,25
Comp. 23	1,56	25		1,56	6,25	100	12,5	12,5
Comp. 24	0,78	12,5		0,39	1,56	50	3,13	3,13
Comp. 25	0,2	1,56		0,1	0,2	6,25	0,39	0,78
Comp. 26	0,1	1,56		0,1	0,2	12,5	0,78	0,78
Comp. 27	0,1	1,56		0,1	0,2	6,25	0,39	0,78
Comp. 28	0,2	3,13		0,2	0,78	12,5	1,56	1,56

Ensayo de toxicidad aguda en ratón

Método de Ensayo

Se utilizaron ratones macho Slc:ddY a una edad de 5 semanas como animales de ensayo. Para disolver los compuestos, se utilizó NaOH de 0,1 mol/l (en solución salina). Se realizó una administración intravenosa a un ritmo de 0,1 ml/30 segundos a un volumen de dosificación de 10 ml/kg.

Ensayo de micronúcleos en sangre periférica

Método de ensayo

Los animales utilizados y el método de administración son similares a los del ensayo de toxicidad aguda en ratón. Las muestras se prepararon recogiendo muestras de sangre de 5 µl cada una de la vena de la cola a las 24 y 48 horas de la administración, añadiendo gotas de sangre a un porta al que se había aplicado de antemano una solución de naranja

ES 2 312 411 T3

de acridina al 0,1%, sellando el porta con un cubre de vidrio inmediatamente, y dejándolo estar en un refrigerador durante 24 horas. La muestra de sangre se observó para 1000 reticulocitos (RC) por muestra de sangre periférica individual mediante un microscopio de fluorescencia y se contaron los reticulocitos que tenían micronúcleo (MNRC) entre ellos.

Los resultados del ensayo de toxicidad aguda y el ensayo de micronúcleos de sangre periférica en ratón se muestran en la Tabla 9.

TABLA 9

Comp. Núm.	Concentración (mg/kg)	Mortalidad (muertes/ensayo)	(%) MNRC media±E.T.	
			24 horas	48 horas
15	50	0/5	0,20±0,04	0,14±0,04
16	150	0/5	0,05±0,03	0,12±0,02
27	100	0/5	0,20±0,03	0,18±0,04

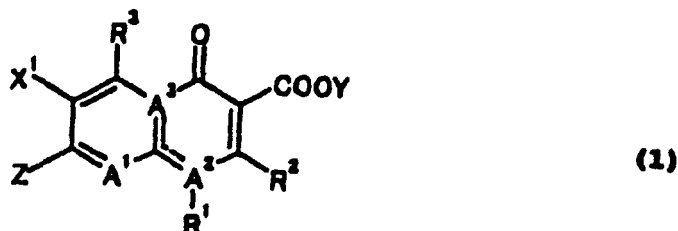
Entre los compuestos que muestran elevada actividad contra bacterias resistentes a los ácidos atípicos y *Mycobacterium tuberculosis*, todos los ratones sobrevivieron después de la administración de los compuestos 15, 16 y 27, y la toxicidad aguda de estos compuestos fue relativamente débil. Además, el compuesto 15, 16 o 27 mostró débil inducción de micronúcleos (control no tratado: 0,12±0,08).

Aplicabilidad industrial

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen una actividad antibacteriana amplia y excelente, mostrando una actividad antibacteriana especialmente fuerte incluso contra *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la rifampicina (RFP), y también poseen buenas farmacocinéticas y seguridad. Por lo tanto, son útiles como compuestos anti-resistentes a los ácidos.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), una sal del mismo, o un hidrato del mismo



[donde, R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo heteroarilo que puede tener uno o varios sustituyentes (siendo el grupo un anillo de 5 o 6 miembros y conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados opcionalmente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

R³ representa un átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo tiol, un grupo halogenometilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

entre ellos, el grupo amino puede tener uno o más grupos seleccionados entre un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes,

A¹ representa una estructura parcial representada por la fórmula (2)

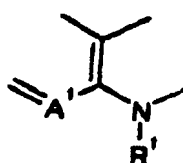


(donde, X² representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo halogenometilo, un grupo halogenometoxi, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

entre ellos, el grupo amino puede tener uno o más grupos seleccionados entre un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes;

adicionalmente, el X² y el R¹ anterior se pueden combinar para formar una estructura cíclica incluyendo una parte del núcleo de origen, y el anillo formado de este modo puede contener un átomo de oxígeno, a un átomo de nitrógeno, o un átomo de azufre como átomo constitutivo del anillo, y por otra parte, el anillo puede tener un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente),

A¹, A², y A³ forman una estructura parcial



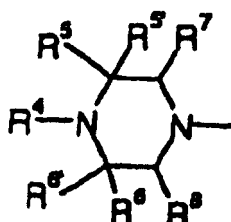
junto con los átomos de carbono que se combinan con ellos,

ES 2 312 411 T3

X¹ representa un átomo de halógeno, un átomo de hidrógeno, o grupo amino,

Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidinilo, un grupo 5-alkuil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo que está constituido por un grupo alquileo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo,

Z representa un sustituyente heterocíclico representado por la siguiente fórmula (3).



(3)

(donde R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

el grupo alquilo puede tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo carbamoilo, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo aminoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes,

el grupo alquilo o el radical alquilo del grupo alquilamino, grupo alcoxi, grupo alquiltio, grupo halogenoalquilo, y grupo aminoalquilo puede tener una estructura cíclica,

adicionalmente, puede tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes,

el radical amino del grupo amino, grupo aminoalquilo, y grupo alquilamino puede tener uno o dos grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo alquilo puede tener una estructura cíclica, y puede tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes) (cuando están presentes dos grupos alquilo, pueden ser iguales o diferentes), y el radical amino puede estar protegido con un grupo protector,

R^{5'} representa un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo (que es un anillo de 5 o 6 miembros y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados opcionalmente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre) como sustituyente o sustituyentes,

R^{6'} representa un átomo de hidrógeno, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo (que es un anillo de 5 o 6 miembros y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados opcionalmente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre) como sustituyente o sustituyentes,

el grupo arilo y el grupo heteroarilo puede tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, a grupo tiol, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo fenilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, y un grupo heteroarilo (que es un anillo de 5 o 6 miembros y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados opcionalmente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre) como sustituyente o sustituyentes,

entre ellos, el grupo alquilo, grupo alcoxi, grupo alquiltio, grupo alcoxycarbonilo, grupo acilo, el grupo fenilo, y el grupo heteroarilo puede tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes, y adicionalmente, el grupo amino puede tener uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, y un grupo alcoxycarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes,

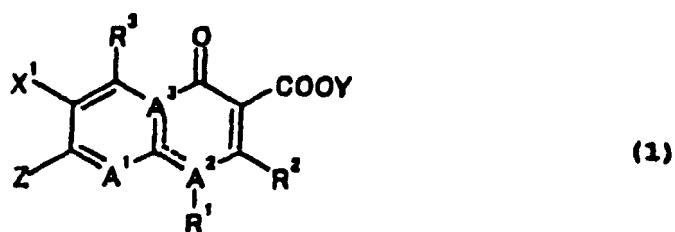
ES 2 312 411 T3

R^7 y R^8 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono),

para preparar una composición farmacéutica para tratar una enfermedad ocasionada por bacterias resistentes a los ácidos, donde las bacterias resistentes a los ácidos se seleccionan del grupo que consiste en *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, y *Mycobacterium africanum*.

2. El uso de acuerdo con reivindicación 1, donde *Mycobacterium tuberculosis* es *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la rifampicina.

3. El uso de un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1), una sal del mismo, o un hidrato del mismo



[donde, R^1 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo heteroarilo que puede tener uno o varios sustituyentes (siendo el grupo un anillo de 5 o 6 miembros y conteniendo 1 a 4 heteroátomos seleccionados opcionalmente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre), un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

R^3 representa un átomo de hidrógeno, grupo amino, grupo tiol, un grupo halogenometilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

entre ellos, el grupo amino puede tener uno o más grupos seleccionados entre un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes,

A^1 representa una estructura parcial representada por la fórmula (2)

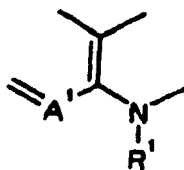


(donde, X^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo halogenometilo, un grupo halogenometoxi, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo alquino que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

entre ellos, el grupo amino puede tener uno o más grupos seleccionados entre un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes;

adicionalmente, el X^2 y el R^1 anterior se pueden combinar para formar una estructura cíclica incluyendo una parte del núcleo de origen, y el anillo formado de este modo puede contener un átomo de oxígeno, a un átomo de nitrógeno, o un átomo de azufre como átomo constitutivo del anillo, y por otra parte, el anillo puede tener un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente),

A¹, A², y A³ forman una estructura parcial

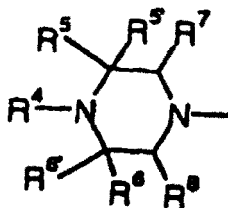


junto con los átomos de carbono que se combinan con ellos,

X¹ representa un átomo de halógeno, un átomo de hidrógeno, o grupo amino,

Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidinilo, un grupo 5-alkil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo que está constituido por un grupo alquileo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo,

Z representa un sustituyente heterocíclico representado por la siguiente fórmula (3).



(3)

(donde R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

el grupo alquilo puede tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo carbamoilo, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo aminoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes, el grupo alquilo o el radical alquilo del grupo alquilamino, grupo alcoxi, grupo alquiltio, grupo halogenoalquilo, y grupo aminoalquilo puede tener una estructura cíclica,

adicionalmente, puede tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes,

el radical amino del grupo amino, grupo aminoalquilo, y grupo alquilamino puede tener uno o dos grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (el grupo alquilo puede tener una estructura cíclica, y puede tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes) (cuando están presentes dos grupos alquilo, pueden ser iguales o diferentes), y el radical amino puede estar protegido con un grupo protector,

R^{5'} representa un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo (que es un anillo de 5 o 6 miembros y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados opcionalmente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre) como sustituyente o sustituyentes,

R^{6'} representa un átomo de hidrógeno, un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, o un grupo heteroarilo (que es un anillo de 5 o 6 miembros y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados opcionalmente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre) como sustituyente o sustituyentes,

el grupo arilo y el grupo heteroarilo puede tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, a grupo tiol, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo fenilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

ES 2 312 411 T3

un grupo alcoxycarbonilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, y un grupo heteroarilo (que es un anillo de 5 o 6 miembros y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados opcionalmente entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre) como sustituyente o sustituyentes,

entre ellos, el grupo alquilo, grupo alcoxi, grupo alquiltio, grupo alcoxycarbonilo, grupo acilo, el grupo fenilo, y el grupo heteroarilo puede tener uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes, y adicionalmente, el grupo amino puede tener uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, y un grupo alcoxycarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono como sustituyente o sustituyentes,

R^7 y R^8 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

para preparar una composición farmacéutica para tratar una enfermedad ocasionada por bacterias resistentes a los ácidos, seleccionadas del grupo que consiste en *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, y *Mycobacterium chelonae*.

4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la enfermedad es una enfermedad infecciosa.

5. El uso de acuerdo con reivindicación 1, donde la enfermedad es la tuberculosis.

6. El uso de acuerdo con reivindicación 2, donde la enfermedad es la tuberculosis resistente a la rifampicina.

7. El uso de acuerdo con reivindicación 3, donde la enfermedad es una enfermedad no tuberculosa.

8. El uso de acuerdo con reivindicación 1, donde la enfermedad es la lepra.

9. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde Y es un átomo de hidrógeno.

10. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R^1 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes, o un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono que puede tener uno o varios sustituyentes.

11. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R^1 y R^2 se pueden combinar para formar una estructura cíclica incluyendo una parte del núcleo de origen (el anillo puede contener un átomo de azufre como átomo constitutivo del anillo, y adicionalmente puede tener un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente).

12. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo amino, o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

13. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde A^1 es una estructura parcial representada por la fórmula (2)



(2)

(donde, X^2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo halogenometoxi, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

el X^2 y el R^1 descrito en reivindicación 1 se pueden combinar para formar una estructura cíclica incluyendo una parte del núcleo de origen, y el anillo formado de este modo puede contener un átomo de oxígeno como átomo constitutivo del anillo, y adicionalmente, el anillo puede tener un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo halogenoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono como sustituyente).

14. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde X^1 es un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno.

ES 2 312 411 T3

15. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el compuesto representado por la fórmula (1) es

un derivado de 6-carboxi-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina que tiene Z en la posición 10;

un derivado de 8-amino-6-carboxi-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina que tiene Z en la posición 10;

un derivado de 3-carboxi-8-cloro-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

un derivado de 3-carboxi-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

un derivado de 3-carboxi-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

un derivado de 5-amino-3-carboxi-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

un derivado de 5-amino-3-carboxi-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

un derivado de 5-amino-3-carboxi-6,8-difluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

un derivado de 3-carboxi-8-cloro-6-fluoro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

un derivado de 3-carboxi-1-ciclopropil-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

un derivado de 3-carboxi-1-ciclopropil-8-difluorometoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

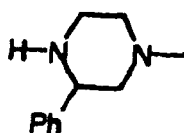
un derivado de 3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

un derivado de 5-amino-3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7;

un derivado de 5-amino-3-carboxi-6-fluoro-1-ciclopropil-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7; o

un derivado de 5-amino-3-carboxi-6,8-difluoro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina que tiene Z en la posición 7.

16. El uso de acuerdo con reivindicaciones 1 a 15, donde, en el compuesto representado por la fórmula (1), Z es un sustituyente heterocíclico seleccionados del grupo siguiente:



ES 2 312 411 T3

17. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde, en el compuesto representado por la fórmula (1), Z es un sustituyente heterocíclico seleccionados del grupo siguiente:

