



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 082**

51 Int. Cl.:

B01J 14/00 (2006.01)

C07D 207/36 (2006.01)

C07D 207/22 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

B01J 19/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02755123 .3**

96 Fecha de presentación : **02.08.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1412078**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2004**

54

Título: **Procedimientos para la producción de derivados amino protegidos de 4-aminometilpirrolidin-3-ona, gemifloxacina y sus sales.**

30

Prioridad: **02.08.2001 GB 0118938**
30.07.2002 GB 0217637

73

Titular/es: **LG Life Sciences Limited**
LG Twin Tower 20 Yoido-dong, Youngdungpo-gu
Seoul 150-721, KR

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

72

Inventor/es:
Brechtelsbauer, Clemens Michael Helmut;
Carpenter, Stephen Thomas;
Grinter, Trevor John;
Harris, Michael Anthony;
Kim, Yeongdae;
Kwon, Youngwoon;
Lee, Dongchul;
Ricard, François Xavier y
Saunders, Richard Neville

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

74

Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 314 082 T3

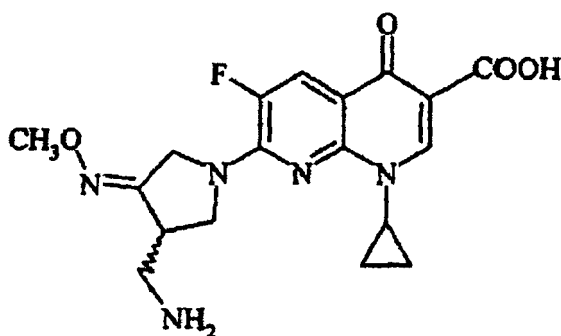
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimientos para la producción de derivados amino protegidos de 4-aminometilpirrolidin-3-ona, gemifloxacina y sus sales.

La presente invención se refiere a nuevos procedimientos para la producción de compuestos que se pueden utilizar a su vez para la producción de compuestos farmacéuticamente activos, por ejemplo, derivados de ácidos carboxílicos quinolona tales como gemifloxacina, que tiene actividad antibacteriana. En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción, entre otros, de derivados amino protegidos de 4-aminometilpirrolidin-3-ona; a un procedimiento para la producción de 4-aminometil-3-metoxiiminopirrolidina o de una sal de la misma o de variantes con sustituyentes oxima de la misma; y a procedimientos para la producción de gemifloxacina o de una sal farmacéuticamente aceptable y/o de un hidrato de la misma, que incluyen por ejemplo el desarrollo de uno de los procedimientos anteriormente mencionados.

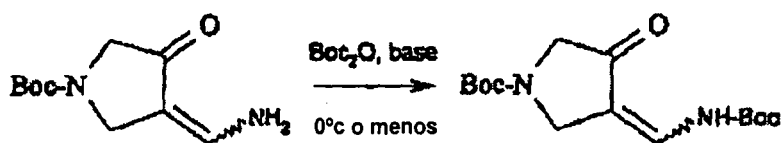
La EP 0 688 772 A1 y B1 revelan nuevos derivados de ácido carboxílico naftiridina con actividad antibacteriana, incluyendo ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico anhidro. El isómero *syn* oxima, ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-*syn*-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico, tiene el nombre (genérico) aprobado de "gemifloxacina" y tiene la fórmula:



La WO 98/42705 revela el metanosulfonato de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-*syn*-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico (metanosulfonato o mesilato de gemifloxacina) e hidratos del mismo, incluido el sesquihidrato.

La WO 99/44991 (PCT/KR99/00099) revela un proceso para la producción de 4-aminometil-3-alcoxiiminopirrolidinas y de sales de las mismas a partir de aminometilpirrolidin-3-ona y la alcoxilamina correspondiente.

Un paso clave en la síntesis del ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-*syn*-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico es la protección de la enamino pirrolidinona, por ejemplo con anhídrido de t-butoxicarbonilo (Boc₂O). El proceso en modo discontinuo descrito en la WO 99/44991 (PCT/KR99/00099, véanse especialmente los Ejemplos 4, 5 y 6) implica el tratamiento de una suspensión enfriada de 1-(N-t-butoxicarbonil)-4-aminometilpirrolidin-3-ona (obtenida por reducción con níquel Raney de la cianopirrolidinona) por ejemplo en isopropanol, THF o tolueno, con una solución de anhídrido de t-butoxicarbonilo, por ejemplo en isopropanol o THF, y con una base tal como t-butóxido de litio o con una disolución acuosa de hidróxido de sodio. Después del tratamiento, enfriamiento brusco con ácido clorhídrico y separación de capas para eliminar las sales inorgánicas, se recristaliza el producto para obtener 1-(N-t-butoxicarbonil)-4-(N-t-butoxicarbonil)-aminometilpirrolidin-3-ona. Se muestra la reacción esquemáticamente como sigue:



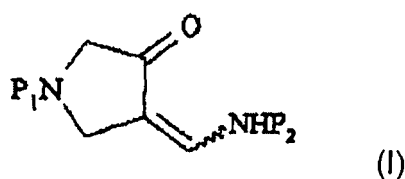
Sin embargo, esta reacción tiene varios problemas potenciales, que hacen que la operación en modo discontinuo no sea la ideal, en particular a escala comercial. Se ha descubierto que la reacción tiene una cinética extremadamente rápida y se caracteriza por ser extremadamente exotérmica. Para asegurar un alto rendimiento de un material de calidad cuando se amplía a escala de este proceso, se requiere un control preciso de varios factores, por ejemplo, el

ES 2 314 082 T3

tiempo de adición, la velocidad de adición, la temperatura, el tiempo de reacción, la estequiometría, la concentración de reactivos, etc., ya que se pueden generar con mucha facilidad subproductos no deseados (productos degradantes, dímeros y oligómeros). Además, el procedimiento se vuelve más complejo, ya que tanto el producto como la materia prima e incluso el anhídrido de t-butoxicarbonilo son inestables en condiciones de reacción básicas. Por ejemplo, la cetona enamina y el producto experimentarán una hidrólisis básica para producir el enol correspondiente y esto puede conducir a la formación de oligómeros no caracterizados. La formación de dímeros/subproductos impide la cristalización del producto, reduciendo así el rendimiento aislado. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar métodos alternativos para la producción de derivados amino protegidos de 4-aminometilpirrolidín-3-ona que sean adecuados para su uso a escala comercial.

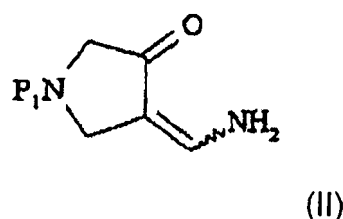
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la producción de derivados amino protegidos de 4-aminometilpirrolidín-3-ona, los cuales se emplean en la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I):



donde P_1 y P_2 , que pueden ser iguales o diferentes, son grupos protectores de amino,

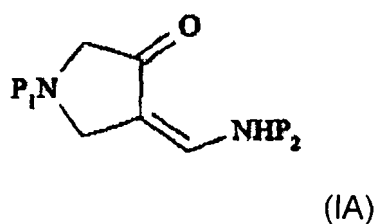
que comprende la protección de un compuesto de fórmula (II):



en un modo de operación en continuo en fase, en solución, donde el proceso se lleva a cabo en un equipo de reacción adaptado para su uso en el modo de procesamiento en continuo y siendo un sistema de no mezclado posterior, comprendiendo el equipo de reacción un reactor de flujo de pistón, o uno o más mezcladores estáticos.

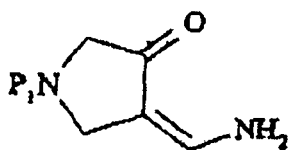
El doble enlace $C=C$ en la fórmula (I) y/o (II) puede ser de cualquier configuración; por ejemplo *E* o *Z* o una mezcla de *E* y *Z*. Cuando se utiliza este proceso en la síntesis de la gemifloxacina o de una sal de la misma, estas proporciones *E/Z* normalmente no son importantes, ya que este doble enlace $C=C$ se reduce normalmente en el siguiente paso de la síntesis.

El primer aspecto de la invención proporciona también un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (IA):



donde P_1 y P_2 , que pueden ser iguales o diferentes, son grupos protectores de amino,

que comprende la protección de un compuesto de fórmula (IIA):



(IIA)

15 en un modo de operación en continuo en fase en solución, donde el proceso se lleva a cabo en un equipo de reacción adaptado para su uso en el modo de procesamiento en continuo y siendo un sistema de no mezclado posterior, comprendiendo el equipo de reacción un reactor de flujo de pistón, o uno o más mezcladores estáticos.

20 En esta especificación, se considera que las referencias a un compuesto de fórmula (I) ó (II) se refieren/se aplican a un compuesto de fórmula (I) ó (II) respectivamente y/o a un compuesto de fórmula (IA) ó (IIA) respectivamente.

25 El “modo de operación en continuo”, también llamado “modo de procesamiento en continuo” se puede definir como la reunión de dos o más corrientes de reactivos/materias primas para formar un nuevo producto, en este caso derivados amino protegidos de 4-aminometilpirrolidin-3-ona, el compuesto de fórmula (I).

30 Los grupos protectores P_1 y P_2 incluyen cualquier grupo protector de amino adecuado, los grupos protectores de amino pueden eliminarse preferentemente bajo condiciones ácidas, por ejemplo mediante tratamiento con ácido metanosulfónico. Ejemplos de grupos protectores incluyen formilo, acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, paratoluensulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, *para*-metilbenciloxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, beta-yodoetoxicarbonilo, bencilo, *para*-metoxibencilo, tritilo, tetrahidropirranilo y pivaloilo. Como grupos protectores particulares que se pueden mencionar se incluyen acetilo, t-butoxicarbonilo y pivaloilo. El grupo protector preferente para P_1 y P_2 es el t-butoxicarbonilo.

35 La protección del grupo amino se puede conseguir mediante reacción del compuesto de fórmula (I) con un reactivo para introducir el grupo protector de amino P_2 , en presencia de una base, por ejemplo seleccionada de entre el grupo consistente en t-butóxido de litio, isopropóxido de litio, t-butóxido de potasio, t-butóxido de sodio y cloruro de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. La base es preferentemente hidróxido de potasio. La base está preferentemente en solución acuosa. La base, por ejemplo hidróxido de sodio o de potasio, por ejemplo una solución acuosa del mismo, se utiliza preferentemente en exceso con respecto al compuesto de fórmula (II), esto es a una estequiometría de 2,5 a 4 equivalentes, o ≥ 4 ó ≥ 5 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (II). Sin embargo, en una realización alternativa, y de forma especial pero no exclusiva, cuando se utilizan mezcladores estáticos que comprenden uno o más elementos de mezcla de forma helicoidal dispuestos axialmente dentro y en una relación estática con respecto a un tubo (reactor tubular), por ejemplo mezcladores estáticos “del tipo Kenics® KM” tal como se describe más adelante, y/o cuando los tiempos de residencia son de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 60 segundos, preferentemente de 10 a 30 segundos; entonces se utiliza preferentemente la base a una estequiometría de ≥ 5 ó ≥ 6 equivalentes, preferentemente de 5 a 15, de 5 a 12 o de 6 a 12 equivalentes, especialmente de 5 a 7 o de 6 a 7 equivalentes, y en particular de aproximadamente 6 equivalentes, con respecto al compuesto de fórmula (II). Este gran número de equivalentes es deseable para mejorar la conversión cuando se utilizan tiempos de residencia cortos, por ejemplo en el caso típico con un mezclador de “tipo Kenics® KM” y mezcladores estáticos similares, comparado con la reacción en modo discontinuo que lleva 30 minutos como mínimo.

50 El reactivo para introducir el grupo protector de amino se puede seleccionar de entre el grupo consistente en, por ejemplo, anhídrido de t-butoxicarbonilo, cloruro de pivaloilo y cloruro de acetilo.

55 Cuando P_2 es t-butoxicarbonilo, la protección del compuesto de fórmula (II) se consigue preferentemente mediante la reacción con anhídrido de t-butoxicarbonilo en presencia de hidróxido de potasio, por ejemplo de una disolución acuosa de hidróxido de potasio.

60 En el modo de operación en continuo de la invención, preferentemente una corriente de base acuosa, por ejemplo hidróxido de potasio, y una corriente de una solución de 1-(N-protégido)-4-aminometilpirrolidin-3-ona de fórmula (II), que contiene el reactivo para introducir el grupo protector de amino, por ejemplo anhídrido de t-butoxicarbonilo, se reúnen antes del enfriamiento brusco en ácido, por ejemplo en ácido clorhídrico o preferentemente en ácido acético acuoso. Este es un sistema de dos corrientes. Preferentemente, el enfriamiento brusco en ácido es una mezcla de ácido acético, agua e isopropanol, especialmente 2:1:1 aproximadamente en volumen.

65 En una realización alternativa del modo de operación en continuo de la invención, una primera corriente de base acuosa, por ejemplo hidróxido de potasio, una segunda corriente de una solución de 1-(N-protégido)-4-aminome-

ES 2 314 082 T3

tilenpirrolidin-3-ona de fórmula (II), y una tercera corriente (separada) que contiene (por ejemplo, en solución) el reactivo para introducir el grupo protector de amino, por ejemplo anhídrido de t-butoxicarbonilo, se reúnen antes del enfriamiento brusco en ácido, por ejemplo en ácido clorhídrico o preferentemente en ácido acético acuoso.

5 En todos los sistemas, es especialmente preferente que uno o tanto uno como otro de 1-(N-protegido)-4-aminometilenpirrolidin-3-ona de fórmula (II) y el reactivo para introducir el grupo protector de amino, por ejemplo anhídrido de t-butoxicarbonilo, no se almacenen en presencia de la base antes del proceso de protección en el modo de operación en continuo de la invención.

10 La elección del disolvente para la reacción dependerá de los reactivos particulares utilizados. Cuando se utiliza una base tal como hidróxido de potasio, la solución de 1-(N-protegido)-4-aminometilenpirrolidin-3-ona de fórmula (I), que contiene opcionalmente el reactivo para introducir el grupo protector de amino, preferentemente es una solución isopropanol/agua. Un disolvente alternativo es THF/agua. Estos sistemas de disolventes son adecuados también cuando se utiliza una tercera corriente (separada) que comprende una solución del reactivo para introducir el grupo protector de amino. Cuando la solución de 1-(N-protegido)-4-aminometilenpirrolidin-3-ona de fórmula (I) y/o del reactivo para introducir el grupo protector de amino, es una solución isopropanol/agua, entonces preferentemente es una solución de aproximadamente 20:1 hasta aproximadamente 1:1 en volumen isopropanol:agua o aproximadamente de 10:1 hasta aproximadamente 1:1 en volumen isopropanol:agua, en especial de 10:1 aproximadamente hasta 2:1 aproximadamente en volumen isopropanol:agua o aproximadamente de 8:1 hasta aproximadamente 3:1 en volumen isopropanol:agua, con especial preferencia de aproximadamente 5:1 en volumen isopropanol:agua. Con esta mezcla de disolventes preferente, el anhídrido de Boc ya es soluble y permanece soluble al enfriarse. Cuando la concentración de isopropanol se eleva demasiado, entonces puede disminuir la solubilidad de cualquier base hidróxido durante la reacción.

25 El proceso (proceso de protección) del primer aspecto de la invención se lleva a cabo preferentemente utilizando THF/agua o, en especial, isopropanol/agua como disolvente. Preferentemente, el proceso de protección se lleva a cabo utilizando como disolvente de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:2 en volumen isopropanol:agua o de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:2 en volumen isopropanol:agua, en especial de 3:1 aproximadamente a 2:3 aproximadamente en volumen isopropanol:agua o aproximadamente de 2:1 a aproximadamente 1:1 en volumen isopropanol:agua, con especial preferencia de aproximadamente 5:3 a aproximadamente 5:4 en volumen isopropanol:agua. En general, estos sistemas de disolventes de reacción maximizan la solubilidad durante la reacción del compuesto de fórmula (II), especialmente cuando $P_1 = P_2 = \text{Boc}$, del reactivo para introducir P_2 y de la base.

35 El proceso de la invención se realiza preferentemente a una temperatura inferior a 20°C, preferentemente a una temperatura de aproximadamente -30 a menos de 20°C, en especial de -25 aproximadamente a 10°C aproximadamente o de aproximadamente -20 a aproximadamente 10°C, con especial preferencia de aproximadamente -25 a aproximadamente 0°C o aproximadamente -20 a aproximadamente 0°C, y en particular de aproximadamente -15°C a aproximadamente 0°C.

40 El proceso para la producción de un compuesto de fórmula (II), de acuerdo con la invención, se lleva a cabo en cualquier equipo de reacción adaptado para su uso en el modo de procesamiento en continuo (modo de operación continuo). El procesamiento en continuo, que funciona normalmente en un modo de régimen permanente, presenta habitualmente las ventajas de un pequeño inventario de reacción y un control mejorado de las condiciones de operación. La transferencia intensificada de la masa (mezcla) y la transferencia de calor aseguran que no aparezcan, 45 sustancialmente, gradientes de temperatura o de concentración.

El equipo de reacción adaptado para su uso en el modo de procesamiento en continuo (operación continua) comprende preferentemente un reactor básicamente tubular para formar el producto de fórmula (I) y en el cual o aguas arriba del cual se reúnen dos, tres o más corrientes de los reactivos/materias primas. El reactor básicamente tubular es preferentemente recto, pero puede ser de otra forma, por ejemplo en forma de serpentín. El reactor tubular (carcasa) es preferentemente metálico, por ejemplo de acero o de una aleación de metales que contiene 1, 2, 3 o más de Fe, Ni, Cr, Mo; preferentemente una aleación de Fe-Ni-Cr-Mo tal como SS316. El material de aleación SS316 es bien conocido por el especialista. Durante el proceso en modo de operación continuo, el reactor básicamente tubular (por ejemplo, la temperatura de la camisa del mismo) se encuentra preferentemente a una temperatura inferior a 20°C, preferentemente \geq aproximadamente de -40 aproximadamente, \geq aproximadamente a -30, \geq aproximadamente a -23, \geq aproximadamente a -20 o \geq aproximadamente a -15°C, preferentemente de \leq aproximadamente 0°C, \leq aproximadamente a -5, o \leq aproximadamente a -15°C; por ejemplo de aproximadamente -23 a aproximadamente 0°C, de aproximadamente -23 a aproximadamente -5°C, de aproximadamente -23 a aproximadamente -15°C (por ejemplo, a aproximadamente -20°C) o de aproximadamente -15°C a aproximadamente -5°C o de aproximadamente -15 a aproximadamente 0°C. 60 La temperatura del reactor ideal puede depender del aparato y de las condiciones empleadas (por ejemplo, véanse los Ejemplos). El reactor tubular puede estar provisto de una camisa adaptada para recibir fluido circulante (por ejemplo, un líquido tal como aceite de silicona) durante su uso para controlar la temperatura, por ejemplo de enfriamiento, del reactor tubular. Alternativamente, en uso, el reactor se puede enfriar mediante su inmersión por ejemplo en un baño refrigerante, conteniendo por ejemplo hielo/agua o hielo/agua salada (a aproximadamente 0°C o menos) o etilenglicol 65 (por ejemplo, a aproximadamente -15°C).

El equipo de reacción comprende un reactor de flujo de pistón, o uno o más mezcladores estáticos. En este equipo, el mezclado es inducido pasivamente a través del flujo de fluido (por ejemplo, mezclador estático, reactor de flujo de

ES 2 314 082 T3

pistón) o activamente a través de dispositivos de mezcla (por ejemplo, CSTR en cascada, reactor de flujo oscilatorio). Véanse por ejemplo los descritos en Stonestreet P., Van der Veecken PMJ, "The effects of oscillatory flow and bulk flow components on residence time distribution in baffled tube reactors", *Chemical Engineering Research & Design*, 77(A8):671-684, 1999 Nov.; Streiff, F.A.; Rogers, J.A.; "Don't overlook static mixer reactors", *Chem. Eng. (N.Y.)* 101, 6 (1994), 76-82; y Levenspiel, O.; *Chemical Reaction Engineering*, Wiley, New York, 1993.

Equipos tales como los reactores de flujo de pistón o los mezcladores estáticos son sistemas de mezclado no posterior, que no proporcionan sustancialmente difusión axial alguna y permiten una homogeneidad sustancialmente radial (buena). Los reactores de flujo oscilatorio son sistemas parcialmente de mezclado posterior. El tiempo de mezcla en el equipo es preferentemente más corto que la vida media de reacción, que es el tiempo necesario para alcanzar el 50% de conversión, de modo tal que la reacción se encuentra en un régimen cinéticamente controlado. El tiempo de residencia se puede ajustar entonces para alcanzar la conversión necesaria.

En una aproximación se utiliza un reactor de flujo de pistón que es un Equipo Reactor de Flujo Pistón Intensificado (IPFR), por ejemplo tal como el mostrado esquemáticamente en la Figura 1. Es necesaria una mezcla eficaz para una reacción exitosa, el IPFR presenta ventajas con respecto a la velocidad y la selectividad de la reacción. Un IPFR típico comprende un reactor sustancialmente tubular, preferentemente un reactor tubular con camisa, ajustado con elementos de mezcla internos, por ejemplo los elementos de mezcla Sulzer® SMV; tal como se describe anteriormente, el mezclado es inducido pasivamente a través del flujo de fluido. Los elementos de mezcla dentro del tubo dividen y remezclan continuamente las corrientes de reacción, favoreciendo la transferencia de masa y calor. Así, incluso para caudales y números de Reynolds bajos, se puede conseguir un perfil de flujo de pistón uniforme con flujo de fluido turbulento. La camisa del reactor tubular con camisa está adaptada preferentemente para recibir el fluido circulante (por ejemplo un líquido tal como aceite de silicona) durante su uso, controlando la temperatura por ejemplo de enfriamiento del reactor tubular.

El uso del Reactor de Flujo Pistón Intensificado o IPFR se describe en C. Brechtelsbauer and F. Ricard, *Organic Process Research & Development*, 2001 (noviembre), 5, 646-651, publicado a 27 de octubre de 2001 en Internet. El contenido de esta referencia, de forma especial pero no exclusiva la teoría y los resultados experimentales con respecto al tiempo de residencia, número de Bodenstein, transferencia de calor, cinética, etc., se incorporan aquí como referencia.

Con relación a los mezcladores de flujo de pistón o estáticos, los elementos de mezcla internos pueden sobresalir hacia dentro de la superficie circunferencial interior del reactor tubular y/o los elementos de mezcla internos pueden estar contruidos integrados en la superficie circunferencial interna del reactor tubular, pero preferentemente uno o más (preferentemente la mayoría o todos) de los elementos de mezcla internos comprenden una o más inserciones insertables dentro del reactor tubular y capaces de posicionarse en una relación sustancialmente fija (estática) con respecto al reactor.

Los elementos de mezcla estáticos/mezcladores estáticos/reactor de flujo de pistón Sulzer se pueden obtener de Sulzer Chemtech (U.K.) Ltd., Westmead, Farnborough, Hampshire GU14 7LP, Reino Unido, tel.: +44 1252 544311; Sulzer Chemtech Ltd., Separation and Reaction Technology, P.O. Box 65, CH-8404 Winterthur, Suiza, tel.: +41 52 262 67 20; www.sulzerchemtech.com. Por ejemplo, se dispone de los siguientes elementos de mezcla/mezcladores: mezclador Sulzer® SMV; mezclador-reactor Sulzer® SMR; o posiblemente mezclador-intercambiador de calor Sulzer® SMXL, por ejemplo tal como se muestra en http://www.sulzerchemtech.com/eprise/SulzerChemtech/Sites/products_services/staticMixers/mixers.html y en los catálogos Sulzer Chemtech's Mixing and Reaction technology. Los mezcladores Sulzer® SMV pueden necesitar un tiempo de reacción más largo que el mezclador estático de tipo Kenics® KM descrito a continuación, pero son muy aptos y eficaces para grandes cantidades y condiciones de flujo de pistón/turbulento.

Preferentemente, uno o más (por ejemplo la mayoría o todos) de los mezcladores estáticos o el reactor de flujo de pistón comprende uno o más elementos estáticos de mezcla, donde la mayoría o todos los elementos de mezcla comprenden una pluralidad (por ejemplo, aproximadamente 3, 4, 5 ó 6) de hojas onduladas sobrepuestas, donde las ranuras de cada hoja ondulada son transversales, preferentemente sustancialmente perpendiculares a las ranuras de cualquier hoja ondulada directamente adyacente (por ejemplo la hoja directamente encima y la hoja directamente debajo). "Sobrepuestas" en este contexto significa "sobrepuestas en plano", es decir que las ranuras de las hojas onduladas se dirigen generalmente hacia (es decir en general se orientan hacia) las ranuras de cualquier hoja ondulada directamente adyacente; un ejemplo de esta disposición se muestra en las Figuras 6 a 9 (elemento de mezcla Sulzer® SMV - "tipo Sulzer SMV"). En el elemento de mezcla generalizado, la pluralidad de hojas onduladas sobrepuestas dividen y mezclan la corriente de fluido en el sentido de la anchura a través de las hojas; de modo que, en términos más generales, uno o más (por ejemplo la mayoría o todos) de los mezcladores estáticos o el reactor de flujo de pistón comprenden uno o más elementos de mezcla estáticos, donde algunos, la mayoría o todos los elementos de mezcla se adaptan para dividir y mezclar una corriente de fluido que circula por los mismos sustancialmente en una dimensión transversal al flujo de fluido.

Preferentemente, los elementos de mezcla son básicamente cilíndricos en su perfil exterior para ajustarse perfectamente dentro del reactor tubular, siendo el eje del cilindro sustancialmente paralelo a los planos de las hojas onduladas.

ES 2 314 082 T3

Preferentemente, una pluralidad de los elementos de mezcla (por ejemplo, 3, 4, 5 o más) están básicamente alineados en el sentido axial dentro del reactor sustancialmente tubular, con las hojas onduladas dispuestas para permitir el flujo del fluido longitudinalmente a lo largo del reactor tubular. Los elementos de mezcla adyacentes están preferentemente en contacto uno con otro y normalmente no están unidos o fundidos uno a otro, pero alguno, la mayoría o todos los elementos de mezcla opcionalmente se pueden unir o fundir en una estructura de mezcla compuesta unitaria. Los elementos de mezcla se mantienen preferentemente en una relación aproximadamente estática con respecto al reactor tubular por medio de medios de fijación del elemento de mezcla. Los medios de fijación pueden ser una tapa terminal abierta (por ejemplo, en forma de S) que se puede fijar o puede estar fijada a través de uno o ambos extremos del reactor tubular, capaz de dejar fluir el fluido por el mismo y capaz de sujetar y/o comprimir los elementos de mezcla juntos dentro del reactor tubular. Preferentemente, alguno o todos los elementos de mezcla del reactor tubular están dispuestos estáticamente de modo tal que se encuentran en una orientación girada (preferentemente girada sustancialmente de forma perpendicular, por ejemplo de unos 70-110°, por ejemplo de unos 90°) alrededor del eje longitudinal del reactor tubular con respecto a uno o ambos elementos de mezcla cercanos. Preferentemente, cada elemento de mezcla gira 90° alrededor del eje longitudinal con respecto al elemento de mezcla en cada lado del mismo; un ejemplo de esta disposición de los elementos de mezcla del reactor tubular se muestra en la Figura 10. Aquí, el primer elemento divide y mezcla la corriente de un lado para otro, el segundo elemento divide y mezcla la corriente en una dirección hacia arriba y hacia abajo, el tercer elemento divide y mezcla la corriente de un lado para otro, etc. Los elementos de mezcla de Sulzer® SMV y los mezcladores estáticos son de este tipo (“tipo Sulzer® SMV”).

Esta disposición asegura una mezcla y división muy eficaces y rápidas de las corrientes en ambas direcciones y es adecuada para un flujo de pistón/turbulento y/o corrientes de líquidos inmiscibles. Por ejemplo, para el proceso de protección de la invención según los Ejemplos 1-5, la corriente de KOH acuosa y la corriente de isopropanol/agua que contiene Boc₂O (anhídrido de Boc) y el compuesto de fórmula (II) donde P₁ es t-butoxicarbonilo normalmente son inicialmente miscibles, pero la formación de una sal durante la reacción provoca un cambio en la densidad de la corriente acuosa que puede causar que la corriente que contiene IPA y la corriente acuosa se dividan (es decir que se vuelven inmiscibles) durante la reacción en ausencia de elementos de mezcla eficaces y rápidos en el reactor tubular.

Una aproximación alternativa pero similar al IPFR consiste en incorporar uno o más mezcladores estáticos para obtener la mezcla requerida, por ejemplo tal como se muestra esquemáticamente en la Figura 3. Dos corrientes se pueden reunir y luego pasar por un mezclador estático o una serie de mezcladores estáticos, por ejemplo los mezcladores estáticos Kenics® (por ejemplo de longitud de 20 cm, diámetro exterior de 0,5 cm, diámetro interior de 0,33 cm), en particular los mezcladores estáticos Kenics® KM. La salida de uno o más mezcladores estáticos pasa preferentemente por un enfriamiento brusco con ácido. El número de mezcladores utilizados depende de las dimensiones del mezclador, del caudal y del rendimiento de la mezcla.

Los mezcladores estáticos Kenics® se obtienen de Chemineer, una unidad de R&M, Ltd., Cranmer Road, West Meadows, Derby DE21 6XT, Reino Unido; o de Chemineer, Inc., 125 Flagship Drive, North Andover, Massachusetts 01845, USA (véase también <http://www.chemineer.com/main.php> para la información general y [.../km.php](http://www.chemineer.com/km.php) para los mezcladores estáticos Kenics® KM).

En la realización de mezcladores estáticos, preferentemente uno o más (por ejemplo todos) los mezcladores estáticos comprenden uno o más elementos de mezcla dispuestos en el interior (o que pueden estar dispuestos) sustancialmente en el sentido axial y en una relación sustancialmente estática con respecto a un reactor sustancialmente tubular, y los elementos de mezcla definen al menos una vía de flujo de fluido sustancialmente helicoidal en la dirección axial entre el elemento de mezcla y las paredes circunferenciales interiores del reactor tubular. Estos se denominan aquí mezcladores estáticos “de tipo Kenics®”. Preferentemente, se definen así dos o más vías de flujo de fluido sustancialmente helicoidales. Preferentemente, los elementos de mezcla están torcidos helicoidalmente alrededor de su eje para definir como mínimo una vía de flujo de fluido sustancialmente helicoidal. Normalmente, uno o más (por ejemplo todos) los mezcladores estáticos comprenden uno o más elementos de mezcla helicoidalmente torcidos dispuestos axialmente en el interior y en una relación sustancialmente estática con respecto al reactor sustancialmente tubular; normalmente comprenden una serie de elementos de mezcla torcidos helicoidalmente con movimiento alternativo hacia la izquierda y hacia la derecha, es decir que tienen direcciones rotativas alternativas.

Preferentemente, cada uno o la mayoría del(de los) elemento(s) de mezcla es/son una placa, preferentemente con una torsión helicoidal de aproximadamente 180°. Preferentemente, un borde frontal de cada elemento está localizado sustancialmente de forma perpendicular (por ejemplo a aproximadamente 90°) con respecto a un borde posterior del siguiente elemento. Mientras los fluidos pasan por cada elemento, normalmente son divididos por la segunda potencia, ya que cada elemento sucesivo se desvía aproximadamente 90°. Se muestra un ejemplo de esta disposición en las Figuras 11 y 12. La serie de estructuras helicoidales con movimiento alternativo hacia la izquierda y hacia la derecha mejora la mezcla radial, dándole al fluido un movimiento radial y momento angular. El ángulo de torsión helicoidal, ángulo de descentramiento, ancho y altura del elemento de mezcla pueden variar según las características de la alimentación. Estos mezcladores estáticos “de tipo Kenics® KM” mejoran la velocidad de mezclado y generan una proporción superficie: volumen mayor que un reactor de tanque, utilizado normalmente en una reacción en modo discontinuo.

Preferentemente, los elementos de mezcla adyacente “de tipo Kenics® KM” están en contacto unos con otros cuando se encuentran en el reactor. Opcionalmente, alguno, la mayoría o todos los elementos de mezcla pueden unirse o fundirse uno a otro para formar una estructura de mezcla compuesta unitaria; por ejemplo, hay una estructura de

ES 2 314 082 T3

mezcla compuesta unitaria por reactor tubular y/o la estructura de mezcla compuesta opcionalmente es insertable en el interior del reactor (por ejemplo, véase el catálogo sobre la tecnología de mezcla estática de Kenics para ejemplos de estructuras de mezcla fundida).

5 Preferentemente, para estos mezcladores estáticos “de tipo Kenics® KM”, el reactor tubular tiene un diámetro interno de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10,0 cm y/o $\geq 0,33$ cm, preferentemente de 0,33 a aproximadamente 3,0 cm, en especial de 0,33 a aproximadamente 1,3 cm de diámetro interno. Un diámetro demasiado grande puede producir dificultades para eliminar de forma suficiente el calor de reacción, y un diámetro demasiado pequeño genera problemas de productividad y rendimiento. Preferentemente, el reactor tubular (carcasa) y/o los elementos de
10 mezcla son metálicos, por ejemplo de acero o de una aleación de metales que contiene 1, 2, 3 o más de Fe, Ni, Cr, Mo; preferentemente una aleación de Fe-Ni-Cr-Mo como SS316.

Chemineer dispone de estos mezcladores estáticos de “tipo Kenics® KM” en las direcciones de contacto anteriores y éstos están descritos (a) en la página de internet de Chemineer dada anteriormente y (b) en el folleto sobre “tecnología de mezclas estáticas de Kenics” de Chemineer, Inc., 1998 que se puede conseguir por correo o a través de la
15 página de internet. También han sido descritos en “Applied Process Design for Chemical and Petrochemical Plants” por Ernest E. Ludwig, 2ª Edición, Volumen 1, Gulf Publishing Company, 1977, véase por ejemplo la página 203 y cercanas.

20 En una realización preferente, una pluralidad (por ejemplo, 2-10, por ejemplo 3-8, en especial aproximadamente cinco) de mezcladores estáticos, por ejemplo mezcladores estáticos de “tipo Kenics® KM”, están conectados en serie. Preferentemente, alguno, la mayoría o todos los mezcladores estáticos de “tipo Kenics® KM” contienen 4-100 ó 6-50 ó 10-40 o en especial aproximadamente 27 elementos de mezcla de “tipo Kenics® KM”. Lo importante es el número total de elementos Kenics y/o la duración total del paso de reacción en la pluralidad de mezcladores; el número de unidades de mezcladores estáticos puede variar según el número de elementos que tiene cada unidad de mezcla estática. Por
25 tanto, el equipo de reacción adaptado para su uso en el proceso en modo de procesamiento en continuo comprende preferentemente 20-400, 40-300, 70-200, 90-180 o aproximadamente 135 elementos de mezcla del “tipo Kenics® KM” dispuestos en serie dentro de uno o más reactores sustancialmente tubulares. El número total de elementos puede variar también con el rendimiento de mezclado por elemento, que depende del tamaño del elemento y del caudal
30 utilizado.

Otros tipos de mezcladores estáticos/elementos de mezcla que posiblemente se pueden utilizar en el modo de procesamiento en continuo de la invención, incluyen: mezclador estático dispersivo/distributivo, mezclador estático KAM, mezclador estático de tipo placa, mezclador estático Komax, mezclador estático de tipo Kenics HEV y los
35 mezcladores/elementos de mezcla publicados en EP 0 472 491 B1, EP 0 478 497 B1, EP 0 546 989 B1, EP 0 655 275 B1, EP 0 749 776 B1, EP 0 727 249 B1, EP 0 760 253 B1, EP 0 800 857 A1, EP 0 815 929 B1 (todas de Sulzer Chemtech AG).

Las dos, tres o más corrientes de reactivos/materias primas se pueden reunir en el reactor (por ejemplo en el reactor sustancialmente tubular) (véase por ejemplo el Ejemplo 6) o se pueden reunir opcionalmente aguas arriba del reactor por medio de varios medios de mezcla de corrientes. El medio opcional de mezcla de corrientes puede ser una unión de tres vías, cuatro vías u otra unión.

El medio de mezcla de corrientes puede ser opcionalmente una unión directa que no contiene sustancialmente ninguna cámara de mezcla (es decir que tiene un volumen muerto bajo) en la unión. Se trata preferentemente de una unión directa de tres vías, es decir una “pieza en T” que incluye piezas en forma de T e Y y piezas de otras formas. Véase por ejemplo la Figura 3A y el Ejemplo 3.

Alternativamente, el medio de mezcla de corrientes puede comprender una cámara de mezcla de sustancias que
50 tiene dos, tres o más entradas de reactivos en comunicación fluida con los reactivos almacenados y una salida en comunicación fluida con el reactor (por ejemplo, el reactor sustancialmente tubular). Cuando el medio de mezcla de corrientes comprende una cámara de mezcla de sustancias, entonces el medio de mezcla de corrientes es preferentemente un mezclador vorticial adaptado para mezclar al menos parcialmente las corrientes de reactivos en uso mediante la generación de un torbellino en la cámara de mezcla y/o en la salida (esto puede conseguir solamente una mezcla parcial). Preferentemente, el mezclador vorticial tiene una cámara de mezcla sustancialmente cilíndrica (por ejemplo, una cámara de mezcla sustancialmente en forma de disco, es decir cilíndrica sustancialmente plana) y la salida está dispuesta básicamente en el sentido axial. En especial, las entradas de reactivos están dispuestas o son adyacentes a la circunferencia de la cámara cilíndrica y, por ejemplo, están orientadas sustancialmente en el sentido tangencial o son adyacentes a la circunferencia. Véase por ejemplo el Ejemplo 9 y las Figuras 13 y 14. Se revelan detalles de
60 mezcladores vorticiales adecuados en el Ejemplo 9 siguiente y en los siguientes documentos incorporados aquí como referencia WO 95/21173 A1 (Fig. 1A y 1B), WO 00/53282 (véase la Fig. 1 y página 2, línea 18 a página 3, línea 5 y en especial las dimensiones de la cámara de mezcla dadas aquí); véase también la WO 01/32125 A2 (Fig. 6 y páginas 12-13) y la EP 0 646 407 A1.

65 El medio de mezcla de corrientes es preferentemente metálico, por ejemplo de acero, tal como de acero inoxidable, o de una aleación de metales que contiene 1, 2, 3 o más de Fe, Ni, Cr, Mo; preferentemente una aleación de Fe-Ni-Cr-Mo como SS316.

ES 2 314 082 T3

En uso, el medio de mezcla de corrientes, por ejemplo el mezclador de unión directa o vorticial, se encuentra preferentemente a una temperatura inferior a 20°C; preferentemente \geq a aproximadamente -40, \geq aproximadamente -30, \geq aproximadamente -23, \geq aproximadamente -20 o \geq a aproximadamente -15°C; preferentemente \leq a aproximadamente 0°C, \leq aproximadamente -5 o \leq aproximadamente -15°C. El medio de mezcla de corrientes se puede enfriar por inmersión, por ejemplo sumergiéndolo en un baño refrigerante, por ejemplo que contenga hielo/agua o hielo/agua salada (a aproximadamente 0°C o menos) o etilenglicol (por ejemplo, a aproximadamente -15°C).

Utilizando el proceso de operación en continuo de la invención es posible obtener conversiones en exceso del 95%, completándose a menudo la reacción en 10-30 segundos (con mezcladores estáticos del "tipo Kenics® KM", de más duración con los elementos de mezcla Sulzer SMV), y, lo que es importante, una reducción sustancial en la degradación y formación de dímeros/oligómeros en comparación con el procedimiento en modo discontinuo, lo que resulta en un aumento de la producción aislada del material en comparación con el procedimiento en modo discontinuo.

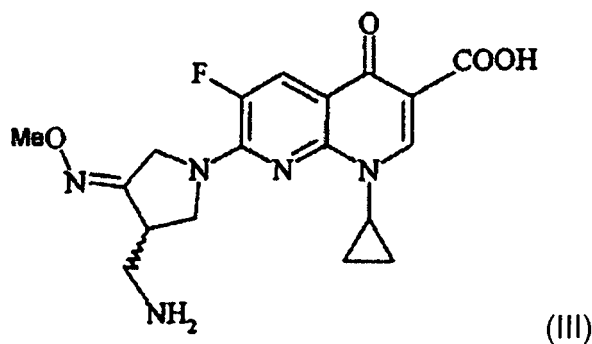
También es posible ampliar la naturaleza continua del proceso para incorporar la preparación/aislamiento en un modo continuo, incluidas algunas de las reacciones aguas arriba y aguas abajo. Por ejemplo, la preparación/postprocesamiento en continuo, enfriamiento brusco continuo mediante la adición de una corriente de enfriamiento brusco, aplicación de un separador continuo y/o cristizador y secador continuos.

El tiempo de residencia (tiempo de retención) puede ser de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 30 minutos o de aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 20 minutos. El tiempo de residencia puede ser de aproximadamente 5 a aproximadamente 2 minutos o de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 segundos, preferentemente de 10 a 30 segundos, especialmente cuando se utilizan mezcladores estáticos que comprenden uno o más elementos de mezcla torcidos helicoidalmente dispuestos axialmente en su interior y en una relación estática con respecto a un tubo (reactor tubular), por ejemplo, los mezcladores estáticos "del tipo Kenics KM", por ejemplo tal como se muestra en la Tabla 4 del Ejemplo 2 (tiempos de residencia de 10, 20 y 30 segundos) y en los Ejemplos 2-4. Alternativamente, en especial para los mezcladores estáticos o los reactores de flujo de pistón que comprenden uno o más elementos estáticos de mezcla en los que cada elemento de mezcla comprende una pluralidad de hojas onduladas sobrepuestas y donde las ranuras de cada hoja son transversales con respecto a las ranuras de cualquier hoja directamente encima y con respecto a las ranuras de cualquier hoja directamente debajo ("del tipo Sulzer SMV"), entonces el tiempo de residencia puede ser de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos, por ejemplo de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 minutos, por ejemplo de aproximadamente 4,8 minutos o aproximadamente 13 minutos, por ejemplo tal como se muestra en la Tabla 2 del Ejemplo 1.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante los procesos descritos en la US 5.633.262, la EP 688772A1 y la WO 99/44991 (PCT/KR99/00099).

Los compuestos de fórmula (I) sirven de intermedios para preparar antibacterianos quinolona, en particular aquellos descritos en la US 5.633.262 y la EP 688772A1 (por ejemplo, véase el Ejemplo 180 de la EP 688772A1 para la gemifloxacina con una esteroquímica indefinida de la oxima). La gemifloxacina, compuesto de fórmula (III) a continuación, es indicada para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio tales como neumonía adquirida en comunidad, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y sinusitis aguda; infecciones no complicadas del tracto urinario; y para el tratamiento de infecciones bacterianas, tal como se revela en EP 688772 A1, WO 01/00209 A1, WO 01/15695 A1 y WO 01/21176 A1.

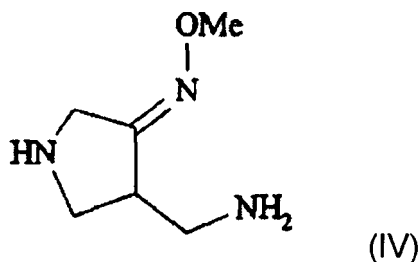
Así, de acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula (III), o de una sal y/o de hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:



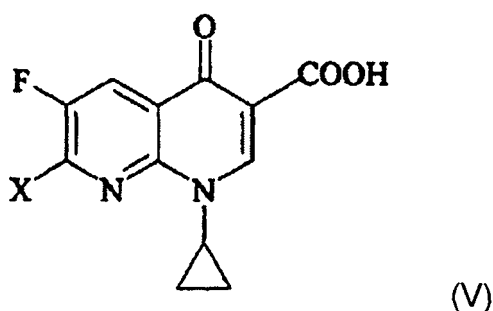
que comprende:

opcionalmente la producción de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con un proceso descrito en el primer aspecto de la invención aquí; y

la conversión de un compuesto de fórmula (I) en un compuesto de fórmula (IV):



15 o en una sal del mismo, preferentemente en el dimetanosulfonato, por ejemplo tal como se describe en la WO 01/17961, seguido de la reacción del compuesto de fórmula (IV) o de una sal del mismo con un compuesto de fórmula (V):



35 en la que X es un grupo saliente, por ejemplo un átomo de halógeno, preferentemente cloro, por ejemplo tal como se describe en la WO 01/18002 (en presencia de una base y de un disolvente acuoso como acetonitrilo/agua o agua); y opcionalmente la formación de una sal y/o de un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otros grupos salientes X adecuados serán evidentes para los especialistas en la materia.

40 El compuesto de fórmula (I) se puede convertir en un compuesto de fórmula (IV) mediante la reducción selectiva del doble enlace, llevada a cabo por un catalizador metálico, por ejemplo un catalizador de metal de transición como el catalizador de níquel Raney, paladio-carbono o Lindlar, seguido de la reacción con un compuesto de fórmula (VI):



50 o con una sal del mismo (por ejemplo la sal de HCl, Me-ONH₂-HCl), seguido de la desprotección de los grupos amino, y opcionalmente la formación de sal. Estos procesos se describen por ejemplo en la WO 99/44991 (PCT/KR99/00099, por ejemplo los Ejemplos 7 y 8 y el Ejemplo de Referencia 1) y parcialmente también en la EP 0 688 772 A2 (por ejemplo, las Preparaciones 51 y 54). Alternativa o adicionalmente, el compuesto de fórmula (I) se puede convertir en un compuesto de fórmula (IV) o en la sal del mismo de acuerdo con el tercer y/o cuarto aspectos de la invención, tal como se describe a continuación.

55 La reacción de los compuestos de fórmulas (IV) y (V) se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base, por ejemplo de trietilamina. Se pueden encontrar más detalles con relación a la reacción de los compuestos de fórmulas (IV) y (V) en la US 5.633.262 y EP 688772 A1. Los compuestos de fórmula (V) se pueden sintetizar tal como se describe en la US 5.633.262 y la EP 688772A1.

60 El compuesto de fórmula (III) producido de acuerdo con este aspecto de la invención es preferentemente metanosulfonato de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-syn-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico o un hidrato del mismo, preferentemente el sesquihidrato, tal como se revela en la WO 98/42705. El metanosulfonato y los hidratos del mismo se pueden sintetizar a partir del ácido libre tal como se describe en la WO 98/42705 y la WO 00/17199.

65 Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (III), o una sal y/o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, (a) que se puede obtener mediante, o (b) que (cada vez) ha sido obtenido (producido) mediante un proceso de acuerdo con el segundo aspecto de la invención.

Ejemplos

Se ilustra la invención por medio de los siguientes ejemplos. Sin embargo, se debe entender que los Ejemplos pretenden ilustrar pero no limitar en modo alguno el alcance de la invención. Algunos de los Ejemplos se describen con referencia a las Figuras, en las que:

Figura 1: diagrama esquemático de un Reactor de Flujo de Pistón Intensificado (IPFR) tal como se utiliza en el Ejemplo 1;

Figura 2: diagrama de barras que muestra una comparación entre los resultados obtenidos utilizando (a) el IPFR según el Ejemplo 1, (b) el reactor tubular según el Ejemplo 5, y (c) el conocido proceso discontinuo para la producción de 1-(N-t-butoxicarbonil)-4-(N-t-butoxicarbonil)aminometilpirrolidin-3-ona;

Figura 3: diagrama esquemático de los mezcladores estáticos en línea para laboratorio tal como se utilizan en los Ejemplos 2-4;

Figura 3A: diagrama esquemático de un aparato de laboratorio que comprende cinco mezcladores estáticos en serie tal como se describe y utiliza en el Ejemplo 3;

Figura 4: diagrama esquemático del equipo piloto a escala tal como se utiliza en el Ejemplo 5;

Figura 5: diagrama esquemático detallado del Reactor de Flujo de Pistón Intensificado (IPFR) descrito en el Ejemplo 6;

Figura 6: vista frontal (axial) de un elemento de mezcla estático de “tipo Sulzer SMV” tal como se describe en la descripción general y el Ejemplo 7;

Figura 7: perspectiva en planta del elemento de mezcla estático de “tipo Sulzer SMV” mostrado en la Figura 6;

Figura 8: perspectiva en planta despiezada del elemento de mezcla estático mostrado en las Figuras 6 y 7;

Figura 9: vista en planta del elemento de mezcla estático de “tipo Sulzer SMV” mostrado en las Figuras 6, 7 y 8;

Figura 10: sección en planta y perspectiva del reactor de flujo de pistón de “tipo Sulzer SMV” que contiene una pluralidad de elementos de mezcla estáticos mostrados en las Figuras 6-9 dentro de una carcasa/reactor tubular, tal como se describe en la descripción general y en el ejemplo 7;

Figura 11: perspectiva en planta de tres elementos de mezcla estáticos de “tipo Kenics KM” dispuestos axialmente en una carcasa/reactor tubular (sección) tal como se describe en el Ejemplo 8, mostrando el movimiento y la rotación del fluido que fluye a lo largo de la carcasa/reactor tubular;

Figura 12: perspectiva en planta de tres elementos de mezcla estáticos de “tipo Kenics KM” tal como se describen en el Ejemplo 8;

Figura 13: vista transversal de un mezclador vorticial tal como se describe en el Ejemplo 9;

Figura 14: vista transversal a lo largo de la línea A-A' del mezclador vorticial tal como se muestra en la Figura 13 y se describe en el Ejemplo 9; y

Figura 15: modelo de difracción de rayos X de gemifloxacina-metanosulfonato-sesquihidrato tal como se describe en el Ejemplo 15. El compuesto muestra picos característicos a aproximadamente $2\theta = 8,2; 12,2$ y $14,6^\circ$.

Ejemplo 1

Ejemplo de proceso utilizando el Reactor de Flujo de Pistón Intensificado

Se utilizó un Reactor de Flujo de Pistón Intensificado (IPFR) para realizar una serie de experimentos en los que se evaluaron los parámetros conocidos por tener influencia sobre la selectividad de la reacción, tales como temperatura, caudal y estequiometría. Con respecto a la Figura 1, el IPFR se componía de:

- 2 calderas de vidrio con camisa (5 l y 10 l) como tanques de alimentación.
- 2 microbombas (flujo máx. de 120 ml/min y 240 ml/min).

ES 2 314 082 T3

- 1 tubo con manguito SS316 provisto de elementos de mezcla Sulzer SMV: 75 cm de largo x 2,5 cm de diámetro interior.
- tanque de recogida de producto de 15 l.
- sondas de temperatura, manómetros, válvula de seguridad, purga de nitrógeno, líneas aisladas.

5

Se mezcló una solución de 1-(N-t-butoxicarbonil)-4-aminometilpirrolidin-3-ona en isopropanol acuoso (por ejemplo 5:1 en volumen isopropanol:agua) con anhídrido de butoxicarbonilo (por ejemplo 1,2 equivalentes) y se almacenó en un recipiente de 10 l bajo manta de nitrógeno. Se almacenó una disolución de hidróxido de potasio en agua al 30% en peso en un recipiente de 5 l. Ambos tanques se enfriaron a -5°C. Con ambas corrientes se alimentó el mezclador estático con camisa enfriado a -20°C. La mezcla sometida a reacción obtenida se enfrió entonces bruscamente en un tanque agitado de recogida que contenía ácido acético, agua desmineralizada e isopropanol (IPA) (por ejemplo 2:1:1 ácido acético:agua:IPA en volumen). Se tomaron muestras de cada nuevo conjunto de parámetros cuando se alcanzó el régimen permanente y se midió por HPLC la 1-(N-t-butoxicarbonil)-4-aminometilpirrolidin-3-ona residual. Se registró también la temperatura en toda la longitud del mezclador estático.

15

La Tabla 1 siguiente compara los resultados de HPLC obtenidos para los perfiles de impurezas en la reacción en modo discontinuo y en el mezclador estático IPFR para los subproductos creados:

20

TABLA 1

Perfiles de Impurezas

25

Compuesto	Mezclador Estático IPFR [% por área HPLC]	Modo Discontinuo [% por área HPLC]
Isómero	6,2	3,1
Dímeros	0,09	0,8

30

35

El isómero (del compuesto de fórmula (I)) se consume en la siguiente etapa de hidrogenación. Los dímeros creados en la reacción en modo discontinuo reducen el rendimiento de cristalización y se deben a un control inadecuado de la temperatura en la reacción en modo discontinuo.

40

En la Tabla 2 siguiente se resumen algunos de los resultados. La mejor conversión utilizando el equipo de IPFR se alcanza a caudales moderados y temperaturas bajas.

45

TABLA 2

Resultados Experimentales para el Reactor de Flujo de Pistón Intensificado

50

Tiempo de Residencia (min)	Caudal de Fórmula (II) (ml/min)	Caudal de KOH acuoso (ml/min)	Temperatura de la Camisa (°C)	% de Conversión
4,8	48	24	-20	94,5
13	18	9	-23	96
13	18	9	-15	92,2

55

60

65

ES 2 314 082 T3

En una variación opcional del Ejemplo 1 anterior, se midió también la temperatura de salida de cada uno de los tres resultados de las pruebas anteriores y se descubrió que era de -1,3; -11,1 y -3,2°C respectivamente (es decir que para las pruebas arriba mencionadas se utilizaron temperaturas de la camisa respectivas de -20, -23 y -15°C). Los números de Reynolds en tubería vacía para estos 3 experimentos opcionales fueron 60, 23, 23 respectivamente.

Se puede observar en la Tabla 2 que la conversión más alta se alcanzó a bajo caudal y baja temperatura. Asimismo, en una variación del Ejemplo 1, se descubrió que a medida que la temperatura subía se observaba la aparición de impurezas (o los niveles de impurezas aumentaban) y la conversión disminuía. En otra variación del Ejemplo 1, se investigó un caudal más alto de KOH acuoso, pero esto produjo una disminución de la conversión.

Con respecto de nuevo al Ejemplo 1, la principal ventaja de hacer funcionar este proceso en el modo en continuo es la reducción de los niveles de impurezas de dímeros en la mezcla sometida a reacción, en un orden de magnitud en comparación con la reacción en modo discontinuo. Se sabe que estas impurezas aumentan con la exposición prolongada a la mezcla de reacción alcalina y con una mayor temperatura de reacción. En ocasiones incluso se alcanzan niveles en lotes preparados donde se ha impedido la cristalización del producto. Estas condiciones adversas se pueden evitar o mitigar en el modo continuo, que presenta un control superior sobre el grado de mezcla, la uniformidad de la temperatura aparente y el tiempo de residencia de la mezcla de reacción. La Figura 2 compara la cantidad de subproductos obtenidos para los dos modos de operación: discontinuo y continuo.

Ejemplo 2

Ejemplos de Proceso Utilizando una Serie de Mezcladores Estáticos Kenics®

Con referencia a la Figura 3, por medio de una serie de mezcladores estáticos Kenics® KM (longitud de 20 cm, diámetro exterior de 0,5 cm, diámetro interior de 0,33 cm), en particular mezcladores estáticos Kenics® KM, con la salida pasando por un enfriamiento brusco en ácido, se estableció que, utilizando un exceso de base, se podían obtener conversiones virtualmente cuantitativas, véanse las Tablas 3 y 4 a continuación. Los experimentos demostraron también que con caudales altos se necesitaba un tiempo de residencia más bajo, o que se formaban productos de descomposición significativos. A partir del trabajo inicial se emprendió otro conjunto de experimentos para lograr entender mejor la correlación entre el tiempo de residencia y la conversión, y, para ello, se utilizaron seis equivalentes de KOH al 50%. En las condiciones de reacción de base en exceso se pudieron obtener conversiones > 97% con tiempos de retención muy cortos, véase la Tabla 5. Típicamente, en esta última serie de experimentos se utilizó un caudal combinado de 60 ml/min y un tiempo de residencia de 30 segundos.

TABLA 3

Comparación de la Conversión y de los Equivalentes de Base

Equivalentes de KOH al 50%	Conversión (%)			
	1 min*	2 min*	3 min*	4 min*
12	98,2	98,4		98,1
7	97,5	97,0	98,0	97,8
6	97,0	97,2	97,3	
5	95,8	96,1	96,0	

* Tiempo transcurrido desde el inicio de la operación

ES 2 314 082 T3

TABLA 4

Comparación de la Conversión y del Tiempo de Retención

Tiempo de Retención (s)	Equivalentes de KOH al 50%	Conversión (%)		
		1 min*	2 min*	3 min*
10	6	97,5	97,1	97,4
20	6	96,0	97,0	97,0
30	6	97,0	97,0	97,3

* Tiempo transcurrido desde el inicio de la operación

En una realización opcional se recogieron muestras a 1 min, 2 min, 3 min y 4 min después del inicio de la operación de la bomba. El mismo nivel de conversión en cada tiempo de muestreo demuestra que el período de inducción (o el tiempo para alcanzar el estado permanente) es muy corto.

En una realización alternativa del Ejemplo 2, se repitieron los procesos del Ejemplo 2 anterior utilizando el aparato mostrado en la Figura 3A y descrito en el Ejemplo 3 a continuación.

En otra realización alternativa del Ejemplo 2, se emprende un trabajo de ampliación a escala de este proceso y, utilizando mezcladores estáticos más grandes, se han conseguido caudales de 2 l/min con velocidades de conversión similares (esto se demuestra en el Ejemplo 4).

Ejemplo 3

Ejemplo de proceso utilizando mezcladores estáticos Kenics® KM y aparato al efecto

Cuando se emplearon mezcladores estáticos Kenics® KM (longitud de 20 cm, diámetro exterior de 0,5 cm, diámetro interior 0,33 cm) utilizando el aparato mostrado en la Figura 3A y descrito a continuación, se preparó una solución de 1-(N-t-butoxicarbonil)-4-aminometilpirrolidin-3-ona en isopropanol acuoso mezclado con 1,2 equivalentes de anhídrido de t-butoxicarbonilo en un recipiente bajo manto de nitrógeno. Se mezcló con una solución de 4 a 15 equivalentes de hidróxido de potasio en agua al 50% en peso. Preferentemente se trataba de una solución de 6 a 10 equivalentes, en especial de 6 equivalentes de hidróxido de potasio en agua al 50% en peso. Se enfriaron ambas corrientes de alimentación a 0°C y la temperatura del líquido refrigerante alrededor del mezclador estático Kenics KM se estableció en 0°C. Cuando se utilizó un caudal de 120 ml/min con un tiempo de residencia de 5 segundos, se consiguió una conversión > 96%.

El aparato de laboratorio 50 utilizado en el proceso del Ejemplo 3 anterior se muestra en un diagrama esquemático en la Figura 3A. El aparato 50 emplea cinco mezcladores estáticos individuales 51, comprendiendo cada uno un reactor tubular (longitud de 20 cm, diámetro exterior (od) = 0,5 cm, diámetro interior (id) = 0,33 cm) que contiene veintisiete elementos de mezcla estáticos de "tipo Kenics KM", los cuales son tal como se describen en el Ejemplo 8 a continuación. El material de construcción de los mezcladores estáticos 51 (tanto la carcasa tubular como los elementos de mezcla) es SS316, una aleación bien conocida de Fe-Ni-Cr-Mo. Los cinco mezcladores estáticos 51 están dispuestos en serie en comunicación fluida uno con otro y todos los mezcladores están sumergidos en un primer baño de líquido refrigerante de temperatura controlada 52.

Dos tanques de alimentación sellados 53A, 53B sumergidos en un segundo baño de líquido refrigerante de temperatura controlada 54 contienen las dos soluciones de reactivos, a saber:

tanque 53A: una solución de hidróxido de potasio en agua al 50% en peso; y

tanque 53B: una solución de 1-(N-t-butoxicarbonil)-4-aminometilpirrolidin-3-ona en isopropanol acuoso mezclado con 1,2 equivalentes de anhídrido de t-butoxicarbonilo; el tanque 53B tiene una protección de nitrógeno.

Las soluciones reactivas se pueden bombear fuera de los tanques 53A, 53B por medio de las bombas 55A, 55B en las tuberías 56A, 56B que penetran en el primer baño de líquido refrigerante 52 y luego se unen en una pieza en T

ES 2 314 082 T3

sencilla 57 de aleación de Fe-Ni-Cr-Mo SS316. Después de la mezcla de las corrientes de reactivos, la mezcla entra en el primero de los cinco mezcladores 51. La distancia entre la pieza en T 57 y el primer mezclador 51 es lo más corta posible. Aguas abajo de los cinco mezcladores 51, una tubería 58 de mezcla de reacción alimenta un recipiente receptor con la tapa abierta 59 que contiene el ácido para enfriar bruscamente la reacción.

En el Ejemplo 3, el primero y segundo baños de líquido refrigerante 52 y 54 son ambos baños de hielo mantenidos a 0°C. Sin embargo, en realizaciones alternativas, se pueden utilizar otros medios de enfriamiento adecuados, tal como etilenglicol, por ejemplo para conseguir temperaturas más bajas. Se pueden lograr temperaturas de -15°C con un refrigerante de etilenglicol.

Ejemplo 4

Ejemplo de proceso a gran escala utilizando un mezclador estático Kenics®

Se utilizó un mezclador estático Kenics KM con un diámetro exterior de 1,3 cm y un diámetro interior de 1,09 cm con un caudal de 1 l/min y el tiempo de residencia fue de 15 segundos. Se utilizó una solución de 10 equivalentes de hidróxido de potasio en agua al 50% en peso. Cuando se enfriaron ambas corrientes de alimentación a 0°C y la temperatura del líquido refrigerante alrededor del mezclador estático Kenics KM se estableció a 0°C, se consiguió una conversión > 96%.

Ejemplo 5

Experimentos piloto iniciales a escala

Para los experimentos piloto iniciales a escala se utilizó una aproximación combinada que implicaba una mezcla rápida de la corriente y un reactor tubular en dos etapas, mostrado esquemáticamente en la Figura 4. Como con los experimentos en laboratorio, la corriente de 1-(N-t-butoxicarbonil)-4-aminometilpirrolidin-3-ona y anhídrido de t-butoxicarbonilo (por ejemplo una solución de estos 2 ingredientes a 5:1 en volumen isopropanol:agua, por ejemplo utilizando 1,2 equivalentes de anhídrido de t-butoxicarbonilo) se mezcló con una corriente cáustica de hidróxido de potasio acuoso (por ejemplo una solución de hidróxido de potasio al 22,5% en peso, 4 equivalentes). La mezcla de reacción se hizo pasar por una cámara de mezcla y al reactor tubular (dos tuberías de 7,5 m x 10 mm T₁ y T₂) situado en un baño frío mantenido a -5 hasta -15°C. El caudal se enfrió bruscamente en ácido acético (o en una realización alternativa, se enfrió bruscamente en una mezcla de ácido acético, agua e isopropanol 2:1:1 en volumen). La enaminocetona protegida, 1-(N-t-butoxicarbonil)-4-(N-t-butoxicarbonil)aminometilpirrolidin-3-ona se aisló mediante el calentamiento de la mezcla enfriada a 35 hasta 40°C, creando así dos capas. La capa acuosa inferior se separó y desechó. Se añadió un volumen equivalente de agua desionizada a la solución de isopropanol que quedaba, a partir de lo cual cristalizó la 1-(N-t-butoxicarbonil)-4-(N-t-butoxicarbonil)aminometilpirrolidin-3-ona.

Las velocidades de conversión eran buenas, típicamente > 90% ó > 95%. A caudales bajos y temperaturas bajas se obtuvieron conversiones extremadamente altas de materia prima con respecto al producto. Se generó una cantidad de 1-(N-t-butoxicarbonil)-4-aminometilpirrolidin-3-ona y se puso en marcha el equipo piloto durante 10 horas aproximadamente, produciendo 1-(N-t-butoxicarbonil)-4-(N-t-butoxicarbonil)aminometilpirrolidin-3-ona adecuada para el procesamiento progresivo. Basándose en este trabajo y otros experimentos en planta, los cálculos han confirmado que se podían alcanzar los objetivos de producción en un exceso de 500 kg por semana utilizando este equipo tubular y con modificaciones menores de la instalación de corriente se podía aumentar la producción a 1-1,5 toneladas por semana.

En una variación opcional del Ejemplo 5, las dos tuberías T₁ y T₂ del reactor son tubos de acero inoxidable en serpentín, los baños de líquido refrigerante para los dos tubos contienen glicol, el primer tubo T₁ se encuentra en un baño enfriado a -15°C para eliminar el calor de la reacción, y el segundo tubo T₂ está en un baño enfriado a -5°C para mantener la temperatura de reacción deseada.

En otra variación opcional del Ejemplo 5, el número de Reynolds en tubería vacía era de 1.350 y se utilizaron los demás parámetros de reacción siguientes:

Tiempo de residencia (min)	Caudal de la solución de fórmula (II) (ml/min)	Caudal de KOH acuoso (ml/min)	Temperatura de la camisa (°C)	% de Conversión
4,9	150	90	-15 y -5	93,5

ES 2 314 082 T3

Otra variación del Ejemplo 5 implica la sustitución de las dos tuberías T_1 y T_2 del reactor por un único tubo de reactor de acero inoxidable en serpentín sumergido en un baño de líquido refrigerante de glicol, y la sustitución de la cámara de mezcla por un conector de bajo volumen muerto en forma de T de acero inoxidable de 3 vías. La pieza en T mezcla las dos corrientes fluidas de los reactivos y la corriente mezclada resultante pasa al tubo enfriado del reactor.

Ejemplo 6

10 Descripción del aparato Reactor de Flujo de Pistón Intensificado (IPFR) y proceso

La Figura 5 muestra un diagrama esquemático de un aparato Reactor de Flujo de Pistón Intensificado (IPFR) de forma más detallada que el IPFR mostrado en la Figura 1. El aparato de la Figura 5 se puede utilizar opcionalmente como reactor de flujo de pistón IPFR en la reacción en el modo de procesamiento en continuo del primer aspecto de la invención descrita en el Ejemplo 1.

Con respecto a la Figura 5, el aparato 1 para su uso en la reacción en el modo de procesamiento en continuo comprende un primer y un segundo tanques de alimentación con camisa 3, 5 que contienen dos soluciones de reactivos separadas, los tanques de alimentación 3, 5 estando en comunicación fluida con un reactor tubular de flujo de pistón 11 (IPFR) respectivamente a través de los orificios de entrada 7, 9 que se encuentran en, o son adyacentes a, un extremo del reactor 11. El reactor 11 está adaptado para mezclar y dividir continuamente las dos corrientes de entrada de los reactivos a medida que pasan por el mismo. Un orificio de salida 13 en, o adyacente, al extremo opuesto (aguas abajo) del reactor 11 permite que la(s) corriente(s) de reacción salga(n) del reactor y entre(n) en un tanque receptor abierto en la parte superior 15.

Las camisas de los tanques de alimentación de reactivos 3, 5 son huecas y están en comunicación fluida con un circuito intercambiador de calor circular 17 adaptado para contener un fluido de transferencia de calor, donde los tanques 3, 5 y un intercambiador de calor Lauda 19 están conectados en serie. Esto permite que los tanques de alimentación se enfríen o calienten según se desee.

Las dos corrientes precalentadas o preenfriadas que contienen los reactivos para la reacción se alimentan desde los dos tanques de alimentación con camisa 3, 5 a través de dos bombas de engranaje controladas separadas 21, 23 y las líneas de alimentación 25, 27 al reactor tubular 11. Estas Microbombas 21, 23 son controladas por inversores, permitiendo un rango de caudal total combinado de 30 a 400 ml/min. Las salidas de ambas bombas están provistas de manómetros y válvulas de retención 29, 33 para asegurar que no se produzca una sobrepresión ni contraflujos en las líneas de alimentación.

Como para el reactor tubular 11, se construyeron dos versiones: una de vidrio para la observación inicial y con un objetivo de demostración y una de aleación SS316 (aleación bien conocida de Fe-Ni-Cr-Mo) para llevar a cabo las reacciones.

Cualquiera que sea el reactor utilizado, el reactor tubular 11 se ajusta verticalmente tal como se muestra en la Figura 5, y tiene un diámetro interno de 25,4 mm y una longitud de 750 mm, creando un volumen inmovilizado total de líquido de 350 ml.

El reactor 11 puede estar provisto de elementos de mezcla Sulzer® SMV de Halar ETFE con diámetro de precisión, por ejemplo tal como se describe en el Ejemplo 7. Se elige Halar ETFE como material de construcción para los elementos de mezcla, ya que ofrece una buena resistencia a la mayoría de los productos químicos habitualmente presentes en los procesos farmacéuticos. La geometría del “tipo Sulzer® SMV” de los elementos de mezcla se elige teniendo en cuenta la versatilidad. Estos elementos de mezcla pueden tratar disolventes de baja viscosidad, pero también sistemas gaseosos/líquidos, así como líquidos inmiscibles de viscosidad media, sin generar una caída excesiva de presión que pueda afectar a las bombas 21, 23.

El reactor 11 está provisto de una camisa 37 a lo largo de la longitud total del reactor 11, estando la camisa 37 en comunicación fluida a través de la línea 39 con un intercambiador de calor 41 Huber CC231®. En uso, el reactor 11 se calienta o enfría mediante un fluido de transferencia de calor (aceite de silicona) que circula por el cuerpo de la camisa 37. La utilización del aceite de silicona con la unidad de transferencia de calor de Huber CC231® permite un amplio rango de temperaturas para los experimentos, de -30 a 250°C.

El tanque receptor 15 también posee una camisa para permitir, si es necesario, el enfriamiento brusco de la corriente sometida a reacción 43.

Todo el equipo está adecuadamente conectado a tierra y ajustado en un bastidor metálico en una campana extractora de humos con circulación 45. Los puntos de muestreo están instalados en las salidas de las bombas y a las entradas del reactor 7, 9 y salida 13.

Tres termopares de tipo K están instalados en el reactor en o cerca del punto de mezcla de las dos corrientes de entrada 7, 9, a media longitud del reactor (no mostrado) y en o cerca de la salida del reactor 13. Estos termopares están

ES 2 314 082 T3

conectados a un termómetro digital 47 a través de líneas, algunas de las cuales se muestran como líneas de puntos y rayas en la Figura 5.

5 Para impedir la sobrepresurización de la instalación en el caso de un bloqueo de la línea o del reactor, se ajusta en el reactor 11 una válvula de seguridad y dos válvulas de seguridad adicionales 31, 35 se ajustan inmediatamente después de las bombas 21, 23 y se unen en un bucle de recirculación (no mostrado) a los tanques de alimentación 3, 5.

10 En uso, en una realización del proceso del Ejemplo 1, el primer tanque de alimentación 3 tiene una capacidad de 5 litros y contiene una solución acuosa de hidróxido de potasio al 30% en peso; y el segundo tanque de alimentación 5 tiene una capacidad de 10 litros y contiene la 1-(N-t-butoxicarbonil)-4-aminometilpirrolidina-3-ona de fórmula (II) y el Boc₂O (por ejemplo 1,2 equivalentes) en isopropanol/agua (por ejemplo 5:1 en volumen) bajo manta de nitrógeno. Ambos tanques 3, 5 se enfrían a -5°C. Ambas corrientes 25, 27 alimentan el mezclador estático con camisa 11 enfriado a -20°C. La mezcla de reacción obtenida se enfría bruscamente luego en el tanque de recogida agitado 15 de 15 litros que contiene ácido acético, agua desmineralizada e isopropanol (IPA) (por ejemplo, 2:1:1 ácido acético:agua:IPA en volumen).

Ejemplo 7

20 *Elemento de mezcla estático “tipo Sulzer® SMV” y reactor de flujo de pistón conteniendo estos elementos de mezcla*

Las Figuras 6-9 muestran un elemento de mezcla estático del tipo “Sulzer® SMV” que se puede utilizar en un reactor de flujo de pistón en el proceso en modo continuo de la invención, especialmente con el aparato/proceso de los Ejemplos 1 y 6.

25 Las Figuras 6-9 ilustran un elemento de mezcla estático 60 que comprende una pluralidad de hojas onduladas sobrepuestas (aquí, cinco) 62, 64, 66, 68, 70, donde las ranuras 72, 72A, 74, 74A, 76, 78, 80 de cada hoja ondulada son sustancialmente perpendiculares a las ranuras de cada hoja ondulada directamente adyacente (es decir, la hoja directamente encima y la hoja directamente debajo). “Sobrepuesto” en este contexto significa “sobrepuesto en plano”, es decir, con referencia a la vista en planta en la perspectiva despiezada de la Figura 8, las ranuras (por ejemplo, 74, 74A) de las hojas onduladas (por ejemplo 64) están dirigidas en general hacia (es decir están orientadas en general) las ranuras (por ejemplo 72A, 76) de cualquier hoja ondulada directamente adyacente (por ejemplo, 64, 66 respectivamente). En uso en este elemento de mezcla 60, la pluralidad de hojas onduladas sobrepuestas dividen y mezclan la corriente fluida a lo ancho de las hojas. Como se muestra en la Figura 6, el elemento de mezcla es sustancialmente cilíndrico en el perfil exterior 82, para ajustarse perfectamente a un reactor/carcasa tubular 84, el eje del cilindro siendo sustancialmente paralelo a los planos de las hojas onduladas 62-70.

35 En una variación opcional, se elige Halar ETFE como material de construcción para los elementos de mezcla 60, ya que ofrece una buena resistencia a la mayoría de los productos químicos comúnmente encontrados en los procesos farmacéuticos.

40 Tal como se muestra en la Figura 7, los elementos de mezcla 60 en el interior de una tubería (por ejemplo, un reactor de flujo de pistón) dividen y remezclan continuamente las corrientes de reacción 85-94, favoreciendo la transferencia de masa y de calor. Así, incluso para caudales y números de Reynolds bajos, se puede conseguir un perfil uniforme de flujo de pistón con flujo de fluido turbulento.

45 Tal como se muestra en la Figura 10, en el reactor de flujo de pistón 100, una pluralidad de elementos de mezcla 60 (aquí, seis, designados 60A-F) básicamente se alinean axialmente dentro de un reactor tubular alargado (carcasa tubular) 102, con las hojas onduladas 62-68 dispuestas de forma que el fluido pueda circular longitudinalmente a lo largo del reactor tubular 100. Los elementos de mezcla adyacentes 60 están en contacto unos con otros y, en este caso, no están unidos o fundidos unos a otros. Los elementos de mezcla 60A-F se mantienen en una relación aproximadamente estática con respecto al reactor tubular 100 gracias a los medios de sujeción del elemento de mezcla 104, 106. Los medios de sujeción 104, 106 mostrados comprenden una tapa terminal abierta (tal como se ilustra, en forma de S) que se puede fijar o puede estar fijada a través de ambos extremos del reactor tubular 100; son capaces de dejar fluir el fluido por el mismo y son capaces de sujetar y/o comprimir los elementos de mezcla 60A-F juntos dentro del reactor tubular. Cada uno de los elementos de mezcla, por ejemplo 60C en el reactor tubular 100, está dispuesto estáticamente para encontrarse en una orientación girada (aquí, aproximadamente 90°) alrededor del eje longitudinal del reactor tubular 100 con respecto al elemento de mezcla, por ejemplo 60B, 60D en cualquiera de sus lados.

50 En la disposición mostrada en la Figura 10, el primer elemento 60A divide y mezcla la corriente de un lado a otro, el segundo elemento 60B divide y mezcla la corriente en una dirección de arriba abajo, el tercer elemento 60C divide y mezcla la corriente de un lado a otro, y así sucesivamente. Esta disposición asegura una mezcla y división buena, eficaz y rápida de las corrientes en ambas direcciones transversalmente a la dirección axial y es adecuada para el flujo turbulento/pistón en el reactor/carcasa tubular 100 y/o en las corrientes líquidas inmiscibles. En general, la geometría de “tipo Sulzer® SMV” de los elementos de mezcla 60 se selecciona teniendo en cuenta la versatilidad. Estos elementos de mezcla 60 pueden tratar disolventes de baja viscosidad, pero también sistemas gaseosos/líquidos y líquidos inmiscibles de media viscosidad sin generar una caída excesiva de la presión.

ES 2 314 082 T3

Ejemplo 8

Mezclador estático de “tipo Kenics KM” y elementos de mezcla

5 Las Figuras 11 y 12 son vistas en planta en perspectiva de tres elementos de mezcla estáticos de “tipo Kenics KM” axialmente dispuestos en un rector/carcasa tubular (en corte), tal como se describe en la descripción general anterior.

10 Con referencia a las Figuras 11 y 12, una estructura de mezcla 120 comprende tres elementos de mezcla estáticos Kenics® KM 122, 124, 126, del tipo que se puede obtener de Chemineer, UK o US (dirección anterior), fundidos conjuntamente o por separado, pero en contacto entre sí. Los elementos de mezcla 122, 124, 126 son placas formadas a partir de la aleación de metales Fe-Ni-Cr-Mo de tipo SS316, torcidas helicoidalmente alrededor de su eje longitudinal. Los elementos están alineados en serie en la dirección axial (Figuras 12) y en uso se insertan axialmente en el interior y en una relación sustancialmente estática con respecto al reactor tubular 150 (por ejemplo, longitud 20 cm, diámetro exterior 0,5 cm, diámetro interior 0,33 cm). Los elementos de mezcla 122, 124, 126 en serie tienen una orientación de torsión helicoidal con movimiento alternativo hacia la derecha y hacia la izquierda tal como se muestra, es decir que tienen direcciones rotacionales alternantes 140, 142.

20 Cada elemento de mezcla es una placa con aproximadamente 180° de torsión helicoidal, tal como se muestra en las Figuras 11 y 12. Un borde frontal 130, 134 de cada elemento 122, 124 está localizado a aproximadamente 90° con respecto a un borde posterior 132, 136 del siguiente elemento 124, 126. Como los fluidos pasan por cada elemento, son divididos por la potencia dos, ya que cada elemento sucesivo se desvía de aproximadamente 90°. El ángulo de torsión helicoidal, ángulo de descentramiento, ancho y altura del elemento de mezcla pueden variar según las características de la alimentación.

25 Tal como se muestra en las Figuras 11 y 12, la torsión helicoidal de los elementos de mezcla crea una vía de flujo de fluido helicoidal 144 entre las paredes circunferenciales interiores 150 del reactor tubular y las placas 122-126, la vía de flujo dividiéndose en 2 en cada intersección de los elementos 130-132, 134-136 y la siguiente vía helicoidal encontrándose en la dirección angular opuesta (véase, 140, 142). La Figura 11 muestra el movimiento y la rotación 30 140, 142 del fluido que circula a lo largo del reactor/carcasa tubular. Las figuras muestran que los elementos de mezcla 122-126 mejoran el grado de mezcla de los fluidos mediante la imposición de cierto movimiento radial y angular sobre el fluido.

35 El número total de elementos de mezcla 122-124 en el reactor tubular 150 puede variar con el rendimiento de mezcla de cada elemento, lo que depende del tamaño del elemento y del caudal utilizado, pero en este caso aparecen 27 elementos en serie en el tubo 150.

Ejemplo 9

Mezclador vorticial como medio de mezcla de corrientes

40 Las Figuras 13 y 14 ilustran, en vista transversal, un mezclador vorticial, que se puede utilizar opcionalmente en los procesos de los Ejemplos 2-5 y/o como parte del aparato de la Figura 5 (Ejemplo 6), con el fin de mezclar previamente las dos corrientes de reactivos, primero el compuesto de fórmula (II) y la corriente de Boc_2O y en segundo lugar la corriente de KOH acuosa, antes de que la corriente combinada entre en el(los) mezclador(es) estático(s) o el reactor de flujo de pistón. Es particularmente adecuado para su uso como “cámara de mezcla” en la Figura 4 y se emplea en el Ejemplo 5.

50 Con referencia a las Figuras 13 y 14, un mezclador vorticial 160 comprende una envolvente metálica 166, 172 en forma de un disco hueco 166 que tiene una salida 172 dispuesta axialmente con su extremo abierto. El espacio hueco en el disco es una cámara de mezcla en forma de disco (cilíndrico, plano) 168. Dos entradas de reactivos 162, 164 que conducen fuera de la envolvente 166 están conectadas a la circunferencia de la cámara de mezcla 168 y están orientadas tangencialmente a la circunferencia. Las entradas de reactivos 162, 164 están en comunicación 55 líquida con los reactivos almacenados de los tanques o de otros recipientes (no mostrados) y la salida 170, 172 está conectada a través de una longitud corta de tubería (no mostrada) con el extremo aguas arriba de un reactor tubular (no mostrado).

60 Las posibles dimensiones del mezclador vorticial se revelan en la página 2, líneas 31-37 de la WO 00/53282. La envolvente del mezclador vorticial 166, 172 es de metal; por ejemplo acero inoxidable o de una aleación metálica que contiene 1, 2, 3 o más de Fe, Ni, Cr, Mo, por ejemplo una aleación de Fe-Ni-Cr-Mo tal como SS316.

65 En uso, el mezclador vorticial 160 se enfría preferentemente a aproximadamente -30 hasta aproximadamente 0°C mediante su inmersión en un baño refrigerante, por ejemplo conteniendo hielo/agua o etilenglicol (por ejemplo, a aproximadamente -15°C). Las corrientes de reactivos se bombean en la cámara de mezcla 168 a través de las entradas 162, 164 y se mezclan al menos parcialmente dentro mediante la generación de un torbellino en la cámara de mezcla 168 y/o en el espacio de salida 170. Los reactivos mezclados salen de la salida 170, 172 y entran en el reactor tubular.

Ejemplo 10

(= Ejemplo 3 de la WO 01/17961 A2)

5 *Síntesis de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-syn-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico*

Se añadió trietilamina (5,1 ml) al ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico (3,05 g) en agua (25 ml) a 15-20°C y se agitó la mezcla durante 20 min. Se añadió 4-aminometil-3-metoxiiminopirrolidinio dimetanosulfonato ("AM19", 3,86 g), seguido de agua (5 ml) y se agitó la mezcla a 20-25°C durante 17¾ horas. Se filtró el producto resultante y se lavó la torta con agua (30 ml), seguido de etanol (30 ml), y se secó al vacío a 50°C, para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,23 g) (102% tal como está, 86% en el ensayo). Los datos de caracterización fueron coherentes con una muestra estándar del compuesto del título.

15

Ejemplo 11

(= Ejemplo 4 de la WO 01/17961 A2)

20

Síntesis de metanosulfonato de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-syn-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico

Una solución de ácido metanosulfónico (0,33 g, 3,43 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió a una suspensión de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-syn-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico (1,5 g al 89,9% de pureza, 3,46 mmol) en una mezcla de diclorometano (23,2 ml) y etanol (2,7 ml) a 30°C. La mezcla se agitó a 30°C durante 3 horas, luego se enfrió a 20°C y se filtró. Se lavó la torta con diclorometano (20 ml) y se secó a 50°C al vacío, para producir el compuesto del título (1,71 g) (102% tal como está, 91% en el ensayo). Los datos de caracterización fueron coherentes con una muestra estándar del compuesto del título.

30

Ejemplo 12

35 (= Ejemplo 5 de la WO 01/17961 A2)

Síntesis de sesquihidrato de metanosulfonato de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-syn-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico ("sesquihidrato de metanosulfonato")

Metanosulfonato del ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-syn-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico (27,5 g al 91% de pureza, 51,4 mmol) se agitó en una mezcla de isopropanol (150 ml) y agua (75 ml) y se calentó hasta obtener una solución transparente (52°C). La solución se enfrió a 34°C y se añadieron cristales simientes de sesquihidrato de metanosulfonato de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-syn-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico. La suspensión resultante se dejó enfriar a 25°C durante 1 hora y se agitó durante 18 horas. La pasta se enfrió a 0 - 4°C, se agitó durante 2 horas, luego se filtró y la torta se lavó con isopropanol (30 ml). El producto se extrajo en seco durante 2 horas y luego se secó todavía más a 50°C al vacío. Se expuso el producto seco a la atmósfera, preferentemente en condiciones húmedas, para producir 22,9 g (92%) de sesquihidrato de metanosulfonato. Los datos de caracterización fueron coherentes con una muestra estándar del compuesto del título.

50

Ejemplo 13

Sesquihidrato de metanosulfonato de gemifloxacina - versión a gran escala del Ejemplo 12

55

Este proceso a gran escala se realizó sustancialmente como en el Ejemplo 12 con una ampliación a escala de los reactivos y disolventes (por ejemplo, utilizando aproximadamente 100 kg más o menos de metanosulfonato de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-syn-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico). Sin embargo, en lugar de exponer el producto seco a la atmósfera, se expuso el producto seco a una corriente de nitrógeno húmedo, por ejemplo con una humedad relativa aproximadamente del 70% a aproximadamente el 95%, a temperatura ambiente (por ejemplo, 20-25°C), durante toda la noche (por ejemplo 18 horas aproximadamente) o durante algún otro período necesario, para producir el sesquihidrato de metanosulfonato. Se obtuvo el nitrógeno húmedo haciendo burbujear nitrógeno seco a través de un borboteador de agua.

65

ES 2 314 082 T3

Ejemplo 14

(= Ejemplo 1 de WO 00/17199 A1)

- 5 *Preparación de sesquihidrato de metanosulfonato de gemifloxacina a partir de la "base libre" de gemifloxacina utilizando el proceso directo de formación de sal e hidrato de acuerdo con la WO 00/17199 A1*

10 A una suspensión de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-*syn*-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico (20,00 g, 51,4 mmol) en isopropanol (120 ml) y agua (60 ml) se añadió ácido metanosulfónico (3,300 ml, 50,9 mmol) a 38-40°C. La solución marrón oscuro resultante se agitó durante 15 min, después de lo cual se añadió carbón vegetal (6,00 g de Darco G-60). La suspensión se agitó a 38-40°C durante 4 horas y luego se filtró. Se dejó enfriar el filtrato a 30°C y se añadieron cristales simientes de sesquihidrato de metanosulfonato de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-*syn*-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico (15 mg). Empezó a formarse a los 15 minutos un precipitado. Se dejó enfriar la suspensión a 20-23°C durante 90 minutos y se agitó durante 36 horas. La masa se enfrió a 0-5°C durante 60 minutos, luego se filtró y se lavó con isopropanol (50 ml y 44 ml). Se extrajo en seco el producto durante 30 minutos y luego se secó todavía más a 50-55°C al vacío. El producto seco se expuso a la atmósfera durante aproximadamente 18 horas, preferentemente en condiciones húmedas, o alternativamente bajo nitrógeno húmedo como en el Ejemplo 14, para producir 21,29 g (85%) de sesquihidrato de metanosulfonato, pureza > 99,5% por HPLC.

20 El modelo de difracción de rayos X del sesquihidrato de metanosulfonato de gemifloxacina se midió como sigue:

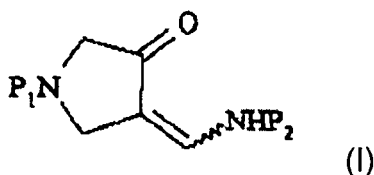
Tipo de difractómetro:	PW1710 BASED
25 Ánodo del tubo:	Cu
Tensión del generador [kV]:	40
Corriente del generador [mA]:	30
30 Longitud de onda Alfa1 [Å]:	1,54060
Longitud de onda Alfa 2[Å]:	1,54439
35 Coeficiente de intensidad (alfa1/alfa2):	0,500
Rendija de divergencia:	AUTOMÁTICA
Longitud irradiada [mm]:	12
40 Rendija receptora:	0,1
Antena giratoria:	ON
45 Monocromador utilizado:	SÍ
Ángulo de salida [2θ°]:	3,500
50 Ángulo final [2θ°]:	35,000
Tamaño de paso [2θ°]:	0,020
Intensidad máxima:	2.970,250
55 Tiempo por paso [s]:	2,300
Tipo de exploración:	PASO
Ancho mínimo de la punta del pico:	0,10
60 Ancho máximo de la punta del pico:	1,00
Ancho de base del pico:	2,00
65 Significación mínima:	0,50

El modelo de difracción de rayos X del sesquihidrato de metanosulfonato de gemifloxacina se muestra en la Figura 15. El compuesto muestra picos característicos a aproximadamente $2\theta = 8,2; 12,2$ y $14,6^\circ$.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la producción de un compuesto de fórmula (I):

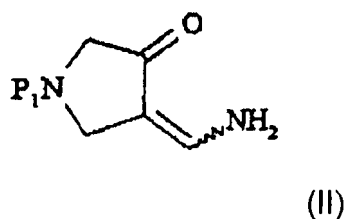
5



10

en la que P_1 y P_2 , que pueden ser iguales o diferentes, son grupos protectores de amino, que comprende la protección de un compuesto de fórmula (II):

15



20

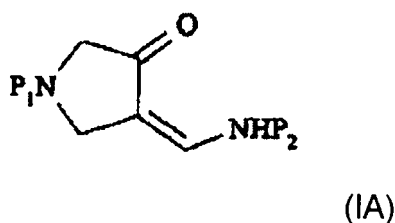
25

en un modo de operación en continuo en fase en solución, **caracterizado** porque el proceso se realiza en un equipo de reacción adaptado para su uso en el modo de procesamiento en continuo y siendo un sistema de mezclado no posterior, donde el equipo de reacción comprende un reactor de flujo de pistón, o uno o más mezcladores estáticos.

30

2. Proceso para la producción de un compuesto de fórmula (IA):

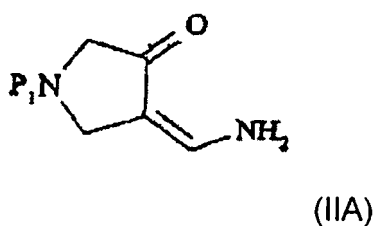
35



40

en la que P_1 y P_2 , que pueden ser iguales o diferentes, son grupos protectores de amino, que comprende la protección de un compuesto de fórmula (IIA):

45



50

55

en un modo de operación en continuo en fase en solución, **caracterizado** porque el proceso se realiza en un equipo de reacción adaptado para su uso en el modo de procesamiento en continuo y siendo un sistema de mezclado no posterior, donde el equipo de reacción comprende un reactor de flujo de pistón, o uno o más mezcladores estáticos.

60

3. Proceso según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la protección del compuesto de fórmula (I) ó (IA) se realiza mediante la reacción del compuesto de fórmula (I) ó (IA) con un reactivo para introducir el grupo amino protector P_2 , en presencia de una base.

65

4. Proceso según la reivindicación 3, **caracterizado** porque el reactivo para introducir el grupo amino protector es anhídrido de t-butoxicarbonilo.

5. Proceso según la reivindicación 3 ó 4, **caracterizado** porque el reactivo para introducir el grupo amino protector es una solución de isopropanol/agua.

ES 2 314 082 T3

6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque P₁ y P₂ son grupos amino protectores eliminables por condiciones ácidas.

5 7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque el grupo protector P₁ y/o el grupo protector P₂ es formilo, acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, *para*-toluensulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, *para*-metilbenciloxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, beta-yodoetoxicarbonilo, bencilo, *para*-metoxibencilo, tritilo, tetrahidropiraniilo y pivaloilo.

10 8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque P₁ y P₂ son ambos t-butiloxicarbonilo.

9. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, **caracterizado** porque la base es una solución acuosa de hidróxido de potasio.

15 10. Proceso según la reivindicación 9, **caracterizado** porque la base es una solución acuosa de hidróxido de potasio del 30% al 50% en peso.

20 11. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que se lleva a cabo utilizando como disolvente isopropanol/agua.

25 12. Proceso según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, **caracterizado** porque en el modo de operación en continuo, una corriente de base acuosa y una corriente de una solución de la 1-(N-protégido)-4-aminometilpirrolidin-3-ona de fórmula (II) o (IIA) que contiene el reactivo para introducir el grupo amino protector se reúnen antes del enfriamiento brusco en ácido.

13. Proceso según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se realiza a una temperatura inferior a 20°C.

30 14. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el proceso se realiza en un equipo de reacción adaptado para su uso en el modo de procesamiento en continuo y comprendiendo un reactor sustancialmente tubular para formar el producto de fórmula (I) o (IA) y en el cual o aguas arriba del cual se reúnen dos o más corrientes de los reactivos/materias primas.

35 15. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el proceso se realiza en un equipo de reacción adaptado para su uso en el modo de procesamiento en continuo y porque el tiempo de mezcla en el equipo de reacción es más corto que la vida media de reacción (el tiempo necesario para alcanzar un 50% de conversión).

40 16. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el proceso se realiza en un equipo de reacción adaptado para su uso en el modo de procesamiento en continuo y en el que la mezcla es inducida pasivamente a través del flujo de fluido.

45 17. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el reactor de flujo de pistón comprende un reactor tubular con camisa provisto en su interior de elementos de mezcla internos que dividen y remezclan continuamente las corrientes de reacción favoreciendo la transferencia de masa y de calor, por lo que se consigue un perfil de flujo pistón uniforme con un flujo de fluido turbulento.

50 18. Proceso según la reivindicación 18, 19 ó 20, **caracterizado** porque uno o más de los mezcladores estáticos o el reactor de flujo de pistón comprende uno o más elementos de mezcla estáticos, donde algunos, la mayoría o todos los elementos de mezcla están adaptados para dividir y mezclar una corriente de fluido que circula por los mismos sustancialmente en una dimensión transversal al flujo de fluido.

55 19. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque uno o más de los mezcladores estáticos o el reactor de flujo de pistón comprende uno o más elementos de mezcla estáticos, donde algunos, la mayoría o todos los elementos de mezcla comprenden una pluralidad de hojas onduladas sobrepuestas, donde las ranuras de cada hoja ondulada son transversales a las ranuras de cualquier hoja ondulada directamente adyacente.

60 20. Proceso según la reivindicación 19, **caracterizado** porque una pluralidad de elementos de mezcla están alineados sustancialmente en el sentido axial dentro o con el reactor sustancialmente tubular, con las hojas onduladas dispuestas de forma que el fluido pueda circular longitudinalmente a lo largo del reactor tubular.

65 21. Proceso según la reivindicación 20, **caracterizado** porque algunos o todos los elementos del mezclador en el reactor tubular están dispuestos estáticamente para encontrarse en una orientación giratoria alrededor del eje longitudinal con respecto a uno o ambos elementos de mezcla contiguos.

22. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque uno o más de los mezcladores estáticos comprenden uno o más elementos de mezcla dispuestos sustancialmente en el sentido axial dentro y en una relación sustancialmente estática con respecto a un reactor sustancialmente tubular y **caracterizado** porque los

ES 2 314 082 T3

elementos de mezcla definen al menos una vía de flujo de fluido sustancialmente helicoidal en la dirección axial entre el elemento de mezcla y las paredes circunferenciales interiores del reactor tubular.

23. Proceso según la reivindicación 22, **caracterizado** porque dos vías de flujo de fluido sustancialmente helicoidal son definidas por los elementos de mezcla.

24. Proceso según la reivindicación 22 ó 23, **caracterizado** porque los elementos de mezcla están torcidos helicoidalmente alrededor de su eje para definir como mínimo una vía de flujo de fluido sustancialmente helicoidal.

25. Proceso según la reivindicación 24, **caracterizado** porque uno o más (por ejemplo todos) de los mezcladores estáticos comprenden una serie de elementos de mezcla torcidos helicoidalmente con movimiento alternativo hacia la izquierda y hacia la derecha, es decir que tienen direcciones rotativas alternantes.

26. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, **caracterizado** porque cada uno o la mayoría del(de los) elemento(s) de mezcla es/son una placa y un borde frontal de cada elemento está localizado sustancialmente de forma perpendicular con respecto a un borde posterior del siguiente elemento.

27. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el tiempo de residencia es de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 segundos.

28. Proceso según la reivindicación 27, **caracterizado** porque el tiempo de residencia es de 10 a 30 segundos.

29. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 28 como dependientes de al menos la reivindicación 2, **caracterizado** porque la base se utiliza a una estequiometría de ≥ 6 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (II) o (IIA).

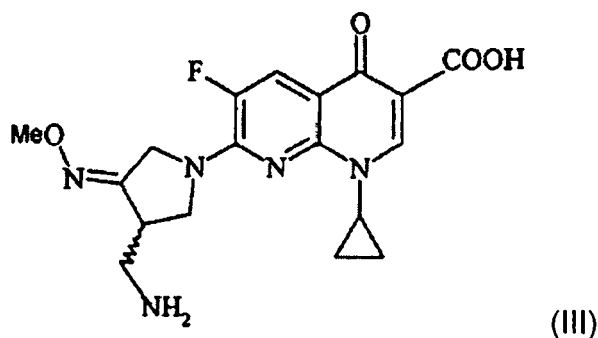
30. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 29 como dependientes de al menos la reivindicación 3, **caracterizado** porque la base se utiliza a una estequiometría de 5 a 12 equivalentes con respecto al compuesto de fórmula (II) o (IIA).

31. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque dos, tres o más corrientes de los reactivos/materias primas se reúnen aguas arriba de un o del reactor (a) mediante una unión directa que no contiene sustancialmente ninguna cámara de mezcla en la unión, o (b) mediante un medio de mezcla de las corrientes que comprende una cámara sustancialmente de mezcla que tiene dos, tres o más entradas de reactivos en comunicación fluida con los reactivos almacenados y una salida en comunicación fluida con el reactor.

32. Proceso según la reivindicación 31, **caracterizado** porque el medio de mezcla de las corrientes comprende una cámara sustancialmente de mezcla y es un mezclador vorticial adaptado para mezclar al menos parcialmente las corrientes de reactivos en uso por medio de la generación de un torbellino en la cámara de mezcla y/o a la salida.

33. Proceso según la reivindicación 31 ó 32, **caracterizado** porque el medio de mezcla de las corrientes se encuentra a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente -15°C, preferentemente de -5°C aproximadamente a -15°C aproximadamente.

34. Proceso para la producción de un compuesto de fórmula (III), o de una sal y/o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:

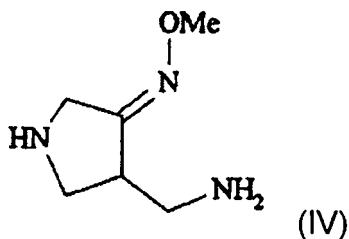


que comprende:

la producción de un compuesto de fórmula (I) o (IA) de acuerdo con un proceso según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y

la conversión de un compuesto de fórmula (I) o (IA) en un compuesto de fórmula (IV):

5

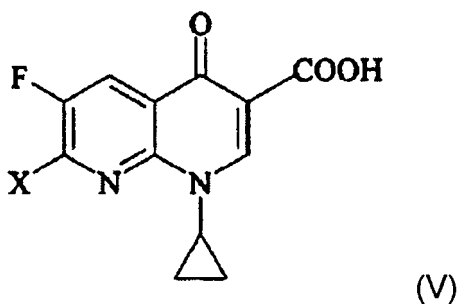


10

15

o de una sal del mismo, seguido de la reacción del compuesto de fórmula (IV) o de una sal del mismo con un compuesto de fórmula (V):

20



25

30

en la que X es un grupo saliente; y

opcionalmente la formación de una sal y/o de un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

35. Proceso según la reivindicación 34, **caracterizado** porque la reacción del compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (V) se realiza en un disolvente en presencia de una base.

40

36. Proceso según la reivindicación 34 ó 35, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula (III) es metanosulfonato de ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-*syn*-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico o un hidrato del mismo.

45

37. Proceso según la reivindicación 36, **caracterizado** porque el compuesto de fórmula (III) es sesquihidrato de metanosulfonato del ácido (R,S)-7-(3-aminometil-4-*syn*-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluor-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridin-3-carboxílico.

50

55

60

65

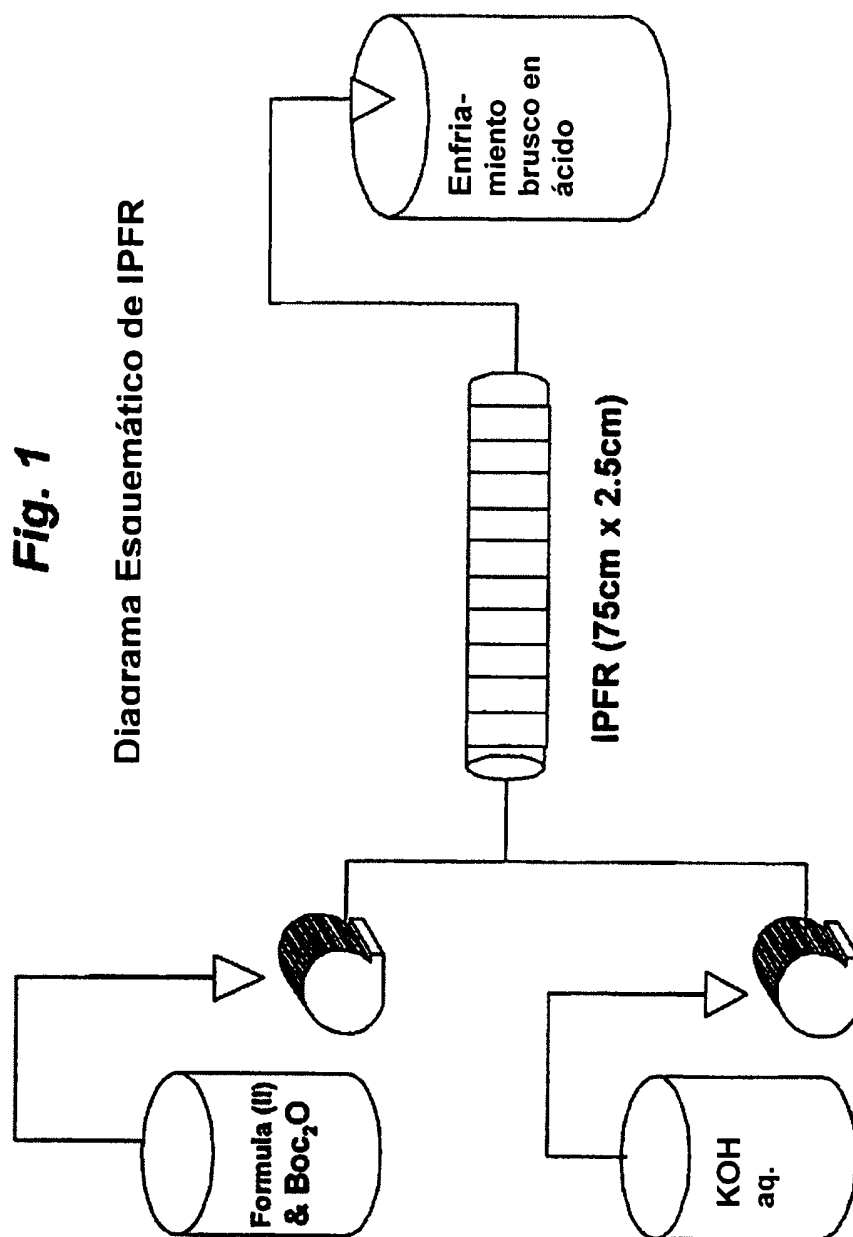


Fig. 2

Comparación de los Resultados

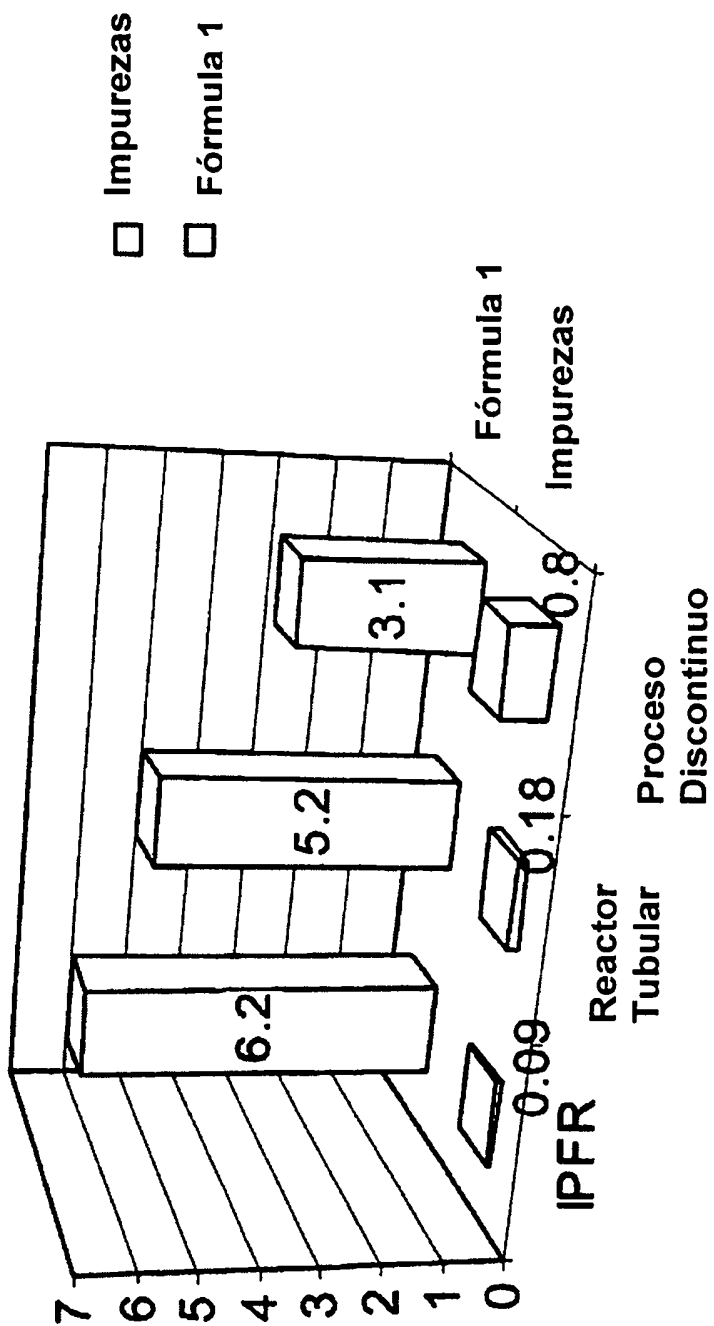


Fig. 3
Diagrama Esquemático de Mezcladores en Línea de Laboratorio

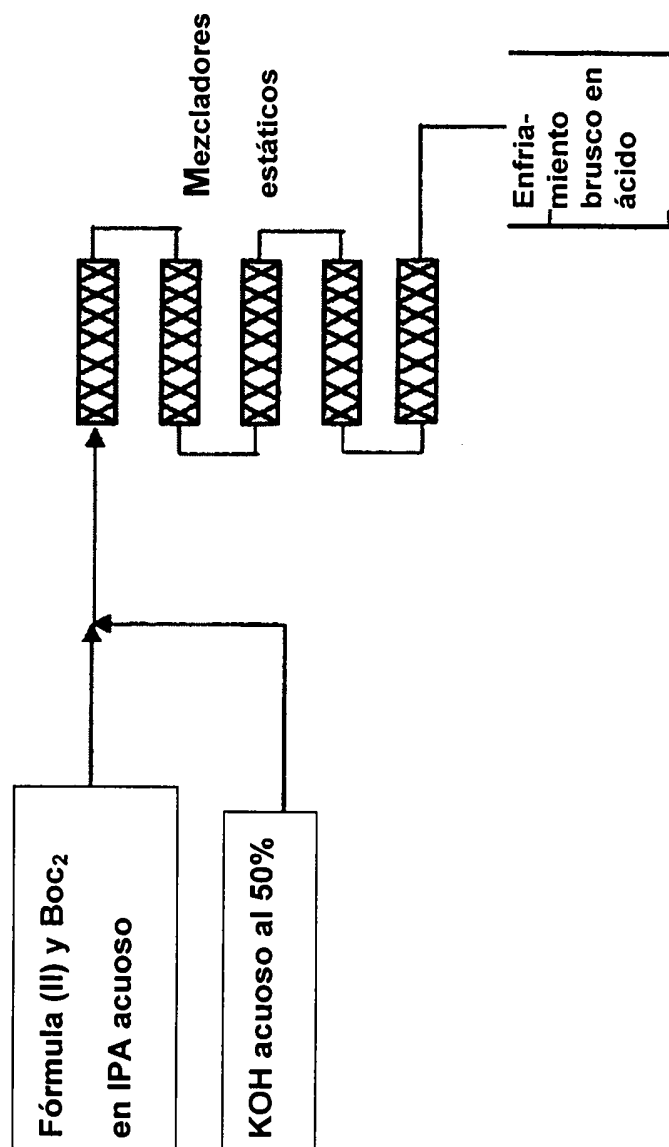


Fig. 3A

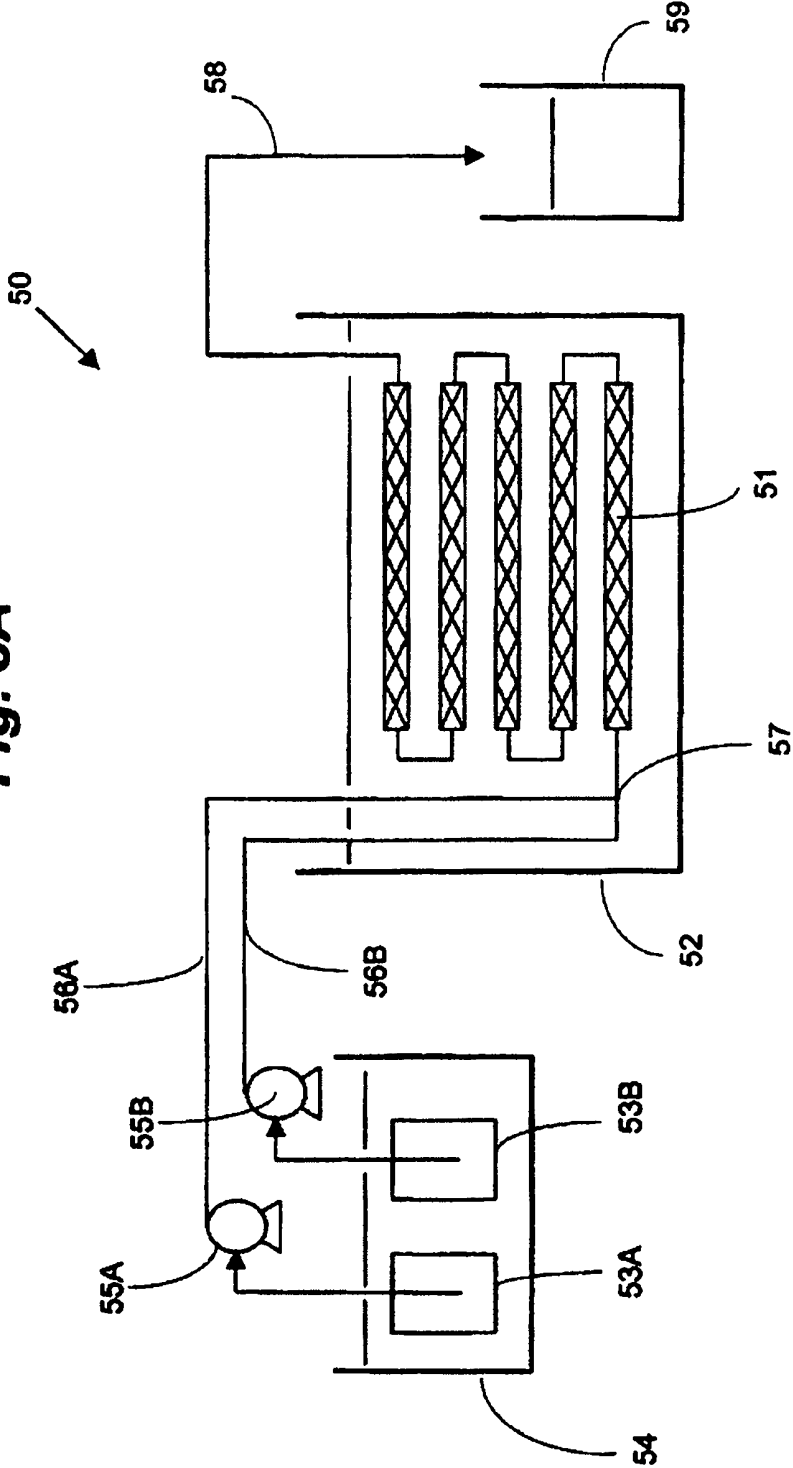
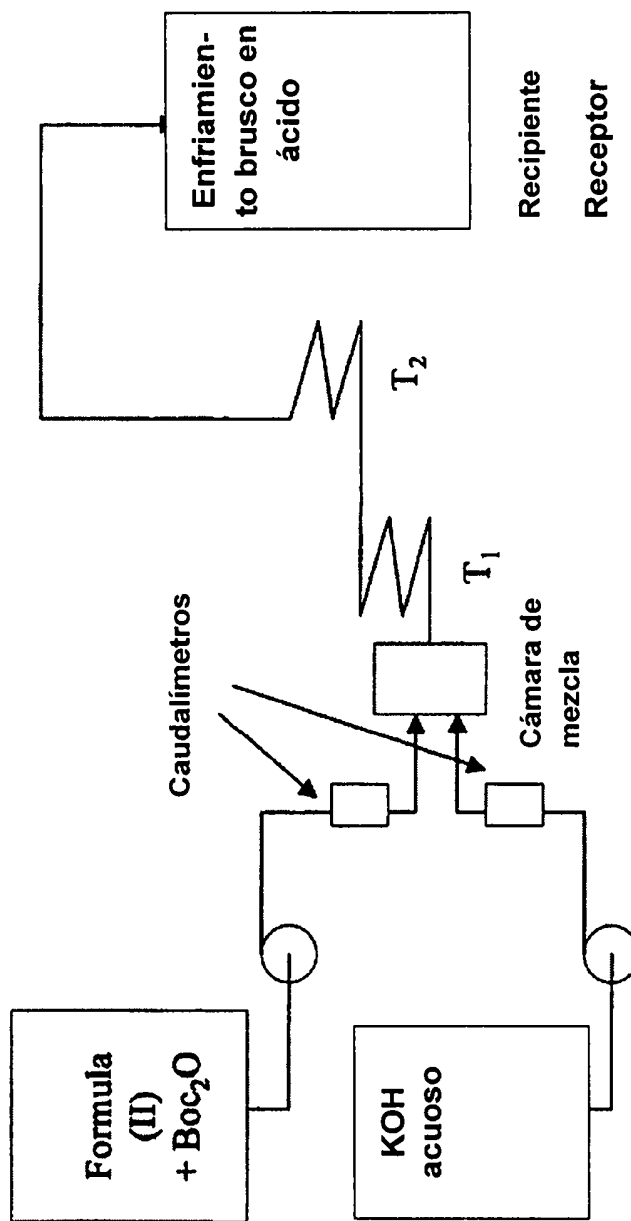


Fig. 4
Diagrama Esquemático del Equipo a Escala Piloto



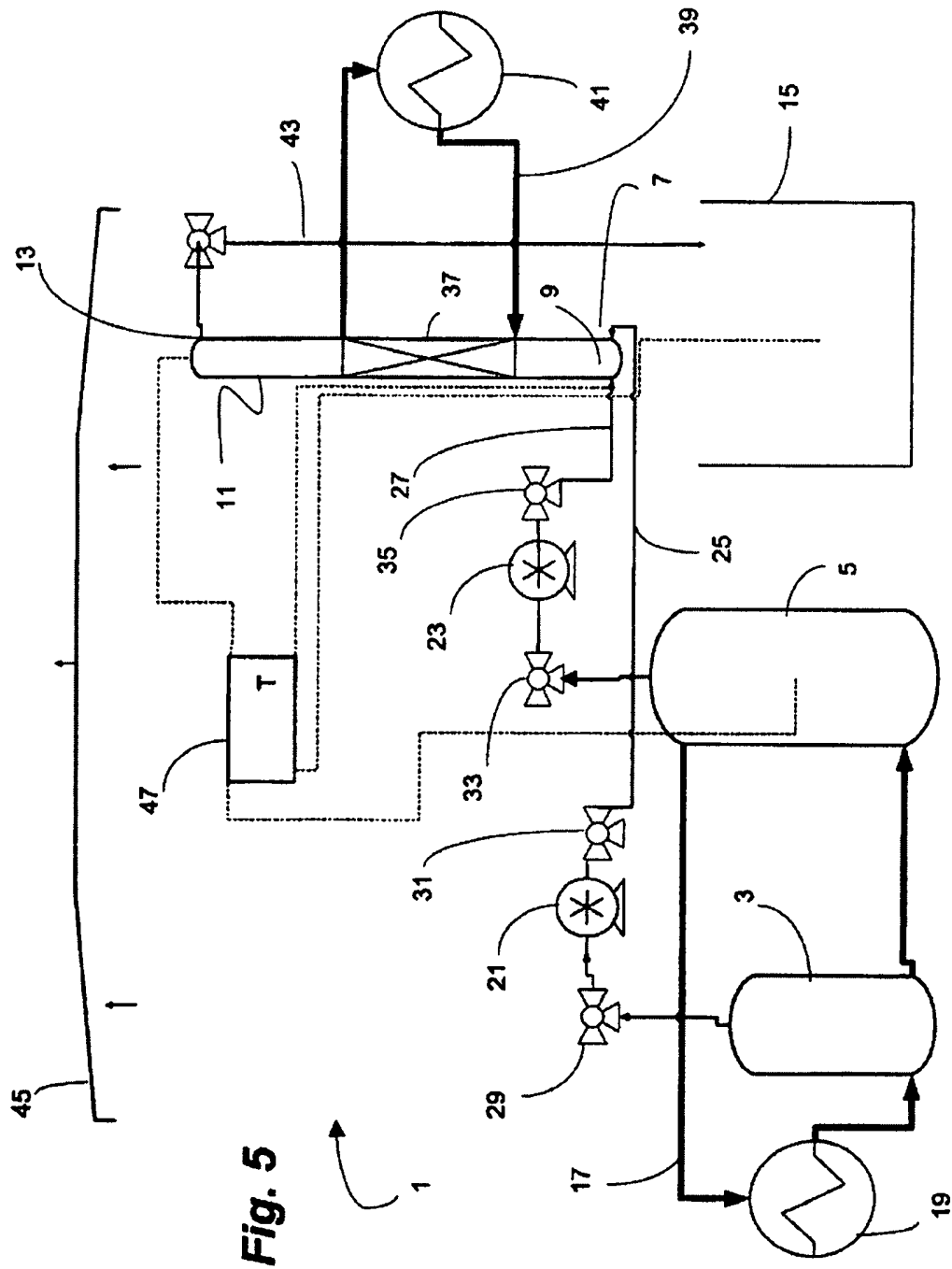
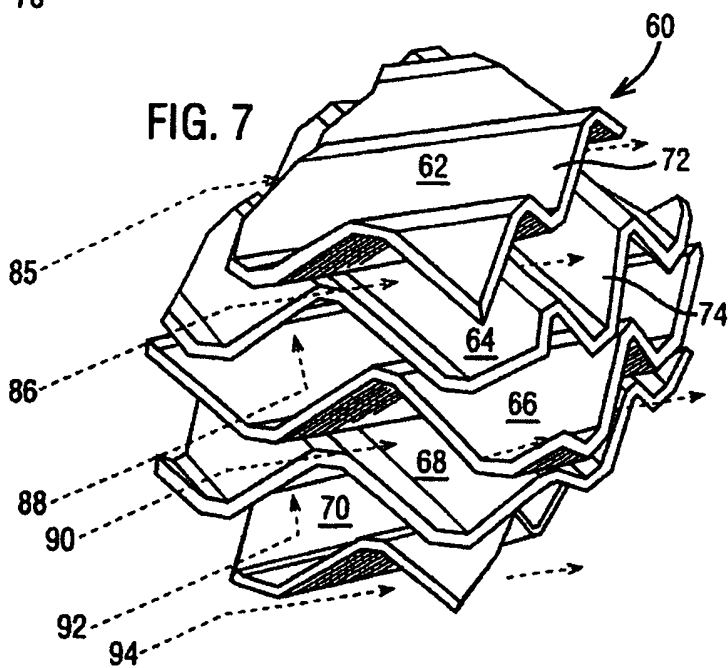
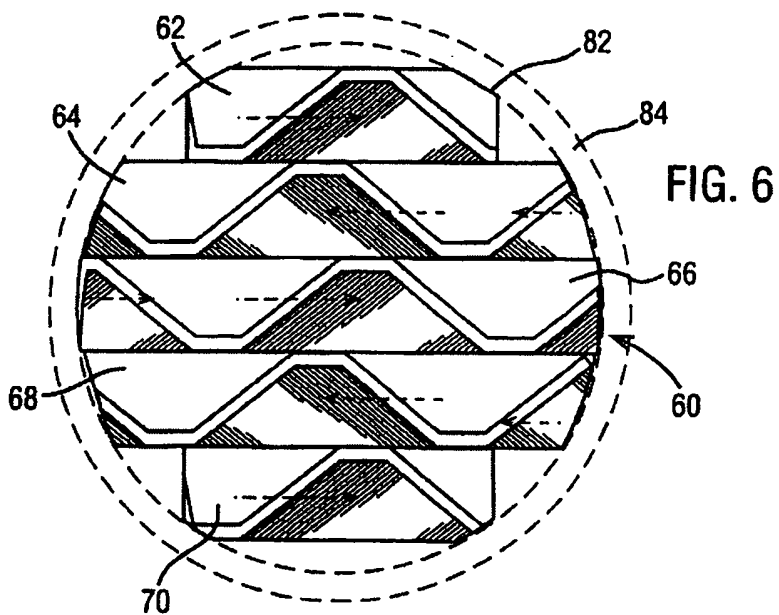


Fig. 5



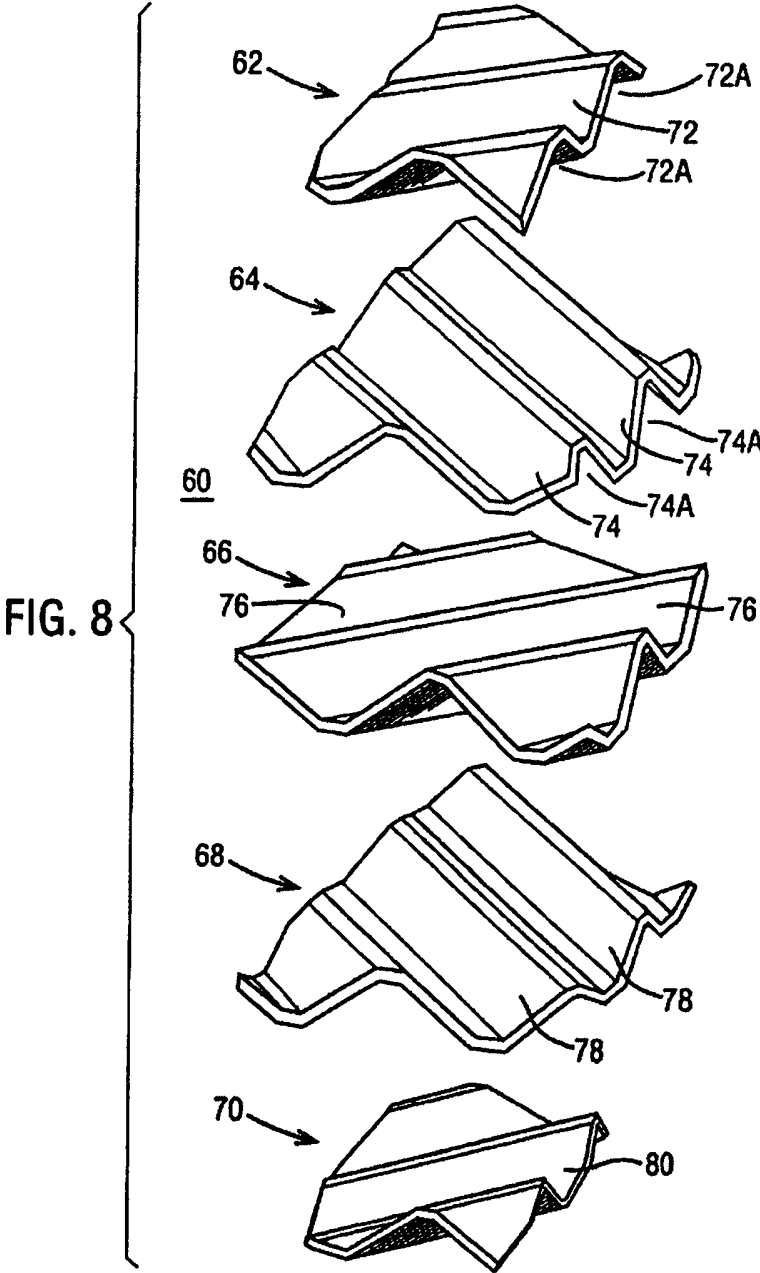
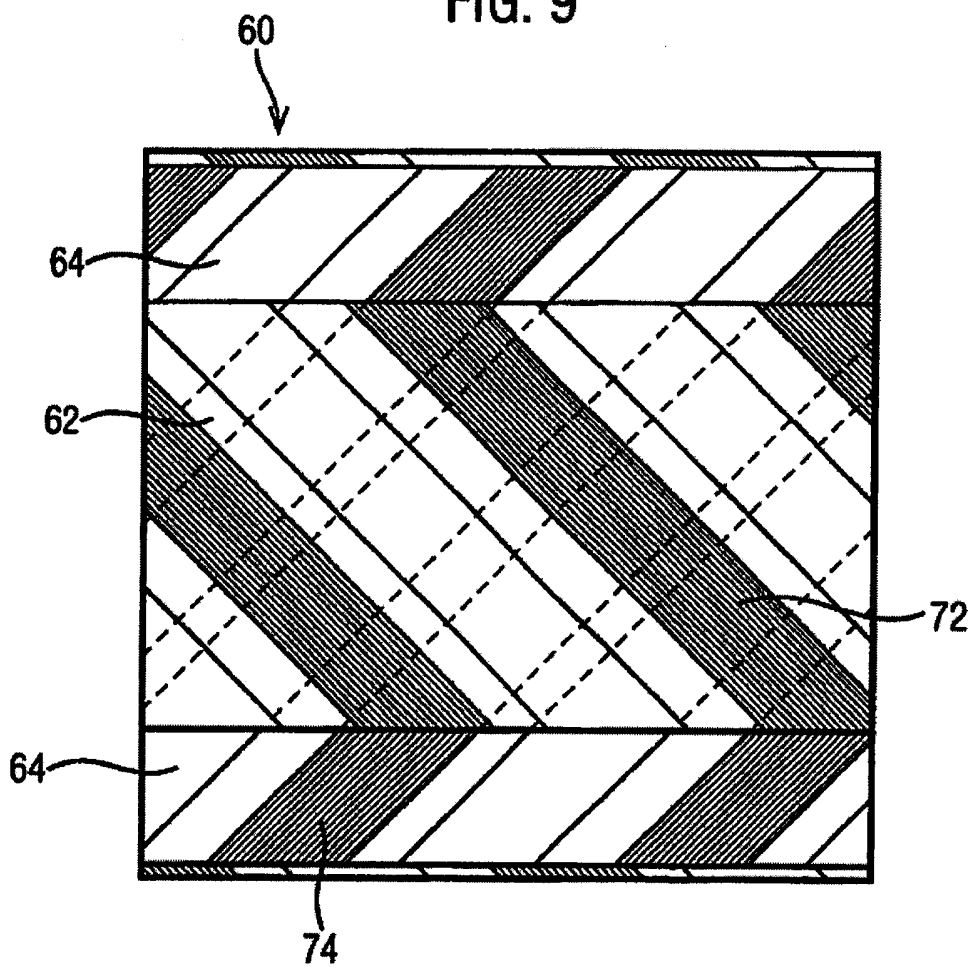


FIG. 9



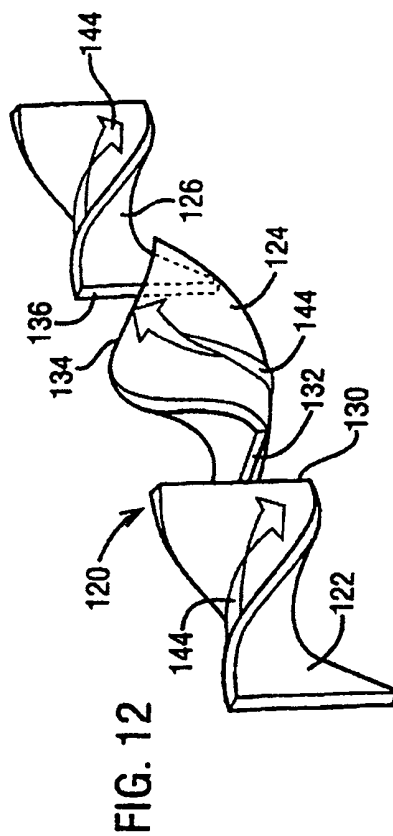
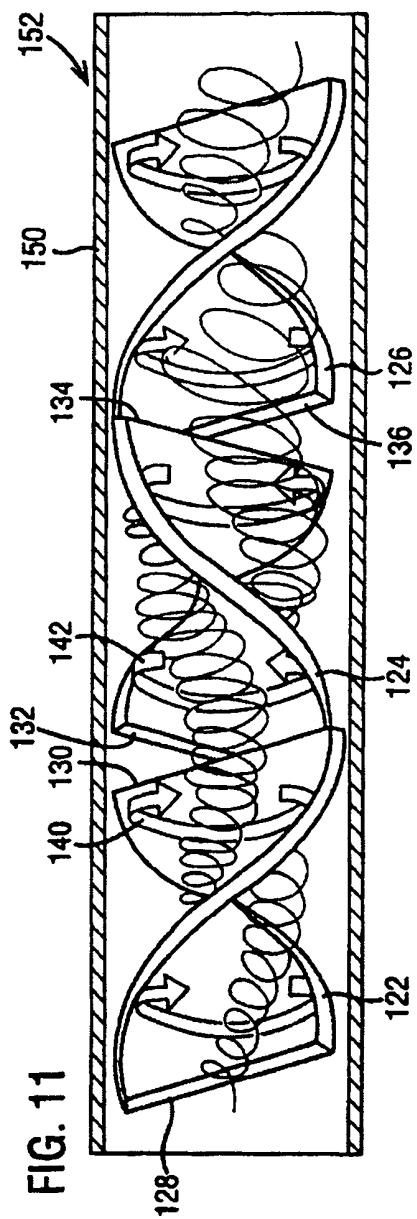


FIG. 13

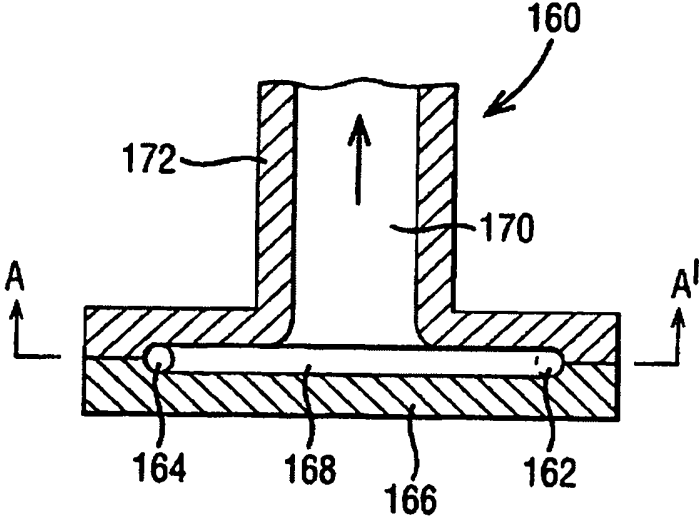


FIG. 14

