

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 828**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2014 PCT/EP2014/001253**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014 WO14191075**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2014 E 14723716 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 3003289**

54 Título: **Administración de antibacterianos híbridos de oxazolidinona-quinolona**

30 Prioridad:

28.05.2013 EP 13002762

10.12.2013 EP 13005745

10.12.2013 EP 13005748

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

09.10.2019

73 Titular/es:

MORPHOCHEM GMBH (100.0%)

Gmunder Strasse 37-37a

81379 München, DE

72 Inventor/es:

KAPSNER, THOMAS;

DALHOFF, AXEL y

GRAMATTE, THOMAS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 726 828 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

Administración de antibacterianos híbridos de oxazolidinona-quinolona

5 La presente invención se refiere al uso de híbridos de oxazolidinona-quinolona para el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades bacterianas.

Según una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a procedimientos mejorados de administración de antibacterianos híbridos de oxazolidinona-quinolona.

10 Según una forma de realización asimismo preferida, la presente invención se refiere al uso de híbridos de oxazolidinona-quinolona para el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades intestinales provocadas por bacterias Gram-positivas (por ejemplo, *S. aureus*, *Enterococcus spp.*), especialmente anaerobios Gram-positivos tales como *Clostridium spp.*, en particular *Clostridium difficile* y *Clostridium perfringens* (especialmente por *Clostridium difficile*).

15 Los híbridos de oxazolidinona-quinolona son agentes antimicrobianos eficaces contra una diversidad de patógenos humanos y veterinarios. Los híbridos de oxazolidinona-quinolona ya se han descrito en la técnica anterior (por ejemplo, en los documentos WO 02/059116, WO 03/002560, WO 03/031443, WO 03/032962, WO 2004/096221, WO 2005/058888, WO 2007/017828, WO 2008/056335, WO 2008/062379 y WO 2009/136379).

20 El *Clostridium difficile*, un bacilo anaerobio, formador de esporas, Gram-positivo, es la causa principal de diarrea asociada con antibióticos, especialmente en hospitales y centros de atención a largo plazo, pero también en personas de bajo riesgo, tales como personas sanas de la comunidad y mujeres periparto. Pueden desencadenarse infecciones por *Clostridium difficile* en pacientes, por ejemplo, como consecuencia del tratamiento con antibacterianos de amplio espectro que alteran el equilibrio ecológico de la flora intestinal comensal, lo que permite la proliferación de *C. difficile* y la producción de toxinas, así como la germinación de esporas de *C. difficile*. Los síntomas de infecciones por *Clostridium difficile* pueden variar desde diarrea leve hasta cuadros clínicos potencialmente mortales, tales como colitis fulminante, colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico y fallecimiento. Estos síntomas son provocados principalmente por los efectos citotóxicos de la toxina A y la toxina B de *C. difficile*.

25 La epidemiología de infecciones por *Clostridium difficile* (CDI) han cambiado en los últimos 15 años a medida que aumenta la población de personas de edad avanzada: una edad > 65 años es uno de los factores de riesgo más importantes para CDI y la mayor parte de las CDI tienen lugar en pacientes mayores de 65 años: de 1996 a 2009 la CDI en pacientes > 65 años ha aumentado en un 200% en total (archivos anuales de la encuesta nacional de altas hospitalarias (*National Hospital Discharge Survey Annual files*) 1996-2009: <http://www.cdc/nchs/nhds.htm>, consultados el 22 de mayo, 2013).

30 La mayor parte de los casos de CDI se tratan actualmente con la administración oral de los antibacterianos metronidazol, vancomicina o fidaxomicina. La frecuencia de recurrencia de CDI se encuentra entre el 20% y el 25% para metronidazol o vancomicina, y en aproximadamente el 13% para fidaxomicina (Tillotson GS y Tillotson J: *Clostridium difficile* - a moving target. F1000 Medicine Reports 2011, 3:6 doi:10.3410/M3-6). La tasa de curación por tratamiento por vía oral está en disminución y la tasa de recurrencia está en aumento con la edad de pacientes con CDI (Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, Godin D, Bourassa C: Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2005; 40: 1591-1597). Además, la mortalidad de pacientes con CDI está aumentando con la edad (Miller M, Gravel D, Mulvey M, Taylor G, Boyd D, Simor A, Gardam M, McGeer A, Hutchinson J, Moore D, Kelly S: Health care-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: Patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. Clin Infect Dis 2010; 50: 194-201).

35 El tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de CDI se prefiere por los motivos siguientes:

40 1) Los pacientes de edad avanzada a menudo tienen dificultades con la administración oral de antibacterianos, es decir, para tragar los comprimidos, lo que se evita mediante el tratamiento por vía parenteral (especialmente intravenosa) de las CDI.

45 2) La presentación clínica de CDI se caracteriza por diarrea acuosa y frecuentes evacuaciones no formadas por día. En consecuencia, los agentes antibacterianos administrados por vía oral se eliminan/excretan rápidamente (Yoo J, Lightner AL: *Clostridium difficile* infections: what every clinician should know. The Permanente Journal 2010; 14: 35-40). El tratamiento por vía parenteral (especialmente intravenosa) prolongará la exposición de *Clostridium difficile* en el aparato gastrointestinal al antibacteriano significativamente.

50 3) Pacientes con CDI gravemente enfermos, por ejemplo con íleo o megacolon tóxico, pueden haber retrasado significativamente el paso de agentes antibacterianos administrados por vía oral desde el estómago hasta el colon, lo que da como resultado concentraciones bajas y variables del antibacteriano en la ubicación de la

infección (Wenisch JM, Schmid D, Tucek G, Kuo HW, Allerberger F, Michl V, Tesik P, Laferl H, Wenisch C. A prospective cohort study on hospital mortality due to *Clostridium difficile* infection. *Infection*. 2012; 40(5):479-484). El tratamiento por vía parenteral (especialmente intravenosa) asegurará la exposición continua de *Clostridium difficile* al antibacteriano en el aparato gastrointestinal.

4) El proceso infeccioso de *C. difficile* se caracteriza por la adherencia y la colonización intestinal (función accesoria de varios factores de patogenicidad tales como enzimas proteolíticas y adhesinas), seguidas de la producción de dos toxinas (TcdA y TcdB) que dañan la mucosa colónica, de forma que las bacterias *C. difficile* penetran en las células de la mucosa gastrointestinal. Por lo tanto, la patogenia de las CDI se caracteriza por el crecimiento dentro de las capas mucosas y dentro de las células gastrointestinales humanas, de modo que las formas vegetativas (activas) de bacterias *C. difficile* no son fácilmente accesibles por los agentes antibacterianos administrados por vía oral distribuidos dentro de la matriz fecal. Además, las CDI se producen principalmente en pacientes que han estado utilizando antibacterianos para el tratamiento de enfermedades infecciosas, por ejemplo infecciones del aparato urinario o respiratorio que casi siempre alteran la microbiota comensal intestinal, alteran la resistencia a la colonización y pueden promover la germinación de esporas de *C. difficile* (forma inactiva), el crecimiento de células vegetativas, la producción de toxinas y el desarrollo de resistencia, de forma que el número total de células vegetativas y esporas de *C. difficile* que se esconden en el moco gastrointestinal, las células mucosas, las vellosidades y las microvellosidades, y/o las criptas y las glándulas del aparato gastrointestinal aumenta significativamente. Estas bacterias vegetativas y esporas persistentes no son accesibles por agentes antibacterianos administrados por vía oral, pero sí por antibacterianos administrados por vía parenteral (Denève C, Janoir C, Poilane I, Fantinato C, Collignon A: New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: S24-S28).

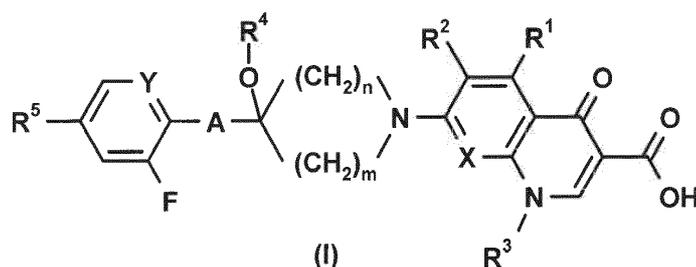
5) El tratamiento de las CDI recurrentes es difícil, ya que actualmente no se dispone de un régimen de tratamiento por vía intravenosa aprobado alternativo a la vancomicina de uso oral y la fidaxomicina de uso oral. No obstante, se producen cada vez con mayor frecuencia episodios recurrentes de CDI. El primer episodio recurrente de CDI generalmente se trata con el mismo régimen que el primero, y las recurrencias subsiguientes se tratan con dosis reducidas y/o pulsadas de metronidazol o vancomicina (Stuart H. Cohen, MD; Dale N. Gerding, MD; Stuart Johnson, MD; Ciaran P. Kelly, MD; Vivian G. Loo, MD; L. Clifford McDonald, MD; Jacques Pepin, MD; Mark H. Wilcox, MD. *Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(5):431-455). Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con vancomicina y metronidazol se ha asociado con neurotoxicidad (metronidazol) y nefrotoxicidad (vancomicina).

La administración por vía parenteral (especialmente intravenosa) de un compuesto de fórmula (I) dio como resultado, sorprendentemente, un efecto pronunciado contra bacterias Gram-positivas y anaerobios Gram-positivos en el aparato gastrointestinal de sujetos humanos. Además, los compuestos de fórmula (I) son eficaces contra *C. difficile in vitro*, aunque los dos farmacóforos de compuestos de fórmula (I) son ineficaces contra *C. difficile*. Por lo tanto, no se podía suponer que los compuestos de fórmula (I) pudieran afectar a los recuentos viables de *Clostridium spp. in vivo*: la ciprofloxacina no es activa *in vitro* ni es eficaz *in vivo* contra anaerobios, en particular contra anaerobios Gram-positivos, a pesar de sus altas concentraciones fecales. Por el contrario, el linezolid es activo *in vitro* contra *C. difficile* pero inactivo en un modelo de intestinos humanos *in vitro*. La inactividad de linezolid en este modelo es coherente con concentraciones fecales de linezolid despreciablemente bajas (el 0,2% de la dosis se excreta a través de las heces).

Un objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos para administrar cantidades terapéuticamente eficaces de híbridos de oxazolidinona-quinolona.

La presente invención proporciona un híbrido de oxazolidinona-quinolona para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, comprendiendo dicho tratamiento la administración del híbrido de oxazolidinona-quinolona a una velocidad de infusión de 0,4 a 3 (preferentemente de 0,4 a 1,5; especialmente de 0,4 a 0,75) mg/(kg de peso corporal x h),

siendo el híbrido de oxazolidinona-quinolona un compuesto de fórmula (I),



en la que

A es un grupo alquileo, un grupo alquenileno, un grupo alquinileno, un grupo heteroalquileo, un grupo cicloalquileo, un grupo heterocicloalquileo, un grupo arileno o un grupo heteroarileno, pudiendo estar todos los grupos sustituidos;

X es CR⁷ o N;

Y es CR⁶ o N;

n es 1, 2 o 3;

m es 1, 2 o 3;

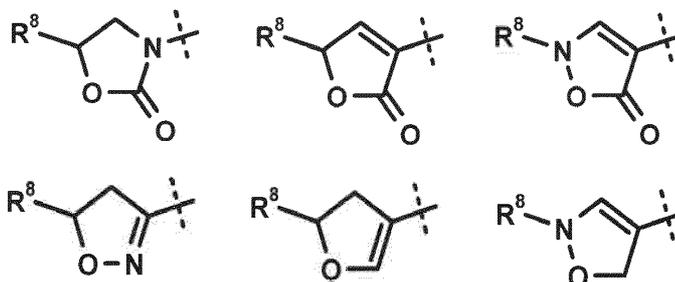
R¹ es H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, un grupo alquilo o un grupo heteroalquilo;

R² es H, F o Cl;

R³ es H, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo heteroalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo alquilocicloalquilo, un grupo heteroalquilocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo heteroarilalquilo o un grupo heteroarilalquilo; pudiendo estar todos dichos grupos sustituidos con uno, dos o más átomos de halógeno tales como F o Cl o grupos amino;

R⁴ es un grupo de fórmula PO₃H₂;

R⁵ se selecciona de entre los grupos siguientes:



R⁶ es H, F, Cl u OMe;

R⁷ es H, F, Cl, OH, NH₂, un grupo alquilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroalquilo sustituido o no sustituido, o

R³ y R⁷ pueden estar unidos a través de un grupo alquileo, alquenileno o heteroalquileo o pueden formar parte de un grupo cicloalquileo o heterocicloalquileo; en caso de que R³ no sea H y R⁷ no sea H, F, OH, NH₂ o Cl; y

R⁸ es un alquilo C₁₋₆, un heteroalquilo C₁₋₆ o un grupo heteroaralquilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

o una sal, un solvato, un hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable del mismo.

Preferentemente, el híbrido de oxazolidinona-quinolona se administra a lo largo de un período de 20 min a 24 h; preferentemente de 20 min a 5 h; de forma aún más preferida de 4 horas a 12 horas por día a la velocidad de infusión de la presente invención. Dicha dosis diaria puede administrarse, por ejemplo, una vez o, por ejemplo, a lo largo de un período de hasta 5 días, o hasta 10 días o incluso durante un período de hasta 6 meses o más, según la gravedad de la infección.

El término alquilo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene preferentemente de uno a diez, de forma especialmente preferida de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, n-hexilo, 2,2-dimetilbutilo, n-octilo o n-pentilo. Cualquier grupo alquilo tal como se define en el presente documento puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes, por ejemplo F, Cl, Br, I, NH₂, OH, SH o NO₂.

Los términos alquenilo y alquinilo se refieren a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada insaturada (que tiene uno, dos o más enlaces dobles y/o triples, un alquenilo que tiene preferentemente uno o dos enlaces dobles y un alquinilo que tiene preferentemente uno o dos enlaces triples), que contienen preferentemente de dos a diez,

preferentemente de dos a seis átomos de carbono, por ejemplo: etenilo (vinilo), propenilo (alilo), isopropenilo, n-pentenilo, butenilo, isoprenilo o hexa-2-enilo; grupos etinilo, propinilo o butinilo. Cualquier grupo alquenilo o alquinilo tal como se define en el presente documento puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes, por ejemplo, F, Cl, Br, I, NH₂, OH, SH o NO₂.

5 El término heteroalquilo se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo tal como se define en el presente documento en el que uno o más átomos de carbono están reemplazados por un átomo de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre o por un grupo SO o por un grupo SO₂, por ejemplo, un grupo alcoxi tal como metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi o terc-butoxi, un grupo alcoxialquilo tal como metoximetilo, etoximetilo, 1-metoxietilo, 1-etoxietilo, 2-metoxietilo o 2-etoxietilo, un grupo alquilamino tal como metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino o dietilamino, un grupo alquiltio tal como metiltio, etiltio o isopropiltio o un grupo ciano. También puede referirse a uno de los grupos anteriores que contiene un grupo ceto. El término heteroalquilo se refiere además a un grupo derivado de un ácido carboxílico o de una amida de ácido carboxílico, tal como acetilo, propionilo, acetiloxi, propioniloxi, acetilamino o propionilamino, un grupo carboxialquilo tal como carboximetilo, carboxietilo o carboxiopropilo, un éster carboxialquílico, un grupo alquiltiocarboxiamino, un grupo alcoxiamino, un grupo alquilaminotiocarboxiamino o un grupo alcoxycarbonilamino. Cualquier grupo heteroalquilo tal como se define en el presente documento puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes, por ejemplo F, Cl, Br, I, NH₂, OH, SH o NO₂.

20 La expresión heteroalquilo C₁-C₆ se refiere a un grupo heteroalquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S y/o N (especialmente O y/o N).

25 El término cicloalquilo se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado (que tiene uno, dos o más enlaces dobles y/o triples) con uno, dos o más anillos, que tiene de tres a 14 átomos de anillo de carbono, preferentemente de cinco o seis a diez átomos de anillo de carbono, por ejemplo grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetralina, ciclopentenilo o ciclohex-2-enilo. Cualquier grupo cicloalquilo tal como se define en el presente documento puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes, por ejemplo, F, Cl, Br, I, OH, =O, NH₂, =NH, SH, =S, N₃, NO₂, grupos alquilo tales como metilo o etilo, grupos heteroalquilo tales como metoxi, metilamino, dimetilamino o cianuro.

30 El término heterocicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo tal como se define en el presente documento en el que uno, dos o más átomos del anillo de carbono están reemplazados por uno, dos o más átomos de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre o grupos S(O)₁₋₂, por ejemplo grupos piperidino, morfolino o piperazino.

35 El término alquilocicloalquilo se refiere a grupos que contienen tanto grupos cicloalquilo como también grupos alquilo, alquenilo o alquinilo según las definiciones anteriores, por ejemplo grupos alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquenilo, alquenilocicloalquilo y alquinilocicloalquilo. Un grupo alquilocicloalquilo contiene preferentemente un grupo cicloalquilo que contiene uno o dos anillos que tienen de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos de anillo de carbono, y uno o dos grupos alquilo, alquenilo o alquinilo (especialmente grupos alquilo) que tienen 1 o de 2 a 6 átomos de carbono.

40 El término heteroalquilocicloalquilo se refiere a grupos alquilocicloalquilo tal como se han definido anteriormente en los que uno o más (preferentemente 1, 2 o 3) átomos de carbono se han reemplazado por un átomo de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre (preferentemente por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno) o un grupo SO o un grupo SO₂. Un grupo heteroalquilocicloalquilo contiene preferentemente 1 o 2 anillos que tienen de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos del anillo, y uno o dos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo o heteroalquilo (especialmente grupos alquilo o heteroalquilo) que tienen 1 o de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de dichos grupos son alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquenilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heteroalquilheterocicloalquilo y heteroalquilheterocicloalquenilo, estando los grupos cíclicos saturados o monoinsaturados, diinsaturados o triinsaturados.

45 El término arilo se refiere a un grupo cíclico aromático con uno, dos o más anillos, que tiene de cinco a 14 átomos de anillo de carbono, preferentemente de cinco o seis a diez átomos de anillo de carbono, por ejemplo, grupos fenilo o naftilo. Cualquier grupo arilo tal como se define en el presente documento puede estar sustituido con uno, dos o más sustituyentes, por ejemplo F, Cl, Br, I, OH, NH₂, SH, N₃, NO₂, grupos alquilo tales como metilo o etilo, grupos heteroalquilo tales como metoxi, metilamino, dimetilamino o cianuro.

50 El término heteroarilo se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos que contiene de 5 a 14 átomos de anillo, preferentemente de 5 a 10 (especialmente 5 o 6 o 9 o 10) átomos de anillo, y contiene uno o más (preferentemente 1, 2, 3 o 4) átomos de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre (preferentemente O, S o N) además de los átomos del anillo de carbono. La expresión heteroarilo se refiere además a grupos que están sustituidos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o con grupos OH, SH, N₃, NH₂ o NO₂. Son ejemplos grupos piridilo (por ejemplo, 4-piridilo), imidazolilo (por ejemplo, 2-imidazolilo), fenilpirrolilo (por ejemplo, 3-fenilpirrolilo), tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, indazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirdazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, indazolilo, indolilo, bencimidazolilo,

benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, purinilo, carbazolilo, acridinilo, pirimidilo, 2,3'-bifurilo, pirazolilo (por ejemplo 3-pirazolilo) e isoquinolinilo.

5 El término aralquilo (o arilalquilo o alquilarilo) se refiere a grupos que comprenden tanto grupos arilo como grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y/o cicloalquilo.

10 El término heteroaralquilo (o heteroarilalquilo o heteroalquilarilo o heteroalquilheteroarilo, etc.) se refiere a un grupo aralquilo tal como se define en el presente documento en el que uno, dos, tres o más átomos de carbono están reemplazados por uno, dos, tres o más átomos de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre o grupos S(O)₁₋₂, es decir, grupos que contienen arilo o heteroarilo, respectivamente, y también grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y/o heteroalquilo y/o cicloalquilo y/o heterocicloalquilo según las definiciones anteriores.

15 Preferentemente, cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroarilalquilo tal como se definen en el presente documento puede estar sustituido con uno o más átomos de halógeno, grupos NH₂, SH, NO₂ u OH o grupos alquilo, heteroalquilo, arilo, aralquilo, aralquiloxi, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo no sustituidos tal como se definen en el presente documento.

20 La expresión "opcionalmente sustituido" o el término "sustituido" se refieren a grupos en los que uno o más átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por un átomo de halógeno, un grupo NH₂, SH, =NH, =S, =O, NO₂ u OH o por un grupo alquilo, heteroalquilo, arilo, aralquilo, aralquiloxi, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo no sustituido tal como se definen en el presente documento. Los sustituyentes preferidos son F, Cl, OH y NH₂.

25 En el contexto de la presente invención, los términos y las expresiones agente(s) antibacteriano(s), antibacteriano(s), antimicrobiano(s), agente(s) antimicrobiano(s) y compuesto(s) antibacteriano(s) tienen preferentemente el mismo significado. Además, en el contexto de la presente invención, la expresión híbrido de oxazolidinona-quinolona se refiere preferentemente a los antibacterianos híbridos de oxazolidinona-quinolona.

30 Las formas de realización preferidas y/o ventajosas de la invención son objeto de las reivindicaciones dependientes.

Son preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es H.

Son más preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R² es F o H.

35 Son asimismo preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R³ es un grupo etilo, 2-propilo, cicloalquilo C₃-C₆ (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), fenilo o piridilo. Todos estos grupos pueden estar sustituidos con uno, dos, tres o más átomos de flúor o grupos amino.

40 Son asimismo preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R³ es un grupo ciclopropilo.

45 Son más preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R⁷ y R³ forman conjuntamente un puente de la fórmula -O-CH₂-N(Me)- o -O-CH₂-CH(Me)- en las que el átomo de oxígeno está unido a la posición X. En el presente documento, la estereoquímica preferida en el centro quiral es la que proporciona la configuración (S) en el compuesto final.

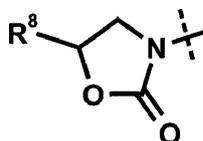
Son asimismo preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula SO₃H, PO₃H₂, CH₂OPO₃H₂ o COCH₂CH₂COOH.

50 Son más preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R⁴ es un éster de un aminoácido natural o un derivado del mismo (preferentemente un grupo de fórmula -COCHR'¹NH)₂ o un derivado tal como un éster, amida o alquilamina del mismo, siendo R' la cadena lateral de un aminoácido natural tal como ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, etc.; por ejemplo dimetil-aminoglicina OCOCH₂N(CH₃)₂.

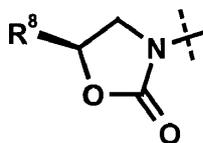
55 Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula PO₃H₂.

Los más preferidos son los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) en las que R⁴ es un grupo de fórmula PO₃H₂ o sales de los mismos (especialmente una sal de sodio).

60 Son más preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ tiene la estructura siguiente:



Son asimismo preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ tiene la estructura siguiente:



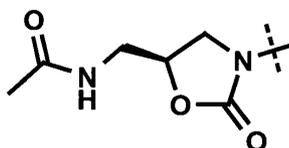
5

Son más preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R⁸ es un grupo alquilo C₁₋₆ o heteroalquilo C₁₋₆.

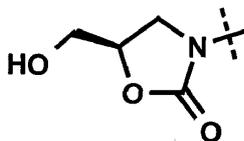
10 Son asimismo preferidos los compuestos de Fórmula (I) en la que R⁸ es un grupo de la fórmula -CH₂NHCOCH=CH-arilo, -CH₂O-heteroarilo (especialmente -oxa-3-oxazol), -CH₂NHSO₂Me, -CH₂NHCOOMe, -CH₂NHCOMe, -CH₂NHCS₂Me, -CH₂NHCSMe, -CH₂NHCSNH₂, -CH₂NHCSOMe o -NHCOMe; especialmente -CH₂NHCSMe, -CH₂OH o -CH₂NHCOMe.

15 Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R⁸ es un grupo de la fórmula -CH₂NHCOMe o -CH₂OH.

Son más especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ tiene la estructura siguiente:



20 Son asimismo especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ tiene la estructura siguiente:



25 Son asimismo preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R⁷ es H, F, Cl o un grupo metoxi que puede estar sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que R⁷ es H o un grupo metoxi.

30 Son más preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que X es N o CH; de forma especialmente preferida X es CH.

Son asimismo preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que Y es CH.

35 Son más preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que n es 1 o 2; de forma especialmente preferida 2.

Son asimismo preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que m es 2.

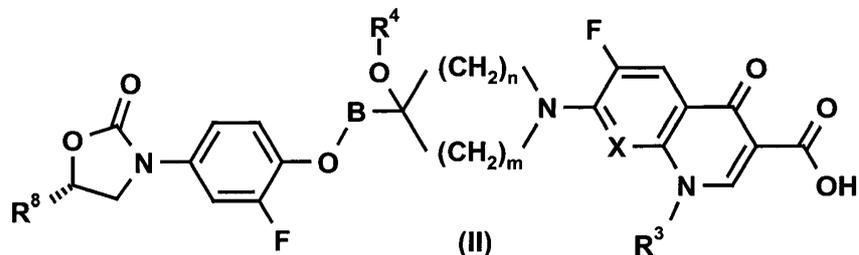
40 Son más preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que A es alquilenilo C₁₋₆, alquenileno C₂₋₆, alquinileno C₂₋₆, heteroalquilenilo C₁₋₆, ciclopropileno, epóxido, aziridina, tioepóxido, lactama o lactona, pudiendo estar todos dichos grupos sustituidos.

45 Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que A es un grupo de fórmula -CH₂CH₂-, -OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -SCH₂-, -SCH₂CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH(OH)CH(OH)- o -CH(NH₂)₂CH(OH)-. De forma especialmente preferida, A es un grupo de fórmula -OCH₂-, estando unido el átomo de oxígeno al anillo aromático que comprende el grupo Y.

50 Son asimismo preferidos los compuestos de fórmula (I) en la que A es un grupo de fórmula -O-B-, en la que B es un grupo alquilenilo C₁₋₄, un grupo alquenileno, C₂₋₄ un grupo alquinileno C₂₋₄ o un grupo heteroalquilenilo C₁₋₄, pudiendo estar todos dichos grupos sustituidos con uno, dos o más grupos hidroxilo o amino. En este caso, el átomo de oxígeno está unido al anillo aromático que comprende Y y B está unido al grupo heterocicloalquilo en el átomo de carbono que porta el grupo -O-R⁴.

Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) en los que B es CH₂ o CH₂CH₂; de forma especialmente preferida CH₂.

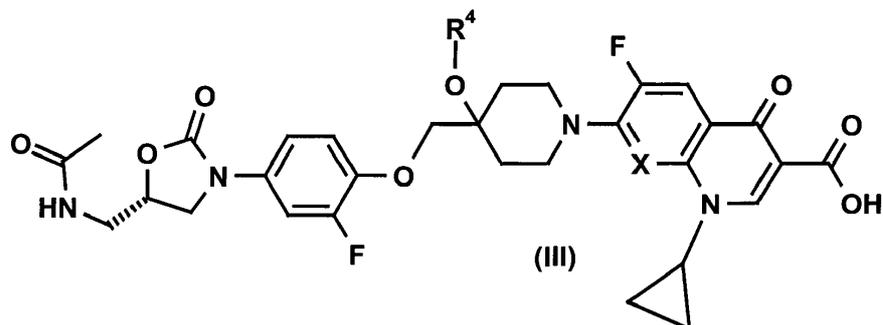
De forma especialmente preferida, el híbrido de oxazolidinona-quinolona es un compuesto de fórmula (II)



en la que R³, R⁴, R⁸, X, B, n y m se definen como anteriormente o una sal, un solvato, un hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable del mismo.

En una forma de realización preferida, B es CH₂; X es CH, N o C-OMe y R³ es ciclopropilo o X es CR⁷ y R⁷ y R⁸ forman conjuntamente un puente de la fórmula -O-CH₂-CH(Me)-, en la que la estereoquímica preferida en el centro quiral es la que proporciona la configuración (S) en el compuesto final, n es 1, 2 o 3 (especialmente 1 o 2), m es 1, 2 o 3 (especialmente 2), R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula PO₃H₂ y R⁸ es un grupo de la fórmula -CH₂NHCOMe o -CH₂OH o una sal, un solvato, un hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable del mismo.

De forma especialmente preferida el híbrido de oxazolidinona-quinolona es un compuesto de fórmula (III):



en la que X es N o CH (de forma especialmente preferida CH) y R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula PO₃H₂ o una sal, un solvato, un hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable del mismo.

Son asimismo preferidas las sales monosódicas, disódicas o trisódicas (siendo las más preferidas las sales monosódicas) de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) o mezclas de los mismos, especialmente cuando R⁴ es PO₃H₂. Son especialmente preferidas las sales monosódicas, disódicas o trisódicas (siendo las más preferidas las sales monosódicas) de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) en las que R⁴ es PO₃H₂ o mezclas de los mismos.

De forma especialmente preferida, el híbrido de oxazolidinona-quinolona se selecciona de entre los compuestos siguientes:

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-(2,6-diamino-hexanoiloxi)-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;

éster mono-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-(6-carboxi-8-ciclopropil-3-fluoro-5-oxo-5,8-dihidro-[1,8]naftiridina-2-il)-piperidin-4-ílico] del ácido succínico;

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

5 ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

10 ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

15 ácido 9-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenaleno-5-carboxílico;

20 ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;

25 ácido 7-(3-{4-[(SS)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

30 ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

35 ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

40 ácido 9-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenaleno-5-carboxílico;

45 ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-azepan-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

50 ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-azepan-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;

55 ácido 7-(4-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-feniletinil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

60 ácido 7-(4-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-feniletinil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico;

65 ácido 7-[4-(2-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenil}-etil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

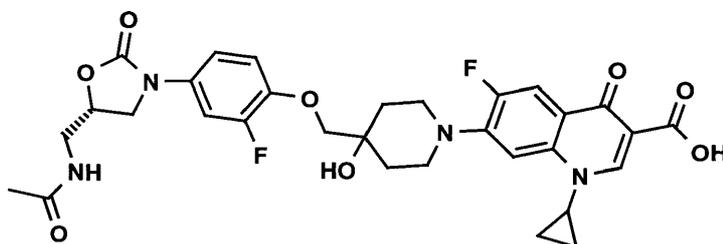
70 ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-[4-({2-fluoro-4-[(5R)-5-(hidroximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenoxi)metil}-4-hidroxipiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico;

o una sal, un solvato, un hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable de los mismos.

Más especialmente preferida es la sal de sodio del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico o un solvato, un hidrato o un formulación farmacológicamente aceptable del mismo.

De forma más preferida, el híbrido de oxazolidinona-quinolona se selecciona de entre los compuestos siguientes:

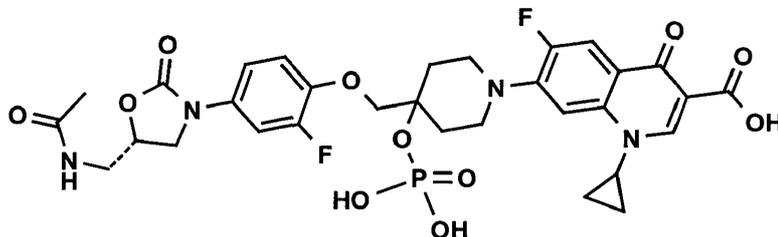
55 ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico



y

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico

5



o una sal de los mismos, tal como por ejemplo: la sal de sodio del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico.

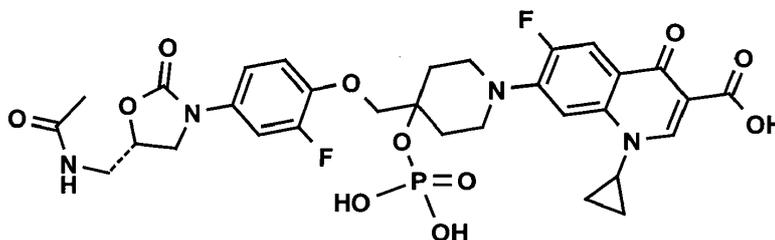
10

De la forma más preferida, el híbrido de oxazolidinona-quinolona es la sal de sodio del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico.

15

Según una forma de realización especialmente preferida, la presente invención proporciona un procedimiento de administración de un híbrido de oxazolidinona-quinolona que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello el híbrido de oxazolidinona-quinolona a una velocidad de infusión de 0,4 a 3,0 (preferentemente de 0,4 a 1,5; de forma especialmente preferida de 0,4 a 0,75) mg/(kg de peso corporal x h), siendo el híbrido de oxazolidinona-quinolona: ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:

20



o una de sal del mismo, tal como, por ejemplo: la sal de sodio del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico.

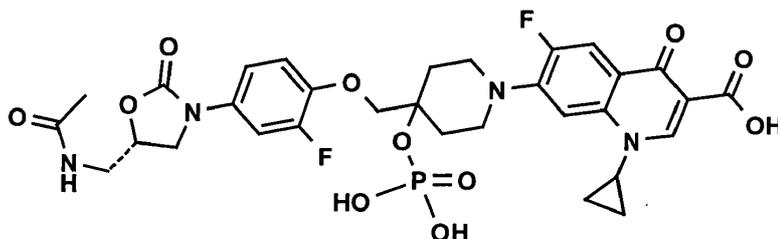
25

Según una forma de realización más especialmente preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para el uso de un híbrido de oxazolidinona-quinolona para la fabricación de un medicamento para tratar una infección bacteriana en un paciente con necesidad de ello, en el que el híbrido de oxazolidinona-quinolona se administra a una velocidad de infusión de 0,4 a 3,0 (preferentemente de 0,4 a 1,5; de forma especialmente preferida de 0,4 a 0,75) mg/(kg de peso corporal x h), siendo el híbrido de oxazolidinona-quinolona:

30

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

35



o una sal del mismo, tal como, por ejemplo: la sal de sodio del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico.

40

Según una forma de realización más especialmente preferida, la presente invención proporciona un híbrido de oxazolidinona-quinolona para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, comprendiendo dicho tratamiento la administración del híbrido de oxazolidinona-quinolona a una velocidad de infusión de 0,4 a 3 (preferentemente de 0,4 a 1,5; de forma especialmente preferida de 0,4 a 0,75) mg/(kg de peso corporal x h), siendo el híbrido de oxazolidinona-quinolona:

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico



o una de sus sales, como por ejemplo: la sal de sodio del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico.

Según la presente invención, es especialmente preferida una velocidad de infusión de 0,4 a 0,75 mg/(kg de PC x h).

Las velocidades de infusión de la presente invención se pueden utilizar para pacientes en aplicaciones clínicas y en aplicaciones veterinarias. Las velocidades de infusión (mg/(kg de PC x h)) de los híbridos de oxazolidinona-quinolona de la presente invención son seguras y eficaces en aplicaciones clínicas o veterinarias.

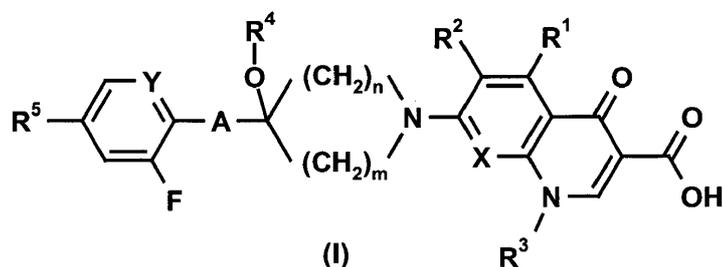
En una forma de realización especialmente preferida, la velocidad de infusión de la presente invención es de 0,5 mg/(kg de PC x h).

Además, es especialmente preferida la administración de la sal de sodio del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico en una dosis de 6 mg/kg de peso corporal a lo largo de 12 horas durante 5 días consecutivos a seres humanos.

Los procedimientos de la presente invención también pueden ponerse en práctica durante la administración concurrente de uno o más antibióticos distintos de un antibacteriano de híbrido de oxazolidinona-quinolona.

Los procedimientos de la presente invención son especialmente útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas provocadas por bacterias Gram-positivas.

Según otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I),



en la que

A es un grupo alquileo, un grupo alquenileno, un grupo alquinileno, un grupo heteroalquileo, un grupo cicloalquileo, un grupo heterocicloalquileo, un grupo arileno o un grupo heteroarileno, pudiendo estar todos dichos grupos sustituidos;

X es CR⁷ o N;

Y es CR⁶ o N;

n es 1, 2 o 3;

m es 1, 2 o 3;

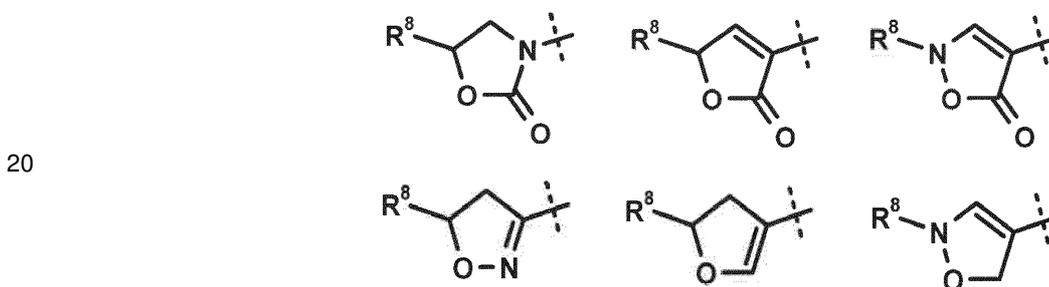
R¹ es H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, un grupo alquilo o un grupo heteroalquilo;

5 R² es H, F o Cl;

10 R³ es H, un grupo alquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alquinilo, un grupo heteroalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo alquilocicloalquilo, un grupo heteroalquilocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo heteroarilalquilo o un grupo heteroarilalquilo; pudiendo estar todos dichos grupos sustituidos con uno, dos o más átomos de halógeno tales como los grupos F o Cl o amino;

15 R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo de fórmula PO₃R⁹₂ o SO₃R¹⁰ o un grupo heteroalquilo que porta al menos un grupo OH, NH₂, SO₃R¹⁰, PO₃R⁹₂ o COOH o un éster de un aminoácido natural o un derivado del mismo, en las que los grupos R⁹ independientemente uno de otro son H, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y en las que R¹⁰ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo;

R⁵ se selecciona de entre los grupos siguientes:



R⁶ es H, F, Cl u OMe;

25 R⁷ es H, F, Cl, OH, NH₂, un grupo alquilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroalquilo sustituido o no sustituido, o

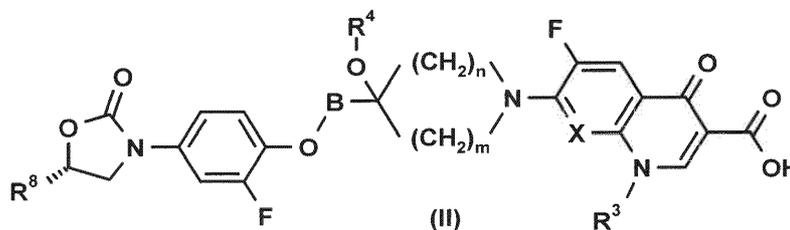
30 R³ y R⁷ pueden estar unidos a través de un grupo alquileo, alquenoileno o heteroalquileo o pueden formar parte de un grupo cicloalquileo o heterocicloalquileo; en caso de que R³ no sea H y R⁷ no sea H, F, OH, NH₂ o Cl; y

R⁸ es un alquilo C₁₋₆, un heteroalquilo C₁₋₆ o un grupo heteroaralquilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

35 o una sal, un solvato, un hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable del mismo,

para su uso en el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades intestinales provocadas por bacterias Gram-positivas.

40 Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (II)

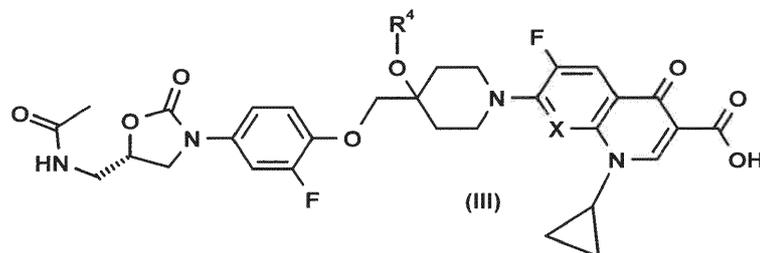


45 en la que R³, R⁴, R⁸, X, B, n y m se definen como anteriormente o una sal, un solvato, un hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades intestinales provocadas por bacterias Gram-positivas.

50 En una forma de realización preferida, B es CH₂; X es CH, N o C-OMe y R³ es ciclopropilo o X es CR⁷ y R⁷ y R³ forman conjuntamente un puente de la fórmula -O-CH₂-CH(Me)-, en la que la estereoquímica preferida en el centro quiral es la que proporciona la configuración (S) en el compuesto final, n es 1, 2 o 3 (especialmente 1 o 2), m es 1, 2 o 3 (especialmente 2), R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula PO₃H₂ y R⁸ es un grupo de la fórmula -

CH₂NHCOMe o -CH₂OH o una sal, un solvato, un hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable de los mismos.

Son más preferidos los compuestos de fórmula (III):



10 en la que X es N o CH (de forma especialmente preferida CH) y R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula PO₃H₂ o una sal, un solvato, un hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades intestinales provocadas por bacterias Gram-positivas.

15 También son preferidas las sales monosódicas, disódicas o trisódicas (siendo las más preferidas las sales monosódicas) de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) o mezclas de los mismos. Son especialmente preferidas las sales monosódicas, disódicas o trisódicas (siendo las más preferidas las sales monosódicas) de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) en las que R⁴ es PO₃H₂ o mezclas de los mismos, para su uso en el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades intestinales provocadas por bacterias Gram-positivas.

20 Son especialmente preferidos los compuestos siguientes:

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;

25 ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;

30 ácido 7-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-(2,6-diamino-hexanoiloxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;

éster mono-[4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-1-(6-carboxi-8-ciclopropil-3-fluoro-5-oxo-5,8-dihidro-[1,8]naftiridina-2-il)-piperidin-4-ílico] del ácido succínico;

35 ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

40 ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

45 ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

ácido 9-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenaleno-5-carboxílico;

50 ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;

ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

55 ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

ácido 7-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

5 ácido 9-(3-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-8-fluoro-3-metil-6-oxo-2,3-dihidro-6H-1-oxa-3a-aza-fenaleno-5-carboxílico;

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-azepan-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

10 ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-azepan-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;

15 ácido 7-(4-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-feniletinil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

ácido 7-(4-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-feniletinil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico;

20 ácido 7-[4-(2-{4-[5S-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenil}-etil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico;

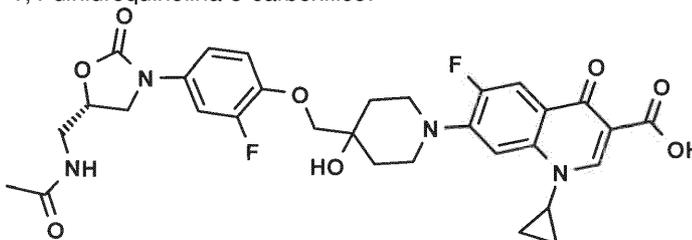
ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-[4-({2-fluoro-4-[(5R)-5-(hidroximetil)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenoxi}metil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico;

25 o una sal, un solvato, un hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades intestinales provocadas por bacterias Gram-positivas.

30 Más especialmente preferida es la sal de sodio del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico o un solvato, un hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades intestinales provocadas por bacterias Gram-positivas.

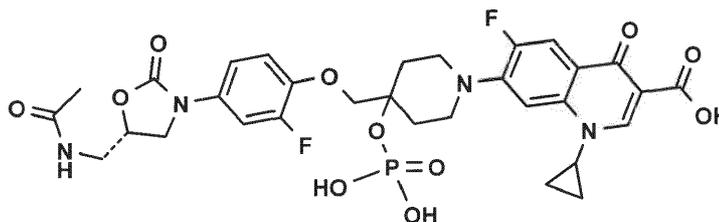
35 Los más preferidos son los compuestos siguientes:

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico:



40 y

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico:



45 o una de sus sales, como por ejemplo: la sal de sodio del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico, para su uso en el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades intestinales provocadas por bacterias Gram-positivas.

50

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen un híbrido de oxazolidinona-quinolona (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), (II) o (III)) como agente activo y, opcionalmente, vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes. Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas según la presente invención también pueden contener antibióticos conocidos adicionales.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades bacterianas, especialmente para el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades intestinales que están provocadas por bacterias Gram-positivas (por ejemplo, *S. aureus*, *Enterococcus spp.*), especialmente anaerobios Gram-positivos tales como *Clostridium spp.*, en particular *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* (especialmente por *Clostridium difficile*).

Es otro objeto de la presente invención proporcionar compuestos de fórmula (I), (II) o (III) tal como se definen en el presente documento o una composición farmacéutica tal como se define en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades bacterianas, especialmente para el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades intestinales provocadas por bacterias Gram-positivas (por ejemplo, *S. aureus*, *Enterococcus spp.*), especialmente anaerobios Gram-positivos tales como *Clostridium spp.*, en particular *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* (especialmente por *Clostridium difficile*).

Es además un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para el tratamiento o la prevención de enfermedades bacterianas (especialmente para el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades intestinales que están provocadas por bacterias Gram-positivas (por ejemplo, *S. aureus*, *Enterococcus spp.*), especialmente anaerobios Gram-positivos tales como *Clostridium spp.*, en particular *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* (especialmente por *Clostridium difficile*)) que comprende la administración por vía parenteral (especialmente intravenosa), a un paciente con necesidad de ello, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

Las enfermedades intestinales que se van a prevenir o tratar según la presente invención comprenden, por ejemplo, diarrea, colitis y colitis pseudomembranosa. Dichas enfermedades intestinales pueden estar provocadas, por ejemplo, por *Clostridium difficile* (y especialmente por una cepa productora de toxinas de *Clostridium difficile*).

De forma especialmente preferida, los compuestos y las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de casos graves o complicados de enfermedades bacterianas (especialmente enfermedades asociadas a *Clostridium difficile*) tales como íleo, megacolon tóxico, colitis fulminante, perforación del colon o necesidad de colectomía.

De forma asimismo especialmente preferida, los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se divulgan en el presente documento pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de casos recurrentes de enfermedades bacterianas (especialmente enfermedades asociadas a *Clostridium difficile* tales como diarrea asociada a *Clostridium difficile*).

La presente invención también se refiere a sales farmacológicamente aceptables, o solvatos e hidratos, respectivamente, y a composiciones y formulaciones de compuestos de fórmula (I), (II) o (III). Además, la presente invención también se refiere al uso de sales farmacológicamente aceptables, o solvatos e hidratos, respectivamente, y a composiciones y formulaciones de híbridos de oxazolidinona-quinolona (por ejemplo, compuestos de fórmula (I), (II) o (III)).

Ejemplos de sales farmacológicamente aceptables de compuestos suficientemente básicos de fórmula (I), (II) o (III) son sales de ácidos minerales fisiológicamente aceptables tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico; o sales de ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, p-toluenosulfónico, láctico, acético, trifluoroacético, cítrico, succínico, fumárico, maleico y salicílico. Además, un compuesto suficientemente ácido de fórmula (I), (II) o (III) puede formar sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, litio, calcio o magnesio; sales de amonio; o sales de bases orgánicas, por ejemplo sales de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, hidróxido de colina, meglumina, piperidina, morfina, tris-(2-hidroxiethyl)amina, lisina o arginina.

Los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) pueden estar solvatados, especialmente hidratados. La hidratación puede tener lugar durante el proceso de producción o como consecuencia de la naturaleza higroscópica de los compuestos inicialmente exentos de agua de fórmula (I), (II) o (III).

Debe apreciarse que determinados compuestos de fórmula (I), (II) o (III) mencionados en la presente descripción pueden presentar formas tautoméricas de las que podría mencionarse o representarse específicamente en la presente descripción solo una, diferentes isómeros geométricos (que generalmente se denotan como isómeros cis/trans o más generalmente como isómeros (E) y (Z) o diferentes isómeros ópticos como resultado de uno o más átomos de carbono quiral (que generalmente se denominan utilizando la nomenclatura del sistema Cahn-Ingold-

Prelog o R/S). Además, algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. Todas estas formas tautoméricas, isómeros geométricos u ópticos (así como racematos y diastereómeros) y formas polimorfas están incluidas en la invención. Los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) pueden estar presentes también como compuestos aquirales, mezclas de diastereómeros, mezclas de enantiómeros o como compuestos ópticamente puros.

5 Tal como se ha mencionado anteriormente, los agentes terapéuticamente útiles que contienen compuestos de fórmula (I), (II) o (III), sus solvatos, sales o formulaciones también están comprendidos en el ámbito de la presente invención.

10 Según la invención, los híbridos oxazolidinona-quinolona (por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), (II) o (III)) se administrarán por vía parenteral, incluida inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea, por ejemplo como solución o suspensión inyectable. Preferentemente, los híbridos de oxazolidinona-quinolona (por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), (II) o (III)) se administrarán por vía intravenosa.

15 Para la producción de soluciones, emulsiones o suspensiones líquidas, se pueden utilizar como excipientes, por ejemplo agua, alcoholes, solución salina acuosa, dextrosa acuosa, polioles, glicerina, lípidos, fosfolípidos, ciclodextrinas, aceites vegetales, de petróleo, animales o sintéticos. Especialmente preferidos son los lípidos y más preferidos son los fosfolípidos (preferentemente de origen natural; de forma especialmente preferida con un tamaño de partícula de entre 300 a 350 nm) preferentemente en solución salina tamponada con fosfato (pH = 7 a 8, preferentemente 7,4).

20 Cuando se administra por vía intravenosa a varias especies animales, entre ellas ratones y ratas, la sal de sodio del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (Compuesto 1) se convirtió rápidamente en la sustancia activa ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico (Compuesto 2). Su muy buena solubilidad en medios acuosos permite que (el Compuesto 1) se formule fácilmente, utilizando liofilización. Para mejorar la estabilidad y reducir el tiempo de reconstitución del liofilizado, el Compuesto 1 puede formularse, por ejemplo, junto con sorbitol e hidróxido de sodio y liofilizarse en viales de vidrio. El liofilizado se puede reconstituir fácilmente mediante la adición de agua para inyección y agitación suave para formar una solución amarilla y estéril lista para su inyección por vía intravenosa.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden contener aditivos para conservación y/o estabilización, por ejemplo, estabilizantes UV, emulsionantes, sales para cambiar la presión osmótica, tampones y antioxidantes.

40 Los compuestos de fórmula (I), (II) y (III) se pueden sintetizar según los procedimientos descritos en la técnica anterior (por ejemplo, en los documentos WO 02/059116, WO 03/002560, WO 03/031443, WO 03/032962, WO 2004/096221, WO 2005/058888, WO 2008/056335 y WO 2009/136379). La actividad antibacteriana de estos compuestos se describe en estos documentos y también, por ejemplo, en los documentos US 8.329.908 y US 8.513.231 y documentos citados en los mismos.

45 Por ejemplo, el Compuesto 2 muestra las actividades siguientes contra varias cepas bacterianas. La prueba MIC se realizó de acuerdo a directrices de CLSI (anteriormente NCCLS): Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 11^º suplemento informativo, vol. 21, N^º 1, M100-S11, enero de 2001. NCCLS. Edición revisada: 17^º suplemento informativo, vol. 27, N^º 1, M100-S16, enero de 2007.

Cepas bacterianas	MIC (mg/l)
Staphylococcus aureus ATCC 29213	0,5
Staphylococcus aureus ATCC 33593	0,25
Staphylococcus aureus ATCC 43300	0,5
Staphylococcus aureus Visa Mu 50	0,5
Staphylococcus aureus NRS 120	2
Streptococcus pneumoniae ATCC 33400	0,03
Enterococcus faecalis ATCC 29212	0,25
Enterococcus faecalis ATCC 51299	0,25

50

Ejemplos

Ejemplo 1 (velocidad de infusión):

5 El Compuesto 1 se administró a animales de diferentes especies (entre los mismos ratones y ratas) mediante inyección intravenosa (i.v.) en embolada. La duración de esta inyección en embolada se estableció en 2 minutos para garantizar que la exposición al profármaco (Compuesto 1) y al fármaco (Compuesto 2) fuera lo más alta posible para una dosis dada.

10 Según los principios de la distribución de un fármaco dentro de la circulación sanguínea durante y después de su inyección i.v. en embolada, se observó la concentración máxima en plasma (C_{max}) del profármaco (Compuesto 1) al final de la inyección en embolada. Además, según los resultados derivados de todos los estudios respectivos en animales, se llegó a la conclusión de que el fármaco (Compuesto 2) se genera muy rápidamente a partir del profármaco (Compuesto 1): en todos los estudios se observó la C_{max} del fármaco (Compuesto 2) en el primer momento de muestreo (es decir, ≤ 5 min después del final de la inyección i.v. en embolada).

15 Para establecer la mayor exposición posible también en seres humanos, se diseñó un estudio con el Compuesto 1. Así, se administraron dosis crecientes de profármaco (Compuesto 1) consideradas seguras a 38 voluntarios varones de raza blanca sanos mediante inyecciones i.v. en embolada de 2 minutos en el estudio *First-in-Man* (primer estudio con seres humanos).

20 A los voluntarios se les administraron dosis de hasta 3,0 mg/kg de peso corporal (PC) del Compuesto 1 administrado como inyección i.v. en embolada de 2 min de duración. Además, se administraron dosis de 1,5 y 3,0 mg/kg de peso corporal del Compuesto 1 como una infusión a corto plazo de 20 minutos de duración, lo que dio como resultado velocidades de infusión de 4,5 y 9,0 mg/(kg de peso corporal por hora), respectivamente.

25 Como se observó en todas las especies animales investigadas, también en seres humanos hubo una conversión muy rápida del profármaco (Compuesto 1) al fármaco (Compuesto 2) en todas las dosis aplicadas; la C_{max} del fármaco (Compuesto 2) se observó ya 10 minutos después de la administración i.v. en embolada del profármaco.

30 Estas observaciones llevaron a la conclusión de que una prolongación de la duración de la administración i.v. desde una embolada de 2 minutos hasta una infusión a corto plazo de 20 minutos no puede dar como resultado ninguna mejora adicional en la conversión del profármaco (Compuesto 1) en el fármaco (Compuesto 2).

35 Sin embargo, sorprendentemente, la exposición al fármaco (Compuesto 2) fue mucho mayor después de la infusión de 20 minutos (velocidad de infusión 9 mg/(kg de PC x h)) que después de la administración en embolada de 3,0 mg/kg de PC, es decir, el 149% y el 130% para el área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (C_{max}), respectivamente (véase la tabla 1). Para la dosis de 1,5 mg/kg de peso corporal infundida a lo largo de 20 min (velocidad de infusión de 4,5 mg/(kg de peso corporal x h)), los datos de exposición normalizada a la dosis del fármaco (Compuesto 2) son incluso mayores que los medidos después de la dosis de 3 mg/kg de PC independientemente de si se administra como inyección i.v. en embolada o como infusión de 20 min (véase la tabla 1).

40 Tabla 1: Datos de exposición media del fármaco (Compuesto 2) después de la administración intravenosa de 3,0 mg de profármaco/kg de PC (compuesto 1) en embolada, o después de 20 min de infusión de 3,0 o 1,5 mg/kg de peso corporal a una velocidad de infusión de 9,0 y 4,5 mg/(kg de PC x h), respectivamente.

Dosis [mg/kg de PC]	Velocidad de infusión [mg/(kg de PC · h)]	AUC [$\mu\text{g} \cdot \text{h/l}$]		C_{max} [$\mu\text{g/l}$]	
			Relación infusión/embolada [%]		Relación infusión/embolada [%]
3,0	embolada	2174		2449	
3,0	9,0	3234	149	3175	130
1,5	4,5	5622*	259	4924*	201

* valor normalizado a una dosis de 3,0 mg/kg de PC

50 En consecuencia, una dosis de 1,5 mg/kg de peso corporal infundida a una velocidad de 4,5 mg/(kg de peso corporal x h) dio como resultado una exposición similar en comparación con una dosis de 3,0 mg/kg de peso corporal infundida a una velocidad de 9,0 mg/(kg de peso corporal x h).

Para el profármaco (Compuesto 1), la prolongación de la administración de 3,0 mg/kg de peso corporal a 20 min de infusión dio como resultado un AUC inferior en comparación con la administración en embolada, debido a la conversión más eficaz al fármaco (Compuesto 2).

5 Teniendo en cuenta los resultados del estudio *First-in-Man*, el efecto de la velocidad de infusión sobre la eficacia de conversión del profármaco (Compuesto 1) en el fármaco (Compuesto 2) se investigó de forma sistemática.

10 En este estudio clínico, se administró profármaco (Compuesto 1) a 30 voluntarios varones de raza blanca sanos a velocidades de infusión que oscilaron entre 0,4 y 3,0 mg/(kg de PC x h). Este intervalo de velocidades de infusión se realizó combinando diferentes dosis (1 - 6 mg/kg de peso corporal) con diferentes duraciones de infusión (20 - 720 min).

15 En consecuencia, fue posible evaluar 3 cohortes (grupos) de voluntarios, cada uno de los cuales recibió infusiones a un intervalo de velocidades de infusión resultantes de las diferentes dosis y duraciones de infusión aplicadas a este grupo.

20 La proporción de los valores del AUC del fármaco frente al profármaco (Compuesto 2/Compuesto 1) se utilizó como una medida de la eficacia de conversión. Las velocidades de infusión de la cohorte respectiva y las relaciones resultantes se proporcionan en la tabla 2; cuanto mayor sea la relación, más eficaz será la conversión del profármaco (Compuesto 1) en el fármaco (Compuesto 2).

Tabla 2: Velocidades de infusión aplicadas a las cohortes de voluntarios y relaciones de AUC de Compuesto 2/Compuesto 1 resultantes

	Velocidad de infusión [mg/(kg de PC · h)]	Relación media
Cohorte 1		
	3,00	0,65
	1,50	0,72
	0,75	0,86
Cohorte 2		
	1,50	0,75
	0,75	0,83
	0,40	0,62
Cohorte 3		
	0,50	0,65
	0,50	0,60
	0,50	0,63

25 En general, las relaciones medias de AUC de Compuesto 2/Compuesto 1 oscilaron entre 0,86 y 0,60. Se observó que las relaciones eran similares a velocidades de infusión idénticas, incluso cuando las dosis administradas eran diferentes.

30 Dentro de la cohorte 1 hubo un aumento constante de la relación media de 0,65 a 0,86 con una velocidad de infusión decreciente de 3 a 0,75 mg/(kg de PC x h). Dentro de la cohorte 2, hubo un aumento de la relación media de 0,75 a 0,83, mientras que la velocidad de infusión disminuyó de 1,5 a 0,75 mg/(kg de PC x h). La velocidad de infusión más baja de 0,4 mg/(kg de PC x h) en la cohorte 2 mostró una relación de 0,62 y no se diferenció de las relaciones observadas en la cohorte 3 a la velocidad de infusión de 0,5 mg/(kg de PC x h), que variaban de forma muy coherente entre 0,60 y 0,65.

35 En consecuencia, por medio de un estudio farmacocinético sistemático realizado en seres humanos, se encontró que una velocidad de infusión de entre 0,4 y 3 mg/(kg de PC x h) es un intervalo preferido con respecto a la cantidad máxima del fármaco (Compuesto 2) generado a partir del profármaco infundido (Compuesto 1).

40 Además, para una dosis dada infundida, la seguridad y la tolerabilidad mejoran al disminuir la velocidad de infusión.

Por consiguiente, se prefiere especialmente una velocidad de infusión de entre 0,4 y 0,75 mg/(kg de PC x h).

45

Ejemplo 2 (tratamiento de enfermedades intestinales):

Voluntarios humanos sanos recibieron infusiones i.v. de Compuesto 1 a una dosis de 6 mg/kg de peso corporal a lo largo de 12 horas durante 5 días consecutivos. El día 5, todos los voluntarios tuvieron concentraciones fecales de Compuesto 2 que oscilaron entre 98 y 226 mg/kg de heces. Estas concentraciones fecales del Compuesto 2 se tradujeron en efectos marcados en la microflora aerobia y anaerobia Gram-positiva. La reducción de recuentos viables de *Clostridium spp.* desde antes de la dosis hasta el día 5 fue de 3,0 log₁₀ UFC/g, y los recuentos viables disminuyeron por debajo del límite de detección hasta el día 3 después de la dosis en todos los voluntarios excepto uno. Los recuentos viables de lactobacilos se redujeron desde la antes de la dosis al día 5 en 4,0 log₁₀ UFC/g. El efecto del Compuesto 2 sobre las bifidobacterias fue más pronunciado: los recuentos viables se redujeron desde antes de la dosis al día 5 en 7,9 log₁₀ UFC/g. Del mismo modo, los enterococos se redujeron desde antes de la dosis al día 5 en 3,8 log₁₀ UFC/g en promedio. La exposición de la flora fecal a MCB3681 no afectó a las especies Gram-negativas.

Evaluación de la actividad del Compuesto 2 contra *Clostridium difficile*:

Se recogieron ciento catorce cepas de *Clostridium difficile* de 67 pacientes y se analizaron para detectar la presencia de toxina B de *C. difficile* mediante el ensayo de neutralización de la citotoxicidad celular, genes para la toxina A, toxina B, toxina binaria y eliminación de TcdC por PCR. También se ribotiparon por PCR todas las cepas. Las CIM de los aislados se determinaron frente al Compuesto 2 mediante el procedimiento de dilución en agar. Todos los aislados fueron positivos para la toxina B. Ciento trece aislados fueron positivos para los genes de la toxina A y B. Además, 13 aislados fueron positivos para los genes de la toxina binaria. Se identificaron treinta y dos ribotipos diferentes. No se encontró ninguna cepa del ribotipo 027. Los 114 aislados fueron sensibles al Compuesto 2 (intervalo de CIM de 0,008-0.5 mg/l). Por consiguiente, el Compuesto 2 tiene una potente actividad *in vitro* contra *C. difficile*.

1. Materiales y procedimientos:**1.1. Recogida y tipado de cepas.**

Se seleccionaron ciento catorce cepas de *C. difficile* de 67 pacientes (26 hombres y 41 mujeres) con CDI primaria y/o recurrente. La edad media de los pacientes fue de 74 años (intervalo de edad 19-97 años). Las cepas (67 aislados primarios y 47 recurrentes) se identificaron por su morfología de colonias característica, olor típico y tinción Gram. Se utilizó cromatografía de gases para detectar la producción de ácidos grasos de cadena corta volátiles por medio de cepas de *C. difficile* para la identificación final.

1.2. Detección de toxinas y genes de toxinas

La producción de toxina B se determinó mediante el ensayo de neutralización de la citotoxicidad celular. El gen para la toxina A se detectó por PCR convencional [Kato H, Kato N, Watanabe K, Iwai N, Nakamura H, Yamamoto T, et al. Identification of toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* by PCR. J Clin Microbiol 1998; 36:2178-82]. Los genes para la toxina B, la toxina binaria y la eliminación de TcdC se detectaron mediante PCR en tiempo real utilizando el ensayo GeneXpert® System (Cepheid, Sunnyvale, CA, Estados Unidos) [Huang H, Weintraub A, Fang H, Nord CE. Comparison of a commercial multiplex real-time PCR to the cell cytotoxicity neutralization assay for diagnosis of *Clostridium difficile* infections. J Clin Microbiol 2009; 47:3729-31].

1.3. Ribotipado

El ribotipado por PCR y la electroforesis de los geles se realizaron con un procedimiento descrito previamente [Stubbs SL, Brasero JS, O'Neill GL, Duerden BI. PCR targeted to the 16S-23S rRNA gene intergenic spacer region of *Clostridium difficile* and construction of a library consisting of 116 different PCR ribotypes. J Clin Microbiol 1999;37:461-3; Rashid MU, Lozano HM, Weintraub A, Nord CE. In vitro activity of cadazolid against *Clostridium difficile* strains isolated from primary and recurrent infections in Stockholm, Sweden. Anaerobe 2013;20:32-5]. Los geles se escanearon y analizaron con el programa informático Bionumerics versión 6.6. (Applied Maths, Cortrique, Bélgica). Se ejecutó un patrón de tamaño molecular (100 pb; GE Healthcare, Little Chalfont, Buckinghamshire, Reino Unido) en intervalos de cuatro a cinco carriles en todos los geles para permitir la normalización de los patrones de gel. En cada gel se ejecutaron como controles dos ribotipos de PCR conocidos (005 y 012). Los patrones de bandas se compararon con una base de datos que incluye cepas de *C. difficile* de referencia. La estabilidad, la fiabilidad y la homogeneidad de los patrones de bandas de la base de datos que constituyen cada tipo se analizaron con el algoritmo de correlación de aglomerados con el procedimiento de grupos de pares no ponderados utilizando promedios aritméticos y alineamiento fino.

1.4. Susceptibilidad antimicrobiana

La susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de *C. difficile* se determinó según las directrices CLSI mediante el procedimiento de dilución en agar utilizando *Bacteroides fragilis* ATCC 25285 y *C. difficile* ATCC 700057 como

cepas de referencia [CLSI. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; norma aprobada – octava edición: 2012]. El compuesto 2 se preparó tal como se describe en el documento WO 2005/058888.

5 La CIM se definió como la concentración más baja del fármaco que inhibía completamente el crecimiento. MIC_{50/90} corresponde a las concentraciones que inhiben el crecimiento del 50% y 90% de las cepas analizadas, respectivamente.

1.5. Procedimientos estadísticos

10 Los perfiles de ribotipo de PCR de aislados clínicos se compararon con los perfiles que definen la base de datos mediante coincidencia máxima con la correlación de Pearson. Se utilizó el programa informático IBM SPSS Statistics 22 (Armonk, NY, Estados Unidos) para calcular los percentiles 50 y 90 de los resultados de MIC. Se utilizó estadística descriptiva para resumir los resultados.

15 2. Resultados

2.1. Detección de toxinas

20 Las 114 cepas fueron positivas para la toxina B mediante el ensayo de neutralización de la citotoxicidad celular. Ciento trece cepas fueron positivas para los genes de ambas toxinas A y B. Además, 13 cepas fueron positivas para los genes de toxinas binarias. Todas las cepas fueron negativas para la eliminación de TcdC.

2.2. Ribotipos

25 Se identificaron treinta y dos ribotipos diferentes (tabla 1). Los ribotipos para las 13 cepas positivas para los genes de toxina A, toxina B y toxina binaria fueron 023, 075, 078/126 y 019. Una cepa no coincidió con ninguno de los ribotipos conocidos y era una agrupación de SE 91. Los ribotipos más comunes fueron 020 (14,9%), 014/077 (8,8%), 078/126 (7%), 001 (6,1%) y 026 (6,1%). No se encontró ningún ribotipo 027 en ninguno de los aislados.

30 Tabla 1: Treinta y dos ribotipos de PCR diferentes de las 114 cepas de *C. difficile*

Ribotipo	Número de cepas
020	17
014/077	10
078/126	8
001	7
026	7
SE14	6
SE21	6
005	5
SE2	5
023	4
207	4
002	3
231	3
SE23a	3
SE35	3
012	2
017	2
075	2
SE23b	2
SE36	2
SE46	2

ES 2 726 828 T3

Se identificaron una cepa de cada uno de los ribotipos 003, 019, 029, 046, 087, SE14b, SE20d, SE24, SE48, SE49 y SE91.

2.3. Susceptibilidad antimicrobiana

5 Los patrones de susceptibilidad antimicrobiana se muestran en la tabla 2. Todas las cepas fueron sensibles al Compuesto 2 con valores de MIC₉₀ de 0,064 mg/l. Ninguna de las 114 cepas de *C. difficile* fue resistente al Compuesto 2.

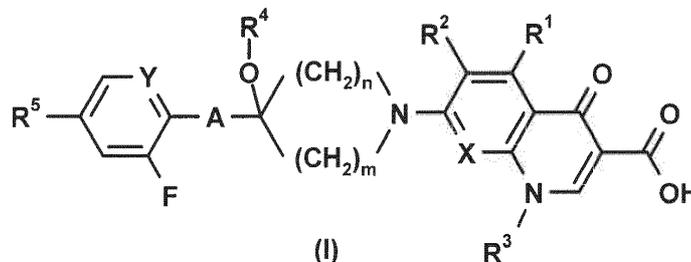
10 Tabla 2: Concentraciones inhibitoras mínimas de 114 cepas de *C. difficile* contra el Compuesto 2.

MIC ₅₀ (mg/l)	MIC ₉₀ (mg/l)	Intervalo (mg/l)
0,032	0,064	0,008-0,5

REIVINDICACIONES

1. Un híbrido de oxazolidinona-quinolona para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, comprendiendo dicho tratamiento la administración del híbrido de oxazolidinona-quinolona a una velocidad de infusión de 0,4 a 3 mg/(kg de peso corporal x h),

siendo el híbrido de oxazolidinona-quinolona un compuesto de fórmula (I),



en la que

A es un grupo alquileo, un grupo alquenileno, un grupo alquinileno, un grupo heteroalquileo, un grupo cicloalquileo, un grupo heterocicloalquileo, un grupo arileno o un grupo heteroarileno, pudiendo estar todos dichos grupos sustituidos;

X es CR⁷ o N;

Y es CR⁶ o N;

n es 1, 2 o 3;

m es 1, 2 o 3;

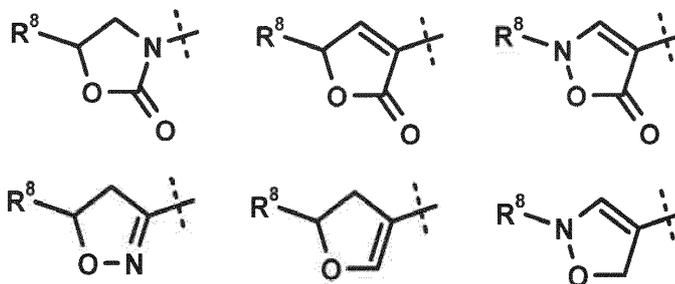
R¹ es H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, un grupo alquilo o un grupo heteroalquilo;

R² es H, F o Cl;

R³ es H, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo heteroalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo alquilocicloalquilo, un grupo heteroalquilocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo heteroarilalquilo o un grupo heteroarilalquilo; pudiendo estar todos dichos grupos sustituidos con uno, dos o más átomos de halógeno tales como F o Cl o grupos amino;

R⁴ es un grupo de fórmula PO₃H₂;

R⁵ se selecciona de entre los grupos siguientes:



R⁶ es H, F, Cl u OMe;

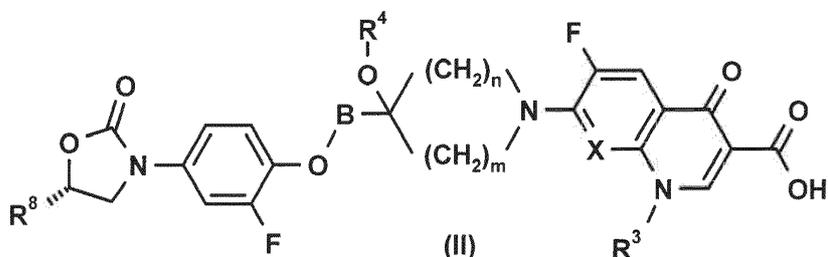
R⁷ es H, F, Cl, OH, NH₂, un grupo alquilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroalquilo sustituido o no sustituido, o

R³ y R⁷ pueden estar unidos a través de un grupo alquileo, alquenileno o heteroalquileo o pueden formar parte de un grupo cicloalquileo o heterocicloalquileo; en caso de que R³ no sea H y R⁷ no sea H, F, OH, NH₂ o Cl; y

R⁸ es un alquilo C₁₋₆, un heteroalquilo C₁₋₆ o un grupo heteroaralquilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

o una sal, un solvato, un hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable del mismo.

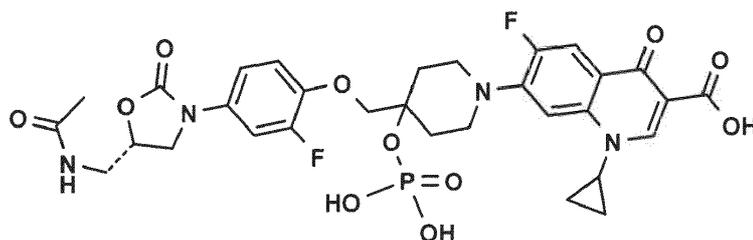
2. El híbrido de oxazolidinona-quinolona para su uso según la reivindicación 1, siendo el híbrido de oxazolidinona-quinolona un compuesto de fórmula (II)



en la que B es CH₂; X es CH, N o C-OMe y R³ es ciclopropilo o X es CR⁷ y R⁷ y R³ forman conjuntamente un puente de la fórmula -O-CH₂-CH(Me)-, en la que la estereoquímica preferida en el centro quiral es la que proporciona la configuración (S) en el compuesto final, n es 1, 2 o 3 (especialmente 1 o 2), m es 1, 2 o 3 (especialmente 2), R⁴ es un grupo de fórmula PO₃H₂ y R⁸ es un grupo de la fórmula -CH₂NHCOMe o -CH₂OH o una sal, un solvato, un hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable del mismo.

3. El híbrido de oxazolidinona-quinolona para su uso según la reivindicación 1, siendo el híbrido de oxazolidinona-quinolona:

ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico



o una sal del mismo, como por ejemplo: la sal de sodio del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico.

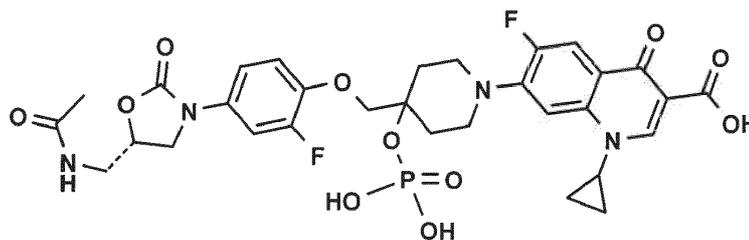
4. El híbrido de oxazolidinona-quinolona para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, administrándose el híbrido de oxazolidinona-quinolona a lo largo de un período de 20 min a 24 h por día, preferentemente a lo largo de un período de 20 min a 5 h por día o a lo largo de un período de 4 h a 12 h por día.

5. El híbrido de oxazolidinona-quinolona para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la velocidad de infusión es de 0,4 a 1,5 mg/(kg de peso corporal x h), preferentemente de 0,4 a 0,75 mg/(kg de peso corporal x h).

6. El híbrido de oxazolidinona-quinolona para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se coadministra un antibiótico distinto de un híbrido de oxazolidinona-quinolona con el híbrido de oxazolidinona-quinolona.

7. Un híbrido de oxazolidinona-quinolona para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana, comprendiendo dicho tratamiento la administración del híbrido de oxazolidinona-quinolona a una velocidad de infusión de 0,4 a 3 mg/(kg de peso corporal x h), siendo el híbrido de oxazolidinona-quinolona:

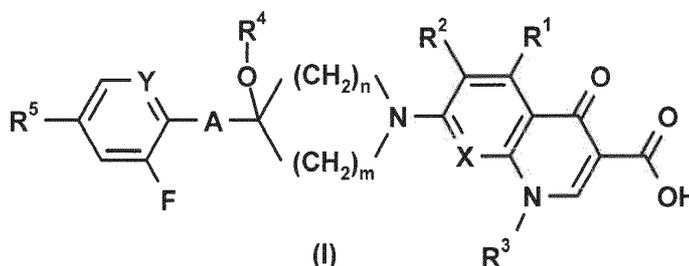
ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico



o una de sus sales, como por ejemplo: la sal de sodio del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico.

8. Una composición farmacéutica que comprende un híbrido de oxazolidinona-quinolona para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y opcionalmente vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes.

9. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

A es un grupo alquileo, un grupo alquenileno, un grupo alquinileno, un grupo heteroalquileo, un grupo cicloalquileo, un grupo heterocicloalquileo, un grupo arileno o un grupo heteroarileno, pudiendo estar todos dichos grupos sustituidos;

X es CR⁷ o N;

Y es CR⁶ o N;

n es 1, 2 o 3;

m es 1, 2 o 3;

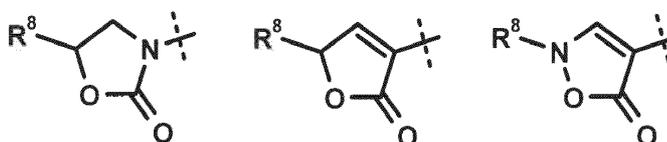
R¹ es H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, un grupo alquilo o un grupo heteroalquilo;

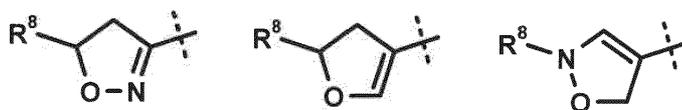
R² es H, F o Cl;

R³ es H, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo heteroalquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocicloalquilo, un grupo alquilocicloalquilo, un grupo heteroalquilocicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo heteroarilalquilo o un grupo heteroarilalquilo; pudiendo estar todos dichos grupos sustituidos con uno, dos o más átomos de halógeno o grupos amino;

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo de fórmula PO₃R⁹₂ o SO₃R¹⁰ o un grupo heteroalquilo que porta al menos un grupo OH, NH₂, SO₃R¹⁰, PO₃R⁹₂ o COOH o un éster de un aminoácido natural, en las que los grupos R⁹ independientemente entre sí son H, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo y en las que R¹⁰ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo;

R⁵ Se selecciona de entre los grupos siguientes:





R⁶ es H, F, Cl u OMe;

5 R⁷ es H, F, Cl, OH, NH₂, un grupo alquilo sustituido o no sustituido o un grupo heteroalquilo sustituido o no sustituido, o

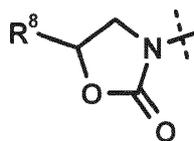
10 R³ y R⁷ pueden estar unidos a través de un grupo alquileo, alquenileno o heteroalquileo o pueden formar parte de un grupo cicloalquileo o heterocicloalquileo; en caso de que R³ no sea H y R⁷ no sea H, F, OH, NH₂ o Cl; y

R⁸ es un alquilo C₁₋₆, un heteroalquilo C₁₋₆, un heteroarilalquilo, un heteroalquilarilo o un grupo heteroalquilheteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

15 o una sal, un solvato, un hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable del mismo,

para su uso en el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades intestinales provocadas por bacterias Gram-positivas.

20 10. Un compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que R¹ es H, R² es F o H y R³ es un grupo ciclopropilo, y en el que X es CH, N o C-OMe, y en el que m es 2, y en el que R⁴ es un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula PO₃H₂, y en el que R⁵ tiene la estructura siguiente:



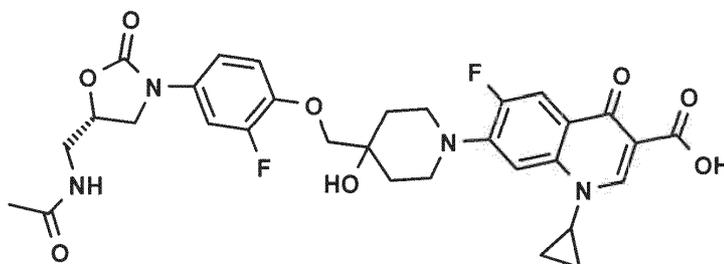
y

25 en la que R⁸ es un grupo de la fórmula -CH₂NHCOCH=CH-arilo, -CH₂O-heteroarilo, -CH₂NHSO₂Me, -CH₂NHCOOMe, -CH₂NHCOMe, -CH₂NHCS₂Me, -CH₂NHCSMe, -CH₂NHCSNH₂, -CH₂NHCSOMe, -CH₂OH o -NHCOMe, y en el que Y es CH, y en el que A es un grupo de fórmula -OCH₂-.

30 11. Una sal monosódica, disódica o trisódica de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, o mezclas de las mismas, especialmente una sal monosódica, disódica o trisódica de un compuesto de fórmula (I) en la que R⁴ es OPO₃H₂ o mezclas de las mismas para su uso en el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades intestinales provocadas por bacterias Gram-positivas.

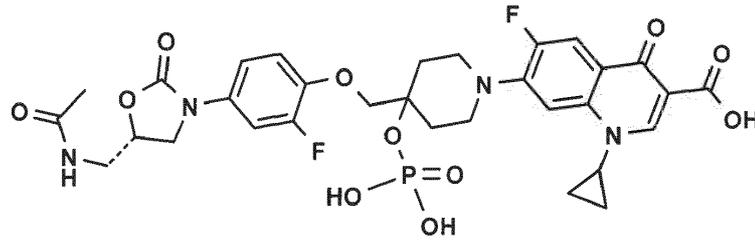
35 12. Un compuesto según la reivindicación 9, seleccionado de entre los compuestos siguientes:

40 ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:



y

45 ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetil}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico:



- 5 o una de sus sales, como por ejemplo: la sal de sodio del ácido 7-(4-{4-[(5S)-5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluoro-fenoximetilo}-4-fosfonooxi-piperidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolina-3-carboxílico, para su uso en el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades intestinales provocadas por bacterias grampositivas.
- 10 13. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 y opcionalmente vehículos y/o adyuvantes y/o diluyentes para su uso en el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de enfermedades intestinales provocadas por bacterias Gram-positivas.
- 15 14. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12 o una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento o la prevención por vía parenteral (especialmente intravenosa) de una enfermedad provocada por *Clostridium difficile*.
- 15 15. El híbrido de oxazolidinona-quinolona para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la infección bacteriana está provocada por *Clostridium difficile*.