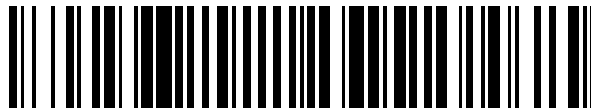


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 420**

51 Int. Cl.:

C07D 215/233 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2004** **E 04788328 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013** **EP 1669354**

54 Título: **Derivado del ácido 8-cianoquinolonacarboxílico**

30 Prioridad:

29.09.2003 JP 2003336864

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

03.05.2013

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1 Nihonbashi-honcho, Chuo-ku
Toyko, JP

72 Inventor/es:

TAKAHASHI, HISASHI;
MIYAUCHI, RIE y
TAKEMURA, MAKOTO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 402 420 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado del ácido 8-cianoquinolonacarboxílico

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de quinolona que es útil como fármaco farmacéutico, fármaco veterinario, fármaco en la industria pesquera o conservante antibacteriano, y además a un agente antibacteriano y a una preparación antibacteriana que contiene el compuesto como ingrediente activo.

10

Antecedentes en la técnica

El documento WO98/54169 divulga derivados sustituidos de ciclobutilamina. El documento WO98/52939 divulga derivados cis-disustituidos de aminocicloalquilpirrolidina. El documento WO96/23782 divulga derivados N¹- (halogenociclopropil)-sustituidos del ácido piridonacarboxílico. El documento JP2000319261 divulga derivados del ácido quinolonacarboxílico. El documento WO01/62734 divulga un proceso para la producción de ácidos quinolonacarboxílicos.

15

Desde el descubrimiento de la norfloxacin, los agentes antibacterianos sintéticos de quinolona se han mejorado considerablemente en términos de actividad antibacteriana y farmacocinética, y estos agentes han evolucionado hacia agentes quimioterapéuticos útiles para el tratamiento de enfermedades infecciosas sistémicas. Muchos de tales compuestos sintéticos de quinolona se usan actualmente en el campo clínico.

20

En los últimos años, se han llegado a desarrollar crecientemente en el campo clínico bacterias menos susceptibles a los agentes antibacterianos sintéticos de quinolona. Por ejemplo, entre las bacterias Gram positivas, MRSA (*Staphylococcus Aureus* resistente a meticilina) y PRSP (*Streptococcus Pneumoniae* resistente a penicilina) entre las susceptibles a antibióticos β-lactámicos, y VRE (*Enterococcus* resistente a vancomicina) entre las susceptibles a un agente antibiótico aminoglucósido, está aumentando un número de nuevos tipos de bacterias que son resistentes a fármacos distintos a los agentes antibacterianos sintéticos de quinolona y tienen baja susceptibilidad a los agentes antibacterianos sintéticos de quinolona. Por lo tanto, existe una necesidad urgente para el desarrollo de un fármaco que tenga una elevada eficacia en el campo clínico.

25

Aparte de lo anterior, es evidente que tales agentes antibacterianos sintéticos tienen diversos efectos secundarios tales como convulsiones que podrían aparecer cuando se usan en combinación con agentes antiinflamatorios no esteroideos y fototoxicidad. Por lo tanto, se demanda con interés el desarrollo de agentes antibacterianos sintéticos de quinolona más seguros.

35

Se conoce que la actividad antibacteriana, la farmacocinética, y la seguridad de un agente antibacteriano sintético de quinolona está influenciada en gran parte por la estructura del sustituyente en la posición 7 o 1 del esqueleto de quinolona. Se conoce que los derivados de quinolona en los que la posición 7 del esqueleto de quinolona está sustituida con un grupo 3-aminometilpirrolidinilo exhiben una potente actividad antibacteriana frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas. Un ejemplo es un derivado del ácido 7-[3-(1-aminometil)pirrolidin-1-il]quinolonacarboxílico (véase el Documento de No Patente 1). Además, los ejemplos de derivados del ácido quinolonacarboxílico que derivan de este derivado del ácido quinolonacarboxílico específico a través de la sustitución del grupo aminometilo incluyen un derivado del ácido 7-[3-(1-aminoetil)pirrolidin-1-il]quinolonacarboxílico (véase el Documento de No Patente 2), un derivado del ácido 7-[3-(1-amino-1-metiletil)pirrolidin-1-il]quinolonacarboxílico (véase el Documento de No Patente 3), y un derivado del ácido 7-[3-(1-aminoalquil)pirrolidin-1-il]quinolonacarboxílico (véase el Documento de No Patente 4).

40

45

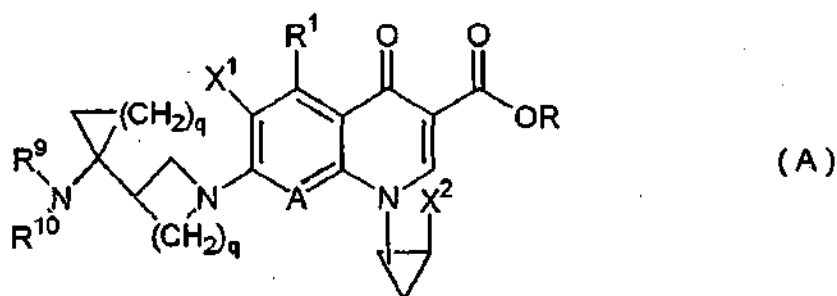
Sin embargo, la mayoría de los derivados del ácido quinolonacarboxílico mencionados anteriormente afectan no solo a las bacterias sino también a las células eucariotas, debido a una toxicidad de baja selectividad (véase el Documento de No Patente 5). Por lo tanto, es difícil que estos derivados se usen como fármacos farmacéuticos o fármacos veterinarios. De hecho, ninguno de ellos se está utilizando realmente en el campo clínico hasta la fecha.

50

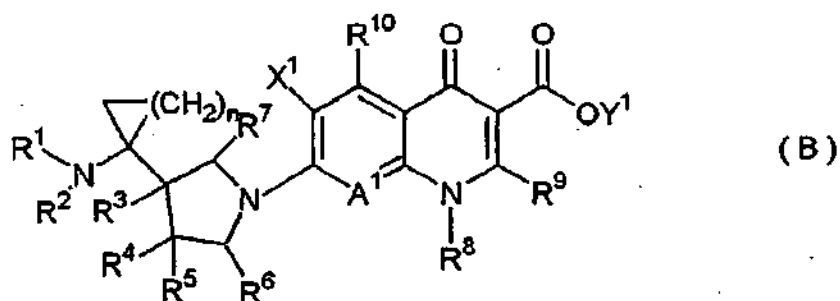
Mientras tanto, se conocen derivados del ácido quinolonacarboxílico relacionados con la presente invención tales como el compuesto (A) (véase el Documento de Patente 1) y el compuesto (B) (véase el Documento de Patente 2) en los que la posición 7 del esqueleto de quinolona está sustituida con un grupo 3-(1-aminocicloalquil)pirrolidinilo. Obsérvese que se ofrecen las definiciones de diversos sustituyentes de los compuestos (A) (o (B)) en el Documento de Patente 1 (o 2), y que no guardan relación con las definiciones proporcionadas en la presente memoria descriptiva, incluso en los casos en los que los símbolos son comunes.

55

[F1]



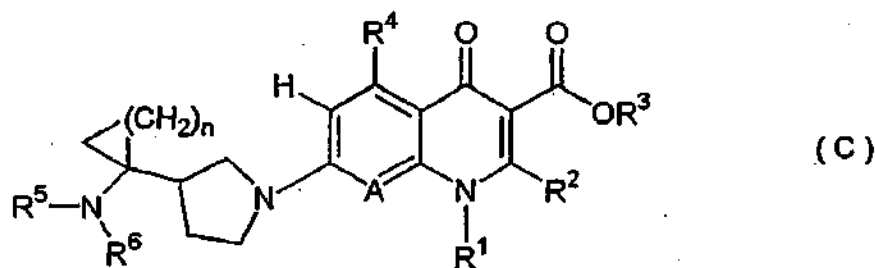
[F2]



Sin embargo, todos los derivados del ácido quinolonacarboxílico divulgados específicamente en las solicitudes mencionadas anteriormente tienen en común la característica de que la posición 8 del esqueleto de quinolona está sustituida con un grupo metilo o un grupo metoxi, o que un grupo metoxi forma un anillo con el átomo de nitrógeno de la estructura de quinolona. Estos compuestos exhiben una actividad antibacteriana relativamente fuerte en comparación con los derivados de quinolona convencionales. Sin embargo, tienen una fuerte toxicidad aguda y ensayo positivo en un ensayo de micronúcleo, que es un test indicativo de toxicidad genética.

Otro tipo conocido de derivados del ácido quinolonacarboxílico son los derivados del ácido quinolonacarboxílico (C) en los que las posiciones 7 y 8 están sustituidas con un grupo 3-(1-aminocicloalquil)pirrolidinilo y un grupo ciano, respectivamente, y la posición 6 está sustituida solamente con un átomo de hidrógeno (véase el Documento de Patente 3). Obsérvese que se ofrecen las definiciones de diversos sustituyentes para el compuesto (C) en el Documento de Patente 3, y que tales definiciones no guardan relación con las definiciones proporcionadas en la presente memoria descriptiva, incluso en los casos en los que los símbolos son comunes.

[F3]



Además, existen otros derivados del ácido quinolonacarboxílico divulgados hasta la fecha, en los que las posiciones 8 y 6 están sustituidas con un grupo ciano y un átomo de flúor, respectivamente (véanse los Documentos de Patente 4 a 8). Sin embargo, los compuestos de este tipo no tienen un grupo 3-(1-aminocicloalquil)pirrolidinilo en la posición 7.

Documento de Patente 2: folleto de Publicación Internacional WO 97/19072
 Documento de Patente 3: folleto de Publicación Internacional WO 02/40478
 Documento de Patente 4: memoria descriptiva de Patente Europea N° 235762
 Documento de Patente 5: memoria descriptiva de Patente de Alemania del Este N° 3702393
 Documento de Patente 6: folleto de Publicación Internacional WO 96/11194
 Documento de Patente 7: folleto de Publicación Internacional WO 97/31001
 Documento de Patente 8: folleto de Publicación Internacional WO 98/26779
 Documento de No Patente 1: Journal of Medical Chemistry, Vol. 29, p. 445 (1986)
 Documento de No Patente 2: Journal of Medical Chemistry, Vol. 36, p. 871 (1993)
 Documento de No Patente 3: Journal of Medical Chemistry, Vol. 37, p. 733 (1994)
 Documento de No Patente 4: Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 42, p. 1442 (1994)

Divulgación de la invención

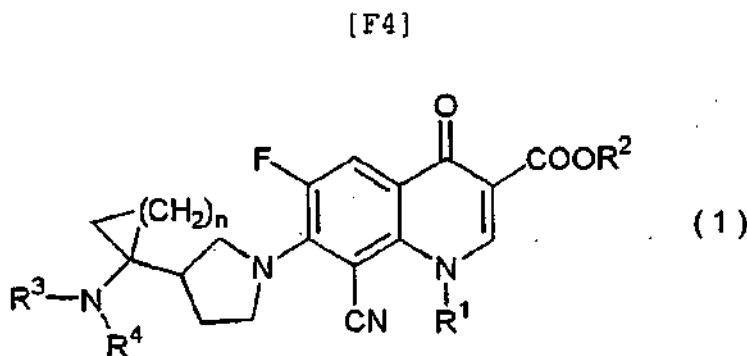
15 Problema a solucionar por la invención

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente antibacteriano de quinolona y un agente terapéutico de quinolona para enfermedades infecciosas, que exhiba una potente actividad antibacteriana sobre bacterias Gram positivas y Gram negativas y sea altamente seguro.

20 Medios para solucionar el problema

A la vista de lo expuesto anteriormente, los presentes inventores han llevado a cabo una investigación exhaustiva para obtener un compuesto de quinolona que exhiba una actividad antibacteriana excelente y sea altamente seguro, y finalmente han llegado al descubrimiento de que un derivado del ácido 8-cianoquinolonacarboxílico representado por la siguiente fórmula (1), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal exhibe una potente actividad antibacteriana sobre bacterias Gram positivas y Gram negativas, especialmente frente a bacterias resistentes tales como Enterococci Gram resistentes, incluyendo MRSA, PRSP, y VRE, en comparación con los compuestos de quinolona conocidos, y es altamente seguro como agente antibacteriano. La presente invención se ha conseguido en base a tales descubrimientos.

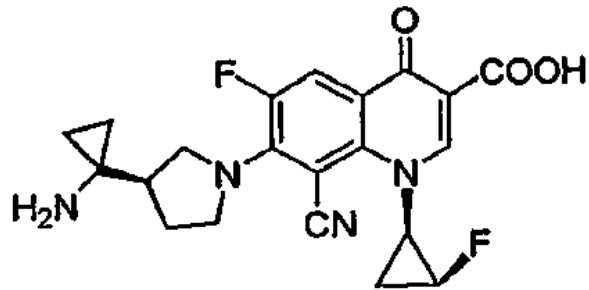
Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (1):



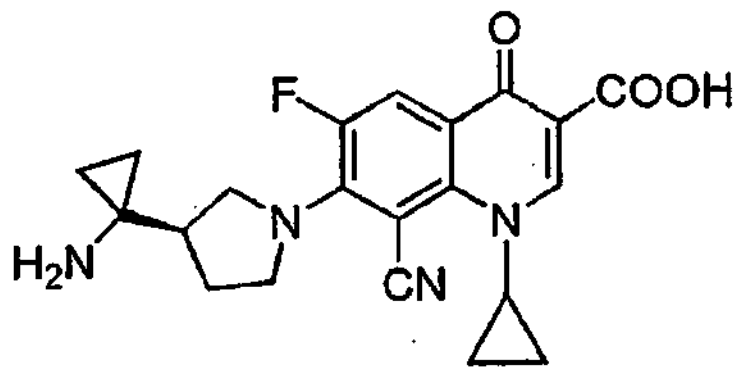
35 (donde R¹ representa un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alqueno C₂-C₆, un grupo halogenoalquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ que puede tener un sustituyente, un grupo arilo C₆-C₂₀ que puede tener un sustituyente, un grupo heteroarilo C₃-C₅ que puede tener un sustituyente, un grupo alcoxi C₁-C₆, o un grupo alquilamino C₁-C₆; R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidinilo, un grupo 5-alkuil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoximetilo C₂-C₇, o un grupo fenilalquilo compuesto por un grupo alqueno C₁-C₆ y un grupo fenilo; R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o un grupo carboxilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, o un tripéptido, y, en el caso en el que cada uno de R³ y R⁴ representa un grupo alquilo C₁-C₆, el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más átomos o grupos seleccionados entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio C₁-C₆, y un grupo alcoxi C₁-C₆; y n representa un número entero de 1 a 3), una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal donde los sustituyentes opcionales son como se definen en la reivindicación 1.

50 La presente invención también proporciona compuestos representados por las siguientes fórmulas, sales de los mismos, o hidratos de los compuestos o de las sales.

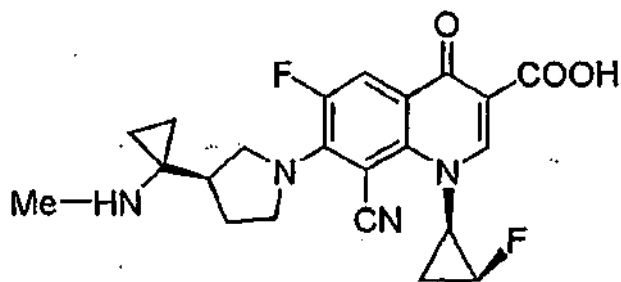
[F5]



[F6]

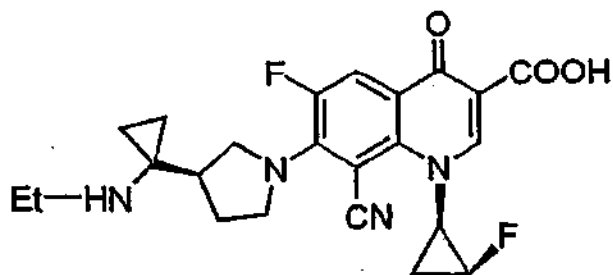


[F7]

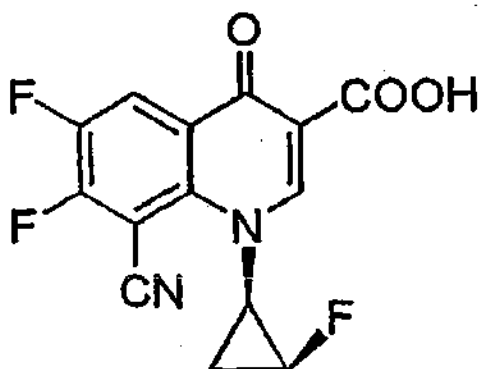


5

[F8]



[F9]



La presente invención también proporciona un fármaco farmacéutico, un agente antibacteriano, y un agente terapéutico para una enfermedad infecciosa, conteniendo cada uno, como ingrediente activo, un compuesto representado por la fórmula (1) anterior, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal.

También se divulga un método para el tratamiento de una enfermedad caracterizado por comprender la administración de un compuesto representado por la fórmula (1) anterior, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal como ingrediente activo; y un método para el tratamiento de una enfermedad infecciosa, caracterizado por comprender la administración de un compuesto representado por la fórmula (1) anterior, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal como ingrediente activo.

También se divulga un método para la producción de un fármaco, caracterizado por incorporar, como ingrediente activo, un compuesto representado por la fórmula (1) anterior, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal; un método para la producción de un agente antibacteriano, caracterizado por comprender la incorporación, como ingrediente activo, de un compuesto representado por la fórmula (1) anterior, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal; y un método para la producción de un agente terapéutico para una enfermedad infecciosa, caracterizado por comprender la incorporación, como ingrediente activo, de un compuesto representado por la fórmula (1) anterior, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal.

También se divulga el uso de un compuesto representado por la fórmula (1) anterior, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal para la producción de un fármaco; el uso de un compuesto representado por la fórmula (1) anterior, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal para la producción de un agente antibacteriano; y el uso de un compuesto representado por la fórmula (1) anterior, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal para la producción de un agente terapéutico para una enfermedad infecciosa.

Efecto ventajoso de la invención

El derivado del ácido 8-cianoquinolonacarboxílico de la presente invención exhibe una actividad antibacteriana extraordinariamente excelente sobre bacterias Gram positivas y Gram negativas y una elevada seguridad. Por lo tanto, el derivado del ácido 8-cianoquinolonacarboxílico de la presente invención es útil como agente antibacteriano y como agente terapéutico para enfermedades infecciosas.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación se describirán los sustituyentes del compuesto de la presente invención representado por la fórmula (1) anterior.

El grupo alquilo C_1-C_6 representado por R^1 es un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, y terc-butilo, siendo preferente etilo. El grupo alqueno C_2-C_6 es preferentemente vinilo o 1-isopropenilo. El grupo halogenoalquilo C_1-C_6 es un grupo correspondiente al grupo alquilo anterior que ha sido sustituido con un átomo de halógeno. Los ejemplos específicos incluyen fluorometilo, 1-fluoroetilo, y 2-fluoroetilo, siendo preferente 2-fluoroetilo.

Los ejemplos del grupo cicloalquilo C_3-C_6 incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, y ciclopentilo, siendo preferente ciclopropilo. El grupo cicloalquilo C_3-C_6 puede tener un sustituyente, y los ejemplos del sustituyente incluyen átomos de halógeno, los grupos alquilo anteriores, alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, metoxi y etoxi), ciano, nitro, amino, hidroxilo, y carboxilo, siendo preferentes los átomos de halógeno. El grupo cicloalquilo C_3-C_6 que puede tener un sustituyente es preferentemente halogenociclopropilo, más preferentemente fluorociclopropilo. El halogenociclopropilo es

preferentemente monohalogenociclopropilo. La forma sustituida cis es más preferente.

5 Los ejemplos del grupo arilo C₆-C₂₀ incluyen fenilo y naftilo, siendo preferente fenilo. El grupo arilo C₆-C₂₀ puede tener un sustituyente, y los ejemplos del sustituyente incluyen los que se han listado anteriormente con respecto al grupo cicloalquilo anterior. El número de sustituyentes es de 1 a 3. Cuando el grupo arilo C₆-C₂₀ tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes los unos de los otros. Específicamente, son preferentes fenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-fluoro-4-hidroxifenilo, 3-amino-4,6-difluorofenilo, y 4,6-difluoro-3-metilaminofenilo.

10 El grupo heteroarilo C₃-C₅ es un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre S, N, y O. El grupo heterocíclico aromático es preferentemente un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene uno o más átomos de N. Los ejemplos específicos incluyen piridilo, pirimidilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, y piperazinilo, siendo preferente piridilo.

15 El grupo heterocíclico aromático puede tener un sustituyente, y los ejemplos del sustituyente incluyen los que se han listado anteriormente con respecto al grupo cicloalquilo anterior, siendo preferentes el grupo alquilo C₁-C₆ anterior, un grupo amino, y átomos de halógeno. El grupo heteroarilo C₃-C₅ que puede tener un sustituyente es preferentemente 6-amino-3,5-difluoro-2-piridilo.

20 Los ejemplos del grupo alcoxi C₁-C₆ incluyen metoxi, etoxi, y propoxi, siendo preferente metoxi.

El grupo alquilamino C₁-C₆ es un grupo amino que ha sido sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ anterior. Los ejemplos específicos incluyen metilamino, etilamino, y propilamino, siendo preferente metilamino.

25 R¹ es preferentemente un grupo cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido o un grupo cicloalquilo C₃-C₆ que ha sido sustituido con un átomo de halógeno.

30 Los ejemplos de R² incluyen hidrógeno, fenilo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo, etoxicarbonilo, colina, dimetilaminoetilo, 5-indanilo, ftalidinilo, 5-alkuil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, 3-acetoxi-2-oxobutilo, el grupo alquilo C₁-C₆ anterior, alcóximetilo C₂-C₇, y grupos fenilalquilo formados a partir de un grupo alquileo C₁-C₆ y un grupo fenilo. El grupo alcóximetilo C₂-C₇ es un grupo metilo que ha sido sustituido con el grupo alcoxi C₁-C₆ anterior. Los ejemplos específicos incluyen metóximetilo, etóximetilo, y propóximetilo. Los ejemplos específicos del grupo fenilalquilo C₁-C₆ formado a partir de un grupo alquileo y un grupo fenilo incluyen fenilmetilo y feniletilo. R² es preferentemente un átomo de hidrógeno.

35 Un derivado del ácido quinolonacarboxílico cuyo resto ácido carboxílico forma un éster es útil como compuesto intermedio de síntesis o como profármaco. Los ejemplos de un éster que es útil como compuesto intermedio de síntesis incluyen ésteres de alquilo, ésteres de bencilo, ésteres de alcóxialquilo, ésteres de fenilalquilo, y ésteres de fenilo. Los ejemplos de un éster que es útil como profármaco incluyen ésteres que se escinden fácilmente en un organismo para formar un ácido carboxílico libre. Los ejemplos incluyen éster de acetoximetilo, éster de pivaloiloximetilo, éster de etoxicarbonilo, éster de colina, éster de dimetilaminoetilo, éster de 5-indanilo, éster de ftalidinilo, éster de 5-alkuil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, y éster de 3-acetoxi-2-oxobutilo.

45 R³ y R⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o el grupo alquilo C₁-C₆ anterior, o un grupo carboxilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, o un tripéptido. Cuando cada uno de R³ y R⁴ representa el grupo alquilo C₁-C₆ anterior, el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más átomos o grupos seleccionados entre hidroxilo, átomos de halógeno, grupo alquilitio C₁-C₆ (por ejemplo, metilitio, etilitio, propilitio), y el grupo alcoxi C₁-C₆ anterior. Preferentemente, uno de R³ y R⁴ es un átomo de hidrógeno, y el otro es un átomo de hidrógeno, el grupo alquilo C₁-C₆ anterior (preferentemente, un grupo metilo), o un grupo carboxilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, o un tripéptido. Más preferentemente, uno de R³ y R⁴ es un átomo de hidrógeno, y el otro es un átomo de hidrógeno o el grupo alquilo C₁-C₆ anterior. De forma particularmente preferente, cada uno de R³ y R⁴ es un átomo de hidrógeno, o uno de R³ y R⁴ es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo metilo. Un derivado del ácido quinolonacarboxílico en el que uno de R³ y R⁴ es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo carboxilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, o un tripéptido es particularmente útil como profármaco.

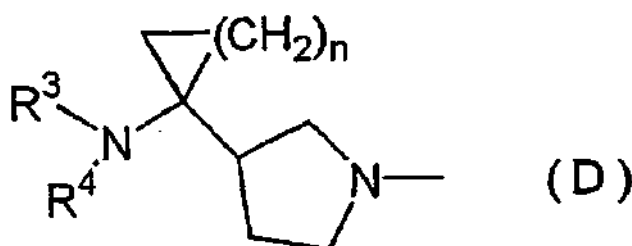
60 Los ejemplos del aminoácido, dipéptido, y tripéptido incluyen los que pueden proporcionar una amina libre a través de una sencilla escisión, en un organismo, del enlace peptídico entre el grupo carboxilo del aminoácido, dipéptido, o tripéptido y el grupo amino presente en el sustituyente de la posición 7 del derivado del ácido quinolonacarboxílico. Específicamente, son preferentes aminoácidos tales como glicina, alanina, o ácido aspártico; dipéptidos tales como glicina-glicina, glicina-alanina, o alanina-alanina; y tripéptidos tales como glicina-glicina-alanina o glicina-alanina-alanina.

65 La letra n representa un número entero de 1 a 3, preferentemente 1 o 2, más preferentemente 1. Es decir, es más preferente un anillo de 3 miembros.

En el entorno estereoquímico del grupo halogenociclopropilo representado por R¹, el átomo de halógeno y el resto de ácido quinolonacarboxílico están preferentemente en relación geométrica cis con respecto al anillo de ciclopropano. Existen dos sustituyentes cis; es decir, 2-(S)-halógeno-1-(R)-ciclopropilo y 2-(R)-halógeno-1-(S)-ciclopropilo. De estos dos, es preferente el primero.

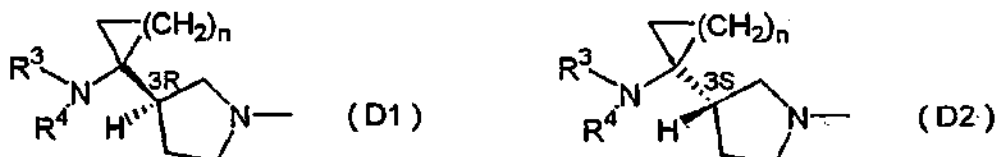
5 El compuesto de la presente invención exhibe una actividad antibacteriana excelente, dado que el compuesto tiene un grupo ciano en la posición 8 del esqueleto de quinolona y un sustituyente representado por la siguiente fórmula (D):

[F10]



10 en la posición 7 del esqueleto. El sustituyente tiene dos isómeros ópticos (representados por las siguientes fórmulas (D1) y (D2)) que son antípodos el uno del otro con respecto al átomo de carbono asimétrico en la posición 3 del anillo de pirrolidina. Como se describe en el folleto de Publicación Internacional WO 02/40478, es preferente la forma 3R.

[F11]



20 Cuando el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (1) anterior incluye diastereómeros, y cuando el compuesto de la presente invención se administra a un ser humano o a un animal, el compuesto que se va a administrar esta preferentemente formado por un diastereómero único. La expresión "formado por un diastereómero único" incluye no solo el caso en el que el compuesto está compuesto exclusivamente por un diastereómero de tipo único, sino también el caso en el que el compuesto contiene un diastereómero del otro tipo en una cantidad tal que no afecta a las constantes físicas ni a la actividad. La expresión "estereoquímicamente puro" incluye no solo el caso en el que, cuando un compuesto tiene isómeros ópticos, el compuesto está compuesto exclusivamente por un isómero óptico único, sino también el caso en el que el compuesto contiene el otro isómero óptico en una cantidad tal que no afecta a las constantes físicas ni a la actividad.

30 El compuesto (1) de la presente invención puede estar en una forma libre. De forma alternativa, se puede formar una sal de adición de ácido o una sal con un grupo carboxílico. Los ejemplos de la sal de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreuro, sulfato, nitrato, hidrocarburo, hidroyodato, y fosfato; y sales de ácidos orgánicos tales como sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato), y carboxilato (por ejemplo, acetato, citrato, maleato, fumarato, lactato). Los ejemplos de la sal con un grupo carboxilo incluyen sales de metales alcalinos, tales como sal de litio, sal de sodio, y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio, sal de trietilamina, sal de N-metilglucamina, y sal de tris-(hidroximetil)aminometano. El compuesto (1) de la presente invención en forma libre y una sal de adición de ácido o una sal con un grupo carboxilo del compuesto (1) pueden estar presentes en forma de un hidrato.

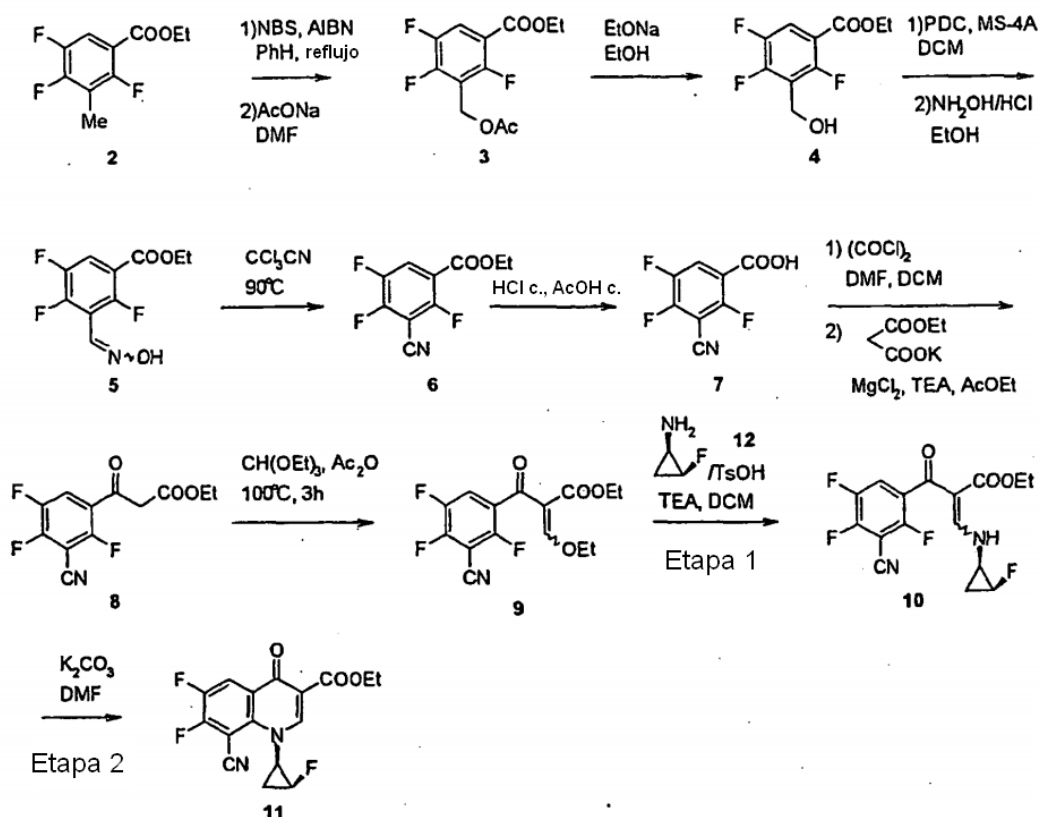
40 Los ejemplos específicos del compuesto (1) de la presente invención incluyen:

45 ácido 7-[3-(R)-(1-aminociclopropil)pirrolidin-1-il]-8-ciano-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico, una sal del mismo, o un hidrato del ácido carboxílico o de la sal; ácido 7-[3-(R)-(1-aminociclopropil)pirrolidin-1-il]-8-ciano-6-fluoro-1-ciclopropil-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico, una sal del mismo, o un hidrato del ácido carboxílico o de la sal; ácido 8-ciano-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-7-[3-(R)-(1-metilaminociclopropil)pirrolidin-1-il]-4-oxoquinolina-3-carboxílico, una sal del mismo, o un hidrato del ácido carboxílico o de la sal; y ácido 8-ciano-6-fluoro-7-[3-(R)-(1-etilaminociclopropil)pirrolidin-1-il]-1-

[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico, una sal del mismo, o un hidrato del ácido carboxílico o de la sal.

- 5 A continuación se describirá en detalle un proceso para la producción de un nuevo compuesto que es importante como producto intermedio con respecto a la presente invención; es decir, 8-ciano-6,7-difluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (11). El método para la producción del compuesto de la presente invención no se limita al proceso descrito a continuación.

[F12]



10

Etapa 1:

- 15 Un compuesto intermedio (7) de un compuesto conocido (9) (el método de síntesis se divulga en, por ejemplo, la memoria descriptiva de la Patente Europea N° 276,700) se puede producir mediante un método descrito en, por ejemplo, el folleto de Publicación Internacional WO 98/47862. El compuesto (7) se puede producir a partir de un compuesto conocido (2) como se describe en los posteriores Ejemplos de Referencia. Se puede producir el nuevo compuesto 3-ciano- α -{[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropilamino]metileno}-2,9,5-trifluoro- β -oxobencenopropanoato de etilo (10) por reacción del compuesto (9) con un compuesto (12) en un disolvente y la continuación llevando a cabo una reacción de intercambio de amina.

20

El compuesto (12) está compuesto solo de un isómero cis, y se puede producir mediante el método descrito en la Solicitud de Patente Japonesa abierta a la inspección pública (*kokai*) N° 2-231475. El compuesto (12) se puede usar en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,2 equivalentes con respecto al compuesto (9).

- 25 No se impone ninguna limitación en particular sobre el disolvente que se puede emplear en la etapa 1, siempre que el disolvente no impida la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, n-propanol, y n-butanol; disolventes de hidrocarburo halogenado tales como cloroformo, cloruro de metileno, y dicloroetano; disolventes de éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, y dimetoxietano; disolventes de hidrocarburo aromático tales como benceno, tolueno, y xileno; y disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido.
- 30

La temperatura de reacción es típicamente de -60 a 50 °C, preferentemente de -20 a 30 °C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas, y la reacción se completa típicamente de aproximadamente 30 minutos a

aproximadamente 4 horas.

5 Cuando el compuesto (12) ha formado una sal con un ácido inorgánico o con un ácido orgánico, para convertir el compuesto (12) en una amina libre se puede añadir una base a la mezcla de reacción en una cantidad de 1 a 1,5 equivalentes o alrededor de la misma. No se impone ninguna limitación en particular sobre la base, siempre que la base no impida la reacción. Sin embargo, la base es preferentemente una base orgánica terciaria. La base orgánica terciaria es preferentemente una trialkilamina, tal como trietilamina.

10 El compuesto (10) se puede aislar a través de un método conocido. Sin embargo, dependiendo del disolvente empleado, el compuesto (10) puede no aislarse y emplearse como tal en la etapa 2.

Etapa 2:

15 Por ejemplo, se puede producir el nuevo compuesto 8-ciano-6,7-difluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (11) mediante el tratamiento del compuesto (10) en un disolvente en presencia de una base.

20 No se impone ninguna limitación en particular sobre el disolvente que se puede emplear en la etapa 2, siempre que el disolvente no impida la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen disolventes de éter tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,4-dioxano, y dimetoxietano; disolventes de hidrocarburo aromático tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfóxido, y una mezcla de cualquier combinación adecuada de estos disolventes.

25 Los ejemplos de la base que se puede emplear incluyen carbonato potásico, hidruro sódico, y terc-butóxido potásico.

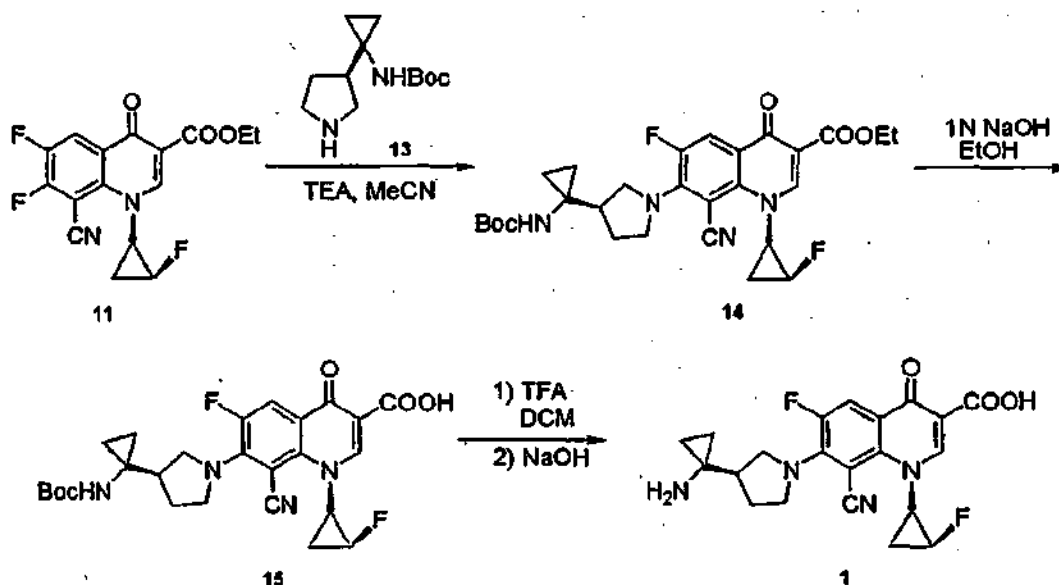
La temperatura de reacción está típicamente entre la de refrigeración en hielo y 150 °C, preferentemente de 20 a 100 °C. La tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas, y la reacción se completa típicamente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 20 horas.

30 Esta reacción puede emplear un catalizador según las necesidades. Los ejemplos del catalizador incluyen catalizadores de transferencia de fase tales como éter corona, bromuro de tetrabutilamonio, y bromuro de benciltrietilamonio.

35 Las etapas 1 y 2 se pueden llevar a cabo como una reacción continua en un recipiente de reacción común único. Después de completarse la reacción, se obtiene el compuesto (11) mediante un método conocido por sí mismo. Específicamente, se añade gota a gota una solución ácida acuosa tal como ácido clorhídrico a la mezcla de reacción para hacer la mezcla débilmente ácida, y la mezcla resultante se extrae con un disolvente no acuoso, seguido de concentración o retirada del disolvente. De forma alternativa, los cristales que precipitan se recogen mediante filtración. Para una purificación adicional, se puede emplear un proceso de purificación de rutina tal como 40 cromatografía en columna, recristalización, o calentamiento de la suspensión para aislar el producto en forma de un producto puro.

45 El compuesto (1) de la presente invención se puede producir a partir del compuesto (11) a través de, por ejemplo, los siguientes procesos. A continuación se describirá el proceso de producción, tomando un compuesto ejemplar denominado Compuesto N° 1 descrito posteriormente en la sección de Ejemplos.

[F13]



El compuesto (14) se puede producir por disolución del compuesto (11) en un disolvente apropiado y haciendo reaccionar a continuación la solución con la aminocicloalquilpirrolidina protegida (13) en presencia de una base. Los ejemplos del grupo protector incluyen, además del terc-butiloxycarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo, acetilo, metoxiacetilo, trifluoroacetilo, pivaloilo, formilo, benzoilo, terc-butilo, bencilo; trimetilsililo, e isopropildimetilsililo. Los ejemplos de la base que se puede emplear incluyen carbonatos, hidrogenocarbonatos, o hidróxidos de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo; trialkilaminas tales como trietilamina y N,N-diisopropiletilamina, piridina, 1,8-diazabicycloundeceno, y N-metilpiperidina, siendo preferente trietilamina. No se impone ninguna limitación en particular sobre el disolvente que se emplea, siempre que el disolvente no impida la reacción, y el disolvente es preferentemente N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, etanol, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, o N-metilpirrolidona, más preferentemente acetonitrilo.

A continuación, se hidroliza el compuesto (14), y se retira el grupo protector del grupo amino, para obtener de esa manera el compuesto (1) de la presente invención. La hidrólisis del compuesto (14) se puede llevar a cabo en las condiciones habituales. Por ejemplo, el compuesto (14) puede reaccionar con una base en un disolvente tal como metanol o etanol. La base es preferentemente hidróxido sódico. La reacción se lleva a cabo preferentemente mientras se refrigera con hielo. La desprotección se puede llevar a cabo en condiciones que son adecuadas para el grupo protector empleado. Por ejemplo, el compuesto (15) se disuelve en diclorometano y a continuación se trata con ácido trifluoroacético mientras se refrigera con hielo. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se hace básica con hidróxido sódico acuoso.

El compuesto de la presente invención tiene una potente actividad antibacteriana y por lo tanto se puede usar como fármaco para seres humanos, animales, y peces o como conservante para productos químicos de agricultura y alimentos. Cuando el compuesto de la presente invención se usa como fármaco para seres humanos, la dosificación diaria para un adulto es de 50 mg a 1 g, preferentemente de 100 a 500 mg. Cuando el compuesto se usa para fines veterinarios, la dosificación difiere dependiendo del propósito de la administración, el tamaño del animal que se va a tratar, el tipo de bacteria patógena que infecta al animal, y la gravedad de la infección. La dosificación diaria es típicamente de 1 a 200 mg, preferentemente de 5 a 100 mg por kg (de peso del animal). La dosificación diaria se administra una vez al día, o de 2 a 4 veces al día de forma dividida. La dosificación diaria se puede aumentar según las necesidades.

Los compuestos de la presente invención son activos en una amplia gama de microorganismos que causan diversas enfermedades infecciosas y de este modo son útiles en el tratamiento, prevención, o alivio de afecciones patológicas causadas por estos patógenos. Los ejemplos de bacterias o de microorganismos de tipo bacteria en los que los compuestos de la presente invención exhiben eficacia incluyen los que pertenecen al género *Staphylococcus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus hemolítico*, *Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, género *Peptostreptococcus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, género *Citrobacter*, género *Schigella*, *Klebsiella pneumoniae*, género *Enterobacter*, género *Serratia*, género *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, género *Acinetobacter*, género *Campylobacter*, y *Chlamydia trachomatis*.

Los ejemplos de afecciones patológicas causadas por estos patógenos incluyen foliculitis, furúnculos, ántrax,

- erisipela, flemones, linfangitis o linfadenitis, panadizo, absceso subcutáneo, hidrosadenitis, acné agregado, ateroma infeccioso, absceso anal, mastitis, infecciones superficiales secundarias causadas por traumatismo, quemadura, heridas quirúrgicas, o heridas similares, laringofaringitis, bronquitis aguda, amigdalitis, bronquitis crónica, bronquiectasia, panbronquiolitis difusa, infección secundaria causada por enfermedades respiratorias crónicas, neumonía, pielonefritis, cistitis, prostatitis, epididimitis, uretritis gonocócica, uretritis no gonocócica, colecistitis, colangitis, disentería bacilar, enteritis, apendicitis uterina, infección intrauterina, bartolinitis, tarsitis, orzuelos, dacriocistitis, tarsitis, úlcera de la córnea, otitis media, sinusitis, periodontitis, pericoronitis, inflamación de la mandíbula, peritonitis, endocarditis, sepsis, meningitis, y enfermedades infecciosas de la piel.
- 10 Los ejemplos de bacterias ácido-alcohol resistentes en las que los compuestos de la presente invención exhiben eficacia incluyen miembros del llamado complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) y bacterias ácido-alcohol resistentes atípicas (*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*). Las enfermedades infecciosas bacterianas ácido-alcohol resistentes causadas por cualquiera de estos patógenos se clasifican ampliamente en tres grupos; es decir,
- 15 tuberculosis, enfermedad bacteriana ácido-alcohol resistente atípica, y lepra, en base a la identidad de la bacteria que las causa. El *Mycobacterium tuberculosis* se puede observar, no sólo en los pulmones, sino también en la cavidad torácica, tráquea/bronquios, ganglios linfáticos diseminados sistémicamente, articulaciones óseas, meninges o cerebro, órganos digestivos (intestino o hígado), piel, glándulas mamarias, ojos, oído medio o garganta, tracto urinario, órganos genitales masculinos, y órganos genitales femeninos. La bacteriosis ácido-alcohol resistente atípica (micobacteriosis no tuberculosa) se encuentra principalmente en el pulmón, pero también se encuentra en la
- 20 linfadenitis local, tejidos blandos de la piel, articulaciones óseas, y afección patológica diseminada sistémica.
- Los compuestos de la presente invención son eficaces en una diversidad de microorganismos que causan enfermedades infecciosas en animales. Los ejemplos de dichos microorganismos incluyen los que pertenecen al
- 25 género *Escherichia*, género *Salmonella*, género *Pasteurella*, género *Haemophilus*, género *Bordetella*, género *Staphylococcus*, y género *Mycoplasma*. Los ejemplos específicos de enfermedades incluyen, en aves, infecciones por *Escherichia coli*, enfermedad de pullorum, paratifoidea aviar, cólera aviar, coriza infecciosa, estafilococosis, y micoplasmosis; en cerdos, infecciones por *Escherichia coli*, salmonelosis, pasteurelisis, enfermedad infecciosa por *Haemophilus*, rinitis atrófica, epidermitis, micoplasmosis; en ganado, infecciones por *Escherichia coli*, salmonelosis,
- 30 septicemia hemorrágica, micoplasmosis, pleuroneumonía contagiosa bovina, y mastitis; en perros, infecciones por *Escherichia coli*, septicemia, enfermedad infecciosa por salmonela, septicemia hemorrágica, empiema uterino, y cistitis; y en gatos, pleuresía exudativa, cistitis, rinitis crónica, enfermedad infecciosa por *haemophilus*, diarrea del gatito, y micoplasmosis.
- 35 Los fármacos antibacterianos que contienen un compuesto de la presente invención se pueden preparar mediante la selección de una forma adecuada del fármaco de acuerdo con la forma de administración y usando cualquiera de los métodos de preparación usados habitualmente. Los ejemplos de la forma de los fármacos antibacterianos que contienen un compuesto de la presente invención como componente principal incluyen comprimidos, polvo, gránulos, cápsulas, soluciones, jarabes, elixires, y suspensiones oleosas o acuosas. Los fármacos para inyección pueden contener un estabilizante, un conservante, o un agente solubilizante. De forma alternativa, una solución que puede contener cualquiera de estos aditivos se puede colocar en un envase y convertir en sólida a través de, por ejemplo, liofilización, y la preparación sólida preparada de este modo se puede restituir antes de su uso. En este aspecto, un envase puede contener una sola dosis o una pluralidad de dosis. Las formas de aplicación externa
- 40 ejemplares incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, pomadas, geles, cremas, nociones, y pulverizaciones.
- 45 Las preparaciones sólidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con el compuesto activo. Los ejemplos de dichos aditivos incluyen cargas, aglutinantes, desintegrantes, aceleradores de la disolución, humectantes, y lubricantes. Las formas de preparación líquida ejemplares incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener como aditivo un agente de suspensión, un emulgente, o similar.

50 Ejemplos

A continuación se describirá la presente invención mediante los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos, que no se deberían interpretar como limitantes de la propia invención.

55 [Ejemplo de Referencia 1]

3-Acetoximetil-2,4,5-trifluorobenzoato de etilo

[F14]



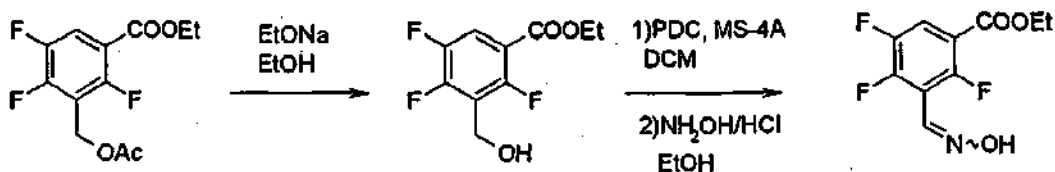
Se disolvió 3-metil-2,4,5-trifluorobenzoato de etilo (61,0 g, 279 mmol) en benceno (1.000 ml). Se añadieron a esto N-bromosuccinimida (76,2 g, 428 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (100 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, y la materia sólida que precipitó se separó a través de filtración y se lavó con benceno. Posteriormente, se combinaron el filtrado y la solución de lavado. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano : acetato de etilo = de 20:1 a 10:1), para producir de este modo una mezcla del material de partida y 3-bromometil-2,4,5-trifluorobenzoato de etilo (aproximadamente 1:1, 57,8 g). La mezcla se disolvió en DMF (290 ml), y se añadió a esto acetato sódico (22,1 g, 269 mmol), seguido de agitación durante 30 minutos a 90 °C. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, y se añadió a esto acetato de etilo (1.000 ml). La mezcla se lavó con agua (500 ml x 2) y salmuera saturada (500 ml), y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano : acetato de etilo = 20:1), a través de la cual se recuperó el material de partida en una cantidad de 27,4 g (45%) y se obtuvo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido (26,5 g, 34%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,09 (3H, s), 4,40 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, t, J = 1,5 Hz), 7,77-7,84 (1H, m).

20 [Ejemplo de Referencia 2]

3-Hidroxiiminometil-2,4,5-trifluorobenzoato de etilo

[F15]



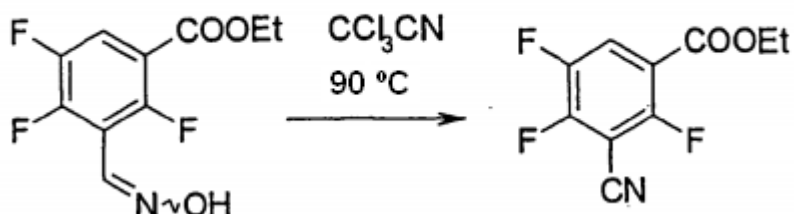
Se disolvió 3-acetoximetil-2,4,5-trifluorobenzoato de etilo (15,0 g, 54,2 mmol) en etanol (280 ml), y a la solución resultante, se añadió gota a gota etóxido sódico al 21% en peso - solución en etanol (18,9 ml, 54,2 mmol) mientras que se refrigeraba con hielo. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Mientras se refrigeraba con hielo, se añadió a la mezcla de reacción cloruro de amonio acuoso saturado (300 ml) y el etanol se concentró a presión reducida. La fase acuosa residual se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (500 ml), seguido de secado con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml), y mientras que se refrigeraba con hielo, la solución resultante se añadió gota a gota a una suspensión preparada mediante la adición de dicromato de piridinio (PDC) (40,2 g, 107 mmol) y Tamices Moleculares de 4Å (40 g) a diclorometano (150 ml). Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y se añadieron a esto éter dietílico (200 ml) y gel de sílice (40 g). La mezcla resultante se concentró a presión reducida hasta que el volumen del disolvente se redujo a la mitad. La materia sólida que precipitó se separó a través de filtración y se lavó con éter dietílico. Posteriormente, se combinaron el filtrado y la solución de lavado. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (200 ml). Se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (3,90 g, 56,1 mmol) a la solución resultante, y la mezcla se agitó a 50 °C durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml). La solución resultante se lavó con agua (300 ml) y salmuera saturada (300 ml), y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en cloroformo/n-hexano, para producir de este modo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12,2 g, 91%).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,40 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,37-4,44 (2H, m), 4,84 (1H, s), 7,73-7,84 (1H, m), 8,31 (1H,s).

[Ejemplo de Referencia 3]

5 3-Ciano-2,4,5-trifluorobenzoato de etilo

[F16]



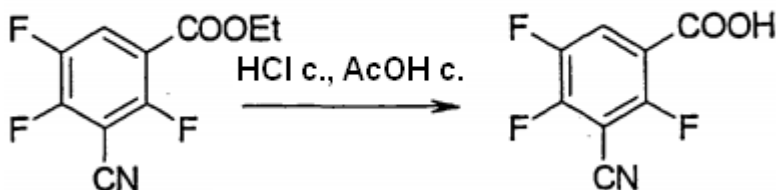
10 Se disolvió 3-hidroxiiminometil-2,4,5-trifluorobenzoato de etilo (5,5 g, 24,0 mmol) en tricloroacetnitrilo (25 g), y la solución se agitó a 90 °C durante 16 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción, y la materia sólida que precipitó se separó a través de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano : acetato de etilo = 10:1), para producir de este modo el compuesto del título en forma de una sustancia oleosa incolora (3,35 g, 61%).

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,41 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,94 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 8,07 (1H, td, $J = 9,3, 6,5$ Hz)

[Ejemplo de Referencia 4]

20 Ácido 3-ciano-2,4,5-trifluorobenzoico

[F17]



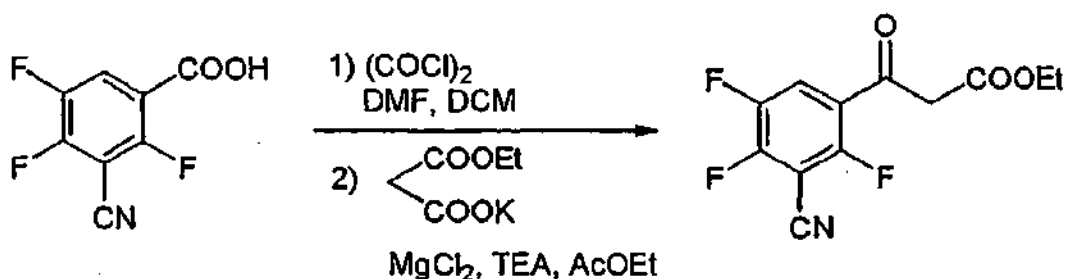
25 Se suspendió 3-ciano-2,4,5-trifluorobenzoato de etilo (3,35 g, 14,6 mmol) en ácido acético glacial (5 ml). Se añadió a esto ácido clorhídrico concentrado (10 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. Mientras que se refrigeraba con hielo, se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción. Posteriormente, la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (100 ml x 4), seguido de secado con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en cloroformo/n-hexano, para producir de este modo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,86 g, 97%).

30 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 8,13 (1H, td, $J = 9,3, 6,6$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 5]

Acetato de 3-ciano-2,4,5-trifluorobenzoiletilo

[F18]



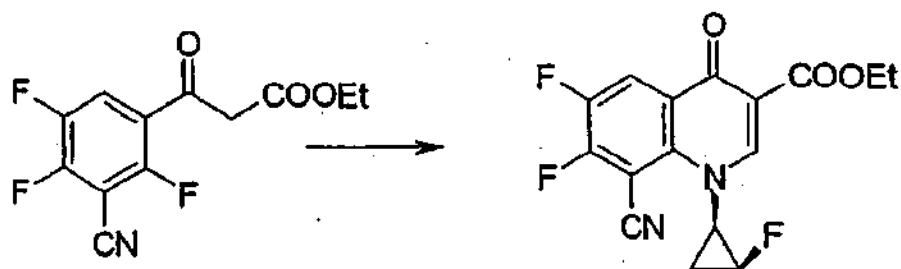
Las siguientes reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno. Se suspendió 3-ciano-2,4,5-trifluorobenzoato (2,15 g, 10,7 mmol) en diclorometano (22 ml). Se añadió a esto N,N-dimetilformamida (5 gotas), y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,16 ml, 12,9 mmol) a la mezcla resultante en agitación mientras que se refrigeraba con hielo. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (de 23 a 25 °C) durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se hizo hervir junto con tolueno (5 ml x 3), y se obtuvo el correspondiente cloruro de ácido como residuo de concentración. Mientras tanto, se añadieron malonato de etilo y potasio (3,74 g, 22,0 mmol), cloruro de magnesio (3,15 g, 33,0 mmol) y trietilamina (7,67 ml, 53,3 mmol) a acetato de etilo (55 ml), seguido de agitación a 40 °C durante 6 horas. Se añadió a la mezcla el cloruro de ácido obtenido anteriormente en diclorometano (20 ml) con agitación mientras que se refrigeraba con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y se añadió a esto ácido cítrico acuoso al 10% (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron secuencialmente con hidrogenocarbonato sódico saturado (150 ml) y salmuera saturada (150 ml), seguido de secado con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (eluyente; n-hexano : acetato de etilo = 6:1), para producir de este modo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,54 g, 88%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,28 (1,5H, t, J = 7,1 Hz), 1,35 (1,5H, t, J = 7,1 Hz), 3,97 (1H, d, J = 3,9 Hz), 4,23 (1H, c, J = 7,1 Hz), 4,30 (1H, c, J = 7,1 Hz), 5,87 (0,5H, s), 7,98-8,11 (1H, m), 12,79 (0,5H, s)

[Ejemplo 1]

8-Ciano-6,7-difluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo

[F19]



Se disolvió acetato de 3-ciano-2,4,5-trifluorobenzoyl (883 mg, 3,25 mmol) en ortoformiato de etilo (1,35 ml, 8,13 mmol). Se añadió a esto anhídrido acético (1,07 ml, 11,4 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se hizo hervir junto con tolueno (5 ml x 3). El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml). Se añadió a esto la sal del ácido p-toluenosulfónico de 2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropilamina (964 mg, 3,90 mmol), se añadió trietilamina (679 µl, 4,88 mmol) gota a gota a la mezcla resultante en agitación a -10 °C. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Posteriormente, se añadió agua (150 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (150 ml), seguido de secado con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dimetilformamida (8 ml). Se añadió a esto carbonato potásico

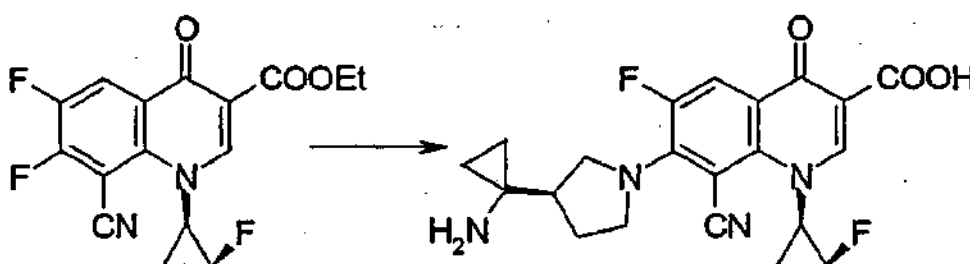
(898 mg, 6,50 mmol) con agitación mientras que se refrigeraba con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y se añadieron a esto ácido clorhídrico acuoso 1 N (15 ml) y agua (30 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La materia sólida que precipitó se recogió a través de filtración y se lavó con agua y una pequeña cantidad de etanol, para producir de este modo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (890 mg, 82%).

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,74 (1H, d, J = 25,4 Hz), 1,86-1,97 (1H, m), 3,95-4,00 (1H, m), 4,41 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,11 (1H, d, J = 62,3 Hz), 8,55 (1H, dd, J = 17,3, 8,5 Hz).

10 [Ejemplo 2]

7-[3-(R)-(1-Aminociclopropil)pirrolidin-1-il]-8-ciano-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato (Compuesto N° 1)

[F20]



15

Se añadieron 3-(R)-[1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopropil]pirrolidina (372 mg, pureza: 80%, 1,32 mmol) y 8-ciano-6,7-difluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (240 mg, 714 μmol) a acetonitrilo (10 ml). Posteriormente, se añadió a esto trietilamina (185 μl, 1,33 mmol), y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo (50 ml). La fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (25 ml) y salmuera saturada (25 ml), y la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Posteriormente, mientras que se refrigeraba con hielo, se añadió 1 mol/l de hidróxido sódico acuoso (1,43 ml) al residuo disuelto en etanol (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió ácido cítrico acuoso al 10% (30 ml) a la mezcla de reacción para ajustar el pH de 2 a 3, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (50 ml x 4). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (25 ml), y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota a esto mientras que se refrigeraba con hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió 1 mol/l de hidróxido sódico acuoso (10 ml) a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 12,0. Posteriormente, se añadió ácido clorhídrico a la solución acuosa básica resultante para ajustar el pH a 7,4. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo (100 ml x 5) y cloroformo : metanol = 9:1 (100 ml x 2). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recristalizó en metanol-alcohol isopropílico para su purificación, seguido de secado a presión reducida, para producir de este modo el compuesto del título en forma de unos cristales de color amarillo (206 mg, 70%).

35

RMN ¹H (400 MHz, NaOD 0,1 N) δ ppm: 0,57-0,60 (4H, m), 1,45 (1H, d, J = 27,3 Hz), 1,66-1,80 (2H, m), 2,00-2,07 (1H, m), 2,15-2,24 (1H, m), 3,59-3,78 (3H, m), 3,91-4,04 (2H, m), 5,16 (1H, d, J = 64,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 15,6 Hz), 8,30 (1H, d, J = 3,7 Hz). IR (ATR) ν cm⁻¹: 3068, 2974, 2883, 2200, 1728, 1622, 1541, 1441, 1390, 1348, 1300, 1259.

40 Punto de fusión: 138-140 °C

Análisis elemental: como C₂₁H₂₀F₂N₄O₃·0,5 H₂O

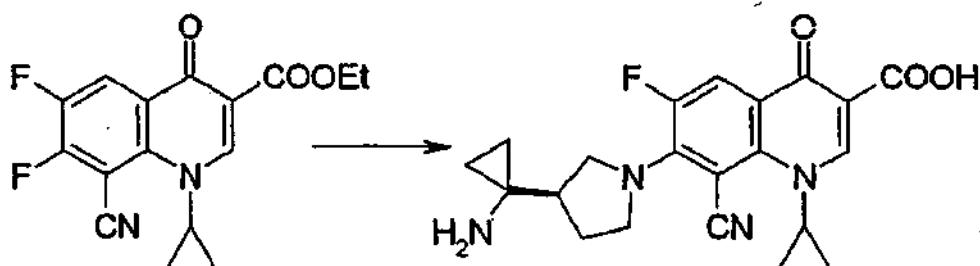
Calculado: C 59,57%; H 5,00%; N 13,23%

Encontrado: C 59,37%; H 4,88%; N 13,04%

45 [Ejemplo 3]

7-[3-(R)-(1-Aminociclopropil)pirrolidin-1-il]-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato (Compuesto N° 2)

[F21]



Se añadieron 3-(R)-[1-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopropil]pirrolidina (196 mg; pureza: 80%, 693 μmol) y 8-ciano-1-ciclopropil-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (170 mg, 534 μmol) a acetonitrilo (4 ml).

- 5 Posteriormente, se añadió a esto trietilamina (112 μl , 801 μmol), y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo (50 ml). La fase orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (25 ml) y salmuera saturada (25 ml), y la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Posteriormente, se añadió 1 mol/l de hidróxido sódico acuoso (640 μl) al residuo disuelto en etanol (5 ml)
- 10 mientras que se refrigeraba con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 19 horas. Se añadió ácido cítrico acuoso al 10% (10 ml) a la mezcla de reacción para ajustar el pH de 2 a 3, y la mezcla resultante se extrajo con cloroformo (50 ml x 4). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (25 ml), y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) gota a gota a esto mientras que se refrigeraba con hielo,
- 15 y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente de la mezcla de reacción se retiró a presión reducida, y el residuo se recrystalizó en alcohol isopropílico para su purificación, seguido de secado a presión reducida, para producir de este modo el compuesto del título en forma de unos cristales de color amarillo (200 mg, 73%).

- 20 RMN ^1H (400 MHz, NaOD 0,1 N) δ ppm: 0,60 (4H, s a), 0,99 (1H, s a), 1,12-1,17 (1H, m), 1,26-1,31 (1H, m), 1,40-1,45 (1 H, m), 1,73-1,81 (1 H, m), 2,03-2,10 (1 H, m), 2,19-2,26 (1 H, m), 3,67-3,80 (3H, m), 3,98-4,03 (2H, m), 7,75 (1H, dd, J = 15,6, 3,7 Hz), 8,42 (1H, s). IR (ATR) ν cm^{-1} : 3057, 2951, 2895, 2204, 1720, 1672, 1622, 1543, 1462, 1448, 1400, 1350, 1317, 1263.

Punto de fusión: 148-152 $^{\circ}\text{C}$

- 25 Análisis elemental: como $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3 \cdot \text{monotrifluoroacetato} \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$

Calculado: C 52,72%; H 4,52%; N 10,69%

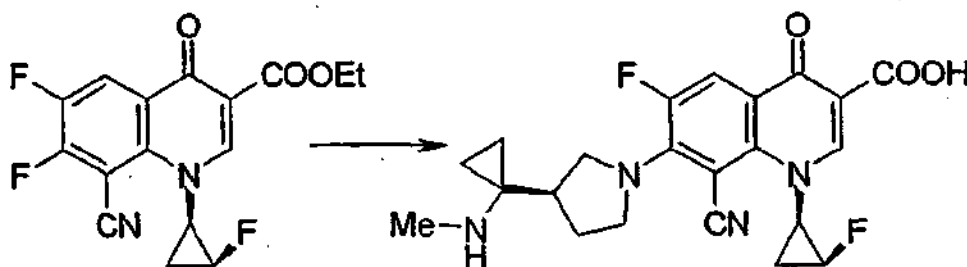
Encontrado: C 52,59%; H 4,36%; N 10,65%

[Ejemplo 4]

30

8-Ciano-6-fluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-7-[3-(R)-(1-metilaminociclopropil)pirrolidin-1-il]-4-oxoquinolina-3-carboxilato (Compuesto N $^{\circ}$ 3)

[F22]



- 35 Se añadieron 3-(R)-[1-(terc-butoxicarbonilmetilamino)ciclopropil]pirrolidina (213 mg, 886 μmol) y 8-ciano-6,7-difluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (248 mg, 738 μmol) a acetonitrilo (6,0 ml). Posteriormente, se añadió a esto trietilamina (144 μl , 1,03 mmol), y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió 1 mol/l de hidróxido sódico acuoso (2,95 ml) al residuo disuelto en etanol (6 ml) mientras que se refrigeraba con hielo,
- 40 seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. A partir de ese momento, se añadieron ácido cítrico

acuoso al 10% (25 ml) y agua (25 ml) a la mezcla de reacción para ajustar el pH de 2 a 3. La materia sólida que precipitó se recogió a través de filtración y se lavó con agua (25 ml). El residuo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (5 ml) mientras que se refrigeraba con hielo, seguido de lavado con cloroformo (50 ml x 3). Se añadieron 10 mol/l de hidróxido sódico acuoso (6 ml) a la fase acuosa para ajustar el pH a 12,0. Se añadió ácido clorhídrico a la solución acuosa básica para ajustar el pH a 7,4. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo (100 ml x 3). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía preparativa, y se purificó adicionalmente a través de recristalización en alcohol isopropílico, y a continuación se llevó hasta sequedad a presión reducida, para producir de este modo el compuesto del título en forma de unos cristales de color amarillo pálido (86,0 mg, 27%).

RMN ¹H (400 MHz, NaOD 0,1 N) δ ppm: 0,58-0,64 (4H, m), 1,41-1,55 (2H, m), 1,69-1,81 (1H, m), 1,97-2,04 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,84 (1H, s a), 3,59-3,72 (3H, m), 3,90-4,04 (2, m), 5,16 (1H, d, J = 67,9 Hz), 7,76 (1H, d, J = 15,1 Hz), 8,30 (1H, d, J = 3,9 Hz). IR (ATR) ν cm⁻¹: 3332, 3066, 2945, 2885, 2794, 2197, 1726, 1624, 1541, 1441, 1375, 1350, 1300, 1259, 1232.

Punto de fusión: 182-186 °C

Análisis elemental: como C₂₂H₂₂F₂N₄O₃·0,5 H₂O

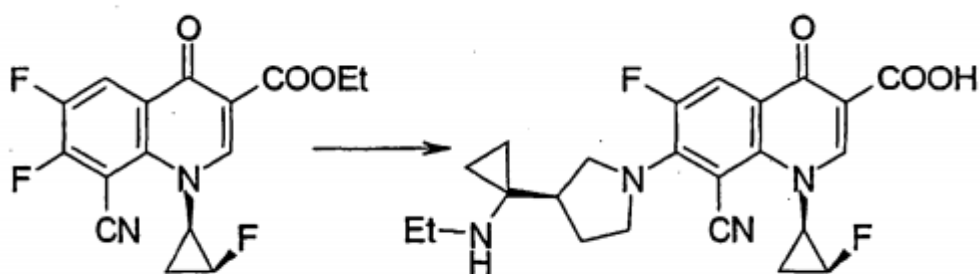
Calculado: C 60,41%; H 5,30%; F 8,69%; N 12,81%

Encontrado: C 60,24%; H 5,42%; F 8,64%; N 12,34%

[Ejemplo 5]

8-Ciano-6-fluoro-7-[3-(R)-(1-etilaminociclopropil)pirrolidin-1-il]-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato (Compuesto N° 4)

[F23]



73% ; N 11,91%

Se añadieron 3-(R)-[1-(terc-butoxicarboniletilamino)ciclopropil]pirrolidina (259 mg, 1,02 mmol) y 8-ciano-6,7-difluoro-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo (236 mg, 702 μmol) a acetonitrilo (6,0 ml). Posteriormente, se añadió a esto trietilamina (144 μl, 1,03 mmol), y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió 1 mol/l de hidróxido sódico acuoso (2,80 ml) al residuo disuelto en etanol (6 ml) mientras que se refrigeraba con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadieron ácido cítrico acuoso al 10% (25 ml) y agua (25 ml) a la mezcla de reacción para ajustar el pH de 2 a 3. La materia sólida que precipitó se recogió a través de filtración y se lavó con agua (25 ml). El residuo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (5 ml) mientras que se refrigeraba con hielo, seguido de lavado con cloroformo (50 ml x 3). Se añadieron 10 mol/l de hidróxido sódico acuoso (6 ml) a la fase acuosa para ajustar el pH a 12,0. Se añadió ácido clorhídrico a la solución acuosa básica para ajustar el pH a 7,4. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo (100 ml x 3). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recristalizó en alcohol isopropílico para su purificación, seguido de secado a presión reducida, para producir de este modo el compuesto del título en forma de unos cristales de color amarillo pálido (89,9 mg, 27%).

RMN ¹H (400 MHz, NaOD 0,1 N) δ ppm: 0,58-0,65 (4H, m), 1,04-1,08 (3H, m), 1,43-1,54 (2H, m), 1,69-1,80 (1H, m), 2,00 (1H, s a), 2,71-2,75 (2H, m), 2,86 (1H, s a), 3,58-3,73 (3H, m), 3,90-4,05 (2H, m), 5,16 (1H, d, J = 64,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 15,1 Hz), 8,30 (1H, s).

IR (ATR) ν cm⁻¹: 3072, 2970, 2887, 2681, 2200, 1730, 1622, 1543, 1441, 1379, 1348, 1300, 1259, 1234.

Punto de fusión: 133-137 °C

Análisis elemental: como C₂₃H₂₄F₂N₄O₃·1,75 H₂O

Calculado: C 58,28%; H 5,85%; F 8,02%; N 11,82%

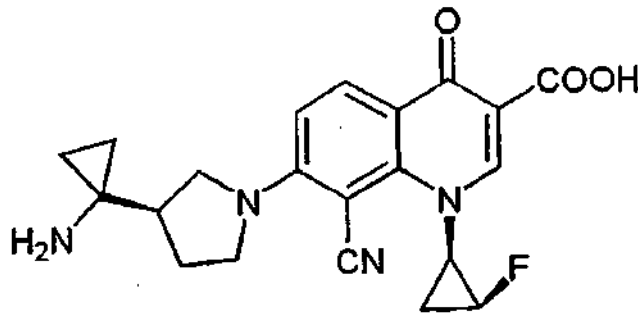
Encontrado: C 58,29%; H 5,53%; F 7,73%; N 11,91%

[Ejemplo de Ensayo 1]

La actividad antibacteriana de los compuestos de la presente invención se midió de acuerdo con el método estándar diseñado por la Sociedad Japonesa de Quimioterapia. Los resultados se muestran en valores de MIC ($\mu\text{g/ml}$) (Tabla 1). Para comparación con los valores de MIC de los compuestos de la presente invención, también se muestra en la tabla los valores de MIC de la levofloxacina (LVFX), ciprofloxacina (CPFX), y el ácido 7-[3-(R)-(1-aminociclopropil)pirrolidin-1-il]-8-ciano-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxílico (fármaco de control 1: representado por la siguiente fórmula), que se escribe en el folleto de Publicación Internacional WO 02/40478.

10

[F24]



[Tabla 1]

Bacteria/Compuesto	Compuesto N° 1	Compuesto N° 2	Compuesto N° 3	Compuesto N° 4
<i>E. coli</i> NIHJ	$\leq 0,003$	$\leq 0,003$	$\leq 0,003$	0,006
<i>S. flexneri</i> 2A 5503	$\leq 0,003$	$\leq 0,003$	$\leq 0,003$	0,006
<i>P. Vulgaris</i> 08601	0,006	0,006	0,012	0,012
<i>K. pneumoniae</i> tipo 1	0,025	0,012	0,025	0,025
<i>S. marcescens</i> 10100	0,025	0,025	0,05	0,10
<i>P. aeruginosa</i> 32104	0,10	0,10	0,10	0,20
<i>P. aeruginosa</i> 32121	0,05	0,05	0,05	0,10
<i>S. maltophilia</i> IID 1275	0,20	0,10	0,10	0,20
<i>S. aureus</i> FDA 209P	$\leq 0,003$	$\leq 0,003$	0,006	0,006
<i>S. epidermidis</i> 56500	0,006	0,012	0,012	0,006
<i>S. pyogenes</i> G-36	0,006	0,006	0,006	0,025
<i>E. faecalis</i> ATCC 19433	0,025	0,025	0,05	0,05
<i>S. aureus</i> 870307	0,05	0,05	0,025	0,025
<i>S. pneumoniae</i> J24	0,006	0,006	0,006	0,006

[Tabla 2]

Bacteria/Compuesto	Fármaco de control 1	LVFX	CPFX
<i>E. coli</i> NIHJ	0,012	0,012	$\leq 0,003$
<i>S. flexneri</i> 2A 5503	0,012	0,025	0,006
<i>P. Vulgaris</i> 08601	0,025	0,012	$\leq 0,003$
<i>K. pneumoniae</i> tipo I	0,10	0,10	0,025
<i>S. marcescens</i> 10100	0,10	0,10	0,025

Bacteria/Compuesto	Fármaco de control 1	LVFX	CPFX
<i>P. aeruginosa</i> 32104	0,20	0,20	0,05
<i>P. aeruginosa</i> 32121	0,10	0,10	0,025
<i>S. maltophilia</i> IID 1275	0,78	0,39	0,78
<i>S. aureus</i> FDA 209P	0,006	0,20	0,10
<i>S. epidermidis</i> 56500	0,05	0,39	0,20
<i>S. pyogenes</i> G-36	0,025	0,78	1,56
<i>E. faecalis</i> ATCC 19433	0,10	0,78	0,78
<i>S. aureus</i> 870307	0,39	>6,25	>6,25
<i>S. pneumoniae</i> J24	0,025	0,78	0,39

5 Como resulta evidente a partir de las Tablas 1 y 2, los compuestos de la presente invención exhiben una actividad antibacteriana muy fuerte que es eficaz frente a una amplia gama de bacterias Gram positivas y Gram negativas, incluyendo las bacterias resistentes.

[Ejemplo de Ensayo 2]

10 Mediante el uso de los compuestos N° 1 y N° 2, se llevó a cabo un ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratón a través del siguiente método.

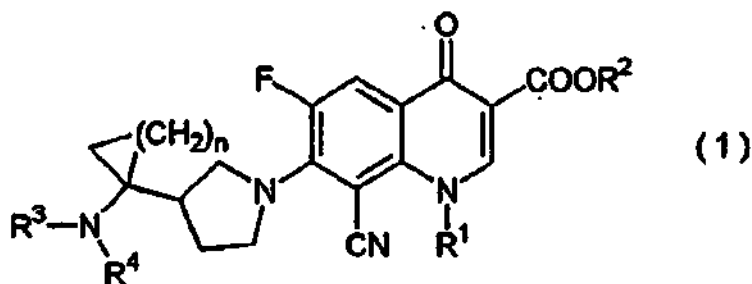
15 Se usaron grupos de ratones que consistieron cada uno de ellos en ratones Slc:ddY macho, de seis semanas de edad. Los Compuestos N° 1 y N° 2 se disolvieron en y se diluyeron con 0,1 mol/l de NaOH/solución salina. El medio es decir, 0,1 mol/l de NaOH/solución salina, se usó como control, y una solución de fármaco que se había preparado por disolución y dilución de ciclofosfamida en solución salina se usó como fármaco de control positivo. Todas las
20 soluciones de fármaco se desinfectaron a través de filtración mediante el uso de un filtro Mylex GS de 0,22 µm. Cada solución de fármaco se administró por vía intravenosa con un régimen de dosis única de 10 ml/kg a una tasa de 0,2 ml/min (100 y 150 mg/kg). Veinticuatro horas después de la administración, se recogieron células de mieloma del hueso fémur, se prepararon frotis, y éstos se tiñeron con naranja acrílico. Con un microscopio de fluorescencia se observaron 1.000 eritrocitos policromáticos para cada ratón individual, y se calculó la incidencia de eritrocitos policromáticos micronucleados y la relación de eritrocitos ortocromáticos con respecto a eritrocitos policromáticos entre 1.000 eritrocitos.

25 Como resultado, para el Compuesto N° 1 de la presente invención en particular, no se observó diferencia significativa en la tasa de inducción de micronúcleos entre el control y el grupo de administración de 150 mg/kg, y el resultado del ensayo fue de este modo negativo. Es decir, se descubrió que el Compuesto N° 1 de la presente invención era extremadamente débil en la inducción de micronúcleos; en otras palabras, se descubrió que el Compuesto N° 1 es muy seguro.

REIVINDICACIONES

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

{F1}



5

(donde

R¹ representa

un grupo alquilo C₁-C₆,

10 un grupo alqueno C₂-C₆,

un grupo halogenoalquilo C₁-C₆,

un grupo cicloalquilo C₃-C₆ que puede tener un sustituyente seleccionado entre átomos de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, nitro, amino, hidroxilo, y grupos carboxilo,

15 un grupo arilo C₆-C₂₀ que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno, alquilo C₁-C₆,

C₁-C₆ alcoxi, ciano, nitro, amino, hidroxilo, y grupos carboxilo,

un grupo heteroarilo C₃-C₅ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado entre átomos de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, nitro, amino, hidroxilo, y grupos carboxilo,

un grupo alcoxi C₁-C₆, o

un grupo alquilamino C₁-C₆;

20 R² representa

un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidinilo, un grupo 5-alquil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoximetilo C₂-C₇, o un grupo fenilalquilo formado por un grupo alqueno C₁-C₆ y un grupo fenilo;

25 R³ y R⁴ representan cada uno independientemente

un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o un grupo carbonilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, o un tripéptido que puede proporcionar una amina libre mediante la escisión, en un organismo, de un enlace peptídico entre el grupo carboxilo del aminoácido, dipéptido, o tripéptido y el grupo amino en el sustituyente de la posición 7 del derivado del ácido quinolonacarboxílico, y, en el caso en el que cada uno de R³ y R⁴ representa

30 un grupo alquilo C₁-C₆, el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más átomos o grupos seleccionados entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, y un grupo alcoxi C₁-C₆; y

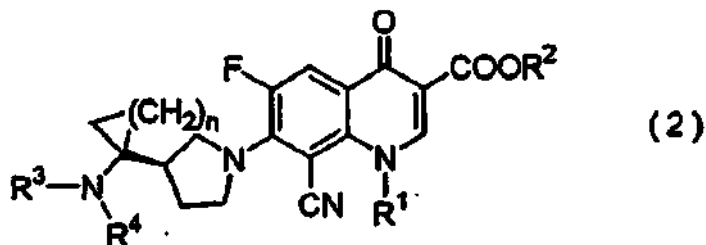
n representa un número entero de 1 a 3),

una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal.

35 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal, donde el compuesto representado por la fórmula (1) es estereoquímicamente puro.

40 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal, donde el compuesto representado por la fórmula (1) es estereoquímicamente puro y está representado por la siguiente fórmula (2):

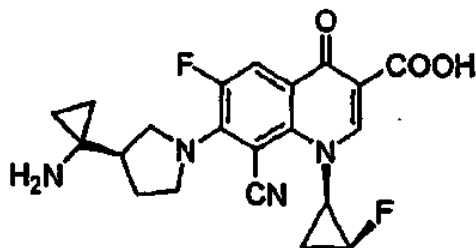
[F2]



(donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y n son como se han definido anteriormente).

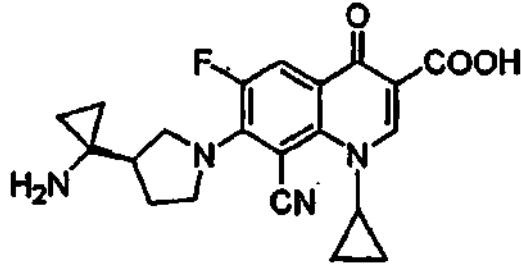
- 5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal, donde R^1 es un grupo cicloalquilo C_3-C_6 que puede tener un sustituyente seleccionado entre átomos de halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 , ciano, nitro, amino, hidroxilo, y carboxilo.
- 10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal, donde el grupo cicloalquilo C_3-C_6 que puede tener un sustituyente es un grupo halogenociclopropilo.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal, donde el grupo halogenociclopropilo es un grupo 1,2-cis-2-halogenociclopropilo.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal, donde el grupo 1,2-cis-2-halogenociclopropilo es un grupo (1R,2S)-2-halogenociclopropilo.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal, donde el grupo (1R,2S)-2-halogenociclopropilo es un grupo (1R,2S)-2-fluorociclopropilo.
- 20 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal, donde n es 1.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal, donde uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo carbonilo sustituido derivado de un aminoácido, un dipéptido, o un tripéptido que puede proporcionar una amina libre mediante la escisión de un enlace peptídico entre el grupo carboxilo del aminoácido, dipéptido, o tripéptido y el grupo amino en el sustituyente de la posición 7 del derivado del ácido quinolonacarboxílico.
- 25 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal, donde uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo alquilo C_1-C_6 .
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal, donde cada uno de R^3 y R^4 es un átomo de hidrógeno.
- 35 13. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal, donde R^2 es un átomo de hidrógeno.
- 40 14. Un compuesto representado por la siguiente fórmula, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal.

[F3]



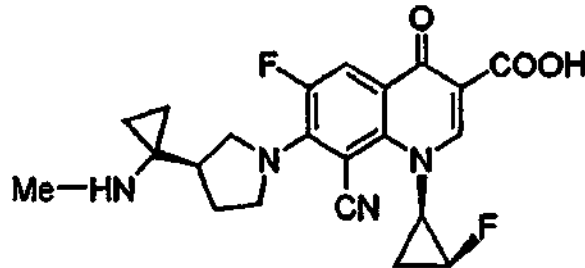
15. Un compuesto representado por la siguiente fórmula, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal.

[F4]



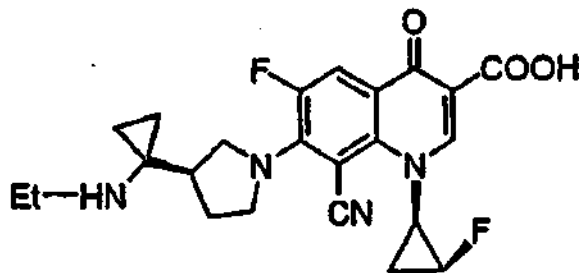
5 16. Un compuesto representado por la siguiente fórmula, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal.

[F5]



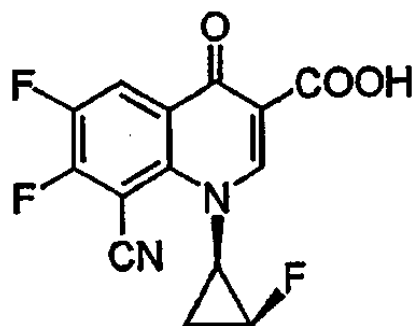
10 17. Un compuesto representado por la siguiente fórmula, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal.

[F6]



18. Un compuesto representado por la siguiente fórmula, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal.

[F7]



19. Un fármaco que contiene, como ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal.

5 20. Un fármaco antibacteriano que contiene, como ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal.

21. Un agente terapéutico para su uso frente a una enfermedad infecciosa, **caracterizado por** contener, como ingrediente activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, una sal del mismo, o un hidrato del compuesto o de la sal.