(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 747 303**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.11.2012 E 16177827 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3112359**

(54) Título: **Cristal de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico**

(30) Prioridad:

10.11.2011 JP 2011246209
27.03.2012 JP 2012071739

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.03.2020

(73) Titular/es:

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
6, Kanda Surugadai 4-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8311, JP

(72) Inventor/es:

ARAYA, ICHIRO;
GOTO, AKINORI;
MINAGAWA, WATARU;
FUNADA, KEIKO y
NAGAO, MUNEKI

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 747 303 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).

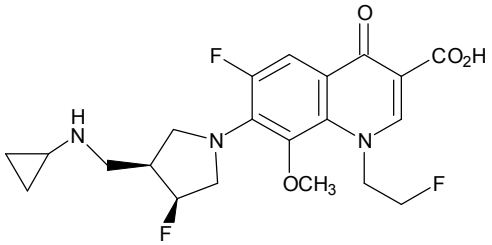
DESCRIPCIÓN

Cristal de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

Campo

La presente invención se refiere a una sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (de aquí en adelante se puede denominar compuesto (1)) representada por una fórmula (1), a cristales de esta y a métodos para producir estos cristales, así como a productos farmacéuticos y agentes antibacterianos que comprenden estos cristales.

[Fórmula química 1]



(1)

Antecedentes

Generalmente, los requisitos para los productos farmacéuticos incluyen seguridad, calidad, etc. así como efectos terapéuticos sobre las enfermedades. Por consiguiente, se requiere que los compuestos que actúan como componentes activos de productos farmacéuticos tengan alta estabilidad en almacenamiento en diversas condiciones (la luz, temperatura, humedad, etc. influyen en los compuestos). Cuando un producto farmacéutico está en forma de formulación de dosificación oral o inyección, es preferible que un componente activo contenido en el producto farmacéutico tenga alta solubilidad en agua.

Se sabe que el compuesto (1) no solamente es seguro y tiene una fuerte acción antibacteriana, sino que también presenta una fuerte actividad antibacteriana frente a bacterias gram-positivas, en particular bacterias resistentes tales como MRSA, PRSP, y VRE, para las que agentes antibacterianos convencionales son menos eficaces (por ejemplo, la bibliografía de patentes 1).

Lista de citas

Bibliografía de patentes

Bibliografía de patentes 1: folleto WO2005/026147

Compendio

Problema técnico

La bibliografía de patentes 1 solamente muestra que el compuesto (1) tiene la característica fisicoquímica de que el compuesto en forma libre forma cristales de color marrón claro. La bibliografía de patentes 1 no revela ninguna información sobre la solubilidad del compuesto (1) en agua, su estabilidad, las características de sus cristales, etc.

Es un objetivo de la presente invención proporcionar una técnica capaz de mejorar la solubilidad del compuesto (1) en agua y su estabilidad en almacenamiento.

Solución al problema

Los presentes inventores realizaron investigación y desarrollo sobre un método para producir el compuesto (1) que es útil como agente antibacteriano y descubrieron que los cristales del compuesto (1) en forma libre (en lo sucesivo también se pueden denominar simplemente cristales libres) obtenidos por el método descrito en la bibliografía de patentes 1 tenían baja solubilidad en agua y poca estabilidad en almacenamiento frente a la luz. Por tanto, se consideró que era difícil obtener cristales con alta solubilidad en agua y alta estabilidad en almacenamiento usando el método de la bibliografía de patentes 1.

Para resolver el problema anterior, los presentes inventores realizaron extensos estudios sobre el compuesto (1) y el método para producir el mismo. Como resultado de los estudios, los inventores descubrieron que los cristales de la sal hidrocloruro del compuesto (1) y los cristales de la sal metanosulfonato del compuesto (1) tenían alta solubilidad y estabilidad en almacenamiento. Los inventores descubrieron también métodos para producir cristales homogéneos de la sal hidrocloruro del compuesto (1) y cristales homogéneos de la sal metanosulfonato del compuesto (1) a

escala comercial.

Más concretamente, los presentes inventores intentaron preparar una sal hidrocloruro del compuesto (1) a partir del compuesto (1) en forma libre obtenido por el método de la bibliografía de patentes 1 y de este modo se obtuvo una sal hidrocloruro no purificada. A continuación, la sal hidrocloruro obtenida no purificada se sometió a un tratamiento de cristalización (recristalización) para obtener cristales de la sal hidrocloruro.

Los inventores evaluaron las propiedades físicas de los cristales de sal hidrocloruro obtenidos y descubrieron que había tres nuevos tipos de cristales de sal hidrocloruro (cristales A, cristales B, y cristales C) y una pluralidad de formas cristalinas pseudomorfas.

En los cristales obtenidos, una reducción de la pureza (descomposición) debida a las influencias de la temperatura y humedad se suprimió más en los cristales A y B que en los cristales C y la pluralidad de formas cristalinas pseudomorfas, y por tanto se descubrió que los cristales A y B tenían estabilidad en almacenamiento muy alta frente a la temperatura y humedad.

En cuanto a la estabilidad en almacenamiento frente a la luz, los cristales A eran más estables que los cristales libres.

Los inventores llevaron a cabo estudios detallados sobre los cristales A y B y descubrieron que los cristales A eran una forma anhidra de la sal hidrocloruro del compuesto (1) y los cristales B eran un hidrato de la sal hidrocloruro del compuesto (1).

Los inventores llevaron a cabo también estudios sobre métodos para producir los cristales de sal hidrocloruro. Los inventores descubrieron que los cristales A y B podían ser producidos selectivamente de una manera eficaz controlando la cantidad de un disolvente (disolvente de cristalización) usado en el tratamiento de cristalización para obtener cristales purificados, en particular la cantidad de agua en el disolvente de cristalización.

Los inventores intentaron también preparar la sal metanosulfonato del compuesto (1) a partir del compuesto (1) en forma libre obtenido por el método de la bibliografía de patentes 1 con ácido metanosulfónico y de este modo se obtuvo una sal metanosulfonato no purificada. Después la sal metanosulfonato obtenida no purificada se sometió a tratamiento de cristalización (recristalización) para obtener cristales de la sal metanosulfonato.

Una reducción de la pureza (descomposición) debida a las influencias de la temperatura y humedad se suprimió más en los cristales obtenidos de la sal metanosulfonato que en los cristales C, como en los cristales A y B, y se descubrió que los cristales obtenidos de la sal metanosulfonato tenían estabilidad en almacenamiento muy alta frente a la temperatura y humedad. En cuanto a la estabilidad en almacenamiento frente a la luz, los cristales de la sal metanosulfonato eran más estables que los cristales libres.

Los cristales A y B y los cristales de la sal metanosulfonato tenían una solubilidad en agua mayor que los cristales libres.

En consecuencia, la presente invención es tal como se define en las reivindicaciones. Entre tanto, la presente descripción incluye los aspectos siguientes:

[1] Un cristal de sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico, que tiene picos de difracción de rayos-X de polvo en ángulos de difracción 2θ de 10,8° ± 0,2°, 12,9° ± 0,2°, y 24,7° ± 0,2°.

[2] El cristal según [1], que tiene picos de difracción de rayos-X de polvo en ángulos de difracción 2θ de 4,9° ± 0,2°, 10,8° ± 0,2°, 12,9° ± 0,2°, 18,2° ± 0,2°, 21,7° ± 0,2°, 24,7° ± 0,2°, y 26,4° ± 0,2°.

[3] El cristal según [1] ó [2], que tiene un patrón de difracción de rayos-X de polvo idéntico a un patrón de difracción de rayos-X de polvo mostrado en la Fig. 1.

[4] El cristal según cualquiera de [1] a [3], en donde, en el análisis térmico diferencial (DTA) aparece un pico exotérmico solamente alrededor de 210°C, y en el análisis termogravimétrico (TG) no se produce pérdida de peso por debajo de 100°C.

[5] Un cristal de hidrato de sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico, que tiene picos de difracción de rayos-X de polvo en ángulos de difracción 2θ de 9,4° ± 0,2° y 17,7° ± 0,2°.

[6] El cristal según [5], que tiene picos de difracción de rayos-X de polvo en ángulos de difracción 2θ de 4,8° ± 0,2°, 9,4° ± 0,2°, 17,7° ± 0,2°, 22,8° ± 0,2°, 25,8° ± 0,2°, y 27,0° ± 0,2°.

[7] El cristal según [5] ó [6], que tiene un patrón de difracción de rayos-X de polvo idéntico a un patrón de difracción de rayos-X de polvo mostrado en la Fig. 2.

[8] El cristal según cualquiera de [5] a [7], en donde, en el análisis térmico diferencial (DTA) aparece un pico endotérmico entre la temperatura ambiente y 100°C y aparece un pico exotérmico cercano a 140°C, y en el análisis termogravimétrico (TG) la pérdida de peso hasta 100°C es aproximadamente 7%.

[9] El cristal según cualquiera de [5] a [8], en donde un contenido de agua determinado por valoración Karl Fischer de contenido de agua es aproximadamente 7%.

[10] Un cristal de sal metanosulfonato de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico, que tiene picos de difracción de rayos-X de polvo en ángulos de difracción 2θ de 9,9° ± 0,2°, 14,1° ± 0,2°, y 28,0° ± 0,2°.

[11] El cristal según [10], que tiene picos de difracción de rayos-X de polvo en ángulos de difracción 2θ de 9,9° ± 0,2°, 14,1° ± 0,2°, 16,6° ± 0,2°, 19,8° ± 0,2°, 22,3° ± 0,2°, y 28,0° ± 0,2°.

[12] El cristal según [10] u [11], que tiene un patrón de difracción de rayos-X de polvo idéntico a un patrón de difracción de rayos-X de polvo mostrado en la Fig. 3.

[13] El cristal según cualquiera de [10] a [12], en donde, en el análisis térmico diferencial (DTA) aparece un pico endotérmico cercano a 213°C y aparece un pico exotérmico solamente cercano a 220°C, y en el análisis termogravimétrico (TG) no se produce pérdida de peso por debajo de 100°C.

[14] Un producto farmacéutico que comprende el cristal según cualquiera de [1] a [13].

[15] Un agente antibacteriano que comprende el cristal según cualquiera de [1] a [13], o preparado incorporando el cristal según cualquiera de [1] a [13] como principio farmacéutico activo.

[16] El agente antibacteriano según [15], en donde el agente antibacteriano es una formulación de dosificación oral.

[17] El agente antibacteriano según [15], en donde el agente antibacteriano es una inyección.

[18] Un método para producir el cristal según cualquiera de [1] a [4], que comprende:

añadir ácido clorhídrico a una disolución en 2-propanol de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico para obtener una sal hidrocloruro no purificada; y

cristalizar la sal hidrocloruro obtenida, no purificada, con etanol hidratado que tiene una actividad acuosa inferior a 0,5 o 2-propanol hidratado que tiene una actividad acuosa inferior a 0,5.

[19] Un cristal obtenido por: adición de ácido clorhídrico a una disolución en 2-propanol de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico para obtener una sal hidrocloruro no purificada; y cristalización de la sal hidrocloruro obtenida, no purificada, con etanol hidratado que tiene una actividad acuosa inferior a 0,5 o 2-propanol hidratado que tiene una actividad acuosa inferior a 0,5.

[20] Un método para producir el cristal según una cualquiera de [5] a [9], que comprende:

añadir ácido clorhídrico a una disolución en 2-propanol de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico para obtener una sal hidrocloruro no purificada; y

cristalizar la sal hidrocloruro obtenida, no purificada, con etanol hidratado que tiene una actividad acuosa de 0,5 o superior o 2-propanol hidratado que tiene una actividad acuosa de 0,5 o superior.

[21] Un cristal obtenido por: adición de ácido clorhídrico a una disolución en 2-propanol de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico para obtener una sal hidrocloruro no purificada; y cristalización de la sal hidrocloruro obtenida, no purificada, con etanol hidratado que tiene una actividad acuosa de 0,5 o superior o 2-propanol hidratado que tiene una actividad acuosa de 0,5 o superior.

[22] Un método para producir el cristal según cualquiera de [10] a [13], que comprende:

añadir ácido metanosulfónico a una disolución en acetona de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico para obtener una sal metanosulfonato no purificada; y

cristalizar la sal metanosulfonato obtenida, no purificada, con acetona hidratada.

[23] Un cristal obtenido por: adición de ácido metanosulfónico a una disolución en acetona de ácido 7-{(3S,4S)-3-

[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico para obtener una sal metanosulfonato no purificada; y cristalización de la sal metanosulfonato obtenida, no purificada, con acetona hidratada.

Efectos ventajosos de la invención

Según la presente invención, se puede proporcionar una técnica capaz de mejorar la solubilidad del compuesto (1) en agua y la estabilidad del compuesto (1) en almacenamiento.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra un patrón de difracción de rayos-X de polvo de la sal hidrocloruro del compuesto (1) (cristales A).

La Fig. 2 muestra un patrón de difracción de rayos-X de polvo de un hidrato de la sal hidrocloruro del compuesto (1) (cristales B).

La Fig. 3 muestra un patrón de difracción de rayos-X de polvo de la sal metanosulfonato del compuesto (1).

La Fig. 4 muestra el gráfico de análisis térmico (TG/DTA) de la sal hidrocloruro del compuesto (1) (cristales A).

La Fig. 5 muestra el gráfico de análisis térmico (TG/DTA) del hidrato de la sal hidrocloruro del compuesto (1) (cristales B).

La Fig. 6 muestra el gráfico de análisis térmico (TG/DTA) de la sal metanosulfonato del compuesto (1).

Descripción de realizaciones

En la presente realización se pueden producir cristales de la sal hidrocloruro del compuesto (1) (cristales A) mediante, por ejemplo, el siguiente método.

Específicamente, el compuesto (1) en forma libre se disuelve en 2-propanol como disolvente. Se añade ácido clorhídrico a la disolución en 2-propanol de compuesto (1) obtenida para producir una sal hidrocloruro del compuesto (1), y se genera así una sal hidrocloruro no purificada. La sal hidrocloruro no purificada del compuesto (1) se puede separar del disolvente mediante, por ejemplo, filtración.

A continuación la sal hidrocloruro obtenida no purificada se somete a un tratamiento de cristalización (recristalización) usando etanol hidratado o 2-propanol hidratado, teniendo cada uno una actividad acuosa inferior a 0,5 como disolvente de cristalización, y de este modo los cristales A pueden obtenerse selectivamente. El disolvente de cristalización es preferiblemente etanol hidratado o 2-propanol hidratado, teniendo cada uno una actividad acuosa de 0,3 o superior e inferior a 0,5, y más preferiblemente etanol hidratado que tiene una actividad acuosa de 0,3 o superior e inferior a 0,5. Aún más preferiblemente, el disolvente de cristalización es etanol hidratado que tiene una actividad acuosa de 0,3 o superior y 0,43 o menos.

El etanol hidratado según se describe en la presente memoria es una mezcla disolvente de agua y etanol. El 2-propanol hidratado según se describe en la presente memoria es una mezcla disolvente de agua y 2-propanol.

La actividad acuosa (aw) según se describe en la presente memoria se define como la relación de la presión (P) del vapor de agua en un recipiente cerrado a la presión de vapor (PO) de agua pura a la temperatura del vapor de agua y se determina mediante la fórmula siguiente (i).

$$aw = P/PO \qquad (i)$$

En una fase gaseosa, es decir, en el aire, la actividad acuosa corresponde a un valor obtenido dividiendo una humedad relativa (%) por 100. Por ejemplo, una humedad relativa de 75% corresponde a una actividad acuosa de 0,75. Es bien sabido que la actividad acuosa de una mezcla en disolución de un disolvente orgánico y agua varía dependiendo de la concentración de agua y de la miscibilidad entre el disolvente y el agua y generalmente es no lineal. El valor de la actividad acuosa de una mezcla en disolución de un disolvente orgánico y agua se puede obtener a partir de bases de datos físicos y químicos de referencia bien conocidas.

El compuesto (1) en estado libre se puede producir, por ejemplo, mediante el método descrito en la bibliografía de patentes 1.

Los cristales A presentan un patrón de difracción de rayos-X de polvo con picos en ángulos de difracción 2θ de 10,8° ± 0,2°, 12,9° ± 0,2°, y 24,7° ± 0,2°. Específicamente, los cristales A presentan un patrón de difracción de rayos-X de polvo con picos a 4,9° ± 0,2°, 10,8° ± 0,2°, 12,9° ± 0,2°, 18,2° ± 0,2°, 21,7° ± 0,2°, 24,7° ± 0,2°, y 26,4° ± 0,2°. Más específicamente, los cristales A presentan un patrón de difracción de rayos-X de polvo idéntico a, por ejemplo, un patrón de difracción de rayos-X de polvo mostrado en la Fig. 1.

En el análisis térmico diferencial (DTA), los cristales A presentan solo un pico exotérmico debido a descomposición

cercano a 210°C. En el análisis termogravimétrico (TG), los cristales A no muestran pérdida de peso por debajo de 100°C.

La difracción de rayos-X de polvo se puede realizar usando, por ejemplo, el instrumento RINT2200 fabricado por Rigaku Corporation. Como radiación se puede usar la radiación de cobre, y la medición puede realizarse bajo las condiciones de una corriente de tubo de 36 mA, una tensión de tubo de 40 kV, una rendija de divergencia de 1°, una rendija de dispersión de 1°, una rendija de recepción de 0,15 mm, un intervalo de barrido de 1 a 40° (2θ), y una velocidad de barrido de 2° (2θ)/min.

El análisis térmico diferencial (DTA) y el análisis termogravimétrico (TG) se pueden realizar usando, por ejemplo, el instrumento TG/DTA6200 fabricado por Seiko Instruments Inc. La medición puede realizarse, por ejemplo, en una atmósfera de nitrógeno seco en condiciones de medición de una temperatura de 30°C a 250°C a una velocidad de aumento de temperatura de 5°C/min. El análisis térmico diferencial (DTA) y el análisis termogravimétrico (TG) se denominan también análisis térmico (TG/DTA).

Cristales de un hidrato de la sal hidrocloruro del compuesto (1) (cristales B) en la presente realización se pueden producir mediante, por ejemplo, el método siguiente.

Específicamente, el compuesto (1) en forma libre se disuelve en 2-propanol como disolvente. Se añade ácido clorhídrico a la disolución en 2-propanol del compuesto (1) obtenida para producir una sal hidrocloruro del compuesto (1), y de este modo se genera una sal hidrocloruro no purificada. La sal hidrocloruro del compuesto (1) no purificada se puede separar del disolvente mediante, por ejemplo, filtración.

A continuación la sal hidrocloruro del compuesto (1) obtenida sin purificar se somete a tratamiento de cristalización usando etanol hidratado o 2-propanol hidratado, teniendo cada uno una actividad acuosa de 0,5 o superior como disolvente de cristalización, y de este modo los cristales B se pueden obtener selectivamente. El disolvente de cristalización es preferiblemente etanol hidratado o 2-propanol hidratado, teniendo cada uno una actividad acuosa de 0,5 o superior y 0,8 o menos y más preferiblemente 2-propanol hidratado que tiene una actividad acuosa de 0,5 o superior y 0,8 o menos. Aún más preferiblemente, el disolvente de cristalización es 2-propanol hidratado que tiene una actividad acuosa de 0,52 o superior y 0,77 o menos.

Los cristales B presentan un patrón de difracción de rayos-X de polvo con picos en ángulos de difracción 2θ de 9,4° ± 0,2° y 17,7° ± 0,2°. Específicamente, los cristales B presentan un patrón de difracción de rayos-X de polvo con picos a 4,8° ± 0,2°, 9,4° ± 0,2°, 17,7° ± 0,2°, 22,8° ± 0,2°, 25,8° ± 0,2°, y 27,0° ± 0,2°. Más específicamente, los cristales B presentan un patrón de difracción de rayos-X de polvo idéntico a, por ejemplo, un patrón de difracción de rayos-X de polvo mostrado en la Fig. 2.

En el análisis térmico diferencial (DTA), los cristales B presentan un pico endotérmico debido a deshidratación durante la elevación de temperatura desde la temperatura ambiente hasta 100°C y un pico exotérmico cercano a 140°C. En el análisis termogravimétrico (TG), los cristales B presentan una pérdida de peso de aproximadamente 7% hasta 100°C. Los cristales B tienen un contenido de agua de aproximadamente 7% determinado por valoración Karl Fischer de contenido de agua.

La valoración Karl Fischer de contenido de agua se puede realizar usando, por ejemplo, un instrumento MKS-510N fabricado por Kyoto Electronics Manufacturing Co., Ltd. La medición puede realizarse por un método de titulación.

Los cristales B se pueden convertir en cristales A, que son los cristales de la forma anhidra de la sal hidrocloruro del compuesto (1), secando los cristales B a una temperatura de 30°C o superior y una presión reducida de 100 hPa o menos.

Los cristales de la sal metanosulfonato del compuesto (1) aquí descritos se pueden producir mediante, por ejemplo, el método siguiente.

Específicamente, el compuesto (1) en forma libre se disuelve en acetona como disolvente. Se añade ácido metanosulfónico a la disolución en acetona del compuesto (1) obtenida para salificar el compuesto (1), y de este modo se genera una sal metanosulfonato no purificada. La sal metanosulfonato no purificada se puede separar del disolvente mediante, por ejemplo, filtración.

Después la sal metanosulfonato del compuesto (1) obtenida sin purificar se somete a tratamiento de cristalización usando acetona hidratada como disolvente de cristalización, y de este modo los cristales de la sal metanosulfonato del compuesto (1) se pueden obtener selectivamente. La acetona hidratada como se describe en esta memoria es una mezcla disolvente de agua y acetona. La relación en volumen de acetona y agua es preferiblemente 4:1 a 6:1 y más preferiblemente 5:1.

En la difracción de rayos-X de polvo, los cristales de la sal metanosulfonato del compuesto (1) presentan un patrón de difracción de rayos-X de polvo con picos en ángulos de difracción 2θ de 9,9° ± 0,2°, 14,1° ± 0,2°, y 28,0° ± 0,2°. Específicamente, los cristales presentan un patrón de difracción de rayos-X de polvo con picos a 9,9° ± 0,2°, 14,1° ± 0,2°, 16,6° ± 0,2°, 19,8° ± 0,2°, 22,3° ± 0,2°, y 28,0° ± 0,2°. Más específicamente, la sal metanosulfonato del

compuesto (1) presenta un patrón de difracción de rayos-X de polvo idéntico a, por ejemplo, un patrón de difracción de rayos-X de polvo mostrado en la Fig. 3.

En el análisis térmico diferencial (DTA), los cristales de la sal metanosulfonato del compuesto (1) presentan un pico endotérmico debido a la fusión cerca de 213°C y solamente un pico exotérmico debido a descomposición cercano a 220°C. En el análisis termogravimétrico (TG), los cristales no presentan pérdida de peso por debajo de 100°C.

En una realización, se puede formar un producto farmacéutico que contiene el cristal A, el cristal B, o el cristal descrito de la sal metanosulfonato del compuesto (1). Por ejemplo, el producto farmacéutico en esta realización se puede formar como una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, el cristal A, el cristal B, o el cristal descrito de la sal metanosulfonato del compuesto (1) y que contiene además otros ingredientes tales como un vehículo, disolvente, y diluyente farmacéuticamente aceptables.

Los cristales relativos a las presentes realizaciones presentan una fuerte actividad antibacteriana frente a bacterias gram-positivas, en particular bacterias resistentes tales como MRSA, PRSP, y VRE, y son altamente seguros. En una realización, se puede formar un agente antibacteriano que contiene como principio activo un cristal del compuesto (1) relacionado con las presentes realizaciones o un agente antibacteriano preparado incorporando un cristal del compuesto (1) relacionado con las presentes realizaciones como principio farmacéutico activo. Específicamente, por ejemplo, el agente antibacteriano comprende el cristal A, el cristal B, o, en los ejemplos descritos, el cristal de la sal metanosulfonato del compuesto (1) como principio activo y que comprende además otros ingredientes tales como un vehículo, disolvente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

También, por ejemplo, el agente antibacteriano se prepara incorporando el cristal A, el cristal B, o, en los ejemplos descritos, el cristal de la sal metanosulfonato del compuesto (1) como principio activo sin otros ingredientes tales como un vehículo, disolvente o diluyente farmacéuticamente aceptables. Ninguna limitación particular se impone a la forma del agente antibacteriano. Los ejemplos de la forma del agente antibacteriano incluyen: formulaciones de dosificación oral tales como polvos, comprimidos, cápsulas, y líquidos; inyecciones, pomadas, lociones oculares, y supositorios. El agente antibacteriano está preferiblemente en forma de formulación de dosificación oral o inyección. Cuando el agente antibacteriano está en forma de formulación de dosificación oral o inyección, ninguna limitación particular se impone a la cantidad añadida de los cristales del compuesto (1), pero la cantidad es de 0,001 a 98%. Cuando el agente antibacteriano está en forma de formulación de dosificación oral, la cantidad añadida de los cristales del compuesto (1) es preferiblemente de 50 a 90%. Cuando el agente antibacteriano está en forma de inyección, la cantidad añadida de los cristales del compuesto (1) es preferiblemente de 0,01 a 1%.

En los cristales relativos a las presentes realizaciones, se suprime la descomposición debida a las influencias de la luz en comparación con la de los cristales libres, y por tanto los cristales relativos a las presentes realizaciones presentan alta estabilidad en almacenamiento. Los cristales relativos a las presentes realizaciones tienen mayor solubilidad en agua que los cristales libres. Por tanto, según las presentes realizaciones, se pueden proporcionar cristales de sales del compuesto (1) como se definen en la reivindicación 1 que son útiles como principios farmacéuticos activos de productos farmacéuticos.

Según los métodos para producir los cristales A y B ejemplificados en las presentes realizaciones, los cristales A y B se pueden producir selectivamente de una manera eficaz. Por tanto, estos métodos pueden además contribuir a la provisión de los cristales de las sales del compuesto (1) que son útiles como principios farmacéuticos activos de productos farmacéuticos.

La presente invención se describirá a continuación con más detalle por medio de ejemplos, pero la invención no se limita a estos ejemplos.

Se midió un punto de fusión usando un aparato MP-500D de puntos de micro-fusión de Yanigamoto. Se midió un espectro IR usando un espectrofotómetro infrarrojo del modelo Nicolet6700 fabricado por Thermo Fisher Scientific K.K. Se midió un espectro de RMN usando un aparato de resonancia magnética nuclear del modelo JNM-EX400 fabricado por JEOL Ltd. con tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Se midió un espectro de MS usando espectrómetros de masas de los modelos JMS-T100LP y JMS-SX102A fabricados por JEOL Ltd. Se realizó un análisis elemental usando un aparato de análisis elemental de CHN CORDER MT-6 fabricado por yaic.yanaco. Se midió una rotación específica usando un aparato DIP-370 fabricado por JASCO Corporation.

La difracción de rayos-X de polvo se realizó usando un aparato RINT2200 fabricado por Rigaku Corporation. Como radiación puede usarse la radiación de cobre, y la medición se realizó en condiciones de una corriente de tubo de 36 mA, una tensión de tubo de 40 kV, una rendija de divergencia de 1°, una rendija de dispersión de 1°, una rendija de recepción de 0,15 mm, un intervalo de barrido de 1 a 40° (2θ), y una velocidad de barrido de 2° (2θ)/min.

El análisis térmico diferencial (DTA) y análisis termogravimétrico (TG) se realizaron usando un aparato TG/DTA6200 fabricado por Seiko Instruments Inc. La medición se realizó en una atmósfera de nitrógeno seco en condiciones de medición de una temperatura de 30°C a 250°C a una velocidad de aumento de temperatura de 5°/min.

La determinación del contenido de agua de Karl Fischer se realizó usando un aparato MKS-510N fabricado por Kyoto Electronics Manufacturing Co., Ltd. La medición se realizó mediante un método de titulación.

Ejemplo de referencia 1

Sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

Una mezcla en disolución (que también se puede denominar mezcla de reacción) de 3,56 kg (15,4 moles) de (3R, 4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina, 11,7 L (84,2 moles) de trietilamina, y 30,0 L de sulfóxido de dimetilo se agitó a 23,0 a 26,3°C en una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadieron 6,00 kg (14,0 moles) de bis(acetato-O)[6,7-difluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato-O^3,O^4]boro a la mezcla de reacción a 23,0 a 26,3°C, y la mezcla de reacción se agitó a 23,7 a 26,3°C durante 2 horas. Se añadieron 120 L de acetato de etilo a la mezcla de reacción, y se añadieron 120 L de agua a la mezcla de reacción. Después se añadió a la mezcla de reacción una disolución de 960 g de hidróxido sódico (una cantidad que daba una disolución de 2 moles/L) en 12,0 L de agua. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos, y se separó una capa acuosa. Se añadieron 120 L de acetato de etilo a la capa acuosa, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se separó una capa de acetato de etilo.

Se combinó la capa de acetato de etilo y se añadieron a ello 120 L de agua. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se dejó reposar, y se desechó una capa acuosa. Después la capa de acetato de etilo se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 60,0 L de 2-propanol, y la disolución se dejó en reposo durante la noche a temperatura ambiente. A la disolución se añadió una disolución de 5,24 L (62,9 moles) de ácido clorhídrico en 26,2 L de agua (una cantidad que daba una disolución de 2 moles/L) y la mezcla resultante se agitó a 28,2 a 30,0°C durante 30 minutos. La mezcla se calentó a una temperatura externa de 55,0°C para disolución (se observó disolución a 47,1°C) y después se enfrió para cristalización. La mezcla se agitó a 39,9 a 41,0°C durante 30 minutos, se enfrió (ajustes aproximados de temperatura: 7,0°C hasta 20,0°C y -10,0°C por debajo de 20,0°C), y se agitó a 2,2 a 10,0°C durante 1 hora. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con 60 L de 2-propanol para obtener 9,57 kg de cristales húmedos no purificados de sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico.

Ejemplo de referencia 2

Hidrato de sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (cristales C).

0,3 mL de agua caliente a 70°C se añadieron a 0,02 g (0,04 mmoles) de la sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico obtenida en el Ejemplo de referencia 1 para disolver la sal hidrocloruro. La disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante la noche a 5°C. Los cristales precipitados se filtraron y se secaron a presión reducida para obtener un polvo blanco de hidrato de sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (cristales C).

Ejemplo de referencia 3

Acido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

Una mezcla en disolución (que también se puede denominar mezcla de reacción) de 142 g (615 mmoles) de (3R, 4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina, 274 mL (1.960 mmoles) de trietilamina, y 2,40 L de acetonitrilo se agitó a una temperatura interna de 30 a 35°C durante 0,5 horas. Se añadieron 240 g (559 mmoles) de bis(acetato-O)[6,7-difluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato-O^3,O^4]boro a la mezcla de reacción a una temperatura interna de 33,8 a 34,1°C, y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura interna de aproximadamente 35°C durante 4 horas. Una mezcla en disolución de 240 g de ácido metanosulfónico y 2,40 L de agua helada se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura interna de aproximadamente 35°C durante 1 hora. Se añadieron 4,32 L de acetato de etilo a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, y se separó una capa acuosa. Una mezcla en disolución de 120 g de ácido metanosulfónico y 1,20 L de agua helada se añadió a una capa orgánica. La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, y después se separó una capa acuosa.

Las capas acuosas se combinaron y enfriaron, y se añadió a ello una disolución de hidróxido sódico de 2 moles/L a una temperatura interna de 15°C o menos para obtener una mezcla en disolución que tenía un pH de 7,3. A la mezcla en disolución obtenida se añadieron 5,76 L de una mezcla de disolventes de acetato de etilo/acetona (5:1). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, y se separó una capa orgánica. A una capa acuosa se añadieron 4,80 L de una mezcla de disolventes de acetato de etilo/acetona (5:1). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos, y se separó una capa orgánica. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 2,40 L de agua helada, y se concentraron a presión reducida para obtener 177 g de un polvo amarillo de cristales no purificados de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico.

Ejemplo de referencia 4

Bis(acetato-O)-[6,7-difluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato-O^3,O^4]boro

86,4 g (1,40 moles) de ácido bórico (para producción de un catalizador) se añadieron a 17,9 L (190 moles) de anhídrido acético en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se calentó y agitó a 70,0 a 77,7°C durante 30 minutos. Después la mezcla se enfrió a una temperatura interna de 24,7°C (ajuste de temperatura de agua tibia: 23,0°C). Se añadió después ácido bórico en cuatro porciones a la mezcla en disolución. Más específicamente, se añadieron 842 g (13,6 moles) de ácido bórico (primera porción) a la mezcla en disolución, y la mezcla resultante se agitó a 24,7 a 27,4°C durante 30 minutos. Después se añadieron 842 g (13,6 moles) de ácido bórico (segunda porción) a la mezcla en disolución, y la mezcla resultante se agitó a 24,3 a 26,3°C durante 30 minutos. A la mezcla en disolución se añadieron 842 g (13,6 moles) de ácido bórico (tercera porción), y la mezcla resultante se agitó a 24,3 a 26,8°C durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla en disolución 842 g (13,6 moles) de ácido bórico (cuarta porción), y la mezcla resultante se agitó a 25,1 a 28,3°C durante 30 minutos. La mezcla en disolución se agitó a 50,0 a 54,9°C durante 30 minutos para obtener una disolución de ajuste de triacetato de ácido bórico.

Se añadieron 4,60 kg (14,0 moles) de éster etílico de ácido 6,7-difluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico a la disolución de ajuste de triacetato de ácido bórico para obtener una disolución de preparación de la reacción, y esta disolución se agitó a 53,7 a 56,9°C durante tres horas. La disolución de preparación de la reacción se enfrió a 30,0°C y se dejó en reposo durante la noche a temperatura ambiente. La disolución de preparación de la reacción se calentó a 55,0°C para disolver los precipitados, y se añadieron a ella 13,8 L de acetona para obtener una mezcla de reacción.

Separadamente, se mezclaron 161 L de agua y 28,2 L (464 moles) de agua amoniacal (28%) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se enfrió a 1,6°C. La mezcla de reacción preparada anteriormente (1) se añadió a la mezcla, y la mezcla resultante se lavó con 9,20 L de acetona para obtener una disolución para la obtención de cristales no purificados. La disolución para obtener cristales no purificados se enfrió a 15,0°C y se agitó a 6,2 a 15,0°C durante una hora. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con 46,0 L de agua para obtener 9,07 kg de cristales húmedos no purificados. Los cristales húmedos no purificados se secaron a presión reducida a una temperatura establecida de 65,0°C durante aproximadamente 16 horas para obtener 5,89 kg de cristales no purificados.

29,5 L de acetona y los cristales no purificados se mezclaron en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla en disolución obtenida se calentó para disolución (temperatura de disolución: 52,6°C). En el calentamiento, se añadieron gota a gota 58,9 L de di-isopropil-éter a la mezcla en disolución hasta que se produjo la cristalización (cantidad de adición gota a gota: 10,0 L, 52,8 → 48,7°C, temperatura de cristalización: 49,0°C). Después de que se observó la cristalización, la mezcla en disolución se agitó a 49,0 a 50,1°C durante 15 minutos, y el di-isopropil-éter restante se añadió gota a gota a la mezcla en disolución (50,1 → 46,4°C), y la mezcla resultante se agitó a 46,7 a 51,7°C durante 15 minutos. La mezcla en disolución se enfrió a 15°C y se agitó a 8,1 a 15,0°C durante 30 minutos. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con 5,89 L de acetona y 11,8 L de di-isopropil-éter para obtener 6,19 kg de cristales húmedos. Los cristales húmedos se secaron a presión reducida a una temperatura de agua tibia establecida en 65,0°C durante aproximadamente 20 horas para obtener 5,42 kg de bis(acetato-O)-[6,7-difluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato-O^3,O^4]boro (rendimiento: 90,4%).

Punto de fusión: 183 a 185°C. (desc).

Análisis elemental (%): como $C_{17}H_{15}BF_3NO_8$

Calc.: C, 47,58; H, 3,52; N, 3,26.

Medido: C, 47,91; H, 3,44; N, 3,04.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 2,04 (6H, s), 4,22 (3H, d, J=2,4 Hz), 4,88 (2H, dt, J=47,0, 4,4 Hz), 5,21 (2H, dt, J=24,9, 4,4 Hz), 8,17 (1H, t, J=8,8 Hz), 9,11 (1H, s).

ESI MS (positivo) m/z: 430 $(M+H)^+$.

IR (KBr) cm^{-1}: 3080, 1703.

Ejemplo de referencia 5

Sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

Se mezclaron 25,0 L de sulfóxido de dimetilo, 9,72 L (69,9 moles) de trietilamina, y 2,96 kg (12,8 moles) de (3R, 4S)-3-ciclopropilaminometil-4-fluoropirrolidina en una atmósfera de nitrógeno para obtener una mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se agitó a 23,3 a 27,5°C durante 15 minutos. Se añadieron 5,00 kg (11,7 moles) de bis(acetato-

O)-[6,7-difluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato-O^3,O^4]boro a la mezcla de reacción a 26,4 a 28,1°C, y la mezcla de reacción se agitó a 23,7 a 28,3°C durante 2 horas. Se añadieron 100 L de acetato de etilo a la mezcla de reacción, y a ello se añadieron 100 L de agua. Después una disolución de 800 g de hidróxido sódico (una cantidad que daba una disolución de 2 moles/L) en 10,0 L de agua se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, y se separó una capa acuosa. Se añadieron 100 L de acetato de etilo a la capa acuosa. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos, y se separó una capa de acetato de etilo.

Se combinó la capa de acetato de etilo, y se añadieron 100 L de agua. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos y se dejó en reposo, y se desechó una capa acuosa. Después la capa de acetato de etilo se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 50,0 L de 2-propanol y la disolución resultante se dejó en reposo durante la noche a temperatura ambiente. A la disolución se añadió una disolución de 4,37 L (52,4 moles) de ácido clorhídrico en 21,8 L de agua (una cantidad que daba una disolución de 2 moles/L), y la mezcla resultante se agitó a 23,6 a 26,4°C durante 30 minutos. La mezcla se calentó a una temperatura externa de 55,0°C para disolución (se observó disolución a 48,3°C) y después se enfrió para cristalización. La mezcla se agitó a 39,8 a 41,4°C durante 30 minutos, después se enfrió (ajustes de temperatura aproximados: 7,0°C hasta 20,0°C y -10,0°C por debajo de 20,0°C), y se agitó a 4,4 a 10,0°C durante 1 hora. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con 50 L de 2-propanol para obtener 7,07 kg de cristales húmedos no purificados de sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico.

Ejemplo 1

Sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (cristales A)

9,57 kg de la sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico no purificada obtenida en el Ejemplo de referencia 1 se añadió a una mezcla de disolventes de 60 L de etanol y 10,8 L de agua purificada, y la mezcla se calentó para disolución. La disolución se filtró a través de un filtro y se lavó con una mezcla de disolventes de 24,0 L de etanol y 1,20 L de agua purificada. Después de que se confirmó la disolución, se añadieron 96,0 L de etanol calentado (99,5) a la disolución a 71,2 a 72,6°C. Después la disolución resultante se enfrió (ajuste de temperatura de agua tibia: 60,0°C). Después de observarse la presencia de cristalización (temperatura de cristalización: 61,5°C), la mezcla se agitó a 59,4 a 61,5°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en etapas (el ajuste de temperatura de agua tibia por encima de 50,0°C fue 40,0°C; el ajuste de temperatura de agua tibia por encima de 40,0°C fue 30,0°C; el ajuste de temperatura de agua tibia por encima de 30,0°C fue 20,0°C; el ajuste de temperatura por encima de 20,0°C fue 7,0°C; el ajuste de temperatura por encima 15,0°C fue -10,0°C; y después la mezcla se dejó en reposo) y después se agitó a 4,8 a 10,0°C durante una hora. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con 30,0 L de etanol para obtener 5,25 kg de cristales húmedos de sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico. La velocidad de filtración de los cristales precipitados era alta, y los cristales se podían filtrar fácilmente incluso a escala industrial. Los cristales obtenidos se secaron a presión reducida a una temperatura establecida de 50,0°C durante aproximadamente 13 horas para obtener 4,83 kg de sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (cristales A) (rendimiento: 72,6%).

Los resultados de difracción de rayos-X de polvo se muestran en la Fig. 1. Como se puede ver en la Fig. 1, aparecieron picos a 4,9°, 10,8°, 12,9°, 18,2°, 21,7°, 24,7°, y 26,4°, y se encontraron picos característicos a 10,8°, 12,9°, y 24,7°.

Los resutados del análisis térmico (TG/DTA) se muestran en la Fig. 4. Como se puede ver en la Fig. 4, en el análisis térmico diferencial (DTA) solo un pico exotérmico debido a descomposición apareció a 210°C, y no se observaron otros picos endotérmicos y picos exotérmicos. En el análisis termogravimétrico (TG), no se observó pérdida de peso hasta 150°C, al menos 100°C.

Análisis elemental (%): como $C_{21}H_{24}F_3N_3O_4 \cdot HCl$

Calc.: C, 53,00; H, 5,30; N, 8,83.

Medido: C, 53,04; H, 5,18; N, 8,83.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 0,77-0,81 (2H, m), 0,95-1,06 (2H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,21-3,24 (1H, m), 3,35-3,39 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,65-3,78 (3H, m), 4,13 (1H, dd, J = 41,8, 13,1 Hz), 4,64-4,97 (3H, m), 5,14 (1H, dd, J = 32,7, 15,6 Hz), 5,50 (1H, d, J = 53,7 Hz), 7,80 (1H, d, J = 13,7 Hz), 8,86 (1H, s), 9,44 (2H, br s), 15,11 (1H, br s).

ESI MS (positivo) m/z: 440 $(M+H)^+$.

Ejemplo 2

Hidrato de sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (cristales B)

30,0 g (63,0 mmoles) de la sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico obtenida en el Ejemplo de referencia 1 se añadieron a una mezcla de disolventes de 600 mL de 2-propanol y 90,0 mL de agua, y la mezcla se calentó para disolución (temperatura interna: 72°C). Después la disolución se enfrió. Después de observarse la aparición de cristalización (temperatura interna: 49°C) la mezcla se agitó a aproximadamente la temperatura de cristalización (temperatura interna: 48 a 49°C) durante 5 minutos. La disolución se calentó a partir de la temperatura de cristalización hasta que la temperatura interna aumentó aproximadamente 10°C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos (temperatura interna: 48 a 60°C). La disolución se enfrió gradualmente (se enfrió aproximadamente 1°C por minuto) y se agitó a 10°C o menos durante 1 hora (temperatura interna: 2 a 10°C). Los cristales precipitados se filtraron y se lavaron con una mezcla de disolventes de 143 mL de 2-propanol y 7,5 mL de agua para obtener 34,5 g de un polvo blanco de hidrato de sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (cristales B).

Los resultados de difracción de rayos-X de polvo se muestran en la Fig. 2. Como se puede ver en la Fig. 2, aparecieron picos a 4,8°, 9,4°, 17,7°, 22,8°, 25,8°, y 27.0°, y se encontraron picos característicos a 9,4° y 17,7°.

Los resultados del análisis térmico se muestran en la Fig. 5. Como se puede ver en la Fig. 5, en el análisis térmico diferencial (DTA) se observó un pico endotérmico debido a deshidratación cuando la temperatura aumentó de la temperatura ambiente a 100°C (a 75,9°C en la Fig. 5), y se observaron picos exotérmicos a 142,3°C y 210°C. En el análisis termogravimétrico (TG), se observó una pérdida de peso de 7,01% hasta 100°C.

El valor de medición en la determinación de Karl Fischer de contenido de agua fue 7%.

La relación molar del compuesto:agua fue 1:2 calculada sobre la base del valor de medición en la determinación de Karl Fischer de contenido de agua. Además, la pérdida de peso hasta 100°C en el análisis termogravimétrico (TG) correspondió al valor de medición en la determinación de Karl Fischer de contenido de agua, y se observó claramente el pico endotérmico cuando la temperatura aumentó desde la temperatura ambiente a aproximadamente 100°C en el análisis térmico diferencial (DTA). Es decir, se ha observado que se produjo la desorción de agua cristalina desde la estructura cristalina causada por calentamiento desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 100°C, y el cristal obtenido se identificó como los cristales hidratados.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 0,77-0,81 (2H, m), 0,98-1,00 (2H, m), 2,79-2,93 (2H, m), 3,22 (1H, dd, J = 8,4, 12,2 Hz), 3,58 (3H, s), 3,65-3,81 (3H, m), 4,13 (1H, dd, J = 13,2, 42,1 Hz), 4,81-4,97 (2H, m), 5,15 (1H, dd, J = 15,7, 32,8 Hz), 5,55 (1H, d, J = 53,8 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 2,4, 13,2 Hz), 8,85 (s, 1H), 9,56 (2H, brs), 15,07 (1H, brs).

Ejemplos 3 a 7

Se obtuvieron las sales hidrocloruro del compuesto (1) como en el Ejemplo 2, excepto que se usaron las condiciones de relación de disolventes y cantidad de disolvente mostradas en la Tabla 1. La Tabla 1 muestra los valores de la actividad acuosa y los tipos de cristales obtenidos

[Tabla 1]

	Relacion de disolventes de cristalizacion	Cantidad de disolvente (cantidad de disolvente por 1 g de sal hidrocloruro no purificada)	Valor de la actividad acuosa	Cristal
EJEMPLO 1	EtOH:H_2O = 15:1	32 mL	0,33	CRISTALES A
EJEMPLO 3	EtOH:H_2O = 10:1	22 mL	0,43	CRISTALES A
EJEMPLO 4	EtOH:H_2O = 41:9	4 mL	0,67	CRISTALES B
EJEMPLO 2	IPA:H_2O = 20,3	23 mL	0,77	CRISTALES B
EJEMPLO 5	IPA:H_2O = 10,1	22 mL	0,67	CRISTALES B
EJEMPLO 6	IPA:H_2O = 94,6	50 mL	0,52	CRISTALES B
EJEMPLO 7	IPA:H_2O = 97,3	100 mL	0,33	CRISTALES A
EtOH: ETANOL, IPA: 2-PROPANOL				

Ejemplo 8

Hidrato de sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (cristales B)

1 g de sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (cristales A) se extendió sobre una placa petri y se colocó en un desecador en el que se había colocado una disolución saturada de sulfato potásico. Los cristales A se almacenaron a 25°C durante 1 semana obtener hidrato de sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (cristales B).

Ejemplo 9 (referencia)

Sal metanosulfonato de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico

Se añadieron 3,36 L de acetona a 178 g de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico sintetizado según el Ejemplo de referencia 3, y la mezcla se calentó para disolución. A la disolución se añadió gota a gota 0,48 L de una disolución en acetona de 59,1 g de ácido metanosulfónico a una temperatura interna de aproximadamente 40°C (la disolución obtenida se denomina de aquí en adelante mezcla en disolución). La mezcla en disolución se agitó a una temperatura interna de aproximadamente 40°C durante 0,5 horas. La mezcla en disolución se enfrió y se agitó a una temperatura interna de 10°C o menos durante 0,5 horas. Los cristales precipitados se separaron por filtración, se lavaron con 1,44 L de acetona, y se secaron a 50°C a presión reducida durante 2 horas para obtener 198 g de sal metanosulfonato de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico sin purificar.

A 198 g del producto no purificado se añadieron 1,98 L de una mezcla de disolventes de acetona y agua (5:1), y la mezcla se calentó para disolución. La disolución se filtró a través de un filtro, y el recipiente se lavó con 2,96 L de acetona. El filtrado se combinó con los lavados, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de precipitar los cristales, la mezcla se agitó durante 15 minutos, se calentó y agitó a una temperatura interna de 35 a 41°C durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió y agitó a una temperatura interna de 10°C o menos durante 0,5 horas. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con 0,99 L de acetona. Y los cristales húmedos (136 g) se secaron a presión reducida a 40°C durante 19 horas y después a 50°C durante aproximadamente 4 horas para obtener 133 g de cristales de sal metanosulfonato de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico.

Los resultados de difracción de rayos-X de polvo se muestran en la Fig. 3. Como se puede ver en la Fig. 3, aparecieron picos a 9,9°, 14,1°, 16,6°, 19,8°, 22,3°, y 28,0°, y se observaron picos característicos a 9,9°, 14,1°, y 28,0°.

Los resultados del análisis térmico (TG/DTA) se muestran en la Fig. 6. Como se puede ver en la Fig. 6, en el análisis térmico diferencial (DTA) se observó un pico endotérmico debido a la fusión a 213,1°C, y se observó un pico exotérmico debido a la descomposición a 220,2°C. No se observaron otros picos endotérmicos ni picos exotérmicos. En el análisis termogravimétrico (TG), no se observó pérdida de peso hasta 200°C, al menos 100°C.

Punto de fusión (método de placa caliente): 207 a 210°C (descomposición).

$[\alpha]_D^{28}$ −176 (c 1,0, H_2O)

IR (método de KBr); 1727, 1626, 1466, 1227, 1059 cm^{-1}

Análisis elemental (%): como $C_{21}H_{24}F_3N_3O_4.CH_4O_3S$

Calc.: C, 49,34; H, 5,27; N, 7,85.

Medido: C, 49,49; H, 5,15; N, 7,62.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 0,78-0,92 (4H, m), 2,35 (3H, d, J = 1,7 Hz), 2,73-2,87 (2H, m), 3,28 (1H, dd, J = 12,8, 7,0 Hz), 3,42 (1H, dd, J = 13,0, 6,6 Hz), 3,58 (3H, s), 3,65-3,76 (3H, m), 4,13 (1H, ddt, J = 42,1, 12,9, 2,8 Hz), 4,66-4,97 (3H, m), 5,08-5,22 (1H, m), 5,46 (1H, d, J = 53,6 Hz), 7,80 (1H, d, J = 13,6 Hz, 8,78-8,93 (3H, m), 15,07 (1H, brs).

ESI MS (positivo) m/z: 440 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10

Sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (cristales A)

7,07 kg de la sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico no purificada obtenida en el Ejemplo de referencia 5 se añadió a una mezcla de disolventes de 50 L de etanol y 9,0 L de agua purificada, y la mezcla se calentó para disolución. La disolución obtenida se filtró a través de un filtro y se lavó con una mezcla de disolventes de 20,0 L de etanol y 1,0 L de agua purificada. Después de que se confirmó la disolución, se añadieron 80,0 L de etanol calentado (99,5) a la disolución a 70,6 a 71,4°C. La disolución se enfrió (ajuste de temperatura de agua tibia: 60,0°C). Después de observarse la aparición de cristalización (temperatura de cristalización: 61,4°C), la mezcla se agitó a 60,0 a 61,4°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió en etapas (enfriada hasta 50,0°C con un ajuste de temperatura de agua tibia de 40,0°C, enfriada hasta 40,0°C con un ajuste de temperatura de agua tibia de 30,0°C, enfriada hasta 30,0°C con un ajuste de temperatura de agua tibia de 20,0°C, enfriada hasta 20,0°C con un ajuste de temperatura de 7,0°C, enfriada hasta 15,0°C con un ajuste de temperatura de -10,0°C, y después se dejó reposar) y después se agitó a 1,2 a 10,0°C durante una hora. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con 25,0 L de etanol para obtener 4,52 kg de cristales húmedos de sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico. Los cristales húmedos se secaron a una temperatura establecida de 50,0°C a presión reducida durante aproximadamente 14 horas para obtener 4,07 kg de sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (cristales A) (rendimiento: 73,4%).

Análisis elemental (%): como $C_{21}H_{24}F_3N_3O_4 \cdot HCl$

Calc.: C, 53,00; H, 5,30; N, 8,83.

Medido: C, 52,80; H, 5,35; N, 8,82.

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ (ppm): 0,71-0,86 (2H, m), 0,90-1,07 (2H, m), 2,73-2,98 (2H, m), 3,15-3,29 (1H, m), 3,30-3,45 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,63-3,83 (3H, m), 4,13 (1H, dd, J = 42,1, 13,2 Hz), 4,64-5,00 (3H, m), 5,15 (1H, dd, J = 32,8, 15,7 Hz), 5,52 (1H, dt, J = 53,8, 2,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 13,7 Hz), 8,86 (1H, s), 9,55 (2H, brs), 15,11 (1H, brs).

ESI MS (positivo) m/z: 440 $(M+H)^+$.

Ejemplo de prueba 1

Prueba de estabilidad en almacenamiento de cristales de sal hidrocloruro (cristales A), cristales de hidrato de sal hidrocloruro (cristales B), cristales de sal hidrocloruro (cristales C), y cristales de sal metanosulfonato.

Después de que los cristales de sal hidrocloruro (cristales A), cristales de hidrato de sal hidrocloruro (cristales B), cristales de sal hidrocloruro (cristales C), y cristales de sal metanosulfonato (referencia) del compuesto (1) se almacenaron en estado cerrado o abierto a 40°C y una humedad relativa de 75% con recipientes opacos, se midieron por HPLC las cantidades de estos cristales.

Condiciones de HPLC: se usó una columna, que es Inertsil ODS-3V fabricada por GL Sciences Inc., y tiene un diámetro interior de 4,6 mm, una longitud de 15 cm, y un diámetro de partícula de 5 μm. Una fase móvil usada fue una mezcla de una fase móvil A y una fase móvil B. Como fase móvil A se usó ácido fosfórico diluido (1 → 1000), y como fase móvil B se usó metanol para cromatografía líquida. La proporción de la fase móvil A se cambió de 65% a 70% en 0 a 10 minutos, de 70% a 65% en 10 a 20 minutos, y de 65% a 20% en 20 a 40 minutos y se mantuvo en 20% en 40 a 45 minutos para controlar el gradiente de concentración, y la fase móvil se alimentó a un caudal de 1 mL por minuto. La longitud de onda de medición usada fue 294 nm.

La Tabla 2 muestra los resultados del análisis de las cantidades de los cristales que permanecían inalterados en diferentes momentos cuando los cristales de sal hidrocloruro (cristales A), los cristales de hidrato de sal hidrocloruro (cristales B), los cristales de sal hidrocloruro (cristales C), los cristales de sal metanosulfonato, y los cristales libres se almacenaron en condiciones de 40°C y 75% de HR.

[Tabla 2]

Estabilidad en almacenamiento (40°C/75%HR) de cristales de sal hidrocloruro (cristales A), cristales de hidrato de sal hidrocloruro (cristales B), cristales de sal hidrocloruro (cristales C), cristales de sal metanosulfonato, y cristales libres.					
FORMA CRISTALINA	INICIAL	2 SEMANAS		4 SEMANAS	
		ESTADO ABIERTO	ESTADO CERRADO	ESTADO ABIERTO	ESTADO CERRADO
CRISTALES A	99,52	ND	ND	99,51	99,52
CRISTALES B	99,59	ND	ND	99,64	99,65
CRISTALES C	99,75	99,47	99,37	ND	ND
CRISTALES DE SAL METANOSULFONATO	95,18	ND	ND	95,89	96,09
CRISTALES LIBRES	95,18	95,27	95,13	95,35	95,00

ND: NINGUNOS DATOS

Como se desprende de la Tabla 2, en los cristales C se observó que la cantidad de cristales inalterados disminuyó a las 2 semanas, y por tanto la estabilidad en almacenamiento no fue alta. Sin embargo, en los cristales A, cristales B, y cristales de la sal metanosulfonato, ningún cambio se observó en la cantidad de cristales inalterados a las 4 semanas, y por tanto, como los cristales libres, fueron estables.

Ejemplo de prueba 2

Prueba de estabilidad en almacenamiento frente a la luz sobre cristales de sal hidrocloruro (cristales A), cristales de sal metanosulfonato, y cristales libres

La Tabla 3 muestra los resultados del análisis de las cantidades de los cristales que permanecían inalterados en diferentes momentos cuando los cristales A, los cristales de sal metanosulfonato (referencia), y los cristales libres (referencia) se almacenaron bajo irradiación usando una lámpara fluorescente D65.

[Tabla 3]

Estabilidad en almacenamiento frente a la luz (irradiación D65) de CRISTALES DE sal hidrocloruro (cristales A), CRISTALES DE sal metanosulfonato, y cristales libres						
FORMA CRISTALINA	INICIAL	CANTIDAD DE IRRADIACION TOTAL (lx·hrs)				
		110.000	220.000	530.000	860.000	1.280.000
CRISTALES A	98,68	97,74	97,43	97,32	96,32	91,33
CRISTALES DE SAL METANOSULFONATO	98,83	98,01	97,5	96,91	95,37	95,11
CRISTALES LIBRES	96,12	77,71	75,31	66,34	49,82	44,85

En los cristales libres, se observó que la cantidad de cristales inalterados disminuyó significativamente incluso a 110.000 lx·hrs. Por otra parte, en los cristales A y cristales de la sal metanosulfonato, casi no se observaron cambios a esa cantidad de irradiación. Las cantidades de los cristales A y los cristales de la sal metanosulfonato se observó que disminuían a 1.280.000 lx·hrs. Sin embargo, la reducción en la cantidad de cristales libres a 1.280.000 lx·hrs fue 50% o mayor. Por tanto, se descubrió que la estabilidad de los cristales A y los cristales de la sal metanosulfonato mejoró significativamente.

Ejemplo de prueba 3

Prueba de solubilidad de cristales de sal hidrocloruro (cristales A), cristales de hidrato de hidrocloruro (cristales B), cristales de sal metanosulfonato, y cristales libres en agua

La Tabla 4 muestra las solubilidades de los cristales de sal hidrocloruro (cristales A), los cristales de hidrato de sal hidrocloruro (cristales B), los cristales de sal metanosulfonato (referencia), y los cristales libres (referencia) en agua.

[Tabla 4]

FORMA CRISTALINA	SOLUBILIDAD (mg/mL)
CRISTALES A	> 10
CRISTALES B	> 10
CRISTALES DE SAL METANOSULFONATO	> 10
CRISTALES LIBRES	< 1

La solubilidad de los cristales libres fue de 1 mg/mL o menos. Por otra parte, las solubilidades de los cristales A, cristales B, y cristales de sal metanosulfonato fueron de 10 mg/mL o mayores, y las solubilidades en agua fueron mejoradas claramente.

Aplicabilidad industrial

Los cristales de la sal hidrocloruro (inventivos), del hidrato de la sal hidrocloruro (inventivos), y de la sal metanosulfonato (referencia) de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico son seguros y no solo tienen una acción antibacteriana fuerte, sino que también son eficaces para bacterias resistentes para las que el agente antibacteriano convencional es menos eficaz. Estos cristales tienen alta solubilidad en agua y alta estabilidad en almacenamiento. Según los métodos de la presente memoria, los cristales de la sal hidrocloruro, hidrato de sal hidrocloruro, y sal metanosulfonato pueden suministrarse independientemente de una manera estable. Esta sal hidrocloruro, hidrato de sal hidrocloruro, y sal metanosulfonato se pueden usar selectivamente como productos farmacéuticos.

REIVINDICACIONES

1. Un cristal de la sal hidrocloruro de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico.

2. Un producto farmacéutico que comprende el cristal según la reivindicación 1.

3. El producto farmacéutico según la reivindicación 2 para uso como agente antibacteriano.

4. Un agente antibacteriano que comprende el cristal según la reivindicación 1 como principio farmacéutico activo.

5. El agente antibacteriano según la reivindicación 4, en donde el agente antibacteriano es una formulación de dosificación oral.

6. El agente antibacteriano según la reivindicación 4, en donde el agente antibacteriano es un inyectable.

7. Un método para producir el cristal de la sal hidrocloruro según la reivindicación 1, que comprende:

añadir ácido clorhídrico a una disolución en 2-propanol de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico para obtener una sal hidrocloruro no purificada; y

cristalizar la sal hidrocloruro obtenida no purificada con etanol hidratado que tiene una actividad acuosa inferior a 0,5 o 2-propanol hidratado que tiene una actividad acuosa inferior a 0,5.

8. El cristal de la sal hidrocloruro según la reivindicación 1 que es obtenible por:

adición de ácido clorhídrico a una disolución en 2-propanol de ácido 7-{(3S,4S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-4-fluoropirrolidin-1-il}-6-fluoro-1-(2-fluoroetil)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico para obtener una sal hidrocloruro no purificada; y

cristalización de la sal hidrocloruro obtenida no purificada con etanol hidratado que tiene una actividad acuosa inferior a 0,5 o 2-propanol hidratado que tiene una actividad acuosa inferior a 0,5.

FIG. 1

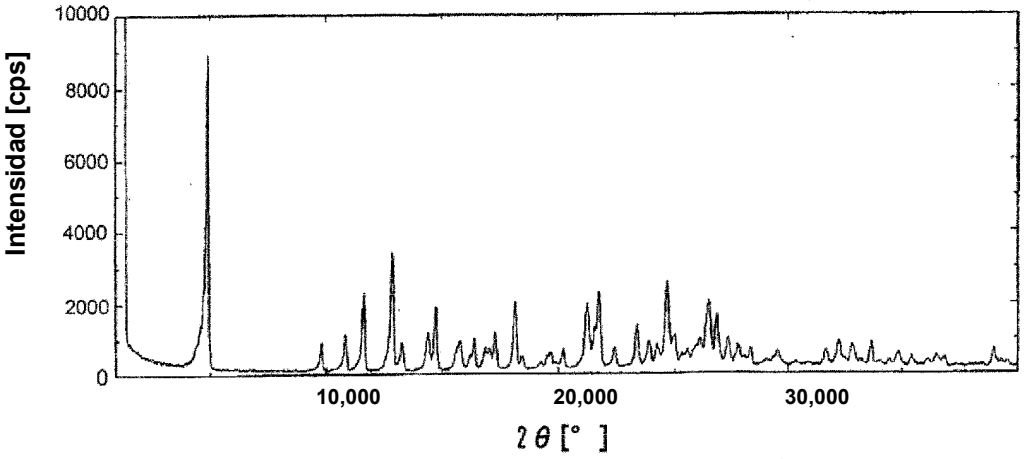


FIG. 2

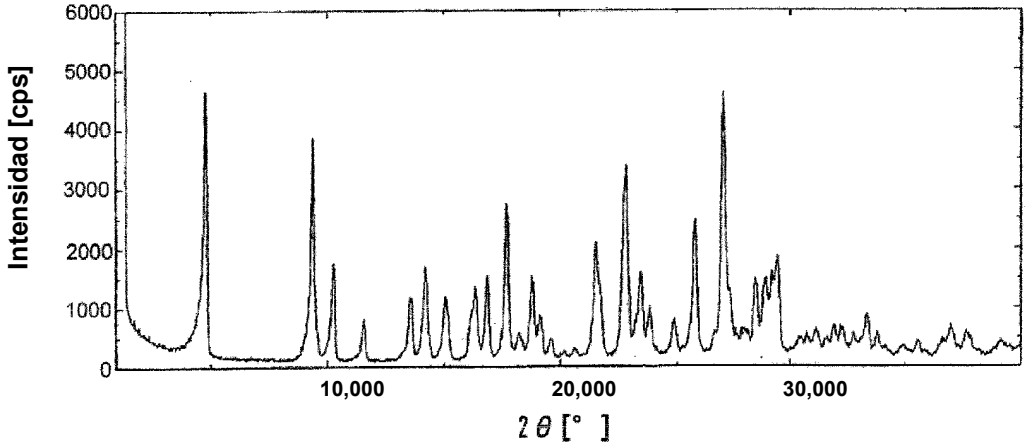


FIG. 3

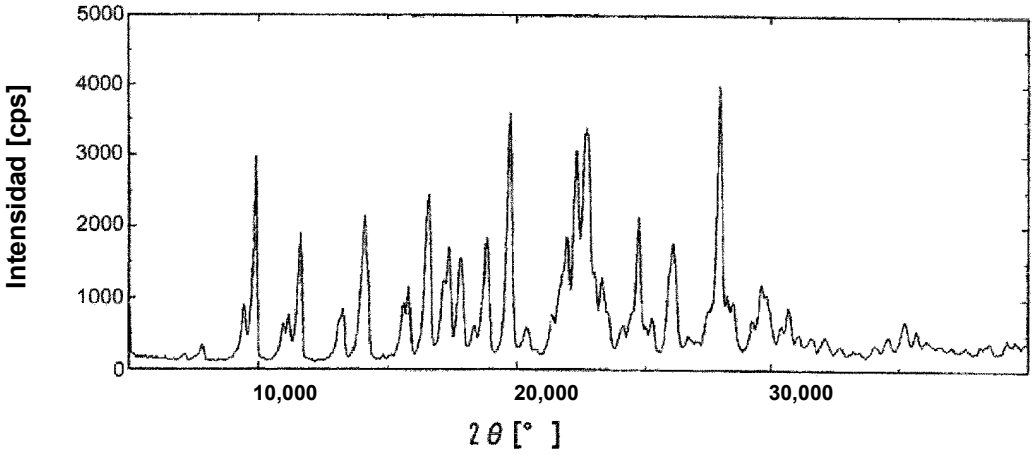


FIG. 4

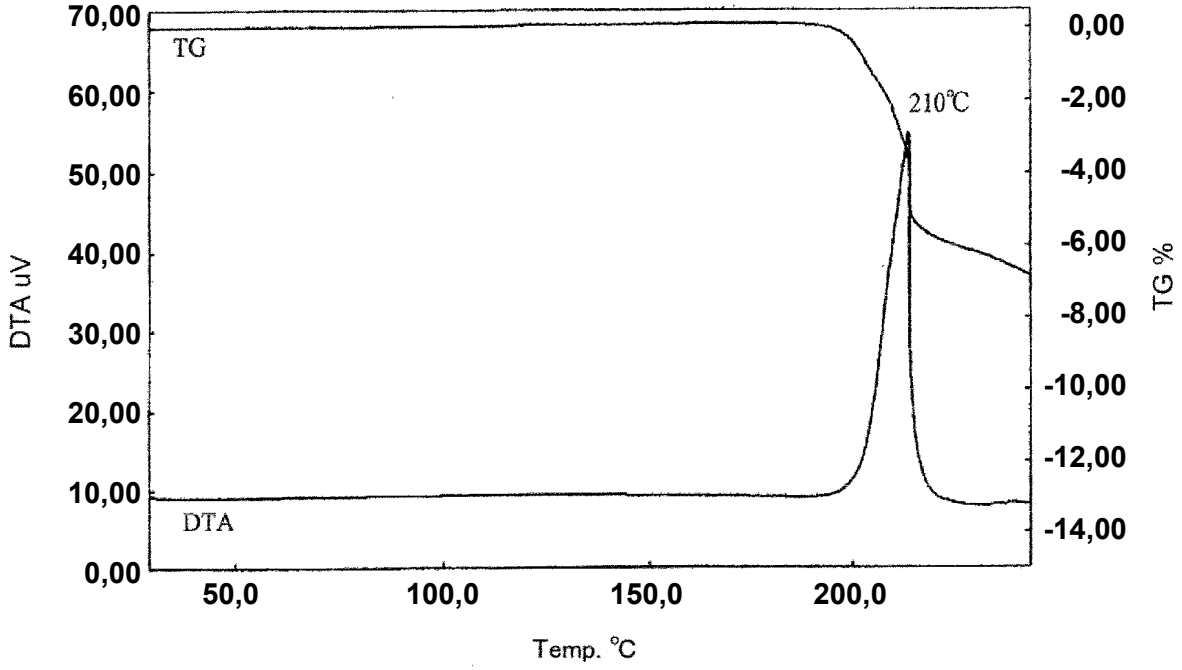

70,00
60,00
50,00
40,00
30,00
20,00
10,00
0,00
DTA uV
TG
DTA
210°C
0,00
-2,00
-4,00
-6,00
-8,00
-10,00
-12,00
-14,00
TG %
50,0
100,0
150,0
200,0
Temp. °C

FIG. 5

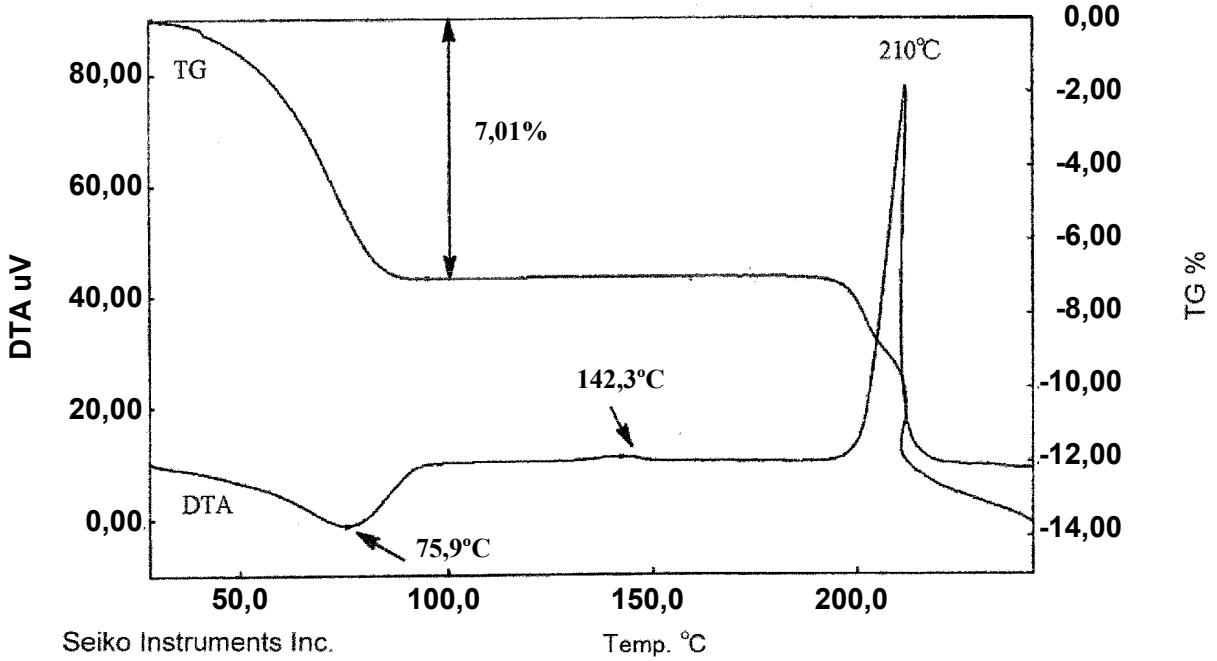
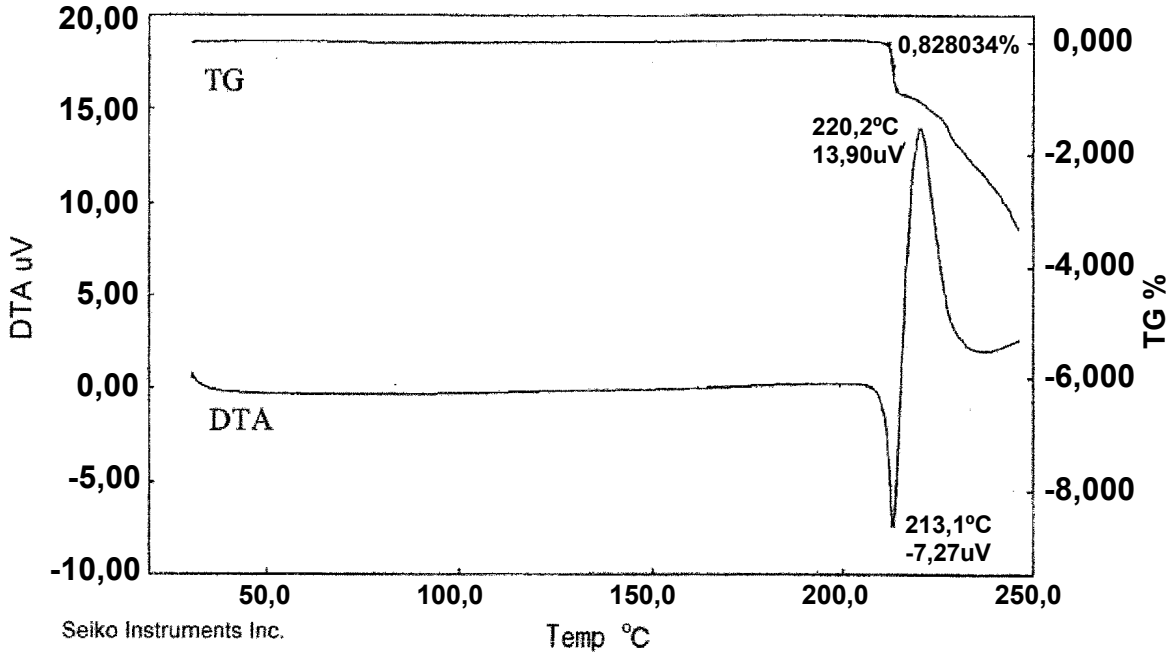

80,00
60,00
40,00
20,00
0,00
DTA uV
TG
DTA
7,01%
142,3°C
75,9°C
210°C
0,00
-2,00
-4,00
-6,00
-8,00
-10,00
-12,00
-14,00
TG %
50,0
100,0
150,0
200,0
Seiko Instruments Inc.
Temp. °C

FIG. 6


20,00
15,00
10,00
5,00
0,00
-5,00
-10,00
DTA uV
TG
DTA
0,828034%
220,2ºC
13,90uV
213,1ºC
-7,27uV
0,000
-2,000
-4,000
-6,000
-8,000
TG %
50,0
100,0
150,0
200,0
250,0
Seiko Instruments Inc.
Temp ºC