

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 466**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/02 (2006.01)

C07D 215/56 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 33/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2009 PCT/US2009/005276**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.04.2010 WO10036329**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2009 E 09816565 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2346855**

54 Título: **Proceso para la fabricación de compuestos de quinolona**

30 Prioridad:

24.09.2008 US 194083 P

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

09.08.2017

73 Titular/es:

**MELINTA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
300 George Street, Suite 301
New Haven, CT 06511, US**

72 Inventor/es:

**HANSELMANN, ROGER;
REEVE, MAXWELL, M. y
JOHNSON, GRAHAM**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 629 466 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

Proceso para la fabricación de compuestos de quinolona

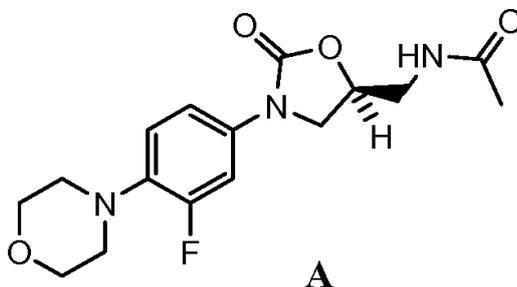
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de la síntesis de compuestos anti-infecciosos. Más en particular, la invención se refiere a la síntesis de una familia de compuestos de quinolona útiles como agentes anti-infecciosos. La invención incluye un proceso para preparar un compuesto de quinolona en el que se produce menos de
10 aproximadamente el 0,40 % de la impureza dimérica de la quinolona.

Antecedentes

Desde el descubrimiento de la penicilina en la década de 1920 y la estreptomina en la década de 1940, se han
15 descubierto muchos nuevos compuestos o se han diseñado específicamente para su uso como agentes antibióticos. Hubo un tiempo en que se creyó que las enfermedades infecciosas se podían controlar o erradicar completamente con el uso de tales agentes terapéuticos. Se han desarrollado cepas resistentes de bacterias gram-positivas tales como estafilococos resistentes a la metilina, estreptococos resistentes a la penicilina, y enterococos resistentes a la vancomicina, que pueden causar resultados graves e incluso fatales para los pacientes infectados con tales
20 bacterias resistentes. Se han desarrollado bacterias que son resistentes a antibióticos macrólidos, es decir, antibióticos basados en un anillo de lactona de 14 a 16 miembros. Además, se han identificado cepas resistentes de bacterias gram-negativas tales como *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Véase, por ejemplo, F.D. Lowry, "Antimicrobial Resistance: The Example of *Staphylococcus aureus*," *J. Clin. Invest.*, 2003, 111(9), 1265-1273; y Gold, H.S. y Moellering, R.C., Jr., "Antimicrobial-Drug Resistance," *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1445-53.

A pesar del problema de aumentar la resistencia a los antibióticos, no se han desarrollado nuevas clases principales de antibióticos para uso clínico desde la aprobación en los Estados Unidos en 2000, del antibiótico que contiene el anillo de oxazolidinona, N-[[[(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil) fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil] metil acetamida, que se conoce como linezolid y se vende bajo el nombre comercial Zyvox® (véase compuesto A). Véase, R.C. Moellering, Jr.,
30 "Linezolid: The First Oxazolidinone Antimicrobial," *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138(2), 135-142.



Linezolid fue aprobado para su uso como agente anti-bacteriano activo contra organismos gram-positivos. Por
35 desgracia, ya se están reportando cepas de organismos resistentes a linezolid. Véase, Tsiodras et al., *Lancet*, 2001, 358, 207; Gonzales et al., *Lancet*, 2001, 357, 1179; Zurenko et al., *Proceedings Of The 39th Annual Interscience Conference On Antibacterial Agents And Chemotherapy (ICAAC)*; San Francisco, CA, EE. UU., (26-29 de septiembre de 1999).

40 No obstante lo anterior, hay una necesidad continua de nuevos agentes anti-infecciosos y de métodos para prepararlos.

Breve descripción de las figuras

45 La FIG. 1 muestra un generador de perfiles de predicción para la cantidad de impureza dimérica 4 cuando el disolvente es acetato de etilo (EtOAc). Esto se basó en el diseño inicial de los experimentos. La línea central de cada gráfica muestra los valores predichos y las dos líneas que flanquean la línea central representan los niveles de confianza de aproximadamente ± 95 por ciento. La línea de puntos horizontal significa un nivel de dímero 4 del 0,235094 por ciento. Las líneas de puntos verticales significan las variables para 1,05 equivalentes de N-clorosuccinimida (NCS), 3,5 por ciento molar de ácido sulfúrico, 17 °C, 0,05 por ciento de contenido de agua en el disolvente y una velocidad de adición de NCS de 0,1 volumen por minuto. El límite de confianza del 95 por
50 ciento es de $\pm 0,040991$ para los valores indicados en la frase anterior.

55 La FIG. 2 muestra el impacto del H_2SO_4 y el tiempo sobre los niveles de impureza dimérica 4.

- 5 La FIG. 3 muestra el peor de los casos en el generador de perfiles de predicción para la cantidad de impureza dimérica 4 para la robustez del DdE, es decir, para el segundo diseño de experimentos. La línea central de cada gráfica muestra los valores predichos y las dos líneas que flanquean la línea central representan los niveles de confianza de aproximadamente ± 95 por ciento. La línea de puntos horizontal significa un nivel de dímero 4 del 0,1045 por ciento. Las líneas de puntos verticales significan las variables de 1,04 equivalentes de N-clorosuccinimida (NCS), 21 °C, una velocidad de adición de NCS de 30 minutos, y ácido sulfúrico al 0,8 por ciento molar. El límite de confianza del 95 por ciento es de +0,009339 para los valores indicados en la frase anterior.
- 10 La FIG. 4 muestra un diseño inicial de la tabla experimental de los experimentos.
- La FIG. 5a muestra un real para la gráfica de predicción para el diseño inicial de los experimentos de la figura 4.
- 15 La FIG. 5b muestra un resumen del ajuste para el diseño inicial de los experimentos de la figura 4.
- La FIG. 5c muestra un análisis de la varianza para el diseño inicial de los experimentos de la figura 4.
- La FIG. 5d muestra estimaciones de los parámetros para el diseño inicial de los experimentos de la figura 4.
- 20 La FIG. 5e muestra un residual para la gráfica predicha para el diseño inicial de los experimentos de la figura 4.
- La FIG. 5f muestra las estimaciones de parámetros ordenados para el diseño inicial de los experimentos de la figura 4.
- 25 La FIG. 6a muestra un generador de perfiles de predicción para el diseño inicial de los experimentos de la figura 4.
- La FIG. 6b muestra perfiles de interacción para el diseño inicial de los experimentos de la figura 4.
- 30 La FIG. 7 muestra un diseño de robustez de la tabla experimental de los experimentos para un segundo diseño de experimentos.
- La FIG. 8a muestra un real para la gráfica predicha para el segundo diseño de experimentos de la figura 7.
- 35 La FIG. 8b muestra un resumen de ajuste para el segundo diseño de experimentos de la figura 7.
- La FIG. 8c muestra un análisis de la varianza para el segundo diseño de experimentos de la figura 7.
- La FIG. 8d muestra una falta de ajuste para el segundo diseño de experimentos de la figura 7.
- 40 La FIG. 8e muestra estimaciones de los parámetros para el segundo diseño de experimentos de la figura 7.
- La FIG. 8f muestra un residual para la gráfica predicha para el segundo diseño de experimentos de la figura 7.
- 45 La FIG. 8g muestra un generador de perfiles de predicción para el segundo diseño de experimentos de la figura 7.

Sumario de la invención

- 50 La presente invención se refiere al campo de la síntesis de compuestos anti-infecciosos. Más en particular, la invención se refiere a la síntesis de compuestos de quinolona útiles como agentes anti-infecciosos.

La presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de quinolona que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de des-cloro quinolona o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo con N-clorosuccinimida y un ácido, en el que se produce menos de aproximadamente el 0,40 % sobre una base porcentual del área tal como se cuantifica por HPLC analítica de la impureza dimérica de la quinolona.

55 El compuesto de des-cloro quinolona es el ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto de quinolona es el ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 La impureza dimérica es el compuesto 1-amino-3-(azetidín-3-iloxi)propan-2-ol-bis(ácido *N,N'*-quinoloncarboxílico), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que esta impureza dimérica es un monoéster. En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que esta impureza dimérica es un di-éster.

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético o ácido perclórico, y sus mezclas.

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que el ácido es ácido sulfúrico.

5 En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C.

10 En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C.

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 13 °C a aproximadamente 21 °C.

15 La presente invención se refiere a un proceso en el que la relación molar de N-clorosuccinimida a des-cloro quinolona es de 1,05 a 1,2.

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que la relación molar de N-clorosuccinimida a des-cloro quinolona es de 1,05 a aproximadamente 1,07.

20 En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que la relación molar de ácido sulfúrico a des-cloro quinolona es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,05.

25 En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que la relación molar de ácido sulfúrico a des-cloro quinolona es de aproximadamente 0,007 a aproximadamente 0,02.

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que la relación molar de ácido sulfúrico a des-cloro quinolona es de aproximadamente 0,008 a aproximadamente 0,012.

30 En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que un éster de acetato actúa como disolvente.

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que el éster de acetato se selecciona del grupo que consiste en acetato de metilo, acetato de etilo, y sus mezclas.

35 En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que dicho éster de acetato es acetato de metilo.

40 En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso que comprende la etapa adicional de hacer reaccionar el compuesto de quinolona con una base.

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que la base es una base de hidróxido.

45 En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que la base de hidróxido se selecciona del grupo constituido por hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario, y sus mezclas.

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que la base de hidróxido es hidróxido de potasio.

50 En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso que utiliza una mezcla de alcohol C1-C6 y agua como disolvente.

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que el alcohol C1-C6 es isopropanol.

55 En otras realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso en el que el proceso es un proceso a escala comercial.

60 En otras realizaciones, la presente invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de quinolona o sal o éster del mismo que tiene menos de aproximadamente el 0,40 % de impureza dimérica del compuesto de quinolona.

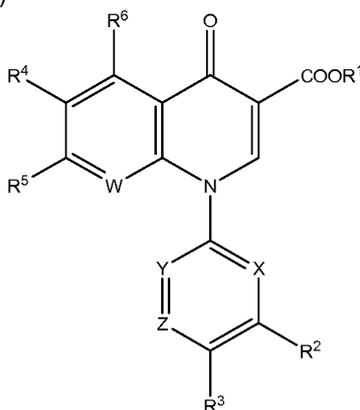
Descripción detallada de la invención

Quinolonas

65 Los procesos de la presente invención proporcionan la síntesis de un compuesto de quinolona.

Los compuestos de quinolona, tales como derivados del ácido piridonacarboxílico, se describen, incluyendo su síntesis, formulación y uso, en la patente de Estados Unidos n.º 6.156.903, de Yazaki et al., expedida el 5 de diciembre de 2000 y sus certificados de corrección del 13 de noviembre de 2001 y 11 diciembre de 2001; la patente de Estados Unidos n.º 6.133.284, de Yazaki et al., expedida el 17 de octubre de 2000; la patente de Estados Unidos n.º 5.998.436, de Yazaki et al., expedida el 7 de diciembre de 1999 y sus certificados de corrección de 23 de enero de 2001, el 30 de octubre de 2001 y el 17 de diciembre de 2002; la Solicitud PCT n.º WO 2006/110815, de Abbott Laboratories, publicada el 19 de octubre de 2006; la Solicitud PCT n.º WO 2006/042034, de Abbott Laboratories, publicada el 20 de abril de 2006, la Solicitud PCT n.º WO 2006/015194, de Abbott Laboratories, publicada el 9 de febrero de 2006; la Solicitud PCT n.º WO 01/34595, de Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., publicada el 17 de mayo de 2001; y la Solicitud PCT n.º WO 97/11068, de Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., publicada el 27 de marzo de 1997.

Los derivados del ácido piridonacarboxílico incluyen compuestos que corresponden a la siguiente estructura (derivado del ácido piridonacarboxílico 1)



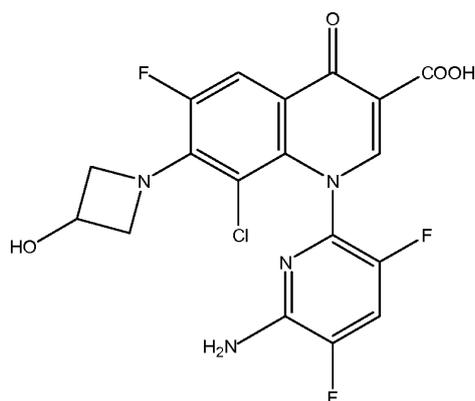
15 Derivado del ácido piridonacarboxílico 1

en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo; R² representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, o un grupo amino sustituido o no sustituido; R³ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; R⁵ representa un átomo de halógeno o un grupo amino cíclico saturado opcionalmente sustituido; R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo nitro, o un grupo amino opcionalmente protegido; X, Y y Z pueden ser iguales o diferentes y representan respectivamente un átomo de nitrógeno, CH o CR⁷ (en la que R⁷ representa un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, o un grupo ciano), con la condición de que al menos uno de X, Y y Z representen un átomo de nitrógeno, y W represente un átomo de nitrógeno o CR⁸ (en la que R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior), y con la condición de que cuando R¹ representa un hidrógeno átomo, R² representa un grupo amino, R³ y R⁴ representan un átomo de flúor, R⁶ representa un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de nitrógeno, Y representa CR⁷ (en la que R⁷ representa un átomo de flúor), Z representa CH, y W es CR⁸ (en la que R⁸ representa un átomo de cloro), entonces R⁵ no es un grupo 3-hidroxiazetidín-1-ilo; o una sal, éster, o fármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se describe en el párrafo anterior, cuando R¹ es un grupo protector de carboxilo, puede ser cualquier resto éster de carboxilato que se escinde de forma relativamente fácil para generar el grupo carboxilo libre correspondiente. Grupos protectores carboxilo ejemplares incluyen los que se pueden eliminar por hidrólisis, reducción catalítica, y otros tratamientos en condiciones suaves tales como grupos alquilo inferior tales como grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo i-propilo, grupo n-butilo, grupo i-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo hexilo, y grupo heptilo; grupos alqueno inferiores tales como el grupo vinilo, grupo alilo, grupo 1-propenilo, grupo butenilo, grupo pentenilo, grupo hexenilo y grupo heptenilo; grupos aralquilo tales como el grupo bencilo; y grupos arilo tales como el grupo fenilo y grupo naftilo; y aquellos que se pueden eliminar fácilmente del cuerpo, tales como grupos alcanoiloxi inferior alquilo inferior como grupo acetoximetilo y pivaloiloximetilo; grupo alcocarboniloxi inferior alquilo inferior tal como un grupo metoxicarboniloximetilo y el grupo 1-etoxicarboniloxietilo; grupo alcoximetilo inferior tal como un grupo metoximetilo; grupo lactonilo tales como ftalidilo; grupo di-alquilamino inferior alquilo inferior tal como un grupo 1-dimetilaminoetilo; y un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il) metilo.

45 Se hace notar que los sustituyentes R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, A, J¹, J², J³, W, X, Y, Z, e, f, y g se definen en el presente documento por conveniencia con respecto a la estructura química de los derivados del ácido piridonacarboxílico.

50 La presente invención se refiere a un proceso para preparar un ácido piridonacarboxílico, en el que dicho ácido piridonacarboxílico corresponde a la siguiente estructura:

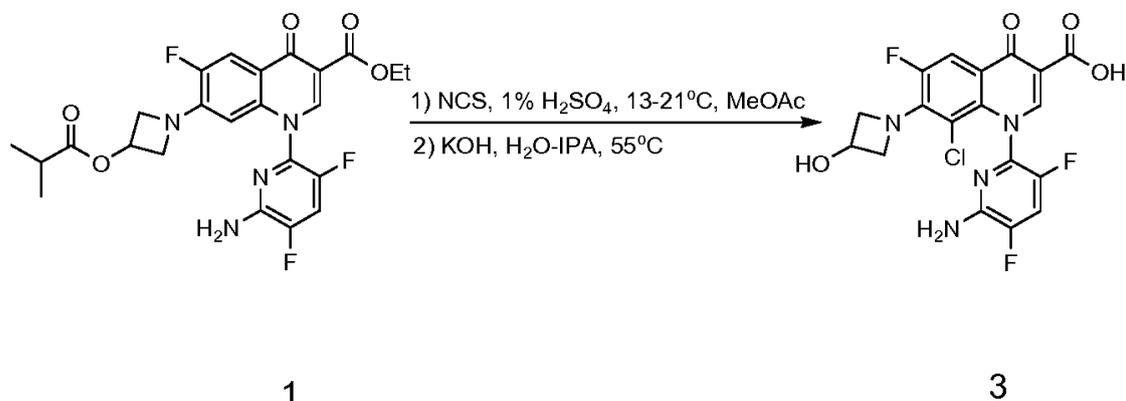


o una sal, éster, o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Este ácido piridonacarboxílico anterior también es conocido por los nombres de códigos desvelados públicamente de Abbott Laboratories ABT-492, Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd. WQ 3034, Rib-X Pharmaceuticals, Inc., RX-3341, la delafloxacina USAN, y también por los nombres químicos ácido 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidínil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, ácido 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidínil)-4-oxo-3-quinolincarboxílico, ácido 3-quinolincarboxílico, 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidínil)-4-oxo, y ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxi-1-azetidínil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico. Esta forma de ácido carboxílico del compuesto corresponde al número de registro CAS 189279-58-1. Además, el documento WO 2006/042034, citada anteriormente desvela la sal de D-glucitol de este compuesto [D-glucitol 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidínil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato (sal)] y el trihidrato de la sal de D-glucitol de este compuesto [trihidrato de D-glucitol 1-(6-amino-3,5-difluoro-2-piridinil)-8-cloro-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(3-hidroxi-1-azetidínil)-4-oxo-3-quinolincarboxilato (sal)]. La sal de D-glucitol y el trihidrato de la sal de D-glucitol corresponden a los números de registro CAS 352458-37-8 y 883105-02-0, respectivamente. El D-glucitol se corresponde con el número de registro CAS 6284-40-8. El documento WO 2006/042034 también desvela una forma cristalina de la sal de D-glucitol caracterizada cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-Ka, por el patrón de difracción de polvo mostrado en la FIGURA 1 (véase el documento WO 2006/042034) y una forma cristalina del trihidrato de la sal de D-glucitol cuando se mide a aproximadamente 25 °C con radiación Cu-Ka, por el patrón de difracción de polvo mostrado en la FIGURA 2 (véase el documento WO 2006/042034). Estas sales de D-glucitol son útiles en la presente invención. Además, véase A.R. Haight et al., "Synthesis of the Quinolone ABT-492: Crystallizations for Optimal Processing", *Organic Process Research & Development* (2006), 10(4), 751-756.

Los términos "proceso a escala comercial" y "composición a escala comercial" se refieren a un proceso y composición, respectivamente, que se realiza o se produce como un lote único de al menos aproximadamente 100 gramos.

Identificación y represión de la impureza de un dímero en el desarrollo de la Delafloxacina

Véase, Hanselmann, R., et al., "Identification and Suppression of a Dimer Impurity in the Development of Delafloxacina", *Organic Process Research & Development*, vol. 13, páginas 54-59 (2009).



La delafloxacina es un antibiótico de 6-fluoroquinolona que está en desarrollo en Rib-X Pharmaceuticals, Inc. Durante las pruebas iniciales para aumentar la para preparar delafloxacina, en la penúltima etapa de cloración surgió hasta un 0,43 % de una nueva impureza. Fue identificada como un aducto dimérico de delafloxacina. La aplicación posterior del diseño de experimentos (DdE) condujo a la identificación de los factores responsables de esta

impureza. La aplicación de los conocimientos adquiridos de la reproducibilidad del DdE permitió la supresión de esta impureza a niveles aceptables.

5 La resistencia antimicrobiana en entornos comunitarios y hospitalarios ha sido un problema creciente de salud pública debido a la continua aparición de cepas bacterianas resistentes a múltiples fármacos. Véase (a) Cosgrove, S. E.; Carmeli, Y. *Clin. Infect. Dis.* 2003, 36, 1433. (b) Seybold, U.; Kourbatova, E. V.; Johnson, J. G.; Halvosa, S. J.; Wang, Y. F.; King, M. D.; Ray, S. M.; Blumberg, H. M. *Clin. Infect.*, y (c) Tenover, F. C.; McDougal, L. K.; Goering, R. V.; Killgore, G.; Projan, S. J.; Patel, J. B.; Dunman, P. M. *J. Clin. Microbiol.* 2006, 44, 108.

10 La meticilina resistente a *Staphylococcus aureus* (SARM) es el patógeno aislado más frecuentemente en unidades de cuidados intensivos de los hospitales en Estados Unidos y la incidencia de aparición de SARM aumentó del 35,9 % en 1992 al 64,4 % en 2003. Véase Klevens, R.M.; Edwards, J. R.; Tenover, F. C.; McDonald, L. C.; Horan, T.; Gaynes, R. *Clin. Infect. Dis.* 2006, 42, 389.

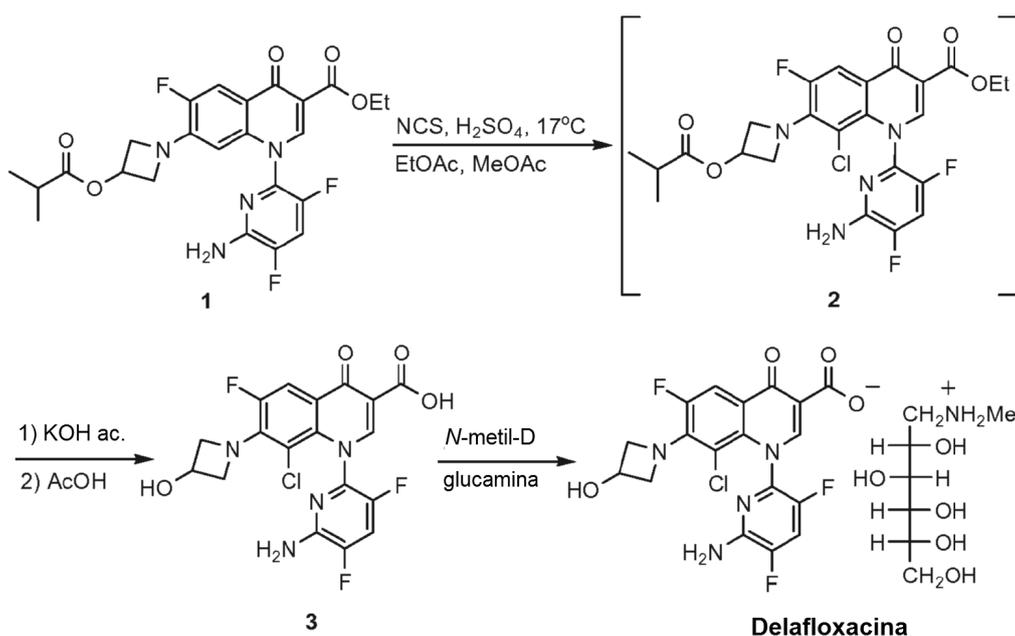
15 Desde la introducción del ácido nalidíxico hace casi 40 años, los antibióticos de quinolona han ocupado un lugar prominente en la gama de antibióticos. 6-fluoroquinolonas tales como la ciprofloxacina han ganado un papel especialmente creciente en el tratamiento de las infecciones, debido a su amplio espectro de aplicación. Véase (a) Bush, K. *Clin. Microbiol. Infect.* 2004, 10 (Suppl. 4), 10. y (b) Emmerson, A. M.; Jones, A. M. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003, 51 (Suppl. S1), 13.

20 La delafloxacina es un antibiótico de 6-fluoroquinolona con una excelente actividad antibacteriana frente a organismos gram-positivos, incluyendo tanto *S. aureus* susceptible a la meticilina y SARM. Actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase II. La delafloxacina fue desarrollada inicialmente por Wakunaga Pharmaceuticals y Abbott Laboratories y, posteriormente, fue licenciado por Rib-X Pharmaceuticals, Inc.

25 La síntesis de delafloxacina se sometió inicialmente a desarrollo por Abbott Laboratories (Esquema 1) y una etapa clave en esto es una cloración selectiva en la posición 8 de la quinolona 1 funcionalizada (la des-cloro quinolona). Véase, (a) Haight, A. R.; Ariman, S. Z.; Barnes, D. M.; Benz, N. J.; Gueffier, F. X.; Henry, R. F.; Hsu, M. C.; Lee, E. C.; Morin, L.; Pearl, K. B.; Peterson, M. J.; Plata, D. J.; Willcox, D. R. *Org. Process Res. Dev.* 2006, 4, 751. y (b) Barnes, D. M.; Christesen, A. C.; Engstrom, K. M.; Haight, A. R.; Hsu, M. C.; Lee, E. C.; Peterson, M. J.; Plata, D. J.; Raju, P. S.; Stoner, E. J.; Tedrow, J. S.; Wagaw, S. *Org. Process Res. Dev.* 2006, 4, 803.

35 En este proceso una solución de 1 en una mezcla de acetato de metilo (MeOAc) y acetato de etilo se clora usando NCS en presencia del 3,5 % molar de H₂SO₄, proporcionando 2. Esto va seguido del intercambio del disolvente y la saponificación con KOH para dar 3. La delafloxacina se obtiene después de la formación de sal con N-metil-D-glucamina.

Esquema 1: Síntesis de delafloxacina



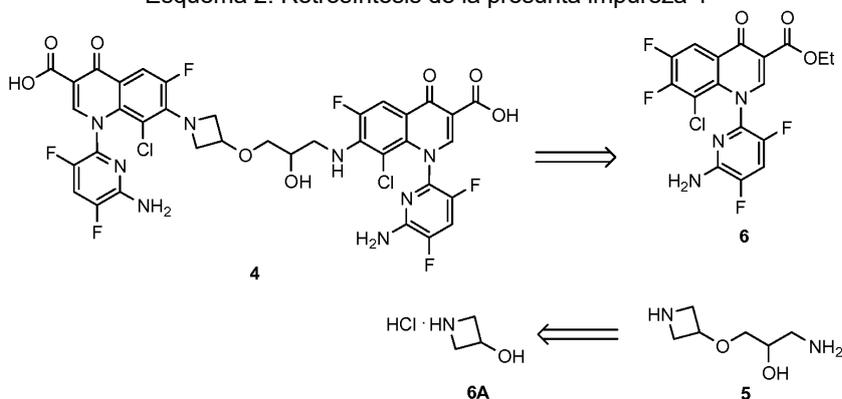
40 A pesar del éxito inicial en la implementación de este proceso, nos hemos encontrado con dificultades en el aumento de escala de esta etapa en la que por HPLC se detectó hasta el 0,43 % de área de una nueva impureza a un TRR

de 1,60 después del aislamiento de 3. Además, esta nueva impureza resultó ser difícil de purgar durante la formación de la sal final. Por lo tanto, decidimos iniciar un estudio para identificar esta impureza, entender la forma en que se forma y suprimir su generación.

5 Resultados y discusión

A pesar de numerosos intentos de aislar esta nueva impureza mediante HPLC preparativa, fuimos incapaces de hacerlo y solo el peso molecular se estableció por HPLC-MS como 880 Da. El peso molecular medido de esta impureza es exactamente el doble del ácido 3, lo que sugiere un derivado dimérico de este compuesto. Un examen del perfil de pureza del sustrato de la reacción de cloración no condujo a la detección de ninguna impureza que de manera similar se pudiera asignar una estructura dimérica y por lo tanto su formación se atribuyó a la cloración – secuencia de hidrólisis. Se consideraron una serie de posibles aductos diméricos que pudieran surgir en esta etapa, incluyendo 4, que resultaría de la escisión del resto de azetidina en una unidad de 3 y la reacción con el grupo hidroxilo de un segundo. Para investigar esta posibilidad en mayor profundidad, nos embarcamos en la síntesis de 4.

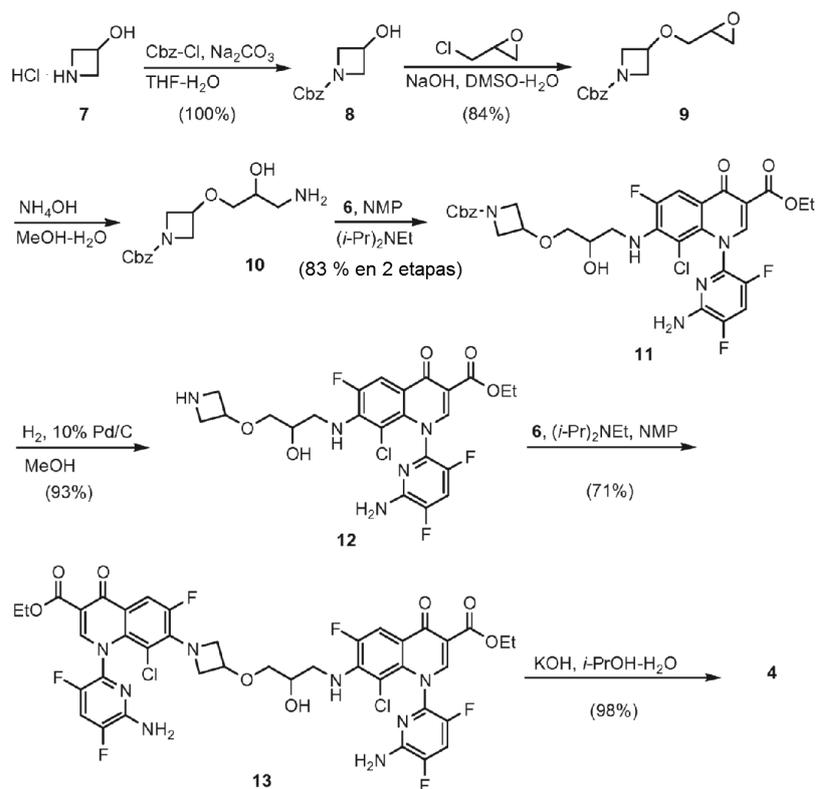
Esquema 2: Retrosíntesis de la presunta impureza 4



Retrosintéticamente (Esquema 2), la molécula 4 se desconecta fácilmente en un amino alcohol protegido de forma adecuada 5 y la quinolona 6; este último es un compuesto conocido. El fragmento 5 puede prepararse a partir del clorhidrato de azetidina-3-ol 7 disponible en el mercado. Véase (a) Yazaki, A.; Niino, Y.; Ohshita, Y.; Hirao, Y.; Amano, H.; Hayashi, N.; Kuramoto, Y. PCT Int. Appl. WO 9711068, 1997. CAN: 126, 305587, y (b) Yazaki, A.; Aoki, S. PCT Int. Appl. WO 2001034595, 2001. CAN: 134, 366811.

De este modo la síntesis comenzó a partir de 7, en el que el nitrógeno se protege como un carbamato de bencilo para dar 8 con un rendimiento cuantitativo. Este aducto se alquiló con epiclorhidrina racémica para dar 9 con un rendimiento del 84 %. La apertura del epóxido de 9 con amoníaco dio 10, que se condensó sin purificación con 6 para dar 11 con un rendimiento global del 83 %. La desprotección del grupo Cbz en condiciones de hidrogenación dio 12 con un rendimiento del 93 %. Una segunda condensación con 6 resultó en la formación del compuesto dimérico 13 con un rendimiento del 71 %. Después de la saponificación, se obtuvo la presunta impureza 4 con un rendimiento del 98 %.

Esquema 3: Síntesis de la presunta impureza 4



5 Con el 4 sintético a mano, la impureza desconocida en un lote contaminado de delafloxacin se comparó con el 4 sintetizado a través de experimentos con muestras enriquecidas y comparación por HPLC-MS y HPLC-UV. Para nuestro deleite, el 4 sintético corresponde de forma inequívoca con la impureza desconocida observada en lotes de delafloxacin fabricados previamente.

10 Con el fin de entender la dinámica de la formación de la impureza 4, decidimos investigar más la reacción de cloración en un diseño de estudio de experimentos (DdE). Los siguientes factores se seleccionaron para su investigación en un estudio de DdE de resolución IV, en intervalos tal como se especifica: temperatura (15-25 °C), cantidad de NCS (1,05-1,2 eq), cantidad de H₂SO₄ (25 % mol), contenido de agua en el disolvente (0-0,5 %), volumen de disolvente (2-3 vol.), disolvente (acetato de metilo/acetato de etilo) y velocidad de adición de NCS (0,05-0,3 vol/min). Véase, FIG. 4, FIGS. 5a, 5b, 5c, 5d, 5e y 5f, FIGS. 6a y 6b, FIG. 7 y FIGS. 8a, 8b, 8c, 8d, 8e, 8f, y 8g. Se realizan un total de 19 reacciones de cloración en un reactor MultiMaxTM, disponible en Mettler-Toledo, Inc., 1900 Polaris Parkway, Columbus, OH, 43240.

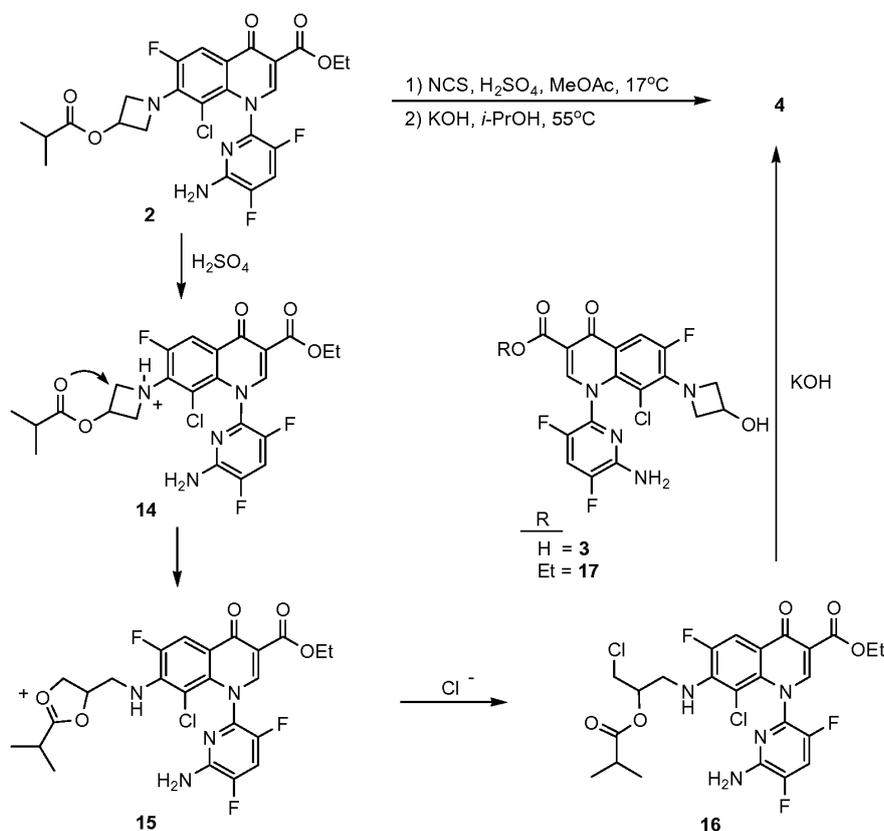
20 En cada caso, las muestras de las reacciones se inactivaron después de 5 h, se saponificaron con KOH y las mezclas de reacción en bruto se analizaron por HPLC. Con el fin de determinar la cantidad de 4, las muestras cloradas 2 se saponifican a 3. El valor de % de área de la impureza 4 que resultó en cada caso se procesó y se analizó usando el software de DdE. El diseño y el análisis experimental se realizaron utilizando JMP, Design of Experiments, Version 7, SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989-2007, utilizando un ajuste escalonado seguido de un método de mínimos cuadrados convencional.

25 Después del procesamiento de los datos se obtuvo una excelente correlación de R² de 0,997. De los efectos principales, las mayores cantidades de NCS, la reducción de la temperatura y la adición más rápida de la solución de NCS, así como el uso de disolventes secos tuvieron el impacto más beneficioso en la supresión de la cantidad de la impureza 4 (Figura 1). Se usó acetato de metilo que contiene menos de 500 ppm de agua, antes del ajuste según sea necesario por el experimento correspondiente en el del DdE. Adicionalmente, se observó una fuerte interacción entre la cantidad de NCS y el disolvente, en que se prefiere el acetato de metilo cuando se utiliza solo un ligero exceso de NCS. Con el fin de suprimir cualquier sobrecloración de 2, se prefieren 1,05 equivalentes de NCS y por lo tanto el acetato de metilo se seleccionó como el disolvente elegido para esta etapa. Un análisis más detallado se puede encontrar en la FIG. 4, FIGS. 5a, 5b, 5c, 5d, 5e y 5f, FIGS. 6a y 6b, FIG. 7 y FIGS. 8a, 8b, 8c, 8d, 8e, 8f, y 8g.

35 Desde un punto de vista mecanicista, postulamos que la impureza 4 podría surgir de una activación inicial catalizada por ácido del anillo de azetidina que desencadena una secuencia de apertura del anillo inducida por éster isobutírico/cloruro a 16. Durante la subsiguiente saponificación, 16 reacciona con el intermedio de hidrólisis 17 o 3 a 4 (Esquema 4). No pueden descartarse la saponificación y la subsiguiente formación del epóxido de 16 antes de la condensación con 3 o 17. La validez de esta secuencia se reforzó adicionalmente por un posterior análisis por

HPLC-MS de una reacción de cloración en bruto antes de la saponificación. En este, se detectó una impureza con un peso molecular de 574 Da, que coincide con 16, en cantidades iguales aproximadas en comparación con 4 después de la saponificación.

5 Esquema 4: Mecanismo propuesto de la impureza 4



10 Basado en este mecanismo hipotético, no se puede excluir una dependencia del tiempo para la formación de 4 durante el proceso de cloración, y puesto que el tiempo de reacción se mantuvo constante en el estudio de DdE, se decidió evaluar este parámetro de forma independiente. Se realizó una reacción de cloración utilizando el 3,5 % de H₂SO₄ y acetato de metilo como disolvente a 15 °C y una muestra se enfrió rápidamente después de que la reacción se consideró completa. Las muestras adicionales se inactivaron después de 2 h y 6 h, se saponificaron y se analizaron por HPLC. Como era de esperar, se observó un aumento constante de la impureza 4 con el tiempo. Este resultado tiene un impacto en el control del proceso de cloración, en el sentido de que sería necesaria un tiempo de respuesta adecuado para la monitorización por HPLC de esta reacción con el fin de minimizar la formación de 4. Sin embargo, experimentos posteriores demostraron que la disminución de la cantidad de H₂SO₄ al 1 % disminuye la cantidad de la impureza 4 producida con el tiempo sin tener un impacto significativo en el tiempo de la reacción de cloración o la calidad de 3 (Figura 2). Por lo tanto, se puede conseguir un tiempo de respuesta aceptable para el control en proceso cuando como catalizador se emplea un nivel del 1 % de H₂SO₄.

25 Después de haber establecido una buena comprensión de los parámetros críticos con respecto a la formación de esta impureza, se inició un segundo estudio de DdE para probar la robustez de la reacción en el rango operativo del proceso previsto. En este, se diseñó un estudio de DdE de resolución IV con los siguientes factores sometidos a variación: temperatura (13-21 °C), cantidad de NCS (1,04-1,07 eq), tasa de adición de NCS (30-75 min.) y H₂SO₄ (0,8-1,2 % mol). Se realizan un total de 10 reacciones de cloración en un reactor MultiMaxTM. En cada caso, las muestras se inactivaron y se saponificaron después de pasar el control en proceso. El área resultante en % de 4 se procesó y se analizó usando el software DoE. Como se preveía, la temperatura, la cantidad de NCS y el H₂SO₄ tenían un efecto estadísticamente significativo sobre la cantidad de la impureza 4 en el rango del parámetro estudiado. Sin embargo, suponiendo el peor de los casos en el generador de perfiles de predicción, la impureza 4 tiene un valor del 0,11 % del área ± 0,01 %, que está bien dentro del límite aceptable que se ha establecido a partir de un lote toxicológico de delafloxacina (Figura 3).

35 Dos experimentos subsiguientes de laboratorio a escala de kilos de esta reacción confirmaron la eficacia de los cambios en los parámetros y se obtuvo el material de alta calidad con niveles de la impureza 4 del 0,07 % después de la saponificación.

En conclusión, se ha identificado con éxito una impureza de dímero que se detectó durante el aumento de escala de la delafloxacin. Experimentos de DdE posteriores permitieron identificar medios para controlar esta impureza a niveles aceptables a pequeña escala, así como en experimentos de laboratorio a escala de kilos.

5 Ejemplos

Ejemplo 1: Ácido 1-(6-amino-3,5-difluoro-piridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-4-oxo-1, 4-dihidro-quinolin-3-carboxílico, 3, proceso mejorado:

10 A una suspensión de 1 (3,1 kg, 6,15 mol) en acetato de metilo (8,6 kg) se le añadió una solución de H₂SO₄ (5,9 g, 62 mmol) y NCS (0,88 kg, 6,46 mol) en acetato de metilo (14,4 kg) a 10-17 °C en 45 min. La solución se agitó a 13-19 °C durante 2 h, se inactivó con el 1,6 % de NaHCO₃ acuoso (12,6 kg) y la capa orgánica se lavó con el 11 % de Na₂SO₃ acuoso (7 kg). La solución de acetato de metilo se sometió a intercambio del disolvente con 2-propanol a 50 °C/vacío, y a continuación, se añadió una solución de KOH (1,1 kg, 19,7 mol) en agua (24,8 kg) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 3 h. Se añadió el 13 % de ácido acético acuoso (2,6 kg) a 40 °C y la solución se sembró con 3 (27 g, 61 mmol). La suspensión se agitó durante 1 hora a 40 °C y después se añadió lentamente ácido acético acuoso al 13 % (11,7 kg). Después de agitar una hora adicional a 40 °C la suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con agua (41 kg) y se secó a 60 °C/vacío para producir 3 en forma de cristales de color amarillo (2,5 kg, 91 %). El aislado 3 tenía las mismas propiedades espectroscópicas que se había informado.

20 Ejemplo 2: 1-amino-3-(azetidin-3-iloxi)-propan-2-ol-bis(ácido *N,N'*-quinoloncarboxílico), 4

Éster bencílico del ácido 3-hidroxi-azetidin-1-carboxílico, 8:

25 A una solución de clorhidrato de azetidin-3-ol 7 (25 g, 0,23 mol) en agua (150 ml) y THF (300 ml) se le añadió K₂CO₃ (63,1 g, 0,46 mol). La mezcla se agitó durante 30 min a 20-25 °C. A continuación, se le añadió cloroformiato de bencilo (40,9 g, 0,24 mol) en 30 min a 0-5 °C, seguida de agitación de la mezcla durante la noche a 20-25 °C. El THF se eliminó en un rotavapor a 30 °C/vacío y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (1 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-heptano 1:1 y 4:1 para dar 8 como un aceite claro (47,3 g, 100 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,72 (1H, d, J = 6,2 Hz), 3,85 (2H, dd, J = 9,5, 4,4 Hz), 4,17 (2H, dd, J = 9,5, 6,7 Hz), 4,49-4,57 (1H, m), 5,06 (2H, s), 7,31-7,38 (5H, m); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 59,2, 61,6, 66,9, 127,9, 128,1, 128,5, 136,5, 156,6; IR: (película) 3406, 1686, 1438 cm⁻¹; ES-HRMS m/z: (M+ + 1 H) calc. para C₁₁H₁₄NO₃ 208,0968, encontrado 208,0967.

35 Éster bencílico del ácido 3-oxiranilmetoxi-azetidina-1-carboxílico, 9:

40 A una solución de 8 (30 g, 0,15 mol) en DMSO (250 ml) se le añadió lentamente una solución de NaOH (9,9 g, 0,25 mol) en agua (195 ml) a 15-25 °C. Se añadió epiclorhidrina (93,8 g, 1,01 mol) y la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-heptano 3:2, obteniéndose 9 como un aceite claro (32,1 g, 84 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,60 (1H, dd, J = 4,8, 2,6 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 4,9, 4,2 Hz), 3,9-3,16 (1H, m), 3,25 (1H, dd, J = 11,4, 6,2 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 11,5, 2,5 Hz), 3,89-3,97 (2H, m), 4,15-4,24 (2H, m), 4,29-4,37 (1H, m), 5,09 (2H, s), 7,28-7,36 (5H, m); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 44,2, 50,4, 56,7, 56,9, 66,7, 68,6, 70,0, 128,0, 128,1, 128,5, 136,6, 156,5; IR: (película) 2951, 1709, 1420 cm⁻¹; ES-HRMS m/z: (M+ + 1 H) calc. para C₁₄H₁₈NO₄ 264,1230, encontrado 264,1230.

50 Éster etílico del ácido 1-(6-amino-3,5-difluoro-piridin-2-il)-7-[3-(1-benciloxycarbonil-azetidin-3-iloxi)-2-hidroxi-propilamino]-8-cloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico, 11:

Una mezcla de 9 (19 g, 72,2 mmol) en NH₄OH conc. (380 ml) y NH₃ 7 M en MeOH (86 ml) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La solución transparente se concentró y se secó azeotrópicamente con tolueno. El aceite claro residual y 6 (20 g, 48,1 mmol) se disolvieron en NMP (150 ml). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (12,4 g, 96,2 mmol) y la solución se agitó a 70 °C durante 3 h. La solución se vertió en ácido cítrico 1 N/hielo (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-heptano 1:1 seguido de acetato de etilo-MeOH 95:5, obteniéndose 11 como una espuma amarilla (27,1 g, 83 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,35-3,52 (4H, m), 3,62-3,77 (1H, m), 3,84-3,91 (2H, m), 3,95-4,08 (1H, m), 4,15 (2H, dd, J = 9,3, 6,5 Hz), 4,23-4,30 (1H, m), 4,35 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,85-5,13 (3H, sa), 5,08 (2H, s), 7,18-7,25 (1H, m), 7,31-7,35 (5H, m), 7,99 (1H, dd, J = 13,7, 3,1 Hz), 8,31 (1H, s); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,4, 48,5 (d, JF = 10 Hz), 56,6, 61,1, 66,9, 68,6, 69,3, 70,8, 107,2, 111,5, 112,6 (d, JF = 24 Hz), 113,2 (m), 120,6, 128,0, 128,1, 128,5, 134,1 (d, JF = 5 Hz), 134,7 (m), 136,5, 139,2 (d, JF = 13 Hz), 144,9 (d, JF = 253 Hz), 144,4 (d, JF = 13 Hz), 145,6 (dd, JF = 262, 4 Hz), 149,9 (d, JF = 246 Hz), 150,0, 156,5, 164,7, 172,9; IR: (KBr) 2949, 1700, 1615 cm⁻¹; ES-HRMS m/z: (M+ + 1 H) calc. para C₃₁H₃₀ClF₃N₅O₇ 676,1780, encontrado 676,1762.

Éster etílico del ácido 1-(6-amino-3,5-difluoro-piridin-2-il)-7-[3-(azetidín-3-iloxi)-2-hidroxi-propilamino]-8-cloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-quinolin-3-carboxílico, 12:

5 A una suspensión de Pd al 10 % sobre carbono (2,1 g) en MeOH (20 ml) se le añadió una solución de 11 (13,7 g, 20,3 mmol) en MeOH (230 ml). La mezcla se hidrogenó a 1 atm durante 1 h, se filtró sobre Hyflo y se evaporó obteniéndose 12 en forma de cristales de color beige (10,3 g, 93 %). Pf. 148-152 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,27 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,28-3,80 (10H, m), 4,19 (1H, sa), 4,21 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,86 (1H, s), 6,74 (2H, s), 7,84 (1H, d, J = 13,8 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 9,7, 9,0 Hz), 8,43 (1H, s); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,1, 48,4 (d, JF = 10 Hz), 53,6, 60,2, 68,4, 70,4 (d, JF = 4 Hz), 72,1, 106,4 (d, JF = 6 Hz), 111,0, 111,3 (d, JF = 23 Hz), 113,6 (dd, JF = 23, 21 Hz), 118,9 (d, JF = 6 Hz), 133,8 (d, JF = 13 Hz), 134,2, 139,5 (d, JF = 12 Hz), 143,3 (dd, JF = 248, 4 Hz), 145,0 (dd, JF = 259, 5 Hz), 145,6 (d, JF = 14 Hz), 149,3 (d, JF = 245 Hz), 149,5, 163,5, 171,0; IR: (KBr) 1697, 1614, 1496, 1457 cm⁻¹; ES-HRMS m/z: (M+ + 1 H) calc. para C₂₃H₂₄ClF₃N₅O₅ 542,1413, encontrado 542,1391.

15 Diéster de 1-amino-3-(azetidín-3-iloxi)-propan-2-ol-bis(N,N'-quinolona), 13:

20 Una solución de 12 (9,6 g, 17,7 mmol), 6 (7,8 g, 18,6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,6 g, 35,4 mmol) en NMP (150 ml) se agitó a 55 °C durante 3 h. La solución se vertió en ácido cítrico 1 N/hielo (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-MeOH 95:5. La espuma de color amarillo obtenida se cristalizó con CH₂Cl₂-MeOH 9: 1 (160 ml), obteniéndose 13 en forma de cristales de color beige (11,8 g, 71 %). Pf. 184-187 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (6H, t, J = 7,1 Hz), 3,29-3,48 (3H, m), 3,49-3,62 (1H, m), 3,73-3,82 (1H, m), 4,12-4,30 (3H, m), 4,21 (4H, q, J = 7,1 Hz), 4,52-4,65 (2H, m), 5,13-5,22 (1H, m), 5,83-5,92 (1H, m), 6,72 (4H, s), 7,73 (1H, d, J = 13,9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 13,9 Hz), 7,92 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,93 (1H, t, J = 8,7 Hz), 8,41 (2H, s); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 12,3 (2x), 46,4 (d, JF = 11 Hz), 58,4 (2x), 61,9 (2x), 66,7, 67,3 (d, JF = 4 Hz), 69,1, 103,4 (d, JF = 6 Hz), 104,6 (d, JF = 6 Hz), 108,7 (d, JF = 23 Hz), 109,2, 109,4 (d, JF = 23 Hz), 109,5, 111,7 (dd, JF = 25, 24 Hz), 111,8 (dd, JF = 25, 24 Hz), 117,1 (d, JF = 7 Hz), 117,8 (d, JF = 6 Hz), 132,1 (dd, JF = 17, 4 Hz), 132,2, 132,5, 133,5, 137,7 (d, JF = 12 Hz), 139,4 (d, JF = 12 Hz), 141,0 (dd, JF = 247, 5 Hz), 141,5 (dd, JF = 248, 5 Hz), 143,0 (dd, JF = 259, 5 Hz), 143,3 (dd, JF = 259, 5 Hz), 143,8 (2x, d, JF = 15 Hz), 147,5 (d, JF = 245 Hz), 147,7, 147,8, 148,1 (d, JF = 247 Hz), 161,7 (2x), 169,1, 169,2; IR: (KBr) 1728, 1615, 1491, 1448 cm⁻¹; ES-HRMS m/z: (M+ + 1 H) calc. para C₄₀H₃₃Cl₂F₆N₈O₈ 937,1697, encontrado 937,1696.

35 1-Amino-3-(azetidín-3-iloxi)-propan-2-ol-bis(ácido N,N'-quinoloncarboxílico), 4:

40 A una suspensión de 13 (17,0 g, 18,1 mmol) en 2-propanol (75 ml) se le añadió una solución 1 N de KOH (127 ml, 126,7 mmol). Después de agitar la mezcla a 55 °C durante 3,5 h, la solución se enfrió a 30 °C y se añadió una solución de AcOH (12,4 g, 206,5 mmol) disuelta en agua (94 ml) en 1 h. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró, se lavó con agua (3 x 40 ml) y se secó a 50 °C/vacío, dando 4 como cristales de color amarillo (15,7 g, 98 %). Pf. 198-205 °C (descomp.); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,28-3,45 (2H, m), 3,45-3,78 (2H, m), 3,79-3,88 (1H, m), 4,16-4,33 (3H, m), 4,61- 4,75 (2H, m), 5,25 (1H, sa), 6,23-6,35 (1H, m), 6,76 (4H, s), 7,79 (1H, d, J = 13,7 Hz), 7,90 (1H, d, J = 13,8 Hz), 7,93 (2H, dd, J = 9,7, 2,4 Hz), 8,70 (1H, s), 8,71 (1H, s), 14,59 (2H, sa); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 48,1 (d, JF = 11 Hz), 63,8, 68,4, 69,0 (d, JF = 5 Hz), 70,6 (d, JF = 6 Hz), 104,5 (d, JF = 6 Hz), 105,9 (d, JF = 7 Hz), 107,8, 108,2, 109,8 (d, JF = 23 Hz), 110,8 (d, JF = 23 Hz), 113,4 (d, JF = 23 Hz), 113,7 (d, JF = 23 Hz), 115,8 (d, JF = 8 Hz), 116,6 (d, JF = 8 Hz), 133,3 (dd, JF = 14, 3 Hz), 133,5 (dd, JF = 14, 4 Hz), 134,8, 135,9, 141,0 (d, JF = 12 Hz), 142,1 (d, JF = 12 Hz), 142,8 (dd, JF = 249, 5 Hz), 143,3 (dd, JF = 249, 5 Hz), 145,1 (dd, JF = 259, 5 Hz), 145,4 (dd, JF = 260, 5 Hz), 145,6 (2x, d, JF = 15 Hz), 149,5 (d, JF = 248 Hz), 150,1 (2x), 150,2 (d, JF = 249 Hz), 164,7, 164,8, 175,8 (d, JF = 3 Hz), 175,9 (d, JF = 3 Hz); IR: (KBr) 1727, 1622, 1489, 1439 cm⁻¹; ES-HRMS m/z: (M+ + 1 H) calc. para C₃₆H₂₄Cl₂F₆N₈O₈ 881,1071, encontrado 881,1090.

50 Materiales adicionales experimentales

Además se proporcionan tablas experimentales y análisis de los estudios de DdE en la FIG. 4, FIGS. 5a, 5b, 5c, 5d, 5e y 5f, FIGS. 6a y 6b, FIG. 7 y FIGS. 8a, 8b, 8c, 8d, 8e, 8f, y 8g.

55 Formulación y administración

Los compuestos producidos por el proceso de la presente invención se pueden suministrar a un paciente usando cualquier vehículo adecuado. La dosis de compuesto activo, modo de administración y uso de vehículo adecuado dependerán del paciente o sujeto previsto y del microorganismo objetivo, por ejemplo, el organismo bacteriano diana. Las formulaciones, tanto para uso médico humano como veterinario, de compuestos de acuerdo con la presente invención normalmente incluyen dichos compuestos en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65 El vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con compuestos de la presente invención y no perjudicial para el receptor. Los vehículos farmacéuticamente aceptables, en este aspecto, pretenden incluir todos y

5 cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes 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 la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, su uso está contemplado en las composiciones. En las composiciones también pueden incorporarse compuestos activos complementarios (identificados o diseñados de acuerdo con la invención y/o conocidos en la técnica). Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de unidad de dosificación y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia/microbiología. En general, algunas formulaciones se preparan poniendo el compuesto en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

15 Una composición farmacéutica se debe formular para que sea compatible con su vía de administración prevista. Las soluciones o suspensiones pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio.

20 Una amplia variedad de formulaciones y métodos de administración, incluyendo, por ejemplo, formulaciones intravenosas y métodos de administración, se puede encontrar en S.K. Niazi, ed., Handbook of Pharmaceutical Formulations, Vols. 1-6 [Vol. 1 Compressed Solid Products, Vol. 2 Uncompressed Drug Products, Vol. 3 Liquid Products, Vol. 4 Semi-Solid Products, Vol. 5 Over the Counter Products, y Vol. 6 Sterile Products], CRC Press, 27 de abril de 2004.

25 Las soluciones útiles para la administración oral o parenteral se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, descritos, por ejemplo, en Remington Pharmaceutical Sciences, 18a ed. (Mack Publishing Company, 1990). Las formulaciones para administración parenteral también pueden incluir glicocolato para administración bucal, metoxisalicilato para la administración rectal, o ácido cítrico para administración vaginal. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico. Los supositorios para la administración rectal también se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante tal como manteca de cacao, otros glicéridos u otras composiciones que son sólidas a temperatura ambiente y líquida a las temperaturas corporales. Las formulaciones también pueden incluir, por ejemplo, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal, y naftalenos hidrogenados. Las formulaciones para la administración directa pueden incluir glicerol y otras composiciones de alta viscosidad. Otros vehículos parenterales potencialmente útiles para estos medicamentos incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, y liposomas. Las formulaciones para administración por inhalación pueden contener como excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, éter de polioxietileno-9-laurilo, glicocolato y desoxicocolato, o soluciones oleosas para su administración en forma de gotas nasales, o como gel a aplicar por vía intranasal. Para la administración rectal también se pueden utilizar enemas de retención.

45 Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden estar en la forma de: unidades discretas tales como cápsulas, cápsulas de gelatina, sobres, comprimidos, trociscos o pastillas, cada uno que contiene una cantidad predeterminada del fármaco; una composición en polvo o granular; una solución o una suspensión en un líquido acuoso o líquido no acuoso; o una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. El fármaco también se puede administrar en forma de bolo, electuario o pasta. Un comprimido se puede fabricar por compresión o moldeo del fármaco opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el fármaco en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del fármaco en polvo y un vehículo adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte.

55 Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un vehículo comestible. Para el fin de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes. Las composiciones orales preparadas usando un vehículo fluido para su uso como enjuague bucal incluyen el compuesto en el vehículo fluido y se aplica por vía oral y se agita y expectora o se traga. Como parte de la composición pueden incluirse agentes de unión, y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles. 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 desintegrante tal como ácido alginico, Primogel, o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

65 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando sea soluble en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones

inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe preservar contra 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 líquido), y mezclas adecuadas de los mismos. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y con el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, y cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede provocar incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación incluyen secado al vacío y liofilización que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo.

Las formulaciones adecuadas para administración intra-articular pueden estar en forma de preparación acuosa estéril del medicamento que puede estar en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de suspensión microcristalina acuosa. Las formulaciones liposomales o sistemas de polímeros biodegradables también se pueden usar para presentar el fármaco tanto para administración intra-articular como oftálmica.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica, incluyendo tratamiento ocular, incluyen preparaciones líquidas o semi-líquidas tales como linimentos, lociones, geles, aplicadores, emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite tales como cremas, ungüentos o pastas; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las formulaciones para administración tópica a la superficie de la piel se pueden preparar dispersando el fármaco con un vehículo dermatológicamente aceptable tal como una loción, crema, pomada o jabón. Son útiles los vehículos capaces de formar una película o capa sobre la piel para la aplicación localizada e inhibir su eliminación. Para la administración tópica a superficies de tejidos internos, el agente puede dispersarse en un adhesivo tisular líquido u otra sustancia conocida para mejorar la adsorción a una superficie del tejido. Por ejemplo, de manera ventajosa se pueden utilizar soluciones de hidroxipropilcelulosa o fibrinógeno/trombina. Como alternativa, se pueden utilizar soluciones de recubrimiento de tejidos, tales como formulaciones que contienen pectina.

Para los tratamientos de inhalación, se pueden utilizar la inhalación de polvo (formulaciones de autopropulsión o pulverización) suministrado con un pulverizador, un nebulizador o un atomizador. Tales formulaciones pueden estar en forma de un polvo fino para la administración pulmonar desde un dispositivo de inhalación de polvo o formulaciones autopropulsadas de dispensación de polvo. En el caso de formulaciones en solución y pulverización autopropelentes, el efecto se puede lograr por selección de una válvula que tiene las características de pulverización deseadas (es decir, ser capaz de producir una pulverización que tenga el tamaño de partícula deseado) o incorporando el ingrediente activo como un polvo suspendido con un tamaño de partícula controlado. Para la administración por inhalación, los compuestos también se pueden administrar en forma de 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.

La administración sistémica también puede ser por vía transmucosa o transdérmica. Para la administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se utilizan penetrantes apropiados para la barrera a permear. Tales penetrantes generalmente son conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, detergentes y sales biliares. La administración transmucosa puede lograrse usando pulverizaciones nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos normalmente se formulan en ungüentos, bálsamos, geles o cremas como se conoce generalmente en la técnica.

Los compuestos activos se pueden preparar con vehículos que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Se pueden utilizar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la materia. Las suspensiones liposomales también se pueden utilizar como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar según métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 4.522.811.

Las composiciones orales o parenterales se pueden formular en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Forma de dosificación unitaria se refiere a unidades físicamente

discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas de dosificación unitarias de la invención está dictada y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico a conseguir, y de las limitaciones inherentes en la técnica de composición de tal compuesto activo para el tratamiento de individuos. Además, la administración puede ser por inyecciones periódicas de un bolo, o puede hacerse más continua mediante administración intravenosa, intramuscular o intraperitoneal desde un depósito externo (por ejemplo, una bolsa intravenosa).

Cuando se desea la adhesión a una superficie de tejido, la composición puede incluir el fármaco dispersado en una composición de fibrinógeno-trombina u otro bioadhesivo. A continuación el compuesto se puede pintar, pulverizar o aplicar de otra manera a la superficie del tejido deseado. Como alternativa, los fármacos se pueden formular para la administración parenteral u oral a seres humanos u otros mamíferos, por ejemplo, en cantidades eficaces, por ejemplo, cantidades que proporcionan concentraciones apropiadas del fármaco al tejido diana durante un tiempo suficiente para inducir el efecto deseado.

Cuando el compuesto activo es para ser utilizado como parte de un proceso de trasplante, se puede proporcionar al tejido vivo o a un órgano a trasplantar antes de la extracción del tejido u órgano del donante. El compuesto se puede proporcionar al hospedador donante. Como alternativa o, además, una vez extraído del donante, el órgano o el tejido vivo se pueden poner en una solución de conservación que contiene el compuesto activo. En todos los casos, el compuesto activo se puede administrar directamente al tejido deseado, tal como por inyección al tejido, o se puede administrar de forma sistémica, ya sea por administración oral o parenteral, utilizando cualquiera de los métodos y formulaciones descritos en el presente documento y/o conocidos en la técnica. Cuando el fármaco comprende parte de una solución de conservación de tejidos u órganos, ventajosamente se puede utilizar cualquier solución de conservación disponible en el mercado. Por ejemplo, soluciones útiles conocidas en la técnica incluyen solución de Collins, solución de Wisconsin, solución de Belzer, solución de Eurocollins y solución de Ringer con lactato.

Junto con los métodos de la presente invención, se puede considerar la farmacogenómica (es decir, el estudio de la relación entre el genotipo de un individuo y la respuesta de ese individuo a un compuesto o fármaco extraño). Las diferencias en el metabolismo de compuestos terapéuticos pueden dar lugar a toxicidad grave o fracaso terapéutico al alterar la relación entre la dosis y la concentración en sangre del fármaco farmacológicamente activo. Por lo tanto, un médico o clínico puede considerar la aplicación del conocimiento obtenido en estudios farmacogenómicos relevantes para determinar si administrar un medicamento, así como la adaptación de la dosificación y/o el régimen de tratamiento terapéutico con el fármaco.

Generalmente, una cantidad eficaz de dosificación de compuesto activo estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, más preferentemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. La cantidad administrada también es probable que dependa de variables tales como el tipo de cirugía o procedimiento médico invasivo, el estado de salud general del paciente, la eficacia biológica relativa del compuesto administrado, la formulación del fármaco, la presencia y tipos de excipientes en la formulación, y la vía de administración. También, debe entenderse que la dosis inicial administrada puede aumentarse más allá del nivel superior anterior con el fin de alcanzar rápidamente el nivel en sangre o del nivel en tejido deseado, o la dosificación inicial puede ser inferior a la óptima.

Dosis no limitantes de compuesto activo comprenden de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1500 mg por dosis. Ejemplos no limitantes de dosis, que se pueden formular como una dosis unitaria para la administración conveniente a un paciente incluyen: aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 575 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 825 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 875 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 925 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 975 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1025 mg, aproximadamente 1050, mg, aproximadamente 1075 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1125 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1175 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1225 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1275 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1325 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1375 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1425 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1475 mg, y aproximadamente 1500 mg. Las dosis anteriores son útiles para administrar los compuestos de la presente invención de acuerdo con los métodos de la presente invención.

Como entiende por un experto en la técnica, generalmente, cuando se describen las dosificaciones para un activo farmacéutico, la dosificación se proporciona en base al resto parental o activo. Por lo tanto, si se usa una sal,

hidrato, u otra forma de resto parental o activo, se hace un ajuste correspondiente en el peso del compuesto, aunque la dosis todavía se refiera en base al resto parental o activo administrado. Como ejemplo no limitante, si el resto parental o activo de interés es un ácido monocarboxílico que tiene un peso molecular de 250, y si se desea administrar la sal monosódica del ácido a la misma dosis, entonces, se hace un ajuste reconociendo que la sal monosódica tendría un peso molecular de aproximadamente 272 (es decir, menos 1H o 1,008 unidades de masa atómica y más 1 Na o 22,99 unidades de masa atómica). Por lo tanto, una dosificación de 250 mg del compuesto activo parental correspondería a aproximadamente 272 mg de la sal monosódica, que también administraría 250 mg del compuesto parental o activo. Dicho de otra manera, unos 272 mg de la sal monosódica sería equivalente a una dosis de 250 mg del compuesto parental o activo.

Todos los porcentajes y relaciones utilizados en la presente memoria, a menos que se indique lo contrario, son en peso. El porcentaje de impureza dimérica es en base al porcentaje de área, normalmente como se cuantifica por HPLC analítica.

En toda la descripción, cuando se describan composiciones que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes citados. Asimismo, cuando se describan métodos o procesos que tienen, incluyen o comprenden etapas de proceso específicas, los procesos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento citadas. Además, se debe entender que el orden de las etapas o el orden para realizar ciertas acciones son indiferentes con tal de que la invención siga siendo operable. Por otra parte, se pueden realizar simultáneamente dos o más etapas o acciones.

Ejemplos de Formulación

Formulación para la administración intravenosa

Ingredientes	Cantidad
Compuesto antimicrobiano	0,1-1500 mg TOTAL
Dextrosa, USP	50 mg/ml
Citrato de sodio, USP	1,60-1,75 mg/ml
Ácido cítrico, USP	0,80-0,90 mg/ml
Agua, USP	cs

Esta formulación para la administración intravenosa se formula calentando agua para inyección a aproximadamente 60 °C. A continuación, se añaden citrato de sodio, ácido cítrico y dextrosa y se agita hasta que se disuelva. Se añade una solución o suspensión acuosa del compuesto antimicrobiano a la mezcla anterior y se agita hasta que se disuelva. La mezcla se enfría a 25 °C con agitación. Se mide el pH y se ajusta si es necesario. Por último, la mezcla se lleva hasta el volumen deseado, si es necesario, con agua para inyección. La mezcla se filtra, se introduce en el recipiente deseado (vial, jeringa, recipiente de infusión, etc.), se envuelve y se esteriliza terminalmente por calor húmedo.

Esta formulación es útil para la administración intravenosa, ya sea en bolo o en infusión, a un paciente.

Ingredientes	Comprimidos para administración oral	
	por comprimido	por 4000 comprimidos
Compuesto antimicrobiano	0,1-1500 mg	0,4-6000 g
Lactosa anhidra, NF	110,45 mg	441,8 g
Celulosa microcristalina, NF	80,0 mg	320,0 g
Polvo de estearato de magnesio impalpable, NF	1,00 mg	4,0 g
Croscarmelosa de sodio NF Tipo A	2,00 mg	8,0 g

El compuesto antimicrobiano (cualquiera de los compuestos equivalente a la concentración de administración deseada, por ejemplo, de 50 a 1500 mg por comprimido) se mezcla previamente con un tercio de la celulosa microcristalina NF y la mitad de la lactosa anhidro NF en un mezclador de cinta durante 5 minutos a 20 rpm. A la premezcla se le añaden los 2/3 restantes de la celulosa microcristalina NF y la mitad restante de la lactosa anhidro NF. Esto se mezcló durante 10 minutos a 20 rpm. Se añade croscarmelosa sódica a los polvos mezclados y se mezcla durante 5 minutos a 20 rpm. Finalmente se añade el estearato de magnesio a la mezcla mediante el paso a través de un tamiz de malla 90 y se mezcla durante 5 minutos adicionales a 20 rpm. La mezcla lubricada se comprime para proporcionar comprimidos de 500 mg de ingrediente activo.

Estos comprimidos son útiles para la administración oral a un paciente.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de quinolona que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de des-cloro quinolona o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, con *N*-clorosuccinimida y un ácido, en el que la relación molar de *N*-clorosuccinimida con respecto a des-cloro quinolona es de 1,05 a aproximadamente 1,2, y en el que se produce menos de aproximadamente el 0,40 % de la impureza dimérica en base al porcentaje en el área de la quinolona, en el que el compuesto de quinolona es ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxiacetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo y el compuesto de des-cloro quinolona es ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-fluoro-7-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y en el que la impureza dimérica es 1-amino-3-(azetidin-3-iloxi)-propan-2-ol-bis(ácido *N,N'*-quinoloncarboxílico), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético o ácido perclórico, y sus mezclas.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el ácido es ácido sulfúrico.
4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C.
5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la relación molar de ácido a des-cloro quinolona es de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,05.
6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la relación molar de *N*-clorosuccinimida a des-cloro quinolona es de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,07.
7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la relación molar de ácido a des-cloro quinolona es de aproximadamente 0,007 a aproximadamente 0,02.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la relación molar de ácido a des-cloro quinolona es de aproximadamente 0,008 a aproximadamente 0,012.
9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que utiliza un éster de acetato como disolvente.
10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho éster de acetato se selecciona del grupo que consiste en acetato de metilo, acetato de etilo y sus mezclas.
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicho éster de acetato es acetato de metilo.
12. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende la etapa adicional de hacer reaccionar el compuesto de quinolona con una base.
13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la base es una base de hidróxido.
14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la base de hidróxido se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario y sus mezclas.
15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la base de hidróxido es hidróxido de potasio.
16. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, que usa una mezcla de isopropanol y agua como disolvente.
17. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que dicho proceso es un proceso a escala comercial.

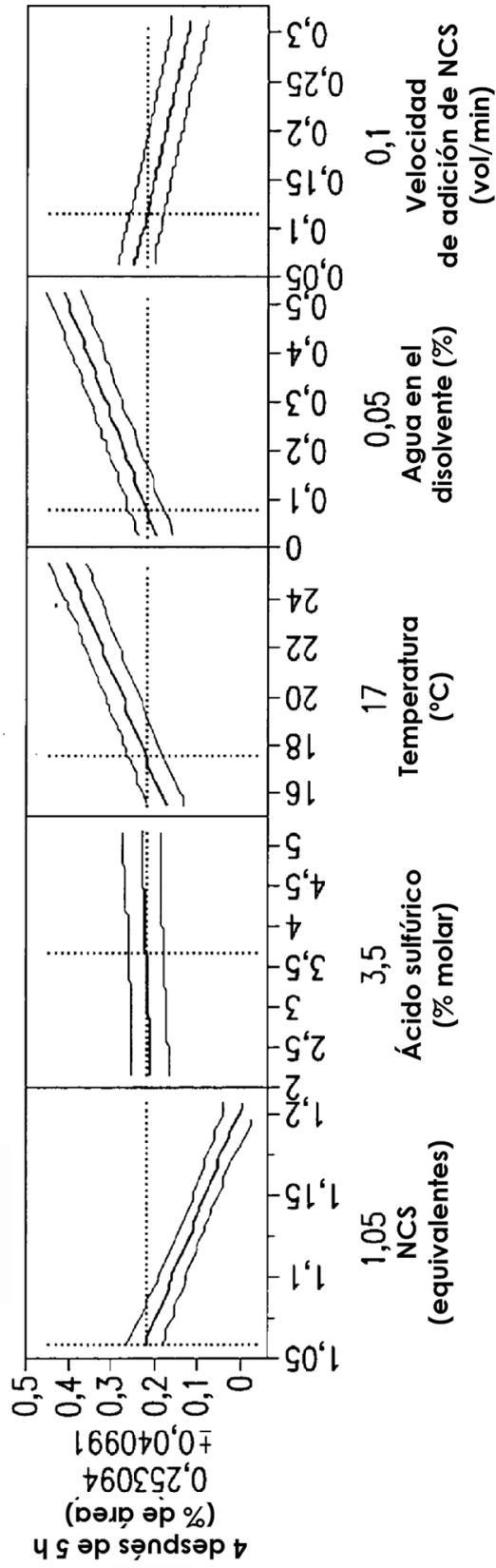


FIG.1

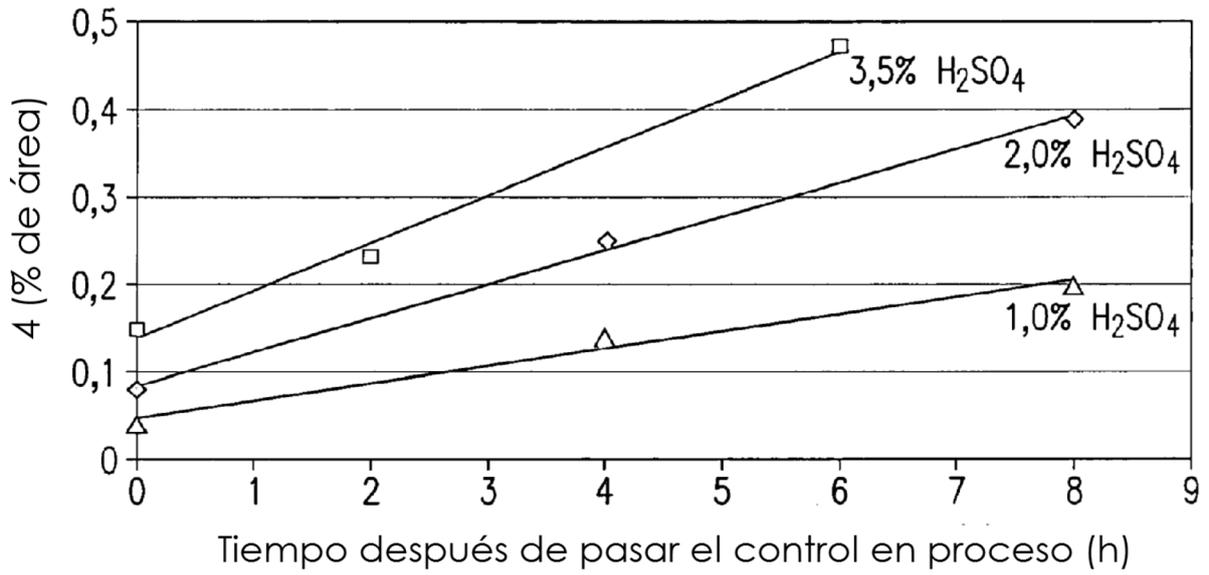


FIG.2

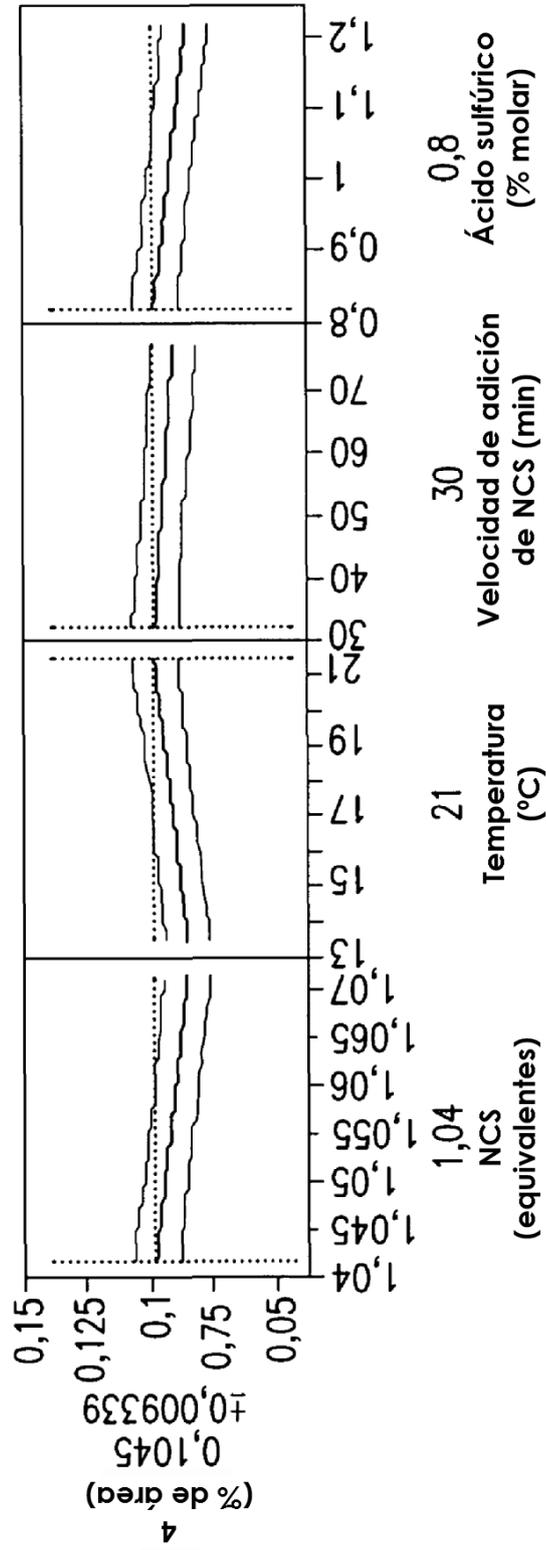


FIG.3

Diseño de experimento inicial

Tabla experimental

Experimento	Patrón	NCS (equivalentes)	Ácido sulfúrico (% molar)	Temp. (°C)	Disolvente (volumen)	Agua en el disolvente (%)	Velocidad de adición de NCS (vol/min)	Disolvente	4 después de 5 h (% de área)
1	---++--+	1,05	2	25	3	0	0,05	MeOAc	0,239
2	++--++-	1,2	5	15	2	0,5	0,3	EtOAc	0,05
3	-++--++	1,05	5	25	2	0	0,3	MeOAc	0,139
4	2	1,125	3,5	20	2,5	0,25	0,175	MeOAc	0,247
5	+--++--	1,2	2	15	3	0,5	0,05	EtOAc	0,068
6	-+-+--	1,05	5	15	3	0	0,3	EtOAc	0,095
7	+++-----	1,2	5	25	2	0	0,05	EtOAc	0,125
8	1	1,125	3,5	20	2,5	0,25	0,175	EtOAc	0,192
9	-+---+--	1,05	5	15	2	0,5	0,05	MeOAc	0,234
10	-----	1,05	2	15	2	0	0,05	EtOAc	0,185
11	---+++-	1,05	2	25	2	0,5	0,3	EtOAc	0,475
12	+--+--+--	1,2	2	25	3	0	0,3	EtOAc	0,123
13	+--+--+--	1,2	2	25	2	0,5	0,05	MeOAc	0,322
14	+-----++	1,2	2	15	2	0	0,3	MeOAc	0,129
15	+--+--+--	1,2	5	15	3	0	0,05	MeOAc	0,168
16	---+++-	1,05	2	15	3	0,5	0,3	MeOAc	0,11
17#	1	1,125	3,5	20	2,5	0,25	0,175	EtOAc	0,372
18	+++-----	1,2	5	25	3	0,5	0,3	MeOAc	0,472
19	-+++-	1,05	5	25	3	0,5	0,05	EtOAc	0,68

El experimento 17 # se considera un valor atípico y se ignoró para el análisis

FIG.4

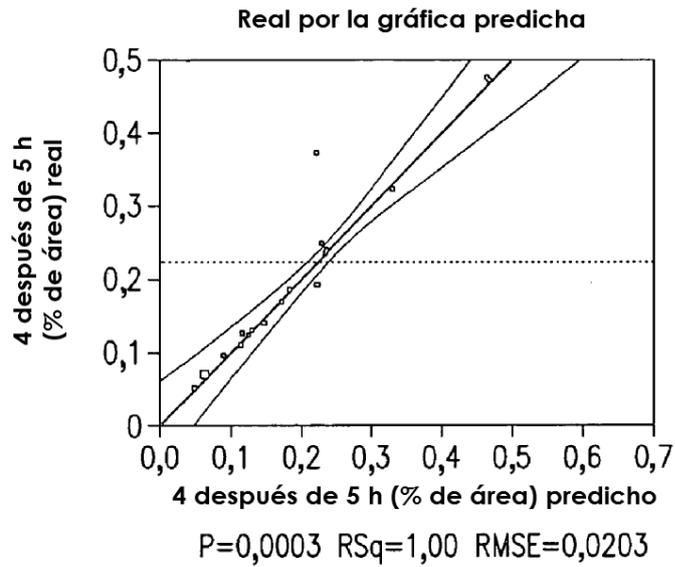


FIG.5A

Resumen del ajuste	
R Cuadrado	0,9965
R Cuadrado ajust.	0,985126
Error cuadrático medio de la raíz	0,020258
Media de Respuesta	0,225167
Observaciones (o Suma ponderada)	18

FIG.5B

Análisis de la varianza				
Fuente	DF	Suma de cuadrados	Media cuadrática	Relación F
Modelo	13	0,46741489	0,035955	87,6090
Error	4	0,00164161	0,00410	Prob>F
C. Total	17	0,46905650		0,0003*

FIG.5C

Estimaciones de parámetros				
Término	Estimación	Error típico	Relación †	Prob> t
Intercept	0,2251667	0,004775	47,16	<,0001*
NCS (equivalentes) (1,05, 1,2)	-0,04375	0,005065	-8,64	0,0010*
Ácido sulfúrico (% molar)	0,0195	0,005065	3,85	0,0183*
Temperatura (°C) (15, 25)	0,096	0,005065	18,96	<,0001*
Disolvente (vol) (2,3)	0,0185	0,005065	3,65	0,0217*
Agua en el disolvente (%) (0, 0,5)	0,0755	0,005065	14,91	0,0001*
Velocidad de adición de NCS (vol/min) (0,05, 0,3)	-0,02675	0,005065	-5,28	0,0062*
Disolvente [EtOAc]	-0,003722	0,004775	-0,78	0,4792*
NCS (equivalentes) * Temperatura (°C)	-0,017625	0,005065	-3,48	0,0254*
NCS (equivalentes) * Disolvente (vol)	0,007125	0,005065	1,41	0,2322*
NCS (equivalentes * agua en el disolvente (%))	-0,029625	0,005065	-5,85	0,0043*
NCS (equivalentes) * Velocidad de adición NCS (vol/min)	0,038125	0,005065	7,53	0,0017*
NCS (equivalentes) * Disolvente [EtOAc]	-0,089875	0,005065	-17,75	<,0001*
Ácido sulfúrico (% molar) * Temperatura (°C)	0,012625	0,005065	2,49	0,0673

FIG.5D

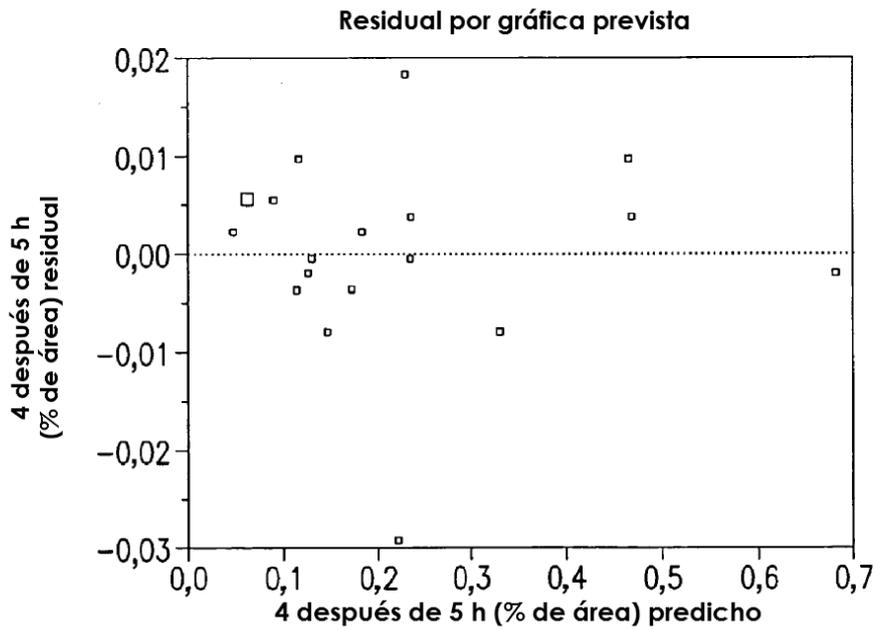


FIG.5E

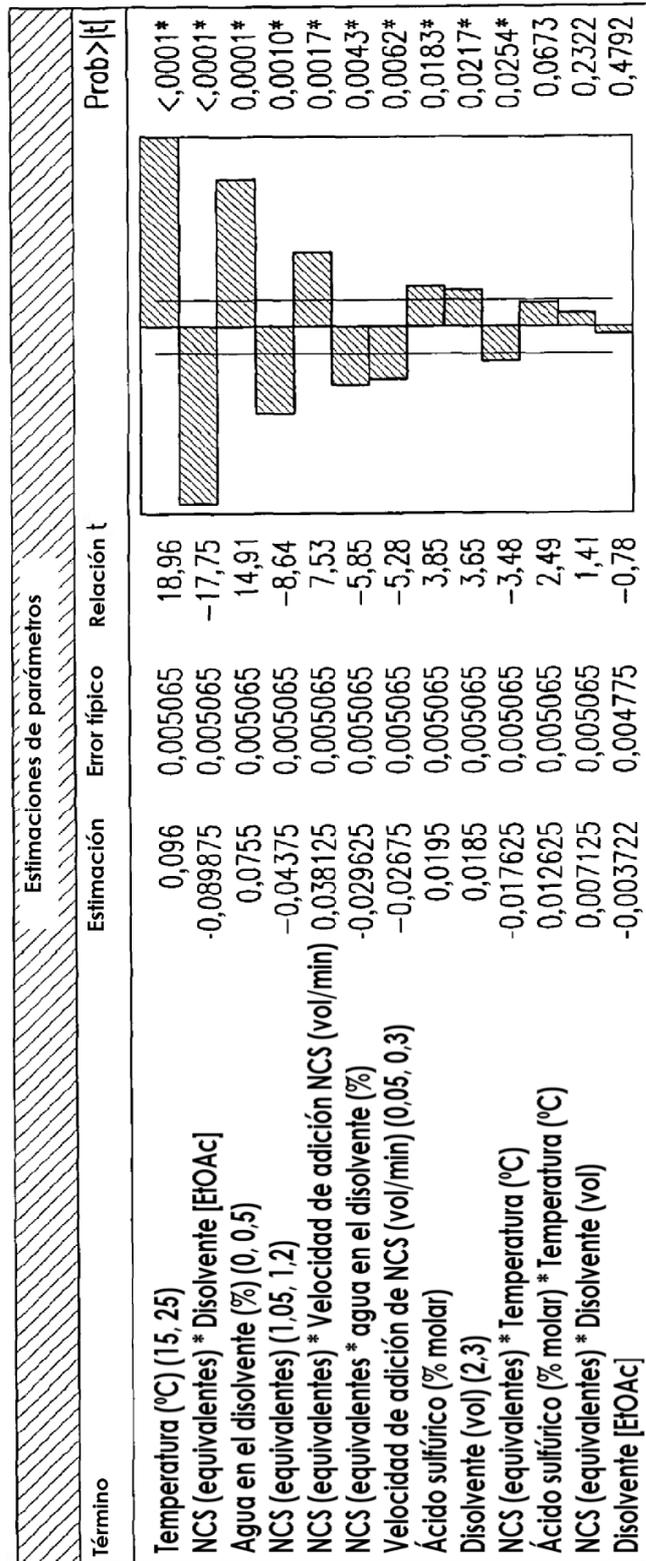


FIG. 5F

Generador de perfiles

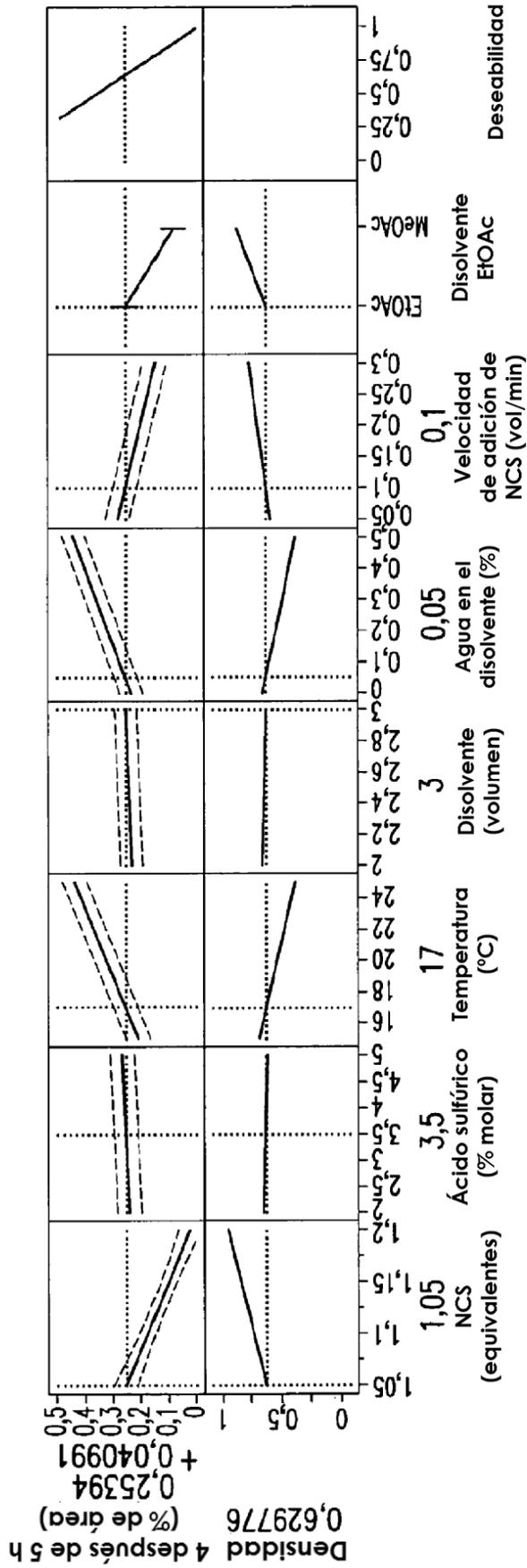


FIG.6A

Perfiles de interacción

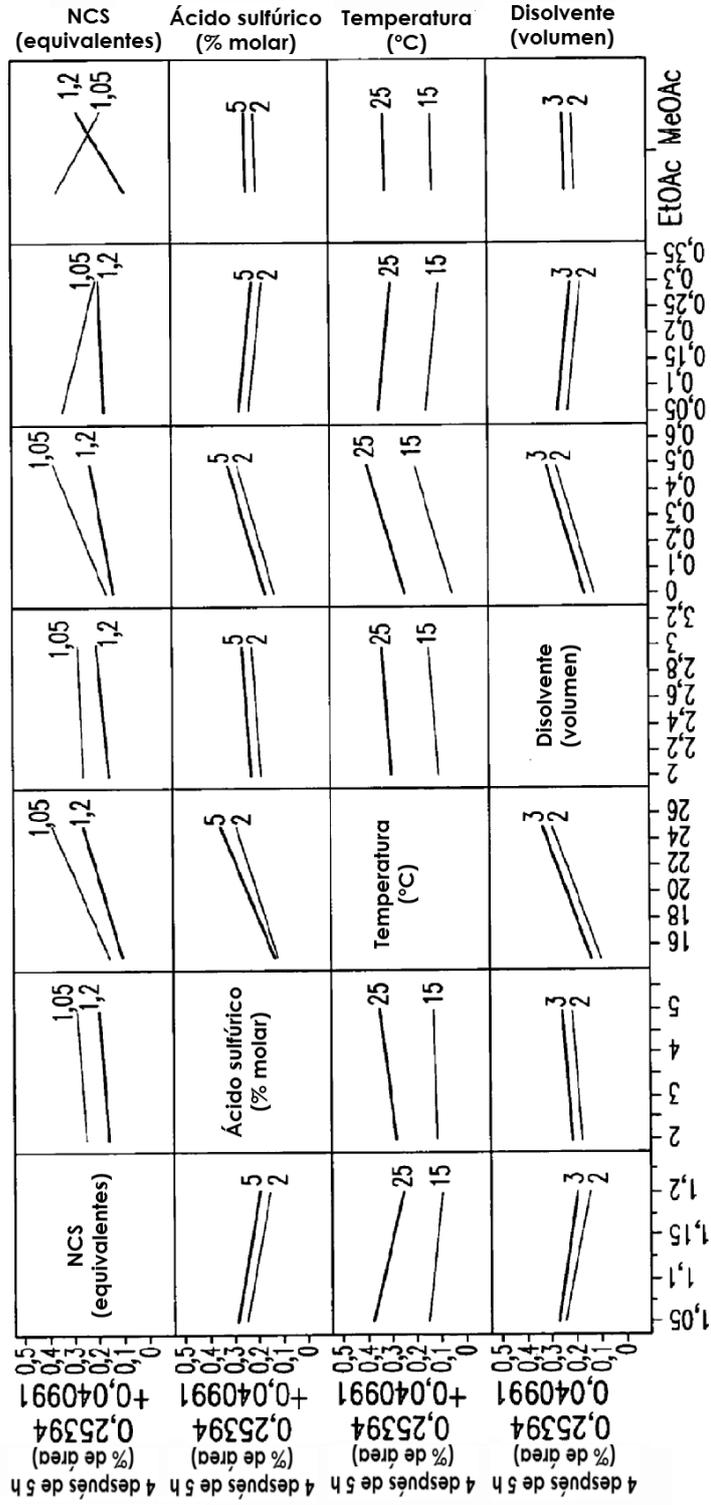


FIG.6B

Perfiles de interacción

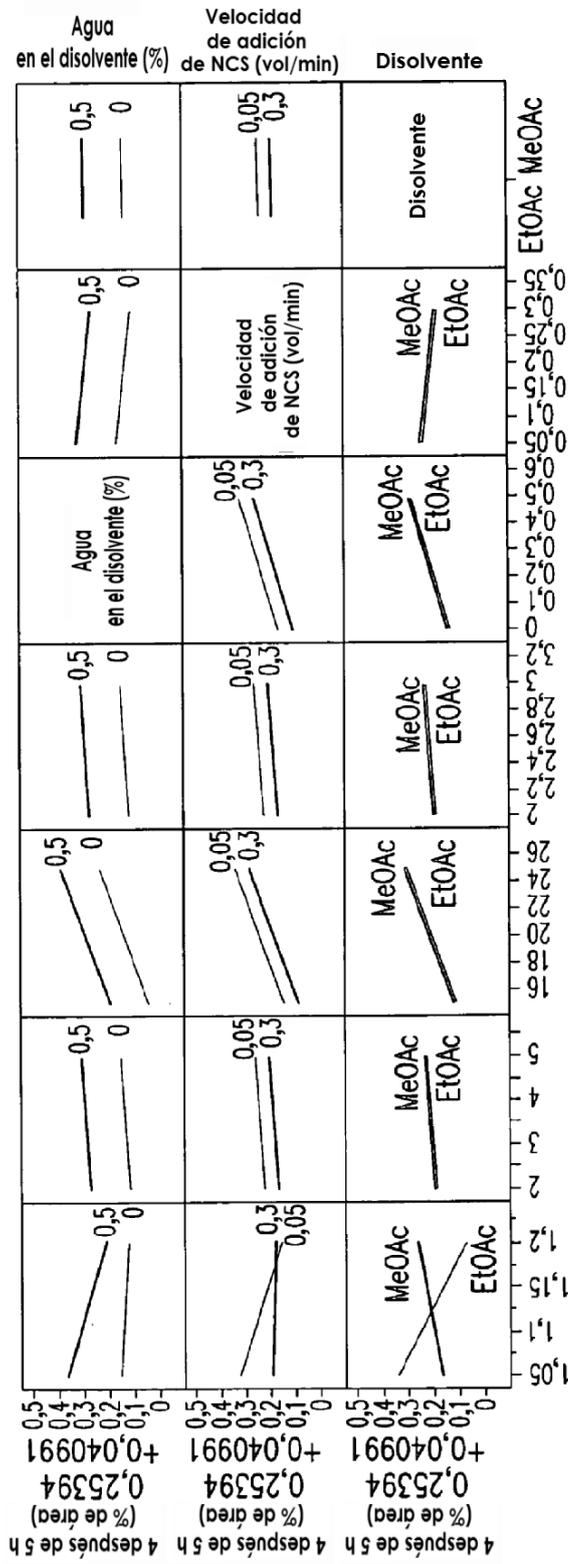


FIG.6B-1

Robustez del diseño de experimentoTabla experimental

Experimento	Patrón	NCS (equivalentes)	Temp. (°C)	Velocidad de adición de NCS (vol/min)	Ácido sulfúrico (% molar)	4 (% de área)
1	+--+	1,07	13	75	0,8	0,07
2	0	1,055	17	52,5	1	0,09
3	----	1,04	13	30	0,8	0,09
4	-+--	1,04	21	30	1,2	0,09
5	--++	1,04	13	75	1,2	0,07
6	++++	1,07	21	75	1,2	0,07
7	+---	1,07	13	30	1,2	0,07
8	0	1,055	17	52,5	1	0,08
9	-++-	1,04	21	75	0,8	0,1
10	++--	1,07	21	30	0,8	0,09

FIG.7

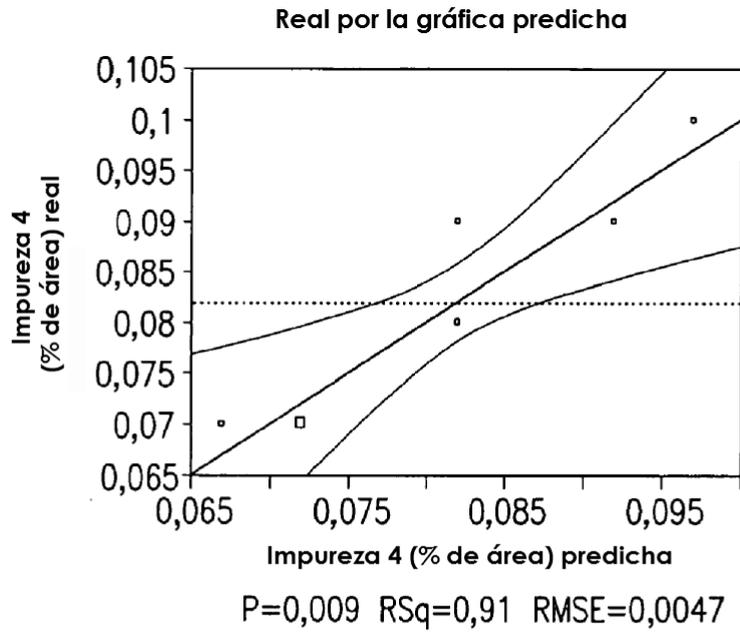


FIG.8A

Resumen del ajuste	
R Cuadrado	0,905172
R Cuadrado ajust.	0,82931
Error cuadrático medio de la raíz	0,00469
Media de Respuesta	0,082
Observaciones (o Suma ponderada)	10

FIG.8B

Análisis de la varianza				
Fuente	DF	Suma de cuadrados	Media cuadrática	Relación F
Modelo	4	0,00105000	0,000262	11,9318
Error	5	0,00011000	0,000022	Prob>F
C. Total	9	0,00116000		0,0090*

FIG.8C

Falta de ajuste				
Fuente	DF	Suma de cuadrados	Media cuadrática	Relación F
Falta de ajuste	4	0,00006000	0,000015	Prob>F
Error puro	1	0,00005000	0,000050	0,8581
Error total	5	0,00011000		Máx RSq 0,9569

FIG.8D

Estimaciones de parámetros				
Término	Estimación	Error típico	Relación t	Prob> t
Intercept	0,082	0,001483	55,28	<,0001*
NCS (equivalentes) (1,04, 1,07)	-0,00625	0,001658	-3,77	0,0130*
Temperatura (°C) (13, 21)	0,00625	0,001658	3,77	0,0130*
Velocidad de adición de NCS (min) (30,75)	-0,00375	0,001658	-2,26	0,0732
Ácido sulfúrico (% molar)	-0,00625	0,001658	-3,77	0,0130*

FIG.8E

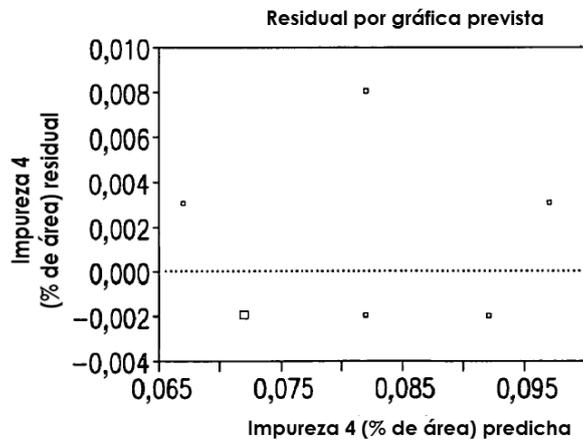


FIG.8F

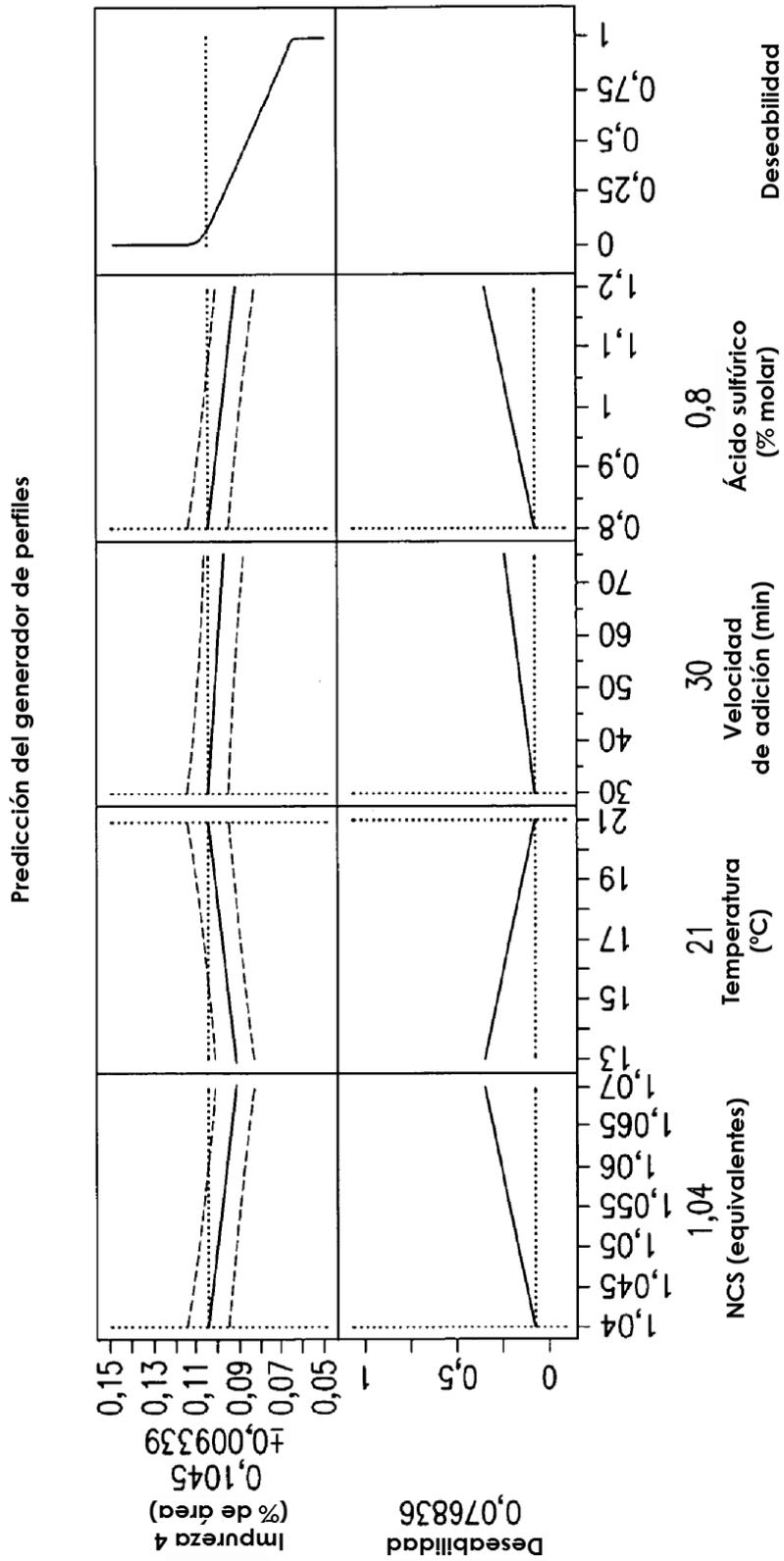


FIG.8G