



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 267 150**

(51) Int. Cl.:

**C07D 498/06** (2006.01)

**A61K 31/535** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**C07D 498/06** (2006.01)

**C07D 221/00** (2006.01)

**C07D 265/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **97941258 .2**

(86) Fecha de presentación : **26.09.1997**

(87) Número de publicación de la solicitud: **0924213**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.1999**

(54) Título: **Derivados de piridobenzoxazina.**

(30) Prioridad: **27.09.1996 JP 8-255202**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2007**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2007**

(73) Titular/es: **DAIICHI PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**  
**14-10, Nihonbashi 3-chome**  
**Chuo-ku, Tokyo 103, JP**

(72) Inventor/es: **Takemura, Makoto;**  
**Takahashi, Hisashi y**  
**Kawakami, Katsuhiro**

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

**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

Derivados de piridobenzoxazina.

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a un derivado piridobenzoxazina que tiene el grupo 1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo como su sustituyente, que tiene una actividad antibacteriana excelente, una buena farmacocinética y elevada seguridad, y a un fármaco, un agente antibacteriano y una preparación antibacteriana, que contiene dicho compuesto.

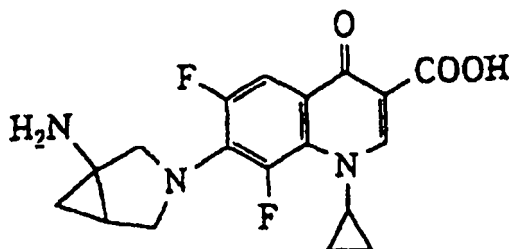
10 **Técnica antecedente**

Desde el descubrimiento de Norfloxacin, la actividad antibacteriana y farmacocinética de los agentes antibacterianos de quinolona se ha mejorado, y ahora se usan muchos compuestos en el campo clínico como agentes quimioterapéuticos que son eficaces en enfermedades infecciosas casi sistémicas.

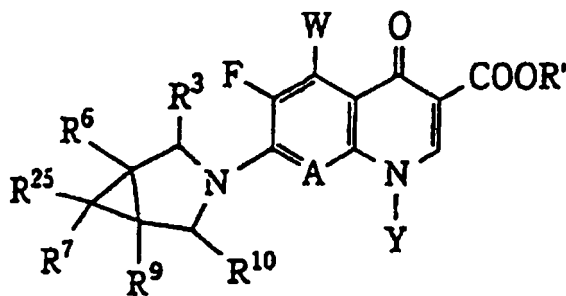
En los últimos años, el aumento de bacterias que tienen baja sensibilidad a agentes antibacterianos de quinolona se está convirtiendo en un problema en el campo clínico. Por ejemplo, como en el caso de *Stafilococcus aureus* (MRSA) que no es sensible a antibióticos de  $\beta$ -lactama, está aumentando un caso en el que una bacteria originalmente resistente a fármacos distintos de agentes antibacterianos de quinolona se hace poco sensible a agentes antibacterianos de quinolona. En consecuencia, se requiere el desarrollo de un fármaco que tiene también la mayor eficacia en el campo clínico.

Por otro lado, se ha puesto de manifiesto que los agentes antibacterianos de quinolona provocan un efecto secundario en el que se induce convulsión cuando se toma simultáneamente un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, así como otros efectos secundarios tales como fototoxicidad y similares, de manera que el desarrollo de un agente antibacteriano de quinolona que tiene la mayor seguridad se requiere también para este campo.

Los derivados del ácido quinolonacarboxílico que tienen un sustituyente derivado de 3-azabicyclo[3.1.0]hexilamina, al que se refiere la presente invención, se han descrito por ejemplo en los documentos JP-A-64-56673 y JP-A-7-48367 (el término "JP-A" como se usa en este documento significa una "solicitud de patente japonesa publicada no examinada"). Aunque éstos describen un compuesto representado por la siguiente fórmula, sólo describen compuestos que tienen un esqueleto de quinolina aunque no describen compuestos que tienen un esqueleto de piridobenzoxazina de la presente invención que se describirán posteriormente.

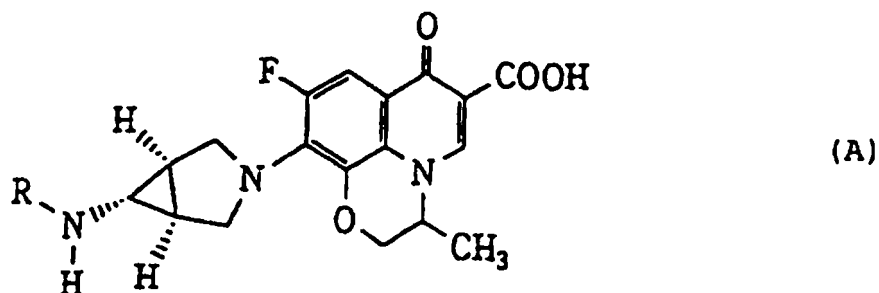


También, los documentos JP-A-3-86875 y JP-A-7-149758 describen compuestos representado por la siguiente fórmula, aunque no describen en concreto ningún compuesto de la presente invención.



(En la fórmula anterior, A, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>25</sup>, R', W e Y son diversos sustituyentes tales como un grupo alquilo. En este sentido, la definición de los sustituyentes relacionados con el compuesto anterior es independiente de la del compuesto de la presente invención).

Además, los documentos JP-A-3-86875 y JP-A-7-149758 describen compuestos representados por la siguiente fórmula (A), que tiene un esqueleto de piridobenzoxazina. Sin embargo, aunque los derivados de piridobenzoxazina que tienen el grupo 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo como sustituyente en la posición 10 se describen en concreto en estas publicaciones, no hay una descripción completa sobre derivados de piridobenzoxazina de la presente invención que tiene el grupo 1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo como sustituyente en la posición 10. Lo que es más, no se describe nada en ello sobre la excelente farmacocinética y seguridad de los compuestos piridobenzoxazina de la presente invención que tienen el grupo 1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo como sustituyente en la posición 10.



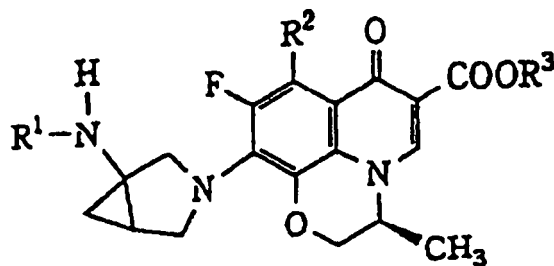
(En los compuestos de fórmula (A), la definición de los sustituyentes relacionados con el compuesto anterior es independiente a la del compuesto de la presente invención).

#### Descripción de la invención

A la vista de lo anterior, los inventores de la presente invención han realizado estudios intensivos con el objetivo de proporcionar un compuesto que tiene una actividad antibacteriana excelente, una alta eficacia y excelente seguridad. Como resultado de los esfuerzos, se descubrió que un compuesto piridobenzoxazina representado por la siguiente fórmula (I) es mejor que un compuesto correspondiente representado por la fórmula anterior (A), dando como resultado por lo tanto la realización de la presente invención.

Es decir, se descubrió que el compuesto representado por la fórmula (I) posee una actividad antibacteriana amplia y excelente sobre ambas bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, muestra particularmente una fuerte actividad antibacteriana contra bacterias resistentes a quinolona y tiene también una excelente farmacocinética y seguridad.

Un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que

$R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, donde dicho grupo alquilo puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alcóxido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

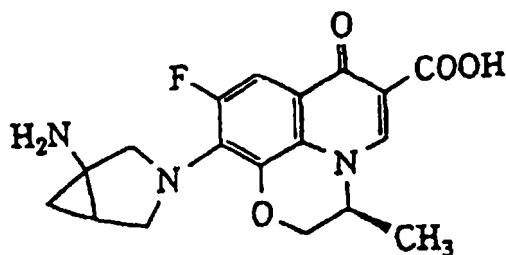
$R^2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino, donde dicho grupo amino puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo acilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; y

$R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidinilo, un grupo 5-alquil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcóximetilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo fenilalquilo compuesto por un grupo alquilenilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo.

En consecuencia, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula mencionada anteriormente (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo.

La presente invención se refiere también al compuesto mencionado anteriormente, una sal del mismo, o un hidrato del mismo, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro; un compuesto de fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo, donde  $R^2$  es un átomo de hidrógeno;

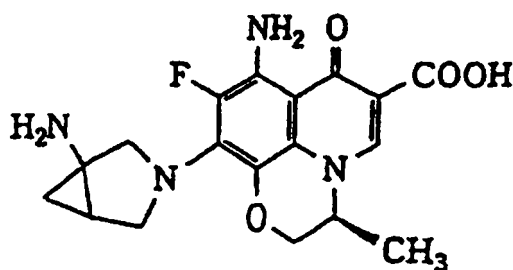
ácido 10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico (un compuesto representado por la siguiente fórmula), un éster del mismo, una sal del mismo (de ácido carboxílico o éster) o un hidrato del mismo (de ácido carboxílico, éster, sal de ácido carboxílico y sal de éster);



ácido 10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo (de ácido carboxílico o éster), o un hidrato del mismo (de ácido carboxílico, éster, sal de ácido carboxílico o sal de éster), que comprende un isómero puro;

un compuesto de fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo, donde  $R^2$  es un grupo amino;

ácido 8-amino-10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico (un compuesto representado por la siguiente fórmula), un éster del mismo, una sal del mismo (de ácido carboxílico o éster), o un hidrato del mismo (de ácido carboxílico, éster, sal de ácido carboxílico o sal de éster);



ácido 8-amino-10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo (de ácido carboxílico o éster), o un hidrato del mismo (de ácido carboxílico, éster, sal de ácido carboxílico o sal de éster), que comprende un isómero puro;

una preparación farmacéutica que comprende como ingrediente activo el compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo;

una preparación farmacéutica que comprende como ingrediente activo el compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro;

una preparación farmacéutica que comprende como ingrediente activo el compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno;

una preparación farmacéutica que comprende como ingrediente activo ácido 10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo;

una preparación farmacéutica que comprende como ingrediente activo ácido 10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende un isómero puro;

## ES 2 267 150 T3

una preparación farmacéutica que comprende como ingrediente activo el compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro y R<sup>2</sup> es un grupo amino;

5 una preparación farmacéutica que comprende como ingrediente activo ácido 8-amino-10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo;

10 una preparación farmacéutica que comprende como ingrediente activo ácido 8-amino-10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende un isómero puro;

15 un agente antibacteriano que comprende como ingrediente activo el compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo;

un agente antibacteriano que comprende como ingrediente activo el compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro;

20 un agente antibacteriano que comprende como ingrediente activo el compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro y R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno;

25 un agente antibacteriano que comprende como ingrediente activo ácido 10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo;

30 un agente antibacteriano que comprende como ingrediente activo ácido 10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende un isómero puro;

35 un agente antibacteriano que comprende como ingrediente activo el compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro y R<sup>2</sup> es un grupo amino;

un agente antibacteriano que comprende como ingrediente activo ácido 8-amino-10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo;

40 un agente antibacteriano que comprende como ingrediente activo ácido 8-amino-10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende un isómero puro;

45 el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades infecciosas que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo;

50 el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades infecciosas que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro;

55 el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades infecciosas que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro y R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno;

60 el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades infecciosas que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de ácido 10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo;

65 el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades infecciosas que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de ácido 10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende un isómero puro;

el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades infecciosas que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro y  $R^2$  es un grupo amino;

el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades infecciosas que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de ácido 8-amino-10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo;

el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades infecciosas que comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de ácido 8-amino-10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende un isómero puro;

el uso del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo para preparar una preparación farmacéutica;

el uso del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo para preparar una preparación farmacéutica, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro;

el uso del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo para preparar una preparación farmacéutica, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno;

el uso de ácido 10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo para preparar una preparación farmacéutica;

el uso de ácido 10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende un isómero puro, para preparar una preparación farmacéutica;

el uso del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo para preparar una preparación farmacéutica, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro y  $R^2$  es un grupo amino;

el uso de ácido 8-amino-10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo para preparar una preparación farmacéutica;

el uso de ácido 8-amino-10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende un isómero puro, para preparar una preparación farmacéutica;

el uso mencionado anteriormente del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo, donde dicha preparación farmacéutica es un agente antibacteriano;

el uso del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo para tratar enfermedades infecciosas;

el uso del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo para tratar enfermedades infecciosas, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro;

el uso del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo para tratar enfermedades infecciosas, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno;

el uso de ácido 10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo para tratar enfermedades infecciosas;

el uso de ácido 10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido [1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende un isómero puro, para tratar enfermedades infecciosas;

el uso del compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo para tratar enfermedades infecciosas, donde el compuesto de fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente puro y  $R^2$  es un grupo amino;

5 el uso de ácido 8-amino-10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo para tratar enfermedades infecciosas; y

10 el uso de ácido 8-amino-10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster del mismo, una sal del mismo, o un hidrato del mismo, que comprende un isómero puro, para tratar enfermedades infecciosas.

A continuación se describe cada uno de los sustituyentes del compuesto representado por la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

15 El sustituyente  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y el grupo alquilo puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

20 El grupo alquilo puede ser lineal o ramificado y tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y sus ejemplos preferidos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo normal y un grupo isopropilo. The grupo alquilo sustituido con el grupo hidroxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono puede ser lineal o ramificado, y sus ejemplos preferidos incluyen un grupo hidroxietilo y un grupo hidroxipropilo.

25 El sustituyente  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo amino, y el grupo amino puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo acilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

30 Cuando el sustituyente  $R^2$  es un grupo amino, puede estar protegido con un grupo protector usado de manera general. Los ejemplos típicos del grupo protector incluyen grupo alcóxicarbonilo (sustituido) tal como *tert*-butoxicarbonilo y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; grupo aralquilo carbonilo (sustituido) tal como benciloxicarbonilo, parametoxibenciloxicarbonilo y parantobenciloxicarbonilo; grupo acilo (sustituido) tal como acetilo, metoxiacetilo, trifluoroacetilo, cloroacetilo, pivaloilo, formilo y benzoilo; grupo alquilo (sustituido) o grupo aralquilo (sustituido) tal como *tert*-butilo, bencilo, parantobencilo, parametoxibencilo y trifenilmetilo; grupo éter (sustituido) tal como metoximetilo, *tert*-butoximetilo, tetrahidropirano y 2,2,2-tricloroetoximetilo; y grupo sililo sustituido tal como trimetilsililo, isopropildimetilsililo, *tert*-butil-dimetilsililo, tribencilsililo y *tert*-butildifenilsililo (grupo trialkilsililo y grupo triaralkilsililo, que puede estar sustituido con diversos sustituyentes). Los compuestos que tienen sustituyentes que están protegidos con estos sustituyentes son particularmente adecuados como intermedios de producción. (En este sentido, el término “(sustituido)” como se usa en este documento significa “que puede tener un sustituyente”).

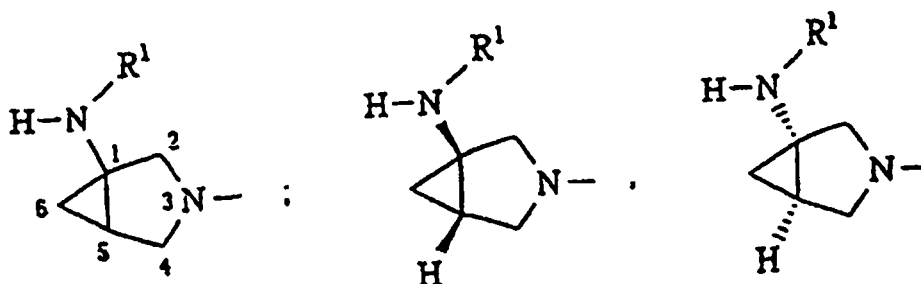
45 El sustituyente  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidinilo, un grupo 5-alquil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcóximetilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo fenilalquilo compuesto por un grupo alquileo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo.

50 El compuesto de la presente invención se caracteriza por tener un sustituyente representado por la siguiente fórmula en la posición 10 de su esqueleto de piridobenzoxazina y también por mostrar una fuerte actividad antibacteriana contra bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, particularmente contra bacterias resistentes a quinolona, y posee una excelente farmacocinética y seguridad. En el sustituyente de la siguiente fórmula, el átomo de carbono (que se convierte en la posición 1) de la posición inicial del enlace al que se conecta el grupo amino es un carbono asimétrico, de manera que está presente el sustituyente que puede observarse como antípodo, y los compuestos derivados de ambos sustituyentes se incluyen en la presente invención.

55

60

65



Como están presentes diastereómeros en el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, cuando un compuesto de la presente invención se administra a seres humanos y animales, es adecuado administrar el compuesto que comprende un diastereómero puro. La expresión “que comprende un diastereómero puro” como se usa en este documento no solo significa un caso en el que está completamente libre del otro diastereómero sino también un caso en el que está en un grado químicamente puro. En otras palabras, puede interpretarse que el otro diastereómero puede estar presente en un grado tal que no ejerce influencia sobre las constantes físicas y las actividades fisiológicas del compuesto.

También, el término “estereoquímicamente puro” como se usa en este documento significa que, cuando un compuesto existe en una pluralidad de formas isoméricas debido a la presencia de átomos de carbono asimétricos, el compuesto está compuesto solo por uno de ellos. El término “puro” en este caso puede considerarse también de la misma manera descrita anteriormente.

El derivado de ácido piridobenzoxazinacarboxílico de la presente invención puede usarse en su forma libre o como una sal de adición de ácidos o una sal de su grupo carboxilo. Los ejemplos de la sal de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como un clorhidrato, un sulfato, un nitrato, un bromhidrato, un yodhidrato o un fosfato; y sales de ácidos orgánicos tales como un acetato, un metanosulfonato, un bencenosulfonato, un toluenosulfonato, un citrato, un maleato, un fumarato o un lactato.

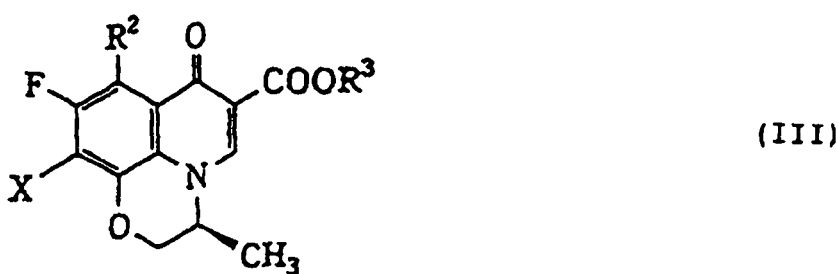
La sal del grupo carboxilo puede ser orgánica o inorgánica, y sus ejemplos típicos incluyen una sal inorgánica tal como sales de metales alcalinos (por ejemplo, una sal de litio, una sal de sodio y una sal de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, una sal de magnesio y una sal de calcio) o sal amónica; y una sal orgánica tal como una sal de trietilamina, una sal de N-metilglucamina o una sal de tris-(hidroximetil)aminometano.

También, esta forma libre, sales de adición de ácido y sales del grupo carboxilo del derivado de ácido piridobenzoxazinacarboxílico pueden estar presente en forma de hidratos.

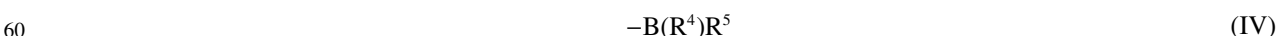
Por otro lado, un derivado de quinolona cuyo resto ácido carboxílico es un éster es útil como intermedio de síntesis o como profármaco. Por ejemplo, los alquil ésteres, bencil ésteres, alcoxialquil ésteres, fenilalquil ésteres y fenil ésteres son útiles como intermedios de síntesis.

También, el éster para usar como profármaco es un éster que se escinde fácilmente en cuerpo vivo para formar el ácido carboxílico libre, y sus ejemplos concretos incluyen acetoximetil éster, pivaloiloximetil éster, etoxicarbonil éster, éster de colina, dimetilaminoetil éster, 5-indanil éster, ftalidinil éster, 5-alquil-2-oxo-1, 3-dioxol-4-ilmetil éster y un oxoalquil éster tal como 3-acetoxi-2-oxobutil éster o similares.

El compuesto representado por la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención puede producirse por diversos métodos, y, en un ejemplo preferido de estos métodos, puede producirse, por ejemplo, permitiendo que un compuesto representado por la fórmula (III):



en la que X es un grupo que sirve como grupo saliente, tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o un grupo arilsulfonilo tal como un grupo bencenosulfonilo, un grupo toluenosulfonilo; R³ es igual al definido en la fórmula (I) como R³ o un grupo que contiene boro representado por la fórmula (IV):



en la que R⁴ y R⁵ son un átomo de flúor o un grupo alquilcarboniloxi inferior); y R² es como se ha definido en la fórmula (I), reaccione con un compuesto representado por la fórmula (V):



(en la que  $R^1$  es igual al definido en la fórmula (I) excepto que  $R^1$  puede convertirse en un grupo protector Rx del átomo de nitrógeno, y el grupo protector Rx es un grupo usado generalmente en este campo, incluyendo sus ejemplos concretos grupo alcoxicarbonilo (sustituido) tal como un grupo butoxicarbonilo terciario y un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; un grupo aralquilocarbonilo (sustituido) tal como un grupo benciloxicarbonilo, un grupo parametoxicarbonilo y un grupo paranitrobenciloxicarbonilo; un grupo acilo (sustituido) tal como un grupo acetilo, un grupo metoxiacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo pivaloilo, un grupo formilo y un grupo benzoilo; un grupo alquilo (sustituido) o un grupo aralquilo (sustituido) tal como un grupo butilo terciario, un grupo bencilo, un grupo paranitrobencilo, un grupo parametoxibencilo y un grupo trifenilmetilo; un grupo éter (sustituido) tal como un grupo metoximetilo, un grupo terciario, un grupo butoximetilo, un grupo tetrahidropiraniilo y un grupo 2,2,2-tricloroetoximetilo; y un grupo sililo sustituido tal como un grupo trimetilsililo, un grupo isopropildimetilsililo, un grupo butildimetilsililo terciario, un grupo tribencilsililo y un grupo butildifenilsililo terciario), o una sal de adición de ácidos de los mismos.

Cuando  $R^3$  es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alc oximetilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono o una combinación de un grupo alquileo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo, su conversión en el ácido carboxílico correspondiente se realiza en las condiciones ácidas o básicas normales para la hidrólisis de éster carboxílico y, si fuera necesaria la desprotección, el grupo protector se retira en las condiciones apropiadas correspondientes al grupo protector, obteniéndose de esta manera el compuesto de interés representado por la fórmula (I).

Cuando  $R^3$  en el compuesto de fórmula (III) es un compuesto representado por la fórmula (IV), puede convertirse en el ácido carboxílico correspondiente realizando un tratamiento con un compuesto ácido o básico después de la reacción de sustitución con el compuesto de fórmula (III) y (V).

La reacción de sustitución del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (V) puede realizarse con o sin un disolvente. El disolvente a usar no está particularmente limitado, con la condición de que es inerte para la reacción. Los ejemplos típicos de disolventes adecuados incluyen dimetilsulfóxido, piridina, acetonitrilo, etanol, cloroformo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrahidrofurano, agua y 3-metoxibutanol. Estos disolventes pueden usarse solos o como una mezcla de los mismos.

La reacción puede realizarse, generalmente, a una temperatura dentro del intervalo de temperatura ambiente a 200°C, preferiblemente de 25°C a 150°C. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 48 horas, y la reacción se completa generalmente dentro de un periodo de 30 minutos a 2 horas.

Es ventajoso realizar la reacción en presencia de una base orgánica o inorgánica como receptor de ácido, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonatos de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato sódico y carbonato potásico), carbonatos de metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato cálcico y carbonato de magnesio), hidrogenocarbonatos de metal alcalino (por ejemplo, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico) o hidrogenocarbonatos alcalinotérreos (por ejemplo, hidrogenocarbonato cálcico e hidrogenocarbonato de magnesio); y un compuesto básico orgánico tal como trialkilamina (por ejemplo, trietilamina, tributilamina y diisopropiletilamina) o un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno (por ejemplo, piridina, dimetilaminopiridina, N-alquilmorfolina, N-alquilpiperidina y 1,8-diazabicycloundeceno).

Como el compuesto de fórmula (V) tiene un carbono asimétrico, puede existir en formas ópticamente activas, y su compuesto racémico puede producirse de acuerdo con el método descrito en el documento JP-A-64-56673. En este caso, el compuesto de fórmula (I) como el compuesto de la presente invención se convierte en una mezcla de diastereómeros. Cuando el compuesto de la presente invención se administra a seres humanos o animales, es adecuado para administrar un diastereómero puro. La mezcla diastereomérica de fórmula (I) de la presente invención puede separarse hasta un diastereómero individual puro empleando un método conocido.

En este sentido, el compuesto de fórmula (V) ópticamente activo puede producirse por diversos métodos, y, aunque no está particularmente limitado, puede sintetizarse preferiblemente por el método mostrado en el Ejemplo de Referencia.

El compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad antibacteriana contra bacterias Gram-negativas y Gram-positivas y muestra una excelente farmacocinética y seguridad, y, entre los compuestos de la fórmula general (I), un compuesto en el que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo amino, o una sal de adición de ácidos del mismo o un hidrato del mismo es adecuado, y un compuesto en el que  $R^2$  es grupo amino, o una sal de adición de ácidos

del mismo o un hidrato del mismo es particularmente adecuado. Son ejemplos concretos del compuesto adecuado los siguientes.

ácido 10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, y

ácido 8-amino-10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico.

Como el compuesto de la presente invención tiene una fuerte acción antibacteriana, puede usarse como fármacos para usar en cuerpos humanos, animales y peces o como conservantes de compuestos químicos agrícolas y alimentos.

Cuando el compuesto de la presente invención se usa como fármaco para cuerpos humanos, su dosificación está dentro del intervalo de generalmente de 50 mg a 1 g, preferiblemente de 100 mg a 300 mg, por día por adulto.

Su dosificación como fármaco para animales varía dependiendo del propósito de su administración (tratamiento o prevención), clase y tamaño de cada animal a tratar, y clase y grado de cada bacteria patógena infectada, aunque la dosificación puede estar dentro del intervalo de generalmente de 1 mg a 200 mg, preferiblemente de 5 mg a 100 mg, por 1 kg de peso corporal por día.

La dosis diaria puede usarse una vez al día o dividiéndola en 2 a 4 dosis por día. Según lo requiera la ocasión, la dosis diaria puede sobrepasar el intervalo mencionado anteriormente.

Como el compuesto de la presente invención es activo contra un amplio intervalo de microorganismos que provocan diversas enfermedades infecciosas, puede tratar, prevenir o aliviar enfermedades inducidas por estos patógenos.

Los ejemplos concretos de bacterias y microorganismos bacterioides sobre los que es eficaz el compuesto de la presente invención incluyen aquellos que pertenecen al género *Stafilococcus*, *Streptococcus pyogens*, *hemolytic streptococci*, *enterococcus*, *pneumococcus*, aquellos que pertenecen al género *Peptostreptococcus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, aquellos que pertenecen al género *Citrobacter*, aquellos que pertenecen al género *Shigella*, *Klebsiella pneumoniae*, aquellos que pertenecen al género *Enterobacter*, aquellos que pertenecen al género *Serratia*, aquellos que pertenecen al género *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, aquellos que pertenecen al género *Acinetobacter*, aquellos que pertenecen al género *Campilobacter*, *Chlamydia trachomatis* y similares.

Los ejemplos concretos de enfermedades inducidas por estos patógenos incluyen foliculitis, furúnculo, carbunclo, erisipelas, flemón, linfangitis, felón, absceso subcutáneo, hidradenitis, acné conglobata, ateroma infeccioso, absceso perirectal, mastitis, infección secundaria superficial después de una lesión, lesión por quemadura, heridas operativas y similares, faringitis, bronquitis aguda, tonsilitis, bronquitis crónica, bronquiectasia, bronquiolitis difusa, infección secundaria de la enfermedad respiratoria crónica, neumonía, pielonefritis, cistitis, prostatitis, epididimitis, uretritis gonocócica, uretritis no específica, colecistitis, colangitis, disentería bacilar, enteritis, adnexitis uterina, infección intrauterina, bartolinitis, blefaritis, orzuelo, dacriocistitis, tarsadenitis, úlcera corneana, otitis media, sinusitis, periodontitis, pericoronitis, infección de mandíbula, peritonitis, endocarditis, sepsis, meningitis, infección cutánea y similares.

El compuesto de la invención es eficaz también contra diversos microorganismos que provocan enfermedades infecciosas en animales, tales como aquellos que pertenecen a los géneros *Escherichia*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Stafilococcus*, *Mycoplasma* y similares.

Los ejemplos concretos de dichas enfermedades incluyen colibacilosis, enfermedad por *pullorum*, *paratifoide aviar*, cólera aviar, coriza infecciosa, estafilococosis, infección por *Mycoplasma* y similares en el caso de pájaros; colibacilosis, salmonelosis, pasteurelosis, infección por *Haemophilus*, rinitis atrófica, epidermis exudativa, infección por *Mycoplasma* y similares en el caso de cerdos; colibacilosis, salmonelosis, sepsis hemorrágica, infección por *Mycoplasma*, pleuroneumonía bovina, mastitis bovina y similares en el caso de vacas; colisepsis, infección por *Salmonella*, sepsis hemorrágica, empiema uterino, cistitis y similares en el caso de perros; y pleuresía exudativa, cistitis, rinitis crónicas, infección por *Haemophilus*, diarrea del gatito, infección por *Mycoplasma* y similares en el caso de gatos.

La preparación antibacteriana que comprende el compuesto de la presente invención puede prepararse seleccionando la preparación apropiada dependiendo de cada administración método y empleando diversos métodos de preparación usados generalmente. Con respecto a las formas de dosificación de la preparación antibacteriana que usa el compuesto de la presente invención como agente principal, comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, jarabes, elixires, suspensiones oleosas o acuosas y similares pueden ejemplificarse como preparaciones orales.

Con respecto a las inyecciones, un agente estabilizador, un agente antiséptico, un agente solubilizador y similares pueden usarse en la preparación, o una solución que puede contener estos agentes auxiliares puede estar contenida en un envase y preparar con ella una preparación sólida mediante secado por congelación o medios similares para redisolverla cuando se use. Además, una única dosis puede estar contenida en un único envase o múltiples dosis pueden estar contenidas en el mismo envase.

También, pueden ejemplificarse soluciones, suspensiones, emulsiones, pomadas, geles, cremas, lociones, pulverizadores y similares como preparaciones para uso externo.

Las preparaciones sólidas pueden contener aditivos farmacéuticamente aceptables junto con el compuesto activo y pueden prepararse por ejemplo mezclando el compuesto con aditivos seleccionados opcionalmente entre cargas, prolongadores, aglutinantes, disgregantes, agentes potenciadores de la solubilización, agentes humectantes, agentes lubricantes y similares.

Como preparaciones líquidas, pueden ejemplificarse soluciones, suspensiones, emulsiones y similares, que pueden contener un agente de suspensión, un agente emulsionante y similares como aditivos.

Los ejemplos del método para administrar el compuesto de la presente invención a animales incluyen un método en el que se administra por vía oral directamente o mezclándola con alimentos y similares, un método en el que se prepara una solución y después se administra por vía oral directamente o mezclándola con agua potable, alimento y similares, y un método en el que se administra por inyección.

Con respecto a las preparaciones farmacéuticas para usar en la administración del compuesto de la presente invención a animales, puede realizarse opcionalmente en polvos, polvos micronizados, polvos solubles, jarabes, soluciones o inyecciones que usan técnicas usadas de manera general en este campo.

A continuación se muestran ejemplos de formulación de preparación.

TABLA 1

Ejemplo de preparación 1 (cápsulas):

|                                         |          |
|-----------------------------------------|----------|
| compuesto del Ejemplo de la Invención 2 | 100,0 mg |
| almidón de maíz                         | 23,0 mg  |
| CMC cálcico                             | 22,5 mg  |
| hidroximetilcelulosa                    | 3,0 mg   |
| estearato de magnesio                   | 1,5 mg   |
| total                                   | 150,0 mg |

Ejemplo de preparación 2 (soluciones):

|                                         |             |
|-----------------------------------------|-------------|
| compuesto del Ejemplo de la Invención 2 | 1-10 g      |
| acetato sódico o hidróxido sódico       | 0,5-2 g     |
| paraoxibenzoato de etilo                | 0,1 g       |
| agua purificada                         | 87,9-98,4 g |
| total                                   | 100 g       |

Ejemplo de preparación 3 (polvos para uso en mezcla con alimento):

|                                         |             |
|-----------------------------------------|-------------|
| compuesto del Ejemplo de la Invención 2 | 1-10 g      |
| almidón de maíz                         | 98,5-89,5 g |
| anhídrido silícico blando               | 0,5 g       |
| total                                   | 100 g       |

**Mejor modo para realizar la invención**

Los ejemplos de la presente invención se dan a continuación a modo de ilustración y no a modo de limitación. En este sentido, la actividad antibacteriana de cada compuesto de interés se midió de acuerdo con el método convencional especificado por la Japan Society of Chemotherapy, con los resultados mostrados en la Tabla 2 como valores MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ).

## ES 2 267 150 T3

### Ejemplo de Referencia A-1

#### *N*-(2-Cianoetil)-*N*-[(1*S*)-feniletil]-3-amino-1,2-propanodiol

Se añadió glicidol (37 g, 0,5 mol) a una solución en etanol (500 ml) de (S)-(-)-feniletilamina (75 ml, 0,58 mmol), que se enfrió en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se calentó a reflujo durante 62 horas. Esto se mezcló con acrilonitrilo (40 ml) y se calentó de nuevo a reflujo durante 45 horas, y después la solución de reacción se concentró. Este residuo resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice para dar 121 g (84%) del compuesto del título a partir del eluato de metanol al 5%-cloroformo.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,41-1,48 (3-H, m), 2,39-2,50 (2H, m), 2,60-3,25 (4H, m), 3,41-3,46 (1H, m), 3,68-3,78 (2H, m), 3,93-4,02 (1H, m), 7,27-7,40 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia A-2

#### *N*-(2-Cianoetil)-*N*-[(1*S*)-feniletil]-3-amino-1,2-dibromo-propano

Trifenilfosfina (57,71 g, 0,22 mol) y tetrabromuro de carbono (73 g, 0,22 mol) se añadieron a una solución en benceno (400 ml) de *N*-(2-cianoetil)-*N*-[(1*S*)-feniletil]-3-amino-1,2-propanodiol (24,8 g, 0,1 mol), y la mezcla se calentó a 90°C mientras se agitaba. La solución sobrenadante se recogió, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice. Una porción de 38 g (100%) del compuesto del título se obtuvo a partir del eluato de *n*-hexano:acetato de etilo = 4:1.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,43-1,46 (3H, m), 2,35-2,44 (2H, m), 2,82-2,96 (3H, m), 3,14-3,27 (1H, m), 3,67-4,15 (4H, m), 7,27-7,40 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia A-3

#### 1-Ciano-3-[(1*S*)-feniletil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

A una solución en tolueno (700 ml) de *N*-(2-cianoetil)-*N*-[(1*S*)-feniletil]-3-amino-1,2-dibromopropano (37,4 g, 0,1 mol) se añadió gota a gota una solución 1 M de tetrahidrofurano (220 ml, 0,22 mol) de (bistrimetilsilil)amiduro sódico mientras se enfriaba en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Una vez completada la reacción, se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de cloruro amónico (100 ml) a la solución de reacción que se calentó posteriormente a temperatura ambiente. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice. Una porción de 7,93 g (37%) del compuesto del título de menor polaridad (Fr. 1) se obtuvo a partir del eluato de *n*-hexano:acetato de etilo=9:1, y después 7,85 g (36%) del compuesto del título de mayor polaridad (Fr. 2).

Fr. 1;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,09 (1H, dd, J=4,5, 8,3 Hz), 1,29 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,57 (1H, t, J=4,5 Hz), 1,95-1,99 (1H, m), 2,27 (1H, dd, J=3,9, 9,8 Hz), 2,61 (1H, d, J=8,8 Hz), 2,68 (1H, d, J=9,8 Hz), 3,33-3,38 (2H, m), 7,21-7,31 (5H, m).

Fr. 2;

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,09 (1H, dd, J=4,9, 8,3 Hz), 1,29 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,55-1,58 (1H, m), 2,04-2,09 (1H, m), 2,35 (1H, d, J=8,8 Hz), 2,53 (1H, dd, J=3,9, 9,3 Hz), 2,86 (1H, d, J=9,3 Hz), 3,18 (1H, d, J=9,3 Hz), 3,32-3,37 (1H, m), 7,21-7,32 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia A-4

#### Ácido 3-[(1*S*)-feniletil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico (Fr. 1)

A una solución en metanol (50 ml) de 1-ciano-3-[(1*S*)-feniletil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Fr. 1; 5,6 g, 26,4 mmol) se le añadió solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (50 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 horas. El metanol se evaporó, y el residuo resultante se lavó con cloroformo (30 ml x 2), se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado y después se extrajo con *n*-butanol (80 ml x 3). El extracto se secó sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó para dar 6,11 g (100%) del compuesto del título bruto. Esto se usó directamente en la reacción posterior.

## ES 2 267 150 T3

### Ejemplo de Referencia A-5

Ácido 3-[(1S)-feniletil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico (Fr. 2)

- 5 Fr. 2 se sometió a la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia A-4.

### Ejemplo de Referencia A-6

- 10 1-*terc*-butoxicarbonilamino-3-[(1S)-feniletil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Fr. 1)

15 Difenilfosforil azidato (9,99 g, 34,3 mmol) y trietilamina (4,23 g, 36,9 mmol) se añadieron a una solución en butanol terciario (200 ml) de ácido (1S)-feniletil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-1-carboxílico (Fr. 1; 6,11 g, 26,4 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, el disolvente se evaporó y el residuo resultante se mezcló con 200 ml de acetato de etilo. Y la mezcla se lavó con salmuera saturada (50 ml x 2) y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se aplicó a una columna cromatográfica de gel de sílice. Una porción de 3,19 g (40%) del compuesto del título se obtuvo a partir del eluato de n-hexano:acetato de etilo=4:1.

- 20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,67-0,71 (1H, m), 1,25-1,31 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,60 (1H, s a), 2,30-2,38 (1H, m), 2,51-2,58 (2H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 4,96 (1H, s a), 7,20-7,29 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia A-7

- 25 1-*Terc*-butoxicarbonilamino-3-[(1S)-feniletil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Fr. 2)

Fr. 2 se sometió a la misma reacción que en el Ejemplo de Referencia A-6.

- 30 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,69-0,71 (1H, m), 1,25 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,39 (9H, s), 1,50-1,72 (2H, m), 2,29 (1H, d, J=8,3 Hz), 2,58-2,82 (2H, m), 3,08-3,15 (1H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 4,82 (1H, s a), 7,19-7,37 (5H, m).

### Ejemplo de Referencia A-8

- 35 1-*Terc*-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Fr. 1)

40 A una solución en etanol (50 ml) de 1-*terc*-butoxicarbonilamino-3-[(1S)-feniletil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Fr. 1; 3,1 g, 10,26 mmol) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (3 g), y la mezcla se sometió a 3 horas de hidrogenación catalítica a una presión de 4 atmósferas, mientras que el recipiente se calentaba mediante una lámpara de infrarrojos. Después de retirar el catalizador por filtración, el disolvente se evaporó para dar 2,04 g (100%) del compuesto del título.

- 45 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,85-1,44 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,44-1,70 (1H, m), 2,95-3,34 (4H, m), 5,08 (1H, s a).

### Ejemplo 1

- 50 Ácido 10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de][1,4]-benzoxazina-6-carboxílico (isómero A)

55 A una solución en dimetilsulfóxido (10 ml) de ácido 9,10-difluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxílico BF<sub>2</sub> quelato (900 mg, 2,74 mmol) se añadieron 1-*terc*-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Fr. 1; 800 mg, 4 mmol) y trietilamina (690 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Después de la evaporación de trietilamina a presión reducida, el residuo obtenido de esta manera se mezcló con agua (80 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados de esta manera se lavaron con agua, se recogieron por filtración y se disolvieron en una mezcla de metanol:agua = 4:1 (300 ml), y la solución resultante se mezcló con trietilamina (20 ml) y se calentó a reflujo durante 3,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido de esta manera se mezcló con cloroformo (300 ml), se lavó con ácido cítrico al 10% (70 ml x 2) y se secó sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido de esta manera se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y la mezcla se alcalinizó añadiendo solución acuosa al 20% de hidróxido sódico, después, el pH se ajustó a 7,2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con cloroformo (200 ml x 3). El extracto se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir 980 mg del compuesto del título. Recristalizando esto en solución acuosa al 28% de amoníaco-etanol, se obtuvieron 830 mg (85%) del compuesto del título.

## ES 2 267 150 T3

<sup>1</sup>H-RMN (NaOD 0,1 N)  $\delta$ : 0,71-0,74 (1H, m), 0,79-0,83 (1H, m), 1,37-1,41 (1H, m), 1,45 (3H, d, J=6,84 Hz), 3,47-3,50 (2H, m), 3,56-3,67 (2H, m), 4,26 (1H, d, J=10,74 Hz), 4,43 (1H, d, J=10,74 Hz), 4,50-4,60 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=13,67 Hz), 8,30 (1H, s).

Punto de fusión: 212-216°C. (descomp.)

$[\alpha]_D = -14,45^\circ$  (c=0,595, NaOH 0,1 N)

Análisis elemental para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>:

Calcd.: C, 60,16; H, 5,05; N, 11,69  
Encontrado: C, 60,13; H, 5,18; N, 11,45.

### Ejemplo 2

Ácido 8-amino-10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de][1,4]-benzoxazina-6-carboxílico (isómero A)

A una solución en dimetilsulfóxido (5 ml) de ácido 8-amino-9,10-difluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxílico (200 mg, 0,68 mmol) se le añadieron 1-*terc*-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Fr. 1; 270 mg, 1,36 mmol) y trietilamina (1 ml), y la mezcla se calentó a 100°C durante 24 horas. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo obtenido de esta manera se mezcló con cloroformo (50 ml), la solución resultante se lavó con ácido cítrico al 10% (20 ml x 2) y se secó sobre sulfato sódico, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido de esta manera se mezcló con ácido clorhídrico concentrado (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y la mezcla se lavó con cloroformo (30 ml x 3), se alcalinizó añadiendo solución acuosa al 20% de hidróxido sódico, después, el pH se ajustó a 7,2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con cloroformo (50 ml x 3). El extracto se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir 201 mg del compuesto del título bruto. Recristalizando esto en solución acuosa al 28% de amoníaco-etanol, se obtuvieron 160 mg (63%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (NaOD 0,1 N)  $\delta$ : 0,65-0,76 (1H, m), 0,78-0,79 (1H, m), 1,33-1,35 (1H, m), 1,40 (3H, d, J=6,84 Hz), 3,40-3,52 (3H, m), 3,60-3,65 (1H, m), 3,96 (1H, d, J=10,74 Hz), 4,27 (1H, d, J=10,74 Hz), 4,35-4,39 (1H, m), 8,12 (1H, s)

Punto de fusión: >224°C. (descomp.)

Análisis elemental para C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0,25H<sub>2</sub>O:

Calcd.: C, 57,06; H, 5,19; N, 14,79  
Encontrado: C, 56,92; H, 5,27; N, 14,63

TABLA 2

| Bacteria/Compuesto (Nº de Ejemplo) | 1       | A     |
|------------------------------------|---------|-------|
| <i>E. coli</i> , NIHJ              | ≤ 0,003 | 0,006 |
| <i>S. flexneri</i> , 2A 5503       | ≤ 0,003 | 0,013 |
| <i>Pr. vulgaris</i> , 08601        | ≤ 0,003 | 0,006 |
| <i>Pr. mirabilis</i> , IFO-3849    | 0,025   | 0,05  |
| <i>Ser. marcescens</i> , 10100     | 0,05    | 0,05  |
| <i>Ps. aeruginosa</i> , 32104      | 0,10    | 0,10  |
| <i>Ps. aeruginosa</i> , 32121      | 0,05    | 0,05  |
| <i>S. maltophilia</i> , IID-1275   | 0,10    | 0,39  |
| <i>S. aureus</i> , 209P            | 0,006   | 0,025 |
| <i>S. epidermidis</i> , 56500      | 0,025   | 0,10  |
| <i>Str. pyogenes</i> , G-36        | 0,05    | 0,20  |
| <i>Str. faecalis</i> , ATCC-19433  | 0,10    | 0,20  |
| <i>S. aureus</i> , 870307          | 0,20    | 1,56  |
| <i>S. pneumoniae</i> , J24         | 0,025   | 0,20  |

TABLA 2 (continuación)

|    | Bacteria/Compuesto                | 2       | B       |
|----|-----------------------------------|---------|---------|
| 5  | <i>E. coli</i> , NIHJ             | ≤ 0,003 | ≤ 0,003 |
|    | <i>S. flexnelli</i> , 2A 5503     | ≤ 0,003 | 0,013   |
|    | <i>Pr. vulgaris</i> , 08601       | 0,013   | 0,025   |
|    | <i>Pr. mirabilis</i> , IFO-3849   | 0,05    | 0,10    |
| 10 | <i>Ser. marcescens</i> , 10100    | 0,10    | 0,05    |
|    | <i>Ps. aeruginosa</i> , 32104     | 0,20    | 0,10    |
|    | <i>Ps. aeruginosa</i> , 32121     | 0,10    | 0,05    |
|    | <i>S. maltophilia</i> , IID-1275  | 0,05    | 0,20    |
| 15 | <i>S. aureus</i> , 209P           | ≤ 0,003 | 0,006   |
|    | <i>S. epidermidis</i> , 56500     | 0,013   | 0,05    |
|    | <i>Str. pyogenes</i> , G-36       | 0,10    | 0,20    |
|    | <i>Str. faecalis</i> , ATCC-19433 | 0,10    | 0,10    |
| 20 | <i>S. aureus</i> , 870307         | 0,10    | 0,78    |
|    | <i>S. pneumoniae</i> , J24        | 0,025   | 0,10    |

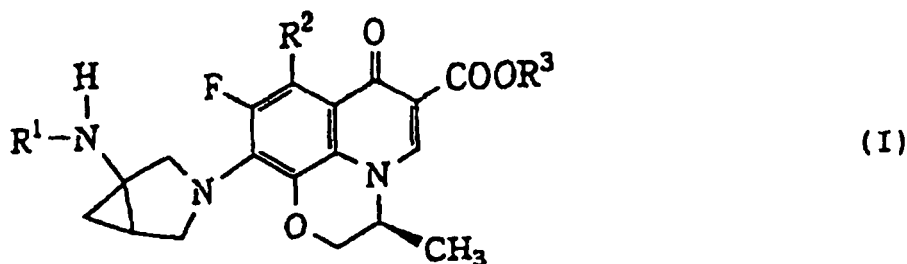
Nota: cada uno de los compuestos A y B tiene el grupo 6-amino-azabicyclo-[3.1.0]hexan-3-3-ilo en la posición 10, y otros sustituyentes de esta posición del compuesto A son los mismos que los del compuesto 1, y aquellos del compuesto B con aquellos del compuesto 2.

#### Aplicabilidad industrial

Por lo tanto, como se ha descrito en lo anterior, el compuesto de la presente invención posee una excelente acción antibacteriana contra un amplio intervalo de bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, que muestran una fuerte actividad antibacteriana particularmente contra bacterias Gram-positivas, más particularmente contra bacterias resistentes a quinolona. Además de esto, el compuesto de la presente invención posee tanto una excelente farmacocinética como una elevada seguridad, de manera que es excelente como compuesto antibacteriano. Debido a las excelentes propiedades mencionadas anteriormente, el compuesto de esta invención es útil como agente antibacteriano para usar en el tratamiento de enfermedades infecciosas y puede usarse eficazmente para la preparación de fármacos.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I), una sal del mismo, o un hidrato del mismo:



en la que

R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, donde dicho grupo alquilo puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino, donde dicho grupo amino puede tener uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo compuesto por un grupo formilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo acilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono; y

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloiloximetilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidinilo, un grupo 5-alkil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo fenilalquilo compuesto por un grupo alquilenos que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo,

y las sales, hidratos y formas estereoquímicamente puras de estos compuestos.

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R<sup>2</sup> en la fórmula (I) es un átomo de hidrógeno o un grupo amino.

3. Ácido 10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster, una sal, un hidrato y/o un isómero puro del mismo.

4. Ácido 8-amino-10-(1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1.2.3-de]benzoxazina-6-carboxílico, un éster, una sal, un hidrato y/o un isómero puro del mismo.

5. Una preparación farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Un agente antibacteriano que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto de cualquier de las reivindicaciones 1 a 4.

7. El uso de al menos un compuesto de cualquier de las reivindicaciones 1 a 4 para preparar una preparación farmacéutica.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7 para tratar enfermedades infecciosas.