

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 140**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2008 E 08741351 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2134712**

54 Título: **Aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico, procedimiento de preparación del mismo y composición farmacéutica antimicrobiana que comprende el mismo**

30 Prioridad:

13.04.2007 KR 20070036574

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

27.12.2013

73 Titular/es:

DONG WHA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(100.0%)

5, SUNHWA-DONG, JUNG-GU

SEOUL 100-130, KR

72 Inventor/es:

RYU, JEI MAN;

CHOI, DONG RACK;

YANG, JIN;

YOON, SUE HYE;

KIM, SEUNG HWAN y

KU, SAE KWANG

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 436 140 T3

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

DESCRIPCIÓN

Aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico, procedimiento de preparación del mismo y composición farmacéutica antimicrobiana que comprende el mismo

5 **Campo de la técnica**

Se divulgan sales de ácido aspártico de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico, procedimientos de preparación de las mismas y composiciones farmacéuticas antimicrobianas que comprenden las mismas.

Técnica anterior10 **Referencia cruzada**

La presente solicitud reivindica el beneficio respecto de la la solicitud coreana 2007-36574, presentada el 13 de abril de 2007.

Antecedentes de la invención

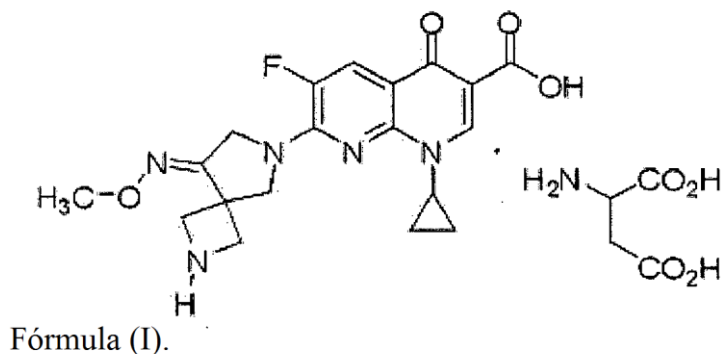
15 Los derivados del ácido carboxílico quinolona son agentes antimicrobianos sintéticos y son ampliamente eficaces en el tratamiento de enfermedades infecciosas de seres humanos o animales. En la actualidad, los agentes antimicrobianos de tipo quinona, tales como ciprofloxacino, norfloxacino y ofloxacino, se usan en el tratamiento de enfermedades humanas, Estos agentes son muy activos contra las bacterias gramnegativas. No obstante, existen problemas cuando estos agentes muestran una actividad moderada o débil contra las bacterias grampositivas. Se han realizado varios estudios para determinar las limitaciones de varios agentes antimicrobianos de tipo quinolona conocidos. El esparfloxacino es un ejemplo representativo de un agente antimicrobiano mejorado que es activo
20 contra las bacterias grampositivas. No obstante, este compuesto muestra una débil actividad contra Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA) y aumenta gradualmente el número de cepas resistentes a quinolonas, además de estreptococos.

Divulgación de la invención25 **Problema técnico**

Las cepas bacterianas mencionadas anteriormente son patógenos bien conocidos responsables de causar infecciones respiratorias. Por tanto, se necesitan mejores agentes antimicrobianos de tipo quinolona, especialmente contra estos patógenos.

Solución técnico30 **Sumario de la invención**

En un aspecto, son las sales de ácido aspártico o aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico, representadas por la fórmula (I):



35 En realizaciones de este aspecto, el ácido aspártico se selecciona de ácido D-aspártico, ácido L-aspártico, ácido DL-aspártico o una mezcla no racémica de ácido D-aspártico y ácido L-aspártico. En algunas realizaciones, el ácido aspártico es ácido D-aspártico.

En otro aspecto son procedimientos para preparar la sal de ácido aspártico o aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-

[1,8]naftiridina-3-carboxílico con ácido aspártico en un disolvente.

5 En algunas realizaciones de este aspecto, el disolvente es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, hexano, éter isopropílico y agua. En algunas realizaciones de este aspecto, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, hexano, éter isopropílico, agua y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es etanol.

En realizaciones de este aspecto, el ácido aspártico se selecciona de ácido D-aspártico, ácido L-aspártico, ácido DL-aspártico o una mezcla no racémica de ácido D-aspártico y ácido L-aspártico.

10 En algunas realizaciones de este aspecto, el rendimiento de preparar las sales de ácido aspártico de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico es al menos un 70%. En algunas realizaciones, el rendimiento es al menos un 80%. En algunas realizaciones, el rendimiento es al menos un 85%. En algunas realizaciones, el rendimiento es al menos un 90%.

15 En algunas realizaciones de este aspecto, el rendimiento de preparar las sales de ácido aspártico de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico está entre aproximadamente un 70% y aproximadamente un 80%. En algunas realizaciones, el rendimiento está entre aproximadamente un 75% y aproximadamente un 85%. En algunas realizaciones, el rendimiento está entre aproximadamente un 85% y aproximadamente un 95%. En algunas realizaciones, el rendimiento está entre aproximadamente un 90% y aproximadamente un 99%.

20 En otro aspecto son composiciones farmacéuticas antimicrobianas que comprenden una sal de ácido aspártico o aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico.

En realizaciones de este aspecto, el ácido aspártico se selecciona de ácido D-aspártico, ácido L-aspártico, ácido DL-aspártico o una mezcla no racémica de ácido D-aspártico y ácido L-aspártico. En algunas realizaciones, el ácido aspártico es ácido D-aspártico.

25 En algunas realizaciones de este aspecto, la composición se formula para inyección. En algunas realizaciones, la composición comprende una formulación inyectable.

En otro aspecto se encuentra el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección en un animal.

30 En realizaciones de este aspecto, el ácido aspártico se selecciona de ácido D-aspártico, ácido L-aspártico, ácido DL-aspártico o una mezcla no racémica de ácido D-aspártico y ácido L-aspártico. En algunas realizaciones, el ácido aspártico es ácido D-aspártico.

En otro aspecto son compuestos de fórmula (I) para usar en un procedimiento de tratar una enfermedad o afección en un animal.

35 En realizaciones de este aspecto, el ácido aspártico se selecciona de ácido D-aspártico, ácido L-aspártico, ácido DL-aspártico o una mezcla no racémica de ácido D-aspártico y ácido L-aspártico. En algunas realizaciones, el ácido aspártico es ácido D-aspártico.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Descripción detallada de la invención

40 Se divulgan sales de ácido aspártico o aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico. También se divulgan procedimientos para preparar sales de ácido aspártico o aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico. También se divulgan composiciones farmacéuticas antimicrobianas que comprenden una sal de ácido aspártico o aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico.

Glosario de términos

45 A menos que se indique en contra, los siguientes términos usados en la presente solicitud, incluidas la memoria y las reivindicaciones, tienen las definiciones que se proporcionan a continuación. Cabe indicar que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "uno", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario. La definición de los términos de química estándar se puede encontrar en trabajos de referencia, incluidos Carey y Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* 4th Ed., Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, New York, NY. A menos que se indique lo contrario, se emplean procedimientos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPCL, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la experiencia de la técnica.

Como se usa en la presente memoria, con las siguientes palabras y frases se pretende que tengan los significados como se indica más adelante, a excepción en la medida en la que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

Los términos “opcional” u “opcionalmente”, como se usan en el presente documento, solos o en combinación, significan que el acontecimiento o circunstancia que se describe más adelante puede ocurrir o no, pero no tiene que ocurrir, y que la descripción incluye los casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia se produce y los casos en los que no.

La expresión “grupo protector”, como se usa en el presente documento, se refiere a un resto químico que bloquea algunos, o todos, restos reactivos y evita que dichos grupos participen en reacciones químicas hasta que se elimine el grupo protector. Los expertos en la técnica conocen los procedimientos y grupos específicos implicados y se pueden encontrar fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. (1999) John Wiley & Sons, New York, NY, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Cuando los grupos químicos están especificados por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que serían el resultado de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo $-CH_2O-$ es equivalente a $-OCH_2-$.

La expresión “agente farmacéutico” hace referencia a cualquier agente que imparte o pretende impartir un efecto terapéutico y se usa o está indicado para el uso como sustancia farmacéutica. Los agentes farmacéuticos se pueden usar en el tratamiento, diagnóstico, modulación o prevención de un estado de enfermedad o síntoma del mismo. Un experto en la técnica puede seleccionar agentes farmacéuticos adecuados cuando abordan una enfermedad o síntoma concreto. Agentes farmacéuticos de ejemplo que se contemplan dentro del alcance de la invención se proporcionan en las referencias siguientes (cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia): Lippincott y col., Remington's Pharmaceutical Sciences: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Williams and Wilkins Publishing, Baltimore (2000); y Lewis y col., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 14^a Ed., John Wiley Publishing, New York (2001).

El término “aceptable” con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en el presente documento, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se esté tratando.

La expresión “farmacéuticamente aceptable”, como se usa en el presente documento, solo o en combinación, hace referencia a un material que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto y es relativamente no tóxico. Por tanto, un componente farmacéuticamente aceptable (tal como una sal, vehículo, excipiente o diluyente) de una composición de liberación de agentes farmacéuticos que contiene compuestos de fórmula (I) deberá ser (1) compatible con los otros ingredientes de la composición de liberación para liberar el agente farmacéutico y (2) cuando la composición de liberación está destinada a uso terapéutico en un animal (p. ej., un ser humano) no deberá provocar efectos secundarios adversos indebidos, tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica. Los efectos secundarios son indebidos cuando su riesgo supera los beneficios proporcionados por el agente farmacéutico, es decir el material se puede administrar a un individuo sin producir ningún efecto biológico indeseado o sin interaccionar de un modo perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto, como se usa en el presente documento, se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable. Una sal farmacéuticamente aceptable es una sal que conserva la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos y que no son indeseables biológicamente ni de otro modo. En algunos casos, los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares. Sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo, únicamente sales de sodio., potasio litio, amonio, calcio y magnesio. Sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, alquilaminas sustituidas, alquilaminas disustituidas, alquilaminas trisustituidas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, alquenilaminas disustituidas, alquenilaminas trisustituidas, cicloalquilaminas, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas disustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteriarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, di y triaminas mixtas en las que al menos dos de los sustituyentes sobre la amina son diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico y similares. También se incluyen aminas en las que los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido

propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

5 El término “profármaco”, como se usa en el presente documento, hace referencia a un fármaco o compuesto en el que procedimientos metabólicos dentro del cuerpo convierten el fármaco o compuesto en una forma farmacológicamente activa.

10 La expresión “combinación farmacéutica”, como se usa en el presente documento, significa un producto que es el resultado de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos. El término “combinación fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo al menos un compuesto de fórmula (I) y un co-agente, se administran ambos a un paciente de forma simultánea en forma de una única entidad o dosificación. La expresión “combinación no fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo al menos un compuesto de fórmula (I) y un co-agente, se administran a un paciente en forma de entidades separadas, de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo intermedios específicos, en la que dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a un tratamiento en cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

15 Las expresiones “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” como se usa en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o compuesto que se está administrando, que aliviará en alguna medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se esté tratando, cuando se administra a un mamífero que necesite dicho tratamiento. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad eficaz” para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se ha divulgado en el presente documento, requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa de una enfermedad. La cantidad terapéuticamente eficaz variará en función del sujeto y la afección que se esté tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el compuesto concreto de Fórmula I escogido, el régimen de dosificación a seguir, el momento de la administración, el modo de la administración y similares, todos los cuales puede determinar fácilmente el experto en la técnica. Una cantidad eficaz adecuada en cualquier caso individual puede determinarse usando técnicas, tales como un estudio de escalado de dosis. El término “excipiente” hace referencia a una sustancia generalmente farmacéuticamente inerte o inactiva usada como diluyente o vehículo para un fármaco. Formas diferentes de administración de un fármaco pueden requerir un excipiente diferente y un “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye un “vehículo farmacéuticamente aceptable”. Por ejemplo, comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares pueden contener excipientes incluido un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico; un lubricante tal como estearato de magnesio; un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina; y/o un agente aromatizante tal como menta piperita, aceite o aroma de gaulteria o de cereza. Las cápsulas pueden contener excipiente adicional tal como un vehículo líquido. Los jarabes o elixires pueden contener excipientes, incluyendo un agente edulcorante tal como sacarosa, un conservante tal como metilo y propilparabenes, un pigmento y/o aromatizante tal como aroma de cereza o de naranja.

20 Los términos “potencian” o “que potencian”, como se usa en el presente documento, significan incrementar o prolongar en potencia o duración un efecto deseado. Por tanto, respecto a potenciar el efecto de los agentes terapéuticos, el término “que potencia” se refiere a la capacidad de incrementar o prolongar, en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos sobre un sistema. Una “cantidad potenciadora eficaz”, como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

45 El término “modular” o “que modula”, como se usa en el presente documento, significan interaccionar con una diana, directa o indirectamente, para alterar la actividad de la diana, incluyendo, a modo de ejemplo únicamente, potenciar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana o prolongar la actividad de la diana.

50 El término “modulador”, como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que interacciona con una diana, bien directa o bien indirectamente. Las interacciones incluyen, entre otras, las interacciones de un agonista y un antagonista.

Con los términos “coadministración” y similares, como se usa en el presente documento, abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente y se pretende que incluyan regímenes terapéuticos en los que los agentes se administran por la misma vía de administración o una diferente o al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

55 La expresión “composición farmacéutica”, como se usa en el presente documento, hace referencia a una mezcla de un compuesto activo con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes.

Las expresiones “vehículo”, “vehículo farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable”,

como se usa en el presente documento, hacen referencia a compuestos o agentes químicos relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Incluyen todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares. El uso de dichos medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto cuando alguno de los medios o agentes convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. En las composiciones también pueden incorporarse ingredientes activos suplementarios.

El término “sujeto” o “paciente” abarca a mamíferos y no mamíferos. Ejemplos de mamíferos incluyen, entre otros, cualquier miembro de la clase de mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como bovinos, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluidos roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, entre otros, aves, peces y similares. En una realización de los procedimientos y composiciones proporcionados en el presente documento, el mamífero es un ser humano.

Las expresiones “tratar”, “que tratan” o “tratamiento”, como se usa en el presente documento, incluyen, al menos parcialmente, aliviar, anular o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, al menos parcialmente prevenir síntomas adicionales mejorar o prevenir las causas metabólicas de los síntomas, al menos parcialmente inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo detener el desarrollo de la enfermedad o afección, al menos parcialmente aliviar la enfermedad o afección, al menos parcialmente producir regresión de la enfermedad o afección, al menos parcialmente aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o al menos parcialmente detener los síntomas de la enfermedad o afección. Por tanto, cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero deberá proporcionar al menos un efecto parcial terapéutico o profiláctico, incluyendo cualquiera, todos o una combinación de los siguientes:

- a) prevenir el inicio de la enfermedad, es decir hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;
- b) prevenir el inicio de la enfermedad, es decir hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen más tarde;
- c) reducir la gravedad del inicio de la enfermedad, es decir hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad se desarrollen con menos gravedad;
- d) aliviar una enfermedad en curso, es decir causar la regresión de los síntomas clínicos;
- e) detener una enfermedad en curso, es decir causar la eliminación de los síntomas clínicos; y/o
- f) potenciar el funcionamiento fisiológico normal.

Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas de las mismas, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y se pueden formar durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de compuestos de fórmula (I) se pueden preparar o formar de forma conveniente durante los procedimientos descritos en el presente documento. Únicamente a modo de ejemplo, los hidratos de compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de forma conveniente mediante recristalización de una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos usando disolventes orgánicos incluyendo, entre otros, dioxanos, tetrahidrofurano o metanol. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden existir en forma no solvatada así como en formas solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y procedimientos proporcionados en el presente documento. Los compuestos de fórmula (I) incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento en cristal de la misma composición elemental de un compuesto. Normalmente, los polimorfos tienen diferentes patrones de difracción en rayos X, espectros en infrarrojos, puntos de ebullición, densidad, dureza, forma del cristal, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Varios factores tales como el disolvente de recristalización, la tasa de cristalización y la temperatura de almacenamiento pueden producir que una forma en cristal sencillo domine.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como profármacos. Los profármacos generalmente son precursores de fármacos que, tras la administración a un sujeto y su posterior absorción, se convierten en una especie activa, o más activa, mediante algún procedimiento, tal como conversión mediante una vía metabólica. Algunos profármacos tienen un grupo químico presente en el profármaco que hace que sea menos activo y/o confiere al fármaco solubilidad o alguna otra propiedad. Una vez que el grupo químico se ha escindido del fármaco y/o modificado se genera el fármaco activo. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco parental. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral, mientras que el parental no. El profármaco puede también tener mejor solubilidad en las composiciones farmacéuticas que el fármaco parental. Un ejemplo, sin limitaciones, de un profármaco sería un compuesto de fórmula (I) que se administra como un éster (el “profármaco”) para facilitar el paso a través de una membrana celular en la que la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad pero que después se hidroliza metabólicamente en el ácido carboxílico, la entidad activa, una vez en el interior de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un

grupo ácido en el que el péptido se metaboliza para revelar el resto activo.

Los profármacos se pueden diseñar como derivados de fármacos reversibles para usar como modificadores para potenciar el transporte del fármaco a tejidos específicos de sitio. EL diseño de los profármacos hasta la fecha ha sido incrementar la solubilidad en agua eficaz del compuesto terapéutico para apuntar a regiones en las que el agua es el disolvente principal. Véase, por ejemplo, Fedorak y col., *Am. J. Physiol.* (1995) 269, G210-218; McLoed y col., *Gastroenterol* (1994) 106, 405-413; Hochhaus y col., *Biomed. Chrom.* (1992) 6, 283-286; Larsen y Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics* (1987) 37, 87; Larsen y col., *Int. J. Pharmaceutics* (1988) 47, 103; Sinkula y col., *J. Pharm. Sci.* (1975) 64, 181-210; Higuchi y Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design* (1987) American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, todos incorporados en el presente documento en su totalidad.

Adicionalmente, los derivados de profármacos de compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica (para detalles adicionales véase, por ejemplo, Saulnier y col., *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* (1994) 4, p. 1985). Solo a modo de ejemplo, los profármacos adecuados se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto no derivado de fórmula (I) con un agente de carbamitación adecuado, tal como, entre otros, 1,1-aciloxialquilcarbanoclorhidrato, carbonato de para-nitrofenilo, o similares.

En otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se pueden marcar isotópicamente (p. ej., con un radioisótopo) o por otros medios, incluidos, entre otros, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes. Los compuestos de fórmula (I) pueden poseer uno o más centros quirales y cada centro puede existir en la configuración R o S. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas adecuadas de las mismas. Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos, separando los diaestereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. Mientras que la resolución de enantiómeros se puede llevar a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos descritos en el presente documento, se prefieren complejos disociables (p. ej., sales diastereoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen diferentes propiedades físicas (p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad etc.) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas disimilitudes. Los diaestereómeros se pueden separar mediante cromatografía quiral o, preferentemente, mediante técnicas de separación/resolución en base a las diferencias en solubilidad. Después, el enantiómero ópticamente puro se puede recuperar junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no daría lugar a racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica se puede encontrar en Jacques, Collet and Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (1981) John Wiley & Sons, New York, NY, incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad.

Adicionalmente, los compuestos y procedimientos proporcionados en el presente documento pueden existir como isómeros geométricos. Los compuestos y procedimientos proporcionados en el presente documento incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, opuestos (E), y juntos (Z), así como las mezclas adecuadas de las mismas. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos en las fórmulas descritas en el presente documento se proporcionan mediante compuestos y procedimientos en el presente documento. En realizaciones adicionales de los compuestos y procedimientos proporcionados en el presente documento, las mezclas de enantiómeros y/o diaestereoisómeros, resultantes de una única etapa preparativa, combinación o interconversión, también pueden ser útiles para las aplicaciones descritas en el presente documento. El ácido 1-ciclopropil-1-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico muestra excelente actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas, bacterias resistentes a meticilina, bacterias resistentes a penicilina y las cepas resistentes a quinolona conocidas como agentes antimicrobianos. No obstante, la solubilidad acuosa de este agente es baja (véase la patente coreana N° 10-566346).

Generalmente, es deseable que un ingrediente activo usado en una composición farmacéutica tenga una elevada solubilidad en agua o en solución acuosa en un amplio intervalo de valores del pH. Para aumentar la utilidad farmacéutica del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico se desarrolló una forma en sal de este compuesto que tenga una excelente solubilidad.

En la patente coreana n° 10-566346 se divulgan varias formas en sal del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico. Ejemplos de las formas en sales divulgadas incluyen un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico, un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glucurónico, y un catión tal como ion sodio e ion potasio. Se pensó que las sales fosfato y clorhidrato del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico tenían la mejor solubilidad entre las sales de los ácidos anteriores.

La forma de sal clorhidrato del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-

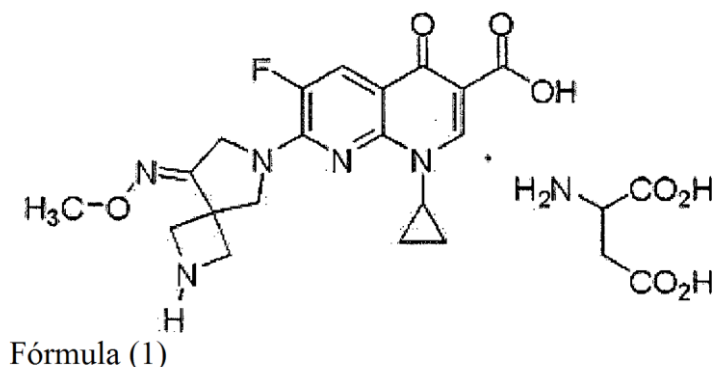
dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico produce peritonitis fibrosa grave y, por tanto, no adecuadas para la formulación inyectable.

5 El ácido aspártico (2-aminosuccínico) es un aminoácido natural estable y no tiene absorción de humedad ni características corrosivas, de modo que permite su manipulación de un modo seguro. Dado que el ácido aspártico también está fácilmente disponible en cantidad, se puede usar fácilmente en la producción a gran escala. Además, la FDA de EE.UU. ha aprobado el uso del ácido aspártico como aditivo alimentario o componente farmacéutico.

El ácido aspártico protege al hígado de alguna toxicidad farmacológica, ayuda a la absorción de minerales y mejora las funciones del ADN, el ARN y el sistema inmunitario.

10 Se ha encontrado que las sales de ácido aspártico o aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico pueden tener una solubilidad mucho más alta, propiedades físicas excelentes tales como estabilidad y, de forma importante, muestra sustancialmente ninguna toxicidad, en comparación con las formas de sal fosfato y clorhidrato. En algunas realizaciones, las sales de ácido aspártico o aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico pueden producir peritonitis fibrosa menos grave en comparación con la forma de sal clorhidrato. En algunas realizaciones, las sales de ácido aspártico o aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico pueden mostrar una dosis letal (DL) más alta en comparación con la forma de sal clorhidrato. En algunas realizaciones, las sales de ácido aspártico o aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico pueden mostrar una dosis letal (DL) más alta en comparación con la forma de sal fosfato.

En un aspecto se proporcionan formas de sales de ácido aspártico del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico representado por la estructura de la fórmula (I).



25 En una realización adicional o alternativa, el ácido aspártico es ácido D-aspártico. En una realización adicional o alternativa, el ácido aspártico es ácido L-aspártico. En una realización adicional o alternativa, el ácido aspártico es ácido DL-aspártico o una mezcla racémica de los mismos. En otra realización adicional o alternativa, el ácido aspártico es una mezcla no racémica de ácido D-aspártico y ácido L-aspártico.

30 La sal de ácido aspártico o aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico tiene una solubilidad mejor que el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico o una sal clorhidrato del mismo y/o la sal fosfato del mismo.

35 En algunas realizaciones, la solubilidad de la sal de ácido aspártico de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico es aproximadamente 4 a aproximadamente 8 veces mayor a la del clorhidrato en agua destilada. En algunas realizaciones, la solubilidad e la sal de ácido aspártico es de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 veces la del clorhidrato en agua destilada.

40 En algunas realizaciones, la solubilidad de la sal de ácido aspártico del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico es de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 veces más que el clorhidrato en solución acuosa con un pH de 1,2. En algunas realizaciones, la solubilidad de la sal de ácido aspártico es de aproximadamente 17 a aproximadamente 27 veces más que el clorhidrato en solución acuosa con un pH de 1,2. En algunas realizaciones, la solubilidad de la sal de ácido aspártico es de aproximadamente 17 a aproximadamente 27 veces más que la del clorhidrato en solución acuosa con un pH de 1,2. En algunas realizaciones, la solubilidad de la sal de ácido aspártico es de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 veces más que la del clorhidrato en solución acuosa con un pH de 1,2.

En algunas realizaciones, la solubilidad de la sal de ácido aspártico del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico es de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 veces más que el clorhidrato en solución acuosa con un pH de 6,8. En algunas realizaciones, la solubilidad de la sal de ácido aspártico es de aproximadamente 69 a aproximadamente 130 veces más que el clorhidrato en solución acuosa con un pH de 6,8. En algunas realizaciones, la solubilidad de la sal de ácido aspártico es de aproximadamente 17 a aproximadamente 27 veces más que la del clorhidrato en solución acuosa con un pH de 6,8. En algunas realizaciones, la solubilidad de la sal de ácido aspártico es de aproximadamente 80 a aproximadamente 120 veces más que la del clorhidrato en solución acuosa con un pH de 6,8.

En algunas realizaciones, el aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico es estable a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, el aspartato es más estable que la forma de sal clorhidrato. En algunas realizaciones, el aspartato es más estable que la forma de sal fosfato.

En algunas realizaciones, el aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico tiene la mediana de la dosis letal más alta en comparación con otras sales (metanosulfonato, clorhidrato, fosfato o formiato) cuando se administra por vía intraparenteral.

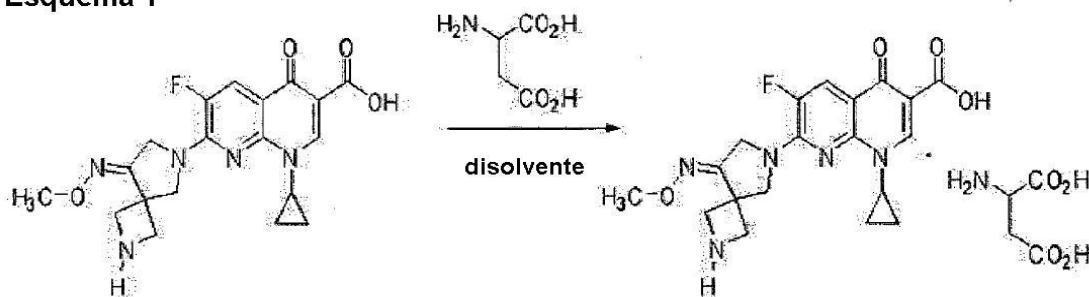
En algunas realizaciones, el aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico tiene una dosis letal aproximada más alta en comparación con otras sales (metanosulfonato, clorhidrato, fosfato o formiato) cuando se administra por vía intraparenteral.

En una realización, el aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico puede ser una forma cristalina. En otra realización, el aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico puede ser una forma no cristalina.

En otro aspecto se proporcionan procedimientos para preparar el aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico de fórmula (I).

En algunas realizaciones, el procedimiento para preparar el aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico comprende una etapa de hacer reaccionar el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico con ácido aspártico en un disolvente. El procedimiento se puede representar mediante el esquema 1.

Esquema 1



El ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico se puede disolver en un disolvente orgánico inactivo. El disolvente orgánico inactivo se puede usar en un volumen de 10 a 20 veces (ml) el peso (g) del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico. Se puede añadir ácido aspártico con de 0,9 a 2,5 equivalentes en peso, en base a 1 equivalente en peso de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico. En algunas realizaciones se puede añadir ácido aspártico de 1,0 a 1,5 equivalentes en peso. La reacción en el esquema 1 se puede llevar a una temperatura de 30 a 70 °C. En algunas realizaciones, la reacción del esquema 1 se lleva a cabo a una temperatura de 40 a 60 °C. La reacción del esquema 1 puede durar de 10 minutos a 5 horas. En algunas realizaciones, la reacción del esquema 1 dura de 30 minutos a 2 horas.

En una realización para la preparación del aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico, el ácido aspártico es ácido D-aspártico. En una realización adicional o alternativa, el ácido aspártico es ácido L-aspártico. En una realización adicional o alternativa, el ácido aspártico es ácido DL-aspártico o una mezcla racémica de los mismos. En otra realización adicional o alternativa, el ácido aspártico es una mezcla no racémica de ácido D-aspártico y ácido L-aspártico. En algunas realizaciones del procedimiento para la preparación del aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico, el disolvente se selecciona del grupo

que consiste en acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, hexano, éter isopropílico, agua y cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente es etanol.

5 En otro aspecto se proporcionan composiciones farmacéuticas antimicrobianas que comprenden una sal de ácido aspártico o aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico de fórmula (I). En algunas realizaciones, el ácido aspártico se selecciona de ácido D-aspártico, ácido L-aspártico, ácido DL-aspártico o una mezcla no racémica de ácido D-aspártico y ácido L-aspártico.

10 Para administrar, la composición farmacéutica antimicrobiana se puede preparar incluyendo al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, además de los ingredientes activos descritos anteriormente. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen solución salina, agua esterilizada, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol, etanol y una mezcla de dos o más de los mismos. En caso necesario, la composición puede contener también otros aditivos convencionales, tales como antioxidantes, tampones y agentes bacteriostáticos. Además, la composición puede contener adicionalmente diluyentes, dispersantes, tensioactivos, aglutinantes y lubricantes con el fin de formularla en composiciones inyectables, tales como solución acuosa, suspensión y emulsión, píldoras, cápsulas, gránulos y comprimidos.

15 Además, la composición se puede formular en función de enfermedades concretas y de sus componentes, usando los procedimientos descritos en Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton PA.

20 La composición de este aspecto puede administrarse por vía parenteral u oral (por ejemplo, mediante inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o tópica). La dosis de la composición de la invención puede variar en función de varios factores, incluidos el peso del paciente, la edad, el sexo, el estado de salud y la dieta, la hora de administración, la vía de administración, la tasa de secreción, la gravedad de la enfermedad etc. En algunas realizaciones, el aspartato del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico de fórmula (I) se puede administrar a una dosis diaria de aproximadamente 1 a 100 mg/kg, preferentemente de 2 a 20 mg/kg, una o varias veces al día.

25 La composición de la invención se puede usar sola o en combinación con otros agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, la composición está en combinación con al menos otro agente antimicrobiano.

Composición farmacéutica/formulación/administración

Una composición farmacéutica, como se usa en el presente documento, hace referencia a una mezcla de al menos un compuesto de fórmula (I) con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes.

30 La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) se pueden administrar en cantidades terapéuticamente eficaces como composiciones farmacéuticas mediante cualquier forma y vía convencionales conocidas en la técnica, incluidas, entre otras: administración intravenosa, oral, rectal, por aerosoles, parenteral, oftálmica, pulmonar, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica.

35 Se pueden administrar composiciones farmacéuticas de un modo local más que sistémico, por ejemplo mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una formulación depot o de liberación sostenida. Además, se pueden administrar composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) en un sistema de liberación dirigida del fármaco, por ejemplo en un liposoma recubierto por un anticuerpo específico de órgano. Los liposomas estarán dirigidos al órgano y se suspenderán de forma selectiva en el mismo. Además, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) se pueden proporcionar en forma de formulaciones de liberación rápida, en forma de formulaciones de liberación extendida o en forma de formulaciones de liberación intermedia.

40

45 Para administración oral, los compuestos de fórmula (I) se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos o excipiente farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten formular los compuestos descritos en el presente documento como comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, pastas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente que se vaya a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mediante mezclado de uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir las sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o núcleos de grageas. Excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa tales como: por ejemplo almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato cálcico. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal de los mismos, tal como alginato sódico.

50 Los núcleos de pastillas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos

55

adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

5 Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas duras fabricadas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas fabricadas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener ingredientes activos mezclados con una carga, tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio, y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deberán estar en dosis adecuadas para dicha administración.

10 Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas o geles formulados de forma convencional. Las inyecciones parenterales pueden implicar inyección en bolo o infusión continua. Las composiciones farmacéuticas de fórmula (I) pueden estar en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos estériles y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. Adicionalmente se pueden preparar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones oleosas para inyección adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones inyectables acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados para aumentar la solubilidad de los compuestos y permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Como alternativa, los ingredientes activos pueden estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo adecuado, por ejemplo agua apirógena estéril, antes de usar.

25 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por vía tópica y pueden formularse en varias composiciones de administración tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o pomadas. Dichas composiciones farmacéuticas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

30 Formulaciones adecuadas para administración transdérmica de los compuestos de fórmula (I) pueden usar dispositivos de liberación transdérmica, parches de liberación transdérmica, y pueden ser emulsiones lipófilas o soluciones acuosas tamponadas disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. Dichos parches se pueden construir para liberación continua, pulsátil o a demanda de los agentes farmacéuticos. Otra liberación transdérmica adicional de los compuestos de fórmula (I) se puede conseguir por medio de parches iontoforéticos y similares. Adicionalmente, los parches transdérmicos pueden proporcionar liberación controlada de los compuestos de fórmula (I). La tasa de absorción puede ralentizarse usando membranas de control de la velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz o gel polimérico. Por el contrario, se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar la absorción. Un potenciador de la absorción o vehículo puede incluir disolventes absorbibles farmacéuticamente aceptables para ayudar a atravesar la piel. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de banda que comprende un miembro de refuerzo, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para liberar el compuesto en la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado y medios para fijar el dispositivo a la piel.

45 Para administración mediante inhalación, los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma tal como un aerosol, una niebla o un polvo. Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) se pueden liberar de forma conveniente en forma de una presentación de pulverizador en aerosol a partir de envases o un nebulizador presurizados con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula la cual administra una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, únicamente como ejemplo, gelatina, para usar en un inhalador o insuflador de modo que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

55 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden formular en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG y similares. En las formas de supositorio de las composiciones, primer se funde una cera de fusión baja tal como, entre otras, una mezcla de ácidos grasos glicéridos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

60 Al poner en práctica los procedimientos de tratamiento o uso divulgados en el presente documento, las cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (I) proporcionados en el presente documento se administran en composiciones farmacéuticas a un mamífero que tiene una enfermedad o afección que se debe tratar.

Preferentemente, el mamífero es un ser humano. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Los compuestos se pueden usar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de las mezclas.

5 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de un modo convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables, que comprenden excipientes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida. Cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos se pueden usar como adecuados y como se entiende en la técnica. Las composiciones farmacéuticas que comprenden al
10 menos un compuesto de fórmula (I) se pueden fabricar de un modo convencional, tal como, a modo de ejemplo únicamente, por medio de procedimientos de mezclado, disolución, granulado, formación de grageas, levigación, emulsión, encapsulado, inclusión o compresión.

Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento como ingrediente activo en forma de ácido libre o de base libre en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los procedimientos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como metabolitos activos de estas composiciones que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento.
15 Adicionalmente, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se consideran divulgados en el presente documento. Además, las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros medicamentos o agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, las composiciones farmacéuticas también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.
20
25

Procedimientos para la preparación de composiciones que comprenden los compuestos descritos en el presente documento incluyen formular los compuestos con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, entre otras, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto como se divulga en el presente documento. Las composiciones semisólidas incluyen, entre otras, geles, suspensiones y cremas. Las composiciones pueden estar en soluciones líquidas o suspensiones, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en un líquido antes de usar, o como emulsiones. Estas composiciones también pueden contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH etc.
30
35

Un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se puede encontrar en, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Ed. (1995) Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.; Hoover, Remington's Pharmaceutical Sciences (1975) Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.; Liberman y Lachman, Pharmaceutical Dosage Forms (1980) Marcel Decker, New York, N.Y.; y Lippincott, Williams & Wilkins, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª Ed. (1999) todos ellos incorporados en el presente documento en su totalidad por referencia.
40

Los compuestos de acuerdo con la divulgación son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10.000 mg, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg al día, y de aproximadamente 5 a aproximada 100 mg al día son ejemplos de dosis que se usan en algunas realizaciones.
45

La dosis exacta dependerá de la vía de administración, la forma en la cual se administre el compuesto, los sujetos a tratar, el peso corporal del sujeto a tratar y la preferencia y experiencia del médico encargado de la asistencia.

Modo de la invención

50 Aunque en el presente documento se han mostrado y descrito las realizaciones preferidas de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que dichas realizaciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. A los expertos en la técnica se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin desviarse de la invención. Debe entenderse que a la hora de poner en práctica la invención se pueden usar varias alternativas a las realizaciones de la invención descritas en el presente documento. Se pretende que las reivindicaciones siguientes definan el alcance de la invención y que los procedimientos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones estén cubiertos por el mismo.
55

El ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico se puede preparar mediante el mismo procedimiento descrito en la patente coreana nº 10-566346. Un

metanosulfonato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico se puede preparar mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en la patente coreana nº 10-566346.

5 **Ejemplo 1:** Preparación de la sal de ácido D-aspártico de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico.

10 El ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico (5,0 g) se añadió a 50% de etanol (80 ml) y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 10 minutos. Se añadió ácido D-aspártico (2,0 g) y, después, la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y, después, el sólido resultante se recogió mediante filtración. Se añadió etanol (100 ml) al filtrado y después la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió mediante filtración para obtener un total de 5,55 g del compuesto diana (rendimiento: 83 %). Punto de fusión: 200-201 °C. RMN de ¹H (D₂O): δ 0,97 (s a, 2H), 1,27 (d, 2H), 2,00 (dd, 1H, J = 8,8, 17,6 Hz), 2,77 (dd, 1H, J = 3,3, 17,0 Hz), 3,53 (s a, 1H), 3,84 (dd, 1H, J = 3,3, 8,78 Hz), 4,01 (s, 3H), 4,31 - 4,45 (m, 8H), 7,46 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 8,42 (s, 1H).

15 **Ejemplo 2:** Preparación de la sal de ácido L-aspártico de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico.

20 El ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico (500 mg) se añadió a 50% de etanol (20 ml) y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 10 minutos. Se añadió ácido L-aspártico (174 mg) y, después, la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió etanol (20 ml) a la mezcla de reacción y después la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió mediante filtración para obtener 550 mg del compuesto diana (rendimiento: 82 %). Punto de fusión: 205-206 °C. RMN de ¹H (d₆-DMSO): δ 0,93 (d, 2H, J = 3,5 Hz), 1,20 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 2,42 (dd, 1H, J = 9,2, 17,3 Hz), 2,59 (dd, 1H, J = 3,3, 17,2 Hz), 3,50 (m, 1H), 3,59 (1H, dd, J = 3,1, 9,1 Hz), 3,91 (s, 3H), 4,24 (m, 6H), 4,41 (a, 2H), 7,59 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 8,41(s, 1H).

25 **Ejemplo comparativo 3 - Preparación de la sal de ácido clorhídrico, sal fosfato y sal formiato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico.**

3-1 Sal de ácido clorhídrico

Etanol (3 ml) se enfrió hasta 0°C y se añadió cloruro de acetilo (1,13 ml) y después la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos.

30 El ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico (800 mg) se añadió a la mezcla de reacción y después se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Al filtrado se añadió tetrahidrofurano (4 ml) y después la mezcla se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para obtener 776 mg del compuesto diana (rendimiento: 89 %). Punto de fusión: 244 - 245 °C. RMN de ¹H (d₆-DMSO): δ 1,07 (d, 2H, J = 4,7 Hz), 1,21 (d, 2H, J = 6,8 Hz), 3,68 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,17 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 8,03 (d, 1H, J = 12,5 Hz), 8,59 (s, 1H).

3-2 Sal fosfato

40 El ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico (5,0 g) se añadió a 50% de etanol (180 ml) y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 10 minutos. Se añadió ácido fosfórico (0,84 ml) y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para obtener 3,8 g del compuesto diana (rendimiento: 61 %). Punto de fusión: 220 - 222 °C. RMN de ¹H (d₆-DMSO): δ 1,11 (d, 2H, J = 4,2 Hz), 1,21 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 3,71 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,18 (m, 4H), 4,41 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 8,06 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,59 (s, 1H).

3-3 Sal formiato

45 El ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico (5,0 g) se disolvió en etanol (50 ml) y después se añadió ácido fórmico al 85% (0,5 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas y después se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó para obtener 4,07 g del compuesto diana (rendimiento: 73 %). Punto de fusión: 198 - 199 °C. RMN de ¹H (d₆-DMSO): δ 1,10 (d, 2H, J=2,4 Hz), 1,25 (d, 2H, J = 6,6 Hz), 3,72 (m, 1H), 3,98 (m, 5H), 4,09 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 8,04 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 8,31 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

50 **Ejemplo 4A:** Determinación de la solubilidad de varias formas de sal

La solubilidad del compuesto parental, la solubilidad de la sal clorhidrato, la solubilidad de la sal del ácido D-aspártico y la solubilidad de la sal del ácido L-aspártico se miden en las condiciones de varios disolventes a temperatura ambiente. Los resultados se muestran en la tabla 1.

[Tabla 1]

Tabla 1 - Solubilidad de varias formas de sal				
	Solubilidad de la forma de sal (mg/ml)			
	Compuesto parental	Clorhidrato (Ejemplo 3)	D-aspartato (Ejemplo 1)	L-aspartato (Ejemplo 2)
Agua destilada	2,22	135	63,5	77,9
pH 1,2	7,70	1,62	44,2	28,3
pH 4,0	6,49	8,96	76,1	56,2
pH 6,8	0,038	0,061	7,92	4,21

5 el D-aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico, y el L-aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico, mostrados en la tabla 1 tienen mayor solubilidad que el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico, o el clorhidrato del mismo.

10 La solubilidad del D-aspartato del ácido aspártico o aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico y la solubilidad de L-aspartato del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico pueden ser de aproximadamente 5 a 6 veces más que el clorhidrato en agua destilada, de aproximadamente 17 a 27 veces más que la del clorhidrato con un pH de 1,2 y/o de aproximadamente 69 a 130 veces más que la del clorhidrato con un pH de 6,8.

Ejemplo 4B: Determinación de la solubilidad de varias formas de sal

15 Las solubilidades del D-aspartato del ácido aspártico o aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico y del L-aspartato del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico preparados como se ha descrito anteriormente y varias sales del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico en agua destilada se midieron a temperatura ambiente.

20 Los resultados se muestran en la tabla siguiente, en la que las solubilidades se convirtieron en las correspondientes solubilidades de la base libre (mg/ml).

Sal	Solubilidad (mg/ml)
Base libre	2,22
(D)-Aspartato	59,02
(L)-Aspartato	49,59
Clorhidrato	17,18
Fosfato	19,62
Formiato	38,84
Malonato	5,26
Ftalato	0,48
Oxalato	2,26
Nitrato	2,19

(continuación)

Sal	Solubilidad (mg/ml)
Arginina	0,09
Maleato	0,18
Magnesio	0,02
Acetato	0,02
Malato	0,91
Salicilato	0,11
Bromhidrato	7,27
Benzoato	0,67
p-toluenosulfato	0,74
Succinato	2,50
Fumarato	0,63
Tartarato	2,80
Mandelato	1,01
Sulfato	2,79
2,5-dihidroxibenzoato	0

5 Como se ha mostrado anteriormente, el D-aspartato del ácido aspártico o aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico y el L-aspartato del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico de la presente invención mostraron la mejor solubilidad.

Ejemplo 5: Determinación de la estabilidad de la sal de ácido D-aspártico

10 30 mg del D-aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico preparado como en el ejemplo 1 se disuelven en 100 ml de agua destilada y después se someten a una prueba de estabilidad a temperatura ambiente. Los resultados se muestran en la tabla 2.

[Tabla 2]

Tabla 2- Estabilidad de la sal de ácido D-aspártico	
Evolución en el tiempo	Contenido (%)
Inicial	99,32
Tras 1 semana	99,16
Tras 2 semanas	99,04

15 Como se muestra en la tabla 2, el D-aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico no cambia su pureza a temperatura ambiente durante la evolución del experimento. Por tanto, se encuentra que su estabilidad química es bien adecuada para la formulación inyectable.

Ejemplo 6: Prueba de toxicidad en ratones

El perfil de toxicidad del D-aspartato del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico se confirma en ratones ICR macho. Los ratones ICR macho se dividen en seis grupos de dosis (cinco ratones por grupo) y después se dejan en ayunas (no se les administra alimento a excepción de agua) durante 24 horas. El D-aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico (como se prepara en el ejemplo 1) y otras formas de sal (incluidas metanosulfonato, clorhidrato, fosfato y formiato) se administran por vía intraperitoneal a una dosis diaria de 2000, 1000, 500, 250, 125, and 0 (control) mg/kg administradas (10 ml/kg de volumen total de la inyección) una vez al día. Tras observación durante 14 días se determinan una mediana de la dosis letal (DL50), una dosis letal aproximada y una dosis máxima tolerada.

Se miden la mortalidad, los cambios en el peso corporal y los cambios en el peso del órgano. También se realizan una necropsia y análisis histopatológicos. Todos los ratones en el grupo de 2.000 mg/kg y 2 ratones en el grupo de 1.000 mg/kg mueren en dos horas tras el tratamiento. Un ratón en el grupo de 1.000 mg/kg murió ocho días después del tratamiento. En algunos ratones se pueden detectar diarrea y/o heces blandas. En algunos ratones se puede detectar incremento de los pesos del bazo, los testículos o el epidídimo. En el grupo de 500 mg/kg se pueden detectar células germinales inmaduras en la luz de los túbulos testiculares. Algunos ratones muestran infiltración de células inflamatorias en los tejidos fibrosos del bazo o los focos necróticos alrededor del tejido fibroso unido a las regiones en el hígado. Los resultados de la toxicidad se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3]

Tabla 3- Determinación de la toxicidad en ratones			
Forma de sal	Mediana de la dosis letal (mg/kg)	Dosis letal aproximada (mg/kg)	Dosis máxima tolerada (mg/kg)
D-aspartato (Ejemplo 1)	963,13	500 - 1000	500
Metanosulfonato	716,24	500 - 1000	500
Clorhidrato (Ejemplo 3)	481,93	250 - 500	250
Fosfato (Ejemplo 3)	356,91	250 - 500	250
Formiato (Ejemplo 3)	716,24	500 - 1000	500

Como se muestra en la tabla 3, se ha encontrado que el D-aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico tiene la mediana de la dosis letal y la dosis letal aproximada más altas en comparación con otras formas de sales (incluyendo metanosulfonato, clorhidrato, fosfato y formiato). De acuerdo con lo anterior, se puede concluir que el D-aspartato del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico tiene una toxicidad sustancialmente reducida.

Ejemplo 7: Preparación de una formulación inyectable

Una formulación inyectable que contiene 10 mg/ml del principio activo se prepara mediante el procedimiento siguiente:

1 g del compuesto de fórmula (I), 0,6 g de cloruro sódico y 0,1 g de ácido ascórbico se disuelven en agua destilada y se llega a un volumen final de 100 ml.

Ejemplo 8: Estudio de toxicidad de dos semanas de dosis intravenosas repetidas en perros Beagle

A perros Beagle macho de 14 meses de edad (11,80 13,80 kg; Gaoyao Kangda Laboratory Animal Science & Technology Co., LTD., China) se administran por vía intravenosa una vez al día a niveles de dosis de 10, 5, 2.5, 1, y 0 (control) mg/kg (peso corporal) durante 2 semanas. La mortalidad y los cambios en el peso corporal, los signos clínicos y la observación macroscópica se monitorean durante los 14 días con el peso de los órganos y la histopatología de 23 tipos de órganos principales.

La forma de sal de ácido D-aspartato del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico (Ejemplo 1) se suspende de forma homogéneamente en agua destilada

a una concentración de 200 mg/ml y se disuelven bien a concentraciones de 40, 20, 10 y 4 mg/ml. El artículo del ensayo se inyecta en dos inyecciones repetidas en dos semanas a un volumen de dosis de 0,25 ml/kg usando agua destilada como vehículo.

- 5 No se observa mortalidad en ninguno de los grupos experimentales, incluido el grupo control tratado con vehículo. Durante el experimento se observan los signos clínicos de vómitos y salivación. Se observan vómitos a excepción de en el grupo control. Se observa salivación en los grupos de dosis de 5 y 10 mg/kg. Esporádicamente se observa inquietud, diarrea, inflamación en el lugar de la inyección en los grupos de dosis de 5 o 10 mg/kg. No se observaron cambios significativos en el peso corporal. No se observaron cambios significativos en el peso de los órganos.

10 **Ejemplo 9: Farmacocinética en ratones**

- 15 Se usan ratones de siete semanas de edad (ICR CD-1) de 28-31 h de peso corporal a la recepción. Para cada uno de los estudios de 100 mg/kg y 10 mg/kg, un total de setenta y dos ratones se dividen en dieciocho grupos, nueve para la forma de sal clorhidrato (Ejemplo comparativo 3) y nueve grupos para la forma de sal de D-aspartato (Ejemplo 1). Mediante punción orbital se toman muestras de sangre 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4 y 5 horas después de la administración de la dosis. La farmacocinética de la forma de sal clorhidrato (ejemplo comparativo 3) y la forma de sal de D-aspartato (ejemplo 1) se comparan en los ratones como se muestra en la tabla 4.

[Tabla 4]

Tabla 4 – Farmacocinética en ratones				
Parámetros FC*	100 mg/kg, vía oral		10 mg/kg, i.v.	
	Clorhidrato (Ejemplo 3)	D-aspartato (Ejemplo 1)	Clorhidrato (Ejemplo 3)	D-aspartato (Ejemplo 1)
C _{máx} (µg/ml)	3,951	3,412	-	-
T máx (h)	0,25	0,25	-	-
C _{última} (µg/ml)	-	-	0,067	0,092
T _{último} (h)	-	-	4,0	4,0
Semivida (h)	2,205	1,707	1,259	1,543
AUC(0-8h (µg x h/ml)	8,963	8,679	2,140	1,907
AUC total (µg x h/ml)	9,653	9,051	2,310	2,112
*Solo se muestran los parámetros medios.				

Ejemplo 10: Estudio de farmacocinética tras administración intravenosa en ratas

- 20 La farmacocinética de la forma de sal clorhidrato (ejemplo comparativo 3) y la forma de sal de D-aspartato (ejemplo 1) se comparan en los ratas como se muestra en la tabla 5.

[Tabla 5]

Tabla 5 – Farmacocinética en ratas 10 mg/kg i.v. in ratas SD macho)		
Parámetros FC	Clorhidrato (Ejemplo 3)	D-aspartato (Ejemplo 1)
C _{última} (µg /ml)	0,137 ± 0,042	0,107 ± 0,025
T _{último} (h)	5,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0
Semivida (h)	1,061 ± 0,093	1,058 ± 0,040
AUC 0-5 h	6,070 ± 0,731	5,228 ± 0,615
AUC inf. (µg x h/ml)	6,283 ± 0,804	5,393 ± 0,650

Ejemplo 11: Farmacocinética en perros

Cuatro perros Beagle se adquirieron en Gaoyao Kangda Laboratory Animal Sciences & Technology Co., LTD. La dosis se formula como solución en agua estéril a una concentración de 5 mg/0,1 ml/kg de peso corporal. La forma de sal D-aspartato (ejemplo 1) se administra por vía intravenosa en una vena cefálica.

- 5 Las muestras de sangre se extraen de la vena cefálica y se introducen en tubos que contienen como anticoagulante heparina sódica 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 5 y 8 horas después de la dosis. Los parámetros farmacocinéticos se calculan usando WinNonlin (ver 1.0, Scientific Consulting Inc., EE.UU.). La farmacocinética de la forma de sal de D-aspartato (Ejemplo 1) se muestra en la tabla 6.

[Tabla 6]

Tabla 6 – Farmacocinética en perros (5 mg/kg i.v.)					
Parámetros	Perro A	Perro B	Perro C	Perro D	Media ± SD
C _{última} (µg/ml)	0,369	0,412	0,380	0,387	0,387 ± 0,018
T _{última} (h)	8	8	8	8	8 ± 0
Semivida (h)	3,38	4,12	3,51	4,00	3,75 ± 0,37
AUC(0-8h (µg x h/ml)	7,293	7,345	7,535	6,650	7,206 ± 0,385
AUC inf. (µg x h/ml)	9,092	9,795	9,457	8,886	9,307 ± 0,402
Cl (ml/min/kg)	9,2	8,5	8,8	9,4	9,0 ± 0,4
Varea (l/kg)	2,7	3,0	2,7	3,3	2,9 ± 0,3
MRT (h)	4,74	5,68	4,90	5,65	5,24 ± 0,49

10

Ejemplo 12: Toxicidad de una sola dosis en ratones y ratas

Para el estudio en ratones se realizaron inyecciones intravenosas de dosis únicas de la forma de sal de D-aspartato (Ejemplo 1) con las dosis siguientes: 900, 400, 200, 100, y 50 mg/kg/10 ml.

- 15 Como control se usó 10 ml/kg de agua destilada. Se miden la mortalidad, los cambios en el peso corporal y los cambios en el peso del órgano. También se realizó el análisis histopatológico.

Todos los ratones del grupo de 900 y 400 mg/kg murieron al final del tratamiento. Los grupos de 200, 100, and 50 mg/kg no mostraron toxicidad grave. No se encontró un órgano diana significativo.

- 20 Para el estudio en ratas se realizaron inyecciones intravenosas de dosis únicas de la forma de sal de D-aspartato (Ejemplo 1) con las dosis siguientes: 600, 300, 150, 75, 37,5 mg/kg/5 ml. Como control se usó 5 ml/kg de agua destilada. Se miden la mortalidad, los cambios en el peso corporal y los cambios en el peso del órgano. También se realizó el análisis histopatológico. Todas las ratas del grupo de 600 y 300 mg/kg murieron al final del tratamiento. Se pudo detectar pérdida de locomoción en los grupos de 150 y 75 mg/kg. Se pudo observar un ligero incremento del peso corporal en los grupos de 150 y 75 mg/kg. También se pudo observar un incremento del peso del hígado y el timo en los grupos de 150 y 75 mg/kg.

- 25 Los resultados de la toxicidad con una sola dosis se muestran en la tabla 7.

[Tabla 7]

Tabla 7. I.V. Determinación de la toxicidad en ratones y ratas		
	Dosis letal 50% (DL₅₀) mg/kg	Dosis letal aproximada (DLA) mg/kg
Ratones	279,98	200 - 400
Ratas	210,72	150 - 300

Ejemplo 13: Estudio de toxicidad con inyección en bolo intravenoso

Los estudios de toxicidad con dosis repetidas una vez al día dos semanas de la forma de sal de D-aspartato (ejemplo 1) se llevaron a cabo como en el ejemplo 8 tanto en perros como en ratas, Los resultados de la toxicidad con dosis i.v. repetidas se muestran en la tabla 8.

5

[Tabla 8]

Tabla 8. I.V. Determinación de la toxicidad en perros y ratas		
Animal		Dosis máxima tolerada mg/kg
Ratas	Machos	80
	Hembras	40
Perros	Machos	10

Ejemplo 14: Ensayo en micronúcleos en células de médula ósea de ratones macho

La citogenética de la médula ósea es una técnica a corto plazo útil para elucidar el mecanismo además de para identificar sustancias clastogénicas y actividad clastogénica. Véase Renner HW, (1990) Mutat Res. 244: 185-8. El ensayo del micronúcleo usando roedores pequeños puede ser un procedimiento sensible para analizar la genotoxicidad de agentes recién desarrollados. La forma de sal D-aspartato (ejemplo 1) o ciclofosfamida (CPA) se usan para este experimento. La dosis alta intravenosa experimental es 250 mg/kg y la dosis baja es 200 mg/kg para la forma de sal de D-aspartato (Ejemplo 1). La administración intraperitoneal de 70 mg/kg de CPA se usa como dosis de control positivo (se usan siete ratones ICR macho en cada grupo). Veinticuatro horas después de una única administración en inyección se sacrificó a todos los animales y se evaluaron los cambios del número de eritrocitos policromáticos con uno o más núcleos (MNPCE) con los cambios en los glóbulos blancos totales y los recuentos diferenciales de neutrófilos y linfocitos en la sangre preparada. Además, se calcularon las proporciones PCE/(PCE+eritrocitos normocromáticos (NCE)) contando 500 eritrocitos para detectar la posibilidad de citotoxicidad.

Una única inyección intravenosa de 200 o 250 mg/kg puede causar la muerte, seguida por convulsiones al final del tratamiento. Para los ratones que sobreviven al final del tratamiento se puede detectar pérdida de locomoción en las 4 horas tras la inyección. Los resultados de mortalidad o pérdida de locomoción se muestran en la Tabla 9.

20

[Tabla 9]

Tabla 9. Resultados de mortalidad o pérdida de locomoción		
ID del grupo	Mortalidad	Pérdida de locomoción
Control intacto	0/7	0/7
Control positivo (CPA 70 mg/kg)	0/7	0/7
Dosis alta (250 mg/kg)	6/7	1/1
Dosis baja (200 mg/kg)	1/7	6/6

Se detectaron disminuciones significativas en el número total de leucocitos en los grupos tratados con CPA y 200 mg/kg, con un incremento espectacular en las proporciones de los linfocitos en las fórmulas diferenciales en el frotis sanguíneo. No se observaron cambios significativos en el peso corporal ni en los recuentos de MNPCE para todos los grupos tratados con la forma de sal de D-aspartato, en los que el grupo tratado con CPA muestra un incremento significativo de MNPCE. Por tanto, la prueba del micronúcleo en células de médula ósea de ICR macho muestra un resultado negativo para la sal D-aspartato de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico. Los cambios en los números de MNPCE y en la proporción PCE/(PCE+NCE) se muestran en la tabla 10. Los cambios en los leucocitos y neutrófilos se muestran en la tabla 11.

25

30

[Tabla 10]

Tabla 10. Cambios en los números de MNPCE y en la proporción PCE(PCF+NCF)		
ID del grupo	MNPCE/2000 PCE	Proporción PCE(PCE+NCE)
Control intacto	0,71 ± 0,76	0,51 ± 0,07
Control positivo (CPA 70 mg/kg)	71,86 ± 10,43	0,36 ± 0,07
Dosis alta (250 mg/kg)	5,00 ± ND*	0,41 ± ND*
Dosis baja (200 mg/kg)	1,00 ± 1,10	0,34 ± 0,04
*No calculado a causa de una elevada mortalidad		

[Tabla 11]

Tabla 11. Cambios en los leucocitos y neutrófilos			
ID del grupo	Número total de leucocitos (x 10 ³ células/mm ³)	Proporciones entre 100 leucocitos (%)	
		Linfocito	Neutrófilos
Control intacto	5,02 ± 1,10	89,71 ± 4,39	9,71 ± 3,73
Control positivo (CPA 70 mg/kg)	2,36 ± 0,55	75,71 ± 9,20	21,71 ± 9,45
Dosis alta (250 mg/kg)	4,30 ± ND*	13,00 ± ND*	82,00 ± ND*
Dosis baja (200 mg/kg)	3,20 ± 0,56	79,33 ± 5,20	17,17 ± 3,19
*No calculado a causa de una elevada mortalidad			

5 Ejemplo 15: Prueba de irritación local intramuscular

Para la prueba de irritación intramuscular local, la forma de sal de D-aspartato (Ejemplo 1) se inyecta repetidamente una vez al día durante siete días. Las dosis usadas son 200, 100 y 50 mg/kg de ciprofloxacino y también se usan 2 ml/kg de agua destilada (control). Se usaron cinco ratones por grupo.

- 10 Se midieron o realizaron varios parámetros, incluidos la mortalidad, los signos clínicos, los cambios en los pesos corporales, los cambios en el grosor de las patas, los cambios en los pesos de los órganos, los hallazgos en la necropsia, los cambios en los recuentos de leucocitos y los hallazgos histopatológicos.

[Tabla 12]

Tabla 12- Cambios en el grosor de las patas			
ID del grupo	Pata intacta (A)	Pata inyectada (B)	Diferencias (B-A)
Control	4,78 ± 0,08	5,22 ± 0,29	0,45 ± 0,27
Ciprofloxacino (50 mg/kg)	4,80 ± 0,07	6,00 ± 0,36	1,20 ± 0,38
Dosis de 200 mg/kg	4,83 ± 0,06	6,71 ± 0,19	1,88 ± 0,17
Dosis de 100 mg/kg	4,78 ± 0,07	5,91 ± 0,37	1,13 ± 0,43
Dosis de 50 mg/kg	4,77 ± 0,12	5,13 ± 0,12	0,36 ± 0,11

- 15 Los resultados muestran que la inyección intramuscular repetida en siete días de 200 mg/kg de la forma de sal de D-aspartato (Ejemplo 1) puede producir irritación local similar en comparación con la misma inyección de 50 mg/kg de ciprofloxacino. La inyección intramuscular repetida en siete días de 50 mg/kg de la forma de sal de D-aspartato (ejemplo 1) muestra únicamente ligeras irritaciones locales. Los cambios en el grosor de la pata se muestran en la

tabla 12 y los cambios en el recuento de leucocitos se muestran en la tabla 13.

[Tabla 13]

Tabla 13- Cambios en los recuentos de leucocitos						
ID del grupo	Número total de leucocitos ($\times 10^3$ células/ μ l)	Fórmula diferencial de leucocitos (%)				
		Neutrófilos	Linfocitos	Monocitos	Eosinófilos	Basófilos
Control	4,57 \pm 0,77	7,80 \pm 2,43	87,30 \pm 3,40	3,60 \pm 0,79	0,86 \pm 1,06	0,06 \pm 0,09
Ciprofloxacino (50mg/kg)	5,51 \pm 0,40	13,94 \pm 4,35	80,88 \pm 4,29	4,58 \pm 1,13	0,34 \pm 0,45	0,02 \pm 0,04
Dosis de 200 mg/kg	5,49 \pm 0,21	13,84 \pm 4,55	80,36 \pm 4,34	5,46 \pm 1,14	0,04 \pm 0,09	0,04 \pm 0,05
Dosis de 100 mg/kg	4,69 \pm 0,46	8,52 \pm 2,04	85,28 \pm 2,02	5,62 \pm 1,34,	0,28 \pm 0,41	0,06 \pm 0,05
Dosis de 50 mg/kg	4,50 \pm 1,01	8,02 \pm 1,18	86,40 \pm 3,07	4,64 \pm 2,22	0,44 \pm 0,38	0,06 \pm 0,05

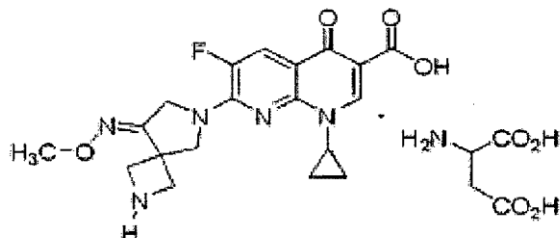
Aplicabilidad industrial

- Una sal de ácido D-aspartico de 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico de acuerdo con la presente invención tiene excelentes propiedades fisicoquímicas que incluirán su solubilidad y estabilidad. Además, dicha sal de ácido tiene una toxicidad muy baja, como muestra su valor de DL₅₀ mucho más alto en comparación con otras sales. De acuerdo con lo anterior, es muy eficaz como agente antimicrobiano.

10

REIVINDICACIONES

1. Una sal de ácido aspártico del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico, representada por la fórmula (I):



Fórmula (1)

- 5
2. La sal de ácido aspártico de la reivindicación 1, en la que el ácido aspártico es ácido D-aspártico.
3. La sal de ácido aspártico de la reivindicación 1, en la que el ácido aspártico es ácido L-aspártico.
4. La sal de ácido aspártico de la reivindicación 1, en la que el ácido aspártico es ácido DL-aspártico.
- 10 5. La sal de ácido aspártico de la reivindicación 1, en la que el ácido aspártico es una mezcla de ácido D-aspártico y ácido L-aspártico.
6. Un procedimiento de preparación de aspartato de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8] naftiridina-3-carboxílico de la reivindicación 1, que comprende una etapa de hacer reaccionar el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-(8-metoxiimino-2,6-diaza-espiro[3.4]oct-6-il)-4-oxo-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico con ácido aspártico en un disolvente.
- 15 7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el disolvente es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, hexano, éter isopropílico y agua.
8. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el ácido aspártico está seleccionado de ácido D-aspártico o ácido L-aspártico.
- 20 9. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el ácido aspártico está seleccionado de ácido DL-aspártico y una mezcla no racémica de ácido D-aspártico y ácido L-aspártico.
10. Una composición farmacéutica antimicrobiana que comprende la sal de ácido aspártico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
11. La composición farmacéutica antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la composición comprende al menos otro agente antimicrobiano.
- 25 12. La composición farmacéutica antimicrobiana de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la composición está formulada para inyección.
13. Una sal de ácido aspártico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar como medicamento.
14. Una sal de ácido aspártico de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso como agente antimicrobiano.
- 30 15. Uso de la sal de ácido aspártico de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para su uso como agente antimicrobiano.