



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0919241-7 B1



(22) Data do Depósito: 23/09/2009

(45) Data de Concessão: 12/05/2020

(54) Título: PROCESSO PARA FABRICAÇÃO DE COMPOSTOS DE QUINOLONA, E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO COMPOSTO DE QUINOLONA

(51) Int.Cl.: C07D 401/14; C07D 401/04; C07D 401/02; C07D 215/56; A61K 31/47; (...).

(30) Prioridade Unionista: 24/09/2008 US 61/194,083.

(73) Titular(es): MELINTA SUBSIDIARY CORP..

(72) Inventor(es): ROGER HANSELMANN; MAXWELL M. REEVE; GRAHAM JOHNSON.

(86) Pedido PCT: PCT US2009005276 de 23/09/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/036329 de 01/04/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/03/2011

(57) Resumo: PROCESSO PARA FABRICAÇÃO DE COMPOSTOS DE QUINOLONA. A presente invenção refere-se ao campo de sintetização de compostos anti-infecciosos. Mais particularmente, a invenção refere-se à sintetização de uma família de compostos de quinolona úteis como agentes anti-infecciosos. A invenção inclui um processo para a preparação de um composto de quinolona em que menos do que cerca de 0,40% de impureza dimérica de quinolona é produzido .

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"PROCESSO PARA FABRICAÇÃO DE COMPOSTOS DE QUINOLONA, E COMPOSIÇÃO COMPREENDENDO COMPOSTO DE QUINOLONA".

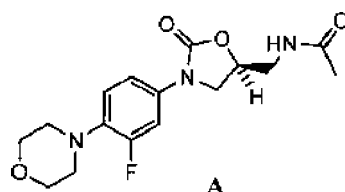
CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção refere-se ao campo de sintetização de compostos anti-infecciosos. Mais particularmente, a invenção refere-se à sintetização de uma família de compostos de quinolona úteis como agentes anti-infecciosos. A invenção inclui um processo para a preparação de um composto de quinolona em que menos do que cerca de 0,40% de impureza dimérica de quinolona é produzida.

ANTECEDENTES

[0002] Desde a descoberta de penicilina nos anos 20 e estreptomicina nos anos 40, muitos novos compostos foram descobertos ou especificamente projetados para uso como agentes antibióticos. Foi ao mesmo tempo acreditado que doenças infecciosas podem ser completamente controladas e erradicadas com o uso de tais agentes terapêuticos. Cepas resistentes de bactérias gram-positivas tais como estafilococos resistentes à meticilina, estreptococos resistentes à penicilina, e enterococos resistentes à vancomicina foram desenvolvidas, que podem causar sérios e até resultados fatais para pacientes infectados com tais bactérias resistentes. Bactérias que são resistentes a antibióticos de macrolídeo, isto é, antibióticos com base em um anel lactona de 14 a 16 membros, foram desenvolvidas. Além disso, cepas resistentes de bactérias gram-positivas tais como *H. influenzae* e *M. catarrhalis* foram identificadas. Veja, por exemplo, F. D. Lowry, "Antimicrobial Resistance: The Exemple of Staphylococcus aureus," J. Clin. Invest., 2003, 7/7(9), 1265-1273; e Gold, H.S. e Moellering, R.C., Jr., "Antimicrobial-Drug Resistance," N. Engl. J. Med, 1996, 335, 1445-53.

[0003] Apesar do problema do aumento de resistência antibiótica, nenhuma nova classe principal de antibióticos foi desenvolvida para uso clínico desde a aprovação nos Estados Unidos em 2000 do antibiótico contendo anel oxazolidinona, N-[(5S)-3-[3-flúor-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil acetamida, que é conhecido como linezolida e é vendido sob o nome comercial Zyvox® (veja composto A). Veja, R.C. Moellering, Jr., "Linezolid: The First Oxazolidinone Antimicrobial," *Annals of Internal Medicine*, 2003, 735(2), 135-142.



[0004] Linezolida foi aprovada para uso como um agente antibacteriano ativo contra organismos gram-positivos. Infelizmente, cepas resistentes à linezolida de organismos já estão sendo reportadas. Veja, Tsiodras e outros, *Lancet*, 2001, 358, 207; Gonzales e outros, *Lancet*, 2001, 357, 1 179; Zurenko e outros, *Proceedings Of The 39^a Annual Interscience Conference On Antibacterial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*; São Francisco, CA, USA, (26 a 29 de Setembro de 1999).

[0005] Apesar dos anteriores, existe uma necessidade contínua de novos agentes anti-infecciosos e de métodos de prepará-los.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0006] A figura 1 mostra um perfilador de predição para a quantidade de impureza dimérica 4 quando o acetato de etila (EtOAc) é o solvente. Isto foi com base no *design* inicial de experimentos. A linha do centro de cada plote mostra os valores preditos e as duas linhas flanqueando a linha do centro representa os níveis de

confidência de aproximadamente ± 95 por cento. A linha pontilhada horizontal significa um dímero de nível 4 de 0,235094 por cento. As linhas pontilhadas verticais significam as variáveis para 1,05 equivalente de N-clorossuccinimida (NCS), 3,5 por cento em mol de ácido sulfúrico, 17°C, 0,05 por cento de teor de água no solvente e uma taxa de adição de NCS de 0,1 de volume por minuto. O limite de confidência de 95 por cento é de $\pm 0,040991$ para valores indicados na sentença precedente.

[0007] A figura 2 mostra o impacto de H_2SO_4 e tempo sobre os níveis de impureza dimérica 4.

[0008] A figura 3 mostra o pior cenário de caso em perfilador de predição para a quantidade de impureza dimérica 4 quanto à robustez de DoE, isto é, para o segundo *design* de experimentos. A linha do centro de cada plote mostra os valores preditos e as duas linhas flanqueando a linha do centro representam os níveis de confidência de aproximadamente ± 95 por cento. A linha pontilhada horizontal significa um dímero de nível 4 de 0,1045 por cento. As linhas pontilhadas verticais significam as variáveis para 1,04 equivalente de N-clorossuccinimida (NCS), 21°C, uma taxa de adição de NCS de 30 minutos, e 0,8 por cento em mol de ácido sulfúrico. O limite de confidência de 95 por cento é de $\pm 0,009339$ para os valores indicados na sentença precedente.

[0009] A figura 4 mostra um *design* inicial de experimentos da tabela experimental.

[00010] A figura 5a mostra um real por plote de predição para o *design* inicial de experimentos da figura 4.

[00011] A figura 5b mostra um sumário de ajuste para o *design* inicial de experimentos da figura 4.

[00012] A figura 5c mostra uma análise da variância para o *design* inicial de experimentos da figura 4.

[00013] A figura 5d mostra as estimativas de parâmetros para o design inicial de experimentos da figura 4.

[00014] A figura 5e mostra um residual por plote predito para o design inicial de experimentos da figura 4.

[00015] A figura 5f mostra estimativas de parâmetros classificadas para o design inicial de experimentos da figura 4.

[00016] Figura 6a mostra um perfilador de predição para o design inicial de experimentos da figura 4.

[00017] A figura 6b mostra perfis de interação para o design inicial de experimentos da figura 4.

[00018] Figura 7 mostra um design de robustez dos experimentos da tabela experimental para um segundo design de experimento.

[00019] Figura 8a mostra um real por plote predito para o segundo design de experimentos de figura 7.

[00020] Figura 8b mostra um sumário de ajuste para o segundo design de experimentos da figura 7.

[00021] Figura 8c mostra uma análise de variância para o segundo design de experimentos da figura 7.

[00022] Figura 8d mostra uma falta de ajuste para o segundo design de experimentos da figura 7.

[00023] Figura 8e mostra estimativas de parâmetros para o segundo design de experimentos da figura 7.

[00024] Figura 8f mostra um residual por plote predito para o segundo design de experimentos da figura 7.

[00025] Figura 8g mostra um perfilador de predição para o segundo design de experimentos da figura 7.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[00026] A presente invenção refere-se ao campo de sintetização de compostos anti-infecciosos. Mais particularmente, a invenção refere-se à sintetização de uma família de compostos de quinolona úteis como

agentes anti-infecciosos.

[00027] A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de quinolona compreendendo a etapa de reação de um composto de des-cloro quinolona ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo com um agente de cloração e um ácido, em que menos do que cerca de 0,40% em uma base de percentual como quantificado por HPLC analítica de impureza dimérica de quinolona é produzido. Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde o composto de des-cloro quinolona é ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-flúor-7-(3-hidróxi-azetidin-1-il)-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxílico ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo, o composto de quinolona é ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8- cloro-6-flúor-7-(3-hidróxi-azetidin-1-il)-4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxílico ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo.

[00028] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde a impureza dimérica é composto 1-amino-3-(azetidin-3-ilóxi)-propan-2-ol-bis(ácido *N,N'*-quinolona carboxílico), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo. Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde a impureza dimérica é um monoéster. Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde a impureza dimérica é um diéster.

[00029] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde o agente de cloração é N-clorossuccinimida. Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde o ácido é selecionado do grupo que consiste em ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido trifílico, ácido metanossulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico ou ácido perclórico, e mistura dos mesmos.

[00030] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde o ácido é ácido sulfúrico.

[00031] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde a reação é realizada em uma temperatura de cerca de 0°C a cerca de 30°C.

[00032] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde a reação é realizada em uma temperatura de cerca de 15°C a cerca de 25°C.

[00033] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde a reação é realizada em uma temperatura de cerca de 13°C a cerca de 21°C.

[00034] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde a relação molar de N-clorossuccinimida para des-cloro quinolona é maior do que cerca de 1.

[00035] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde a relação molar de N-clorossuccinimida para des-cloro quinolona é de cerca de 1,05 a 1,2.

[00036] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde a relação molar de N-clorossuccinimida para des-cloro quinolona é de cerca de 1,04 a cerca de 1,07.

[00037] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde a relação molar de ácido sulfúrico para des-cloro quinolona é de cerca de 0,005 a cerca de 0,05. Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde a relação molar de ácido sulfúrico para des-cloro quinolona é de cerca de 0,007 a cerca de 0,02.

[00038] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde a relação molar de ácido sulfúrico para des-cloro quinolona é de cerca de 0,008 a cerca de 0,012.

[00039] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a

um processo onde um éster de acetato como um solvente.

[00040] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde o acetato de éster é selecionado do grupo que consiste em acetato de metila, acetato de etila, e mistura dos mesmos.

[00041] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde o referido éster de acetato é acetato de metila.

[00042] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo compreendendo a outra etapa de reação do composto de quinolona com uma base.

[00043] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde a base é uma base de hidróxido.

[00044] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde a base de hidróxido é selecionada do grupo que consiste em hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, hidróxido de bário, e mistura dos mesmos.

[00045] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde a base de hidróxido é hidróxido de potássio.

[00046] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo usando uma mistura de C1-C6 álcool e água como um solvente.

[00047] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde o C1-C6 álcool é isopropanol.

[00048] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo onde o processo é um processo de escala comercial.

[00049] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a uma composição que compreende um composto de quinolona ou sal ou éster do mesmo tendo menos do que cerca de 0,40% de impureza dimérica do composto de quinolona.

[00050] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a uma composição em que o composto de quinolona é ácido 1-(6-amino-

3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-flúor-7-(3-hidróxi-azetidin-1-il)-4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxílico ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo.

[00051] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a uma composição onde a impureza dimérica é 1-amino-3-(azetidin-3-ilóxi)-propan-2-ol-bis(ácido N,N'-quinolona carboxílico), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo.

[00052] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a uma composição onde a composição é uma composição de escala comercial.

[00053] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo ou uma composição onde a impureza dimérica é menor do que cerca de 0,35%.

[00054] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo ou uma composição onde a impureza dimérica é menor do que cerca de 0,30%.

[00055] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo ou uma composição onde a impureza dimérica é menor do que cerca de 0,25%.

[00056] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo ou uma composição onde a impureza dimérica é menor do que cerca de 0,20%.

[00057] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo ou uma composição onde a impureza dimérica é menor do que cerca de 0,15%.

[00058] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo ou uma composição onde a impureza dimérica é menor do que cerca de 0,10%.

[00059] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo ou uma composição onde a impureza dimérica é menor

do que cerca de 0,05%.

[00060] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo ou composição onde a impureza dimérica é menor do que cerca de 0,04%.

[00061] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo ou composição onde a impureza dimérica é menor do que cerca de 0,03%.

[00062] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo ou composição onde a impureza dimérica é menor do que cerca de 0,02%.

[00063] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo ou composição onde a impureza dimérica é menor do que cerca de 0,01%.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

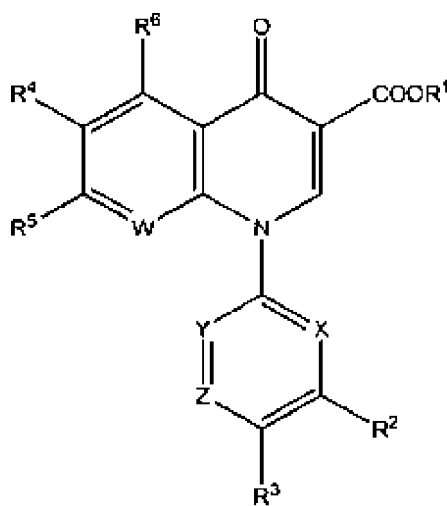
Quinolonas

[00064] Os processos e composições da presente invenção compreendem um composto de quinolona.

[00065] Os compostos de quinolona, tais como derivados de ácido piridonacarboxílico, úteis aqui são descrito, incluindo sua síntese, formulação, e uso, na Patente dos Estados Unidos nº 6.156.903, por Yazaki e outros, emitida em 5 de dezembro de 2000 e seus certificados de correção de 13 de novembro de 2001 e 11 de dezembro de 2001; Patente dos Estados Unidos nº 6.133.284, por Yazaki e outros, emitida em 17 de outubro de 2000; Patente dos Estados Unidos nº 5.998. 436, por Yazaki e outros, emitida em 7 de dezembro de 1999 e seus certificados de correção de 23 de janeiro de 2001, 30 de outubro de de 2001, e 17 de dezembro de 2002; Pedido PCT nº WO 2006/110815, por Abbott Laboratories, publicado em 19 de outubro de 2006; Pedido de PCT nº WO 2006/042034, de Abbott Laboratories, publicado em 20 de abril de 2006, Pedido de PCT nº WO

2006/015194, por Abbott Laboratories, publicado em 9 de fevereiro de 2006; Pedido de PCT nº WO 01/34595, por Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., publicado em 17 de maio de 2001; e Pedido de PCT nº WO 97/11068, por Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd., publicado em 27 de março de 1997.

[00066] Derivados de ácido piridonacarboxílico da presente invenção incluem compostos que correspondem à seguinte estrutura (derivado 1 de ácido piridonacarboxílico):



Derivado 1 de Ácido Piridonacarboxílico

em que R¹ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de proteção de carboxila; R² representa um grupo hidroxila, um grupo alcóxi inferior, ou um grupo amino substituído ou não substituído; R³ representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio; R⁴ representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio; R⁵ representa um átomo de halogênio ou um grupo amino cíclico saturado opcionalmente substituído; R⁶ representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo nitro, ou um grupo amino opcionalmente protegido; X, Y e Z podem ser iguais ou diferentes e respectivamente representam um átomo de nitrogênio, CH ou CR⁷ (em que R⁷ representa um grupo alquila inferior, um átomo de halogênio, ou um grupo ciano), com a condição de que pelo menos um

de X, Y e Z represente um átomo de nitrogênio, e W represente um átomo de nitrogênio ou CR⁸ (em que R⁸ representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, ou um grupo alquila inferior), e com a condição de que quando R¹ representar um átomo de hidrogênio, R² represente um grupo amino, R³ e R⁴ representem um átomo de flúor, R⁶ represente um átomo de hidrogênio, X represente um átomo de nitrogênio, Y represente CR⁷ (em que R⁷ representa um átomo de flúor), Z represente CH, e W seja CR⁸ (em que R⁸ representa um átomo de cloro), em seguida R⁵ não seja um grupo 3-hidroxiazetidina-1-ila; ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, ou profármaco do mesmo.

[00067] Como descrito no parágrafo anterior, quando R¹ é um grupo de proteção de carboxila, ele pode ser qualquer resíduo de éster de carboxilato que se cliva relativamente facilmente para gerar o grupo carboxila correspondente. Grupos de proteção de carboxila exemplares incluem aqueles que podem ser eliminados por hidrólise, redução catalítica, e outros tratamentos sob condições brandas tais como grupos alquila inferior tal como grupo metila, grupo etila, grupo n-propila, grupo i-propila, grupo n-butila, grupo i-butila grupo, t-butila, grupo pentila, grupo hexila, e grupo heptila; grupos alquênica inferior tais como vinila grupo, grupo alila, grupo 1-propenila, grupo butenila, grupo pentenila, grupo, e grupo heptenila; grupos aralquila tal como grupo benzila; e grupos arila tais como grupo fenila e grupo naftila; e aqueles que podem ser facilmente eliminados no corpo tais como grupos alquila inferior de alcanoilóxi inferior tais como grupo acetoximetila e grupo pivaloiloximetila; grupos alquila inferior de alcóxicarbonilóxi tais como grupo metóxicarboniloximetila e grupo 1-etóxicarboniloxietila; grupo alcóximetila inferior tal como grupo metoximetila; grupo lactonila tal como ftalidila; grupo alquila inferior de dialquilamino inferior tal como grupo 1-dimetilaminoetila; e grupo (5-

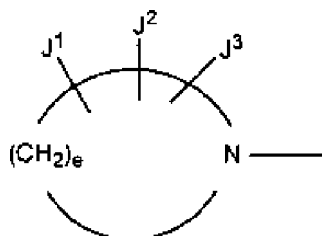
metil-2-oxo-1,3 -dioxol-4-il)metila.

[00068] Observa-se que os substituintes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , A, J^1 , J^2 , J^3 , W, X, Y, Z, e, f, e g são definidos aqui para conveniência com respeito à estrutura química para os derivados de ácido piridonacarboxílico.

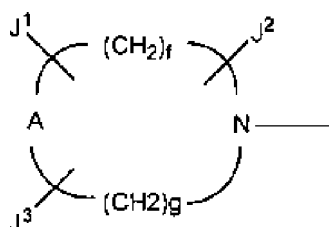
[00069] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um derivado de ácido piridonacarboxílico de estrutura de derivado 1 de ácido piridonacarboxílico, em que W é CR^8 , em que R^8 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, ou um grupo alquila inferior.

[00070] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um derivado de ácido piridonacarboxílico de estrutura de derivado 1 de ácido piridonacarboxílico, em que R^5 é um grupo representado pela seguinte fórmula (a) ou (b):

(a)



(b)

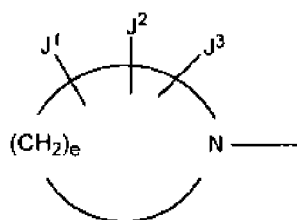


em que A representa um átomo de oxigênio, átomo de enxofre ou NR^9 (em que R^9 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila inferior), e representa um número de 3 a 5, f representa um número de

1 a 3, g representa um número de 0 a 2, J^1 , J^2 e J^3 , que podem ser iguais ou diferentes uns dos outros, representam um átomo de hidrogênio, grupo hidroxila, grupo alquila inferior, grupo alquila inferior de amino, grupo amino, grupo alquilamino inferior, grupo alcóxi inferior, ou um átomo de halogênio.

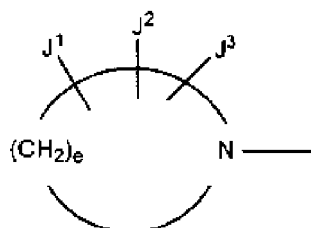
[00071] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um derivado de ácido piridonacarboxílico de estrutura de derivado 1 de ácido piridonacarboxílico, em que R^5 é um grupo representado pela fórmula (a).

(a)



[00072] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um derivado de ácido piridonacarboxílico de estrutura de derivado 1 de ácido piridonacarboxílico, em que e na fórmula (a) é 3 ou 4.

(a)

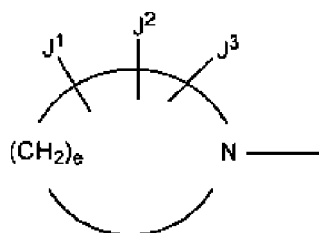


[00073] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um derivado de ácido piridonacarboxílico de estrutura de derivado 1 de ácido piridonacarboxílico, em que R^1 é um átomo de hidrogênio; R^2 é um grupo amino, grupo alquilamino inferior, ou um grupo dialquilamino

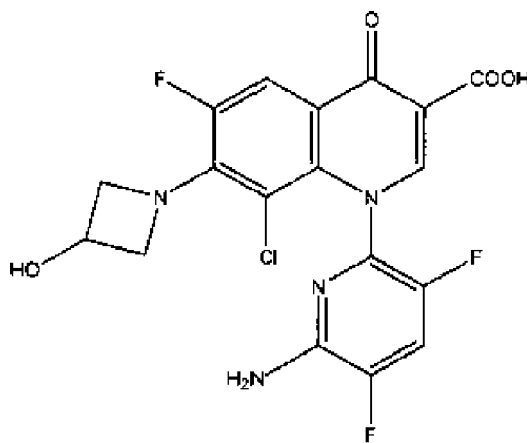
inferior; R^3 é um átomo de halogênio; R^4 é um átomo de halogênio; R é átomo de hidrogênio; X é um átomo de nitrogênio; Y e Z são CH ou CR^7 (em que R^7 é um grupo alquila inferior ou um átomo de halogênio); e W é CR (em que R é um átomo de halogênio ou um grupo alquila inferior).

[00074] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um derivado de ácido piridonacarboxílico de estrutura de derivado 1 de ácido piridonacarboxílico, em que R^2 é grupo amino; R^3 é átomo de flúor; R^4 é um átomo de flúor; Y é CF; Z é CH; W é CR (em que R^8 é um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um grupo metila), e na fórmula (a) é 3.

(a)



[00075] Em outras modalidades, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um ácido piridonacarboxílico, em que o referido ácido piridonacarboxílico corresponde à seguinte estrutura:



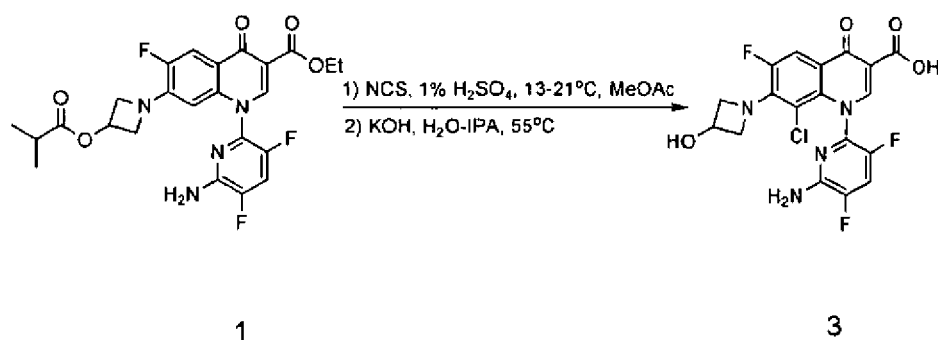
ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster, ou profármaco do mesmo. Este ácido piridonacarboxílico anterior é também conhecido pelos nomes de código publicamente descritos Abbott Laboratories ABT-492, Wakunaga Pharmaceutical Co., Ltd. WQ 3034, Rib-X Pharmaceuticals, Inc., RX-3341, a USAN delafloxacina, e também pelos nomes químicos ácido 1-(6-amino-3,5-difluór-2-piridinil)-8-cloro-6-fluór-1,4-di-hidro-7-(3-hidróxi-1-azetidínil)-4-oxo-3-quinolinacarboxílico, ácido 1-(6-amino-3,5-difluór-2-piridinil)-8-cloro-6-fluór-1,4-di-hidro-7-(3-hidroxiacetidin-1-il)-4-oxo-3-quinolinacarboxílico, ácido 3-quinolinacarboxílico, 1-(6-amino-3,5-difluór-2-piridinil)-8-cloro-6-fluór-1,4-di-hidro-7-(3-hidróxi-1-azetidínil)-4-oxo, e ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-fluór-7-(3-hidroxiacetidin-1-il)-4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxílico. Esta forma de ácido carboxílico do composto corresponde ao número de registro do CAS 189279-58-1. Além disso, WO 2006/042034, acima citado descreve o sal de D-glucitol deste composto [D-glucitol 1-(6-amino-3,5-difluór-2-piridinil)-8-cloro-6-fluór-1,4-di-hidro-7-(3-hidróxi-1-azetidínil)-4-oxo-3-quinolinacarboxilato (sal)] e o tri-hidrato do sal de D-glucitol deste composto [D-glucitol tri-hidrato de 1-(6-amino-3,5-difluór-2-piridinil)-8-cloro-6-fluór-1,4-di-hidro-7-(3-hidróxi-1-azetidínil)-4-oxo-3-quinolinacarboxilato (sal)]. O sal de D-glucitol e o tri-hidrato de sal de D-glucitol correspondem aos números de registro do CAS 352458-37-8 e 883105-02-0, respectivamente. O D-glucitol corresponde ao número de registro do CAS 6284-40-8. WO 2006/042034 também descreve uma forma cristalina do sal de D-glucitol caracterizada quando avaliada a cerca de 25°C com radiação por Cu-Ka, pelo padrão de difração de pó mostrado na figura 1 (veja WO 2006/042034) e uma forma cristalina do tri-idrato de sal de D-glucitol quando avaliada a cerca de 25°C com radiação por Cu-Ka, pelo padrão de difração de pó mostrado na figura 2 (veja WO 2006/042034). Estes sais de D-glucitol

são úteis na presente invenção. Também, veja A. R. Haight e outros, "Synthesis of the Quinolone ABT-492: Crystallizations for Optimal Processing", Organic Process Research & Development (2006), 10(4), 751 a 756.

[00076] Os termos "processo de escala comercial" e "composição de escala comercial" referem-se a um processo e composição, respectivamente, que é realizado ou produzido como uma única batelada de pelo menos cerca de 100 gramas.

Identificação e Supressão de uma Impureza de Dímero no Desenvolvimento de Delafloxacina

[00077] Veja, Hanselmann, R., e outros, "Identification and Suppression of a Dimer Impurity in the Development of Delafloxacin", Organic processo Research & Development, volume 13, páginas 54 a 59 (2009).



[00078] Delafloxacina é um antibiótico de 6-fluoroquinolona que está sob desenvolvimento em Rib-X Pharmaceuticals, Inc. Durante ciclos de escala inicial para preparar delafloxacina, até 0,43% de uma nova impureza originou-se na penúltima etapa de cloração. Isto foi identificado como aduzido dimérico de delafloxacina. Aplicação subsequente de *design* de experimento (DoE's) induz à identificação dos fatores responsáveis por esta impureza. A implementação do conhecimento ganho a partir dos DoE's reproduzivelmente possibilitou a supressão desta impureza para níveis aceitáveis.

[00079] A resistência antimicrobiana na comunidade e instalações

hospitalares têm sido uma preocupação de saúde pública crescente devido ao surgimento contínuo de cepas bacterianas resistentes a múltiplos fármacos. Veja (a) Cosgrove, S. E.; Carmeli, Y. Clin. Infect. Dis. 2003, 36, 1433. (b) Seybold, U.; Kourbatova, E. V.; Johnson, J. G.; Halvosa, S. J.; Wang, Y. F.; King, M. D.; Ray, S. M.; Blumberg, H. M. Clin. Infect. Dis. 2006, 42, 647. e (c) Tenover, F. C; McDougal, L. K.; Goering, R. V.; Killgore, G.; Projan, S. J.; Patel, J. B.; Dunman, P. M. J. Clin. Microbiol. 2006, 44, 108.

[00080] *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) ordena-se como patógeno frequentemente isolado em unidades de cuidado intensivo de hospital nos Estados Unidos e a incidência de ocorrência de MRSA aumentada de 35,9% em 1992 para 64,4% em 2003. Veja Klevens, R.M.; Edwards, J. R.; Tenover, F. C; McDonald, L. C; Horan, T.; Gaynes, R. Clin. Infect. Dis. 2006, 42, 389.

[00081] Desde a introdução de ácido nalidíxico há quase 40 anos atrás, antibióticos de quinolona ocuparam um lugar proeminente na disposição de antibióticos. 6-fluoroquinolonas tais como ciprofloxacina têm especialmente ganhado um papel de expansão no tratamento de infecções, devido a seu amplo espectro de aplicação. Veja (a) Bush, K. Clin. Microbiol. Infect. 2004, 10 (Suppl. 4), 10. e (b) Emmerson, A. M.; Jones, A. M. J. Antimicrob. Chemother. 2003, 51 (Suppl. SI), 13.

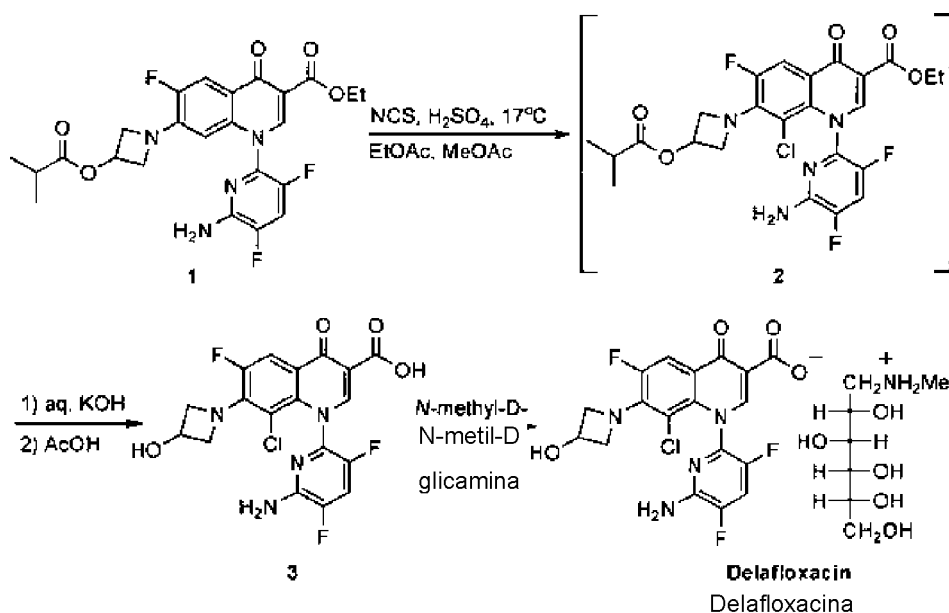
[00082] A delafloxacina é um antibiótico de 6-fluoroquinolona com excelente atividade antimicrobiana contra os organismos gram-positivos, incluindo tanto *S aureus* quanto MRSA suscetíveis à meticilina. Ela está atualmente passando por testes clínicos de fase II. A delafloxacina foi inicialmente desenvolvida por Wakunaga Pharmaceuticals e Abbott Laboratories e foi subsequentemente licenciada por Rib-X Pharmaceuticals, Inc.

[00083] A síntese de delafloxacina inicialmente sofreu desenvolvimento por Abbott Laboratories (Esquema 1) e uma etapa

essencial nesta é uma cloração seletiva na posição 8 da quinolona funcionalizada **1** (a des-cloro quinolona). Veja, (a) Haight, A. R.; Ariman, S. Z.; Barnes, D. M.; Benz, N. J.; Gueffier, F. X.; Henry, R. F.; Hsu, M. C; Lee, E. C; Morin, L.; Pearl, K. B.; Peterson, M. J.; Plata, D. J.; Willcox, D. R. *Org. processo Res. Dev.* 2006, 4, 751. e (b) Barnes, D. M.; Christesen, A. C; Engstrom, K. M.; Haight, A. R.; Hsu, M. C; Lee, E. C; Peterson, M. J.; Plata, D. J.; Raje, P. S.; Stoner, E. J.; Tedrow, J. S.; Wagaw, S. *Org. processo Res. Dev.* 2006, 4, 803.

[00084] Neste processo, uma solução de **1** em uma mistura de acetato de metila (MeOAc) e acetato de etila é clorada usando NCS na presença de 3,5% em mol de H₂SO₄, fornecendo **2**. Isto é seguido por permuta e saponificação de solvente com KOH para fornecer **3**. Delafloxacina é obtida após a formação de sal com N-metil-D-glicamina.

Esquema 1: Síntese de delafloxacina



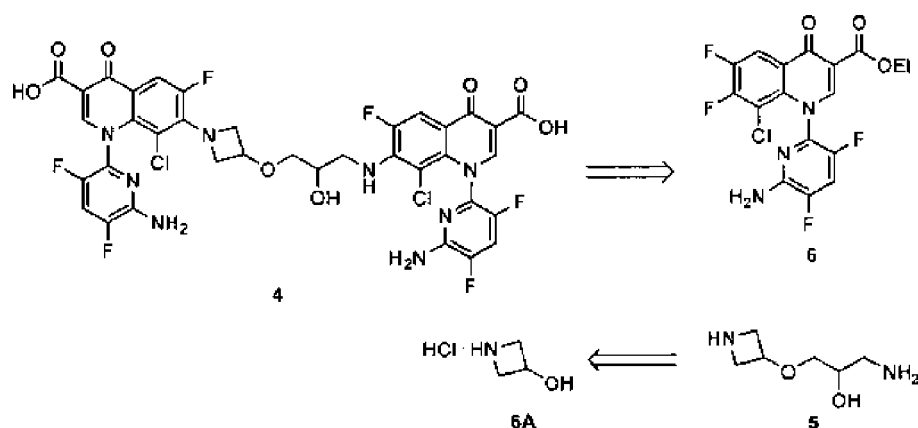
[00085] Apesar do sucesso inicial na implementação deste processo, foram encontradas dificuldades em escalonamento desta etapa em que até 0,43% de área de uma nova impureza foi detectada por HPLC em RRT 1,60 após isolamento de **3**. Adicionalmente, esta nova impureza tornou-se difícil de purgar durante a formação de sal

final. Desse modo, decidiu-se iniciar um estudo para identificar esta impureza, entender como ela estava sendo formada e suprimir sua geração.

Resultados e Descrição

[00086] Apesar das inúmeras tentativas para isolar esta nova impureza por HPLC preparativa, não foi possível fazer isso e apenas o peso molecular foi estabelecido por HPLC-MS como 880 Da. O peso molecular avaliado desta impureza é exatamente o dobro do ácido **3**, que sugeriu um derivado dimérico deste composto. Exame íntimo do perfil de pureza do substrato da reação de cloração não induziria à detecção de qualquer impureza que poderia similarmente ser designada uma estrutura dimérica e sua formação foi, portanto, atribuída à sequência de cloração – hidrólise. Diversos aduzidos diméricos potenciais que poderiam originar-se nesta etapa foram considerados, incluindo **4**, que pode resultar da clivagem da porção azetidina em uma unidade de **3** e reagindo com o grupo hidroxila de um segundo. A fim de investigar esta possibilidade também, iniciou-se a síntese de **4**.

Esquema 2: Retrossíntese de Impureza 4 Pretendida

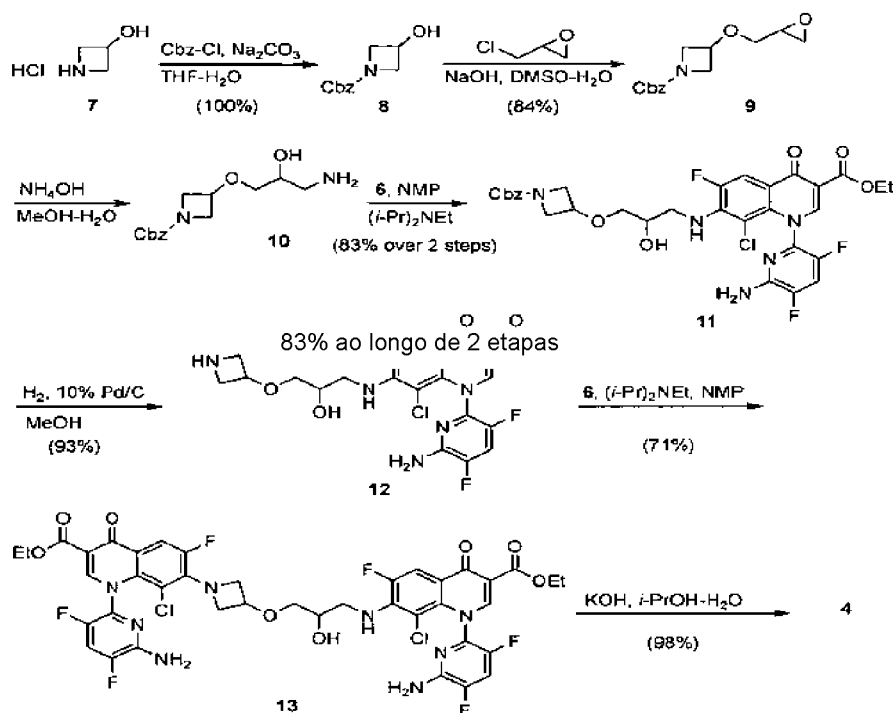


[00087] Retrossinteticamente (Esquema 2), a molécula **4** é facilmente desconectada em um álcool de amino adequadamente protegido **5** e quinolona **6**; o último é um composto conhecido. O

fragmento 5 pode ser preparado a partir de cloridrato de azetidin-3-ol comercialmente disponível 7. Veja (a) Yazaki, A.; Niino, Y.; Ohshita, Y.; Hirao, Y.; Amano, H.; Hayashi, N.; Kuramoto, Y. Pedido Internacional de PCT WO 9711068, 1997. CAN: 126, 305587. e (b) Yazaki, A.; Aoki, S. Pedido Internacional de PCT WO 2001034595, 2001. CAN: 134, 36681 1.

[00088] A síntese, desse modo, iniciou de 7, em que o nitrogênio foi protegido como um carbamato de benzila para fornecer 8 em rendimento quantitativo. Este aduzido foi alquilado com epicloridrina racêmica para fornecer 9 em 84% de rendimento. A abertura de epóxido de 9 com amônia forneceu 10, que foi condensado sem purificação com 6 para fornecer 11 em 83% de rendimento total. A desproteção de grupo Cbz sob condições de hidrogenação forneceu 12 em 93% de rendimento. Uma segunda condensação com 6 resultou na formação do composto dimérico 13 em 71% de rendimento. Após saponificação a impureza presumida 4 foi obtida em 98% de rendimento.

Esquema 3: Síntese de impureza 4



[00089] Com **4** sintético ao alcance, a impureza desconhecida em uma batelada contaminada de delafloxacina foi comparada com **4** sintetizado por meio de experimentos de esforço e comparação por HPLC-MS e HPLC-UV. Para nosso deleite, **4** sintético igualou-se inequivocadamente com a pureza desconhecida observada em bateladas anteriormente fabricadas de delafloxacina.

[00090] A fim de entender os dinâmicos da formação de impureza **4**, decidiu-se investigar a reação de cloração também em um estudo de *design* de experimento (DoE). Os seguintes fatores foram escolhidos para serem investigados em um estudo DoE de resolução IV, sobre as faixas como especificado: temperatura (15 a 25°C), quantidade de NCS (1,05 a 1,2 equivalente), quantidade de H₂SO₄ (2 a 5% em mol), teor de água em solvente (0 a 0,5%), volume de solvente (2 a 3 volumes), solvente (acetato de metila/acetato de etila) e taxa de adição de NCS (0,05 a 0,3 volume/minuto). Veja a figura 4, figuras 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, e 5f, figuras 6a e 6b, figura 7, e figuras 8a, 8b, 8c, 8d, 8e, 8f, e 8g. Um total de 19 reações de cloração foram realizadas em um reator MultiMax™, disponível de Mettler- Toledo, Inc., 1900 Polaris Parkway, Columbus, OH, 43240.

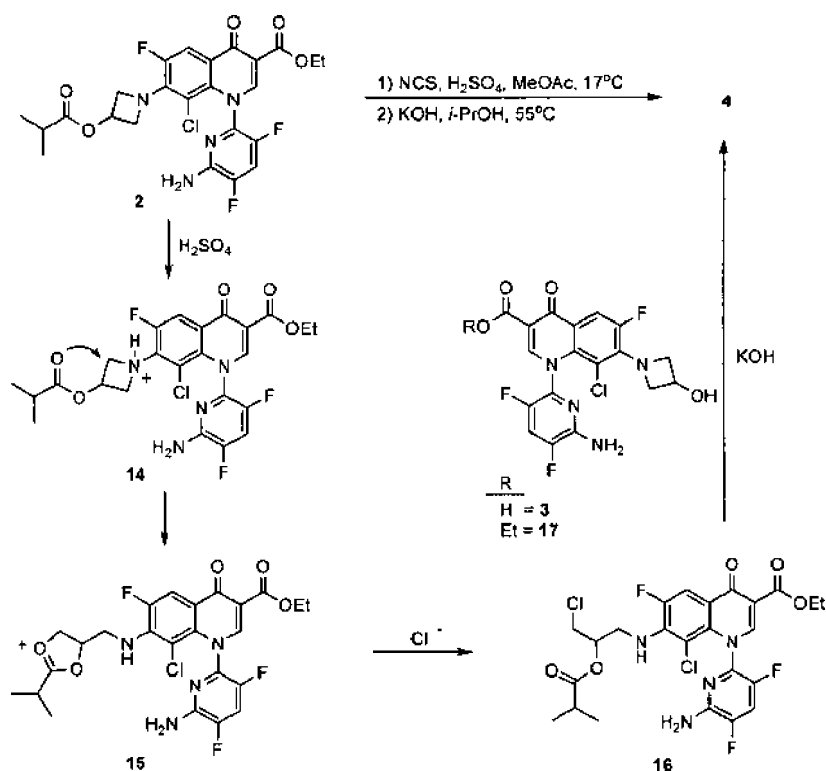
[00091] Em cada caso, as amostras das reações foram extintas após 5 horas, saponificadas com KOH e as misturas reacionais brutas foram analisadas por HPLC. A fim de determinar a quantidade de **4**, as amostras cloradas **2** foram saponificadas em **3**. O valor de % de área para impureza **4** que resultou em cada caso foi processado e analisado usando o *software* DoE. O *design* experimental e análise foram conduzidos usando JMP, *design* de experimento, Versão 7, SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989-2007, usando um ajuste em etapas seguido por método dos quadrados mínimos padrão.

[00092] Uma excelente correlação de R² de 0,997 foi obtida seguindo o processamento dos dados. Dos efeitos principais,

quantidades maiores de NCS, diminuição de temperatura e adição mais rápida da solução de NCS bem como uso de solventes secos tinham o impacto mais benéfico sobre a supressão de impureza 4 (Figura 1). Acetato de metila contendo menos do que 500 ppm de água foi usado, antes do ajuste como requerido pelo experimento apropriado nos DoE's. Adicionalmente, uma forte interação foi observada entre a quantidade de NCS e solvente, em que o acetato de metila é preferido quando apenas um leve excesso de NCS é usado. A fim de suprimir qualquer supercloração de 2, 1,05 equivalente de NCS é preferido e, por isso acetato de metila foi escolhido como o solvente de seleção para esta etapa. Uma análise mais detalhada pode ser encontrada na figura 4, figuras 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, e 5f, figuras 6a e 6b, figura 7, e figuras 8a, 8b, 8c, 8d, 8e, 8f, e 8g.

[00093] A partir de um ponto de vista mecanístico, postulou-se que a impureza 4 poderia originar-se a partir de uma ativação catalisada por ácido inicial do anel azetidina que ativa uma sequência de abertura de anel induzida de cloreto/éster isobutírico para 16. Durante a saponificação subsequente, 16 reage com o intermediário de hidrólise 17 ou 3 a 4 (Esquema 4). Saponificação e formação de epóxido subsequente de 16 antes da condensação com 3 ou 17 não podem ser excluídas. A validade desta sequência foi também reforçada por uma análise de HPLC-MS subsequente de reação de cloração antes da saponificação. Neste, uma impureza com um peso molecular de 574 Da, que se iguala a 16, foi detectada em quantidades iguais aproximadas em comparação a 4 após a saponificação.

Esquema 4: Mecanismo Proposto de Impureza 4



[00094] Com base neste mecanismo hipotético, uma dependência de tempo para a formação de 4 durante o processo de cloração não pode ser excluída, e visto que o tempo de reação foi mantido constante no estudo DoE, decidiu-se avaliar este parâmetro independentemente. Uma reação de cloração foi realizada usando 3,5% de H₂SO₄ e acetato de metila como solvente a 15°C e uma amostra foi extinta após a reação ser julgada estar completa. As amostras adicionais foram extintas após 2 horas e 6 horas, saponificadas e analisadas por HPLC. Não surpreendentemente, um aumento estável da impureza 4 ao longo do tempo foi observado. Este resultado tem um impacto sobre o controle do processo de cloração pelo fato de que um tempo de retorno para a monitoração por HPLC desta reação pode ser necessário a fim de minimizar a formação de 4. Entretanto, experimentos subsequentes mostraram que o decréscimo da quantidade de H₂SO₄ para 1% diminuiu a quantidade de impureza 4 produzida ao longo do tempo sem ter um impacto significativo sobre o tempo de reação de cloração ou a qualidade de 3 (Figura 2). Desse

modo, um tempo de retorno aceitável para o controle em curso pode ser obtido quando um nível de 1% de H_2SO_4 é empregado como catalisador.

[00095] Após ter estabilizado um bom entendimento dos parâmetros críticos com respeito à formação desta impureza, um segundo estudo de DoE foi iniciado para testar a robustez da reação na faixa na faixa de operação de processo antecipada. Neste, um estudo de DoE de resolução IV foi planejado com os seguintes fatores sofrendo variação: temperatura (13 a 21°C), quantidade de NCS (1,04 a 1,07 equivalente), taxa de adição de NCS (30 a 75 minutos) e H_2SO_4 (0,8 a 1,2% em mol). Um total de 10 reações de cloração foram realizadas em um reator MultiMax™. Em cada caso, as amostras foram extintas e saponificadas após passar no controle em curso. O % de área resultante de 4 foi processado e analisado usando o *software* DoE. Como antecipado, a temperatura, quantidade de NCS e H_2SO_4 tiveram um efeito estatisticamente significativo sobre a quantidade de impureza 4 na faixa de parâmetro estudado. Entretanto, assumindo o pior cenário de caso no perfilador de predição, a impureza 4 tem um valor de 0,11% de área $\pm 0,01\%$, que está bem dentro do limite aceitável que foi estabelecido a partir de uma batelada toxicológica de delafloxacina (Figura 3).

[00096] Dois ciclos de *Kilo Lab* subsequentes desta reação confirmaram a eficácia das mudanças de parâmetro e material de alta qualidade com níveis de impureza 4 de 0,07% foi obtido após saponificação.

[00097] Em conclusão, indetificou-se de forma bem-sucedida uma pureza de dímero que foi detectada durante o escalonamento de delafloxacina. Subsequentes experimentos DoE tornaram possível identificar métodos para controlar esta impureza para níveis aceitáveis em pequena escala bem como em ciclos de *kilo lab*.

Exemplos

EXEMPLO 1: ácido 1-(6-amino-3,5-difluor-piridin-2-il)-8-cloro-6-flúor-7-(3-hidróxi-azetidin-1-il)-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico, 3,

Procedimento Melhorado:

[00098] A uma suspensão de 1 (3,1 kg, 6,15 mols) em acetato de metila (8,6 kg) foi adicionada uma solução de H₂SO₄ (5,9 g, 62 mmols) e NCS (0,88 kg, 6,46 mols) em acetato de metila (14,4 kg) a 10 a 17°C dentro de 45 minutos. A solução foi agitada a 13 a 19°C durante 2 horas, extinta com 1,6% de NaHCO₃ aquoso (12,6 kg) e a camada orgânica foi lavada com 11% de Na₂SO₃ aquoso (7 kg). A solução de acetato de metila foi permutada com solvente para 2-propanol a 50°C/vácuo, em seguida uma solução de KOH (1,1 kg, 19,7 mols) em água (24,8 kg) foi adicionada e a mistura foi agitada a 55°C durante 3 horas. Ácido acético aquoso a 13% (2,6 kg) foi adicionado a 40°C e a solução foi semeada com 3 (27 g, 61 mmols). A suspensão foi agitada durante 1 hora a 40°C e em seguida ácido acético aquoso a 13% (11,7 kg) foi lentamente adicionado. Após mais uma hora adicional de agitação a 40°C, a suspensão foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada, lavada com água (41 kg) e seca a 60°C/vácuo para fornecer 3 como cristais amarelos (2,5 kg, 91%). 3 isolado teve as mesmas propriedades espectroscópicas como reportado.

EXEMPLO 2: 1-amino-3-(azetidin-3-ilóxi)-propan-2-ol-bis(ácido N,N'-quinolona carboxílico), 4

Benzil éster de ácido 3-hidróxi-azetidina-1-carboxílico, 8:

[00099] A uma solução de cloridrato de azetidin-3-ol 7 (25 g, 0.23 mol) água (150 mL) e THF (300 mL) foi adicionado K₂CO₃ (63,1 g, 0,46 mol). A mistura foi agitada durante 30 minutos a 20 a 25°C. Em seguida cloroformiato de benzila (40,9 g, 0,24 mol) foi adicionado dentro de 30 minutos a 0 a 5°C seguido por agitação da mistura durante a noite a 20-25°C. THF foi removido em um rotavapor a

30°C/vácuo e a mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 150 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (1 x 50 mL), seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel, eluindo com acetato de etila-heptanos 1:1 e 4:1 para produzir **8** como um óleo claro (47,3 g, 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3,72 (1H, d, J= 6,2 Hz), 3,85 (2H, dd, J= 9,5, 4,4 Hz), 4,17 (2H, dd, J= 9,5, 6,7 Hz), 4,49-4,57 (1H, m), 5,06 (2H, s), 7,31-7,38 (5H, m); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 59,2, 61,6, 66,9, 127,9, 128,1, 128,5, 136,5, 156,6; IV: (película) 3406, 1686, 1438 cm⁻¹; ES-HRMS m/z: (M⁺ + 1H) calculado para C₁₁H₁₄NO₃ 208,0968, encontrado 208,0967.

Benzil éster de ácido 3-oxiranilmetóxi-azetidina-1-carboxílico, 9:

[000100] A uma solução de **8** (30 g, 0,15 mol) em DMSO (250 mL) foi lentamente adicionada uma solução de NaOH (9,9 g, 0,25 mol) em água (195 mL) a 15-25 °C. Epicloridrina (93,8 g, 1,01 mol) foi adicionada e a mistura foi agitada a 20 a 25°C durante 24 horas. A mistura foi diluída com água (300 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 150 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (2 x 50 mL), seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel, eluindo com acetato de etila-heptanos 3:2, produzindo **9** como um óleo claro (32,1 g, 84%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,60 (1H, dd, J= 4,8, 2,6 Hz), 2,81 (1H, dd, J= 4,9, 4,2 Hz), 3,09-3,16 (1H, m), 3,25 (1H, dd, J= 11,4, 6,2 Hz), 3,68 (1H, dd, J= 11,5, 2,5 Hz), 3,89-3,97 (2H, m), 4,15-4,24 (2H, m), 4,29-4,37 (1H, m), 5,09 (2H, s), 7,28-7,36 (5H, m); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 44,2, 50,4, 56,7, 56,9, 66,7, 68,6, 70,0, 128,0, 128,1, 128,5, 136,6, 156,5; IV: (película) 2951, 1709, 1420 cm⁻¹; ES-HRMS m/z: (M⁺ + 1H) calculado para C₁₄H₁₈NO₄ 264.1230, encontrado 264.1230.

Etil éster de ácido 1-(6-amino-3,5-difluor-piridin-2-il)-7-[3-(1-benziloxicarbonil-azetidin-3-ilóxi)-2-hidróxi-propilamino]-8-cloro-6-fluor-

4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico, 11:

[000101] Uma mistura de **9** (19 g, 72,2 mmols) em NH_4OH concentrado (380 mL) e NH_3 a 7M em MeOH (86 mL) foi agitada durante 5 horas em temperatura ambiente. A solução clara foi concentrada e seca azeotropicamente com tolueno. O óleo claro residual e **6** (20 g, 48,1 mmols) foram dissolvidos em NMP (150 mL). *N,N*-di-isopropiletilamina (12,4 g, 96,2 mmols) foi adicionada e a solução foi agitada a 70°C durante 3 horas. A solução foi vertida em ácido nítrico a 1N/gelo (300 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 150 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (2 x 100 mL), seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel, eluindo com acetato de etila-heptanos 1:1 seguido por acetato de etila-MeOH 95:5, produzindo **11** como uma espuma amarela (27,1 g, 83%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,35 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 3,35-3,52 (4H, m), 3,62-3,77 (1H, m), 3,84-3,91 (2H, m), 3,95-4,08 (1H, m), 4,15 (2H, dd, $J=9,3, 6,5$ Hz), 4,23-4,30 (1H, m), 4,35 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,85-5,13 (3H, br, s), 5,08 (2H, s), 7,18-7,25 (1H, m), 7,31-7,35 (5H, m), 7,99 (1H, dd, $J=13,7, 3,1$ Hz), 8,31 (1H, s); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 14,4, 48,5 (d, $JF=10$ Hz), 56,6, 61,1, 66,9, 68,6, 69,3, 70,8, 107,2, 111,5, 112,6 (d, $JF=24$ Hz), 113,2 (m), 120,6, 128,0, 128,1, 128,5, 134,1 (d, $JF=5$ Hz), 134,7 (m), 136,5, 139,2 (d, $JF=13$ Hz), 144,9 (d, $JF=253$ Hz), 144,4 (d, $JF=13$ Hz), 145,6 (dd, $JF=262, 4$ Hz), 149,9 (d, $JF=246$ Hz), 150,0, 156,5, 164,7, 172,9; IV: (KBr) 2949, 1700, 1615 cm^{-1} ; ES-HRMS m/z : ($M^+ + 1H$) calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_7$ 676,1780, encontrado 676,1762.

Etil éster de ácido 1-(6-amino-3,5-difluór-piridin-2-il)-7-[3-(azetidin-3-ilóxi)-2-hidróxi-propilamino]-8-cloro-6-flúor-4-oxo-1,4-di-hidro-quinolina-3-carboxílico, 12:

[000102] A uma suspensão de 10% de Pd sobre carbono (2,1 g) em

MeOH (20 mL) foi adicionado uma solução de **11** (13,7 g, 20,3 mmols) em MeOH (230 mL). A mistura foi hidrogenada em 1 atmosfera durante 1 hora, filtrada sobre *Hyflo* e evaporada produzindo **12** como cristais beges (10,3 g, 93%). Ponto de fusão 148 a 152°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,27 (3H, t, J= 7,1 Hz), 3,27 (1H, d, J= 5,0 Hz), 3,28- 3,80 (10H, m), 4,19 (1H, br, s), 4,21 (2H, q, J= 7,1 Hz), 5,86 (1H, s), 6,74 (2H, s), 7,84 (1H, d, J= 13,8 Hz), 7,94 (1H, dd, J= 9,7, 9,0 Hz), 8,43 (1H, s); ¹³C RMN (75 MHz, CDC13): δ 14,1, 48,4 (d, JF=10 Hz), 53,6, 60,2, 68,4, 70,4 (d, JF=4 Hz), 72,1, 106,4 (d, JF=6 Hz), 111,3 (d, JF=23 Hz), 113,6 (dd, JF=23, 21 Hz), 118,9 (d, JF=6 Hz), 133,8 (d, JF=13 Hz), 134,2, 139,5 (d, JF=12 Hz), 143,3 (dd, JF=248, 4 Hz), 145,0 (dd, JF=259, 5 Hz), 145,6 (d, JF=14 Hz), 149,3 (d, JF=245 Hz), 149,5, 163,5, 171,0; IV: (KBr) 1697, 1614, 1496, 1457 cm⁻¹; ES-HRMS m/z: (M⁺ + 1H) calculado para C₂₃H₂₄ClF₃N₅O₅ 542,1413, encontrado 542,1391.

1-amino-3-(azetidin-3-ilóxi)-propan-2-ol-bis(diéster de N,N'-quinolona).
13:

[000103] Uma solução de **12** (9,6 g, 17,7 mmols), **6** (7,8 g, 18,6 mmols) e N,N- di-isopropiletilamina (4,6 g, 35,4 mmols) em NMP (150 mL) foi agitada a 55°C durante 3 horas. A solução foi vertida em ácido cítrico a 1N/gelo (300 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (2 x 100 mL), seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida em sílica-gel, eluindo com acetato de etila-MeOH 95:5. A espuma amarela obtida foi cristalizada com CH₂Cl₂-MeOH 9: 1 (160 mL), produzindo **13** como cristais bege (11.8 g, 71%). Ponto de fusão 184 a 187°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,26 (6H, t, J= 7,1 Hz), 3,29-3,48 (3H, m), 3,49-3,62 (1H, m), 3,73-3,82 (1H, m), 4,12-4,30 (3H, m), 4,21 (4H, q, J=7,1 Hz), 4,52-4,65 (2H, m), 5,13- 5,22 (1H, m), 5,83-5,92 (1H, m), 6,72 (4H, s), 7,73 (1H, d,

J=13,9 Hz), 7,82 (1H, d, J=13,9 Hz), 7,92 (1H, t, J=9,6 Hz), 7,93 (1H, t, J=8,7 Hz), 8,41 (2H, s); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 12,3 (2x), 46,4 (d, JF=11 Hz), 58,4 (2x), 61,9 (2x), 66,7, 67,3 (d, JF=4 Hz), 69,1, 103,4 (d, JF=6 Hz), 104,6 (d, JF=6 Hz), 108,7 (d, JF=23 Hz), 109,2, 109,4 (d, JF=23 Hz), 109,5, 111,7 (dd, JF=25, 24 Hz), 111,8 (dd, JF=25, 24 Hz), 117,1 (d, JF=7 Hz), 117,8 (d, JF=6 Hz), 132,1 (dd, JF=17, 4 Hz), 132,2, 132,5, 133,5, 137,7 (d, JF=12 Hz), 139,4 (d, JF=12 Hz), 141,0 (dd, JF=247, 5 Hz), 141,5 (dd, JF=248, 5 Hz), 143,0 (dd, JF=259, 5 Hz), 143,3 (dd, JF=259, 5 Hz), 143,8 (2x, d, JF=15 Hz), 147,5 (d, JF=245 Hz), 147,7, 147,8, 148,1 (d, JF=247 Hz), 161,7 (2x), 169,1, 169,2; IV: (KBr) 1728, 1615, 1491, 1448 cm⁻¹; ES-HRMS m/z: (M⁺ + 1H) calculado para C₄₀H₃₃Cl₂F₆N₈O₈ 937,1697, encontrado 937,1696.

1-amino-3-(azetidin-3-ilóxi)-propan-2-ol-bis(ácido *N,N'*-quinolona carboxílico), 4:

[000104] A uma suspensão de 13 (17,0 g, 18,1 mmols) em 2-propanol (75 mL) foi adicionada uma solução de KOH a 1N (127 mL, 126,7 mmols). Após agitar a mistura a 55°C durante 3,5 horas, a solução foi resfriada para 30°C e uma solução de AcOH (12,4 g, 206,5 mmols) dissolvida em água (94 mL) foi adicionada dentro de 1 hora. A suspensão foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, lavada com água (3 x 40 mL) e seca a 50°C /vácuo, produzindo 4 como cristais amarelos (15,7 g, 98%). Ponto de fusão 198-205 °C (decomposição); ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3,28-3,45 (2H, m), 3,45-3,78 (2H, m), 3,79-3,88 (1H, m), 4,16-4,33 (3H, m), 4,61-4,75 (2H, m), 5,25 (1H, br, s), 6,23-6,35 (1H, m), 6,76 (4H, s), 7,79 (1H, d, J=13,7 Hz), 7,90 (1H, d, J=13,8 Hz), 7,93 (2H, dd, J=9,7, 2,4 Hz), 8,70 (1H, s), 8,71 (1H, s), 14,59 (2H, br, s); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 48,1 (d, JF=11 Hz), 63,8, 68,4, 69,0 (d, JF=5 Hz), 70,6 (d, JF=6 Hz), 104,5 (d, JF=6 Hz), 105,9 (d, JF=7 Hz), 107,8, 108,2, 109,8 (d, JF=23 Hz), 110,8 (d, JF=23 Hz), 113,4 (d, JF=23 Hz), 113,7 (d, JF=23 Hz),

115,8 (d, JF=8 Hz), 116,6 (d, JF=8 Hz), 133,3 (dd, JF=14, 3 Hz), 133,5 (dd, JF=14, 4 Hz), 134,8, 135,9, 141,0 (d, JF=12 Hz), 142,1 (d, JF=12 Hz), 142,8 (dd, JF=249, 5 Hz), 143,3 (dd, JF=249, 5 Hz), 145,1 (dd, JF=259, 5 Hz), 145,4 (dd, JF=260, 5 Hz), 145,6 (2x, d, JF=15 Hz), 149,5 (d, JF=248 Hz), 150,1 (2x), 150,2 (d, JF=249 Hz), 164,7, 164,8, 175,8 (d, JF=3 Hz), 175,9 (d, JF=3 Hz); IV: (KBr) 1727, 1622, 1489, 1439 cm⁻¹; ES-HRMS m/z: (M⁺ + 1H) calculado para C₃₆H₂₅Cl₂F₆N₈O₈ 881,1071, encontrado 881,1090.

Materiais Experimentais Adicionais

[000105] Análises e tabelas experimentais dos estudos DoE são também fornecidas na figura 4, figuras 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, e 5f, figuras 6a e 6b, figura 7, e figuras 8a, 8b, 8c, 8d, 8e, 8f, e 8g.

Formulação e Administração

[000106] Os compostos da presente invenção podem ser praticados liberando os compostos da presente invenção usando qualquer veículo adequado. A dose de composto ativo, modo de administração e uso de veículo adequado dependerá do paciente ou indivíduo pretendido e do micro-organismo direcionado, por exemplo, o organismo bacteriano alvo. As formulações, tanto para uso médico humano quanto para uso veterinário, de compostos de acordo com a presente invenção tipicamente incluem tais compostos em associação com um veículo farmacologicamente aceitável.

[000107] O veículo deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com compostos da presente invenção e não deletérios ao receptor. Veículos farmacologicamente aceitáveis, a esse respeito, destinam-se a incluir todos e quaisquer solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes de retardo de absorção, e similares, compatíveis com a administração farmacêutica. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmacologicamente ativas é conhecido na técnica. Exceto na medida em que quaisquer meios convencionais ou

agente são incompatíveis com o composto ativo, o uso dos mesmos nas composições é contemplado. Compostos ativos suplementares (identificados ou planejados de acordo com invenção e/ou conhecidos na técnica) também podem ser incorporados nas composições. As formulações podem convenientemente ser apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem-conhecidos na técnica de farmácia/microbiologia. Em geral, algumas formulações são preparadas ligando o composto em associação com um veículo líquido ou um veículo sólido finamente dividido ou ambos, e em seguida, se necessário, moldando o produto na formulação desejada.

[000108] Uma composição farmacêutica da invenção deve ser formulada para ser compatível com sua via pretendida de administração. Soluções ou suspensões podem incluir os seguintes componentes: um diluente estéril tal como água, solução salina, óleos fixos, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos; agentes antimicrobianos tais como álcool benzílico ou metil parabenos; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes de quelação tal como ácido etilenodiaminetetra-acético; tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para ajuste de tonicidade tais como cloreto de sódio ou dextrose. O pH pode ser ajustado com ácidos ou bases, tais como ácido clorídrico ou hidróxido de sódio.

[000109] Uma ampla variedade de formulações e métodos de administração, incluindo, por exemplo, formulações intravenosas e métodos de administração, pode ser encontrada em S. K. Niazi, ed., Handbook of Pharmaceutical Formulations, Volumes 1 a 6 [Volume 1 Compressed Solid Products, Volume 2 Uncompressed Drug Products, Volume 3 Liquid Products, Volume 4 Semi-Solid Products, Volume 5 Over the Counter Products, e Volume 6 Sterile Products], CRC Press,

27 de abril de 2004.

[000110] Soluções úteis para administração oral ou parenteral podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem-conhecidos na técnica, descritos, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edição (Mack Publishing Company, 1990). Formulações para administração parenteral podem também incluir glicocolato para administração bucal, metoxissalicilato para administração retal, ou ácido cítrico para administração vaginal. A preparação parenteral pode ser fechada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de múltiplas doses feitos de vidro ou plástico. Supositórios para administração retal também podem ser preparados misturando o fármaco com um excipiente não irritante tal como manteiga de cacau, outros glicerídeos, ou outras composições que são sólidas em temperatura ambiente e líquidas em temperaturas corporais. As formulações também podem incluir, por exemplo, polialquilenos glicólicos tais como polietileno glicol, óleos de origem vegetal, e naftalenos hidrogenados. Formulações para administração direta podem incluir glicerol e outras composições de alta viscosidade. Outros veículos parenterais potencialmente úteis parenteral para estes fármacos incluem partículas de copolímero de etileno-vinil acetato, bombas osmóticas, sistemas de infusão implantáveis, e lipossomas. Formulações para administração por inalação podem conter como excipientes, por exemplo, lactose, ou podem ser soluções aquosas contendo, por exemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato e deoxicocolato, ou soluções oleosas para administração na forma de gotas nasais, ou como um gel para ser aplicado intranasalmente. Enemas de retenção também podem ser usados para liberação retal.

[000111] Formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser na forma de: unidades discretas tais como cápsulas, cápsulas de gelatina, sachês, comprimidos, trociscos,

ou losangos, cada qual contendo uma quantidade predeterminada do fármaco; uma composição granular ou em pó; uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou líquido não aquoso; ou uma emulsão óleo-em-água ou uma emulsão água-em-óleo. O fármaco pode também ser administrado na forma de um bolo, eletuário ou pasta. Um comprimido pode ser feito por prensagem ou modelagem do fármaco opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos prensados podem ser preparados prensando-se, em uma máquina adequada, o fármaco em uma forma de fluxo livre tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturados por um aglutinante, lubrificante, diluente inerte, agente dispersante ou tensoativo. Os comprimidos modelados podem ser feitos modelando-se, em uma máquina adequada, uma mistura do fármaco pulverizado e veículo adequado umedecido com um diluente líquido inerte.

[000112] As composições orais geralmente incluem um diluente inerte ou um veículo comestível. Para o objetivo da administração terapêutica, o composto ativo pode ser incorporado com excipientes. As composições orais preparadas usando um veículo líquido para uso como um antisséptico bucal incluem o composto no veículo líquido e são aplicadas oralmente e chupadas e expectoradas ou engolidas. Os agentes de ligação farmacologicamente compatíveis, e/ou materiais adjuvantes podem ser incluídos como parte da composição. Os comprimidos, pílulas, cápsulas, trociscos e similares podem conter quaisquer dos seguintes ingredientes, ou compostos de uma natureza similar: um aglutinante tal como celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina; um excipiente tal como amido ou lactose; um agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel, ou amido de milho; um lubrificante tal como estearato de magnésio ou Sterotes; um deslizante tal como dióxido de silicone coloidal; um agente adoçante tal como sacarose ou sacarina; ou um agente aromatizante tal como

hortelã-pimenta, salicilato de metila, ou aromatizante de laranja.

[000113] As composições farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções aquosas estéreis (onde água solúvel) ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Para administração intravenosa, os veículos adequados incluem solução salina fisiológica, água bacteriostática, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, NJ) ou solução salina tamponada por fosfato (PBS). Eles devem ser estáveis sob as condições de fabricação e armazenagem e devem estar presentes contra a ação de contaminação de micro-organismos tais como bactérias ou fungos. O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol, e polietileno glicol líquido), e mistura adequada dos mesmos. A fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersão e pelo uso de tensoativos. Em muitos casos, será preferível incluir agentes isotônicos, por exemplo, açúcares, poliálcoois tais como manitol, sorbitol, cloreto de sódio na composição. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser realizada incluindo-se na composição um agente que retarde a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

[000114] As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas incorporando-se o composto ativo na quantidade requerida em um solvente apropriado com um ou uma combinação de ingredientes enumerados acima, como requerido, seguido por esterilização por filtração. Geralmente, as dispersões são preparadas incorporando-se o composto ativo em um veículo estéril que contém um meio de dispersão básico e os outros ingredientes requeridos daqueles enumerados acima. No caso de pós estéreis para a preparação de

soluções injetáveis estéreis, os métodos de preparação incluem secagem a vácuo e secagem por congelamento que produz um pó do ingrediente ativo mais qualquer ingrediente desejado adicional de uma solução anteriormente filtrada de forma estéril do mesmo.

[000115] As formulações adequadas para administração intra-articular podem ser na forma de uma preparação aquosa estéril do fármaco que pode ser em forma cristalina, por exemplo, na forma de uma suspensão microcristalina aquosa. As formulações lipossômicas ou sistemas de polímero biodegradável podem também ser usados para apresentar o fármaco tanto para administração intra-articular quanto oftálmica.

[000116] As formulações adequadas para administração tópica, incluindo tratamento do olho, incluem preparações líquidas ou semilíquidas tal como linimentos, loções, géis, *applicants*, emulsões óleo-em-água ou água-em-óleo tais como cremes, unguentos ou pastas; ou soluções ou suspensões tais como gotas.

[000117] Formulações para administração tópica para a superfície da pele podem ser preparadas dispersando o fármaco com um veículo dermatologicamente aceitável tal como uma loção, creme, unguento ou sabão. Veículos úteis são capazes de formar uma película ou camada sobre a pele para localizar a aplicação e inibir a remoção. Para administração tópica às superfícies de tecidos internos, o agente pode ser disperso em um adesivo de tecido líquido ou outra substância conhecida por realçar a absorção em uma superfície de tecido. Por exemplo, hidroxipropilcelulose ou soluções de fibrinogênio/trombina podem ser usadas para vantagem. Alternativamente, soluções contendo tecido, tais como soluções contendo pectina podem ser usadas.

[000118] Para tratamentos por inalação, inalação de pó (formulações de *spray* autopropelentes) aplicada com um *spray*, um nebulizador, ou

um atomizador pode ser usada. Tais formulações podem ser na forma de um pó fino para administração pulmonar a partir de um dispositivo de inalação de pó ou formulações de dispersão de pó autopropelentes. No caso de solução autopropelente e formulações de *spray*, o efeito pode ser obtido por escolha de uma válvula tendo as características de *spray* desejadas (isto é, sendo capaz de produzir um *spray* tendo o tamanho de partícula desejado) ou incorporando-se o ingrediente ativo como um pó suspenso no tamanho de partícula controlado. Para administração por inalação, os compostos também podem ser liberados na forma de um *spray* de aerossol de um recipiente pressurizado ou aplicador que contém um propelente adequado, por exemplo, um gás tal como dióxido de carbono, ou um nebulizador.

[000119] Administração sistêmica também pode ser por meios transmucosais ou transdérmicos. Para administração transmucosal ou transdérmica, penetrantes apropriados para a barreira a ser atravessada são usados na formulação. Tais penetrantes geralmente são conhecidos na técnica, e incluem, por exemplo, para administração transmucosal, detergentes e sais de biliar. A administração transmucosal pode ser realizada através do uso de *sprays* nasais ou supositórios. Para administração transdérmica, os compostos ativos tipicamente são formulados em unguentos, pomadas, géis, ou cremes como geralmente conhecidos na técnica.

[000120] Os compostos ativos podem ser preparados com veículos que protegerão os compostos contra rápida eliminação do corpo, tal como uma formulação de liberação controlada, incluindo implantes e sistemas de liberação microencapsulados. Polímeros biodegradáveis, biocompatíveis que podem ser usados, tais como etileno vinil acetato, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, e ácido polilático. Métodos para a preparação de tais formulações serão evidentes para aqueles versados na técnica. Suspensões lipossômicas

podem também ser usadas como veículos farmacologicamente aceitáveis. Estes podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, como descrito na Patente dos Estados Unidos nº 4.522.811.

[000121] Composições orais ou parenterais podem ser formuladas em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de dosagem unitária refere-se às unidades fisicamente discretas adaptadas como dosagens unitárias para o indivíduo a ser tratado; cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de composto ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. A especificação das formas de unidade de dosagem da invenção é ditada por e diretamente dependente das características únicas do composto ativo e do efeito terapêutico a ser obtido, e das limitações inerentes na técnica de composição de um tal composto ativo para o tratamento de indivíduos. Além disso, a administração pode ser por injeções periódicas de um bolo, ou pode ser feita mais continuamente por administração intravenosa, intramuscular ou intraperitoneal a partir de um reservatório externo (por exemplo, uma bolsa intravenosa).

[000122] Onde a adesão a uma superfície de tecido é desejada, a composição pode incluir o fármaco disperso em uma composição de fibrinogênio-trombina ou outro bioadesivo. O composto em seguida pode ser pintado, vaporizado ou de outro modo aplicado à superfície de tecido desejado. Alternativamente, os fármacos podem ser formulados para administração parenteral ou oral a seres humanos ou outros mamíferos, por exemplo, em quantidades eficazes, por exemplo, quantidades que fornecem concentrações apropriadas do fármaco para o tecido alvo durante um tempo suficiente para induzir o efeito desejado.

[000123] Onde o composto ativo deve ser usado como parte de um procedimento de transplante, ele pode ser fornecido ao órgão ou tecido vivo a ser transplantado antes da remoção do tecido ou órgão do doador. O composto pode ser fornecido ao hospedeiro doador. Alternativamente ou, além disso, uma vez removido do doador, o órgão ou tecido vivo pode ser colocado em uma solução de conservação contendo o composto ativo. Em todos os casos, o composto ativo pode ser administrado diretamente ao tecido desejado, como por injeção ao tecido, ou ele pode ser fornecido sistemicamente, por administração oral ou parenteral, usando qualquer um dos métodos e formulações descritos aqui e/ou conhecidos na técnica. Onde o fármaco compreende parte de uma solução de conservação de tecido ou órgão, qualquer solução de conservação comercialmente disponível pode ser usada para vantagem. Por exemplo, soluções úteis conhecidas na técnica incluir solução Collins, solução Wisconsin, solução Belzer, solução Eurocollins e solução de Ringer lactada.

[000124] Em conjunção com os métodos da presente invenção, a farmacogenômica (isto é, o estudo da relação entre um genótipo de indivíduo e aquela resposta do indivíduo a um composto ou fármaco estranho) pode ser considerada. Diferenças no metabolismo de produtos terapêuticos podem induzir à toxicidade severa ou falência terapêutica alterando a relação entre dose e concentração sanguínea do fármaco farmacologicamente ativo. Desse modo, um médico ou clínico pode considerar aplicação de conhecimento obtido em estudos farmacogenômicos relevantes na determinação de quando administrar um fármaco bem como adaptar a dosagem e/ou regime terapêutico de tratamento com o fármaco.

[000125] Geralmente, uma quantidade eficaz de dosagem de composto ativo será na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal/dia, mais preferivelmente cerca de 1,0 a cerca de 50

mg/kg de peso corporal/dia. A quantidade administrada será também provavelmente dependente de tais variáveis como o tipo de cirurgia ou procedimento médico cirúrgico, o estado de saúde total do paciente, a eficácia biológica do composto liberado, a formulação do fármaco, a presença e tipos de excipientes na formulação, e a via de administração. Além disso, deve-se entender que a dosagem inicial administrada pode ser aumentada além do nível acima do superior a fim de obter rapidamente o nível sanguíneo ou nível de tecido desejado, ou a dosagem inicial pode ser menor do que a ideal. Doses não limitantes de composto ativo compreendem de cerca de 0,1 a cerca de 1500 mg por dose. Exemplos não limitantes de doses, que podem ser formuladas como uma dose unitária para administração conveniente a um paciente incluem: cerca de 25 mg, cerca de 50 mg, cerca de 75 mg, cerca de 100 mg, cerca de 125 mg, cerca de 150 mg, cerca de 175 mg, cerca de 200 mg, cerca de 225 mg, cerca de 250 mg, cerca de 275 mg, cerca de 300 mg, cerca de 325, cerca de 350 mg, cerca de 375 mg, cerca de 400 mg, cerca de 425 mg, cerca de 450 mg, cerca de 475 mg, cerca de 500 mg, cerca de 525 mg, cerca de 550 mg, cerca de 575 mg, cerca de 600 mg, cerca de 625 mg, cerca de 650 mg, cerca de 675 mg, cerca de 700 mg, cerca de 725 mg, cerca de 750 mg, cerca de 775 mg, cerca de 800 mg, cerca de 825 mg, cerca de 850 mg, cerca de 875 mg, cerca de 900 mg, cerca de 925 mg, cerca de 950 mg, cerca de 975 mg, cerca de 1000 mg, cerca de 1025 mg, cerca de 1050, mg, cerca de 1075 mg, cerca de 1100 mg, cerca de 1125 mg, cerca de 1150 mg, cerca de 1175 mg, cerca de 1200 mg, cerca de 1225 mg, cerca de 1250 mg, cerca de 1275 mg, cerca de 1300 mg, cerca de 1325 mg, cerca de 1350 mg, cerca de 1375 mg, cerca de 1400 mg, cerca de 1425 mg, cerca de 1450 mg, cerca de 1475 mg, e cerca de 1500 mg. As doses anteriores são úteis para administração dos compostos da presente invenção de acordo

com os métodos da presente invenção.

[000126] Como é entendido por alguém versado na técnica, geralmente, quando dosagens são descritas para um ativo farmacêutico, a dosagem é fornecida com base na porção de origem ou ativa. Portanto, se um sal, hidrato, ou outra forma da porção de origem ou ativa é usado, um ajuste correspondente no peso do composto é feito, embora a dose seja ainda referida com base na porção origem ou ativa liberada. Como um exemplo não limitante, se a porção de origem ou ativa de interesse for um ácido monocarboxílico tendo um peso molecular de 250, e se o sal de monossódio do ácido for desejado ser liberado na mesma dosagem, em seguida um ajuste é feito reconhecendo que o sal de monossódio poderia ter um peso molecular de aproximadamente 272 (isto é menos 1H ou 1.008 unidades de massa atômica e mais 1 Na ou 22,99 unidades de massa atômica). Portanto, uma dosagem de 250 mg do composto de origem ou ativo pode corresponder a cerca de 272 mg do sal de monossódio, que pode também liberar 250 mg do composto de origem ou ativo. O referido outro modo, cerca de 272 mg do sal de monossódio pode ser equivalente a uma dosagem de 250 mg do composto de origem ou ativo.

[000127] Todas as porcentagens e relações usadas aqui, a menos que de outro modo indicado, são em peso. O percentual da impureza dimérica é com base no percentual de área, tipicamente como quantificado por HPLC analítica.

[000128] Por toda o relatório descritivo, onde as composições são descritas como tendo, incluindo, ou compreendendo componentes específicos, contempla-se que as composições também consistam essencialmente, ou consistam nos componentes relacionados. Similarmente, onde os métodos ou processos são descritos como tendo, incluindo, ou compreendendo etapas de processo específicas,

os processos também consistem essencialmente, ou consistem nas etapas de processamento relacionadas. Além disso, deve-se entender que a ordem das etapas para a realização de certas ações é irrelevante contanto que a invenção permaneça operável. Entretanto, duas ou mais etapas ou ações podem ser conduzidas simultaneamente.

Exemplos de Formulação

Formulação para Administração Intravenosa

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade</u>
Composto antimicrobiano	0,1 - 1500 mg total
Dextrose, USP	50 mg/ml
Citrato de sódio, USP	1,60-1,75 mg/ml
Ácido cítrico, USP	0,80-0,90 mg/ml
Água, USP	q.s

[000129] Esta formulação para administração intravenosa é formulada aquecendo água para injeção a cerca de 60°C. A seguir o citrato de sódio, ácido cítrico e dextrose são adicionados e agitados até serem dissolvidos. Uma solução ou suspensão aquosa do composto antimicrobiano é adicionada à mistura anterior e agitada até ser dissolvida. A mistura é resfriada para 25°C com agitação. O pH é medido e ajustado se necessário. Finalmente, a mistura é conduzida para o volume desejado, se necessário, com água para injeção. A mistura é filtrada, carregada no recipiente desejado (frascote, seringa, recipiente de infusão, etc.), superempacotado terminalmente esterilizado por calor úmido.

[000130] Esta formulação é útil para administração intravenosa, de bolo ou infusão, a um paciente.

Comprimidos para Administração Oral

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	<u>Por 4.000 Comprimidos</u>
Composto antimicrobiano	0,1 - 1500 mg	0,4 - 6000 g

Lactose anidra, NF	110,45 mg	441,8 g
Celulose microcristalina NF	80,0 mg	320,0 g
Estearato de magnésio		
Pó impalpável, NF	1,00 mg	4,0 g
Croscamelose sódica	2,00 mg	8,0 g
NF Tipo A		

[000131] O composto antimicrobiano (qualquer um dos compostos equivalentes para a intensidade de liberação desejada, por exemplo, 50 a 1500 mg por comprimido) é pré-misturado com 1/3 da celulose microcristalina NF e 1/2 da lactose anidra NF em um misturador de faixa durante 5 minutos a 20 RPM. À pré-mistura são adicionados 2/3 restantes da celulose microcristalina NF e a 1/2 restante da lactose anidra NF. Isto é misturado durante 10 minutos a 20 RPM. Croscarmelose sódica é adicionada aos pós combinados e misturados durante 5 minutos a 20 RPM. Finalmente, o estearato de magnésio é adicionado à mistura passando através de uma peneira de malha 90 e misturado durante 5 minutos adicionais a 20 RPM. A mistura lubrificada é prensada para fornecer comprimidos de 500 mg de ingrediente ativo.

[000132] Estes comprimidos são úteis para administração oral a um paciente.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

[000133] A descrição completa de cada um dos documentos de patente, incluindo certificados de correção, documentos de Pedido de patente, artigos específicos, relatórios governamentais, *websites*, e outras referências referidos aqui é incorporada por referência em sua totalidade para todos os propósitos. No caso de um conflito na terminologia, o presente relatório descritivo controla.

EQUIVALENTES

[000134] A invenção pode ser incorporada em outras formas

específicas sem se afastar do espírito ou características da mesma. As modalidades anteriores devem, portanto, ser consideradas em todos os aspectos ilustrativos em vez de limitantes da invenção aqui descrita. O composto da invenção é desse modo indicado pelas reivindicações anexas em vez de pela descrição anterior, e todas as mudanças que se incluem no significado e faixa de equivalência das reivindicações devem ser abrangidas aqui.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto de quinolona, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de reação de um composto de des-cloro quinolona ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo com um N-clorossuccinimida e um ácido,

em que a relação molar de N-clorossuccinimida para des-cloro quinolona é de 1,05 a 1,2, e

em que menos do que 0,40% de impureza dimérica em uma base de percentual de quinolona é produzido,

em que o composto de quinolona é ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-flúor-7-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-4-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxílico ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo e o composto de des-cloro quinolona é ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-6-flúor-7-(3-hidróxi-azetidin-1-il)-oxo-1,4-di-hidroquinolina-3-carboxílico ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo, e

em que a impureza dimérica é 1-amino-3-(azetidin-3-ilóxi)-propan-2-ol-bis(ácido *N,N'*-quinolona carboxílico), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o ácido é selecionado do grupo que consiste em ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido tríflico, ácido metanossulfônico, ácido *p*-toluenossulfônico, ou ácido perclórico, e mistura dos mesmos.

3. Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de o ácido é ácido sulfúrico.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em uma temperatura de 0°C a 30°C.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em uma temperatura de 15°C a 25°C.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a reação é realizada em uma temperatura de 13°C a 21°C.

7. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a relação molar de ácido sulfúrico para des-cloro quinolona é de 0,005 a 0,05.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a relação molar de ácido sulfúrico para des-cloro quinolona é de 0,007 a 0,02.

9. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a relação molar de ácido sulfúrico para des-cloro quinolona é de 0,008 a 0,012.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que é usado um éster de acetato como um solvente.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o referido éster de acetato é selecionado do grupo que consiste em acetato de metila, acetato de etila, e mistura dos mesmos.

12. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o referido éster de acetato é acetato de metila.

13. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa adicional de reação do composto de quinolona com a base.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que a base é uma base de hidróxido.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a base de hidróxido é selecionada do grupo que consiste em hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio, hidróxido de bário, e mistura dos mesmos.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a base de hidróxido é hidróxido de potássio.

17. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, caracterizado pelo fato de que é usado uma mistura de um C₁-C₆ álcool e água como um solvente.

18. Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o referido C₁-C₆ álcool é isopropanol.

19. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o referido processo é um processo de escala comercial.

20. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de quinolona ou sal ou éster do mesmo tendo menos do que 0,40% de impureza dimérica do composto de quinolona,

em que o composto de quinolona é ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6-flúor-7-(3-hidroxiacetidin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo, e

em que a impureza dimérica é 1-amino-3-(acetidin-3-ilóxi)propan-2-ol-bis(ácido carboxílico), ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster do mesmo.

21. Composição de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que a referida composição é uma composição de escala comercial.

22. Processo, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 19, ou composição, de acordo com a reivindicação 20 ou 21, caracterizado(a) pelo fato de que a impureza dimérica é menor do que 0,35%.

23. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19 e 22, ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22, caracterizado(a) pelo fato de que a impureza dimérica é menor do que 0,30%.

24. Processo ou composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, 22 e 23, ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 23, caracterizado(a) pelo fato de que a impureza dimérica é menor do que 0,25%.

25. Processo ou composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19 e 22 a 24, ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 24, caracterizado(a) pelo fato de que a impureza dimérica é menor do que 0,20%.

26. Processo ou composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19 e 22 a 25, ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 25, caracterizado(a) pelo fato de que a impureza dimérica é menor do que 0,15%.

27. Processo ou composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19 e 22 a 26, ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 26, caracterizado(a) pelo fato de que a impureza dimérica é menor do que 0,10%.

28. Processo ou composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19 e 22 a 27, ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 27, caracterizado(a) pelo fato de que a impureza dimérica é menor do que 0,05%.

29. Processo ou composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19 e 22 a 28, ou composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 28, caracterizado(a) pelo fato de

a impureza dimérica é menor do que 0,04%.

30. Processo ou composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19 e 22 a 29, ou composição, de acordo qualquer uma das reivindicações 20 a 29, caracterizado(a) pelo fato de a impureza dimérica é menor do que 0,03%.

31. Processo ou composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19 e 22 a 30, ou composição, de acordo qualquer uma das reivindicações 20 a 30, caracterizado(a) pelo fato de a impureza dimérica é menor do que 0,02%.

32. Processo ou composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19 e 22 a 31, ou composição, de acordo qualquer uma das reivindicações 20 a 31, caracterizado(a) pelo fato de a impureza dimérica é menor do que 0,01%.

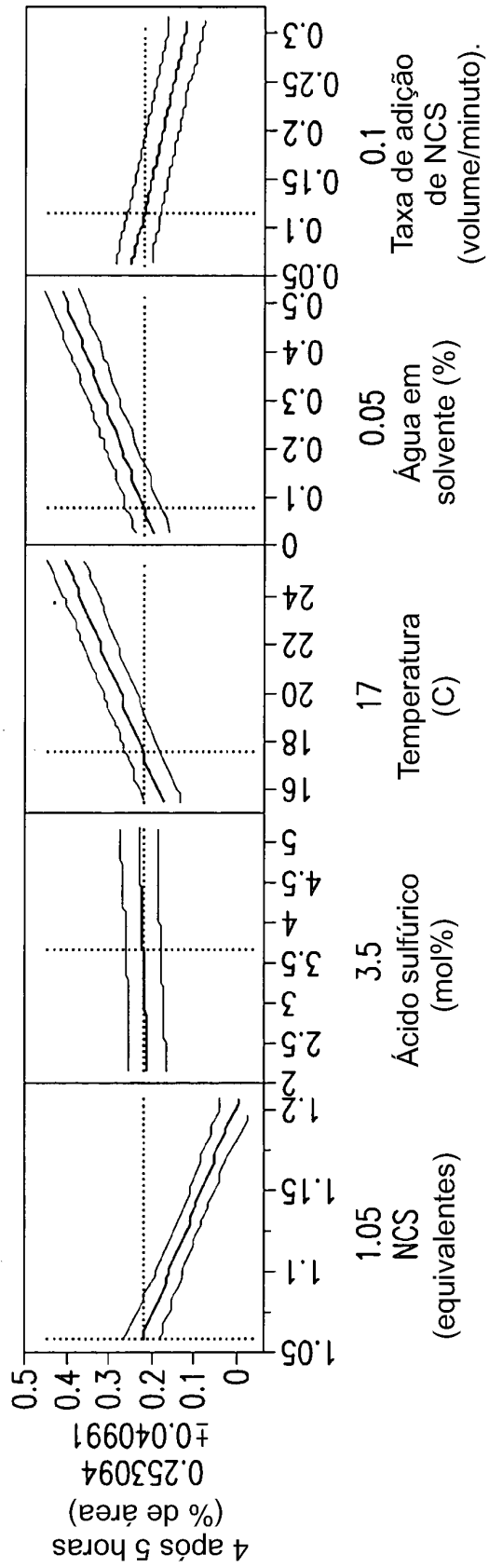


FIG. 1

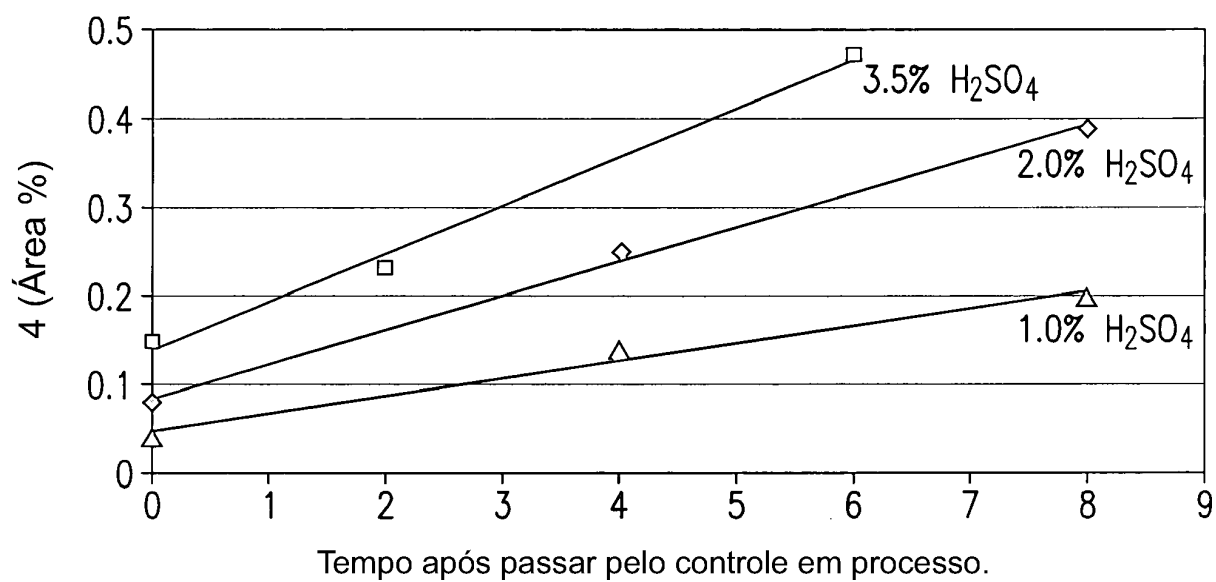


FIG.2

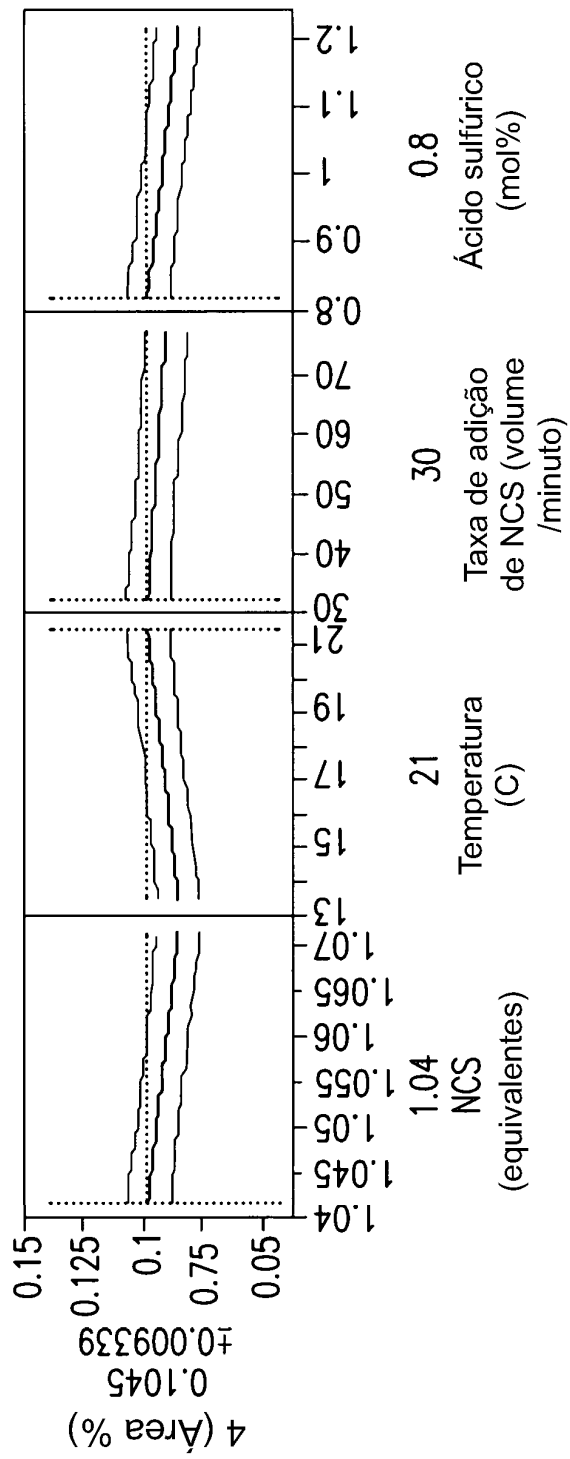


FIG. 3

Design inicial de experimento

Experimento	Padrão	NCS (equivalentes)	Ácido sulfúrico (mol%)	Tempe- ratura (C)	Solvente (volume)	Água em solvente (%)	Taxa de adição de NCS (volume /minuto)	Solvente	4 após 5 horas (% de área)
1	--++--+	1.05	2	25	3	0	0.05	MeOAc	0.239
2	+ +--++-	1.2	5	15	2	0.5	0.3	EtOAc	0.05
3	-++--++	1.05	5	25	2	0	0.3	MeOAc	0.139
4	2	1.125	3.5	20	2.5	0.25	0.175	MeOAc	0.247
5	+--++--	1.2	2	15	3	0.5	0.05	EtOAc	0.068
6	-+--+-	1.05	5	15	3	0	0.3	EtOAc	0.095
7	+++--	1.2	5	25	2	0	0.05	EtOAc	0.125
8	1	1.125	3.5	20	2.5	0.25	0.175	EtOAc	0.192
9	-+--++	1.05	5	15	2	0.5	0.05	MeOAc	0.234
10	-----	1.05	2	15	2	0	0.05	EtOAc	0.185
11	--+++-	1.05	2	25	2	0.5	0.3	EtOAc	0.475
12	+--++-	1.2	2	25	3	0	0.3	EtOAc	0.123
13	+--++-	1.2	2	25	2	0.5	0.05	MeOAc	0.322
14	+--++-	1.2	2	15	2	0	0.3	MeOAc	0.129
15	+--++-	1.2	5	15	3	0	0.05	MeOAc	0.168
16	---+++-	1.05	2	15	3	0.5	0.3	MeOAc	0.11
17 [#]	1	1.125	3.5	20	2.5	0.25	0.175	EtOAc	0.372
18	+++++	1.2	5	25	3	0.5	0.3	MeOAc	0.472
19	-++++-	1.05	5	25	3	0.5	0.05	EtOAc	0.68

[#] O experimento 17 foi julgado indefinido e ignorado para análise.

FIG.4

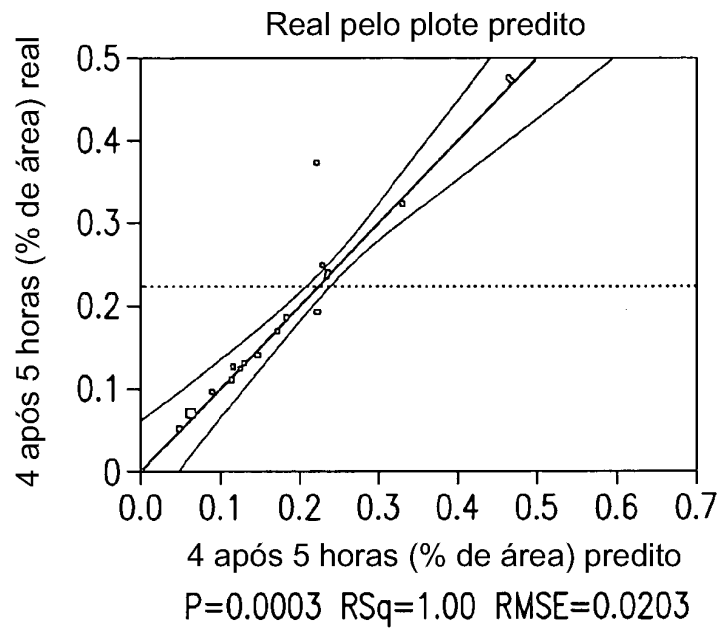


FIG.5A

Ajuste de sumário	
RSquare	0.9965
RSquare Adj	0.985126
Erro de quadrado médio raiz;	0.020258
Média de resposta;	0.225167
Observações (ou soma Wgts).	18

FIG.5B

Análise da variância				
Fonte	DF	Soma de quadrados	Quadrado médio	Relação de F
Modelo	13	0.46741489	0.035955	87.6090
Erro	4	0.00164161	0.00410	Probabilidade >F
C. Total	17	0.46905650		0.0003*

FIG.5C

Estimativas de parâmetro				
Termo	Estimativa	Erro Std	Relação de F	Probabilidade > t
Interceptação	0.2251667	0.004775	47.16	<.0001*
NCS (equivalentes)(1.05,1.2)	-0.04375	0.005065	-8.64	0.0010*
Ácido sulfúrico (mol%)(2,5)	0.0195	0.005065	3.85	0.0183*
Temperatura (C)(15,25)	0.096	0.005065	18.96	<.0001*
Solvente (vol)(2,3)	0.0185	0.005065	3.65	0.0217*
Água em solvente (%) (0,0.5)	0.0755	0.005065	14.91	0.0001*
Taxa de adição de NCS (volume/minuto)(0.05,0.3)	-0.02675	0.005065	-5.28	0.0062*
Solvente [EtOAc]	-0.003722	0.004775	-0.78	0.4792*
NCS (equivalentes)* temperatura (C)	-0.017625	0.005065	-3.48	0.0254*
NCS (equivalentes)* solvente (vol)	0.007125	0.005065	1.41	0.2322*
NCS (equivalentes)* água em solvente (%)	-0.029625	0.005065	-5.85	0.0043*
NCS (equivalentes)* taxa de adição de NCS (volume/minuto)	0.038125	0.005065	7.53	0.0017*
NCS (equivalentes)* solvente [EtOAc];	-0.089875	0.005065	-17.75	<.0001*
Ácido sulfúrico (mol %) * Temperatura (C)	0.012625	0.005065	2.49	0.0673

FIG.5D

Residual por plote predito.

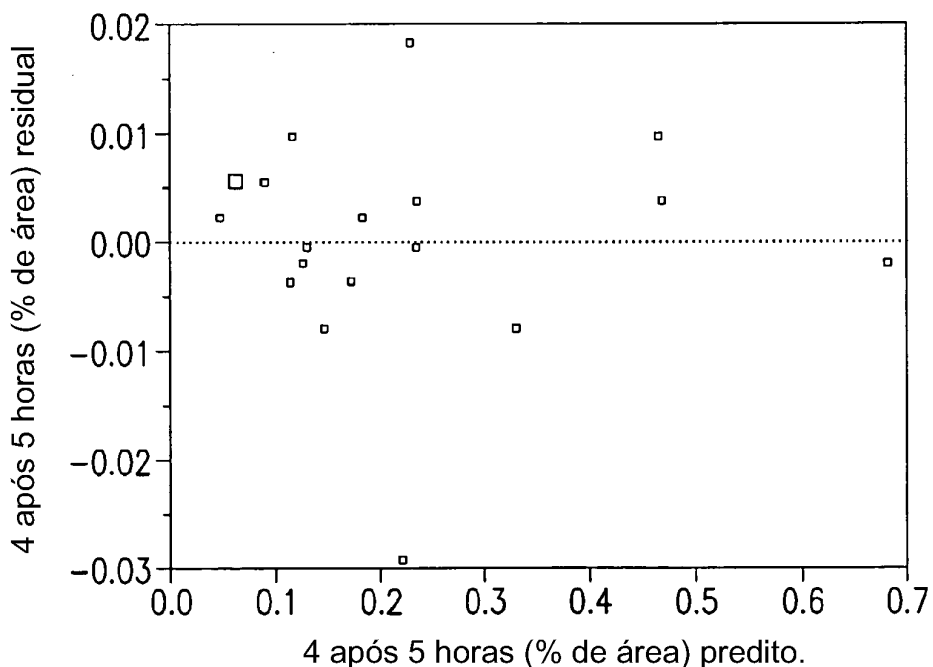


FIG.5E

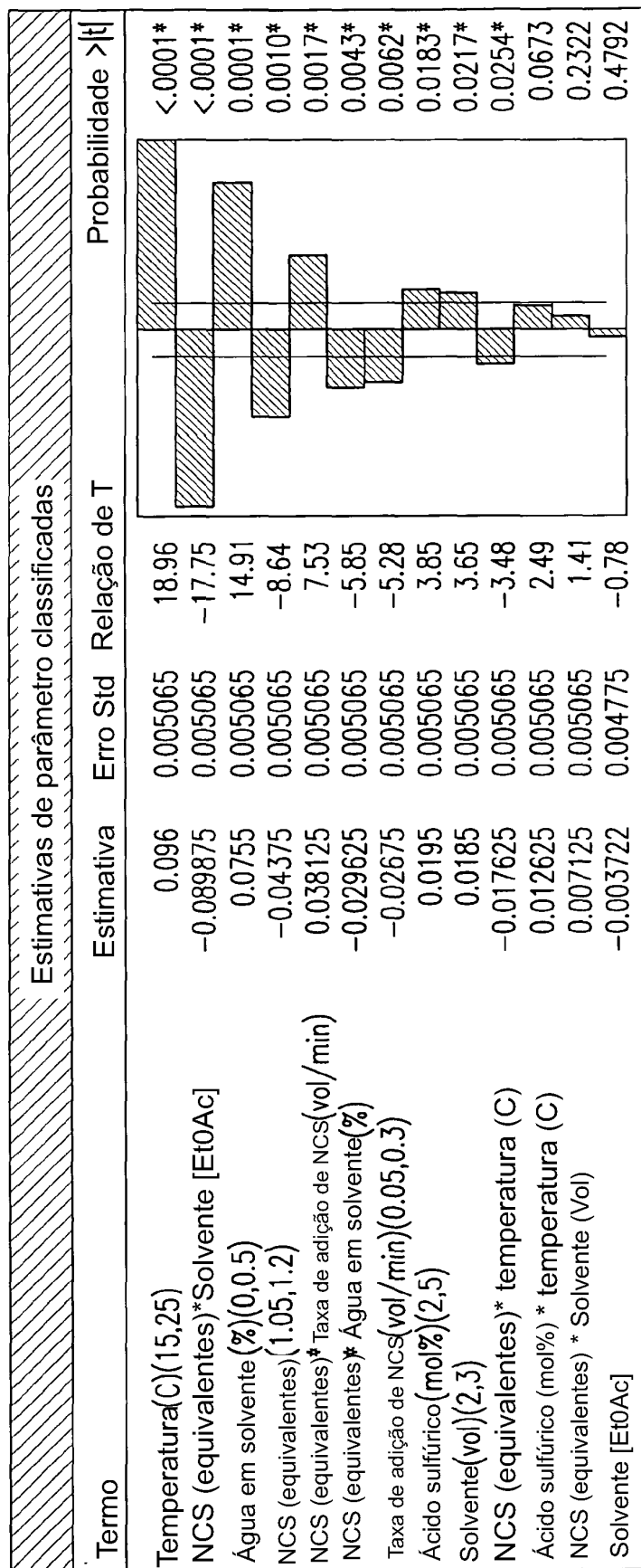


FIG.5F

Perfilador de predição

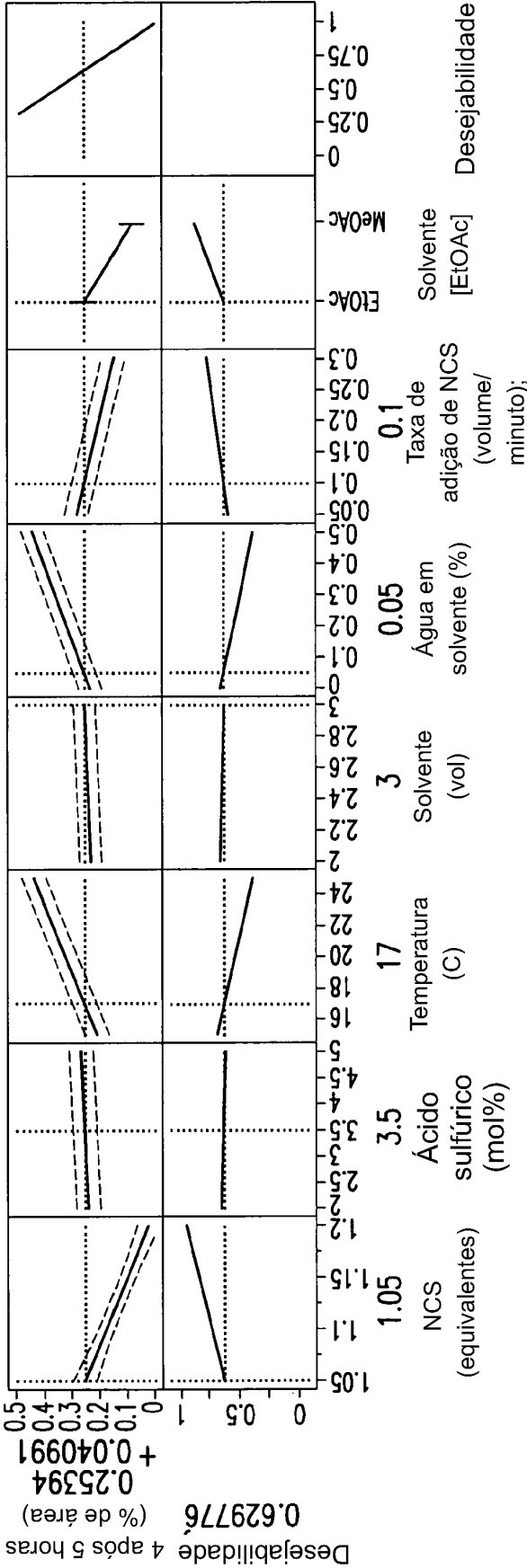
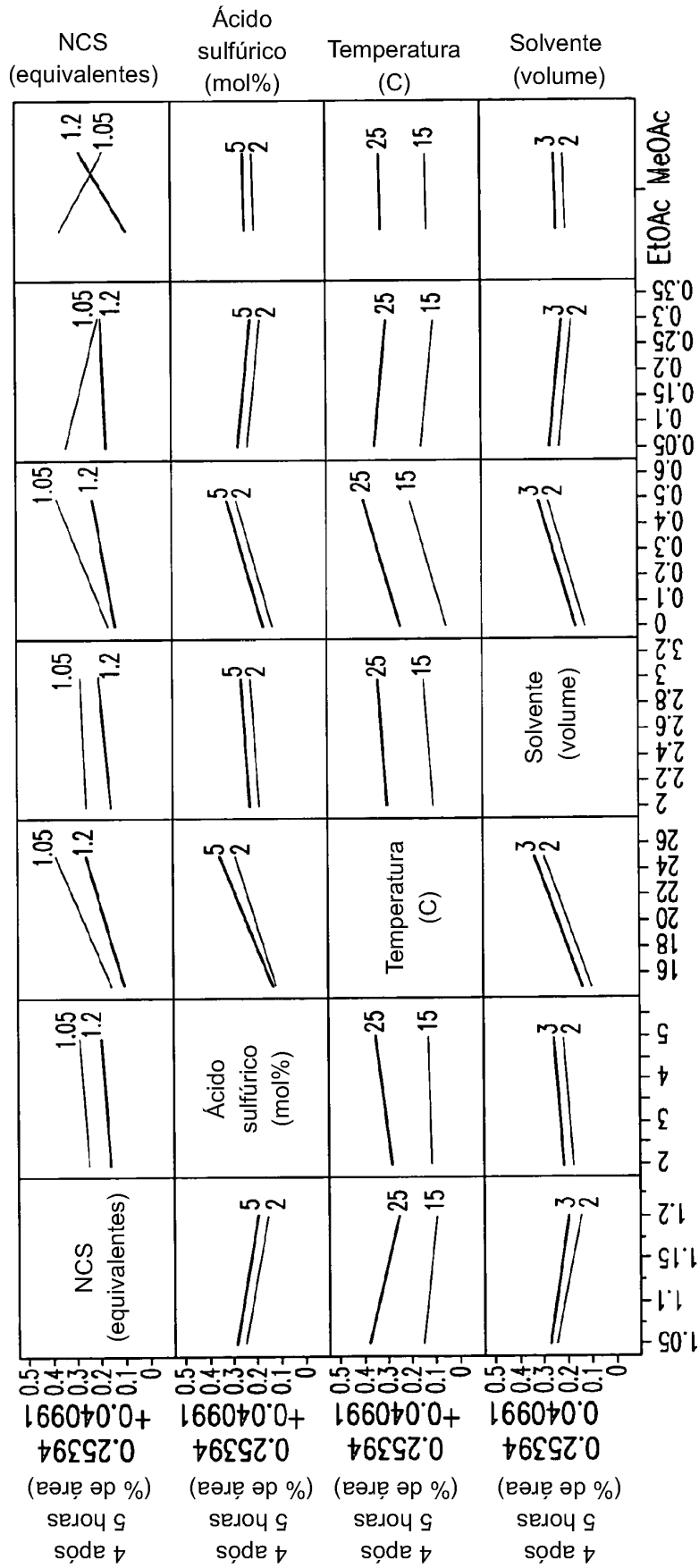


FIG.6A

Perfis de interação



மேலே

Perfis de interação

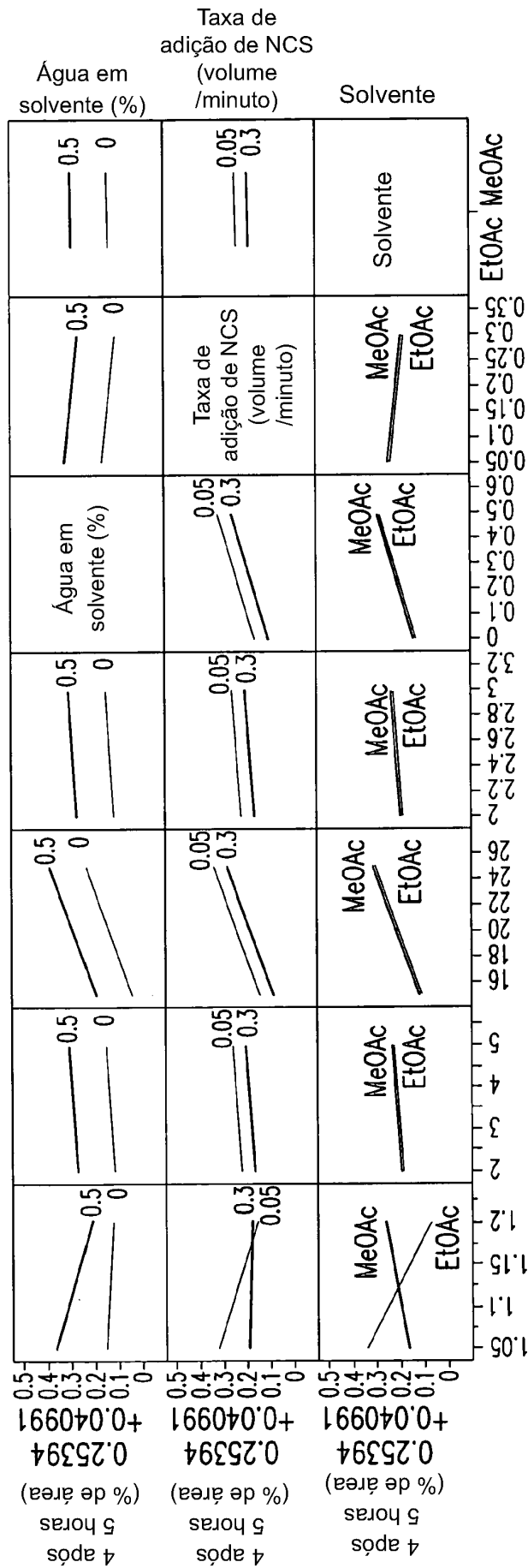


FIG. 6B-1

Design de robustez de experimentoTabela experimental

Experimento	Padrão	NCS (equivalentes)	Temperatura (C)	Taxa de adição de NCS (volume/ minuto)	Ácido sulfúrico (mol%)	4 (Área %)
1	+--+	1.07	13	75	0.8	0.07
2	0	1.055	17	52.5	1	0.09
3	----	1.04	13	30	0.8	0.09
4	-+--+	1.04	21	30	1.2	0.09
5	--++	1.04	13	75	1.2	0.07
6	++++	1.07	21	75	1.2	0.07
7	+---+	1.07	13	30	1.2	0.07
8	0	1.055	17	52.5	1	0.08
9	-++-	1.04	21	75	0.8	0.1
10	++--	1.07	21	30	0.8	0.09

FIG.7

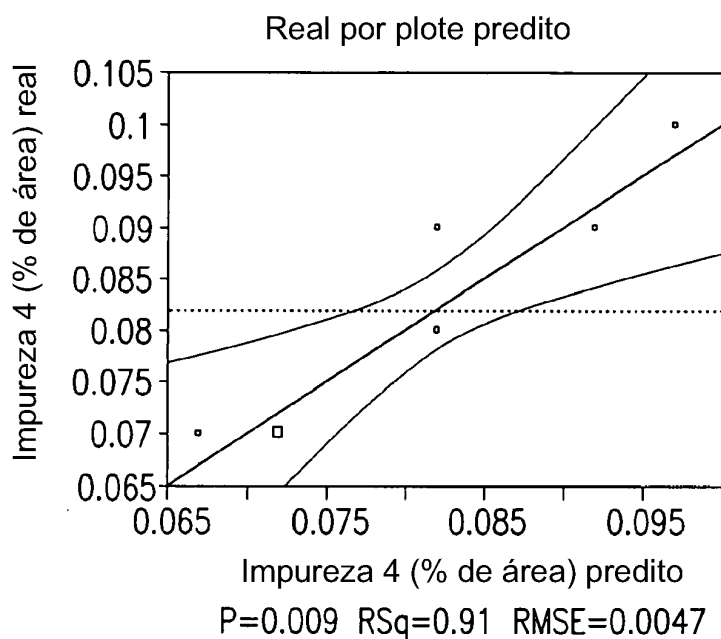


FIG.8A

Ajuste do sumário	
RSquare	0.905172
RSquare Adj	0.82931
Erro de quadrado médio raiz;	0.00469
Média de resposta;	0.082
Observações (ou soma Wgts).	10

FIG.8B

Análise de variância				
Fonte	DF	Soma de quadrados	Quadrado médio	Relação de F
Modelo	4	0.00105000	0.000262	11.9318
Erro	5	0.00011000	0.000022	Probabilidade >F
C. Total	9	0.00116000		
				0.0090*

FIG.8C

Falta de ajuste				
Fonte	DF	Soma de quadrados	Quadrado médio	Relação de F
Falta de ajuste	4	0.00006000	0.000015	0.3000
Erro puro	1	0.00005000	0.000050	Probabilidade >F
Erro total	5	0.00011000		0.8581
				Rsq máximo
				0.9569

FIG.8D

Estimativas de parâmetros				
Termo	Estimativa	Erro Std	Relação de T	Probabilidade > t
Interceptação	0.082	0.001483	55.28	<.0001*
NCS (equivalentes)(1.04,1.07)	-0.00625	0.001658	-3.77	0.0130*
Temperatura (C)(13,21)	0.00625	0.001658	3.77	0.0130*
Taxa de adição (min.)(30,75)	-0.00375	0.001658	-2.26	0.0732
Ácido sulfúrico (mol%)(0.8,1.2)	-0.00625	0.001658	-3.77	0.0130*

FIG.8E

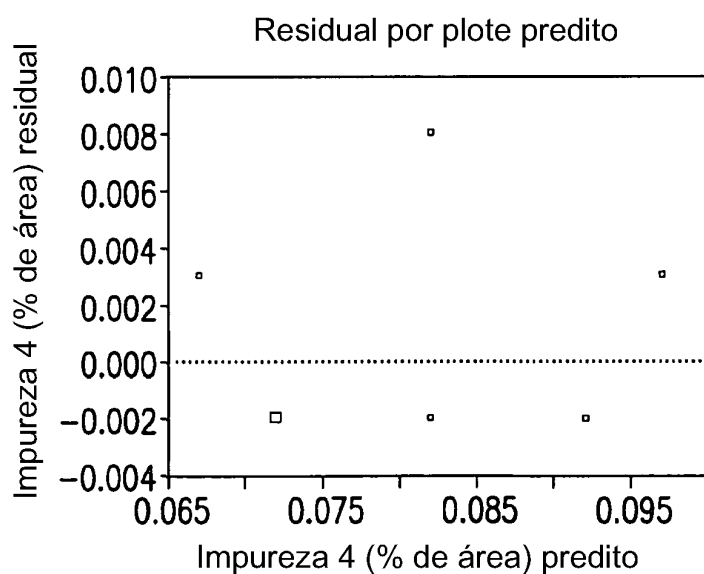


FIG.8F

Perfilador de predição

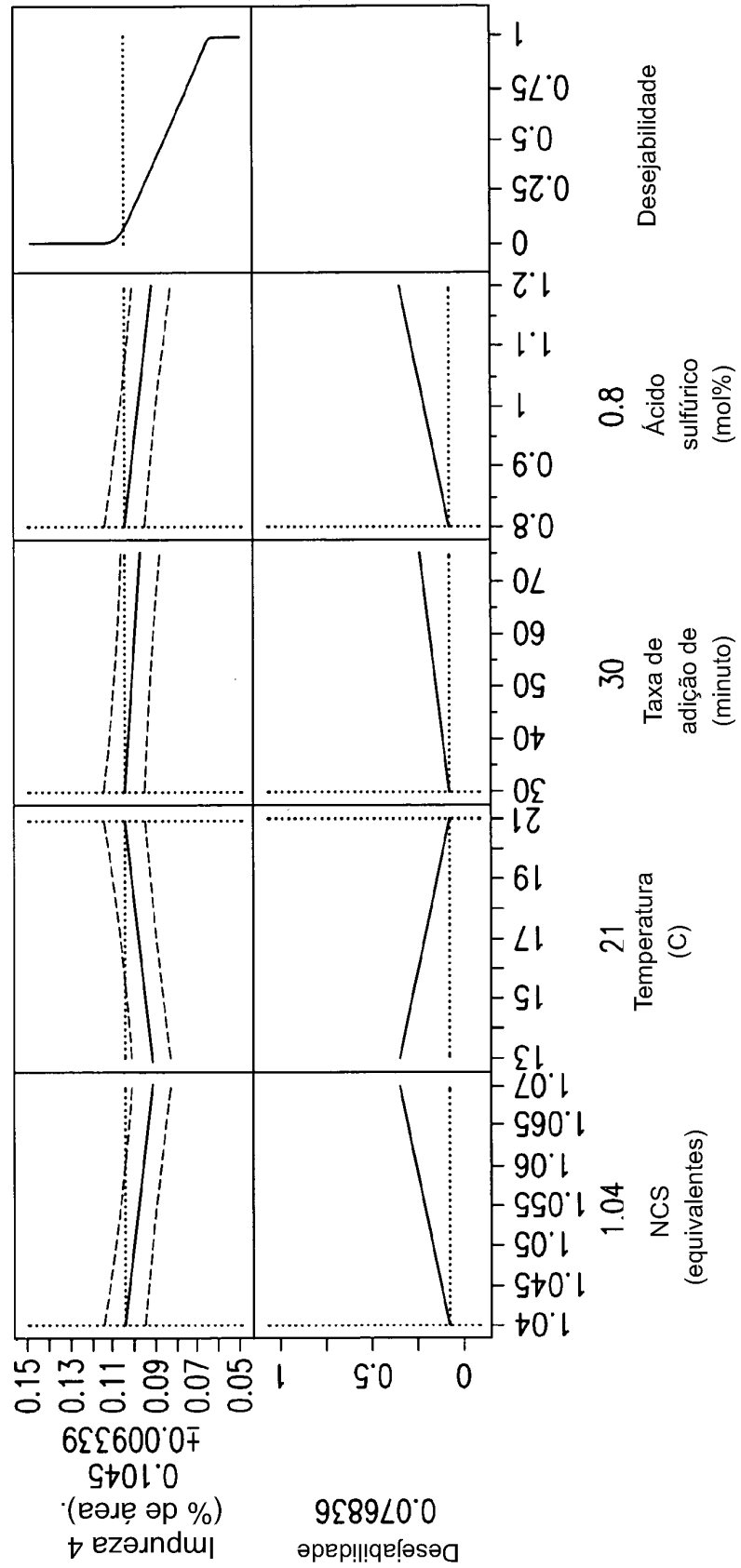


FIG.8G