



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 366 150**

(51) Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07735261 .5**
(96) Fecha de presentación : **26.03.2007**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2001862**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2008**

(54) Título: **Malatos de polimorfos de ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.**

(30) Prioridad: **28.03.2006 US 786483 P**

(73) Titular/es: **WARNER CHILCOTT COMPANY, L.L.C.**
P.O. Box 1005
Union Street Km. I.I. Fajardo
Puerto Rico 00738-1005, PR

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.10.2011

(72) Inventor/es: **Redman-Furey, Nancy, Lee;**
Godlewski, Jane, Ellen y
Dicks, Michael, Lloyd

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.10.2011

(74) Agente: **Zea Checa, Bernabé**

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).

DESCRIPCION

Sales malato y polimorfos de ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a sales malato y a diversas formas polimórficas de sales malato de ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico y a composiciones farmacéuticas de las mismas.

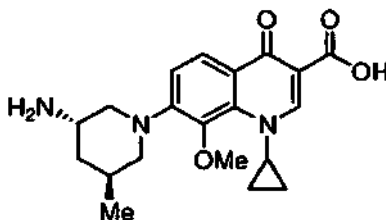
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Los compuestos de quinolona antimicrobianos, ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico y ácido (3S, 5R)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6,329,391, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. Se ha informado acerca de la síntesis de diversos compuestos de quinolona en la bibliografía, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 6.329.391; Patente de Estados Unidos N° 6.803.469; B. Ledoussal et al., "Non 6-Fluoro Substituted Quinolone Antibacterials: Structure y Activity", J. Med Chem., Vol. 35, pp. 198-200 (1992); V. Cecchetti et al., "Studies on 6-Aminoquinolones: Synthesis y Antibacterial Evaluation de 6-Amino-8-methylquinolones", J. Med. Chem., Vol. 39, pp. 436-445 (1996); V. Cecchetti et al., "Potent 6-Desfluoro-8-methylquinolones as New Lead Compounds in Antibacterial Chemotherapy", J. Med. Chem., Vol. 39, pp. 4952-4957 (1996)).

[0003] Los compuestos mencionados anteriormente son útiles para tratar infecciones microbianas. Sin embargo, no se sabe qué formas de sal producirían una preparación estable para la fabricación de una composición farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de desarrollar formas de sal y polimorfos útiles de estos compuestos antimicrobianos.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

[0004] En un aspecto, la invención se refiere a sales malato de



ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico (en lo sucesivo en la presente memoria, Compuesto I, véase también el intermedio (23) en la Sección D de la Descripción Detallada de la Invención).

[0005] En un aspecto, la invención se refiere a sales malato polimórficas del Compuesto I, en el que hay entre aproximadamente el 0% y aproximadamente el 5% en peso de agua presente.

[0006] En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, en el que hay entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 5% en peso de agua presente.

[0007] En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, en el que hay entre aproximadamente el 0% y aproximadamente el 2% en peso de agua presente.

[0008] En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene un patrón de difracción de rayos X caracterizado sustancialmente de acuerdo con el patrón de la Figura 1.

[0009] En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene un patrón de difracción de rayos X caracterizado sustancialmente de acuerdo con el patrón de la Figura 2.

[0010] En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene un patrón de difracción de rayos X caracterizado sustancialmente de acuerdo con el patrón de la Figura 3.

- [0011]** En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido caracterizado sustancialmente de acuerdo con el patrón de la Figura 4.
- [0012]** En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido caracterizado sustancialmente de acuerdo con el patrón de la Figura 5.
- [0013]** En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido caracterizado sustancialmente de acuerdo con el patrón de la Figura 6.
- [0014]** En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido caracterizado sustancialmente de acuerdo con el patrón de la Figura 7.
- [0015]** En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido caracterizado sustancialmente de acuerdo con el patrón de la Figura 8.
- [0016]** En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene un espectro de infrarrojos caracterizado sustancialmente de acuerdo con el patrón de la Figura 9.
- [0017]** En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene un espectro de infrarrojos caracterizado sustancialmente de acuerdo con el patrón de la Figura 10.
- [0018]** En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene un espectro de infrarrojos caracterizado sustancialmente de acuerdo con el patrón de la Figura 11.
- [0019]** En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene un espectro de infrarrojos caracterizado sustancialmente de acuerdo con el patrón de la Figura 12.
- [0020]** En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene un espectro de infrarrojos caracterizado sustancialmente de acuerdo con el patrón de la Figura 13.
- [0021]** En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene picos de difracción de rayos X característicos a aproximadamente 10,7, aproximadamente 11,98 y aproximadamente 12,5 grados 2 theta.
- [0022]** En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene picos de difracción de rayos X característicos a aproximadamente 9,3, aproximadamente 12,1 y aproximadamente 22,6 grados 2 theta.
- [0023]** En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica del Compuesto I, que tiene picos de difracción de rayos X característicos a aproximadamente 9,5, aproximadamente 11,7 y aproximadamente 12,3 grados 2 theta.
- [0024]** En otro aspecto, la invención se refiere a una sal polimórfica seleccionada entre el grupo que consiste en D,L-malato hemi-hidrato, D-malato hidrato, L-malato Hidrato, D-malato anhidrato y L-malato anhidrato.
- [0025]** En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad segura y efectiva de un polimorfo de acuerdo con cualquiera de los polimorfos descritos anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- [0026]** En otro aspecto, la invención se refiere a un método para tratar o prevenir un trastorno infeccioso en un ser humano u otro animal que necesita dicho tratamiento, que comprende: identificar a un ser humano u otro animal que necesita tratamiento o prevención de un trastorno infeccioso, y administrar al ser humano u otro animal una cantidad segura y efectiva del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0027]

La Figura 1 muestra un Patrón de Difracción de rayos X representativo para la sal polimórfica D,L-malato hemi-hidrato del Compuesto I.

La Figura 2 muestra un Patrón de Difracción de rayos X representativo para la sal polimórfica D-malato hidrato del Compuesto I.

La Figura 3 muestra un Patrón de Difracción de rayos X representativo para la sal polimórfica L-malato hidrato del Compuesto I.

La Figura 4 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido representativo para la sal polimórfica D,L-malato hemi-hidrato del Compuesto I.

La Figura 5 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido representativo para la sal polimórfica D-malato

hidrato del Compuesto I.

La Figura 6 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido representativo para la sal polimórfica L-malato hidrato del Compuesto I.

5 La Figura 7 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido representativo para la sal polimórfica D-malato anhidrato del Compuesto I.

La Figura 8 muestra un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido representativo para la sal polimórfica L-malato anhidrato del Compuesto I.

La Figura 9 muestra un espectro de infrarrojos representativo para la sal polimórfica D,L-malato hemi-hidrato del Compuesto I.

10 La Figura 10 muestra un espectro de infrarrojos representativo para la sal polimórfica D-malato hidrato del Compuesto I.

Figura 11 muestra un espectro de infrarrojos representativo para la sal polimórfica L-malato hidrato del Compuesto I.

15 La Figura 12 muestra un espectro de infrarrojos representativo para la sal polimórfica D-malato anhidrato del Compuesto I.

La Figura 13 muestra un espectro de infrarrojos representativo para la sal polimórfica L-malato anhidrato del Compuesto I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20

[0028] En la presente memoria se describen diversas sales malato y diferentes polimorfos de la sal malato. La selección de una sal farmacéuticamente aceptable con características deseables, por ejemplo, solubilidad, estabilidad, facilidad de formulación, requiere la evaluación de numerosas sales y polimorfos resultantes (véase Handbook de Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use. Editado por PH Stahl, C. G. Wermuth (Wiley-VCH, Zurich, 2002)).

25

[0029] Los sólidos existen en formas amorfa o cristalina. En el caso de formas cristalinas, las moléculas están situadas en sitios de la estructura cristalina tridimensional. Cuando un compuesto cristaliza a partir de una solución o suspensión, puede cristalizar con diferentes disposiciones espaciales de estructura cristalina, una propiedad denominada "polimorfismo," con las diferentes formas de cristal denominadas individualmente un "polimorfo". Las diferentes formas polimórficas de una sustancia dada pueden diferir entre sí con respecto a una o más propiedades físicas, tales como solubilidad y velocidad de disolución, densidad verdadera, forma cristalina, comportamiento de compactación, propiedades de flujo y/o estabilidad en estado sólido.

30

35 Cristalización

[0030] La fabricación de cristalizaciones a escala se consigue manipulando una solución para que se supere el límite de solubilidad del compuesto. Esto puede conseguirse por una diversidad de métodos, por ejemplo, disolver el compuesto a una temperatura relativamente alta y después enfriar la solución por debajo del límite de saturación.

40

Como alternativa, el volumen de líquido puede reducirse por ebullición, evaporación a presión ambiental, secado al vacío o por algunos otros medios. La solubilidad del compuesto de interés puede reducirse mediante la adición de un anti-disolvente o un disolvente en el que el compuesto muestra una solubilidad reducida, o una mezcla de dichos disolventes. Otra opción puede ser el ajuste del pH a solubilidad reducida. Para una descripción detallada sobre la cristalización, por favor, véase Cristalización, 3ª edición, J W Mullens, Butterworth-Heinemann Ltd, 1993, ISBN 0750611294.

45

[0031] Si la formación de la sal se desea de forma simultánea con la cristalización, la adición del ácido o base apropiada puede dar como resultado la cristalización directa de la sal deseada, si la sal es menos soluble en el medio de reacción que el material de partida. De forma análoga, la terminación de una reacción sintética en un medio en el que la forma final deseada es menos soluble que los reactivos puede posibilitar la cristalización directa del producto final.

50

[0032] La optimización de la cristalización puede incluir la siembra del medio de cristalización con cristales de la forma deseada. Además, muchos procedimientos de cristalización usan combinaciones de las estrategias descritas anteriormente. Un ejemplo sería la disolución del compuesto de interés en un disolvente a alta temperatura, seguida de la adición controlada de un anti-disolvente en un volumen adecuado para llevar el sistema justo por debajo del nivel de saturación. En este punto, pueden añadirse los cristales seminales de la forma deseada, y con los cristales seminales intactos, el sistema se enfría para conseguir la cristalización.

55

60 Formulaciones Farmacéuticas y Métodos de Uso

[0033] Esta invención también proporciona métodos de tratamiento o prevención de un trastorno infeccioso en un ser humano u otro sujeto animal, mediante la administración de una cantidad segura y efectiva de una sal o un polimorfo a dicho sujeto. Como se usa en la presente memoria, un "trastorno infeccioso" es cualquier trastorno caracterizado por la presencia de una infección microbiana. Los métodos preferidos de esta invención son para el

65

tratamiento de infecciones bacterianas. Dichos trastornos infecciosos incluyen (por ejemplo) infecciones del sistema nervioso central, infecciones del oído externo, infecciones del oído medio (tal como otitis media aguda), infecciones de los senos paranasales, infecciones oculares, infecciones de la cavidad oral (tales como infecciones de los dientes, encías y mucosa), infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía, infecciones genitourinarias, infecciones gastrointestinales, infecciones ginecológicas, septicemia, sepsis, peritonitis, infecciones óseas y articulares, infecciones de la piel y de estructuras cutáneas, endocarditis bacteriana, quemaduras, profilaxis antibacteriana de cirugía y profilaxis antibacteriana en pacientes post-operatorios o en pacientes inmunosuprimidos (tales como pacientes que están recibiendo quimioterapia contra el cáncer o pacientes con trasplante de órganos).

[0034] Las sales o polimorfos de la invención pueden administrarse para tratar o prevenir diversas enfermedades microbianas. Una composición farmacéutica puede comprender:

- (a) una cantidad segura y efectiva de una sal o un polimorfo de la invención; y
- (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0035] El término "tratamiento" se usa en la presente memoria para indicar que la administración de un compuesto de la presente invención alivia una enfermedad o un trastorno en un paciente. Por lo tanto, el término "tratamiento" incluye prevenir la aparición de un trastorno en un paciente, particularmente cuando el paciente está predispuesto a padecer la enfermedad, pero aún no se ha diagnosticado que tenga la enfermedad; inhibir el trastorno; y/o aliviar o revertir el trastorno. En la medida en que los métodos de la presente invención se refieren a la prevención de trastornos, se entiende que el término "prevenir" no requiere que la patología esté completamente superada. (Véase Webster's Ninth Collegiate Dictionary). En lugar de ello, como se usa en la presente memoria, el término prevenir incluye la capacidad del experto en la materia para identificar una población que es propensa a los trastornos, de tal forma que la administración de los compuestos de la presente invención puede producirse de que comience una enfermedad. El término no implica que la patología se evite completamente. Los compuestos identificados por los métodos de exploración de la presente invención pueden administrarse junto con otros compuestos.

[0036] La seguridad y la eficacia terapéutica de los compuestos identificados pueden determinarse por procedimientos convencionales usando tecnologías *in vitro* o *in vivo*. Pueden preferirse compuestos que muestran índices terapéuticos suficientes, aunque también pueden ser útiles compuestos con índices terapéuticos por lo demás insuficientes. Los datos obtenidos a partir de las técnicas toxicológicas y farmacológicas *in vitro* e *in vivo* pueden usarse para formular los intervalos de dosis. La eficacia de un compuesto puede determinarse adicionalmente en modelos animales o en ensayos clínicos de pacientes.

[0037] Una "cantidad segura y efectiva" de un compuesto de la invención es una cantidad que es suficiente para inhibir el crecimiento microbiano en el sitio de una infección a tratar en un paciente, con efectos secundarios aceptables (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica). La "cantidad segura y efectiva" específica variará con factores tales como la afección particular que se esté tratando, el estado físico del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si la hay), la forma de dosificación específica que se use, el excipiente o excipientes empleados, y el régimen de dosificación deseado para la composición.

[0038] Como se usa en la presente memoria, "vehículo farmacéuticamente aceptable" pretende incluir disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es conocido en la técnica. Excepto en caso de que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto, dicho medio puede usarse en las composiciones de la invención. También pueden incorporarse compuestos suplementarios en las composiciones. Una composición farmacéutica de la invención se formula para que sea compatible con la vía de administración deseada. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular), oral, inhalación, transdérmica (tópica), transmucosa y rectal. Las soluciones o suspensiones usadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases adecuadas. La preparación parenteral puede meterse en ampollas, jeringas desechables o viales multidosis hechos de vidrio o plástico.

[0039] Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluyen soluciones (solubles en agua) o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). La composición puede ser estéril y ser fluida hasta el grado en que exista una sencilla inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe protegerse de la acción contaminante de microorganismos tales como

bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol), y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de una dispersión, y mediante el uso de tensioactivos. La prevención del crecimiento microbiano puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal. Pueden incluirse agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol y cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede conseguirse incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[0040] Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con un ingrediente, o una combinación de ingredientes, enumerados anteriormente seguido de esterilización filtrada. Los medios de dispersión pueden prepararse incorporando el compuesto en un vehículo estéril que puede contener un medio de dispersión básico y otros ingredientes. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos incluyen secado al vacío y liofilización, que produce un polvo del compuesto más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución estéril filtrada previamente de los mismos.

[0041] Las composiciones orales pueden incluir un diluyente inerte o un vehículo comestible. Pueden meterse en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. Para la administración oral, el agente puede incluirse en formas entéricas para que sobreviva al estómago, o revestirse adicionalmente o mezclarse para una liberación en una región particular del tracto GI por métodos conocidos. Para el propósito de la administración terapéutica, el compuesto puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Las composiciones orales también pueden prepararse usando un vehículo fluido para su uso como un elixir bucal, en el que el compuesto en el vehículo fluido se aplica por vía oral y se agita y expectora o se traga. Pueden incluirse agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles como parte de la composición. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel™, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saporífero tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

[0042] Para la administración por inhalación, los compuestos pueden liberarse en forma de una pulverización en aerosol desde un recipiente o dispensador presurizado, que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador.

[0043] La administración sistémica también puede ser por medios transmucosa o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, en la formulación pueden usarse penetrantes para la barrera que se desea atravesar. Dichos penetrantes son conocidos generalmente en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa puede realizarse usando pulverizaciones nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos pueden formularse en ungüentos, bálsamos, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

[0044] Los compuestos también pueden prepararse en forma de supositorios (por ejemplo, con bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos) o enemas de retención para liberación rectal.

[0045] En una realización, los compuestos se preparan con vehículos que protegerán al compuesto frente a la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de liberación microencapsulados. Pueden usarse polímeros biocompatibles y biodegradables, tales como acetato de etileno vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de dichas formulaciones serán evidentes para los expertos en la materia. También pueden usarse suspensiones liposomales como vehículos farmacéuticamente aceptables.

[0046] Puede ser ventajoso formular composiciones orales o parenterales en una forma de dosificación individual por facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. "Forma de dosificación individual", como se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de compuesto calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con un vehículo farmacéutico. La memoria descriptiva para las formas de dosificación individuales de la invención puede estar determinada por, y puede ser dependiente de, las características del compuesto y el efecto terapéutico particular a conseguir, y las limitaciones inherentes en la técnica de preparación de dicho compuesto para el tratamiento de animales.

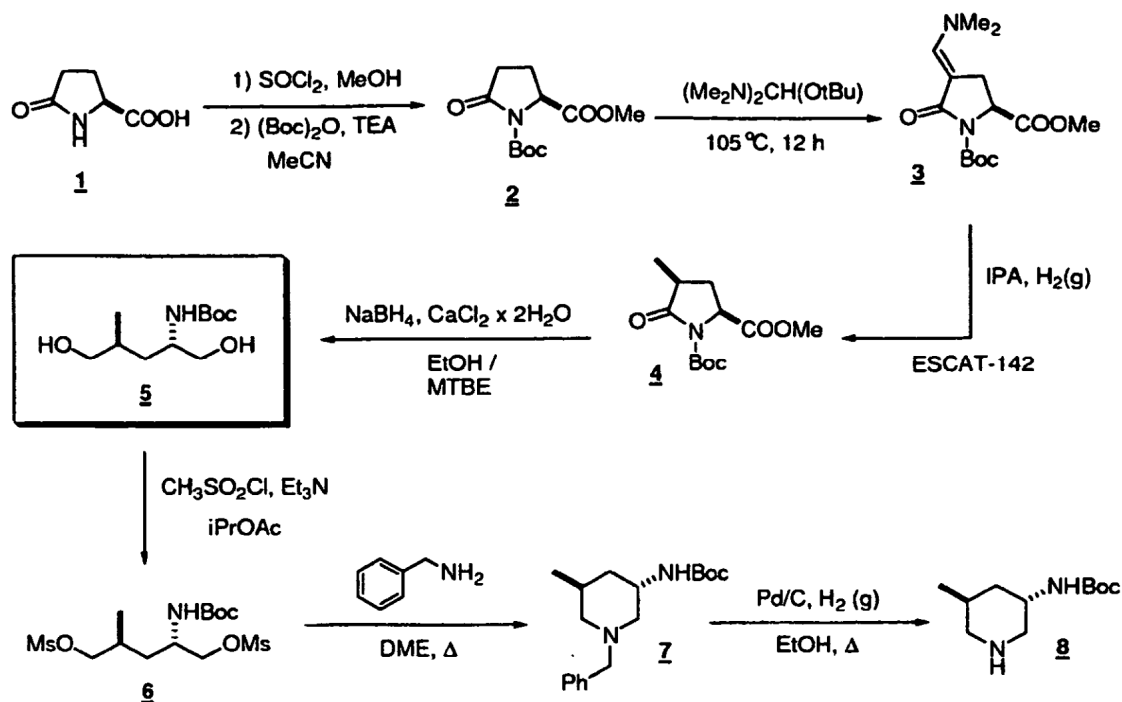
Ejemplos:

Ejemplo 1: Síntesis de ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico y sal malato del mismo.

5

A. Síntesis de éster terc-butílico del ácido (3S,5S)-(5-metil-piperidin-3-il)-carbámico (8):

[0047]



10

[0048] 2-Metil éster del ácido (2S)-1-(1,1-dimetiletil)-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxílico, (2). Un reactor de 50 l se carga con el compuesto (1) (5,50 kg, 42,60 mol) y metanol (27 l) y se enfría a 10-15 °C. Se añade cloruro de tionilo (10,11 kg, 2,0 equiv.) mediante un embudo de adición durante un periodo de 65 min, con enfriamiento externo para mantener la temperatura < 30 °C. La solución resultante se agita a 25 °C + 5 °C durante 1,0 hora, después de que el metanol se retire por destilación a presión reducida. El aceite espeso resultante se destila azeotrópicamente con acetato de etilo (3 x 2,5 l) para eliminar el metanol residual. El residuo se disuelve en acetato de etilo (27,4 l), se carga en un reactor de 50 l y se neutraliza mediante la adición de trietilamina (3,6 kg) desde un embudo de adición durante 30 minutos. La temperatura de la neutralización se mantiene por debajo de 30 °C con enfriamiento externo. La suspensión resultante de clorhidrato de trietilamina se retira por filtración y la solución de las aguas madre aclaradas se carga en un reactor de 50 l, junto con DMAP (0,53 kg). Se añade dicarbonato de di-terc-butilo (8,43 kg) a través de un embudo de adición calentado con agua caliente, durante un periodo de 30 min con enfriamiento externo para mantener la temperatura a aproximadamente 20-30 °C. La reacción se completa después de 1 hora según se determina mediante análisis por TLC. La fase orgánica se lava con HCl 1 N enfriado con hielo (2 x 7,5 l) y una solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 7,5 l) y se seca sobre sulfato de magnesio. La mezcla se filtra a través de un filtro Nutsche y el acetato de etilo se retira a presión reducida para producir una suspensión cristalina que se tritura con MTBE (10,0 l) y se filtra para proporcionar el intermedio (2) en forma de un sólido de color blanco (5,45 kg, 52,4%). Anal. Calc. para C₁₁H₁₇NO₅: C, 54,3; H, 7,04; N, 5,76. Encontrado: C, 54,5; H, 6,96; N, 5,80, HRMS (ESI⁺) Esperado para C₁₁H₁₈NO₅, [M+H]⁺ 244,1185. Encontrado 244,1174; RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): δ = 4,54 (dd, J = 3,1, 9,5 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 2,58-2,50 (m, 1H), 2,41 (ddd, 1H, J = 17,6, 9,5, 3,7), 2,30-2,23 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,40 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125,70 MHz) δ 173,3, 171,9, 149,2, 83,5, 58,8, 52,5, 31,1, 27,9, 21,5; P.f. 70,2°C.

[0049] 2-Metil éster del ácido (2S,4E)-1-(1,1-dimetiletil)-4-[(dimetilamino)metileno]-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxílico (3). Un reactor de 50 l se carga con el intermedio (2) (7,25 kg, 28,8 mol), DME (6,31 kg) y Reactivo de Bredereck (7,7 kg, 44,2 mol). La solución se agita y se calienta a 75 °C ± 5 °C durante al menos horas. El progreso de la reacción se controla por HPLC. La reacción se enfría a 0 °C ± 5 °C durante una hora, tiempo durante el cual se forma un precipitado. La mezcla se mantiene a 0 °C ± 5 °C durante una hora y se filtra a través de un filtro Nutsche y el producto se seca en una estufa de vacío durante al menos 30 horas a 30 °C ± 5 °C para dar el intermedio (3) en forma de un sólido cristalino de color blanco (6,93 kg, 77,9%). Anal. Calc. para C₁₄H₂₂N₂O₅: C, 56,4; H, 7,43; N, 9,39.

Encontrado C, 56,4; H, 7,32; N, 9,48; HRMS (ESI⁺) Esperado para C₁₄H₂₂N₂O₅, [M+H] 299,1607. Encontrado 299,1613; RMN ¹H (CDCl₃, 499,8 MHz) δ = 7,11 (s, 1H), 4,54 (dd, 1H, J = 10,8, 3,6), 3,74 (s, 3H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,00 (s, 6H), 2,97-2,85 (m, 1H), 1,48 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125,7 MHz) δ = 172,6, 169,5, 150,5, 146,5, 90,8, 82,2, 56,0, 52,3, 42,0, 28,1, 26,3, P.f. 127,9°C.

5

- [0050]** 2-Metil éster del ácido (2S,4S)-1-(1,1-dimetiletil)-4-metil-5-oxo-1,2-pirrolidindicarboxílico (4). Un reactor Pfaudler de 10 galones se hace inerte con nitrógeno y se carga con polvo de paladio al 5% sobre carbono ESCAT 142 (húmedo al 50%, 0,58 kg en peso húmedo), el intermedio (3) (1,89 kg, 6,33 mol) e isopropanol (22,4 kg). La mezcla de reacción se agita en una atmósfera de hidrógeno a 45 psi a 45 °C durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho de Celite (0,51 kg) en un filtro Nutsche para eliminar el catalizador. Las aguas madre se evaporan a presión reducida para dar un aceite pegajoso que cristaliza después de un periodo de reposo para proporcionar 4 (1,69 kg, 100%) en forma de una mezcla diastereomérica 93:7. Una muestra de la mezcla del producto se purifica por HPLC preparativa para dar material para los datos analíticos. Anal. Calc. para C₁₂H₁₉NO₅: C, 56,0; H, 7,44; N, 5,44. Encontrado C, 55,8; H, 7,31; N, 5,44; MS (ESI⁺) Esperado para C₁₂H₁₉NO₅, [M+H] 258,1342. Encontrado 258,1321; RMN ¹H (CDCl₃, 499,8 MHz) δ = 4,44 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,60-2,48 (m, 2H), 1,59-1,54 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125,7 MHz) δ = 175,7, 172,1, 149,5, 83,6, 57,4, 52,5, 37,5, 29,8, 27,9, 16,2, P.f. 89,9°C.

- [0051]** Éster terc-butílico del ácido (1S,3S)-(4-hidroxil-1-hidroximetil-3-metil-butil)-carbámico (5). Un reactor de 50 l se carga con el intermedio (4) (3,02 kg, 11,7 mol), etanol absoluto (8,22 kg) y MTBE (14,81 kg). La solución se agita y se enfría a 0 °C ± 5 °C y se añade en pequeñas porciones borohidruro sódico (1,36 kg, 35,9 mol) para mantener la temperatura de la reacción a 0 °C ± 5 °C. Se observa una pequeña efervescencia. La mezcla de reacción se calienta a 10 °C ± 5 °C y se añade en porciones cloruro cálcico dihidrato (2,65 kg) a baja velocidad durante una hora para mantener una temperatura de la reacción de 10 °C ± 5 °C. La reacción se deja calentar a 20 °C ± 5 °C durante una hora y se agita durante 12 horas más a 20 °C ± 5 °C. La reacción se enfría a -5 °C ± 5 °C, se añade HCl 2 N enfriado con hielo (26,9 kg) a una velocidad tal para mantener una temperatura de la reacción de 0 °C ± 5 °C. La agitación se interrumpe para dejar que las fases se separen. La fase acuosa inferior (pH = 1) se retira. El reactor se carga con bicarbonato sódico acuoso saturado (15,6 kg) durante cinco minutos. La agitación se interrumpe para dejar que las fases se separen. La fase acuosa inferior (pH = 8) se retira. El reactor se carga con sulfato de magnesio (2,5 kg) y se agita durante al menos 10 minutos. La mezcla se filtra a través de un filtro Nutsche y se condensa a presión reducida para proporcionar el intermedio (5) (1,80 kg, 66%). Anal. Calc. para C₁₁H₂₃NO₄: C, 56,6 H, 9,94; N, 6,00. Encontrado C, 56,0; H, 9,68; N, 5,96; HRMS (ESI⁺) Esperado para C₁₁H₂₄NO₄, [M+H] 234,1705. Encontrado 234,1703; RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ = 6,34 (d, J = 8,9 Hz, ¹H, NH), 4,51 (t, J = 5,8, 5,3 Hz, 1H, NHCHCH₂OH), 4,34 (t, J = 5,3, 5,3 Hz, 1H, CH₃CHCH₂OH), 3,46-3,45, (m, 1H, NHCH), 3,28 (dd, J = 10,6, 5,3 Hz, NHCHCH₂OH), 3,21 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 1H, CH₃CHCH₂OH), 3,16 (dd, J = 10,2, 6,2 Hz, 1H, NHCHCH₂OH), 3,12 (dd, J = 10,6, 7,1 Hz, 1H, CH₃CHCH₂OH), 1,53-1,50 (m, 1H, CH₃CHCH₂OH), 1,35 (s, 9H, O(CH₃)₃), 1,30 (ddd, J = 13,9, 10,2, 3,7 Hz, 1H, NHCHCH₂CH), 1,14 (ddd, J = 13,6, 10,2, 3,4 Hz, 1H, NHCHCH₂CH), 0,80 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (CDCl₃, 125,7 MHz) δ = 156,1, 77,9, 50,8, 65,1, 67,6, 65,1, 35,6, 32,8, 29,0, 17,1, P.f. 92,1°C.

- [0052]** 2-terc-Butoxicarbonilamino-5-metanosulfonilo-4-metilpentil éster del ácido (2S,4S)-metanosulfónico (6). Un reactor de 50 l se carga con una solución del intermedio (5) (5,1 kg) en acetato de isopropilo (i-PrOAc) 11,8 kg seguido de un aclarado con 7,9 kg más de i-PrOAc. La reacción se enfría a 15 °C ± 5 °C y se añade trietilamina (TEA) (7,8 kg) mientras se mantiene la temperatura establecida. El reactor se enfría adicionalmente a 0 °C ± 5 °C y a la solución de reacción se le añade cloruro de metanosulfonilo (MsCl) (6,6 kg) mientras se mantiene la temperatura establecida. La reacción se agita durante unas horas y se controla para determinar cuándo se completa por HPLC o TLC. La reacción se interrumpe mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato y la fase orgánica aislada resultante se lava sucesivamente con una solución fría acuosa al 10% de trietilamina, una solución acuosa fría de HCl, una solución acuosa saturada de bicarbonato y finalmente una solución acuosa saturada de salmuera. La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra al vacío por debajo de 55 °C ± 5 °C hasta que se obtiene el intermedio (6) que contiene una suspensión de sólido/líquido. La suspensión se usa cruda en la siguiente reacción sin caracterización adicional.

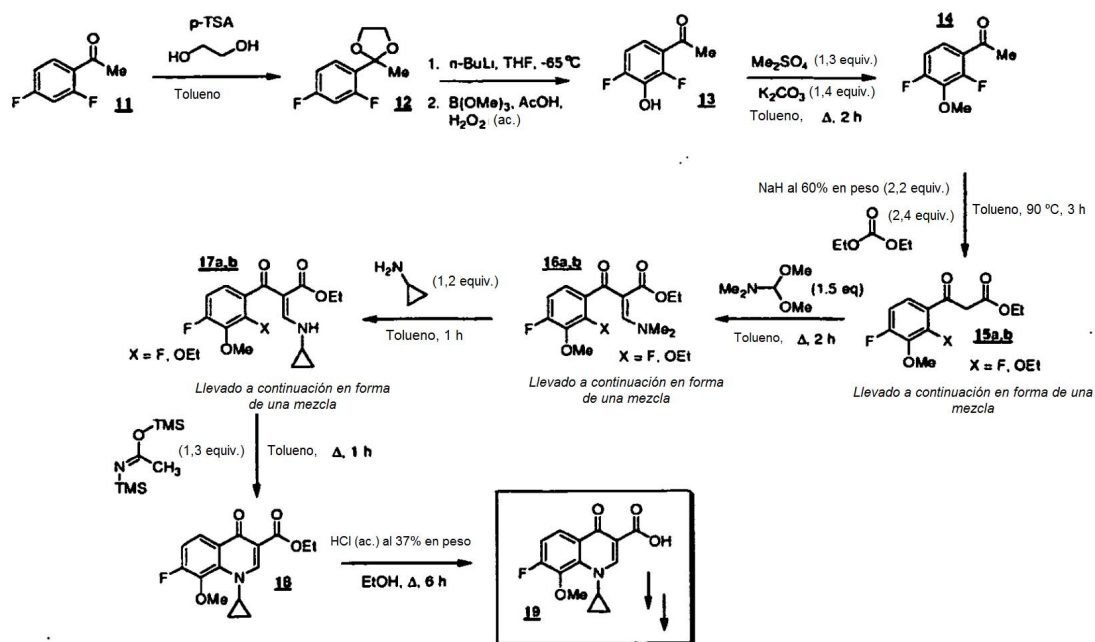
- [0053]** Éster terc-butílico del ácido (3S,5S)-(1-bencil-5-metil-piperidin-3-il)-carbámico (7). Un reactor de 50 l se carga con 9,1 kg de bencilamina pura. El reactor se lleva a 55 °C y al reactor se le añade una solución del intermedio (6) (8,2 kg) en 1,2-dimetoxietano (DME) (14,1 kg) mientras se mantiene una temperatura de 60 °C ± 5 °C. Después de que se complete la adición de esta solución, la reacción se agita a 60 °C ± 5 °C durante varias horas y se controla para determinar cuándo se completa por TLC o HPLC. La reacción se enfría a temperatura ambiente y los volátiles (DME) se retiran por evaporación rotatoria al vacío. El residuo se diluye con 11,7 kg de una solución al 15% (v/v) de acetato de etilo/hexanos y se trata, mientras permanece en agitación, con 18,7 kg de una solución acuosa al 20% (en peso) de carbonato potásico. Se obtiene una mezcla trifásica después de un periodo de reposo. La fase acuosa del fondo se retira y la fase del medio se aparta. La fase orgánica superior se recoge y se mantiene para la combinación con los extractos de extracciones adicionales. La fase del medio aislada se extrae de nuevo dos veces con porciones de 11,7 kg de una solución al 15% (v/v) de acetato de etilo/hexanos, combinando cada vez los extractos con la fase orgánica original. Los extractos orgánicos combinados se transfieren a un evaporador rotatorio

y el disolvente se elimina al vacío hasta que queda un residuo oleoso. Después, el residuo se purifica por cromatografía preparativa a gran escala para proporcionar el intermedio (7) purificado en forma de un aceite.

- [0054]** Éster terc-butílico del ácido (3S,5S)-(5-metil-piperidin-3-il)-carbámico (8). Un recipiente a presión de 40 l se carga con 0,6 kg de paladio sólido húmedo al 50% sobre carbono (E101, 10% en peso) en un flujo de nitrógeno. Después, se carga en el reactor una solución de 3,2 kg del intermedio (7) en 13,7 kg de etanol absoluto en una atmósfera de nitrógeno. El reactor se purga con nitrógeno y después se presuriza con hidrógeno a 45 psi. Después, la reacción se calienta a 45 °C mientras se mantiene a una presión de hidrógeno de 45 psi. La reacción se controla por TLC o LC hasta que se completa. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se ventila y se purga con nitrógeno. El contenido del reactor se filtra a través de un lecho de Celite y los sólidos se lavan con 2,8 kg de etanol absoluto. El filtrado se concentra por evaporación rotatoria al vacío hasta que se obtiene un sólido ceroso para proporcionar el intermedio (8): R_f de TLC (Sílice F₂₅₄, 70:30 v/v de acetato de etilo-hexanos, tinción con $KMnO_4$) = 0,12; RMN ¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,31 (s a, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 2,92 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,77 (cuadruplete AB, J_{AB} = 12,0 Hz, Δv = 50,2 Hz, 2H), 2,19 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,54 (s a, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,25-1,15 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 155,3, 78,9, 54,3, 50,8, 45,3, 37,9, 28,4, 27,1, 19,2; MS (ESI+) m/z 215 (M+H), 429 (2M+H).

B. Síntesis de ácido 1-ciclopropil-7-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (19):

[0055]



68% en total a partir de **13**

- [0056]** Intermedio (12): Un reactor se carga con una solución del intermedio (11) (1,2 kg, 7,7 mol, 1,0 equiv.) en tolueno anhidro (12 l) seguido de etilenglicol (1,8 l, 15,7 mol, 4,2 equiv.) y ácido p-toluenosulfónico sólido (120 g, al 10% en peso). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante a menos 30 minutos y después se calienta a reflujo, recogiendo el azeótropo de agua/tolueno en un aparato purgador de tipo Dean Stark hasta que se completa la reacción tal como se determina mediante análisis por TLC (EtOAc al 15%/Hexanos v/v). Después de que se complete, la reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en una solución acuosa de bicarbonato sódico (6 l). La fase de tolueno orgánica se elimina y se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico (6 l), agua destilada (2 x 6 l) y salmuera acuosa saturada (6 l). La fase orgánica se elimina y se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora a presión reducida para proporcionar el intermedio (12) en forma de un aceite (1,3 kg, 86%). El material se usa sin purificación adicional en etapas de reacción posteriores.
- [0057]** Intermedio (13): Un reactor se carga con una solución del intermedio (12) (1,2 kg, 6,0 mol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano anhidro (12 l) y se añade n-butil litio (2,5 M en hexanos, 2,6 l, 6,6 mol, 1,1 equiv.) a -40 °C, mientras se mantiene esta temperatura a lo largo de la adición. La reacción se agita durante al menos una hora a -40 °C y a la mezcla se le añade borato de trimetilo (0,9 l, 7,8 mol, 1,3 equiv.) mientras se mantiene la temperatura a, o por debajo de, -40 °C. La mezcla de reacción se agita durante al menos una hora a -40 °C hasta que se completa tal como se

determina mediante análisis por TLC (EtOAc al 30%/Hexanos v/v). La reacción se calienta ligeramente a -30 °C y se añade lentamente ácido acético (3 l). Después de que se complete la adición, a la reacción se le añade agua (0,5 l) y la mezcla se deja calentar rápidamente a temperatura ambiente mientras se agita durante una noche. El disolvente orgánico se elimina de la reacción por destilación a presión reducida a 45 °C. Al residuo de la reacción se le añaden 5 lentamente 3-4 volúmenes de agua (6 l) y peróxido de hidrógeno al 30% (0,7 l, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente con refrigeración proporcionada para controlar la exotermia. La reacción se agita durante al menos una hora a temperatura ambiente hasta que se completa tal como se determina mediante TLC (EtOAc al 15%/Hexanos v/v). La mezcla de reacción se enfría a 0-5 °C y el exceso de peróxido se inactiva con la adición de una solución acuosa al 10% de bisulfito sódico (2 l). La mezcla se ensaya para asegurar un resultado de peróxido negativo y la reacción se 10 acidifica mediante la adición de HCl 6 N (ac.) (1,2 l). La reacción se agita hasta que se completa la reacción de hidrólisis tal como se determina mediante análisis por TLC o RMN. Los sólidos resultantes se recogen por filtración por succión para proporcionar el intermedio (13) en forma de un sólido de color amarillo (1,0 kg, 79%).

[0058] Intermedio (14): Un reactor se carga con el intermedio (13) (0,53 kg, 3,0 mol, 1,0 equiv.) y se disuelve en 15 tolueno seco (2,7 kg, 3,1 l). A esta solución se le añade sulfato de dimetilo (0,49 kg, 3,9 mol, 1,30 equiv.) seguido de carbonato potásico sólido (0,58 kg, 4,2 mol, 1,4 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a reflujo y se mantiene durante al menos 1 hora hasta que se completa tal como se determina mediante análisis por HPLC. Durante este tiempo, se observa un desprendimiento vigoroso de gas. Después, la reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con agua destilada (3,2 l) junto con NaOH al 30% (ac.) (0,13 kg, 0,33 equiv.). La fase acuosa se separa y la 20 fase de tolueno restante se extrae dos veces más con agua destilada (3,2 l) combinada con NaOH (ac.) al 30% (0,13 kg, 0,33 equiv.), eliminando la fase acuosa cada vez. La fase orgánica superior se concentra por destilación al vacío (< 100 mbar) a aproximadamente 40 °C hasta que se consigue una solución concentrada de tolueno. La solución resultante se enfría a temperatura ambiente, se comprueba para determinar su calidad y rendimiento por HPLC y se lleva a continuación a la siguiente etapa de la síntesis sin purificación adicional (rendimiento teórico para el 25 intermedio (14) supuesto, 0,56 kg).

[0059] Intermedio (15a,b): Un reactor se carga con 1,8 kg (2,1 l) de tolueno anhidro junto con hidruro sódico (0,26 kg, 6,6 mol, 2,20 equiv.) en forma de una dispersión al 60% en peso en aceite mineral. A esta mezcla se le añade (0,85 kg, 7,2 mol, 2,4 equiv.) carbonato de dietilo según se calienta la mezcla de reacción a 90 °C durante 1 hora. A 30 la reacción se le añade una solución del intermedio (14) (~1,0 equiv.) en tolueno de la etapa anterior mientras se mantiene una temperatura de 90 °C ± 5 °C. Puede observarse desprendimiento de gas durante esta adición. Después de que se complete la adición, la reacción se agita durante al menos 30 minutos o hasta que se completa tal como se determina mediante análisis por HPLC. Después de que se complete, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se diluye con ácido sulfúrico acuoso al 10% en peso (3,8 kg, 3,9 mol, 1,3 equiv.) con agitación. Las fases 35 se dejan separar y la fase acuosa inferior se elimina. La fase orgánica restante se concentra al vacío (<100 mbar) a aproximadamente 40 °C hasta que se consigue una solución concentrada de tolueno. La solución resultante se enfría a temperatura ambiente y se lleva a continuación a la siguiente etapa de la síntesis sin purificación adicional (rendimiento teórico para el intermedio (15a,b) supuesto, 0,85 kg).

[0060] Intermedio (16a,b; 17a,b): Un reactor se carga con una solución del intermedio (15a,b) (0,85 kg, ~3,0 mol, ~1,0 equiv.) en tolueno de la etapa anterior. Después, al reactor se le añade dimetilformamida-dimetilacetal (0,54 kg, 4,5 mol, 1,5 equiv.) y la solución resultante se calienta a la temperatura de reflujo (-95-105 °C). El disolvente con punto de ebullición más bajo (el metanol de la reacción) se deja retirar por destilación mientras se mantiene la temperatura ≥ 90 °C. El calentamiento se continúa durante al menos 1 hora o hasta que se completa tal como se 45 determina mediante análisis por HPLC. Después de que se complete, la reacción que contiene la mezcla de intermedio (16a,b) se enfría a temperatura ambiente y a la reacción se le añade tolueno (1,8 kg, 2,1 l) junto con ciclopropilamina (0,21 kg, 3,6 mol, 1,2 equiv.). La reacción se agita a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos hasta que se completa tal como se determina mediante análisis por HPLC. Después de que se complete, la reacción se diluye con ácido sulfúrico acuoso al 10% en peso (2,9 kg, 3,0 mol, 1,0 equiv.) con agitación y después 50 las fases se dejan separar. La fase acuosa se elimina y la fase orgánica se concentra a presión reducida (<100 mbar) a aproximadamente 40 °C por destilación. Cuando se consigue la concentración deseada, la solución se enfría a temperatura ambiente y la solución de tolueno que contiene la mezcla del intermedio (17a,b) se lleva a continuación a la siguiente etapa de la síntesis sin purificación adicional (rendimiento teórico para el intermedio (17a,b) supuesto, ~1,1 kg).

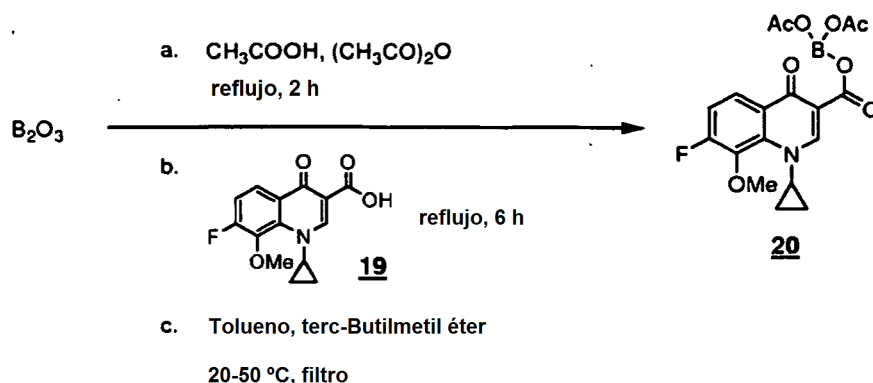
[0061] Intermedio (18): Un reactor se carga con una solución de la mezcla de intermedio (17a,b) (~4,7 kg, ~3,0 mol) a temperatura ambiente. Al reactor se le añade N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,61 kg, 3,0 mol, 1,0 equiv.) y la reacción se calienta a la temperatura de reflujo (~105-115 °C) durante al menos 30 minutos o hasta que se completa tal como se determina mediante análisis por HPLC. Si no se completa, a la reacción se le añade una cantidad 60 adicional de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,18 kg, 0,9 mol, 0,3 equiv.) para conseguir que se complete. Después de que se complete, la reacción se enfría por debajo de 40 °C y el disolvente orgánico se elimina a presión reducida (<100 mbar) a aproximadamente 40 °C por destilación hasta que se forma un precipitado. La reacción se enfría a temperatura ambiente y los sólidos precipitados se aíslan por filtración por succión y se lavan dos veces con agua destilada (1 x 1,8 l, 1 x 0,9 l). El sólido se seca para proporcionar el intermedio (18) en forma de un sólido de color 65 blanco (0,76 kg, 82%). El material se usa sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

[0062] Intermedio (19): Un reactor se carga con el intermedio (18) sólido (0,76 kg, ~2,5 mol, ~1,0 equiv.) a temperatura ambiente seguido de etanol (5,3 kg, 6,8 l) y ácido clorhídrico acuoso al 32% en peso (1,1 kg, 10 mol). La mezcla de reacción se lleva a la temperatura de reflujo (76-80 °C), tiempo durante el cual la mezcla se hace primero
 5 homogénea y después heterogénea. La mezcla se calienta a reflujo durante al menos 5 horas o hasta que se completa tal como se determina mediante análisis por TLC (EtOAc al 15%/Hexanos v/v). Después de que se complete, la reacción se enfría a 0 °C ± 5 °C y el sólido precipitado se aísla por filtración y se lava con agua destilada (1,7 kg) seguido de etanol (1,7 kg). El sólido aislado se seca para proporcionar el intermedio (19) en forma de un sólido de color blanco (0,65 kg, -95%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 14,58 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,25 (m, 1H),
 10 7,35 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,1 (m, 2H). RMN ¹⁹F (CDCl₃ + CFCl₃, 292 MHz) δ (ppm): -119, HPLC: 99,5% en área.

C. Síntesis de quelato de éster boronato del ácido 1-ciclopropil-7-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (20):

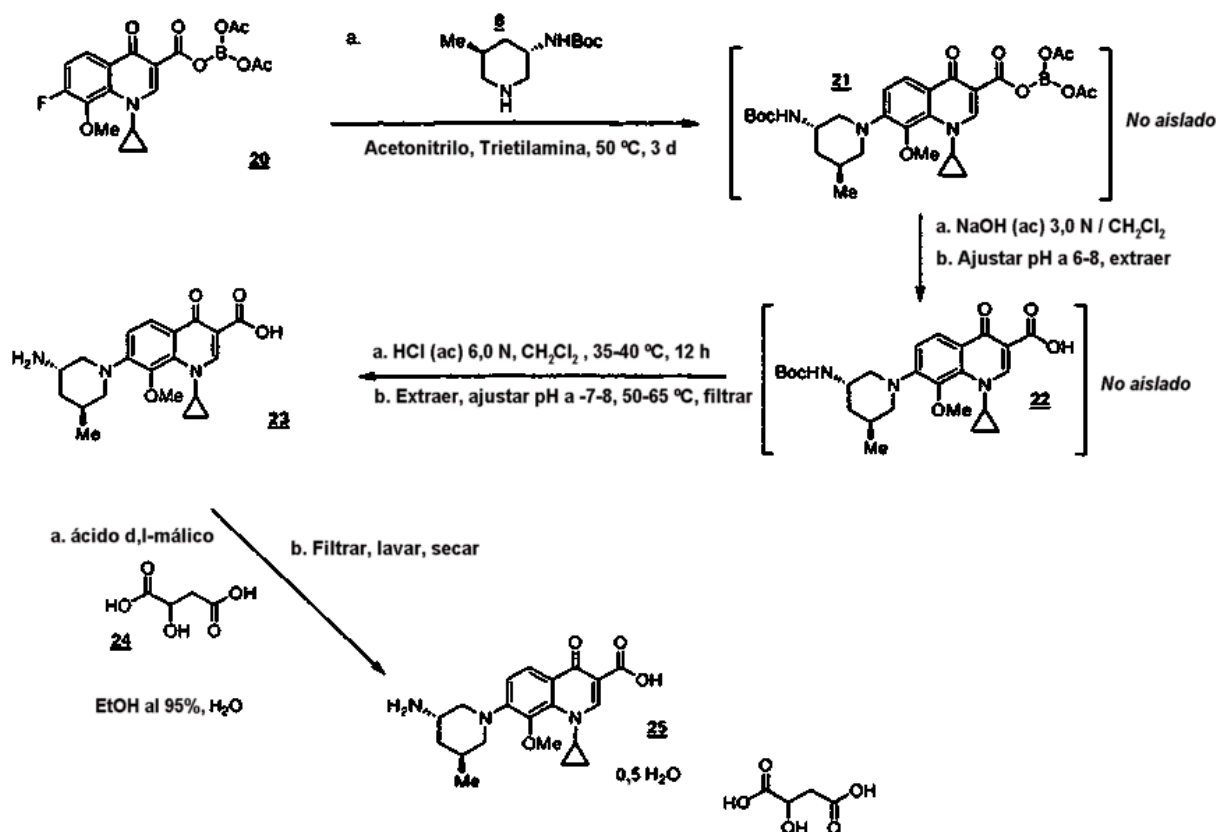
15

[0063]



[0064] Un reactor se carga con óxido de boro (2,0 kg, 29 mol) seguido de dilución con ácido acético glacial (8,1 l, 142 mol) y anhídrido acético (16,2 l, 171 mol). La mezcla resultante se calienta a la temperatura de reflujo durante al menos 2 horas. El contenido de la reacción se enfría a 40 °C y a la mezcla de reacción se le añade el intermedio ácido 7-fluoroquinolona (19) (14,2 kg, 51 mol). La mezcla se calienta de nuevo a la temperatura de reflujo durante al menos 6 horas. El progreso de la reacción se controla por HPLC y RMN. La mezcla se enfría a aproximadamente 90
 25 °C y a la reacción se le añade tolueno (45 l). La reacción se enfría adicionalmente a 50 °C y a la mezcla de reacción se le añade *terc*-butil metil éter (19 l) para provocar la precipitación del producto. Después, la mezcla se enfría a 20 °C y el producto sólido 19 se aísla por filtración. Después, los sólidos aislados se lavan con *terc*-butil metil éter (26 l) antes de secarse en una estufa de vacío a 40 °C (50 torr). El rendimiento del producto obtenido para el intermedio (20) en esta reacción es del 86,4%. Raman (cm⁻¹): 3084,7, 3022,3, 2930,8, 1709,2, 1620,8, 1548,5, 1468,0, 1397,7,
 30 1368,3, 1338,5, 1201,5, 955,3, 653,9, 580,7, 552,8, 384,0, 305,8. RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 9,22 (s, 1H), 8,38-8,33 (m, 1H), 7,54 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 4,38-4,35 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,42-1,38 (m, 2H), 1,34-1,29 (m, 2H). TLC (Whatman MKC18F Silica, 60 Å, 200 μm), Fase móvil: 1:1 (v/v) CH₃CN:NaCl 0,5 N (ac.), visualización UV (254/366 nm); R_f = 0,4-0,5.

[0065] D. Acoplamiento de ácido 1-ciclopropil-7-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico (20) a éster *terc*-butilico del ácido (3S, 5S)-(5-metil-piperidin-3-il)-carbámico (8) y síntesis de sal malato del ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico (25):



[0066] Un reactor se carga con el intermedio sólido (20) (4,4 kg, 10,9 mol) seguido de dilución con una solución de trietilamina (TEA) (2,1 l, 14,8 mol) y intermedio con cadena secundaria piperidina (8) (2,1 kg, 9,8 mol) en acetonitrilo (33,5 l, 15,7 l/kg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calienta a aproximadamente 50 °C hasta que la reacción se juzga completa. El progreso de la reacción se controla por HPLC o TLC en fase inversa. Después de que se complete, la reacción se enfría a aproximadamente 35 °C y el volumen de reacción se reduce a aproximadamente la mitad por destilación del acetonitrilo al vacío entre 0-400 torr. El reactor se carga después con 28,2 kg de una solución de NaOH 3,0 N (ac.) y la temperatura se eleva a aproximadamente 40 °C. La destilación al vacío continúa entre 1-4 horas o hasta que no se observan más destilados. La reacción se enfría entonces a temperatura ambiente y la reacción de hidrólisis se controla por HPLC o TLC en fase inversa. Después de que se complete, la mezcla de reacción se neutraliza a un pH de entre 6-8 añadiendo ~4-5 kg de ácido acético glacial. El reactor se carga después con 12,7 kg (9,6 l) de diclorometano como un disolvente de extracción, la mezcla se agita, se deja que las fases se separen, y la fase orgánica de diclorometano se elimina. El procedimiento de extracción se repite dos veces más, usando 12,7 kg (9,6 l) de diclorometano, recogiendo la fase orgánica inferior cada vez. La fase acuosa se descarta y los extractos orgánicos se combinan en un solo reactor. Los contenidos del reactor se calientan a 40 °C y el volumen de reacción se reduce a aproximadamente la mitad por destilación. El reactor se carga después con 20,2 kg de solución de HCl 6,0 N (ac.), la temperatura se ajusta a 35 °C, y la agitación se deja durante al menos 12 horas para permitir que ocurra la reacción de desprotección de Boc. La reacción se controla por HPLC o TLC en fase inversa. Cuando se completa, la agitación se interrumpe y se deja que las fases se separen. La fase orgánica inferior se elimina y se pone aparte. El reactor se carga después con 12,7 kg (9,6 l) de diclorometano como un disolvente de extracción, la mezcla se agita, se deja que las fases se separen, y la fase orgánica de diclorometano se elimina. Los extractos orgánicos se combinan y descartan. La fase acuosa restante se diluye con 18,3 kg agua destilada y la temperatura se sube a aproximadamente 50 °C. La destilación al vacío (100-400 torr) se realiza para eliminar el diclorometano residual de la reacción. El pH de la reacción se ajusta después a entre 7,8-8,1 usando aproximadamente 9,42 kg de solución de NaOH 3,0 N (ac.) mientras se mantiene la temperatura de la reacción por debajo de 65 °C. La reacción se enfría a 50 °C y los sólidos precipitados se envejecen durante al menos una hora antes de enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Los sólidos se aíslan por filtración por succión y se lavan dos veces con porciones de 5,2 kg de agua destilada. Los sólidos se secan durante al menos 12 horas con succión y después durante 12 horas más en un horno de convección a 55 °C. El rendimiento conseguido para el intermedio (23) en este ejemplo es de 3,2 kg (79%). Un reactor se carga con 3,2 kg del intermedio sólido (23) y son sólidos se suspenden en 25,6 kg de etanol al 95% como disolvente. Después, al reactor se le añade 1,1 kg de ácido D,L-málico sólido (24), y la mezcla se calienta a la temperatura de reflujo (~80 °C). Se añade agua destilada (-5,7 l) a la reacción hasta que se consigue una solución completa y se añaden 0,2 kg de carbón activado. La mezcla de reacción se hace pasar a través de un filtro para conseguir el aclarado, se enfría a 45 °C y se mantiene durante un

periodo de al menos 2 horas para permitir que ocurra la cristalización. La mezcla de reacción se enfría adicionalmente a 5 °C y los sólidos suspendidos se aíslan por filtración por succión. Los sólidos se lavan después con 6,6 kg de etanol al 95% y se secan durante al menos 4 horas con succión al vacío. Los sólidos se secan después adicionalmente en un horno de convección durante al menos 12 horas a 45 °C para proporcionar 3,1 kg del compuesto (25) (70%). RMN (D₂O, 300 MHz) 8 (ppm): 8,54 (s, 1H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 4,10-3,89 (m, 1H), 3,66 (s a, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,45 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 16,1, 4,1 Hz, 1H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,46 (dd, J = 16,1, 8,0 Hz, 1H), 2,06 (s a, 1H), 1,87 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 1,58-1,45 (m, 1H), 1,15-0,95 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,85-0,78 (m, 2H). TLC (Sílice Whatman MKC18F, 60Å, 200 µm), Fase móvil: CH₃CN : NaCl 0,5 N 1:1 (v/v) (ac.), UV (254/366 nm) visualización. HPLC: Fase móvil H₂O con ácido fórmico al 0,1%/Acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1%, elución en gradiente con H₂O al 88%/ácido fórmico a H₂O al 20%/ácido fórmico, columna Zorbax SB-C8 de 4,6 mm x 150 mm, Parte N° 883975.906, velocidad 1,5 ml/min, tiempo de ejecución 20 min, 292 nm, Detector Modelo G1314A, S/N JP72003849, Bomba Quat Modelo G1311A, S/N US72102299, Toma-muestras Automático Modelo G1313A, S/N DE14918139, Desgasificador Modelo G1322A, S/N JP73007229; tiempo de retención aproximado para el intermedio (19): 13,0 min; tiempo de retención aproximado para el intermedio (20): 11,6 min; tiempo de retención aproximado para el intermedio (21): 16,3 min; tiempo de retención aproximado para el intermedio (22): 18,2 min; tiempo de retención aproximado para el intermedio (23): 8,6 min; tiempo de retención aproximado para el compuesto (25): 8,6 min.

20 Ejemplo 2. Preparación de la Sal y evaluación de las formas de sal

[0067] Se realiza una selección de sal sobre 100 mg de base libre. Las formas aisladas de la sal se evalúan por RMN, análisis elemental, TG-DTA, XRD, & HPLC. La Tabla 1 describe las características físicas y químicas de estas formas de sal. Como se muestra, las sales malato pueden proporcionar un equilibrio entre solubilidad, estabilidad, y facilidad de aislamiento deseadas. Además, el uso de sales malato puede ayudar en la purificación quiral. Además, la sal D,L-malato, D-malato o L-malato puede proporcionar diferentes ventajas dependiendo de la naturaleza de la impureza quiral a eliminar. Las formas hidratadas pueden proporcionar mejor humedad acuosa y estabilidad en estado sólido así como mayor facilidad de aislamiento. El uso de las formas anhidras puede mejorar la solubilidad aparente y la velocidad de disolución. Por lo tanto, las sales malato del Compuesto I presentan ciertas ventajas, incluyendo la facilidad de aislamiento, higróscopica reducida, mayor solubilidad en agua, mayor estabilidad, y facilidad de formulación.

Tabla 1

Forma de sal	Solubilidad (mg/ ml)	Facilidad de Aislamiento	Control de estequiometría de la sal	Control del estado de hidratación y polimorfismo	Comentarios
DL-malato, hemi-hidrato, anhidrato	12 (hemi-hidrato)	Aislamiento fácil	Fiable	Fácil de controlar.	Facilidad y fiabilidad de aislamiento
Tosilato	2	Aislamiento fácil	Fiable	Dos fases identificadas	Menor solubilidad
Base libre	< 1	Tendencia de una fase a gelificar	N/A	Dos fases identificadas	Menor solubilidad, difícil de aislar
L-Tartrato	7	Aislamiento fácil	Fiable	Tres fases identificadas	Difícil de controlar forma de estado sólido final
Fumarato	9	Aislamiento fácil	Fiable	Al menos dos fases identificadas.	Difícil de controlar forma de estado sólido final
L-Glutamato	>160	Difícil de aislar	Puede contener base libre	No realizado	Difícil de aislar en forma de un sólido
D-Glucuronato	8	Degradación	Fiable	Una sola fase observada	Degradación tras aumento de escala
HCl	No determinada	Aislamiento fácil	Sales mixtas observadas	Al menos dos fases observadas, Fase higróscopica	Difícil de controlar forma de estado sólido final
Maleato		No aislado			No capaz de aislarse en forma de un sólido

	Solubilidad (mg/ ml)	Facilidad de Aislamiento	Control de estequiometría de la sal	Control del estado de hidratación y polimorfismo	Comentarios
Forma de sal					
Mesilato		No aislado			No capaz de aislarse en forma de un sólido
Lactato		No aislado			No capaz de aislarse en forma de un sólido
Citrato		No aislado			No capaz de aislarse en forma de un sólido

Ejemplo 3: Preparación de sal D,L-malato hemi-hidrato del compuesto I

[0068] A. Síntesis de la sal D,L-malato del compuesto I a partir de la base libre: Diez gramos de base libre de compuesto I y un equivalente de ácido D,L-málico se calientan en 105 ml de etanol al 95% a reflujo (aproximadamente 78°C). Se añaden quince ml de agua mientras la temperatura se mantiene cerca de 78°C. La agitación y el calentamiento continúan hasta la disolución completa. Puede añadirse agua adicional para asegurar la disolución completa. La solución se enfría lentamente (al menos 3 horas) a temperatura ambiente mientras se agita para iniciar la cristalización. Si precipita una masa oleosa o cerosa (o una fase distinta de hemi-hidrato), la solución se recalienta para disolver el precipitado completamente y se enfría más lentamente. Los sólidos cristalinos después se filtran y se lavan con un pequeño volumen de etanol al 95%. Los cristales se secan a presión ambiente, temperatura ambiente a una humedad relativa del 25% - 75% HR.

[0069] B. Cristalización de la sal malato existente del compuesto I: Diez gramos de sal D,L-malato de compuesto I se calientan en 105 ml de etanol al 95% a reflujo (aproximadamente 78°C). Se añaden quince ml de agua mientras la temperatura se mantiene cerca de 78°C. La agitación y el calentamiento continúan hasta que la sal se ha disuelto completamente. Puede añadirse agua adicional para asegurar la disolución completa. La solución se enfría lentamente (al menos aproximadamente 3 horas) a temperatura ambiente mientras se agita para iniciar la cristalización. Si precipita una masa oleosa o cerosa (o una fase distinta de hemi-hidrato), la solución se recalienta para disolver el precipitado completamente y se enfría más lentamente. Los sólidos cristalinos después se filtran y se lavan con un pequeño volumen de etanol al 95%. Los cristales se secan a presión ambiente, temperatura ambiente a una humedad relativa del 25% - 75% HR.

Ejemplo 4. Preparación de sal D-malato hidrato del compuesto I

[0070] A. Síntesis de sal D-malato de compuesto I a partir de la base libre: Diez gramos de base libre de compuesto I y un equivalente de ácido D-málico se calentaron en 75 ml de etanol al 95% a reflujo (aproximadamente 78°C). Se añaden veinticinco ml de agua mientras la temperatura se mantiene cerca de 78°C. La agitación y el calentamiento continúan hasta la disolución completa. Puede añadirse agua adicional para asegurar la disolución completa. La solución se enfría lentamente (al menos 3 horas) a temperatura ambiente mientras se agita para iniciar la cristalización. Si una masa oleosa o cerosa (o una fase distinta de hidrato), la solución se recalienta para disolver el precipitado completamente y se enfría más lentamente. Los sólidos cristalinos después se filtran y se lavan con un pequeño volumen de etanol al 95%. Los cristales se secan a presión ambiente, temperatura ambiente a una humedad relativa del 25% - 75% HR.

[0071] B. Cristalización de la sal D-malato existente de compuesto I: Diez gramos de Sal D-malato del compuesto I se calienta en 75 ml de etanol al 95% a reflujo (aproximadamente 78°C). Se añaden veinticinco ml de agua mientras la temperatura se mantiene cerca de 78°C. La agitación y el calentamiento continúan hasta que la sal se ha disuelto completamente. Puede añadirse agua adicional para asegurar la disolución completa. La solución se enfría lentamente (al menos 3 horas) a temperatura ambiente mientras se agita para iniciar la cristalización. Si precipita una masa oleosa o cerosa (o una fase distinta de hidrato), la solución se recalienta para disolver el precipitado completamente y se enfría más lentamente. Los sólidos cristalinos después se filtran y se lavan con un pequeño volumen de etanol al 95%. Los cristales se secan a presión ambiente, temperatura ambiente a una humedad relativa del 25% - 75% HR.

Ejemplo 5: Preparación de L-malato hidrato del compuesto I

[0072] A. Síntesis de Sal L-malato del compuesto I a partir de la base libre: Diez gramos de base libre del compuesto I y un equivalente de ácido L-málico se calentaron en 75 ml de etanol al 95% a reflujo (aproximadamente 78°C). Se añaden veinticinco ml de agua mientras la temperatura se mantiene cerca de 78°C. La agitación y el calentamiento

continúan hasta la disolución completa. Puede añadirse agua adicional para asegurar la disolución completa. La solución se enfría lentamente (al menos 3 horas) a temperatura ambiente mientras se agita para iniciar la cristalización. Si precipita una masa oleosa o cerosa (o una fase distinta de hidrato), la solución se recalienta para disolver el precipitado completamente y se enfría más lentamente. Los sólidos cristalinos después se filtran y se lavan con un pequeño volumen de etanol al 95%. Los cristales se secan a presión ambiente, temperatura ambiente a una humedad relativa del 25% - 75% HR.

[0073] B. Cristalización de la sal L-malato existente del compuesto I: Diez gramos de sal L-malato del compuesto I se calientan en 75 ml de etanol al 95% a reflujo (aproximadamente 78°C). Se añaden veinticinco ml de agua mientras la temperatura se mantiene cerca de 78°C. La agitación y el calentamiento continúan hasta que la sal se ha disuelto completamente. Puede añadirse agua adicional para asegurar la disolución completa. La solución se enfría lentamente (al menos 3 horas) a temperatura ambiente mientras se agita para iniciar la cristalización. Si precipita una masa oleosa o cerosa (o una fase distinta de hidrato), la solución se recalienta para disolver el precipitado completamente y se enfría más lentamente. Los sólidos cristalinos después se filtran y se lavan con un pequeño volumen de etanol al 95%. Los cristales se secan a presión ambiente, temperatura ambiente a una humedad relativa del 25% - 75% HR.

Ejemplo 6: Preparación de sal D-malato anhidrato del compuesto I

[0074] Se calientan 280 mg de sal D-malato hemi-hidrato del compuesto I en 5 ml de metanol seco a 70 °C. El calentamiento y la agitación continúan hasta que la sal se ha disuelto completamente. Después la solución se deja enfriar lentamente a temperatura ambiente con agitación (tardando al menos aproximadamente 3 horas en enfriarse). Los cristales se filtran y se secan bajo una purga de nitrógeno seco para proteger la muestra de la humedad durante el procedimiento de secado.

Ejemplo 7: Preparación de la sal L-malato anhidrato del compuesto I

[0075] Se calientan 200 mg de la sal L-malato hemi-hidrato del compuesto I en 2 ml de metanol seco a 70 °C. El calentamiento y la agitación continúan hasta que la sal se ha disuelto completamente. La solución se deja enfriar muy lentamente a temperatura ambiente. La solución se agita durante un periodo prolongado hasta que ocurre la cristalización, o la solución se evapora con nitrógeno seco para inducir una cristalización más rápida para proteger al material de la ganancia de agua durante las fases de cristalización y aislamiento.

Ejemplo 8: Análisis de los polimorfos

[0076] Diversos polimorfos que pueden obtenerse usando los métodos descritos anteriormente pueden caracterizarse adicionalmente usando las técnicas descritas a continuación.

[0077] El contenido de agua se determina por Análisis Termogravimétrico (TG). Se usa un Perkin-Elmer TGA-7 para generar ensayos de agua. Las muestras (5-12 mg) se evalúan en atmósfera de nitrógeno seco en recipientes para muestra abiertos de aluminio a una velocidad de exploración de 5 °C/minuto.

[0078] Los contenidos de humedad observados para el hemihidrato y los hidratos, según se recibieron, varían del 1,5% al 3,0%. Los hidratos y hemihidratos pueden secarse para bajar los contenidos de agua y mantener aún la identificación de espectroscopía y XRD de los materiales totalmente hidratados. Los contenidos de humedad observados para los anhidratos variaban de nada detectado al 1,0%

[0079] Análisis de difracción de rayos X: la difracción de polvo de rayos X se realiza sobre las muestras usando un difractómetro de rayos X Bruker D5000. El D5000 está equipado con un tubo de rayos X con ánodo de Cu de 2,2 kW, una fase de baja temperatura Anton Parr TTK-1, y un detector sensible a la posición de alta velocidad (PSD). La radiación Cu K ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) se usa para obtener patrones de polvo. Se pone un filtro de níquel, de doble hoja, en la trayectoria de recepción de los rayos X para eliminar la radiación K β . El material se monta y se analiza en un porta-muestras de carga frontal. Se realizan exploraciones en un intervalo de 3,5-40,2 theta, a un tamaño de etapa de 0,02 durante 0,2 segundos por etapa.

[0080] Análisis de Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido (SSRMN): todos los datos se registraron en un espectrómetro Varian 300 Unity Inova equipado con una sonda CPMAS de 7 mm que giraba a 5 kHz. Los espectros de ^{13}C a 75,4 MHz se registran con el experimento TOSS (Supresión Total de Giro de la Banda Lateral) con giro con ángulo mágico y polarización cruzada (CP/MAS). Las muestras no se muelen sino que se empaquetan directamente en rotores de nitruro de silicio de 7 mm.

[0081] Análisis de infrarrojos (IR): las muestras se analizan por una técnica de molienda dividida usando un espectrómetro BioRad FTS-3000 FTIR con un divisor de haz de KBr. Se obtienen dieciséis exploraciones de fondo y muestra para cada muestra a una resolución de 4 números de onda. La preparación de la muestra consiste en mezclar aproximadamente un 1% de muestra con el agente de molienda apropiado (por ejemplo, fluorolube para

números de onda 4000-1350, nujol para números de onda 1350-450) usando un mortero y mano de mortero de ágata. Las muestras no pueden molerse antes de la mezcla con el agente de molienda. Las exploraciones de fondo se obtienen usando los discos de KBr correspondientes para la muestra molida se intercala para los análisis de muestra.

5

Ejemplo 9: Características de diversas formas de sal

[0082] Las sales malato de ácido 7-[3S-amino-5S-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolin-carboxílico pueden formarse y aislarse en condiciones de fabricación prácticas. El uso del malato quiral para la formación de la sal (como la mezcla racémica o las formas quirales puras) puede ayudar, en algunos casos, en la purificación quiral de ácido 7-[3S-amino-5S-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico. Como una clase, las sales malato son solubles a apenas solubles en agua (por la definición de US Pharmacopoeia 28) y presentan estabilidad química favorable. Las formas hidratadas presentan estabilidad de fases para humedades relativas de hasta el 75% de humedad relativa según se mide por métodos de adsorción de vapor dinámico y por estudios de cámara de humedad estática. Usando los mismos métodos de ensayo, se muestra que las formas anhidrato captan la humedad y se convierten espontáneamente en la forma hidratada correspondiente tras la exposición a humedad.

Sal D,L-malato hemi-hidrato del compuesto I

20

[0083] La estructura para el D,L-malato hemi-hidrato se confirma definitivamente mediante difracción de rayos X de monocristal. La unidad más pequeña de este resto consiste en dos moléculas de ácido 7-[3S-amino-5S-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarboxílico, una molécula de ácido D-málico, una molécula de ácido L-málico y una molécula de agua. La hidratación con agua es de una naturaleza de canal, dando como resultado alguna variación del contenido de agua con la humedad relativa.

25

Sales D-malato hidrato y L-malato hidrato del compuesto I

[0084] D-Malato Hidrato y L-Malato Hidrato pueden aislarse fácilmente en forma de sólidos cristalinos a partir de sistemas disolventes acuosos. El aislamiento exitoso requiere el uso del ácido quiralmente puro. Como el D,L-Malato Hemi-hidrato, el agua de hidratación parece ser de tipo canal, con un contenido de agua un tanto dependiente de la humedad relativa.

30

Sales D-malato anhidrato y L-malato anhidrato del compuesto I

35

[0085] Ninguna de las formas de los anhidratos se ha aislado con cristalitas de tamaño suficiente para generar patrones de difracción de rayos X de alta calidad. El aislamiento de los anhidratos a menudo da como resultado un aceite o cera que cristaliza lentamente en un material de alta área superficial. Los anhidratos producen patrones de polvo que son consistentes con el material nano-cristalino. Los patrones de difracción de rayos X resultantes tienen una señal muy baja, y picos irresolubles. Los anhidratos nano-cristalinos, de alta área superficial, se convierten en las formas hidrato correspondientes, tras exposición a humedad.

40

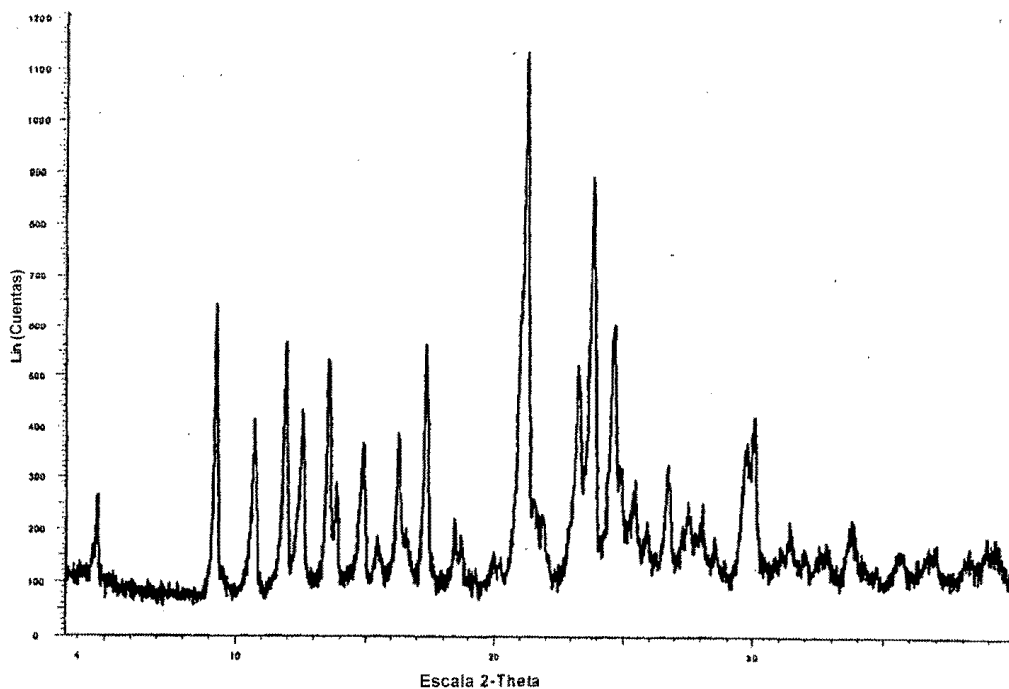
[0086] Excepto cuando se indica lo contrario, todas las cuantías que incluyen cantidades, porcentajes, porciones, y proporciones, se entienden como modificadas por la palabra "aproximadamente", y no se pretende las cuantías indiquen dígitos significativos.

45

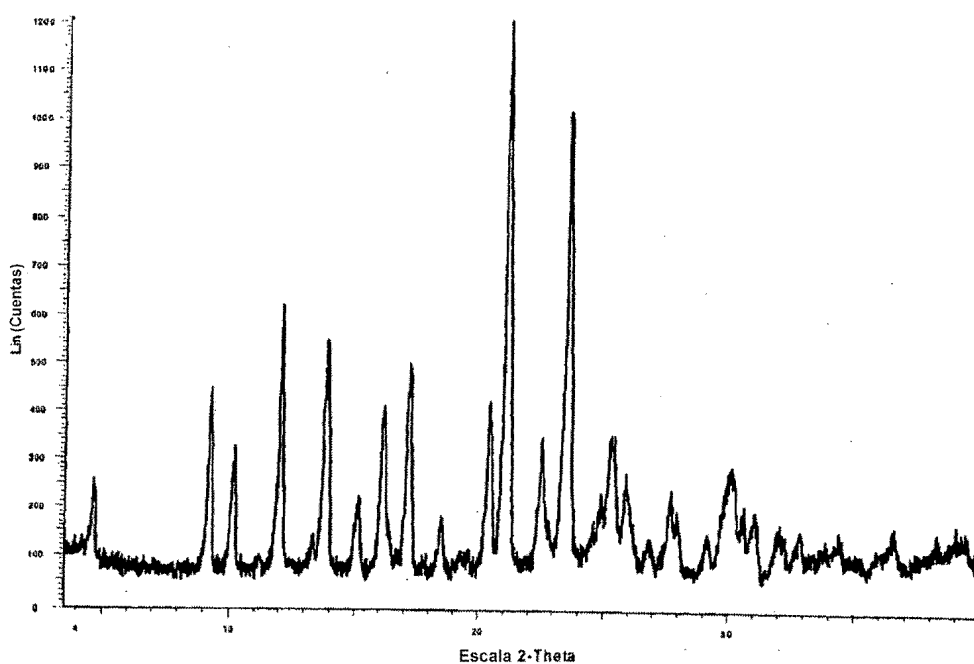
[0087] Excepto si se indica lo contrario, los artículos "un", "una", "el" y "la" significan "uno o más".

REIVINDICACIONES

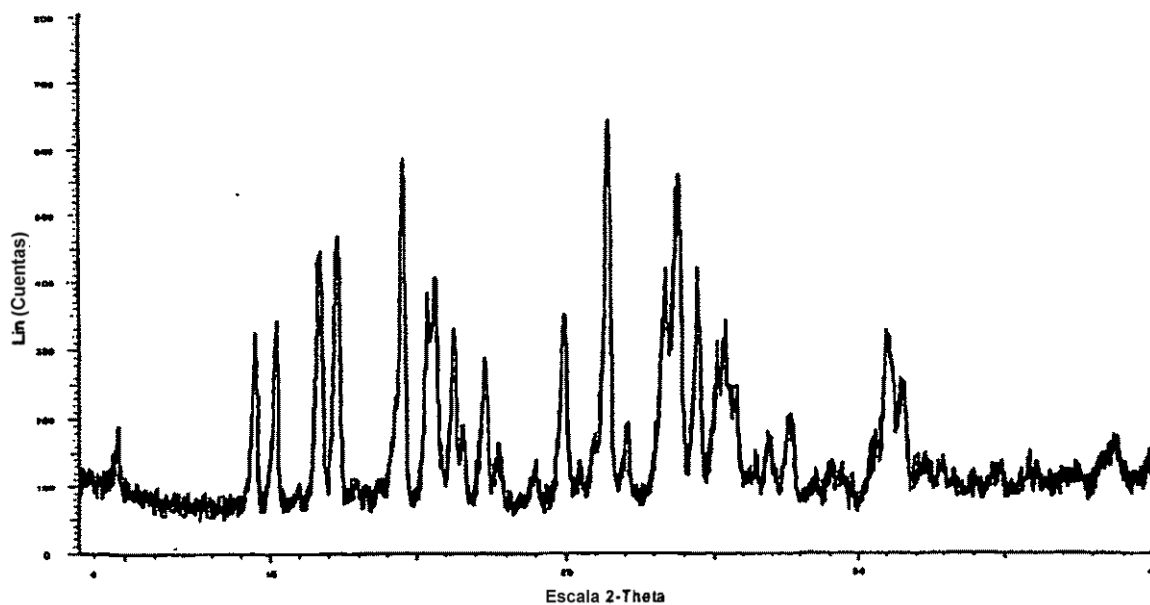
1. Un polimorfo de sal malato de ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarbónico, seleccionado entre el grupo que consiste en sal D,L-malato hemi-hidrato, sal D-malato 5 hidrato, sal L-malato hidrato, sal D-malato anhidrato y sal L-malato anhidrato.
2. Un polimorfo de sal malato de acuerdo con la reivindicación 1, que es la sal D,L-malato hemi-hidrato de ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-3-quinolincarbónico.
- 10 3. Un polimorfo de sal malato de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X **caracterizado** de acuerdo con el patrón de cualquiera de:



- 15 donde la sal es la sal D,L-malato hemi-hidrato; o



donde la sal es la sal D-malato hidrato; o



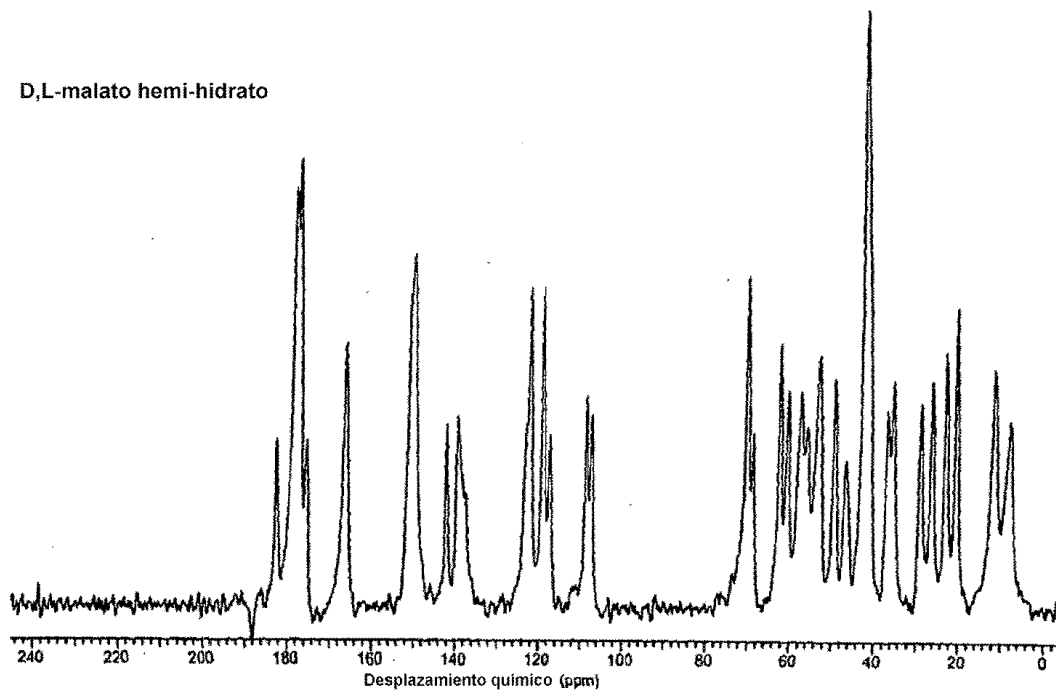
5

donde la sal es la sal L-malato hidrato.

4. Un polimorfo de sal malato de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido caracterizado de acuerdo con el patrón de cualquiera de

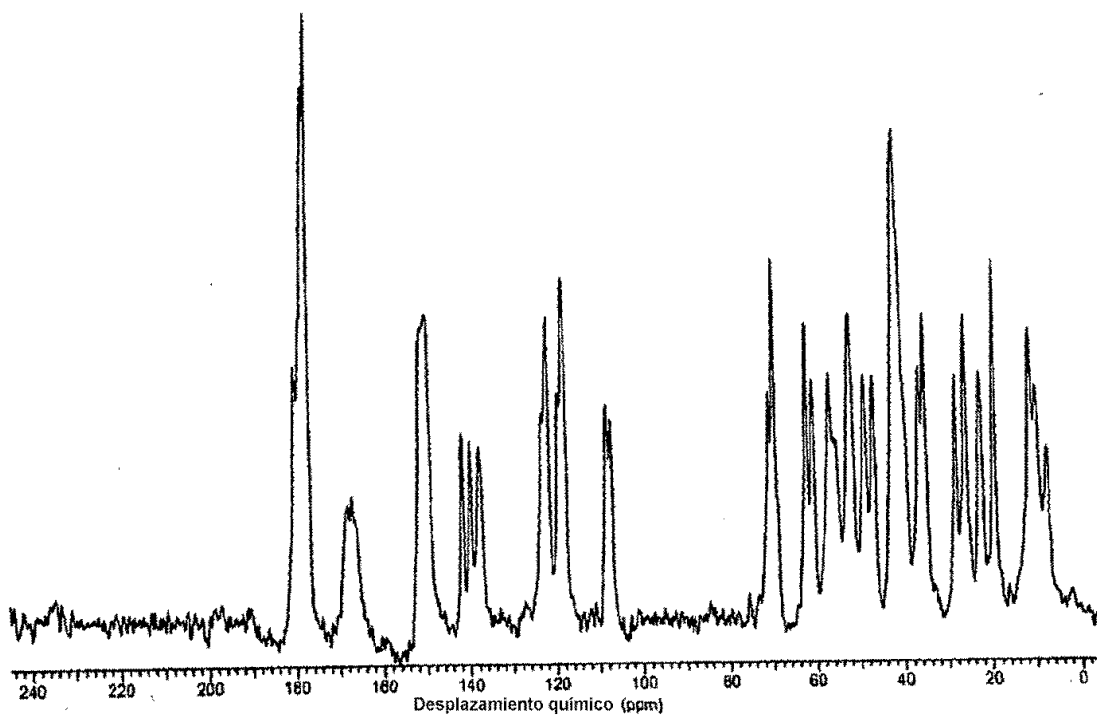
10

D,L-malato hemi-hidrato



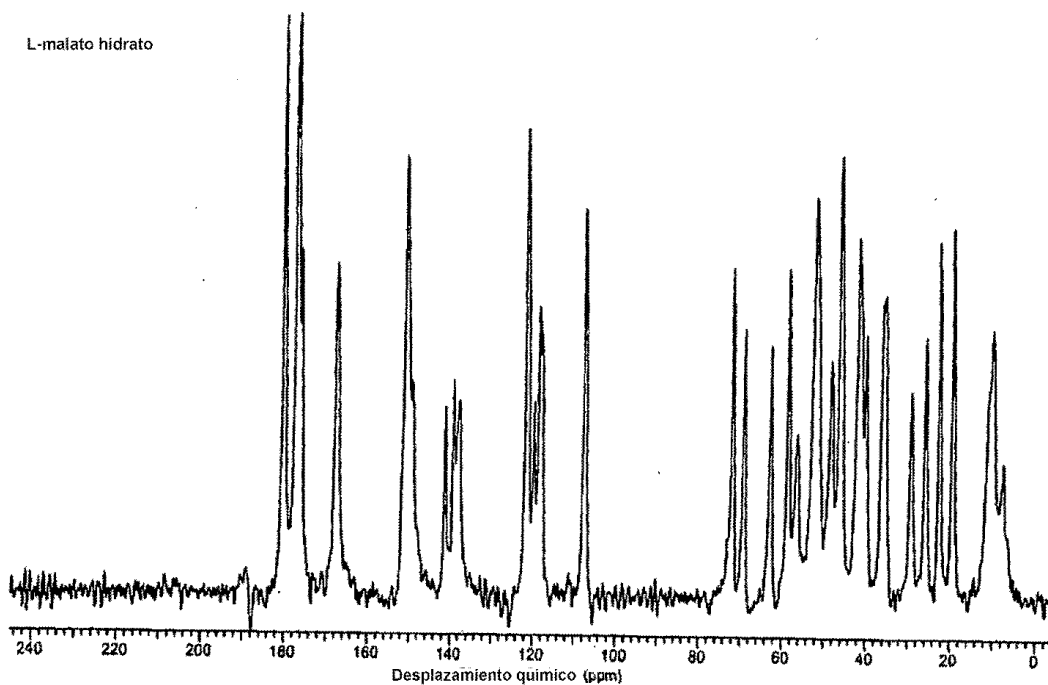
donde la sal es la sal D,L-malato hemi-hidrato; o

D-malato hidrato



donde la sal es la sal D-malato hidrato; o

L-malato hidrato

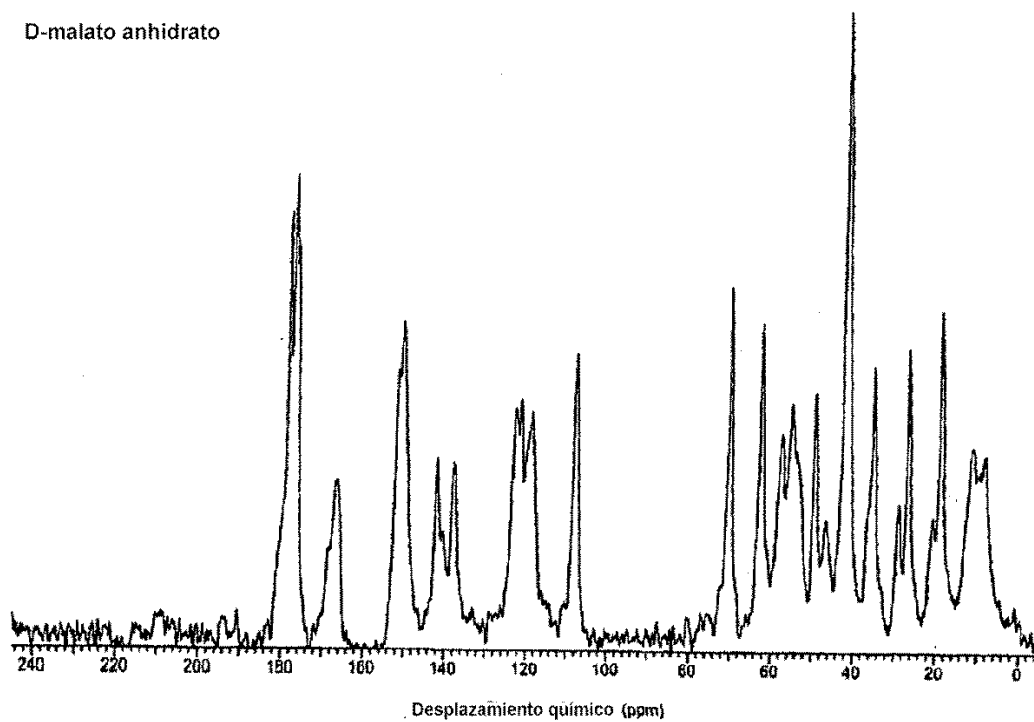


5

donde la sal es la sal L-malato hidrato.

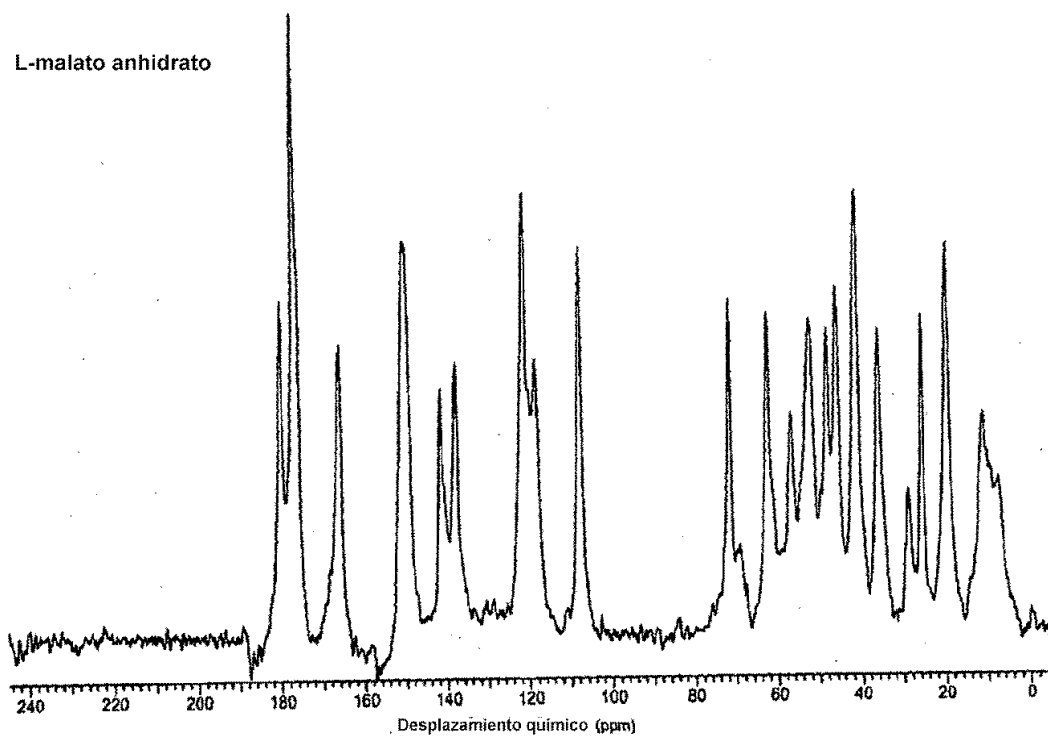
5. Un polimorfo de sal malato de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un espectro de RMN ^{13}C en estado sólido
10 caracterizado de acuerdo con el patrón de cualquiera de:

D-malato anhidrato



donde la sal es la sal D-malato anhidrato; o

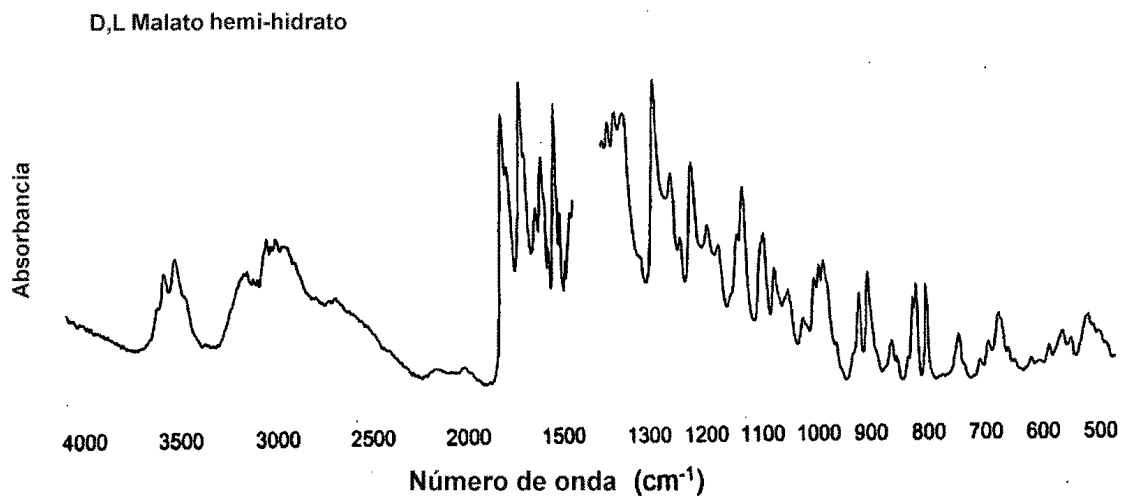
L-malato anhidrato



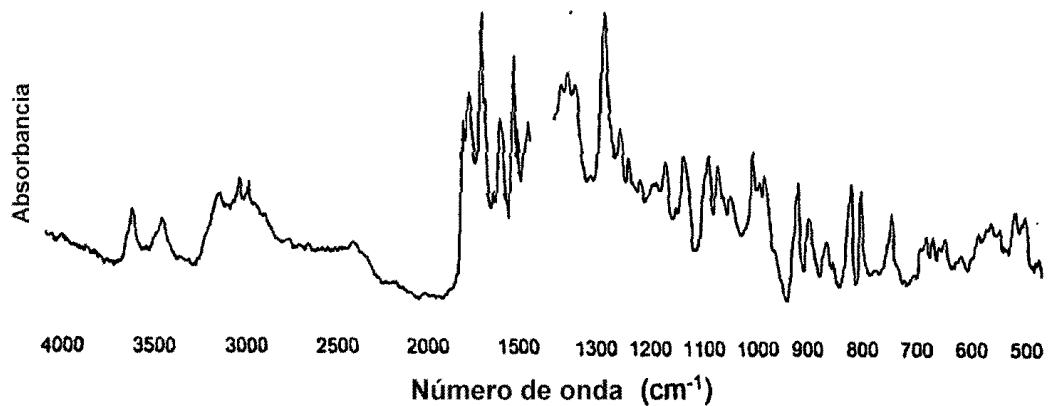
5

donde la sal es la sal L-malato anhidrato.

6. Un polimorfo de sal malato de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un patrón de espectro de infrarrojos
10 caracterizado de acuerdo con el patrón de cualquiera de:

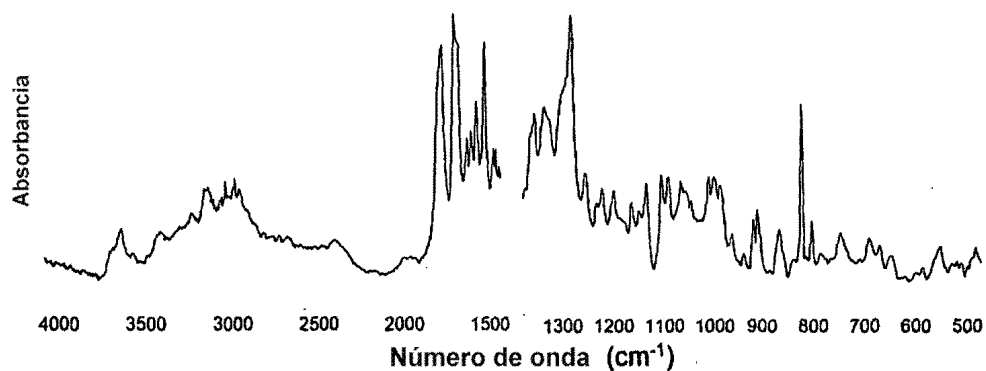


donde la sal es la sal D,L-malato hemi-hidrato; o



5

donde la sal es la sal D-malato hidrato; o

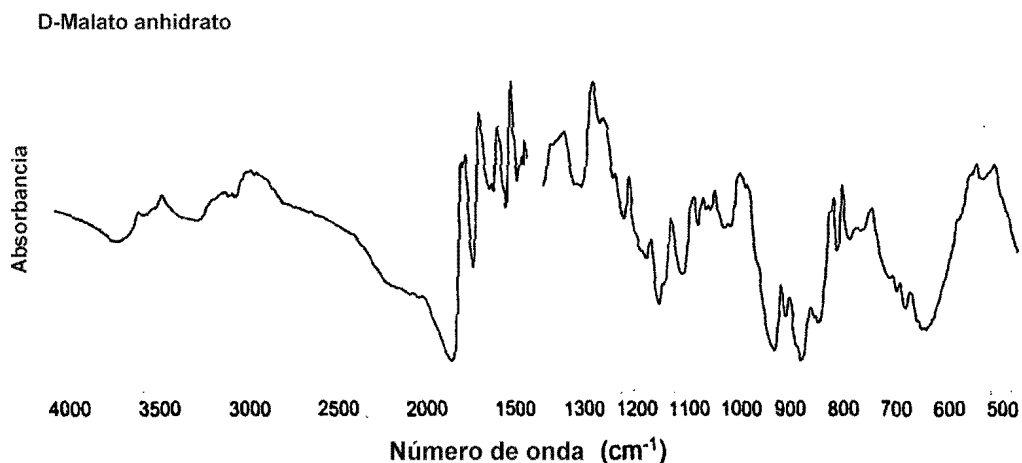


10

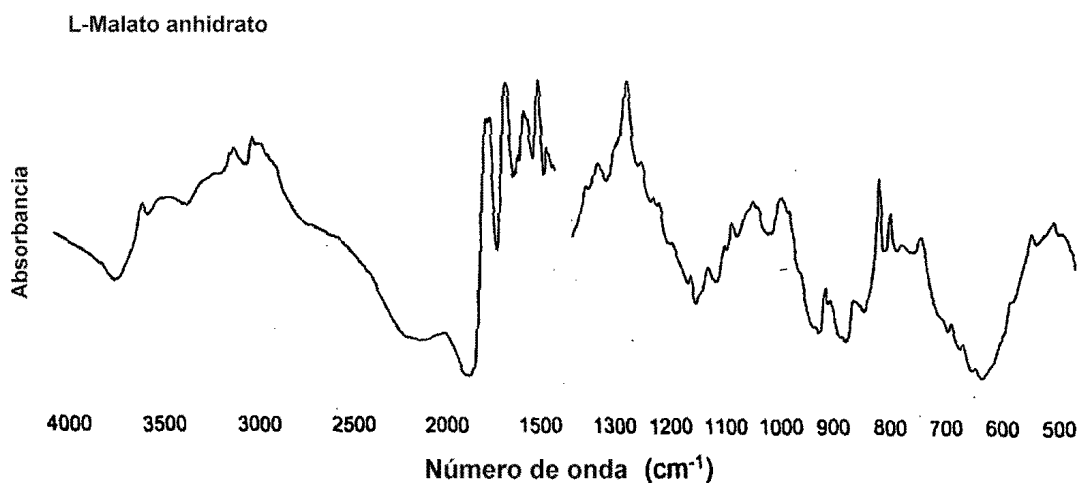
donde la sal es la sal L-malato hidrato.

7. Un polimorfo de sal malato de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un patrón de espectro de infrarrojos caracterizado de acuerdo con el patrón de cualquiera de:

15



donde la sal es la sal D-malato anhidrato; o



5

donde la sal es la sal L-malato anhidrato.

8. La sal D,L-malato hemi-hidrato de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene picos de difracción de rayos X característicos a aproximadamente 10,7, aproximadamente 11,98 y aproximadamente 12,5 grados 2 theta.

9. La sal D-malato hidrato de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene picos de difracción de rayos X característicos a aproximadamente 9,3, aproximadamente 12,1 y aproximadamente 22,6 grados 2 theta.

10. La sal L-malato hidrato de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene picos de difracción de rayos X característicos a aproximadamente 9,5, aproximadamente 11,7 y aproximadamente 12,3 grados 2 theta.

11. Una composición farmacéutica que comprende:

- a. una cantidad segura y efectiva de un polimorfo de sal malato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y
- b. un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un polimorfo de sal malato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno infeccioso en un ser humano u otro animal que necesita dicho tratamiento.

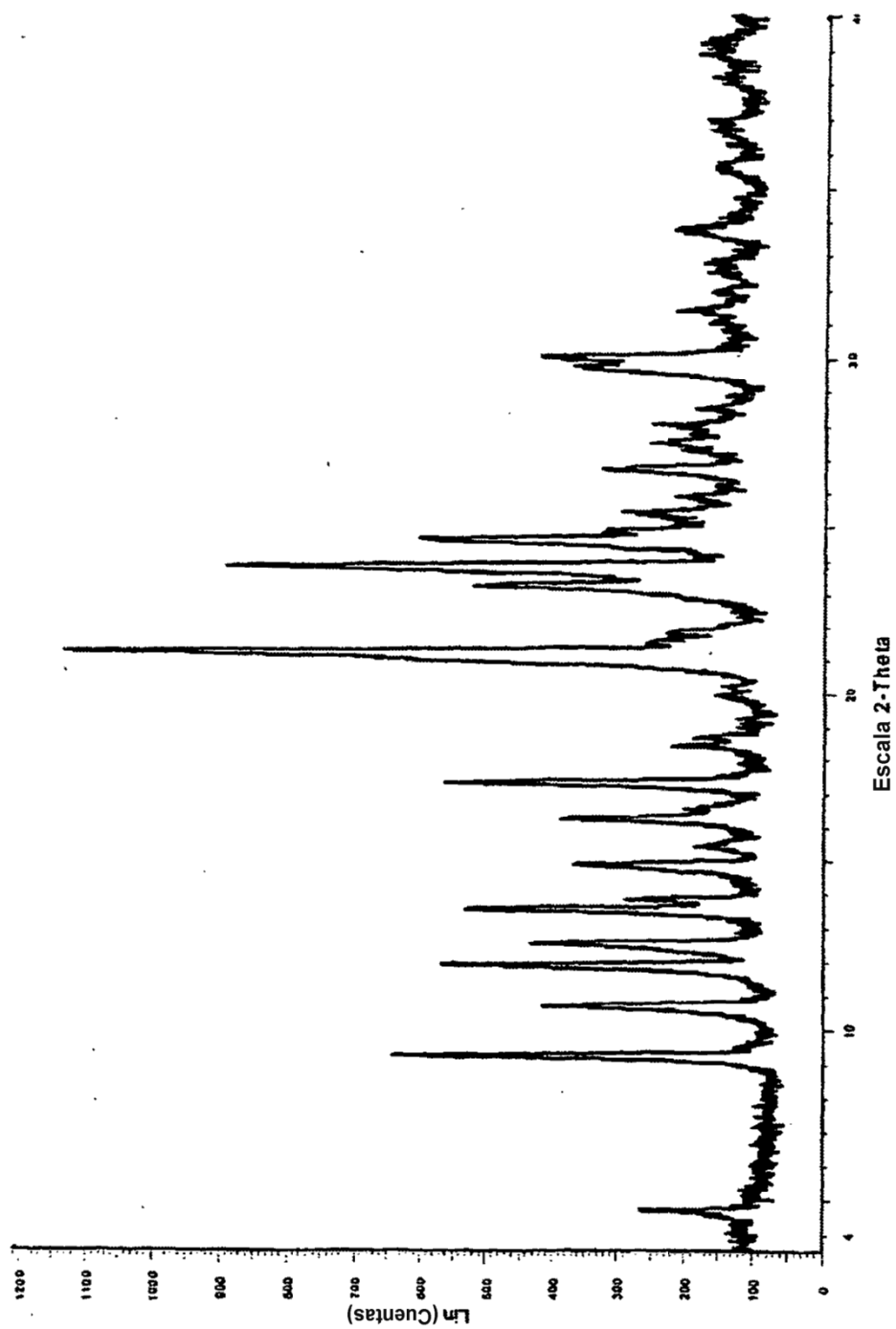


Figura 1. Patrón de Difracción de Rayos X Representativo para D, L-malato hemi-hidrato

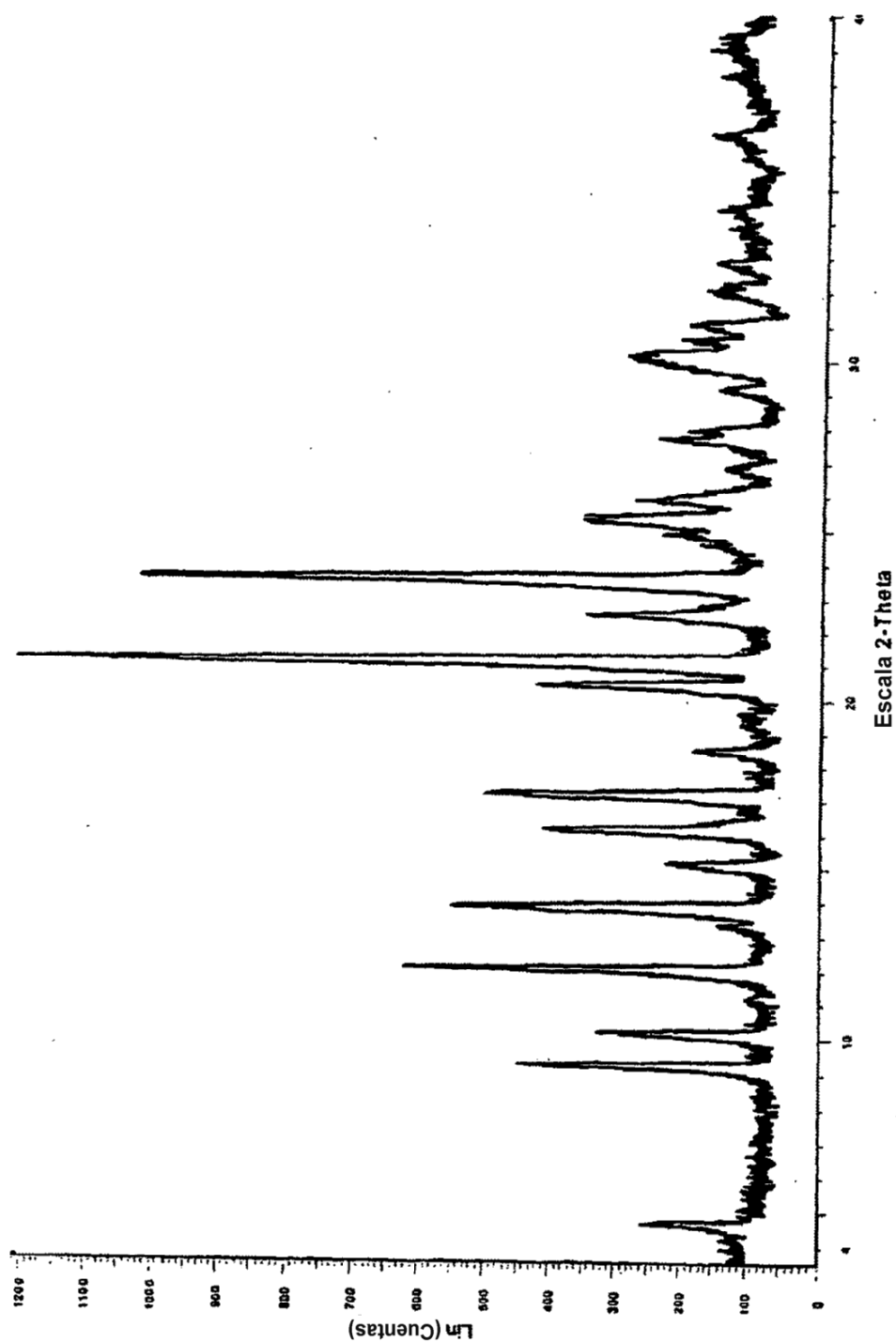


Figura 2. Patrón de Difracción de rayos X Representativo para D-malato hidratado

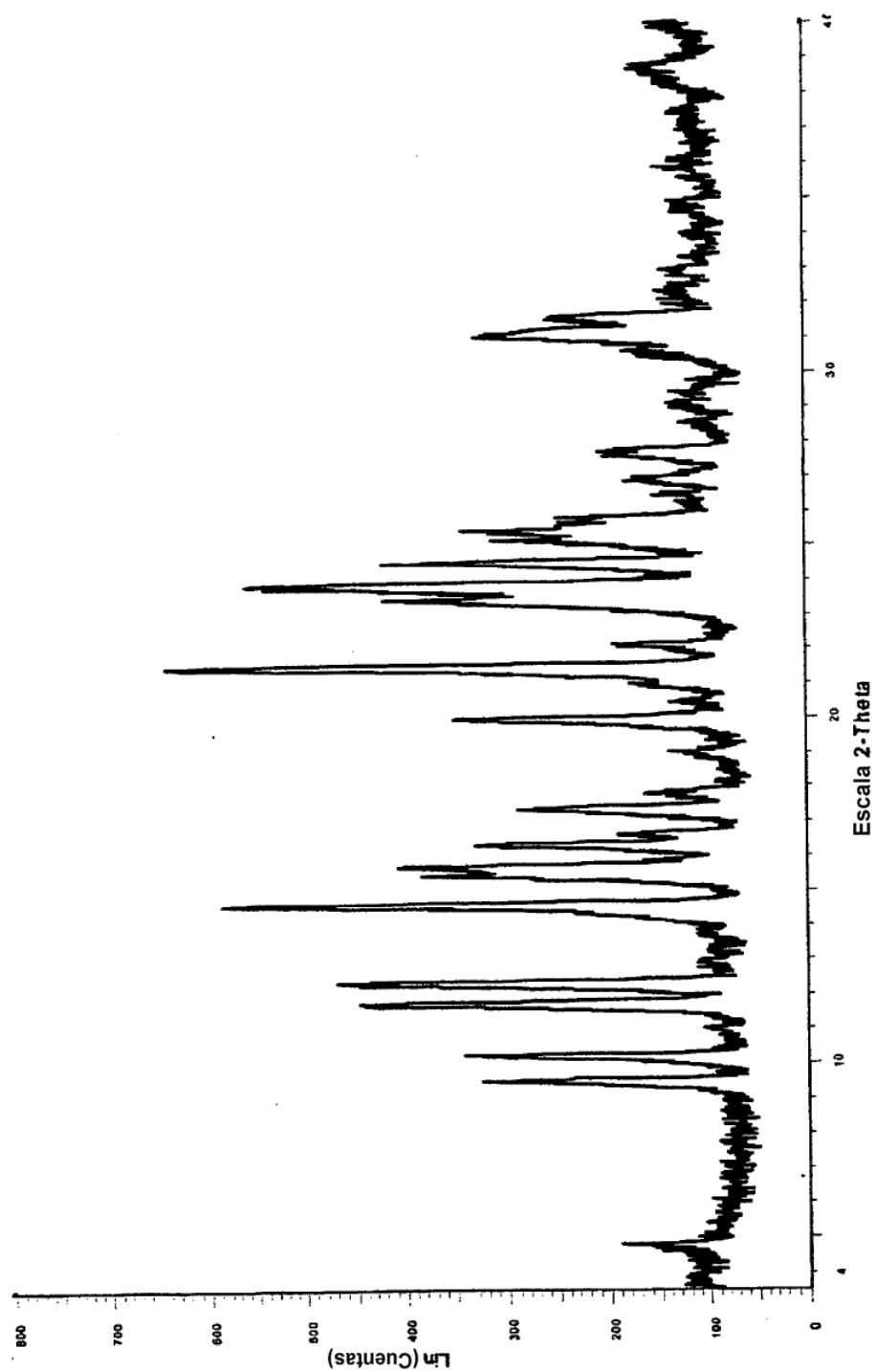


Figura 3. Patrón de Difracción de rayos X Representativo para L-malato hidratado

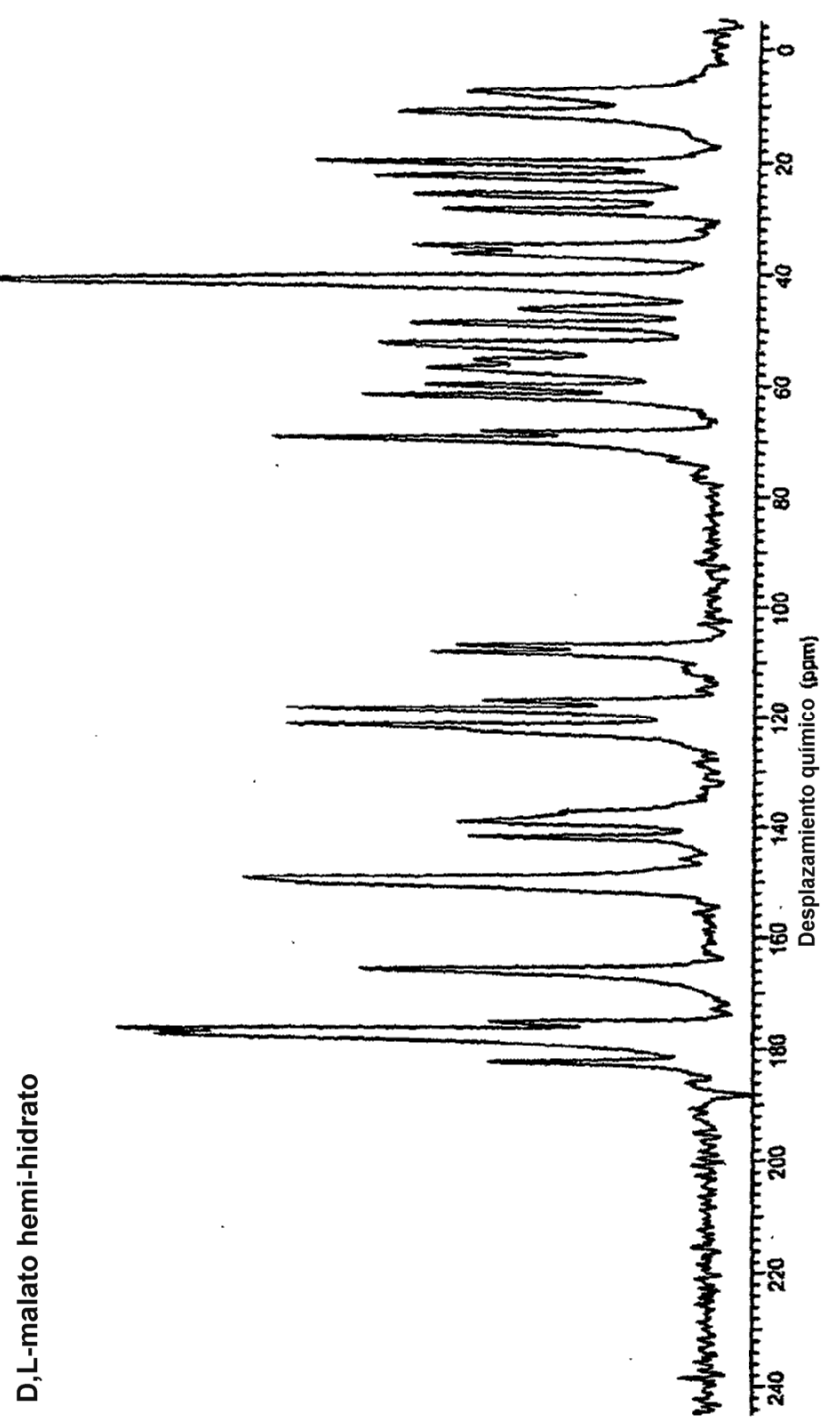


Figura 4. Espectro de RMN Representativo para D,L-malato hemi-hidrato

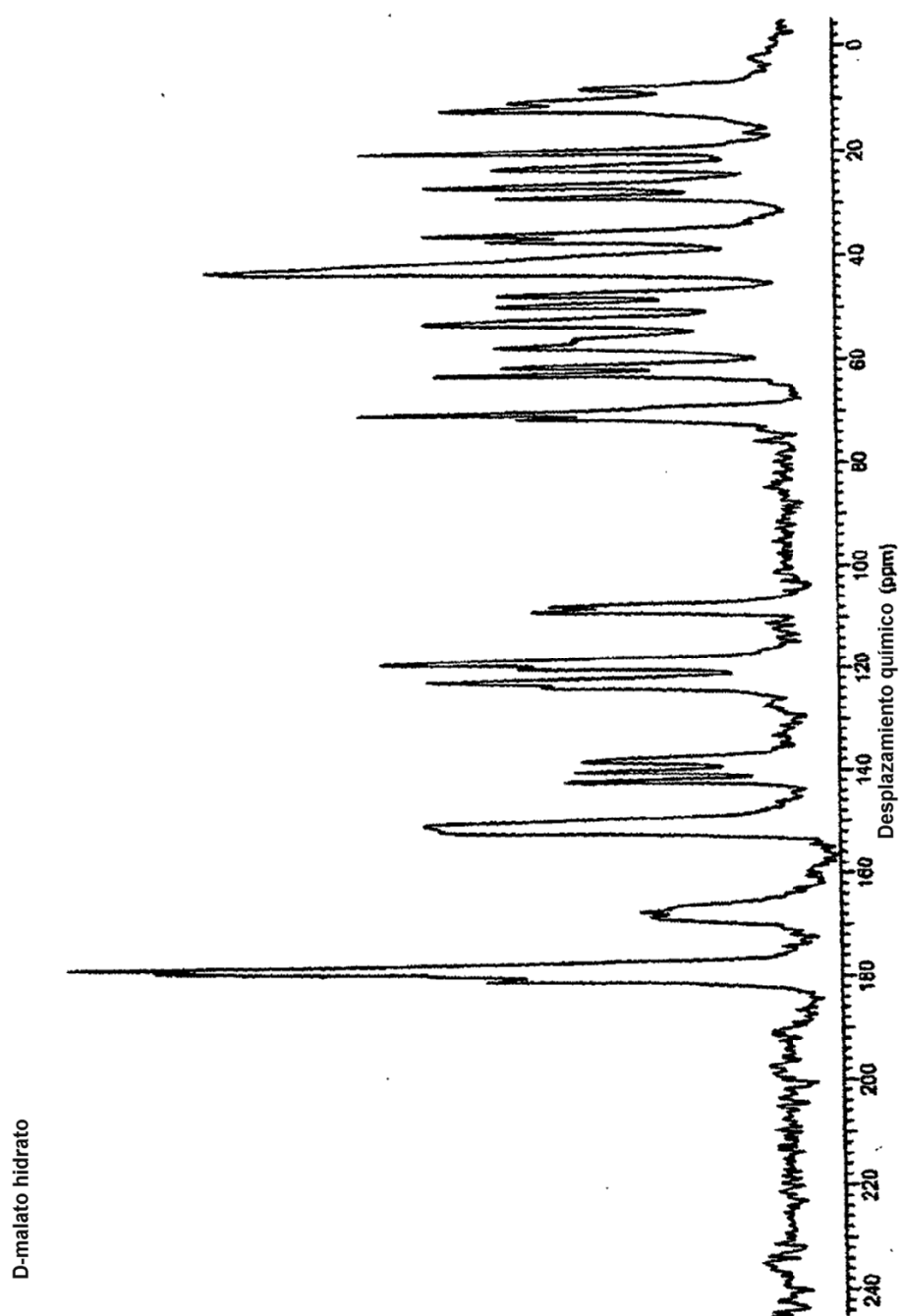


Figura 5. Espectro de RMN Representativo para D-malato hidrato

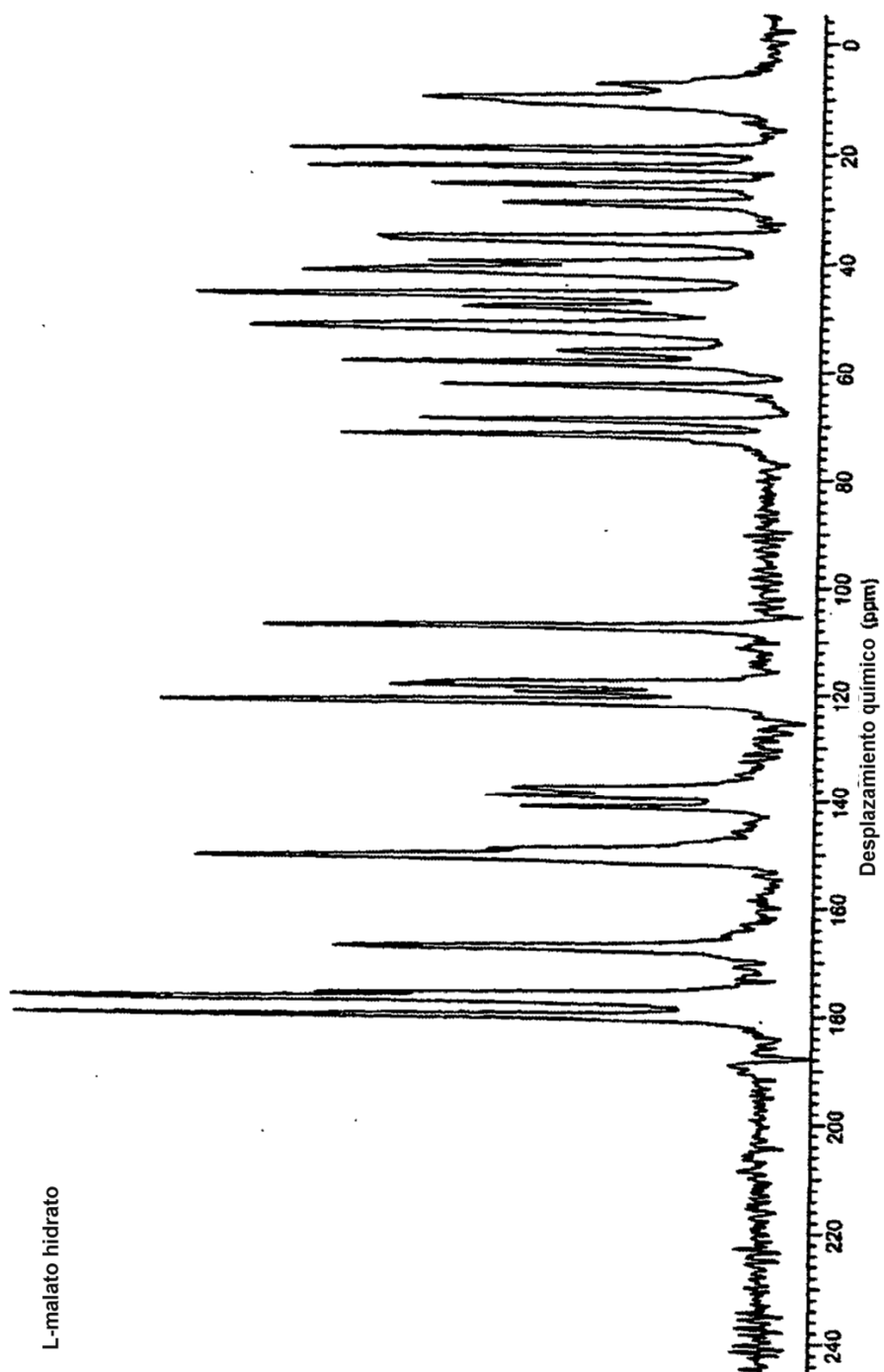


Figura 6. Espectro de RMN Representativo para L-malato hidratado

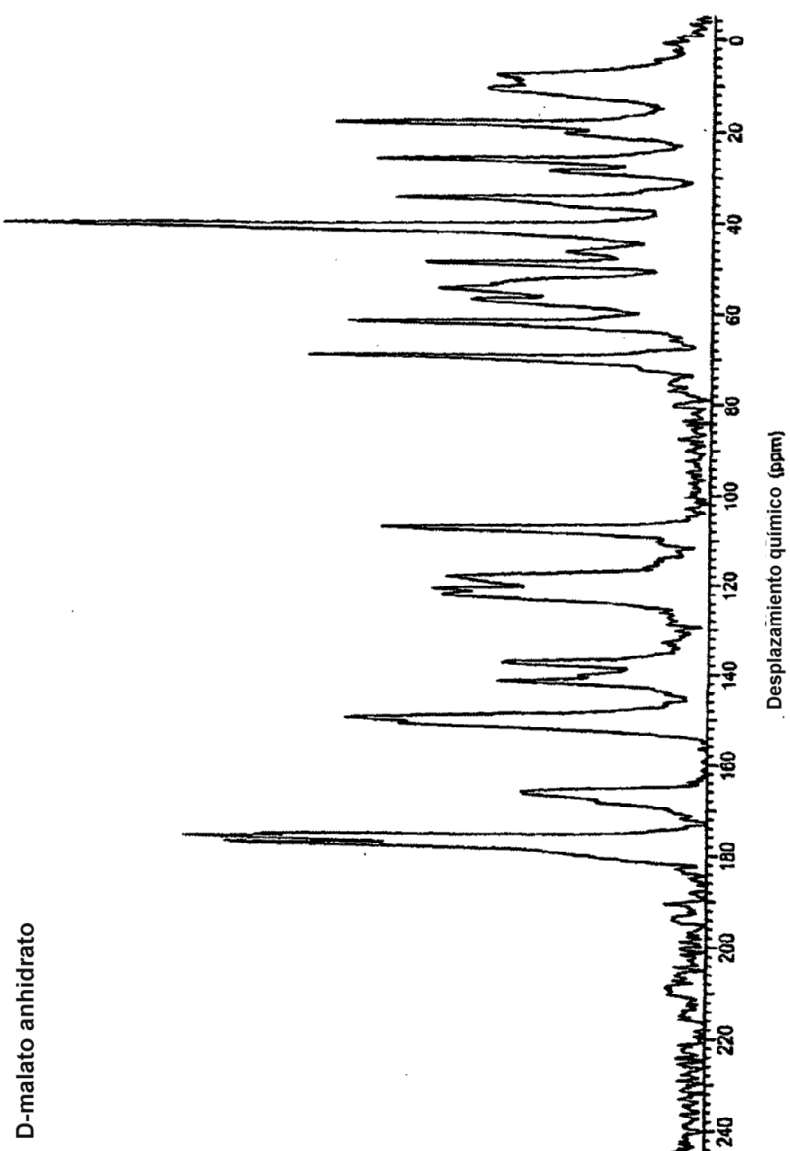


Figura 7. Espectro de RMN Representativo para D-malato anhidrato

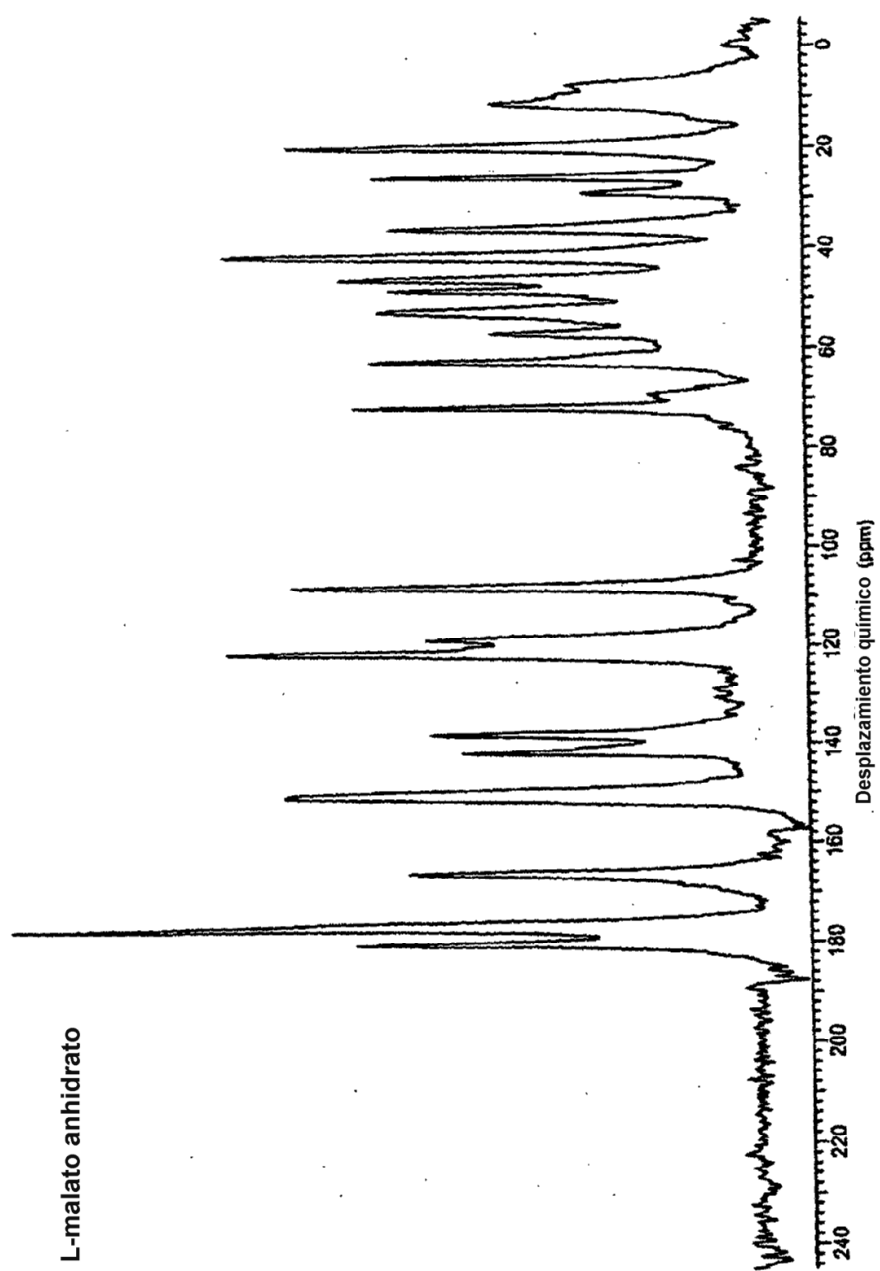


Figura 8. Espectro de RMN Representativo para L-malato anhidrato

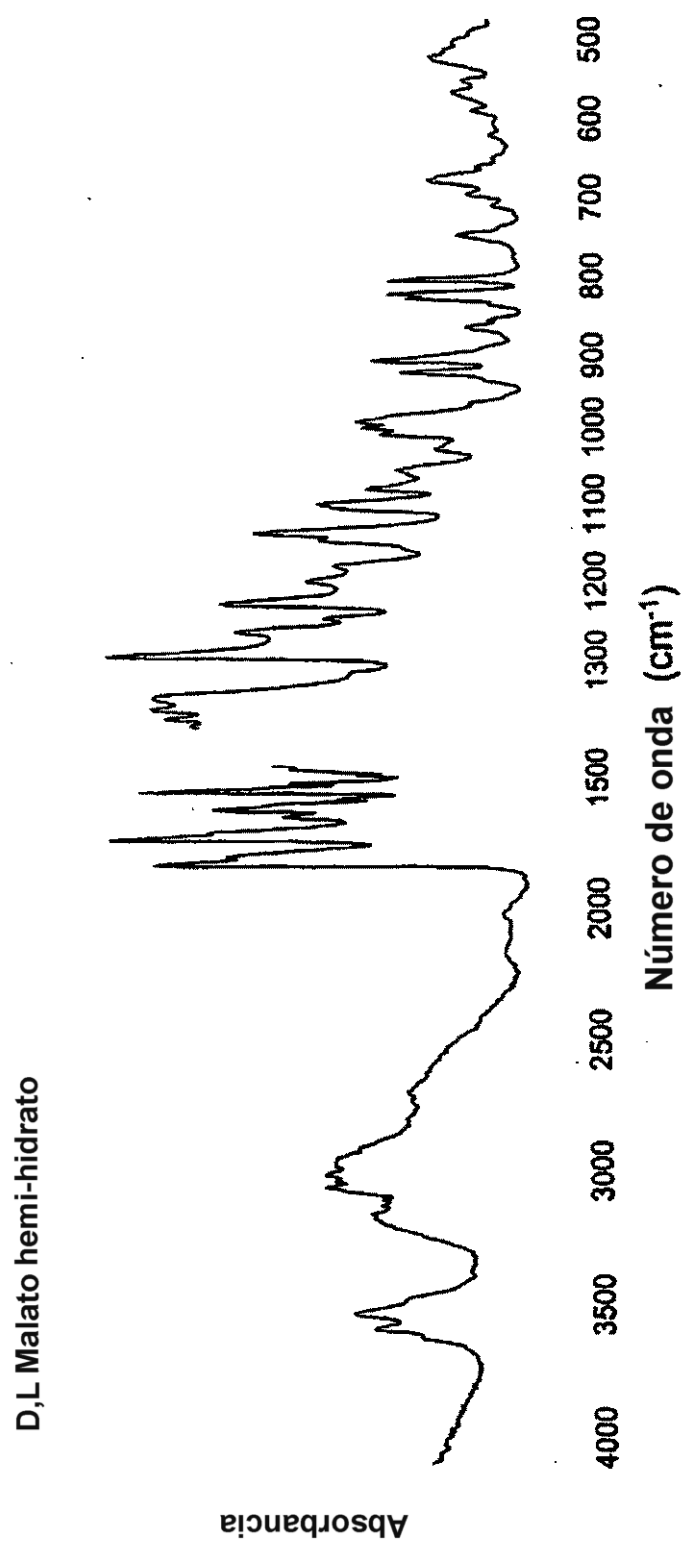


Figura 9. Espectro IR representativo para D,L-malato hemi-hidrato

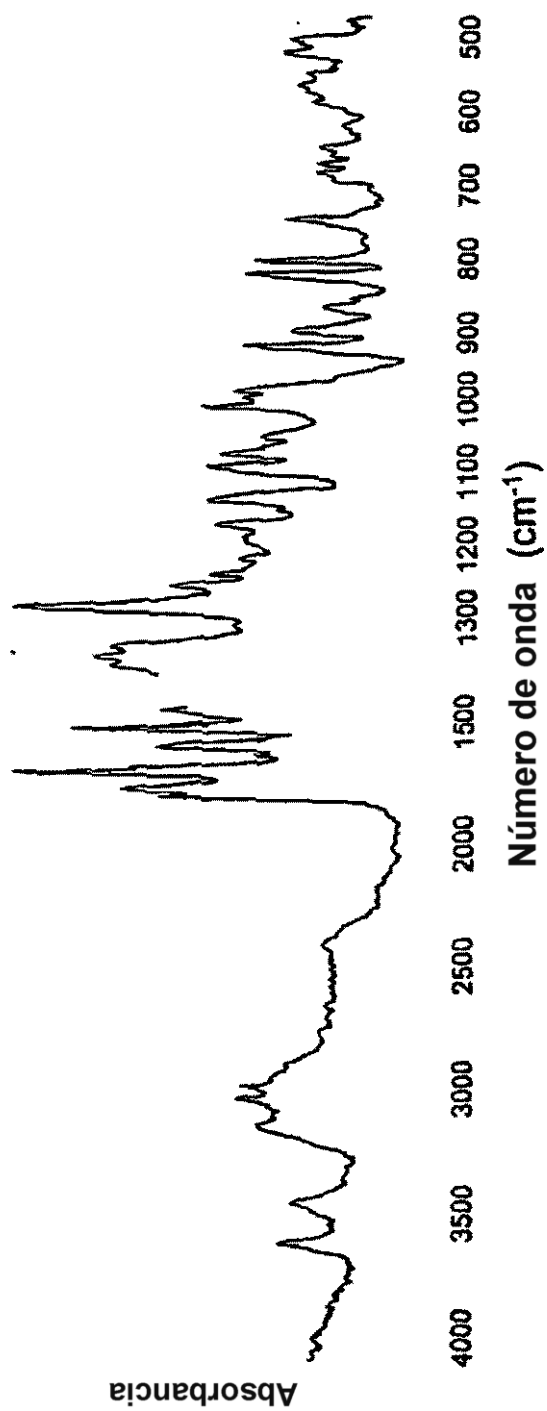


Figura 10. Espectro de RMN Representativo para D-malato hidratado

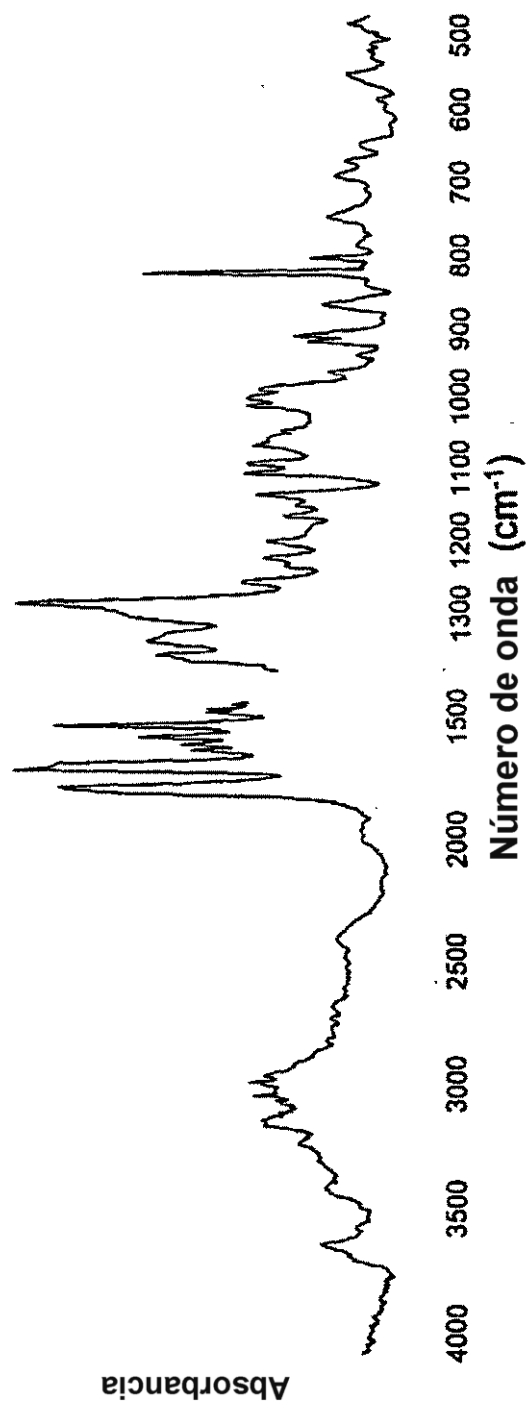


Figura 11. Espectro de RMN Representativo para L-malato hidratado

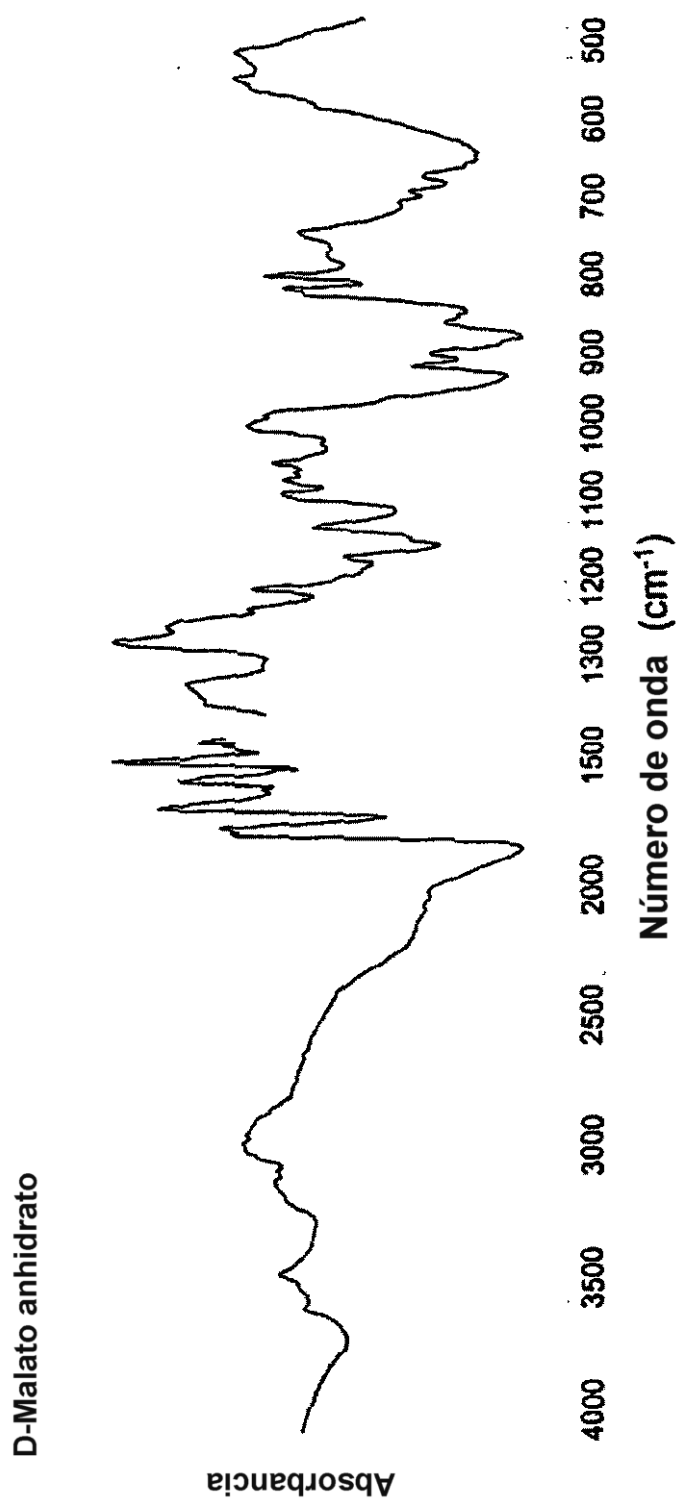


Figura 12. Espectro de RMN Representativo para D-malato anhidrato

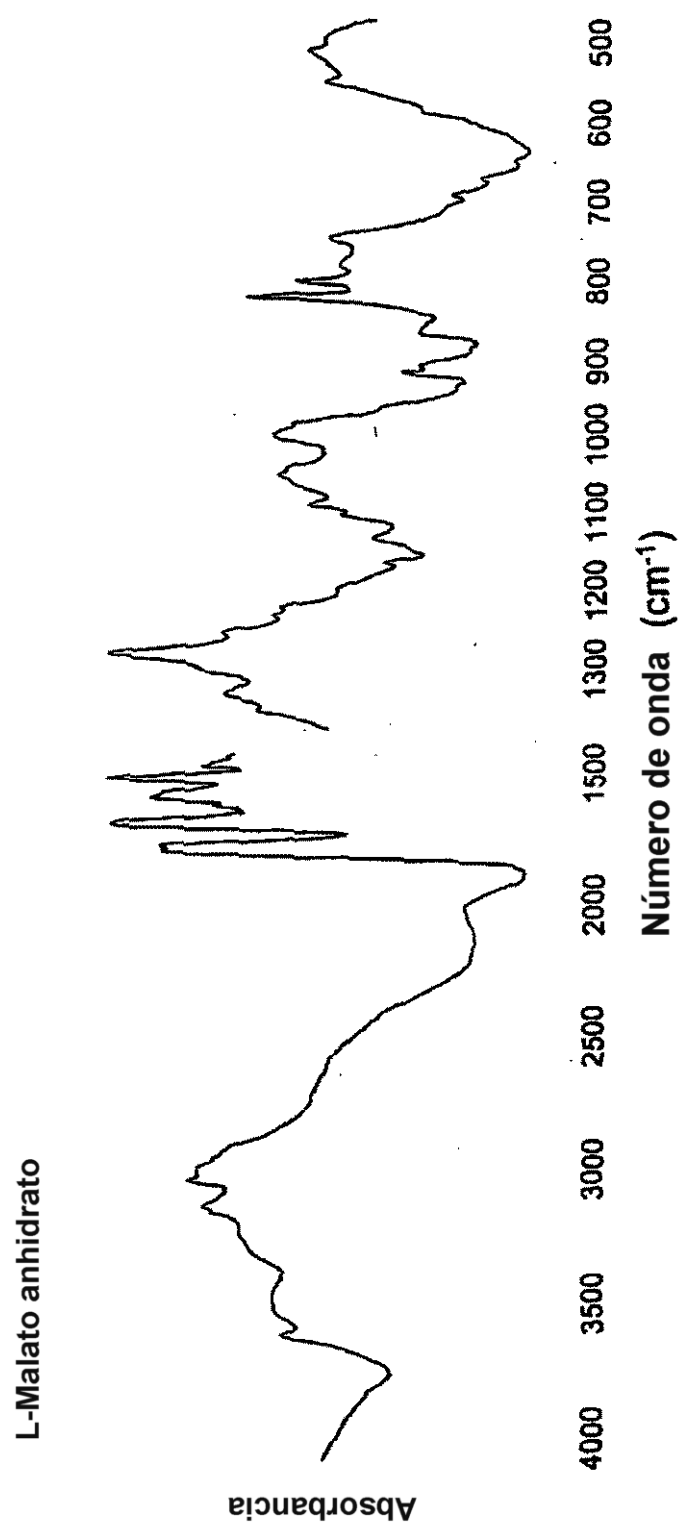


Figura 13. Espectro de RMN Representativo para L-malato anhidrato

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden
5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 6329391 B [0002]
- US 6803469 B [0002]
- JP 883975906 B [0066]
- JP 72003849 B [0066]
- US 72102299 B [0066]
- DE 14918139 [0066]
- JP 73007229 B [0066]

10

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- B. Ledoussal et al. Non 6-Fluoro Substituted Quinolone Antibacterials: Structure and Activity. *J. Med Chem.*, 1992, vol. 35, 198-200 [0002]
- V. Cecchetti et al. Studies on 6-Aminoquinolines: Synthesis and Antibacterial Evaluation of 6-Amino-8-methylquinolones. *J. Med. Chem.*, 1996, vol. 39, 436-445 [0002]
- V. Cecchetti et al. Potent 6-Desfluoro-8-methylquinolones as New Lead Compounds in Antibacterial Chemotherapy. *J. Med. Chem.*, 1996, vol. 39, 4952-4957 [0002]
- Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use. Wiley-VCH, 2002 [0028]
- J W Mullens. Crystallization. Butterworth-Heinemann Ltd, 1993 [0030]

15