



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 837**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06712109 .5**
96 Fecha de presentación : **20.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1857453**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

54 Título: **Derivado de fluoroalquilpirrolidina.**

30 Prioridad: **21.01.2005 JP 2005-13738**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.04.2011

73 Titular/es: **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**
3-5-1, Nihonbashi Honcho
Chuo-ku, Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es: **Takahashi, Hisashi;**
Miyauchi, Rie y
Takemura, Makoto

74 Agente: **Ungria López, Javier**

ES 2 356 837 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

CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención se refiere a un derivado de fluoroalquilpirrolidina que presenta una excelente actividad antibacteriana para bacterias Gram positivas y Gram negativas, así como a un fármaco que lo contiene como componente efectivo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Desde el descubrimiento de la norfloxacin, se han mejorado considerablemente los fármacos antibacterianos sintéticos quinolona en lo que se refiere a la actividad antibacteriana y la farmacocinética, y se ha realizado un enorme progreso en su uso en quimioterapia para infecciones, incluyendo infecciones sistémicas, y muchos compuestos se están utilizando clínicamente.

No obstante, se han venido observando cada vez más bacterias con una baja sensibilidad a los fármacos antibacterianos sintéticos de quinolona en los campos clínicos. Por ejemplo, están aumentando las bacterias resistentes a otros fármacos distintos a los fármacos antibacterianos sintéticos de quinolona y que tienen una baja sensibilidad a los fármacos antibacterianos sintéticos de quinolona, tal como se puede observar en el caso de las bacterias Gram positivas, como por ejemplo cocos Gram positivos como *Staphylococcus aureus* (MRSA) y *pneumococcus* (PRSP) insensible a antibióticos de β -lactama y *enterococcus* (VRE) insensibles a fármacos antibacterianos de aminoglicosido.

Por consiguiente, existe una fuerte demanda de un fármaco que sea mucho más efectivo contra cocos Gram positivos, especialmente desde el punto de vista clínico.

Asimismo, existe la demanda del desarrollo de fármacos antibacterianos sintéticos de quinolona con una mejor seguridad, ya que se sabe que el uso de dichos fármacos en combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs) induce a efectos secundarios como convulsión, acción central (neuropatía central moderada como temblores, cefaleas e insomnio, así como graves efectos secundarios como convulsiones), fototoxicidad (fotosensibilidad), hepatotoxicidad, cardiotoxicidad (anormalidad observada por un electrocardiograma anormal que puede inducir a una arritmia fatal), y nivel de glucosa en sangre anormal (Ver los documentos no patente 1 y 2).

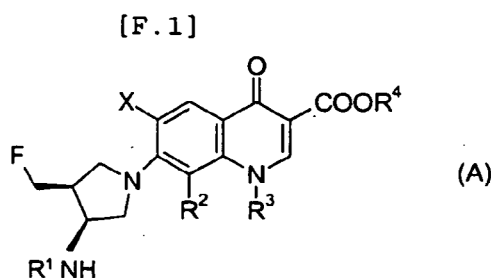
[0003] Al mismo tiempo, se sabe que la estructura del sustituyente en la posición 7 de la cadena principal de quinolona tiene una enorme influencia en la actividad antibacteriana, la farmacocinética y la seguridad de los fármacos antibacterianos sintéticos de quinolona. Por ejemplo, se sabe que los derivados de quinolona que tienen un grupo 3-aminopirrolidina-1-il como sustituyente tienen una actividad antibacteriana más favorable a las bacterias Gram negativas y Gram positivas, en comparación con los derivados de quinolona que tienen un derivado de piperazina como sustituyente. (Ver documentos no patente 3 y 4).

A pesar de la fuerte actividad antibacteriana, muchos de los derivados de quinolona que tienen un grupo 3-aminopirrolidina-1-ilo como sustituyente presentan una más fuerte citotoxicidad e inducción del micronúcleo en las células eritrocitos y una toxicidad selectiva más baja que los derivados de quinolona que tienen un derivado de piperazina como sustituyente (ver documento no patente 4). Dichos derivados de quinolona también afectan a las células eucarióticas y, por lo tanto, resulta difícil utilizarlos como fármacos para los seres humanos y animales. Por lo tanto, es enormemente necesario un fármaco diseñado para que presente una mejor toxicidad selectiva.

Por lo tanto, cada vez existe una mayor demanda para el desarrollo de un compuesto que tenga tanto una fuerte actividad antibacteriana como una alta toxicidad selectiva, desde el punto de vista clínico.

[0004] En el documento de patente 1 y en el documento no patente 5 se describe un derivado de ácido carboxílico de quinolona (A) que tiene un grupo *cis*-3-amino-4-(metil sustituido con flúor) pirrolidina-1-ilo como sustituyente en la posición 7. (Adviértase que las definiciones de los sustituyentes para la fórmula (A) se toman del documento de patente 1, y el símbolo que coincide con el que se utiliza en la presente invención puede designar un sustituyente diferente del definido en la presente invención).

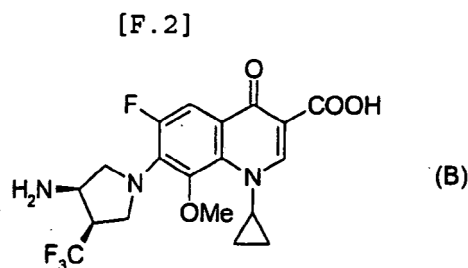
[0005]



[0006] El sustituyente en la posición 8 de la cadena principal de quinolona (que corresponde al grupo R²) está limitado a un grupo halogenometoxi y un grupo alcoxi, no existiendo una indicación definida de un derivado de ácido carboxílico de quinolona en el que el sustituyente en la posición 7 de la cadena principal de quinolona sea un grupo cis-3-amino-4-(metilo sustituido con flúor)pirrolidina-1-ilo y el sustituyente en la posición 8 sea un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido con halógeno.

[0007] En el documento no patente 6 se describe un derivado de ácido carboxílico de quinolona en el que el sustituyente en la posición 7 es un grupo cis-3-amino-4-(metilo sustituido con flúor)pirrolidina-1-ilo, incluyéndose entre los ejemplos de compuestos que se describen en él, un derivado de quinolona 8-metoxi (B) que tiene un grupo cis-3-amino-4-trifluorometilpirrolidina-1-ilo como sustituyente.

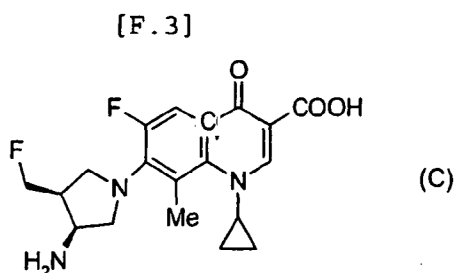
[0008]



[0009] No obstante, en el compuesto descrito en el documento no patente 6, el sustituyente en la posición 8 de la cadena principal de quinolona está limitado a un grupo metoxi, y no se hace ninguna indicación en particular sobre el derivado de ácido carboxílico de quinolona en el que el sustituyente en la posición 7 de la cadena principal de quinolona sea un grupo cis-3-amino-4-(metilo sustituido con flúor)pirrolidina-1-ilo y el sustituyente en la posición 8 sea un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido con halógeno.

[0010] En el documento no patente 7 se describe un derivado de ácido carboxílico de quinolona en el que el sustituyente en la posición 7 es un grupo cis-3-amino-4-(metilo sustituido con flúor)pirrolidina-1-ilo, incluyéndose entre los ejemplos de compuestos descritos en él un derivado de 2-piridona (derivado de ácido 9-metil-4H-4-oxoquinolizina-3-carboxílico)(C) que tiene un grupo cis-3-amino-4-trifluorometilpirrolidina-1-ilo como sustituyente.

[0011]



[0012] No obstante, en el compuesto descrito en el documento no patente 7, la cadena principal de quinolona está limitada al derivado 2-piridona (derivado de ácido 9-metil-4H-4-oxoquinolizina-3-carboxílico), que es diferente en cuanto a su estructura química del derivado de ácido 1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolina-3-carboxílico dentro del marco de la presente invención.

[Documento de patente 1] WO98/58923

[Documento no patente 1] Hiroyuki Kobayashi Ed., "Clinical Applications of New-quinolone Agents", Iyaku Journal-Sha (2001)

[Documento no patente 2] Drugs, vol. 62 N° 1, página 13 (2002)

[Documento no patente 3] International Journal of Antimicrobial Agents, vol. 16, página 5 (2000)

[Documento no patente 4] Journal of Antimicrobial Chemotherapy, vol. 33 página 685 (1994)

[Documento no patente 5] Chemical and Pharmaceutical Bulletin, vol., 48 (N° 11) página 1667 (2000)

[Documento no patente 6] Biorganic Medicinal Chemistry Letters, vol., 8, página 2833 (1998)

[Documento no patente 7] Biorganic Medicinal Chemistry Letters, vol., 8, página 1953 (1998)

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

PROBLEMAS QUE SE RESUELVEN CON LA INVENCIÓN

5 **[0013]** En vista de la situación que se ha descrito, uno de los objetos de la presente invención consiste en proporcionar un fármaco antibacteriano de quinolona y un fármaco profiláctico y/o terapéutico para las infecciones, que presenta una amplia y fuerte actividad antibacteriana para bacterias tanto Gram positivas como Gram Negativas, y que también es altamente seguro.

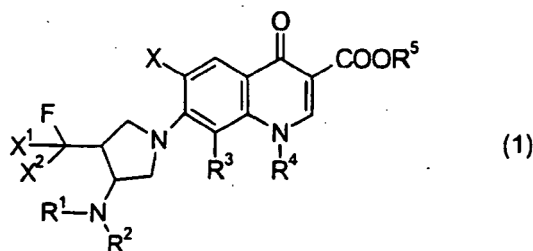
MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

10 **[0014]** Los autores de la presente invención han observado que el compuesto representado por la siguiente fórmula (1) presenta una amplia y fuerte actividad antibacteriana contra las bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas, y que dicho compuesto es a la vez altamente seguro en su uso para un fármaco antibacteriano o un fármaco profiláctico y/o terapéutico contra una infección. La presente invención ha sido completada en función de dichas conclusiones.

[0015] Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):

15 **[0016]**

[F . 4]



[0017] o su sal, o un hidrato del mismo, en la que

20 R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, o un grupo carbonilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, un tripéptido, estando sustituido opcionalmente el grupo alquilo con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

25 R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbonos, un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, estando sustituido opcionalmente el grupo alquilo con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

R^3 representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

30 R^4 representa un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo sustituido con halógeno que contiene de 3 a 6 átomos de carbono;

35 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloíloximetilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidilo, un grupo 5-alquil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo que contiene de 2 a 7 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo que comprende un grupo alquileo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo;

X^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y

X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

[0018] La presente invención proporciona también un ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometilpirrolidina-1-il]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolina-3-carboxílico o una sal o hidrato del mismo, y un

ácido 7-[(3S,4S)-3-fluorometil-4-metilaminopirrolidina-1-il]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinoleín-3-carboxílico, su sal o un hidrato del mismo.

La presente invención proporciona un fármaco que contiene el compuesto representado por la fórmula (1), su sal o un hidrato del mismo, como componente efectivo.

5 La presente invención proporciona asimismo una composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por la fórmula (1), su sal o un hidrato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona también un método para tratar una enfermedad que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto representado por la fórmula (1), su sal o un hidrato del mismo.

10 La presente invención proporciona también un método para producir un fármaco, que comprende el mezclado del compuesto representado por la fórmula (1), su sal o un hidrato del mismo como componente efectivo del fármaco.

La presente invención proporciona también el uso del compuesto representado por la fórmula (1), su sal o un hidrato del mismo para la producción de un fármaco.

15 EFECTO VENTAJOSO DE LA INVENCION

[0019] El derivado de fluoroalquilpirrolidina de la presente invención posee una excelente actividad antibacteriana contra bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas, al mismo tiempo que es muy seguro con una débil toxicidad aguda. Por consiguiente, el derivado de fluoroalquilpirrolidina de la presente invención es útil como fármaco antibacteriano o como fármaco profiláctico y/o terapéutico contra una infección.

20 MEJORES MODOS DE REALIZACION DE LA INVENCION

[0020] A continuación, se describen los sustituyentes del compuesto de la presente invención representado con la fórmula (1).

25 **[0021]** El sustituyente R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, o un grupo carbonilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, o un tripéptido. El sustituyente R² puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono.

Cuando R¹ o R² es un grupo alquilo, puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

30 **[0022]** Cuando R¹ o R² es un grupo alquilo, puede consistir en un grupo alquilo de cadena lineal, como por ejemplo un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, o un grupo alquilo ramificado como por ejemplo un grupo isopropilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo o un grupo terc-butilo. Entre ellos, son preferibles un grupo metilo y un grupo etilo, siendo sobre todo preferible un grupo metilo.

35 Cuando dicho grupo alquilo tiene un grupo hidroxilo o un grupo amino como sustituyente, el grupo hidroxilo o el grupo amino es preferiblemente un sustituyente en el terminal átomo de carbono del grupo alquilo. El grupo alquilo en el grupo alquilo que tiene un grupo hidroxilo es preferiblemente un grupo alquilo que contiene hasta 3 átomos de carbono, incluyéndose entre los ejemplos preferibles de grupos alquilo que tienen el grupo hidroxilo un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo y un grupo 3-hidroxipropilo. El grupo alquilo en el grupo alquilo que tiene el grupo amino es preferiblemente un grupo alquilo que contiene hasta 3 átomos de carbono, incluyéndose entre los ejemplos preferibles de grupos alquilo que tienen el grupo amino un grupo aminometilo, un grupo 2-aminoetilo, un grupo 2-aminopropilo y un grupo 3-aminopropilo.

40 **[0023]** Cuando dicho grupo alquilo tiene un átomo de halógeno como sustituyente, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de átomos de halógeno se incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de yodo, siendo preferible un átomo de flúor. El grupo alquilo puede estar mono-, di- o trisustituido por átomos de flúor, incluyéndose entre los ejemplos un grupo monofluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo y un grupo 2,2,2-trifluoroetilo.

45 **[0024]** Cuando dicho grupo alquilo tiene un grupo alquiltio o un grupo alcoxi como sustituyente, el grupo alquilo puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, y la fracción alquilo en el grupo alquiltio o el grupo alcoxi puede también ser una fracción de cadena lineal o ramificada. El grupo alquilo que tiene un grupo alquiltio es preferiblemente un grupo alquiltiométilo, un grupo alquiltioetilo, o un grupo alquiltiopropilo, y el grupo alquiltio es preferiblemente uno que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Entre los ejemplos preferibles de grupos alquilo que tienen un grupo alquiltio se incluyen un grupo metiltiométilo, un grupo etiltiométilo y un grupo metiltioetilo. El grupo alquilo que tiene un grupo alcoxi es preferiblemente un grupo alcoximetilo, un grupo

alcoxi etilo o un grupo alcoxi propilo y el grupo alcoxi es preferiblemente uno que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Entre los ejemplos preferibles de grupo alquilo que tienen un grupo alcoxi se incluyen un grupo metoximetilo, un grupo etoximetilo y un grupo metoxietilo.

5 **[0025]** Cuando R^1 o R^2 es un grupo cicloalquilo, es preferiblemente un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo, más preferiblemente un grupo ciclopropilo.

10 **[0026]** Las combinaciones preferibles de R^1 y R^2 incluyen combinaciones de R^1 que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, o un grupo carbonilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido o un tripéptido, con R^2 que consiste en un átomo de hidrógeno. Entre ellos son preferibles aquellas en las que R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo y R^2 es un átomo de hidrógeno. En este caso, el grupo alquilo es preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo, siendo sobre todo preferible un grupo metilo. El grupo cicloalquilo es preferiblemente un grupo ciclopropilo o un grupo ciclobutilo, siendo sobre todo preferible, un grupo ciclopropilo. Las combinaciones más preferibles consisten en la combinación en la que tanto R^1 como R^2 son hidrógeno, y la combinación en la que R^1 es un grupo metilo y R^2 es un átomo de hidrógeno.

15 **[0027]** Es particularmente preferible un derivado de quinolona en el que el sustituyente R^1 es un grupo carbonilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, o un tripéptido y el sustituyente R^2 es un átomo de hidrógeno, para su uso como profármaco.

20 **[0028]** El aminoácido, el dipéptido o el tripéptido utilizado para producir dicho profármaco puede consistir en uno que produzca un compuesto amina libre tras la segmentación de la unión amida entre el grupo carboxilo y el átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 3 del anillo de pirrolidina en un organismo vivo. Entre los ejemplos de sustituyentes se incluyen grupos carbonilo sustituidos derivados de un aminoácido como glicina, alanina o ácido aspártico; un dipéptido como glicina-glicina, glicina-alanina o alanina-alanina; o un tripéptido como glicina-glicina-alanina; o glicina-alanina-alanina.

[0029] El sustituyente R^3 representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

25 Entre los ejemplos de grupos alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono se incluyen los antes mencionados. Entre ellos, es preferible un grupo alquilo que contenga de 1 a 3 átomos de carbono, siendo sobre todo preferible un grupo metilo. Entre los ejemplos de grupos halógeno contenidos en el grupo alquilo sustituido con halógeno que contiene de 1 a 6 átomos de carbono se incluyen átomo de flúor y átomo de cloro, y el número de átomos de halógeno es preferiblemente de 1 a 3.

30 **[0030]** El sustituyente R^4 representa un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo sustituido con halógeno que contiene de 3 a 6 átomos de carbono.

35 Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo que contienen de 3 a 6 átomos de carbono se incluyen los que se han mencionado anteriormente. Entre ellos, es preferible un grupo ciclopropilo. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con halógeno que contienen de 3 a 6 átomos de carbono se incluyen grupos cicloalquilo, tal como se ha mencionado antes, sustituidos con 1 ó 2 átomos de halógeno. Entre los ejemplos de átomos de halógeno se incluyen átomo de flúor y átomo de cloro, siendo preferible un átomo de flúor. Entre los grupos cicloalquilo sustituidos con halógeno, se prefieren grupos monohalogenociclopropilo y un grupo dihalogenociclopropilo, siendo sobre todo preferible un grupo monofluorociclopropilo.

40 **[0031]** El sustituyente R^5 representa un átomo de hidrógeno; grupo fenilo, grupo acetoximetilo, grupo pivaloiloximetilo, grupo etoxicarbonilo, grupo cloro, grupo dimetilaminoetilo, grupo 5-indanilo, grupo ftalidinilo, grupo 5-alquil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo que contiene de 2 a 7 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo que comprende un grupo alquilenilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo.

[0032] Cuando el compuesto de la presente invención (1) se utiliza con propósitos antibacterianos, es preferible un compuesto de ácido carboxílico en el que el sustituyente R^5 sea un átomo de hidrógeno.

45 **[0033]** Por otra parte, los derivados de ácido carboxílico de quinolona producidos por esterificación de un ácido carboxílico son útiles como productos intermedios de síntesis o un profármaco. Los ésteres que son útiles como productos intermedios de síntesis incluyen ésteres de alquilo, ésteres de bencilo, ésteres de alcóxialquilo, ésteres de fenil alquilo y ésteres de fenilo. Los ésteres que son útiles como profármacos incluyen los que se pueden segmentar fácilmente en un organismo vivo para producir un ácido carboxílico libre como éster acetoximetilo, éster pivaloiloximetilo, éster de etoxicarbonilo, éster de cloro, éster de dimetilaminoetilo, éster de 5-indanilo, éster de ftalidilo, éster de 5-alquil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo y éster de 3-acetoxi-2-oxobutilo.

50 **[0034]** Los sustituyentes X^1 y X^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno. El átomo de halógeno particularmente preferible es átomo de flúor.

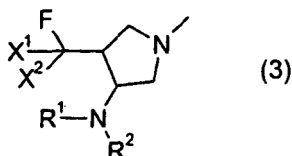
55 Las combinaciones preferibles de X^1 y X^2 incluyen la combinación en la que tanto X^1 como X^2 son un átomo de hidrógeno y la combinación en la que uno es un átomo de hidrógeno y el otro es un átomo de flúor.

[0035] El sustituyente X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno. El átomo de halógeno particularmente preferible es un átomo de flúor.

[0036] El compuesto (1) de la presente invención tiene 4 isómeros ópticos ya que el grupo 3-amino-4-metilo sustituido con fluór-pirrolidin-1-ilo (fórmula (3)):

5 **[0037]**

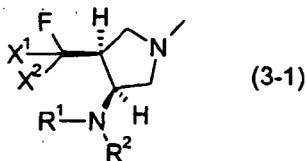
[F. 5]



[0038] que es el sustituyente en la posición 7 tiene átomos de carbono asimétricos en la posición 3 y la posición 4. Entre dichos isómeros, la forma preferible es 3,4-cis, las más preferibles son las que tienen la configuración (3S,4S) o (3S,4R) y la que se prefiere sobre todo es la que tiene la configuración (3S,4S) (fórmula (3-1)):

10 **[0039]**

[F. 6]



[0040] En la fórmula (3) y la fórmula (3-1), R¹, R², X¹ y X² son como se han definido antes.

15 **[0041]** Cuando R⁴ es un grupo cicloalquilo sustituido con halógeno en el compuesto de la presente invención (1), un entorno estereoquímico preferible es el adecuado para que el átomo de halógeno y la cadena principal de ácido carboxílico de quinolona estén en la configuración 1,2-cis en relación con el anillo de cicloalcano. El término "configuración cis" significa que el átomo de halógeno y la cadena principal de ácido carboxílico de quinolona están en la configuración cis en relación con el anillo de cicloalcano. De las configuraciones cis (1R,2S) y (1S,2R), la configuración preferible es (1R,2S).

20 **[0042]** Cuando el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (1) es un compuesto que tiene diastereómeros y el compuesto de la presente invención se administra a un animal, incluyendo el ser humano, el compuesto administrado es preferiblemente un compuesto que contiene un solo diastereómero. El "compuesto que comprende un solo diastereómero" incluye no solo el compuesto libre del otro diastereómero, sino también el compuesto que contiene el otro diastereómero en un grado en que no afecte a la actividad o constante física. Por otra parte, cuando se administra el compuesto de la presente invención, el compuesto administrado comprende preferiblemente un compuesto único estereoquímicamente. "Compuesto que comprende un compuesto único estereoquímicamente" incluye no solamente el compuesto que comprende solamente una sola sustancia ópticamente activa, sino también el compuesto que contiene otra sustancia ópticamente activa en un grado en que no afecte a la actividad y la constante física cuando están presentes los isómeros ópticos. El compuesto de la presente invención (1) es preferiblemente un compuesto que tiene el sustituyente en la posición 7 en el que posición 3 y la posición 4 están en la configuración (3S,4S) y el grupo halogenoalquilo R⁴ que está en la configuración (1R,2S).

30 **[0043]** El compuesto de la presente invención (1) se puede utilizar como una sustancia libre, pero también como una sal de adición de ácido o una sal del grupo carboxilo. Entre los ejemplos de sales de adición de ácido se incluyen sales de un ácido inorgánico como sal hidocloruro, sal sulfato, sal nitrato, sal hidrobromato, sal hidroyodato y sal fosfato; sales de sulfonato como sal de metanosulfonato, sal de benenosulfonato y sal de p-toluensulfonato; y sales de una sal orgánica como sales de un ácido carboxílico, como por ejemplo sal acetato, sal citrato, sal maleato, sal fumarato y sal lactato. Entre los ejemplos de sales del grupo carboxilo se incluyen sales de metal alcalino como sal de litio, sal de sodio y sal de potasio; sales de metal alcalinotérreo como sal de magnesio y sal de calcio; sales de amonio como sal de trietilamina y sal de N-metil glucamina y sal de tris-(hidroximetil)aminometano. La sustancia libre, la sal de adición de ácido o la sal del grupo carboxilo también pueden estar presentes como hidrato.

40

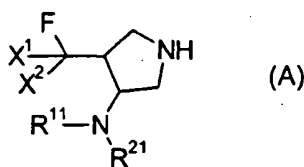
[0044] Entre los ejemplos del compuesto de la presente invención (1) se incluyen ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, o una sal o hidrato del mismo (compuesto N°1); ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico; o una sal o hidrato del mismo (compuesto N°2); ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, o una sal o hidrato del mismo (compuesto N° 3); ácido 7-[(3S,4S)-3-fluorometil-4-metilaminopirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, o una sal o hidrato del mismo (compuesto N° 4); ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-[(3S,4S)-3-fluorometil-4-metilaminopirrolidin-1-il]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, o una sal o hidrato del mismo (compuesto N° 5); ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-difluorometilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico, o una sal o hidrato del mismo (compuesto N° 6).

Entre ellos, es sobre todo preferible ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, o una sal o hidrato del mismo (compuesto N° 3) y ácido 7-[(3S,4S)-3-fluorometil-4-metilaminopirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, una sal o hidrato del mismo (compuesto N° 4).

[0045] En la producción del compuesto de la presente invención (1), el sustituyente en la posición 7 se puede formar haciendo reaccionar el compuesto intermedio de fórmula (A) que se muestra a continuación, con un compuesto de partida adecuado.

[0046]

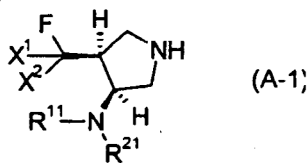
[F. 7]



[0047] La asimetría en la posición 3 y la posición 4 de este compuesto intermedio es tal como se ha descrito antes. Por consiguiente, el compuesto utilizado en la reacción es preferiblemente un compuesto que tiene la configuración (3S,4S) o la configuración (3S,4R), y en particular un compuesto que tiene la configuración (3S,4S) (fórmula (A-1)).

[0048]

[F. 8]



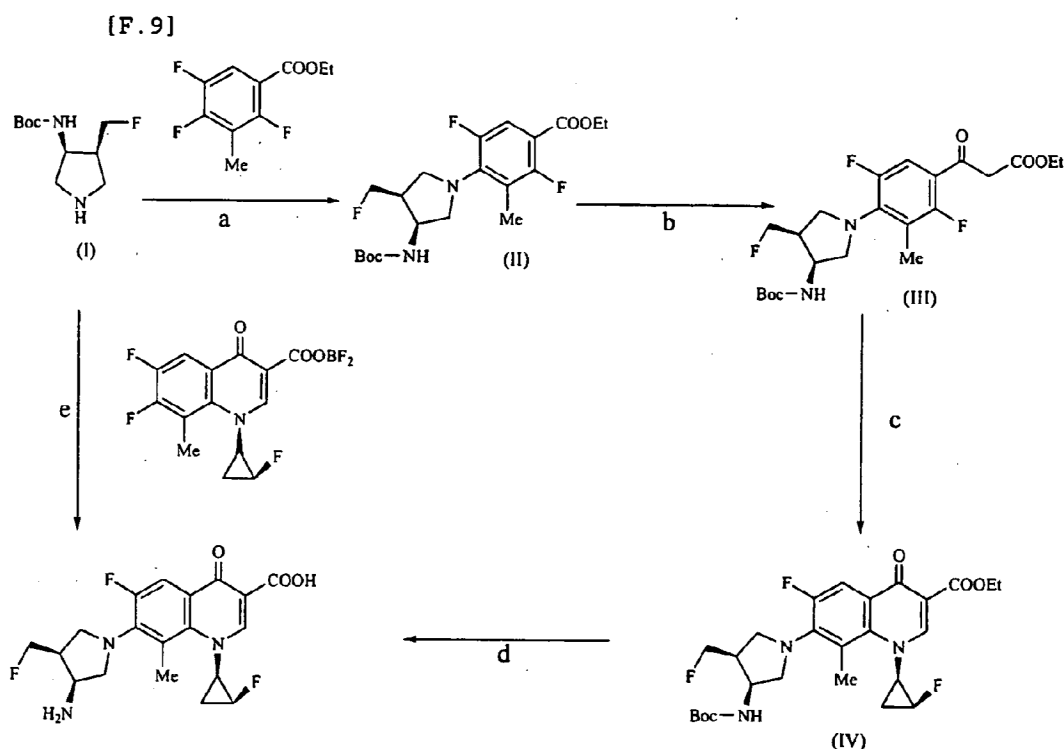
[0049] En el compuesto de fórmula (A) y de fórmula (A-1), X^1 y X^2 son como se han definido antes. Por otra parte, R^{11} y R^{21} son sustituyentes tal como se han definido antes para R^1 y R^2 a los que se ha añadido un grupo protector para el grupo amino (átomo de nitrógeno). El grupo protector del grupo amino no está limitado en particular siempre y cuando la protección y la desprotección se puedan realizar fácilmente sin influir en las reacciones de las etapas posteriores o que el propio grupo protector no experimente ninguna reacción. Dicho grupo protector del grupo amino puede consistir en cualquier grupo protector comúnmente utilizado en la especialidad, seleccionado entre grupos alcóxicarbonilo opcionalmente sustituidos, grupos aralquiloxicarbonilo opcionalmente sustituidos, grupos acilo opcionalmente sustituidos, grupos aralquilo opcionalmente sustituidos y grupos sililo sustituidos. Más específicamente, entre los ejemplos de grupos alcóxicarbonilo opcionalmente sustituidos se incluyen un grupo metoxycarbonilo, grupo etoxycarbonilo, grupo terc-butoxicarbonilo, grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, y entre los ejemplos de grupos acilo opcionalmente sustituidos se incluyen grupo acetilo, grupo metoxiacetilo, grupo trifluoroacetilo, grupo cloroacetilo, grupo pivaloilo, grupo formilo y grupo benzoilo; entre los ejemplos de grupos aralquiloxicarbonilo opcionalmente sustituidos se incluyen grupo benciloicarbonilo, grupo p-metoxibenciloicarbonilo y grupo paranitrobenciloicarbonilo; entre los ejemplos de grupos sililo sustituidos se incluyen grupo trimetilsililo, grupo isopropildimetilsililo, grupo terc-butildimetilsililo, grupo tribencilsililo, grupo terc-butilmetsililo. Entre ellos, los grupos protectores preferibles utilizados para dicho compuesto intermedio son grupos alcóxicarbonilo opcionalmente sustituidos, grupos aralquiloicarbonilo opcionalmente sustituidos, grupos acilo opcionalmente sustituidos, siendo los

5 más preferibles grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo terc-butoxicarbonilo, grupo benciloxicarbonilo, grupo acetilo y grupo trifluoroacetilo, siendo sobre todo preferible un grupo terc-butoxicarbonilo. El átomo de nitrógeno en la posición 1 del anillo de pirrolidina puede producirse también como un compuesto en el que el átomo de nitrógeno (grupo amino) ha sido protegido con un grupo protector. El grupo protector utilizado en dicho compuesto para la protección en la posición 1 puede seleccionarse también entre los que se han descrito anteriormente.

Tal como se ha descrito antes, el compuesto intermedio puede tener tres grupos protectores del grupo amino como máximo. Dichos grupos protectores se pueden seleccionar según se desee según los criterios de selección comúnmente conocidos en la especialidad.

10 **[0050]** Entre los ejemplos de métodos preferibles para producir el compuesto de la presente invención representado en la fórmula (1) se incluyen los métodos que se describen más adelante. A continuación, se describe el método de producción en detalle haciendo uso del compuesto del ejemplo 3 (compuesto N° 3) como ejemplo.

[0051]



15 Compuesto N°3

20 **[0052]** Se puede producir el compuesto de la presente invención a través de dos métodos, en concreto a través de un método en el que se hace reaccionar un derivado de ácido 7-halógeno-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico con un compuesto pirrolidina introduciendo el sustituyente pirrolidina, o un método en el que se hace reaccionar el compuesto pirrolidina con un derivado de ácido 4-halógeno benzoico y a continuación, cerrando el anillo de quinolina.

Se describe en primer lugar este segundo método.

[Etapa a] Reacción del compuesto pirrolidina con un derivado de ácido benzoico (compuesto II)

25 **[0053]** El derivado de ácido benzoico utilizado en esta reacción es preferiblemente un derivado de ácido 4-halógeno benzoico, más preferiblemente, un derivado de ácido 2,4-dihalogenobenzoico. El sustituyente del ácido benzoico en una posición distinta a dicha posición también es aceptable, siempre y cuando se corresponda con el sustituyente del compuesto de quinolona que se va a producir. Por ejemplo, se puede producir un derivado de 8-metil quinolona utilizando un derivado de ácido 2,4-dihalógeno-3-metil benzoico. El halógeno en la posición 2 y la posición 4 puede consistir en un átomo de flúor, un átomo de cloro y más preferiblemente un átomo de flúor. El sustituyente en la posición 4 y la posición 2, sin embargo, no está limitado a dicho átomo de halógeno siempre y cuando tenga la función de grupo saliente.

30

[0054] La fracción del grupo carboxi del ácido benzoico puede consistir en un grupo carboxi libre (-COOH) o un grupo éster (-COOR). Entre ellos, es preferible un grupo éster. Entre los ejemplos de grupo éster se incluyen ésteres de alquilo, ésteres de arilo, ésteres de aralquilo, ésteres de fenilo (en los que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido), y ésteres de bencilo. Entre ellos, es conveniente el uso de un éster de alquilo, siendo el más preferible un éster de metilo, un éster de etilo, un éster de propilo y similares.

[0055] La reacción del compuesto pirrolidina (I) con el derivado de ácido benzoico se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, no estando limitada la base utilizada en esta reacción de forma particular, siempre y cuando no inhiba la reacción. Entre los ejemplos de bases se incluyen bases orgánicas como trialkilaminas (trimetilamina, trietilamina, etc.) y compuestos heterocíclicos (4-(dimetilamino)piridina, N-metilmorfolina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), etc.), y sales inorgánicas como amoníaco, sales de amoníaco, sales carbonato de metal alcalino, sales carbonato de metal alcalinotérreo (carbonato potásico, carbonato sódico, etc.) e hidróxidos de metal alcalino (hidróxido sódico, hidróxido potásico, etc.). Entre ellos son preferibles las bases orgánicas como terc-amina y en particular, trietilamina, y un compuesto heterocíclico como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU).

La base se utiliza preferiblemente en una cantidad de 1 equivalente o más.

[0056] Por otra parte, se produce HF en esta etapa con el progreso de la reacción, y se calcula que dicho HF causa problemas, como la salida del grupo protector necesario, la formación de una sal con el compuesto amina para inhibir la reacción con el compuesto de ácido benzoico, la corrosión del contenedor de reacción de metal, y la generación de problemas de contaminación. Por consiguiente, esta etapa se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base para prevenir dichos problemas. Cuando se lleva a cabo esta etapa utilizando un producto de adición de ácido de compuesto pirrolidina, se requiere también la base para producir la base libre de esta sal.

[0057] La reacción del derivado de ácido benzoico con el compuesto de pirrolidina se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un disolvente, y el disolvente que se puede utilizar en la reacción no está limitado en particular siempre y cuando no inhiba la reacción. Entre los ejemplos de disolventes se incluyen N-alkilaminas como N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona; disolvente aprótico polar como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y sulfolano; y acetonitrilo, siendo preferibles acetonitrilo, y N,N-dimetilacetamida (una N-alkilamida).

[0058] Se puede seleccionar una temperatura de reacción adecuada dentro del intervalo comprendido entre el punto de congelación y el punto de ebullición. No obstante, la temperatura de reacción preferible se encuentra dentro del intervalo comprendido entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la solución de reacción. El tiempo de reacción que es el tiempo comprendido entre el comienzo y la confirmación de la desaparición del material de partida oscila generalmente en el intervalo de 1 hora y 100 horas, preferiblemente entre 10 horas y 30 horas.

[Etapa b] Reacción del compuesto (II) con un semi-éster de ácido malónico: Compuesto (III)

[0059] A continuación, se convierte el derivado de ácido benzoico (II) que tiene un sustituyente pirrolidina introducido en el compuesto de éster benzoilacetato (III). En esta etapa, se puede hidrolizar en primer lugar el éster de benzoato para producir ácido benzoico libre y hacerse reaccionar después con el semi-éster de ácido malónico.

[0060] La hidrólisis se puede llevar a cabo en las condiciones comúnmente utilizadas en la especialidad para la hidrólisis de un éster, pudiéndose seleccionar las condiciones considerando la naturaleza de los grupos protectores y los sustituyentes en otros sitios del compuesto. Además de la hidrólisis, se puede llevar a cabo también la reacción por hidrogenólisis dependiendo del tipo de éster. La hidrólisis se lleva a cabo típicamente en condiciones hidrolíticas alcalinas, y con fines de un manejo cómodo, preferiblemente se hace reaccionar una solución acuosa en un hidróxido de metal alcalino a temperatura ambiente en un disolvente que no inhiba la reacción y que sea miscible con agua. Esta reacción tiene lugar normalmente en condiciones moderadas, y a temperatura ambiente, la reacción se completa típicamente en varias horas.

[0061] Se puede separar el derivado de ácido benzoico por extracción en condiciones ácidas después de eliminar el disolvente, y purificarse después a través de un proceso de cromatografía, recristalización y similares. No obstante, normalmente, se puede utilizar el producto en la siguiente etapa (la reacción con el semi-éster de ácido malónico) sin posterior purificación.

La conversión al compuesto de ácido benzoil acético con el semiéster de ácido malónico se puede llevar a cabo tal como se describe a continuación. El semiéster de ácido malónico utilizado puede consistir en un producto comercial o se puede preparar a partir de un diéster, preferiblemente, un éster alquílico con arreglo a lo que sea más conveniente para la preparación. El éster utilizado se puede seleccionar adecuadamente considerando la situación de los grupos protectores y los sustituyentes en otros sitios del compuesto. Se puede hacer reaccionar el semi-éster de ácido malónico con una base para la conversión en una sal y mezclarse después con el derivado de ácido benzoico que ha sido obtenido para llevar a cabo la reacción de este modo.

[0062] La base utilizada en la preparación de la sal malonato es preferiblemente un alcóxido de metal con vistas a lo que sea más conveniente para el manejo siendo sobre todo preferibles compuestos de magnesio como etóxido de magnesio y cloruro de magnesio. Se pueden utilizar también los compuestos de alcóxido que se utilizan en la especialidad.

[0063] Se puede llevar a cabo la reacción utilizando un disolvente que no inhiba la reacción, incluyéndose entre los ejemplos de disolventes que se pueden utilizar disolventes apróticos anhidros como hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y xileno; éteres como dioxano; tetrahidrofurano, y éter dietílico y dimetil formamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO). Se puede utilizar también un alcohol que corresponda al alcohol que constituye el semi éster.

La reacción entre la base y el semi éster tiene lugar de forma rápida, a temperatura ambiente, y la reacción se completa típicamente en varias horas.

La reacción de la sal de semi éster y el derivado de ácido benzoico se puede llevar a cabo activando el derivado de ácido benzoico y mezclando el derivado de ácido benzoico activado con la sal de semi éster.

[0064] La activación del derivado de ácido benzoico se puede llevar a cabo a través del método de cloruro ácido utilizando cloruro de tionilo, dicloruro de oxalilo, oxiclорuro de fósforo y similares; un método en el que se utiliza un agente de acomplamiento como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o 1,1-carbonildimidazol (CDI); un método en el que se utiliza una azida; un método en el que se utiliza anhídridos de ácido mixtos o un método en el que se utiliza un éster activo. El método utilizado puede seleccionarse adecuadamente entre los mencionados anteriormente dependiendo del tipo y la naturaleza de los sustituyentes y los grupos protectores del compuesto utilizado en la reacción en función del conocimiento común dentro de la especialidad.

[0065] La reacción con la sal de semi éster se puede llevar a cabo utilizando un disolvente que no inhiba la reacción, incluyéndose entre los ejemplos de disolventes que se pueden utilizar disolventes apróticos anhidros como hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xileno; éteres como dioxano, tetrahidrofurano y éter dietílico; y dimetil formamida (DMF) y sulfóxido de dimetilo (DMSO).

[0066] La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura dentro del intervalo comprendida entre la temperatura de enfriamiento con hielo y 200°C, preferiblemente, entre una temperatura de enfriamiento con hielo y 100°C. El mezclado de la sal de semi éster y el derivado de ácido benzoico activado se lleva a cabo preferiblemente en un baño con hielo. Tras el mezclado, se puede promover la reacción a una temperatura comprendida dentro del intervalo de la temperatura ambiente y 200°C, preferiblemente, entre la temperatura ambiente y 100°C, siendo más preferible la temperatura ambiente.

[Etapa c] Cerrado del anillo del compuesto (III): Compuesto IV)

[0067] Se hace reaccionar en primer lugar el compuesto de éster de acetato de benzoilo (III) con N,N-dialquilformaldehído dialquilacetal y, a continuación, con fluorociclopropilamina. A continuación se cicla el anillo para producir el compuesto (IV) 1,4-dididro-4-oxoquinoleín-3-carboxilato.

El compuesto N,N-dialquilformaldehído dialquilacetal utilizado es preferiblemente aquel en el que los grupos alquilo son independientemente un grupo alquilo inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono con vistas a un manejo conveniente. Entre los ejemplos de dicho compuesto se incluye N,N-dimetilformaldehído dimetilacetal. La reacción entre el compuesto N,N-dialquilformaldehído dialquil acetil y el derivado de benzoílaceto se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado.

[0068] Entre los disolventes que se pueden utilizar se incluyen éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglisma, y diglima; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos como n-hexano, heptano y ciclohexano; y disolventes apróticos polares como DMF, DMSO y HMPA. El disolvente utilizado también puede ser un alcano inferior anhidro como anhídrido acético.

[0069] A continuación, se lleva a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre 0°C y 200°C, más preferiblemente entre 0°C y 150°C. La reacción se completa típicamente en aproximadamente 0,5 a 10 horas.

[0070] Se puede utilizar el N,N-dialquilformaldehído dialquilacetal en una cantidad comprendida entre la cantidad equimolar y un exceso significativo, más preferiblemente entre la cantidad equimolar y un exceso molar 2 veces mayor del compuesto de benzoílaceto.

[0071] La siguiente reacción con la fluorociclopropilamina puede llevarse a cabo haciendo reaccionar los reactivos en un disolvente adecuado.

El disolvente utilizado en esta etapa no está limitado en particular siempre y cuando no inhiba la reacción, incluyéndose entre los ejemplos de disolventes alcoholes como metanol, etanol y propanol; éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglisma y diglima; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos como n-hexano, heptano, ciclohexano y ligoína; hidrocarburos halogenados como cloroformo, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono; y disolventes apróticos polares como DMF, DMSO y HMPA. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura comprendida entre 0°C y 150°C, más preferiblemente entre la temperatura ambiente y 100°C. La reacción se completa típicamente entre aproximadamente 0,5 y 15 horas.

Se puede utilizar el compuesto amina en al menos una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad comprendida entre la equimolar y un exceso molar 2 veces mayor del compuesto de quinolona.

5 **[0072]** Si se desea, se puede añadir un compuesto básico al sistema de reacción. Entre los compuestos básicos que se pueden utilizar se incluyen bases inorgánicas como metal sodio, metal potasio, metal magnesio, hidruro sódico, amida sódica, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico e hidrogen carbonato sódico; alcoholatos de metal como metilato sódico y etilato sódico; y bases orgánicas como compuestos heterocíclicos (piridina, piperidina, quinoleína, N-metil morfolina, etc.), trialkilaminas (trietilamina, metil diisopropilamina, etc.) y aril aminas (N,N-dimetilanilina). Cuando se utiliza la fluorociclopropilamina en forma de una sal, se puede añadir una cantidad adicional requerida de la base, tal como se ha mencionado antes, para la conversión de la sal amina en la amina libre.

10 **[0073]** La ciclación en un compuesto de quinolona puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado y en presencia de un compuesto básico.

15 El disolvente utilizado en esta etapa no está limitado en particular siempre y cuando no inhiba la reacción, y entre los ejemplos de disolventes se incluyen éteres como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, monoglina y diglima; hidrocarburos alifáticos como n-hexano, heptano y ligroína; hidrocarburos halogenados como cloroformo, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono; y disolventes polares apróticos como DMF, DMSO y HMPA.

20 **[0074]** Entre los ejemplos de compuestos básicos utilizados se incluyen bases inorgánicas como metal sodio, metal potasio, hidruro sódico, amida sódica, hidróxido sódico e hidróxido potásico; alcoholatos de metal como metilato sódico y etilato sódico; y bases orgánicas como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7- (DBU), hidróxido de N-bencil trimetilamonio e hidróxido de tetrabutilamonio.

[0075] La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura comprendida entre 0°C y 150°C, más preferiblemente entre la temperatura ambiente y 120°C. La reacción se completa típicamente entre aproximadamente 0,5 y 5 horas.

25 **[0076]** El compuesto básico se utiliza típicamente al menos en una cantidad equimolar, preferiblemente en una cantidad comprendida entre la equimolar y un exceso molar 2 veces mayor del compuesto de partida.

30 **[0077]** [Etapa d] Hidrólisis del compuesto (IV): La hidrólisis del compuesto N° 3 del compuesto éter de 1,4-dihidro-4-oxoquinoleína-3-carboxilato (IV) en el compuesto de ácido carboxílico se puede llevar a cabo en las condiciones de reacción utilizadas comúnmente en la técnica para la hidrólisis. Más específicamente, se puede llevar a cabo la reacción en presencia de un compuesto básico como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de bario, o carbonato potásico; un ácido mineral como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido nítrico; o un ácido orgánico como ácido acético, ácido alquil sulfónico o ácido sulfónico aromático; en presencia de agua; un alcohol como metanol, etanol, o isopropanol; una cetona como acetona, metil etil cetona; un éter como dioxano o etilen glicol; ácido acético o una mezcla de ellos.

35 **[0078]** La reacción tiene lugar típicamente a una temperatura comprendida entre aproximadamente la temperatura ambiente y 200°C, más preferiblemente entre aproximadamente la temperatura ambiente y 150°C. La reacción se completa típicamente en aproximadamente 0,5 a 30 horas.

[0079] A continuación, se describirá este método.

40 Se lleva a cabo el método tal como se ha descrito (este último método) en el que se lleva a cabo el cierre del anillo de quinolina tras la introducción de la fracción sustituyente pirrolidina en el derivado de ácido benzoico antes de introducir la fracción sustituyente pirrolidina para construir así la cadena principal de quinolona y obtener ácido 7-halógeno-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico, y a continuación, se introduce el sustituyente pirrolidina en el ácido 7-halógeno-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico. Alternativamente, se puede hacer reaccionar el derivado de ácido benzoico con un compuesto de ácido malónico y se puede hacer reaccionar el compuesto benzoilacetato resultante con el compuesto de pirrolidina.

45 [Etapa e] Introducción de sustituyente pirrolidina: compuesto N° 3

[0080] En esta etapa, se hace reaccionar el ácido 7-halógeno-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico o un compuesto (compuesto quelato de boro) en el que la fracción del grupo carboxilo del ácido 7-halógeno-1,4-dihidro-4-oxoquinolein-3-carboxílico ha sido convertida a una estructura de oxicarbonilo de boro di-sustituida con el compuesto de pirrolidina para introducir el sustituyente.

50 **[0081]** En la reacción de ácido 7-halógeno-1,4-dihidro-4-oxoquinolein-3-carboxílico o su compuesto quelato de boro con el compuesto de pirrolidina, se pueden utilizar los reactivos en cualquier proporción seleccionada dentro de un amplio intervalo. No obstante, típicamente, se utiliza el compuesto de pirrolidina al menos en una cantidad aproximadamente equimolar, preferiblemente entre una cantidad equimolar y un exceso molar 5 veces mayor del ácido 7-halógeno-1,4-dihidro-4-oxoquinolein-3-carboxílico o su compuesto de quelato de boro.

- 5 La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente que no inhiba la reacción. Entre los ejemplos de disolventes se incluyen agua, alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, butanol y alcohol amílico, y alcohol isoamílico; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xileno; éteres como tetrahidrofurano, dioxano y diglima; disolventes apróticos (polares) como dimetilacetamida, DMF, DMSO, HMPA y N-metilpirrolidona; y mezclas de ellos. Entre ellos son preferibles DMF, DMSO, HMPA y N-metilpirrolidona. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un desoxidante, como por ejemplo una sal carbonato inorgánica, como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrogen carbonato potásico; o una base orgánica como piridina, quinolina, o trietilamina. Se puede añadir también un haluro de metal alcalino como fluoruro potásico al sistema de reacción.
- 10 **[0082]** La reacción se lleva cabo típicamente a una presión comprendida entre 1 y 20 atm., preferiblemente entre 1 y 10 atm, y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y aproximadamente 250°C, preferiblemente entre la temperatura ambiente y 200°C. La reacción se completa típicamente entre aproximadamente 0,5 y 30 horas.
- 15 **[0083]** Cuando la fracción de ácido carboxílico tiene una estructura con contenido en boro, se puede tratar el compuesto con un compuesto ácido o básico para descomponer el quelato y derivar el compuesto ácido carboxílico correspondiente. Los ácidos que se pueden utilizar en dicha etapa incluyen ácidos minerales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, y ácidos orgánicos como ácido acético y ácido p-toluensulfónico. Los compuestos básico que se pueden utilizar incluyen bases inorgánicas como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogen carbonato potásico y carbonato potásico y bases orgánicas como trietilamina. La reacción tiene lugar a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y 150°C, preferiblemente entre aproximadamente 0 y 100°C. El compuesto ácido o básico se utiliza típicamente en al menos una cantidad equimolar, preferiblemente entre una cantidad equimolar y un exceso molar 10 veces mayor del compuesto de partida.
- 20 **[0084]** Entre los ejemplos de compuesto (compuesto de quelato de boro) que tiene la estructura de oxicarbonilo de boro di-sustituido se incluyen dihalogenoboro y dialcanoíl oxiboro. Entre los ejemplos preferibles del compuesto de dihalógeno se incluyen difluoroboro y, entre los ejemplos preferibles del oxiboro de dialcanoílo se incluyen diacetoxi boro. Entre ellos, es preferible difluoroboro desde el punto de vista del manejo.
- 25 **[0085]** El compuesto oxi difluoroboro (compuesto de quelato de difluoroboro) puede producirse haciendo reaccionar el compuesto ácido carboxílico con un complejo de éter de trifluoruro de boro, por ejemplo, el complejo de éter dietílico o el complejo de tetrahidrofurano, o alternativamente tratando el compuesto de ácido carboxílico con ácido tetrafluorobórico.
- 30 **[0086]** La fracción de quelato de boro deberá segmentarse en determinada etapa para regenerar el grupo carboxílico y la segmentación se puede llevar a cabo por hidrólisis en las condiciones ácidas o básicas. La etapa se puede llevar a cabo a través de cualquiera de los métodos conocidos.
- 35 **[0087]** Dado que el compuesto de la presente invención (1) tiene una fuerte actividad antibacteriana y una alta seguridad con reducidos efectos secundarios, tales como toxicidad cardiaca, se puede utilizar como fármaco para seres humanos, animales y peces, y también como un conservante de productos químicos agrícolas y alimentos. La dosis del compuesto de la presente invención (1) cuando se administra como fármaco puede variar dependiendo de la edad, el sexo y los síntomas de los pacientes. No obstante, la dosis está comprendida típicamente entre 50 mg y 1 g, más preferiblemente entre 100 mg y 500 mg por día por adulto. Cuando se administra el compuesto de la presente invención a un animal, la dosis está comprendida típicamente entre 1 mg y 200 mg, más preferiblemente entre 5 mg y 100 mg al día por kg de peso del animal, si bien la dosis puede variar dependiendo del tamaño del animal que se va a tratar, el tipo de microorganismo patógeno, y la gravedad del estado patológico. Dicha dosis diaria se puede administrar en una sola dosis o en 2 a 4 dosis divididas. Si es necesario, se puede administrar una dosis que exceda dicha dosis diaria.
- 40 **[0088]** El compuesto de la presente invención (1) tiene una excelente actividad antibacteriana para una amplia gama de microorganismos que causan varias infecciones y, por lo tanto, con el compuesto de la presente invención se puede tratar, prevenir o mejorar las enfermedades causadas por microorganismos patógenos. El compuesto de la presente invención (1) es efectivo contra bacterias y contra microorganismos de tipo bacteria, incluyendo *Staphylococcus*, *Streptococcus piogenes*, *Streptococcus hemolítico*, *enterococcus*, *pneumococcus*, *Peptostreptococcus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Shigella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Entorobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter*, *Campylobacter* y *Chlamydia trachomatis*.
- 45 **[0089]** Las enfermedades causadas por dichos microorganismos patógenos incluyen infecciones secundarias superficiales como foliculitis, furúnculo, carbúnculo, erisipelas, celulitis, linfangitis, panadizo, absceso subepidérmico, hidradenitis, acné conglobata, ateroma infecciosa, absceso perianal, mastitis y lesión, quemadura y heridas operativas; infecciones secundarias de laringofaringitis, bronquitis aguda, tonsilitis, bronquitis crónica, bronquiectasia, panbronquiolitis difusa y enfermedades respiratorias crónicas; neumonía pielonefritis, cistitis, prostatitis, epididimitis, uretritis gonorreica, colocistitis, colangitis, shigelosis, enteritis, adnexitis, infección intrauterina, bartolinitis, biefaritis, hordeolum, diacriocistitis, meibomianitis, úlcera córnea, otitis media, sinusitis, inflamaciones periodontales, pericoronitis, inflamación de la mandíbula, peritonitis, endocarditis, sepsis, meningitis e infecciones de la piel.
- 55

[0090] El compuesto de la presente invención (1) también es efectivo para bacterias ácido-resistentes como complejo de *M. tuberculosis* (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, y *M. africanus*) y micobacterias atípicas (*M. kansasii*, *M. marianum*, *M. scrofulaceum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, y *M. chelonae*). Las infecciones por micobacterias causadas por dichos microorganismos patógenos se dividen en tres categorías de tuberculosis, micobacteriosis atípica y lepra. Las infecciones por micobacterias afectan no solamente a los pulmones, sino también a la cavidad torácica, la tráquea y los bronquios, los nódulos linfáticos, por diseminación sistémica, las articulaciones y los huesos, las meninges y el cerebro, los órganos digestivos (intestino e hígado), la piel, las glándulas mamarias, los ojos, el oído medio y la garganta, el tracto urinario, los genitales masculinos y los genitales femeninos. El principal órgano afectado por la micobacteriosis atípica (micobacteriosis no tuberculosa) es el pulmón. La micobacteriosis atípica, sin embargo, también afecta, por linfadenitis tóptica, a los tejidos blandos de la piel, los huesos y las articulaciones por diseminación sistémica.

[0091] El compuesto de la presente invención también es efectivo contra varios microorganismos que causan infecciones animales como *Escherichia*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Staphylococcus* y *Mycoplasma*. Entre los ejemplos de enfermedades se incluyen colibacilosis, enfermedad por pullorum, paratifoidea aviar, cólera de las gallinas, diarrea infecciosa, estafilococosis, infección de micoplasma, y similares para aves de corral; colibacilosis, salmonelosis, pasteurellosis, hemofilosis, rinitis atrófica, epidermitis exudativa, infección por micoplasma y similares para cerdos; colibacilosis, salmonelosis, septicemia hemorrágica, infección por micoplasma, pleuropneumonía y mastitis para las vacas; sepsis por *Escherichia coli*, infección por *salmonella*, septicemia hemorrágica, piometra, cistitis y similares para los perros; y pleuritis exudativa, cistitis, rinitis crónica, hemofilosis, diarrea de los gatos, infección por micoplasma y similares para los gatos.

[0092] El fármaco de la presente invención contiene el compuesto de la presente invención (1), o una sal o hidrato del mismo como su componente efectivo y la forma de dosis no limitativa se puede seleccionar adecuadamente. Entre los ejemplos de formas de dosis se incluyen preparaciones líquidas y sólidas orales como tabletas, polvos, granulados, cápsulas, soluciones, jarabes, elixires y suspensiones de base acuosa u oleosa; preparaciones no orales como inyecciones y supositorios; preparaciones externas, instilación y parches. La forma de dosis se puede preparar a través de cualquiera de los métodos comunes utilizados para producir diversas preparaciones por mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En el caso de una inyección, la preparación puede contener un estabilizante, un antiséptico, un solubilizante y similares y la preparación opcionalmente puede suplementarse con un aditivo que se puede cargar en un contenedor y a continuación liofilizarse para producir una preparación sólida que se hidrata inmediatamente antes de su uso. Se puede cargar el contenedor ya sea con una única dosis o con varias dosis.

En el caso de una preparación externa, la preparación puede consistir por ejemplo en una solución, una suspensión, una emulsión, una pomada, un gel, una crema, una loción o un spray.

En el caso de una preparación sólida, la preparación puede contener un vehículo farmacéuticamente aceptable con el compuesto.

(1) y entre los ejemplos de vehículos se incluyen cargas, agentes de expansión, aglutinantes, disgregantes, solubilizantes, agentes de humectación y lubricantes. La preparación líquida puede consistir en una solución, una suspensión, una emulsión o similares que pueda contener un agente de suspensión, un emulsionante como aditivo.

[0093] El compuesto de la presente invención (1) puede administrarse a animales, como por ejemplo, a través de la administración oral directa, añadiendo el compuesto al alimento por administración oral, por disolución del compuesto y añadiendo la solución al agua potable o del alimento para administración oral, o por inyección.

[0094] A continuación, se describen ejemplos de preparaciones.

Preparación 1 (cápsula)

Compuesto del ejemplo 1	100,0 mg
Almidón de maíz	23,0 mg
CMC cálcica	22,5 mg
Hidroximetil celulosa	3,0 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Total	150,0 mg

[0095]

Preparación 2 (solución)

	Compuesto del ejemplo 1	1 a 10 g
	Ácido acético o hidróxido sódico	0,5 a 2 g
	Paraoxibenzoato de etilo	0,1 g
5	Agua purificada	88,9 a 98,4 g
	Total	100,0 g

[0096]

Preparación 3 (Polvo para alimento de animales)

	Compuesto del ejemplo 1	1 a 10 g
10	Almidón de maíz	98,5 a 89,5 g
	Ácido silícico anhidro ligero	0,5 g
	Total	100,0 g

EJEMPLOS

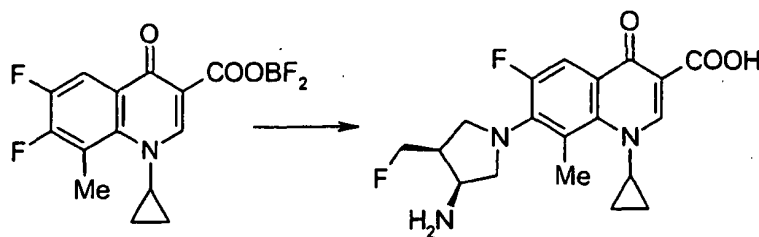
15 **[0097]** A continuación, se describe la presente invención con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos de referencia y los ejemplos que en absoluto limitan la presente invención.

[Ejemplo 1]

[0098] Ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinoleín-3-carboxílico (compuesto N° 1).

[0099]

20 [F.10]



25 **[0100]** Se disolvieron complejo de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinoleín-3-carboxílico - difluoroboro (654 mg, 2 mmoles) y dihidrocloruro de (3S,4S)-3-amino-4-fluorometilpirrolidina (764 mg, 4 mmoles) en sulfóxido de dimetilo anhidro (10 ml) y trietilamina (2,23 ml, 16 mmoles) a la solución. Se agitó la mezcla a 50°C durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se añadieron etanol al 90% (10 ml) y trietilamina (0,5 ml) al residuo. Después de calentar a reflujo durante 3 horas, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (6 ml) en un baño con hielo y se agitó la mezcla durante 30 minutos, y se lavó tres veces con cloroformo. Se ajustó la capa acuosa resultante a un pH de 12 añadiendo solución acuosa saturada de hidróxido sódico al baño y se agitó la solución durante 1 hora. A continuación, se añadió ácido clorhídrico a un pH de 7,4 y se agitó la solución durante 12 horas. Se extrajo la solución con cloroformo y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el concentrado por recrystalización en un disolvente mixto de éter dietílico y 2-propanol y se secó a presión reducida a 50°C durante 14 horas para obtener así 274 mg (0,72 mmoles, 36%) del compuesto del título como cristales blancos.

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,82-0,97 (2H, m), 1,02-1,03 (1H, m), 1,15-1,23 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,59-2,66 (1H, m), 2,75-2,76 (1H, m), 3,18-3,30 (2H, m), 3,46-3,53 (1H, m), 3,60-3,66 (2H, m), 3,82-3,85 (1H, m), 4,28-4,32 (1H, m), 4,52-4,84 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 13,69 Hz), 8,76 (1H, s).

Punto de fusión: 160-165°C (éter dietílico-propanol)

Análisis elemental como $C_{19}H_{21}F_2N_3 \cdot 0,25H_2O$

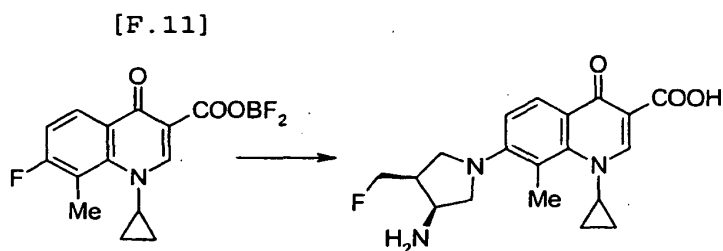
Calculado: C, 59,76%; H, 5,67%, N, 11,00%

Medido: C, 59,86%; H, 5,63%, N, 10,99%

[Ejemplo 2]

5 **[0101]** Ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolina-3-carboxílico (compuesto N° 2)

[0102]



10 **[0103]** Se disolvieron la preparación 3 (polvos para alimento animal) complejo ácido 1-ciclopropil-7-fluoro-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico -difluoroboro (618 mg, 2 mmoles) y dihidrocloruro de (3S,4S)-3-amino-4-fluorometilpirrolidina (764 mg, 4 mmoles) en sulfóxido de dimetilo anhidro (10 ml) y se añadió trietilamina (2,23 ml, 16 mmoles) a la solución. Se agitó la mezcla a 50°C durante 13 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida y se añadieron etanol al 90% (10 ml) y trietilamina (0,5 ml) al residuo. Después de calentar a reflujo durante 2,5 horas, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (6 ml) en un baño de hielo y se agitó la mezcla durante 15 minutos, y se lavó tres veces con cloroformo. Se ajustó el pH de la capa acuosa a 12 añadiendo una solución acuosa saturada de hidróxido sódico en un baño de hielo y se agitó la solución durante 1 hora. A continuación, se añadió ácido clorhídrico diluido para ajustar el pH a 7,4 y se agitó la solución durante 12 horas. Se extrajo la solución con cloroformo, y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el concentrado por recristalización en un disolvente mixto de éter dietílico y 2-propanol y secado a presión reducida a 70°C durante 24 horas para obtener así 490 mg (1,35 mmoles, 67%) del compuesto del título como cristales amarillos.

25 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,82 -0,93 (2H, m), 1,02-1,03 (1H, m), 1,18 -1,22 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,61-2,66 (1H, m), 3,13-3,15 (1H, m), 3,28-3,40 (2H,m), 3,54-3,59 (1H, m), 3,63-3,66 (1H, m), 3,70 -3,74 (1H, m), 4,27 (1H, m), 4,52-4,84 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 9,05 Hz), 7,98 (1H, d, J = 9,05 Hz), 8,73 (1H, s).

Punto de fusión: 203-205°C (éter dietílico/2-propanol)

Análisis elemental: $C_{19}H_{22}FN_3O_3 \cdot 0,25H_2O$

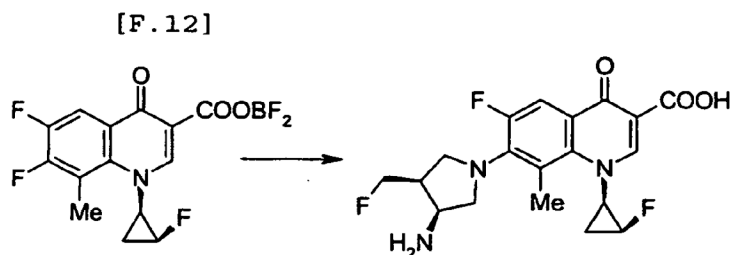
Calculado: C, 62,71%; H, 6,23%; N, 11, 55%

Medido: C, 62,59%; H, 6,16%, N, 11, 44%

30 [Ejemplo 3]

[0104] Ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico (compuesto N° 3)

[0105]



5 **[0106]** Se añadieron a una solución de complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico – difluoroboro (2,23 g, 6,46 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (11 ml) 3-(S)-terc-butoxicarbonilamino-4-(S)-fluorometilpirrolidina (1,67 g, 7,65 mmoles) y trietilamina (2,16 ml, 15,5 mmoles) y se agitó la mezcla a 35 a 40°C durante 7 días. Se concentró la solución de reacción a presión reducida y se disolvió el concentrado en una solución mixta de etanol y agua (9:1) (150 ml). Después de añadir trietilamina (5 ml), se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el concentrado en acetato de etilo (100 ml x 2) y se lavó con agua (50 ml x 3) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml). Se secó la capa orgánica con sulfato sódico anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en ácido clorhídrico concentrado (20 ml) en un baño con hielo y se lavó la solución acuosa con cloroformo (50 ml x 3). Se añadió a la capa acuosa 10 moles/l de solución acuosa de hidróxido sódico para ajustar el pH a 12,0, y se ajustó la solución acuosa básica con ácido clorhídrico a un pH 7,4. Se extrajo la solución con cloroformo (100 ml x 2) y una solución mixta de cloroformo y metanol (9:1) (100 ml x 5). Se secó la capa orgánica con sulfato sódico anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía preparativa y se siguió purificando por recristalización en etanol y a continuación, se secó a presión reducida para producir el compuesto del título, 175 mg (7%) como cristales amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, NaOD 0,1N) δ 1,19-1,31 (1H, m), 1,56-1,66 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,75-2,85 (1H, m), 3,17-3,21 (1H, m), 3,41 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,61-3,72 (2H, m), 3,95-4,11 (2H, m), 4,79-4,88 (3H, m), 7,68 (1H, d, J = 14,2 Hz), 8,46 (1H, s).

IR (ATR) 3404, 3336, 3076, 2879, 1707, 1618, 1514, 1468, 1437, 1398, 1363 1309, 1236 cm⁻¹

20 Punto de fusión: 214-216°C (Descomposición)

Análisis elemental: C₁₉H₂₀F₃N₃O₃·0,25H₂O

Calculado: C, 57,07%; H, 5,17%; F, 14,25%; N, 10,51%

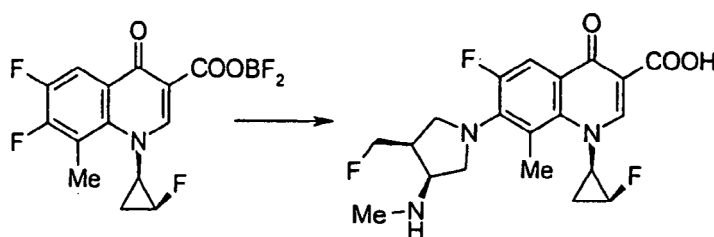
Medido: C, 56,92%; H, 5,07%; F, 14,17%; N, 10,41%

[Ejemplo 4]

25 **[0107]** Ácido 7-[(3S,4S)-3-fluorometil-4-metilaminopirrolidina-1-il]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico (compuesto N° 4)

[0108]

[F.13]



30 **[0109]** Se añadió a una solución de (3S,4S)-3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)amino-4-fluorometilpirrolidina (6,82 g, 37,1 mmoles) en sulfolano (45 ml) trietilamina (2,22 ml, 17,4 mmoles) y complejo ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico – difluoroboro (4,59 g, 13,3 mmoles) y se agitó la mezcla a entre 35 y 39°C durante 4 días. Se añadieron a la solución de reacción una solución mixta de etanol y agua (5:1) (240 ml) y trietilamina (5 ml), se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el concentrado en acetato de etilo (400 ml) y se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico (100 ml), agua (100 ml x 3) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml). Se secó la capa orgánica con sulfato sódico anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice corta (cloroformo-metanol: 49:1 -> 9:1) y se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (20 ml) en un baño con hielo. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos y se lavó la solución de reacción con cloroformo (100 ml x 6), se añadieron 10 moles/l de solución acuosa de hidróxido sódico a la capa acuosa en un baño con hielo para ajustar el pH a 12,0, y después se añadió ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4. Se extrajo la solución con cloroformo (200 ml x 4). Se secó la capa orgánica con sulfato sódico anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por recristalización en etanol (utilizando carbono activo) y se secó a presión reducida para producir 1,39 g (26%) del compuesto del título como cristales amarillo pálido. Punto de fusión 173-175°C

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, NaOD 0,1 N) δ 1,26-1,38 (1H, m), 1,58-1,69 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,82 –2,93 (1H, m), 3,41 (1H, q, J = 5,0 Hz), 3,49 (1H, q, J = 5,8 Hz), 3,58 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,79 (1H, ddd, J = 9,6, 6,1, 1,5 Hz), 4,12 (1H, dt, J = 8,6, 5,4 Hz), 4,72-4,80 (2H, m), 5,00 (1H, d, J = 65,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 14,0 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,7 Hz).

5 Análisis elemental: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 58,04; H, 5,48; F, 13,77; N, 10,15

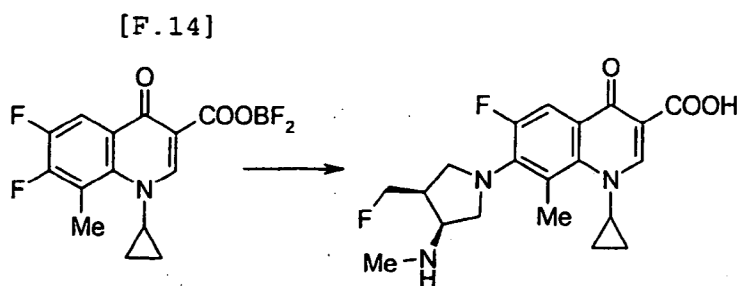
Medido: C, 58,25; H, 5,52; F, 13,76; N, 10,03.

IR (ATR): 3329, 2945, 2893, 1726, 1610, 1547, 1502, 1429, 1354, 1315, 1263, 1221 cm^{-1} .

[Ejemplo 5]

10 **[0110]** Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-[(3S,4S)-3-fluorometil-4-metilaminopirrolidin-1-il]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico (compuesto N° 5)

[0111]



15 **[0112]** Se añadieron a una solución de (3S,4S)-3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)amino-4-fluorometilpirrolidina (651 mg, 2,80 mmoles) en sulfolano (3,5 ml) trietilamina (293 μl , 2,10 mmoles) y complejo de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico – difluoroboro (458 mg, 1,40 mmoles) y se agitó la mezcla a entre 31 y 35°C durante 6 días. Se añadió agua fría (200 ml) a la solución de reacción y se recogió el sólido precipitado por filtración y se lavó con agua. Se añadió a este sólido una solución mixta de etanol y agua (10:1) (165 ml) y trietilamina (3 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el concentrado en acetato de etilo (400 ml) y se lavó la solución con solución acuosa al 10% de ácido cítrico (100 ml), agua (100 ml x 2) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml). Se secó la capa orgánica con sulfato sódico anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en ácido clorhídrico concentrado (5 ml) en un baño con hielo y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se lavó la solución de reacción con cloroformo (100 ml x 3). Se añadieron 10 moles/l de solución acuosa de hidróxido sódico a la capa acuosa en un baño con hielo para ajustar el pH a 12,0 y se añadió a continuación ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4. Se extrajo la solución con cloroformo (200 ml x 4). Se secó la capa orgánica con sulfato sódico anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por recristalización en etanol y se secó a presión reducida para producir 161 mg (29%) del compuesto del título como cristales amarillos.

30 Punto de fusión: 156-158°C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, NaOD 0,1N) δ 0,75-0,88 (2H, m), 1,11-1,22 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,79-2,91 (1H, m), 3,47 (3H, dq, J = 21,4, 5,1 Hz), 3,61-3,67 (1H, m), 3,73 (1H, t, J = 8,5 Hz), 4,09 –4,15 (1H, m), 4,59 –4,77 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 14,0 Hz), 8,57 (1H, s).

Análisis elemental: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$

35 Calculado: C, 61,37; H, 5,92; F, 9,71, N, 10,74

Medido: C, 61,18; H, 6,06; F, 9,85; N, 10,68

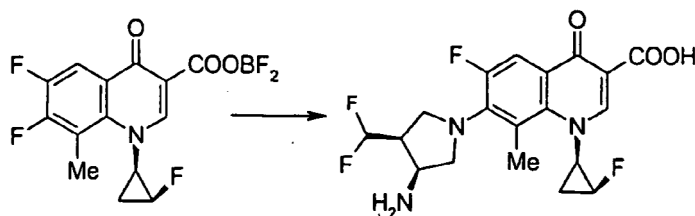
IR (ATR): 2889, 1720, 1614, 1545, 1504, 1452, 1429, 1360, 1313, 1259, 1227 cm^{-1}

[Ejemplo 6]

40 **[0113]** Ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-difluorometilpirrolidin-1-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico (compuesto N° 6).

[0114]

[F. 15]



5 [0115] Se añadieron a una solución de (3S,4S)-3-(terc-butoxicarobnil)amino-4-difluorometilpirrolidina (501 mg, 2,12 mmoles) en sulfolano (2,5 ml) trietilamina (197 μ l, 1,41 mmoles) y complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico – difluoroboro (406 mg, 1,18 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 días, a 35°C durante 7 días. Se añadió agua fría (100 ml) a la solución de reacción y se recogió el sólido precipitado por filtración y se lavó con agua. Se añadieron a este sólido una solución mixta de etanol y agua (9:1) (100 ml) y trietilamina (1 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico (100 ml), agua (100 ml x 3) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml). Se secó la capa orgánica con sulfato sódico anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en ácido clorhídrico concentrado (5 ml) en un baño con hielo y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 300 minutos, y se lavó la solución de reacción con cloroformo (50 ml x 3). Se añadieron 10 moles/l de solución acuosa de hidróxido sódico a la capa acuosa en un baño con hielo para ajustar el pH a 12,0 y se añadió después ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7,4. Se extrajo la solución con cloroformo (150 ml x 4). Se secó la capa orgánica con sulfato sódico anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice preparativa (revelado en la capa inferior de cloroformo: metanol: agua, 7:3:1) y posteriormente se purificó por recristalización en etanol – éter dietílico, y se secó a presión reducida para producir 85 mg (17%) del compuesto del título como cristales amarillo pálido. Punto de fusión: 214-216°C.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, NaOD 0,1N) δ 1,28 (1H, d, J = 27,3 Hz), 1,57-1,68 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,92 (1H, anchos), 3,22 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,45 (1H, t, J = 9,0 Hz), 3,81 (1H, anchos), 3,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,98-4,03 (1H, m), 4,08 – 4,15 (1H, m), 5,02 (1H, d, J = 66,4 Hz), 6,22 (1H, td, J = 55,7, 6,3 Hz), 7,72 (1H, d, J = 13,9 Hz), 8,47 (1H, d, J = 3,1 Hz).

25 Análisis elemental: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_0,25\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 54,61; H, 4,70; F, 19,80; N, 10,06

Medido: C, 54,37; H, 4,51; F, 17,71; N, 10,02.

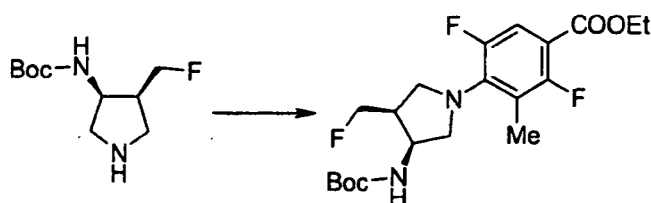
IR (ATR): 3408, 3336, 3072, 3030, 2947, 2891, 1711, 1618, 1514, 1468, 1439, 1402, 1352, 1306, 1232 cm^{-1}

[Ejemplo de referencia 1]

30 [0116] 4-[(3S,4S)-3-terc-butoxicarbonil-amino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-2,5-difluoro-3-metilbenzoato de etilo

[0117]

[F. 16]



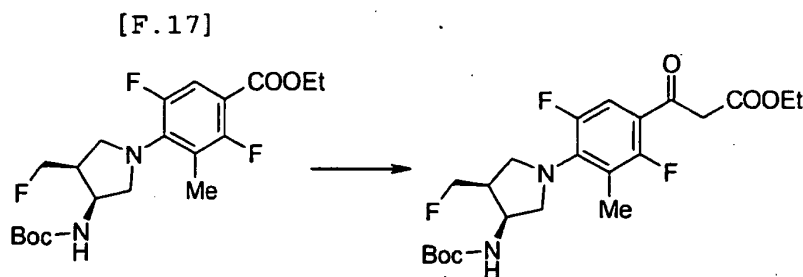
[0118] Se añadieron a una solución de 2,4,5-trifluoro-3-metil benzoato de etilo (1,12 g, 5,14 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (5 ml) 3-(S)-terc-butoxicarbonilamino-4-(S)-fluorometilpirrolidina (0,751 g, 3,44 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (0,695 ml, 5,14 mmoles) y se agitó la mezcla a 60-65°C durante 20 horas. Se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente y se disolvió la mezcla de reacción en acetato de etilo (50 ml x 2), y se lavó la solución con solución acuosa al 10% de ácido cítrico (50 ml), agua (50 ml x 2), y solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml). Se secó la capa orgánica con sulfato sódico anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía de columna sobre gel de sílice y, en el eluato de n-hexano-acetato de etilo (3:1), se obtuvieron 725 mg (51%) del compuesto del título como cristales oleosos incoloros.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (9H, s), 2,22 (3H, d, J = 2,9 Hz), 2,73-2,88 (1H, m), 3,14-3,18 (1H, m), 3,35-3,50 (2H, m), 3,70 (1H, ddd, J = 9,7, 6,0, 1,9 Hz), 4,36 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,47-4,47 (3H, m), 4,92-4,89 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J = 12,7, 6,8 Hz).

[Ejemplo de referencia 2]

[0119] 4-[(3S,4S)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-2,5-difluoro-3-metilbenzoilacetato de etilo

[0120]



[0121] Se añadieron a una solución de 4-[(3S,4S)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-2,5-difluoro-3-metilbenzoato de etilo (720 mg, 1,73 mmoles) en etanol (10 ml) 3 moles/l de solución acuosa de hidróxido potásico (2,31 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a la solución de reacción solución acuosa al 10% de ácido cítrico (10 ml) y agua (10 ml) para ajustar el pH a entre 2 y 3, y se concentró etanol a presión reducida. Se extrajo la solución con cloroformo (30 x 2 ml) y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado a presión reducida para producir ácido 4-[(3S,4S)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-2,5-difluoro-3-metilbenzoico (718 mg, 1,73 mmoles) como un producto oleoso amarillo.

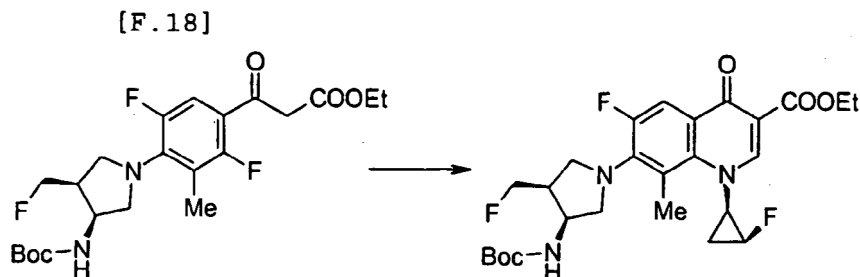
Se disolvió malonato de monoetilo (459 mg, 3,46 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) y etóxido de magnesio (370 mg, 3,23 mmoles) en un baño con hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró la solución de reacción a presión reducida para producir sal de magnesio de malonato de monoetilo. A continuación, se disolvió ácido 4-[(3S,4S)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-2,5-difluoro-3-metilbenzoico (718 mg, 1,73 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió 1,1-carbonil diimidazol (365 mg, 2,25 mmoles) en un baño con hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, y se añadió a esta mezcla gota a gota una solución de la sal de magnesio de malonato de monoetilo preparada tal como se ha descrito en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) en un baño con hielo. Una vez completada la adición gota a gota, se dejó volver la solución a la temperatura ambiente gradualmente y se agitó la solución durante 16 horas. Se añadió a esta solución de reacción tolueno (10 ml) y solución acuosa al 10% de ácido cítrico (10 ml) en un baño con hielo para acidular la solución de reacción (a un pH de 2 a 3) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió la capa orgánica y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) en este orden, y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, se concentró el filtrado a presión reducida y se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice para producir 334 mg (42%) del compuesto del título como un producto oleoso naranja pálido en el eluato de n-hexano y acetato de etilo (1:1).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,25-1,35 (3H, m), 1,46 (9H, s), 2,22-2,22 (3H, m), 2,74-2,87 (1H, m), 3,82-3,12 (4H, m), 3,93 (2H, d, J = 3,9 Hz), 4,19-4,29 (2H, m), 4,76-4,48 (3H, m), 4,91 (1H, s), 5,84 (1/3H, s), 7,46 (1H, q, J = 6,7 Hz), 12,67 (1/3H, s).

[Ejemplo de referencia 3]

[0122] 7-[(3S,4S)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxilato de etilo

[0123]



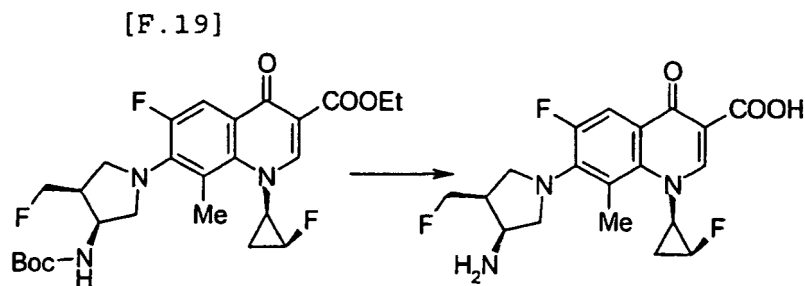
[0124] Se disolvieron amino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-2,5-difluoro-3-metilbenzoil acetato de 4[(3S,4S)-3-terc-butoxicarbonil (334 mg, 0,729 mmoles) y N,N-dimetilformamida dimetilacetato (0,194 ml, 1,46 mmoles) en benceno (6 ml) y se agitó la mezcla durante 3 horas con calentamiento en un baño de aceite a una temperatura extrema de 80°C. Se dejó enfriar la solución de reacción y se concentró a sequedad a presión reducida. Se disolvió el producto oleoso amarillo resultante en tolueno (10 ml) y se añadió a esta solución sal de paratoluensulfonato de (1R,2S)-2-fluorociclopropilamina (270 mg, 1,09 mmoles). Se agitó la mezcla a -10°C y se añadió trietilamina (0,158 ml, 1,13 mmoles) gota a gota con agitación. Se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadieron agua (150 ml) y acetato de etilo (20 x 2 ml) a la solución. Se lavó la solución con solución acuosa saturada de cloruro sódico (15 ml), y se secó con sulfato sódico anhidro. Tras la filtración, se concentró el filtrado a presión reducida a sequedad. Se disolvió el producto oleoso amarillo en dimetilformamida (5 ml) y se añadió carbonato potásico (202 mg, 1,46 mmoles) en un baño con hielo y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió a la solución de reacción solución acuosa al 10% de ácido cítrico (20 ml) en un baño con hielo y se recogieron los cristales precipitados por filtración. Se lavaron los cristales con una cantidad en exceso de agua purificada y se sometieron los cristales en bruto resultantes a cromatografía de columna sobre gel de sílice para obtener 277 mg (73%) del compuesto del título como un polvo amarillo pálido en el eluato de una solución mixta de cloroformo y metanol (95:5).

¹H-RMN (400 MHZ, CDCl₃) δ 1,20-1,34 (2H, m), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (9H, s), 2,57 (3H, s), 2,88 (1H, s), 3,14-3,18 (1H, m), 3,44-3,60 (2H, m), 3,80-3,92 (2H, m), 4,39 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,50-4,56 (1H, m), 4,65-4,70 (1H, m), 7,74-4,82 (1H, m), 4,94-4,90 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 13,2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,9 Hz).

[Ejemplo 7]

[0125] Ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-(fluorociclopropil)-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico (compuesto N° 3).

[0126]

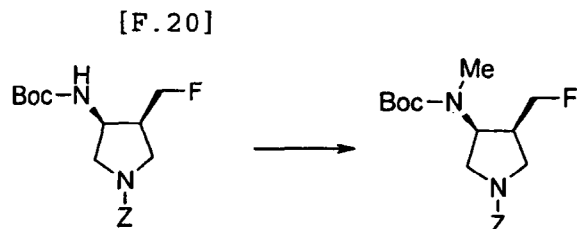


[0127] Se añadió a una solución de ácido 7-[(3S,4S)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-fluorometil-1-pirrolidinil]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico en etanol (3 ml) 1 mol/l de solución acuosa de hidróxido sódico (1,06 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió a esta solución de reacción una solución acuosa al 10% de ácido cítrico (15 ml) y agua (10 ml) para ajustar el pH a entre 2 y 3, y se recogió el sólido precipitado por filtración y se lavó con agua (10 ml). Se disolvió el residuo en ácido clorhídrico concentrado (5 ml) en un baño con hielo y se lavó la solución acuosa con cloroformo (50 ml x 2). Se añadieron 10 moles/l de solución acuosa de hidróxido sódico (6 ml) a la capa acuosa para ajustar el pH a 12,0 y se añadió ácido clorhídrico a esta solución acuosa básica para ajustar el pH a 7,4. A continuación, se extrajo la solución con cloroformo (100 ml x 3) y una solución mixta de cloroformo y metanol (9:1) (100 ml x 4). Se secó la capa orgánica con sulfato sodico anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por recristalización en alcohol isopropílico y se secó a presión reducida para producir 100 mg (48%) del compuesto del título como cristales amarillo pálido. Los datos de ¹H-RMN del compuesto se correspondieron con los del compuesto N° 3.

[Ejemplo de referencia 5]

[0128] (3S,4S)-1-(benciloxicarbonil)-3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)amino-4-fluorometilpirrolidina

[0129]



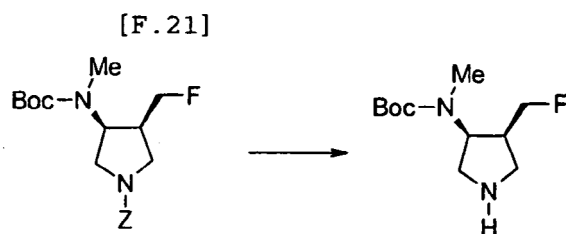
5 **[0130]** Se añadió a una solución de (3S,4S)-1-(benciloxicarbonil)-3-(terc-butoxicarbonil)amino-4-fluorometil pirrolidin (17,2 g, 48,2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (170 ml) hidruro sódico (55% para compararlo con los 4,21 g, 96,4 mmoles) y se agitó la mezcla a 0°C durante 10 minutos. Después de agitar, se añadió yoduro de metilo (3,30 ml, 53,0 mmoles) a la solución a la misma temperatura, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (500 ml) a la solución de reacción y se extrajo la solución con acetato de etilo (500 ml x 2) y se lavó con agua (100 ml x 2) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml). Se secó la capa orgánica con sulfato sódico anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (n-hexano – acetato de etilo, 4:1 -> 2:1) para obtener 17,4 g (98%) del compuesto del título como un jarabe incoloro.

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (9H, J = 1,7 Hz), 2,78 –2,80 (4H, m), 3,36 –3,44 (1H, m), 3,60-3,79 (3H, m), 4,30-4,51 (1H, m), 4,58 (1H, d, J = 46,6 Hz), 4,79 (1H, anchos), 5,11-5,20 (2H, m), 7,26-7,38 (5H, m).

[Ejemplo de referencia 6]

[0131] (3S,4S)-3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)amino-4-fluorometilpirrolidina

[0132]



20 **[0133]** Se disolvió (3S,4S)-1-(benciloxicarbonil)-3-(N-terc-butoxicarbonil-N-metil)amino-4-fluorometilpirrolidina (15,7 g, 42,8 mmoles) en etanol (300 ml) y se añadió catalizador de paladio sobre carbono al 10% (M; contenido en agua 50,9%, 1,60 g). Se agitó la mezcla a 40°C durante 2 horas en una corriente de hidrógeno. Después de eliminar el catalizador por filtración (por lavado con etanol), se concentró el filtrado a presión reducida para producir 9,50 g (96%) del compuesto del título en bruto como un jarabe incoloro.

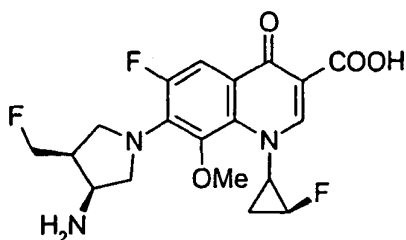
25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,47 (9H, s), 2,54 –2,68 (1H, m), 2,85 (3H, s), 2,97 (1H, dd, J = 11,3, 7,1 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 11,5, 5,6 Hz), 3,16 –3,23 (2H, m), 4,36 (1H, ddd, J = 47,6, 9,3, 6,4 Hz), 4,48 (1H, ddd, J = 46,8, 9,1, 5,1 Hz), 4,41-4,48 (1H, m).

[Ejemplo de ensayo 1]

30 **[0134]** Se evaluaron los compuestos de la presente invención en cuanto a su actividad antibacteriana con arreglo al método convencional definido por la Sociedad Japonesa de Quimioterapia, y en la tabla 1 y 2, a continuación, se muestran los resultados en MIC (µg/ml). También se muestra el valor MIC para levofloxacina (LVFX), ciprofloxacina (CPFX) y compuesto comparativo (compuesto del ejemplo 1 en el documento de patente 1) en comparación con el valor MIC del compuesto de la presente invención.

[0135]

[F. 22]



Compuesto comparativo

5 [0136] Los resultados revelan que los compuestos de la presente invención tienen una actividad antibacteriana más amplia y más fuerte contra las bacterias tanto Gram positivas como Gram negativas incluyendo bacterias resistentes en comparación con los antibacterianos de quinolona sintéticos conocidos y, en particular, que los compuestos de la presente invención tienen una fuerte actividad antibacteriana contra bacterias Gram positivas como *Staphylococcus aureus* (MRSA) y *pneumococcus* (PRSP).

[0137]

Tabla 1

	Compuesto N°1	Compuesto N°2	Compuesto N°3	Compuesto N°4
<i>E. coli</i> , NIHJ	≤ 0,003	≤ 0,003	0,008	≤ 0,003
<i>S. flexneri</i> , 2A 5503	≤ 0,003	0,006	≤ 0,003	0,006
<i>Pr. vulgaris</i> , 08601	≤ 0,003	0,006	≤ 0,003	0,006
<i>Pr. mirabilis</i> , IFO-3849	0,012	0,05	0,006	0,025
<i>Ser. marcescens</i> , 10100	0,025	0,05	0,025	0,05
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32104	0,05	0,1	0,05	0,1
<i>Ps. aeruginosa</i> , 32121	0,025	0,25	0,025	0,05
<i>S. maltophilia</i> , IID-1275	0,1	0,2	0,1	0,1
<i>S. aureus</i> , 209P	0,012	0,025	0,006	0,012
<i>S. epidermidis</i> , 56500	0,025	0,1	0,025	0,05
<i>Str. pyrogenes</i> , G36	0,1	0,2	0,05	0,1
<i>Str. faecalis</i> , ATCC-19433	0,05	0,2	0,1	0,1
<i>S. aureus</i> , 870307	0,2	0,78	0,39	0,39
<i>S. pneumoniae</i> , J24	0,025	0,1	0,025	0,05

[0138]

Tabla 2

	Comp.Nº5	Comp.Nº6	LVFX	CPFX	Comp. comparativo
E. coli, NIHJ	≤0,003	≤0,003	0,012	≤0,003	≤0,003
S. flexneri, 2A 5503	≤0,003	≤0,003	0,025	0,006	0,006
Pr. vulgaris, 08601	0,006	0,006	0,012	≤0,003	0,012
Pr. mirabilis, IFO-3849	0,025	0,012	0,05	0,012	0,026
Ser. marcescens, 10100	0,05	0,05	0,1	0,025	0,05
Ps. aeruginosa, 32104	0,2	0,2	0,2	0,05	0,2
Ps. aeruginosa, 32121	0,05	0,05	0,1	0,025	0,05
S. maltophilia, IID-1275	0,05	0,05	0,39	0,78	0,2
S. aureus, 209P	0,012	0,012	0,2	0,1	0,012
S. epidermidis, 56500	0,05	0,025	0,39	0,2	0,06
Str. pyogenes, G36	0,1	0,05	0,78	1,56	0,1
Str. faecalis, ATCC-19433	0,1	0,1	0,78	0,78	0,1
S. aureus, 870307	0,39	0,2	>6,25	>6,25	0,2
S. pneumoniae, J24	0,05	0,05	0,78	0,1	0,025

Valores MIX (µg/ml)

S. aureus, 870307; resistente a levofloxacin resistente a metilina Staphylococcus aureus S. pneumoniae, pneumococcus resistente a penicilina J24 (resistencia moderada)

[Ejemplo de ensayo 2]

- 5 [0139] Se evaluaron los compuestos de la presente invención en cuanto a su toxicidad en un ensayo de toxicidad de dosis única administrando los compuestos a ratones Sic:ddY macho de 6 semanas de vida. Se diluyó el compuesto con 0,1 moles/l de NaOH/solución salina fisiológica y se filtró a través de un filtro Millex GS (0,22 µm) para esterilización. Se administró el compuesto en una proporción de 10 ml/kg y 0,2 ml/min en una dosis única por inyección intravenosa. En la tabla 3 se muestran los resultados. Se utilizó el compuesto del ejemplo 1 del documento de patente 1 como compuesto comparativo como en el caso del ejemplo 1.
- 10

[0140] Los resultados indican que los compuestos de la presente invención presentan una toxicidad aguda más débil en comparación con el compuesto comparativo.

[0141]

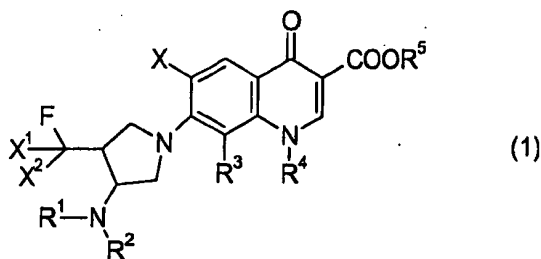
Tabla 3

	Compuesto Nº3	Compuesto Nº4	Compuesto comparativo
Dosis (mg/kg)	Número de ratones muertos /total	Número de ratones muertos /total	Número de ratones muertos /total
100	0/5	0/5	1/5
150	0/3	1/2	2/3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):

[F. 1]



o su sal o hidrato del mismo, en la que

5 R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, o un grupo carbonilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, un tripéptido, estando sustituido opcionalmente el grupo alquilo con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

10 R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbonos, un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, estando sustituido opcionalmente el grupo alquilo con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo amino, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

R^3 representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono;

15 R^4 representa un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo sustituido con halógeno que contiene de 3 a 6 átomos de carbono;

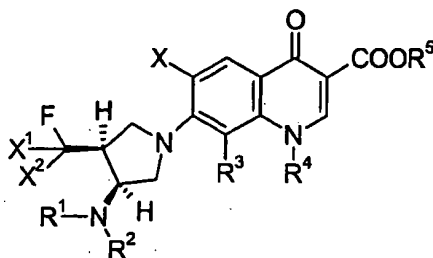
20 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloíloximetilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidilo, un grupo 5-alquil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo que contiene de 2 a 7 átomos de carbono, o un grupo fenilalquilo que comprende un grupo alquileno que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo;

X^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y

X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

25 2. El compuesto según la reivindicación 1, su sal o un hidrato del mismo, siendo el compuesto representado por la fórmula (1) un compuesto que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:

[F. 2]



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 y X son como se han definido antes.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, su sal o un hidrato del mismo en el que X^1 y X^2 son un átomo de hidrógeno.

4. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, su sal o un hidrato del mismo en el que uno entre X^1 y X^2 es un átomo de flúor y el otro es un átomo de hidrógeno.
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, su sal o un hidrato del mismo en el que R^1 y R^2 son un átomo de hidrógeno.
- 5 6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, su sal o un hidrato del mismo, en el que uno entre R^1 y R^2 es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo metilo.
7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, su sal o un hidrato del mismo, en el que X es un átomo de flúor.
- 10 8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, su sal o un hidrato del mismo, en el que X es un átomo de hidrógeno.
9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, su sal o un hidrato del mismo en el que R^3 es un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.
10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, su sal o un hidrato del mismo en el que R^3 es un grupo metilo.
- 15 11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, su sal o un hidrato del mismo, en el que R^4 es un grupo ciclopropilo o un grupo 1,2-cis-2-halogenociclopropilo.
12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, su sal o un hidrato del mismo, en el que R^4 es un grupo (1R,2S)- o (1S,2R)-1,2-cis-2-halogenociclopropilo.
- 20 13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, su sal o un hidrato del mismo, en el que R^4 es un grupo (1R,2S)-2-halogenociclopropilo.
14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 su sal o un hidrato del mismo en el que R^4 es un grupo (1R,2S)-2-fluorociclopropilo.
15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, su sal o un hidrato del mismo, en el que R^5 es un átomo de hidrógeno.
- 25 16. Ácido 7-[3-amino-4-fluorometilpirrolidin-1-íl]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, su sal o un hidrato del mismo.
17. Ácido 7-[3-fluorometil-4-metilamino pirrolidin-1-íl]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluoro-1-ciclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, su sal o un hidrato del mismo.
- 30 18. Ácido 7-[cis-3-amino-4-fluorometilpirrolidin-1-íl]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, su sal o un hidrato del mismo.
19. Ácido 7-[cis-3-fluorometil-4-metil amino pirrolidin-1-íl]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, su sal o un hidrato del mismo.
20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, su sal o un hidrato del mismo, comprendiendo el compuesto de fórmula (1) un diasteroómero simple.
- 35 21. Ácido 7-[(3S,4S)-3-amino-4-fluorometilpirrolidin-1-íl]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, su sal o un hidrato del mismo.
22. Ácido 7-[(3S,4S)-3-fluorometil-4-metilaminopirrolidin-1-íl]-6-fluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, su sal o un hidrato del mismo.
- 40 23. Un fármaco que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, su sal o un hidrato del mismo, como componente efectivo.
24. Un fármaco antibacteriano que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, su sal o un hidrato del mismo como componente efectivo.
25. Un fármaco profiláctico y/o terapéutico para enfermedades infecciosas, que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, su sal o un hidrato del mismo, como componente efectivo.
- 45 26. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, su sal o un hidrato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

27. Un fármaco antibacteriano que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, su sal o un hidrato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 28. Un fármaco profiláctico y/o terapéutico que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, su sal o un hidrato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

29. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, su sal o un hidrato del mismo para su uso en un método profiláctico y/o terapéutico.

30. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, su sal o un hidrato del mismo para su uso en un método profiláctico y/o terapéutico para una enfermedad infecciosa.

10 31. El proceso para producir un fármaco, que comprende la incorporación del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, su sal o un hidrato del mismo como una cantidad efectiva del mismo.

32. Un proceso para producir un fármaco antibacteriano, que comprende la incorporación del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, su sal o un hidrato del mismo como una cantidad efectiva del mismo.

15 33. Un proceso para producir un fármaco profiláctico y/o terapéutico que comprende la incorporación del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, su sal o un hidrato del mismo, como cantidad efectiva del mismo.

34. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, su sal o un hidrato del mismo para la producción de un fármaco.

20 35. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, su sal o un hidrato del mismo para la producción de un fármaco antibacteriano.

36. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, su sal o un hidrato del mismo para la producción de un fármaco profiláctico y/o terapéutico.