

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 802**

51 Int. Cl.:

C07D 455/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07713085 .4**

96 Fecha de presentación: **01.03.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1993547**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2008**

54 Título: **Profármacos del ácido benzoquinolizin-2-carboxílico**

30 Prioridad:

07.03.2006 IN MU03212006

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

28.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

28.12.2012

73 Titular/es:

WOCKHARDT LIMITED (16.7%)
Wockhardt Towers, Bandra Kurla Complex,
Bandra (East)
Mumbai 400 051 Maharashtra, IN;
PATEL, MAHESH V. (16.7%);
DESAI, VIJAYA N. (16.7%);
DESHPANDE, PRASAD K (16.7%);
YEOLE, RAVINDRA DATTATRAYA (16.7%) y
KALE, RAJESH PRABHAKAR (16.7%)

72 Inventor/es:

PATEL, MAHESH VITHALBHAI;
DESAI, VIJAYA NARAYAN;
DESHPANDE, PRASAD KESHAV;
YEOLE, RAVINDRA DATTATRAYA
KALE, RAJESH PRABHAKAR

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 393 802 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

Profármacos del ácido benzoquinolizin-2-carboxílico.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a profármacos novedosos de ácido benzoquinolizin-2-carboxílico ópticamente puro y a composiciones farmacéuticas que incluyen los profármacos. Los compuestos y las composiciones de la invención pueden usarse para tratar infecciones bacterianas provocadas por bacterias Gram positivas, Gram negativas y anaerobias, especialmente infecciones provocadas por un organismo Gram positivo y un organismo Gram negativo resistentes, infecciones micobacterianas e infecciones hospitalarias por patógenos emergentes.

Antecedentes de la invención

15 Los profármacos son agentes terapéuticos, que son inactivos *per se* pero *in vivo* se transforman en una molécula original terapéuticamente activa. Los profármacos proporcionan propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas óptimas. Pueden diseñarse para superar barreras farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas tales como absorción oral insuficiente, solubilidad escasa, estabilidad química insuficiente, sabor u olor inaceptables, irritación o dolor, permeabilidad de barrera hematoencefálica inadecuada, toxicidad y metabolismo presistémico marcado.

Para la conveniencia del paciente, la mayoría de fármacos se administran por vía oral. La administración de un fármaco por vía oral se enfrenta a obstáculos significativos, lo que a menudo significa que todo el compuesto administrado no alcanza su sitio de acción pretendido. El grado en el que el compuesto puede superar los obstáculos para suministrar el fármaco por vía oral y alcanzar la circulación sistémica se cuantifica mediante el término biodisponibilidad oral.

La fluoroquinolona quiral del ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico también conocida como S(-)-nadifloxacino se describe en las patentes japonesas JP 63.192.753A y JP 05.339.238A.

El ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico tiene la posibilidad de ser útil como agente antibacteriano comercial, debido a su perfil de actividad antibacteriana. Sin embargo, la sal de sodio del ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico tiene una alta propensión a provocar flebitis en ratas por vía intravenosa. Además, el ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico tiene una solubilidad acuosa de 0,8-2,0 mg/ml en el intervalo de pH 8,0-9,5 a 28°C, creando así problemas al tener que formular el fármaco como comprimido o cápsula, o al preparar formulaciones para alimentación por sonda e inyección parenteral. Por tanto, una entidad adecuada, que puede superar los problemas mencionados anteriormente puede ayudar al desarrollo de una forma de dosificación aceptable para su uso sistémico en seres humanos y animales.

En este sentido, se ha mostrado que la sal de L-arginina del ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico es un antibiótico de amplio espectro, que tiene menor propensión a provocar flebitis en ratas por vía intravenosa tal como se da a conocer en la solicitud PCT WO 00/68229. La forma de sal más estable, sal de L-arginina del ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico tetrahidratada, se da a conocer en la solicitud PCT WO 05/023805A1 (y en la correspondiente patente estadounidense n.º 7.164.023). Es útil preparar formas de dosificación farmacéuticas estables, incluyendo una disolución acuosa. La forma inyectable es especialmente adecuada para tratamiento intravenoso a largo plazo para tratar enfermedades provocadas por infecciones bacterianas en vista de su solubilidad acuosa favorable a pH 9,5, su idoneidad ideal al no provocar inflamación venosa en el caso de administración intravenosa repetida y su perfil de seguridad.

Sin embargo, se ha encontrado que la biodisponibilidad oral del ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico y la sal de L-arginina del ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico tetrahidratada es escasa en animales. La biodisponibilidad oral escasa del ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico se debe probablemente a la solubilidad inadecuada y por tanto a absorción *in vivo* escasa, mientras que la biodisponibilidad oral escasa de la sal de L-arginina del ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico se debe probablemente a la propensión del compuesto a precipitar en el pH ácido mientras transita a través de la región gástrica en la que el pH es ~ de 1 a 2.

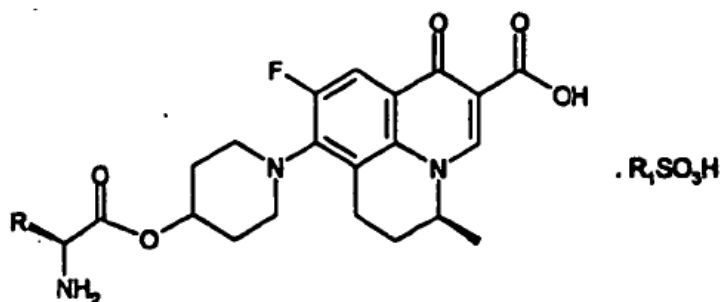
Por tanto, se ha concebido un enfoque de profármacos para mejorar la biodisponibilidad oral del ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico. Los profármacos del ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico se dan

a conocer en nuestra patente estadounidense n.º 6.750.224. La patente '224 da a conocer dos tipos de profármacos, los profármacos en el ácido 2-carboxílico y en el 4-hidroxilo de la cadena lateral de piperidina. Los profármacos dados a conocer en 4-hidroxipiperidina incluyen profármacos de aminoácidos. Estos profármacos se estudiaron con el objetivo de desarrollar una composición farmacéutica oral. Los profármacos del ácido S-(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizina-2-carboxílico dados a conocer en ese documento o bien no tienen características óptimas tales como una solubilidad adecuada a través del amplio intervalo de pH que es probable que esté presente en el tubo digestivo, para mostrar un efecto de profármaco sustancial o bien los profármacos no pueden mejorar la biodisponibilidad oral del ácido S-(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizina-2-carboxílico en comparación con la sal de L-arginina del ácido S-(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizina-2-carboxílico tetrahidratada. Entre los profármacos de aminoácidos, también se dieron a conocer los profármacos de L-alanina y L-valina. Ambos profármacos, tenían solubilidad en agua limitada (<10 mg/ml). Generalmente, se sugiere que la solubilidad acuosa inadecuada es un factor importante que limita la biodisponibilidad oral.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto con solubilidad acuosa mejorada a través de un amplio intervalo de pH, que es probable encontrar en el tubo digestivo, con biodisponibilidad oral potenciada.

Sumario de la invención

La presente invención describe el mesilato de los profármacos del ácido S-(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizina-2-carboxílico, de fórmula I,



Fórmula I

y sus solvatos, polimorfos o hidratos farmacéuticamente aceptables,

en la que:

R es CH₃ o CH(CH₃)₂; y

R₁ es metilo.

La presente invención también se refiere a un método de preparación de un compuesto de fórmula I que incluye las etapas de acoplar una L-alanina o L-valina protegida con amina con ácido S-(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizina-2-carboxílico para formar un compuesto de fórmula II, desproteger el compuesto de fórmula II y aislar el compuesto de la invención de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

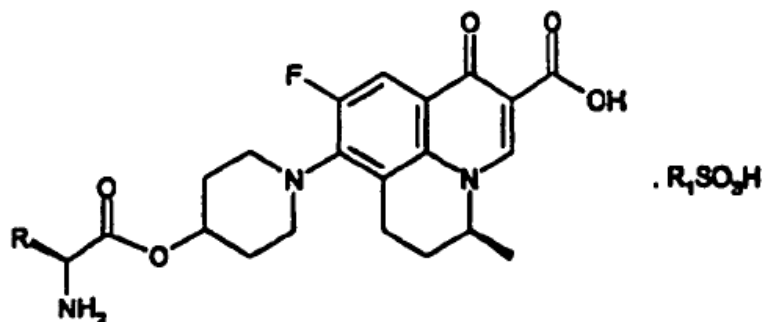
Adicionalmente, esta invención proporciona un procedimiento o procedimientos para preparar los compuestos de la invención de fórmula I y sus polimorfos e hidratos.

La invención también se refiere a composiciones que contienen los compuestos de la invención y al método para tratar o prevenir infecciones bacterianas usando los compuestos y las composiciones de la invención.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

La presente invención describe profármacos del ácido S-(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizina-2-carboxílico, de fórmula I



Fórmula I

y sus solvatos, polimorfos o hidratos farmacéuticamente aceptables,

5

en la que:

R es CH₃ o CH(CH₃)₂; y

10

R₁ es metilo.

La solubilidad acuosa es un parámetro importante para la biodisponibilidad oral de un fármaco. Se encontró que la solubilidad acuosa de los compuestos de la invención es >200 mg/ml a pH 7, que es sustancialmente superior a la de la base libre o la sal de clorhidrato.

15

Se ha mostrado que los compuestos de fórmula I proporcionan una absorción particularmente buena reflejada en el aumento de AUC y C_{máx} por vía oral en ratas en comparación con el compuesto original, es decir el ácido S-(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizina-2-carboxílico y su sal de L-arginina. También en comparación con la sal de clorhidrato de los profármacos, ácido S-(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-L-alaniniloxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizina-2-carboxílico, los compuestos de la invención mostraron un aumento de AUC y C_{máx} por vía oral en ratas. Además, la menor solubilidad de la sal de clorhidrato del ácido S-(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-L-alaniniloxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizina-2-carboxílico puede verse afectada por el efecto del ion común mientras pasa a través de la región gástrica. También se ha encontrado que los compuestos de la invención de fórmula I se toleran bien a altas dosis en roedores y perros.

25

Otra realización de la presente invención proporciona un método para la preparación de los compuestos de fórmula I. Los compuestos de fórmula I pueden prepararse acoplado el aminoácido protegido con amina, con ácido S-(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizina-2-carboxílico en presencia de un agente de acoplamiento. El aminoácido usado es L-alanina o L-valina. El compuesto de fórmula II se desprotege para proporcionar el compuesto de la invención de fórmula I.

30

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir del ácido S-(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizina-2-carboxílico esterificando la 4-hidroxipiperidina con N-terc-butoxicarbonil-L-alanina o N-terc-butoxicarbonil-L-valina en presencia de un agente de acoplamiento usando las técnicas conocidas en la técnica. Normalmente la reacción de acoplamiento se realiza en presencia de un agente de acoplamiento en un disolvente adecuado y en presencia de una o más bases a una temperatura que oscila entre -30°C y +150°C para dar el compuesto de fórmula II. Los agentes de acoplamiento preferidos incluyen carbodiimidas, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo, cloruro de metanosulfonilo y similares. Las carbodiimidas tales como dicitlohexilcarbodiimida o N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida pueden usarse como agentes de acoplamiento. El disolvente adecuado se selecciona de disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo o disolventes apróticos dipolares tales como tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos. Una o más bases se seleccionan de trietilamina, N,N-dimetilaminopiridina, base de Hunig (N,N-diisopropiletilamina).

35

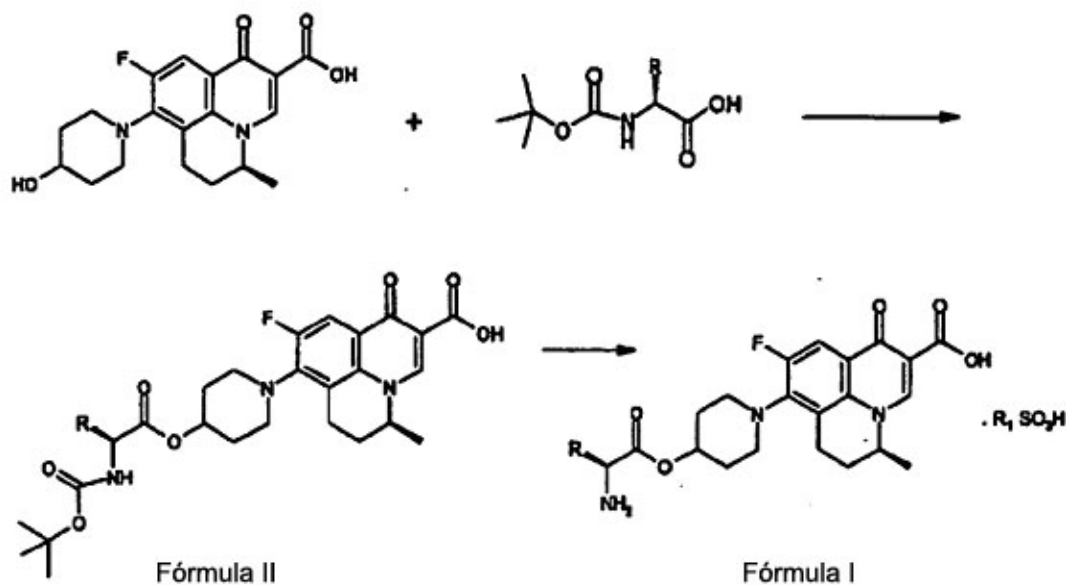
45

La reacción de acoplamiento se realiza tratando ácido S-(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizina-2-carboxílico con N-terc-butoxicarbonil-L-alanina o N-terc-butoxicarbonil-L-valina en un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o dicloruro de etileno y en presencia de N,N-dimetilaminopiridina y agente de acoplamiento dicitlohexilcarbodiimida a de -10 a 0°C. O alternativamente, la reacción de acoplamiento puede realizarse tratando ácido S-(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizina-2-carboxílico con N-terc-butoxicarbonil-L-alanina o N-terc-butoxicarbonil-L-valina en tetrahidrofurano y dimetilformamida usando el agente de acoplamiento cloruro de triclorobenzoílo en presencia de N,N-dimetilaminopiridina a de -10 a 0°C. La reacción de acoplamiento también puede llevarse a cabo tratando ácido S-(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizina-2-carboxílico con N-terc-

50

butoxicarbonil-L-alanina o N-terc-butoxicarbonil-L-valina en tetrahidrofurano y dimetilformamida usando el cloruro de metanosulfonilo como agente de acoplamiento en presencia de trietilamina a de -10 a 0°C.

La etapa de desprotección del N-terc-butoxicarbonilo (BOC) puede realizarse usando los métodos descritos en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999). Por consiguiente, la desprotección puede llevarse a cabo tratando el compuesto de fórmula II usando condiciones ácidas suaves en disoluciones acuosas o no acuosas. Los disolventes, que pueden usarse, para la etapa de desprotección en disolución, son ácidos acuosos con o sin adición de disolventes orgánicos, o disolventes orgánicos no acuosos. Los disolventes orgánicos se seleccionan del grupo que comprende acetona, acetonitrilo, etanol, isopropanol o mezclas de los mismos. Pueden usarse las condiciones ácidas usando un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o similares, alternativamente usando cualquier otro ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-nitrobenzenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fórmico o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el compuesto de fórmula II se trata con ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-bromobenzenosulfónico o ácido p-nitrobenzenosulfónico a una temperatura que oscila entre -10°C y 100°C en acetona o acetonitrilo para proporcionar el compuesto de la invención de fórmula I.



Otro aspecto de la presente invención es purificar el producto bruto del compuesto de la invención de fórmula I. La purificación de los compuestos de la invención se realiza mediante la eliminación de las impurezas disolviendo las impurezas en disolvente orgánico. Los disolventes usados son acetona, dietil éter o mezclas de los mismos.

Pueden prepararse polimorfos de los compuestos de fórmula I mediante cristalización del compuesto de fórmula I en diversas condiciones, por ejemplo, temperatura, tiempo y/o uso de disolventes particulares. Pueden prepararse hidratos de los compuestos de fórmula I mediante métodos que conocen los expertos en la técnica.

El término "alcoxilo C₁-C₆" se refiere a un radical oxígeno que tiene un sustituyente de cadena hidrocarbonada, en el que la cadena hidrocarbonada es un alquilo (es decir -O-alquilo). Ejemplos de alcoxilo C₁-C₆ son metoxilo, etoxilo, propiloxilo, isopropiloxilo, butiloxilo, pentiloxilo y hexiloxilo.

El término "halógeno" tal como se usa en el presente documento se refiere a un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "nitro" se refiere a un grupo de fórmula NO₂.

El término "ácido alquilsulfónico" se refiere a la fórmula (alquilo C₁-C₆)-SO₃H; por ejemplo ácido metanosulfónico (CH₃SO₃H), ácido etanosulfónico (CH₃CH₂SO₃H).

La invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas líquidas y sólidas que comprenden el profármaco de la invención, tales como por ejemplo, disoluciones inyectables, suspensiones, emulsiones, comprimidos, comprimidos recubiertos, núcleos de comprimido recubiertos, cápsulas, disoluciones, trociscos, dispersiones, grageas, gránulos, supositorios, cápsulas de gelatina dura o blanda y similares.

Las composiciones farmacéuticas se preparan según procedimientos convencionales usados por los expertos en la técnica para preparar composiciones estables y eficaces. Tales métodos incluyen mezclar, agitar, suspender, dispersar, emulsionar, disolver, y similares, los compuestos activos con o en los componentes farmacéuticos auxiliares tales como un vehículo, diluyente, disolvente o excipiente y procesar los componentes para dar formas farmacéuticamente aceptables para su administración parenteral, oral, intranasal, bucal o rectal, y similares. En las formas de dosificación parenterales sólidas, líquidas, una cantidad eficaz del compuesto activo o el principio activo es cualquier cantidad que produzca los resultados deseados. Se ha encontrado según la presente invención que las propiedades de solubilidad ventajosas del profármaco de la invención pueden aplicarse a la formulación de las formas de dosificación farmacéuticas. También puede usarse para preparar comprimidos mediante granulación en húmedo; o mediante granulación en seco convencional. También puede usarse para preparar formas de dosificación acuosas.

Las formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquier técnica convencional reconocida en la técnica, pero se formularán preferiblemente mezclando el profármaco de la invención con los demás componentes. Los demás componentes utilizados para formular formas de dosificación orales sólidas incluirán componentes inertes convencionales tales como celulosa microcristalina, metilcelulosa y similares, agentes edulcorantes, colorantes y/o aromatizantes adecuados, y conservantes de los mismos si se requiere. Tales formas de dosificación orales sólidas o formulaciones secas adecuadas para la preparación de suspensiones se formularán de modo que contengan una dosis eficaz del compuesto de la invención. En general, se contemplan formas de dosificación sólidas que contienen 100 mg - 1500 mg del compuesto de la invención. Preparaciones adecuadas para suspensión oral contendrán una dosificación similar.

Pueden formularse formulaciones farmacéuticas junto con componentes auxiliares y aditivos empleados habitualmente en farmacia, tal como aglutinantes de comprimidos, cargas, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, agentes reguladores de flujo, plastificantes, agentes humectantes, agentes de dispersión, emulsionantes, disolventes, aditivos que alteran pH, aromatizantes y similares. Un segundo método preferido es por vía parenteral para administración intramuscular, intravenosa o subcutánea.

Cuando la composición farmacéutica se formula en una preparación inyectable, al formular la composición farmacéutica en forma de una disolución o suspensión, pueden usarse todos los diluyentes que se usan de manera habitual en la técnica. Ejemplos de diluyentes adecuados son agua, alcohol etílico, polipropilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, polioxietileno-sorbitol y ésteres de sorbitano. Pueden incorporarse cloruro de sodio, glucosa o glicerol en un agente terapéutico. Se prefiere que la concentración del principio activo en la preparación inyectable esté en el intervalo de 0,1 mg/ml a 100 mg/ml.

Además de las formas de dosificación comunes explicadas anteriormente, los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de suministro tales como los descritos en las patentes estadounidenses n.ºs 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123 y 4.008.719.

Generalmente, el intervalo de dosis diaria total es de desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 5000 mg del profármaco de invención. Preferiblemente, el intervalo de dosis diaria total es de 300 mg a 3000 mg del profármaco de la invención. Sin embargo, la dosis puede ser mayor o menor dependiendo de las necesidades y condiciones del paciente.

Los compuestos antibacterianos y las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles en el tratamiento de seres humanos y animales que tienen un amplio espectro de infecciones bacterianas tales como impétigo, neumonía, bronquitis, faringitis, endocarditis, infecciones de las vías urinarias, úlceras del pie diabético, infecciones gastrointestinales y bacteriemia. Estas infecciones bacterianas pueden estar provocadas por cualquiera de las siguientes bacterias - *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina, enterococos, estreptococos beta-hemolíticos, estreptococos del grupo *viridans*, infecciones micobacterianas debidas a *M. tuberculosis* resistente a múltiples fármacos y otras micobacterias atípicas tales como *M. intracellulare* y *M. avium*, así como patógenos Gram negativos que han salido a la luz recientemente tales como *Chryseobacterium meningosepticum*, *Chryseobacterium indologense* y otros patógenos Gram negativos tales como *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter* y *Pseudomonas*.

La presente invención también abarca una composición antiinfecciosa para el tratamiento de seres humanos y animales que necesitan profilaxis y/o tratamiento para infecciones sistémicas especialmente infecciones por organismo Gram positivo, infecciones por organismo Gram negativo resistentes, infecciones micobacterianas e infecciones hospitalarias por patógenos, cuya composición comprende una cantidad del compuesto de la invención sustancialmente suficiente para erradicar dicha infección, pero no para provocar ningún efecto secundario excesivo. El compuesto y las composiciones de esta invención pueden administrarse a seres humanos y animales que corren el riesgo de infectarse, por ejemplo un compuesto o una composición de esta invención puede administrarse a un paciente antes de y/o tras cirugía, a trabajadores sanitarios u otros que corren el riesgo de infectarse.

La presente invención abarca administrar los compuestos a un sujeto humano o animal. Por consiguiente, el

compuesto y las composiciones que van a usarse en la invención deben ser farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en el presente documento, un componente "farmacéuticamente aceptable" de este tipo es uno que es adecuado para su uso con seres humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos excesivos (tal como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) acorde con una razón beneficio/riesgo razonable. Los animales que pueden tratarse usando los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, mamíferos, peces, aves.

Los siguientes ejemplos detallados sirven para ilustrar más completamente la invención sin limitar su alcance. Se entiende que otras diversas realizaciones y modificaciones en la práctica de la invención resultarán evidentes para, y pueden realizarse fácilmente por, los expertos habituales en la técnica tal como se describió anteriormente. Por consiguiente, no se pretende que el alcance de las reivindicaciones adjuntas al presente documento se limite a la descripción exacta que se expone anteriormente, sino más bien que las reivindicaciones se interpreten como que abarcan todas las características de novedad patentable que se encuentran en la presente invención, incluyendo todas las características y realizaciones que se traten como equivalentes de los mismos por los expertos en la técnica relevante. La invención se describe además con referencia al siguiente trabajo experimental.

Los siguientes ejemplos detallados sirven para ilustrar más completamente la invención sin limitar su alcance.

Parte experimental:

Se preparó ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico según el procedimiento descrito en Chem. Pharm. Bull. 1996, 44(4), 642-645.

Ejemplo 1

Preparación de ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-(N-terc-butoxicarbonil-L-alaniniloxi)-piperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico:

Método 1: A una mezcla de N-terc-butoxicarbonil-L-alanina (473 g) en diclorometano (2 l), se le cargó dicitclohexilcarbodiimida (515 g) disuelta en diclorometano (2 l) a de -10 a 0°C proporcionando una suspensión turbia. A la suspensión turbia, se le añadieron 300 g de ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico seguido por 4-N,N-dimetilaminopiridina (58 g) y se agitó la mezcla de reacción a de -10 a 5°C de temperatura a lo largo de un periodo de 2 h. Se filtró la suspensión y se lavó el sólido con 500 ml de diclorometano. Se lavó el nitrato con agua. Se secó el filtrado sobre sulfato de sodio anhidro. Entonces se concentró la fase orgánica secada hasta la mitad de su volumen con lo que precipitó el sólido. Se filtró el sólido y se lavó con 300 ml de diclorometano. Se concentró el filtrado orgánico transparente hasta sequedad proporcionando una masa oleosa. Se trituró la masa oleosa con dietil éter (4 l) proporcionando un sólido blanco. Se filtró el sólido con succión y se lavó con dietil éter (1 l) proporcionando el compuesto del título en una cantidad de 415 g (94%).

Método 2: A una mezcla de trietilamina (98,0 ml) y N-terc-butoxicarbonil-L-alanina (110 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (1050 ml) y N,N-dimetilformamida (350 ml) se le añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (100 ml). Se agitó la mezcla resultante a una temperatura de -5 a 0°C durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadieron 4-N,N-dimetilaminopiridina (24 g) y ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico (70 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 7 h más a de -5 a 0°C de temperatura. Se filtró la suspensión a temperatura ambiente y tras la adición de agua se extrajo el filtrado con acetato de etilo. La evaporación de la fase orgánica a presión reducida proporcionó un sólido pegajoso, que tras trituración con dietil éter proporcionó un sólido blanco en una cantidad de 85 g.

Método 3: A una disolución de N-terc-butoxicarbonil-L-alanina (7,9 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (75 ml) y N,N-dimetilformamida (25 ml) a de -10 a 0°C se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,42 ml). A la disolución anterior se le añadió gota a gota trietilamina (8,7 ml) a lo largo de 5 min. Se agitó la reacción durante 1,5 h manteniendo la temperatura entre -10 y 0°C. A la mezcla de reacción se le añadieron ácido S(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico (5,01 g) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (1,70 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h más a de -5 a 0°C de temperatura. Se filtró la suspensión a temperatura ambiente y se diluyó el filtrado con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). La evaporación de la fase orgánica a presión reducida proporcionó un sólido pegajoso, que tras trituración con dietil éter proporcionó un sólido blanco en una cantidad de 6,38 g (86%).

Ejemplo 2

Preparación de sal de ácido metanosulfónico del ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-L-alaniniloxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico:

A una mezcla de ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-N-terc-butoxicarbonil-L-alaniniloxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico (415 g) en acetona (4,5 l) se le cargó ácido metanosulfónico (66 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 65-67°C de temperatura durante la noche. Se filtró la suspensión a 40-45°C. Se lavó el sólido con acetona (1,5 l) seguido por dietil éter (1,5 l). Se secó el sólido blanquecino a de 40 a 45 mm de vacío a

55-60°C de temperatura a lo largo de un periodo de 3-4 h. Se obtuvo el compuesto del título como un material blanquecino que fluye libremente 383,0 g (93%).

Para la FM: $C_{23}H_{30}FN_3O_8S$, EM (ES+) m/z 432 (obtenida como base libre para la FM: $C_{22}H_{26}FN_3O_5$); P.F. 278,50°C mediante CDB.

Ejemplo 3

Preparación de sal de ácido metanosulfónico del ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-L-valiniloxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico:

Etapa 1: Preparación de ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-{4-[N-terc-butiloxicarbonil-L-valiniloxi]-piperidin-1-il}-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico: A una mezcla de trietilamina (14 ml) y N-terc-butiloxicarbonil-L-valina (18 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (50 ml) y N,N-dimetilformamida (15 ml), se le añadió cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (14,3 ml). Se agitó la mezcla resultante a una temperatura de -5 a 0°C durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadieron 4-N,N-dimetilaminopiridina (3,4 g) y ácido (S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-{4-hidroxipiperidin-1-il}-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico (10 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 7 h más a de -5 a 0°C de temperatura. Se filtró la suspensión a temperatura ambiente y tras la adición de agua se extrajo el filtrado con acetato de etilo. La evaporación de la fase orgánica a presión reducida proporcionó un sólido pegajoso que tras trituración con dietil éter proporcionó un sólido blanco en una cantidad de 12,5 g.

Etapa 2: Preparación de sal de ácido metanosulfónico del ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-{4-L-valiniloxipiperidin-1-il}-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico: Se agitó una mezcla del compuesto obtenido en la etapa 1 (12 g) y ácido metanosulfónico (1,81 ml) en acetona (150 ml) a una temperatura de 63-65°C durante 10 h. Se filtró la suspensión a temperatura ambiente y se lavó el sólido con acetona proporcionando un sólido blanquecino en una cantidad de 9,8 g.

Ejemplo 4 (referencia)

Preparación de sal de ácido toluenosulfónico del ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-{4-(L-alaniniloxi)-piperidin-1-il}-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico:

A una mezcla de ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-N-terc-butoxicarbonil-L-alaniniloxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico (3,0 g; 5,64 mol) en acetona (35 ml) se le cargó ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1,61 g; 8,47 mol). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante la noche. Se filtró la suspensión a 40-45°C y se lavó el sólido obtenido con acetona seguido por dietil éter. Se secó el sólido a de 40 a 45 mm de vacío a 55-60°C de temperatura a lo largo de un periodo de 3-4 h dando el compuesto del título como un sólido de color blanquecino en una cantidad de 3,0 g (rendimiento del 88,23%). Para la FM: $C_{29}H_{34}FN_3O_8S$, EM (M + H) m/z 432 (obtenida como base libre para la FM: $C_{22}H_{26}FN_3O_5$); P.F. 232°C.

Ejemplo 5 (referencia)

Preparación de sal de ácido bencenosulfónico del ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-{4-(L-alaniniloxi)-piperidin-1-il}-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico:

A una mezcla de ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-N-terc-butoxicarbonil-L-alaniniloxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico (3,0 g; 5,64 mol) en acetona (35 ml) se le cargó ácido bencenosulfónico (1,33 g; 8,41 mol). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante la noche. Se filtró la suspensión a 40-45°C y se lavó el sólido obtenido con acetona seguido por dietil éter. Se secó el sólido a de 40 a 45 mm de vacío a 55-60°C de temperatura a lo largo de un periodo de 3-4 h dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido en una cantidad de 3,1 g (rendimiento del 90,0%). Para la FM: $C_{28}H_{32}FN_3O_8S$, EM (M + H) m/z 432 (obtenida como base libre para la FM: $C_{22}H_{26}FN_3O_5$); P.F. 229°C.

Ejemplo 6 (referencia)

Preparación de sal de ácido nitrobenenosulfónico del ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-{4-(L-alaniniloxi)-piperidin-1-il}-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico:

A una mezcla de ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-N-terc-butoxicarbonil-L-alaniniloxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico (3,0 g; 5,64 mol) en acetona (35 ml) se le cargó ácido p-nitrobenenosulfónico (1,73 g; 8,47 mol). Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante la noche. Se filtró la suspensión a 40-45°C y se lavó el sólido obtenido con acetona seguido por dietil éter. Se secó el sólido a de 40 a 45 mm de vacío a 55-60°C de temperatura a lo largo de un periodo de 3-4 h dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido en una cantidad de 3,3 g (rendimiento del 92,43%). Para la FM: $C_{28}H_{31}FN_4O_{10}S$, EM (M + H) m/z 432 (obtenida como base libre para la FM: $C_{22}H_{26}FN_3O_5$); P.F. 240°C.

Ejemplo de prueba 1

5 Análisis de solubilidad: Método para determinar la solubilidad acuosa a diferente pH fisiológico a 25-30°C de temperatura: A una cantidad pesada con exactitud de sustancia de prueba, se le añadió disolución tampón particular en partes (partes de aproximadamente 50 microlitros) a 25-30°C de temperatura hasta que se disolvió completamente el sólido y se obtuvo una disolución transparente.

Tabla 1: Solubilidad a pH 7

Compuesto	Solubilidad (mg/ml) a pH 7
Ácido (5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico	<1
Sal de L-arginina del ácido (5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico tetrahidratada	<1
Sal de clorhidrato del ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-L-alaniniloxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico	4
Ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-L-valiniloxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico	<1
Sal de ácido metanosulfónico del ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-L-alaniniloxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico	>200
Sal de ácido metanosulfónico del ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-L-valiniloxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico	>200

Ejemplo biológico

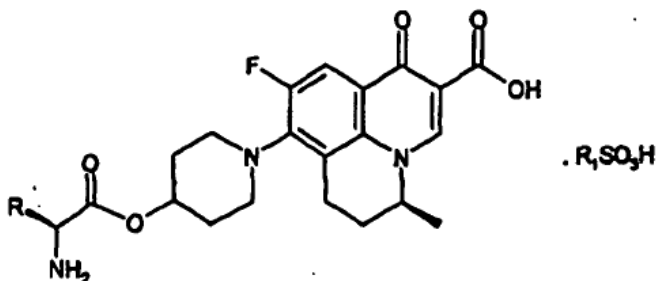
Método para estudio farmacocinético (FC) en ratas Sprague Dawley: Se llevó a cabo un estudio farmacocinético en ratas Sprague Dawley macho que pesaban 200-220 g tras ayuno durante la noche. Se disolvieron en agua Milli Q sal de ácido metanosulfónico del ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-L-alaniniloxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico (A), sal de clorhidrato del ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-L-alaniniloxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico (B) y sal de ácido metanosulfónico del ácido (2'S,5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-L-valiniloxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico (C). Se administraron los compuestos A, B y C a la dosis de 50 mg/kg por vía oral calculada basándose en el principio activo. Se disolvió sal de L-arginina del ácido (5S)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico (D) en Tween al 1% antes de su uso. Se administraron los compuestos A y D a la dosis de 200 mg/kg por vía oral calculada basándose en el principio activo. El volumen de dosis fue 0,5 ml/200 g. Se extrajeron muestras de sangre a intervalos de tiempo predeterminados, es decir 0, 0,5, 1, 2, 4, 6 y 8 h en viales eppendorff que contenían 10 µl de disolución saturada de fluoruro de sodio. Se recogió el plasma tras centrifugación de la muestra de sangre a 10000 rpm durante 10 min. Se analizaron las muestras de plasma en HPLC para determinar los niveles de fármaco. Se calcularon los parámetros FC AUC, C_{máx} mediante análisis no compartimental usando software Winnonlin.

Tabla 2

% de mejora de C _{máx} y AUC en estudio de ratas mediante dosis orales.		
% de mejora	% de aumento de C _{máx}	% de aumento de AUC
A en comparación con B 50 mg/kg por dosis oral	300	175
A en comparación con D 200 mg/kg por dosis oral	200	120
C en comparación con D 50 mg/kg por dosis oral	97	92

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que tienen la estructura de fórmula I,



5

Fórmula I

y sus solvatos, polimorfos o hidratos farmacéuticamente aceptables, en la que:

10 R es CH₃ o CH(CH₃)₂; y

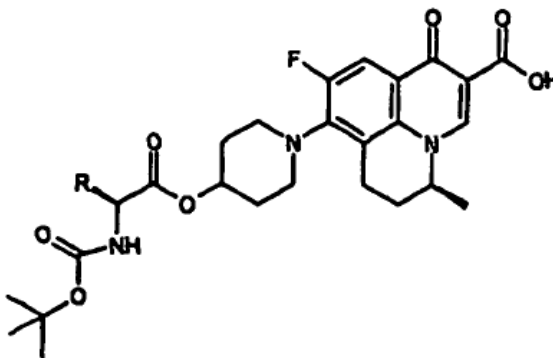
R₁ es metilo.

2. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 y sus solvatos, polimorfos o hidratos farmacéuticamente aceptables, comprendiendo el procedimiento:

15

a) acoplar ácido S-(-)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]quinolizin-2-carboxílico con L-alanina o L-valina protegida con amina en uno o más disolventes para dar un compuesto protegido de fórmula II;

20



Fórmula II

- b) desproteger el compuesto de fórmula II con un ácido sulfónico de fórmula general R₁-SO₃H, en la que R₁ es según la reivindicación 1;

25

c) aislar el compuesto de fórmula I.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento.

30

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que el agente de acoplamiento comprende uno o más de dicitocarbodiimida, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo y cloruro de metanosulfonilo.

5. Procedimiento según la reivindicación 2, que comprende además llevar a cabo la reacción de acoplamiento en presencia de una base.

35

6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la base comprende una o más de trietilamina, N,N-dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina.

40

7. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el disolvente comprende uno o más de diclorometano, cloroformo, dicloruro de etileno, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y mezclas de los mismos.
- 5 8. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que la reacción de acoplamiento se realiza a una temperatura de desde aproximadamente -10°C hasta aproximadamente 0°C.
9. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el ácido sulfónico es ácido metanosulfónico.
- 10 10. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la reivindicación 1 junto con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
11. Uso de compuestos según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir un estado provocado por o que se ve favorecido por infecciones bacterianas que comprende administrar a un mamífero cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más compuestos según la reivindicación 1.
- 15 12. Uso de compuestos según la reivindicación 11, en el que el estado se selecciona de impétigo, neumonía, bronquitis, faringitis, endocarditis, infecciones de las vías urinarias, úlceras del pie diabético, infecciones gastrointestinales o bacteriemia.
- 20 13. Uso de compuestos según la reivindicación 11, en el que la infección bacteriana está provocada por bacterias Gram positivas, Gram negativas o anaerobias.
- 25 14. Uso según la reivindicación 13, en el que las bacterias Gram positivas, Gram negativas o anaerobias se seleccionan de *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina, enterococos, estreptococos beta-hemolíticos, estreptococos del grupo *viridans*, infecciones micobacterianas debidas a *M. tuberculosis* resistente a múltiples fármacos y otras micobacterias atípicas tales como *M. intracellulare* y *M. avium*, así como patógenos Gram negativos que han salido a la luz recientemente tales como *Chryseobacterium meningosepticum*, *Chryseobacterium indologense* y otros patógenos Gram negativos tales como *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter* y *Pseudomonas*.
- 30