



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0709772-7 A2**

(22) Data de Depósito: 26/03/2007
(43) Data da Publicação: 26/07/2011
(RPI 2116)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/04 2006.01
A61K 31/47 2006.01
A61P 31/04 2006.01

(54) Título: **SAIS DE MALATO E POLIMORFOS DO ÁCIDO (3S, 5S) -7 - [3 - AMINO - 5 - METIL - PIPERIDINIL]- 1 - CICLOPROPIL - 1,4 - DIIDRO - 8 - METÓXI - 4 - OXO -3 - QUINOLINOCARBOXÍLICO**

(30) Prioridade Unionista: 28/03/2006 US 60/786,483

(73) Titular(es): The Protector & Gamble Company

(72) Inventor(es): Jane Ellen Godlewski, Michael Lloyd Dicks, Nancy Lee Redman-Furey

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007051055 de 26/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/110834 de 04/10/2007

(57) Resumo: SAIS DE MALATO E POLIMORFOS DO ÁCIDO (3S,5S)-7-[3-AMINO-5-METIL-PIPERIDINIL]-1 -CICLOPROPIL-1 ,4-DIIDRO- 8-METÓXI-4-OXO-3-QUINOLINOCARBOXÍLICO presente invenção refere-se a sais de malato do ácido(3S ,5S)-7-[3-am ino-5-metil-piperidini]- 1-ciclopropil- 1 ,4-diidro-8-metóxi-4-oxo- 3-quinolinocarboxílico, e seus polimorfos. A presente invenção se refere, também, a composições farmacêuticas que compreendem os sais e polimor- fos descritos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "SAIS DE MALATO E POLIMORFOS DO ÁCIDO (3S,5S)-7-[3-AMINO-5-METIL-PIPERIDINIL]-1-CICLOPROPIL-1,4-DIIDRO-8-METÓXI-4-OXO-3-QUINOLINOCARBOXÍLICO".

5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a sais de malato e várias formas polimórficas de sais de malato do ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-diidro-8-metóxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico e composições farmacêuticas dos mesmos.

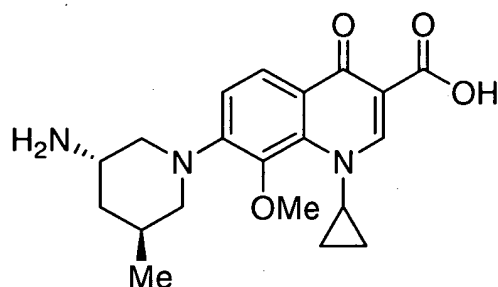
10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os compostos microbicidas de quinolona, o ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-diidro-8-metóxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico e o ácido (3S, 5R)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-diidro-8-metóxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico são apresentados na patente
15 U.S. Nº 6.329.391, que está aqui incorporada a título de referência, em sua totalidade. A síntese de vários compostos de quinolona tem sido descrita na literatura, por exemplo, patente U.S. Nº 6.329.391; patente U.S. Nº 6.803.469; B. Ledoussal et al., "Non 6-Fluoro Substituted Quinolone Antibacterials: Structure and Activity", J. Med. Chem., Vol. 35, páginas 198 a 200 (1992); V. Cecchetti et al., "Studies on 6-Aminoquinolines: Synthesis and Antibacterial Evaluation
20 of 6-Amino-8-methylquinolones", J. Med. Chem., Vol. 39, páginas 436 a 445 (1996); V. Cecchetti et al., "Potent 6-Desfluoro-8-methylquinolones as New Lead Compounds in Antibacterial Chemotherapy", J. Med. Chem., Vol. 39, páginas 4952 a 4957 (1996)).

25 Os compostos supramencionados são úteis para tratar infecções microbianas. Entretanto, desconhece-se quais formas de sal renderiam uma preparação adequada para a fabricação de uma composição farmacêuticamente aceitável. Portanto, existe uma necessidade na técnica em desenvolver formas úteis de sal e polimorfos destes compostos microbicidas.

30 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a invenção refere-se a sais de malato do ácido



(3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-diidro-8-metóxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico (deste ponto em diante do presente documento chamado composto I, vide também intermediário (23) na seção D, da descrição detalhada da invenção).

Em um aspecto, a invenção refere-se a sais de malato polimórficos de composto I, sendo que há entre cerca de 0% e cerca de 5% de água, em peso, presente.

Em um aspecto, a invenção refere-se a sais polimórficos de composto I, sendo que há entre cerca de 1% e cerca de 5% de água, em peso, presente.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a sais polimórficos de composto I, sendo que há entre cerca de 0% e cerca de 2% de água, em peso, presente.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de composto I, tendo um padrão de difração de raios X caracterizado substancialmente de acordo com o padrão da figura 1.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de composto I, tendo um padrão de difração de raios X caracterizado substancialmente de acordo com o padrão da figura 2.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de composto I, tendo um padrão de difração de raios X caracterizado substancialmente de acordo com o padrão da figura 3.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de composto I, tendo um espectro de ^{13}C RMN em estado sólido caracterizado substancialmente de acordo com o padrão da figura 4.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de composto I, tendo um espectro de ^{13}C RMN em estado sólido caracterizado

substancialmente de acordo com o padrão da figura 5.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de composto I, tendo um espectro de ^{13}C RMN em estado sólido caracterizado substancialmente de acordo com o padrão da figura 6.

5 Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de composto I, tendo um espectro de ^{13}C RMN em estado sólido caracterizado substancialmente de acordo com o padrão da figura 7.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de composto I, tendo um espectro de ^{13}C RMN em estado sólido caracterizado
10 substancialmente de acordo com o padrão da figura 8.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de composto I, tendo um espectro infravermelho caracterizado substancialmente de acordo com o padrão da figura 9.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de
15 composto I, tendo um espectro infravermelho caracterizado substancialmente de acordo com o padrão da figura 10.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de composto I, tendo um espectro infravermelho caracterizado substancialmente de acordo com o padrão da figura 11.

20 Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de composto I, tendo um espectro infravermelho caracterizado substancialmente de acordo com o padrão da figura 12.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de composto I, tendo um espectro infravermelho caracterizado substancialmente de acordo com o padrão da figura 13.
25

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de composto I, tendo picos de difração de raios X característicos em cerca de 10,7, cerca de 11,98 e cerca de 12,5 graus 2 teta.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de
30 composto I, tendo picos de difração de raios X característicos em cerca de 9,3, cerca de 12,1 e cerca de 22,6 graus 2 teta.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico de

composto I, tendo picos de difração de raios X característicos em cerca de 9,5, cerca de 11,7 e cerca de 12,3 graus 2 teta.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um sal polimórfico selecionado do grupo consistindo em hemiidrato de D,L-malato, hidrato de D-malato, hidrato de L-malato, anidrato de D-malato e anidrato de L-malato.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade segura e eficaz de um polimorfo de acordo com quaisquer polimorfos descritos anteriormente, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a um método para tratamento ou prevenção de um transtorno infeccioso em um ser humano ou em outro animal que necessite de tal tratamento, que compreende: identificar um ser humano ou outro animal que necessite de tratamento ou prevenção de um transtorno infeccioso; e administrar ao ser humano ou a outro animal uma quantidade segura e eficaz de composto de acordo com a reivindicação 1.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 mostra um padrão representativo de difração de raios X para sais polimorfos de hemiidrato de D,L-malato de composto I.

A figura 2 mostra um padrão representativo de difração de raios X para sais polimorfos de hidrato de D-malato de composto I.

A figura 3 mostra um padrão representativo de difração de raios X para sais polimorfos de hidrato de L-malato de composto I.

A figura 4 mostra um espectro representativo de ^{13}C RMN em estado sólido para sais polimorfos de hemiidrato de D,L-malato de composto I.

A figura 5 mostra um espectro representativo de ^{13}C RMN em estado sólido para sais polimorfos de hidrato de D-malato de composto I.

A figura 6 mostra um espectro representativo de ^{13}C RMN em estado sólido para sais polimorfos de hidrato de L-malato de composto I.

A figura 7 mostra um espectro representativo de ^{13}C RMN em estado sólido para sais polimorfos de anidrato de D-malato de composto I.

A figura 8 mostra um espectro representativo de ^{13}C RMN em

estado sólido para sais polimorfos de anidrato de L-malato de composto I.

A figura 9 mostra um espectro infravermelho representativo para sais polimorfos de hemiidrato de D,L-malato de composto I.

5 A figura 10 mostra um espectro infravermelho representativo para sais polimorfos de hidrato de D-malato de composto I.

A figura 11 mostra um espectro infravermelho representativo para sais polimorfos de hidrato de L-malato de composto I.

A figura 12 mostra um espectro infravermelho representativo para sais polimorfos de anidrato de D-malato de composto I.

10 A figura 13 mostra um espectro infravermelho representativo para sais polimorfos de anidrato de L-malato de composto I.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção descreve vários sais de malato e diferentes polimorfos do sal de malato. A seleção de um sal farmacologicamente aceitável com características desejáveis, por exemplo, solubilidade, estabilidade, facilidade de formulação, exige uma avaliação de muitos sais e polimorfos resultantes (vide Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use. Editado por PH Stahl, C. G. Wermuth (Wiley-VCH, Zurique, Suíça, 2002)).

20 Existem sólidos sob formas amorfas ou cristalinas. No caso de formas cristalinas, as moléculas são posicionadas em locais tridimensionais de retícula. Quando um composto se cristaliza a partir de uma solução ou pasta fluida, o mesmo pode se cristalizar com diferentes disposições espaciais de retícula, uma propriedade chamada de "polimorfismo", sendo que as diferentes formas cristalinas são individualmente chamadas de "polimorfos". As

25 diferentes formas polimórficas de uma dada substância podem ser diferentes entre si em relação a uma ou mais propriedades físicas, como taxa de solubilidade e dissolução, densidade verdadeira, formato cristalino, comportamento de compactação, propriedades de fluxo e/ou estabilidade em estado sólido.

Cristalização

30 As cristalizações em escala de fabricação são obtidas mediante a manipulação de uma solução de tal modo que o limite de solubilidade para o composto de interesse seja excedido. Isso pode ser obtido através de uma

variedade de métodos, por exemplo, dissolver o composto em uma temperatura relativamente alta e, então, resfriar a solução até abaixo do limite de saturação. Alternativamente, pode-se reduzir o volume líquido por ebulição, evaporação em pressão ambiente, secagem a vácuo ou por alguns outros meios. A solubilidade do composto de interesse pode ser diminuída pela adição de um anti-solvente ou de um solvente em que o composto exiba uma solubilidade reduzida ou uma mistura desses solventes. Outra opção para reduzir a solubilidade pode ser o ajuste de pH. Para uma descrição detalhada sobre a cristalização, por favor vide Crystallization, 3^a edição, J W Mullens, Butterworth-Heinemann Ltd, 1993, ISBN 0750611294.

Se for desejado que a formação de sal seja concomitante com a cristalização, a adição do ácido ou base adequados pode resultar em uma cristalização direta do sal desejado, se o sal for menos solúvel no meio de reação do que no material de partida. Da mesma forma, o término de uma reação sintética em um meio no qual a forma final desejada é menos solúvel do que os reagentes pode permitir uma cristalização direta do produto final.

A otimização da cristalização pode incluir uma semeadura do meio de cristalização com cristais da forma desejada. Além disso, muitos processos de cristalização utilizam combinações das estratégias supramencionadas. Um exemplo seria a dissolução do composto de interesse em um solvente em alta temperatura, seguida pela adição controlada de um anti-solvente em um volume adequado de modo a colocar o sistema logo abaixo do nível de saturação. Neste ponto, as sementes sob a forma desejada podem ser adicionadas, e com as sementes intactas, o sistema é resfriado para alcançar a cristalização.

Formulações Farmacêuticas e Métodos de Utilização

Esta invenção oferece, também, métodos para tratamento ou prevenção de transtornos infecciosos em um ser humano ou outro indivíduo animal, por meio da administração de uma quantidade segura e eficaz de um sal ou de um polimorfo ao dito indivíduo. Para uso na presente invenção, uma "doença infecciosa" é qualquer transtorno caracterizado pela presença de uma infecção microbiana. Os métodos preferenciais da presente inven-

ção se destinam ao tratamento de infecções bacterianas. Essas doenças infecciosas incluem (por exemplo) infecções do sistema nervoso central, infecções de ouvido externas, infecções do ouvido médio (como a otite média aguda), infecções dos seios da face, infecções no olho, infecções da cavidade oral (como infecções dos dentes, gengivas e mucosas), infecções das vias respiratórias superiores, infecções das vias respiratórias inferiores, incluindo a pneumonia, infecções genito-urinárias, infecções gastrointestinais, infecções ginecológicas, septicemia, sepse, peritonite, infecções nos ossos e nas articulações, infecções na pele e na estrutura da pele, endocardite bacteriana, queimaduras, profilaxia bactericida de cirurgia e profilaxia bactericida em pacientes no pós-operatório ou em pacientes imunossuprimidos (como pacientes recebendo quimioterapia para câncer ou transplante de órgãos).

Os sais ou polimorfos da invenção podem ser administrados para tratar ou prevenir várias doenças microbianas. Uma composição farmacêutica pode compreender:

(a) uma quantidade segura e eficaz de um sal ou de um polimorfo da invenção; e

(b) um veículo farmacêuticamente aceitável.

Conforme o uso em questão, o termo "tratamento" significa que a administração de um composto da presente invenção mitiga uma doença ou um transtorno em um hospedeiro. Assim, o termo "tratamento" inclui evitar que um transtorno ocorra em um hospedeiro, particularmente quando o hospedeiro está predisposto a contrair a doença, mas que ainda não foi diagnosticado com a doença; inibir o transtorno; e/ou aliviar ou reverter o transtorno. Embora os métodos da presente invenção se destinem a evitar transtornos, compreende-se que o termo "evitar" não implica que o estado doentio seja completamente impedido. (Vide Webster's Ninth Collegiate Dictionary.) Em vez disso, conforme usado na presente invenção, o termo evitar abrange a capacidade do versado na técnica para identificar uma população que esteja suscetível a transtornos, de modo que a administração dos compostos da presente invenção possa ocorrer antes do estabelecimento de uma doença. O termo não implica que o estado doentio seja completamente

evitado. Os compostos identificados pelos métodos de triagem da presente invenção podem ser administrados em conjunto com outros compostos.

5 A segurança e eficácia terapêutica de compostos identificados podem ser determinadas por procedimentos padrão através do uso de tecnologias *in vitro* ou *in vivo*. Os compostos que exibem índices terapêuticos suficientes podem ser preferenciais, embora, de outro modo, os compostos com índices terapêuticos insuficientes também possam ser usados. Os dados obtidos a partir das técnicas toxicológicas e farmacológicas *in vitro* e *in vivo* podem ser usados para formular a faixa de doses. A eficácia de um
10 composto pode, ainda, ser avaliada em modelos animais ou em testes clínicos de pacientes.

Uma "quantidade segura e eficaz" de um composto da invenção é uma quantidade eficaz para inibir o crescimento microbiano no local de uma infecção a ser tratada em um hospedeiro, com efeitos colaterais aceitáveis (como toxicidade irritação ou resposta alérgica). A "quantidade segura e
15 eficaz" específica irá variar conforme fatores como a condição específica sendo tratada, as condições físicas do paciente, a duração do tratamento, a natureza da terapia simultânea (caso haja), a forma de dosagem específica a ser utilizada, o(s) excipiente(s) empregado(s) e o regime de dosagem específico desejado para a composição.
20

Para uso na presente invenção, o "veículo farmacologicamente aceitável" é destinado a incluir solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibactericidas e antifúngicas, agentes isotônicos e retardantes de absorção, e similares, compatíveis à administração farmacêutica. A utilização desses meios e agentes para substâncias farmacologicamente ativas é
25 conhecida na técnica. Exceto na medida em que quaisquer meios ou agentes convencionais sejam incompatíveis ao composto, esses meios podem ser usados nas composições da invenção. Podem-se incorporar, também, compostos suplementares nas composições. Formula-se uma composição farmacêutica da invenção para que seja compatível à sua via de administração pretendida. Exemplos de vias de administração incluem administração
30 parenteral, (por exemplo, intravenosa, intradérmica, subcutânea, intramuscu-

lar), oral, inalação, transdérmica (tópica), transmucosal e retal. As soluções ou suspensões usadas para aplicação parenteral, intradérmica ou subcutânea podem incluir os seguintes componentes: um diluente estéril, como água para injeção, solução salina, óleos fixos, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibactericidas, como álcool benzílico ou metil parabenos; antioxidantes, como ácido ascórbico ou bisulfito de sódio; agentes quelantes, como ácido etilenodiamino tetraacético; tampões como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste de tonicidade, como cloreto de sódio ou dextrose. O pH pode ser ajustado por ácidos ou bases adequados. A preparação parenteral pode ser confinada em ampolas, seringas descartáveis ou múltiplos frascos de dose feitos de vidro ou plástico.

As composições farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções aquosas estéreis (onde solúveis em água) ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Para administração intravenosa, os veículos adequados incluem soluções salinas, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) ou solução salina tamponada com fosfato (PBS). A composição pode ser estéril e fluida até o ponto em que exista uma fácil seringabilidade. A composição deve ser estável sob as condições de fabricação e armazenamento e deve ser preservada contra a ação de contaminação de microorganismos, como bactérias e 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), e misturas adequadas dos mesmos. A fluidez pode ser mantida, por exemplo, através do uso de um revestimento, como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula exigido no caso de dispersão, e através do uso de tensoativos. A prevenção do crescimento microbiano pode ser obtida por diversos agentes antibactericidas e antifungicidas, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal. Os agentes isotônicos podem estar incluídos, por exemplo, em açúcares, poliálcoois, como manitol, sorbitol e cloreto de sódio. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser obtida mediante a inclusão de um agente na

composição que retarde a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas incorporando-se o composto na quantidade exigida em um solvente adequado com um ingrediente ou uma combinação de ingredientes enumerados anteriormente seguido de esterilização filtrada. Os meios de dispersão podem ser preparados incorporando-se o composto em um veículo estéril que possa conter um meio de dispersão básica e outros ingredientes. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos preferenciais de preparação incluem secagem a vácuo e secagem por congelamento que produzem um pó do composto e mais quaisquer ingredientes adicionais desejados provenientes de uma solução estéril anteriormente filtrada dos mesmos.

As composições orais podem incluir um diluente inerte ou um veículo comestível. Elas podem ser confinadas em cápsulas gelatinosas ou comprimidas em tabletes. Para administração oral, o agente pode estar contido em formas entéricas capazes de sobreviverem após a passagem pelo estômago, ou adicionalmente revestido ou misturado para uma liberação em uma região particular do trato GI através de métodos conhecidos. Com o propósito de administração terapêutica oral, o composto pode ser incorporado aos excipientes e usado sob a forma de tabletes, pastilhas ou cápsulas. As composições orais podem, também, ser preparadas através do uso de um veículo fluido para uso como um enxaguatório bucal, sendo que o composto no veículo fluido é aplicado oralmente e bochechado e cuspidado ou engolido. Os agentes aglutinantes farmacologicamente compatíveis e/ou os materiais adjuvantes podem estar incluídos como parte da composição. Os tabletes, pílulas, cápsulas, pastilhas e similares podem conter quaisquer ingredientes ou compostos de natureza similar a seguir: um aglutinante, como celulose microcristalina, goma tragacanta ou gelatina; um excipiente, como amido ou lactose, um agente de desintegração, como ácido algínico, Primogel™ ou amido de milho; um lubrificante, como estearato de magnésio; um fluidificante, como dióxido de silício coloidal; um agente adoçante, como sa-

carose ou sacarina; ou um agente flavorizante, como hortelã, salicilato de metil ou aromatizante de laranja.

5 Para administração por inalação, os compostos podem ser administrados sob a forma de um aerossol a partir de um recipiente ou aplicador pressurizado, que contém um propelente adequado, por exemplo, um gás como dióxido de carbono, ou um nebulizador.

10 A administração sistêmica pode, também, ocorrer por meios transmucosais ou transdérmicos. Para administração transmucosal ou transdérmica, os penetrantes adequados à barreira a ser permeada podem ser usados na formulação. Esses penetrantes são genericamente conhecidos na técnica, e incluem, por exemplo, para administração transmucosal, detergentes, sais biliares e derivados de ácido fusídico. A administração transmucosal pode ser realizada através do uso de aspersões nasais ou supositórios. Para administração transdérmica, os compostos podem ser formulados em pomadas, un-
15 güentos, géis ou cremes conforme genericamente conhecido na técnica.

Os compostos podem, também, ser preparados sob a forma de supositórios (por exemplo, com bases convencionais de supositório, como manteiga de cacau e outros glíderídeos) ou enemas de retenção para aplicação retal.

20 Em uma modalidade, os compostos são preparados com veículos que protegerão o composto contra rápida eliminação do corpo, como uma formulação de liberação controlada, incluindo implantes e sistemas de liberação microencapsulados. Podem-se utilizar polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, como etileno - acetato de vinila, polianidridos, ácido poligl-
25 cólico, colágeno, poliortoésteres e ácido polilático. Os métodos para preparação dessas formulações se tornarão evidentes aos versados na técnica.

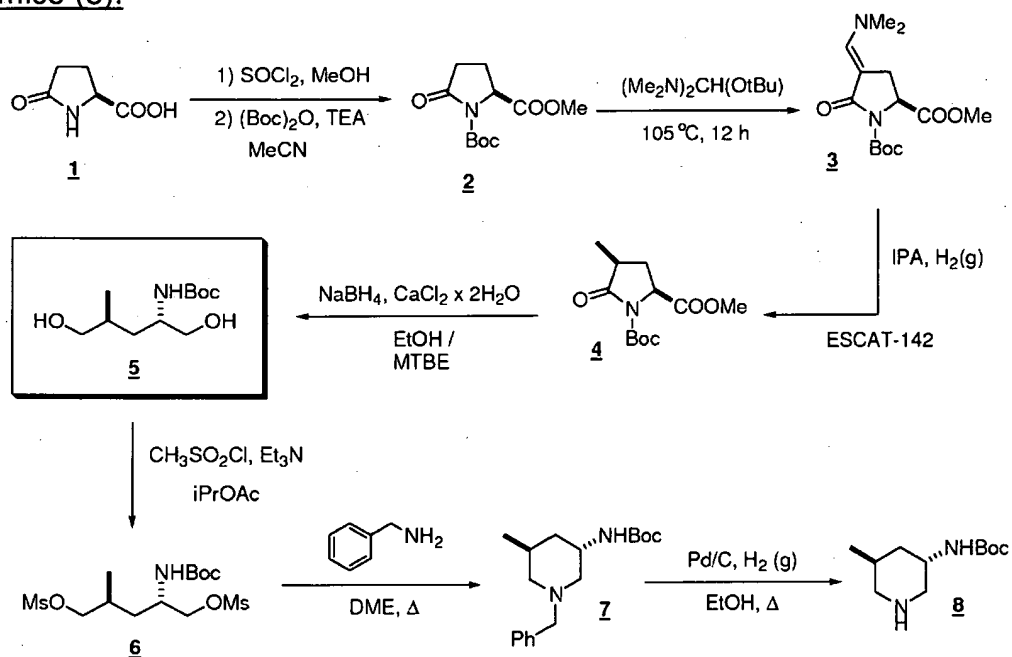
As suspensões lipossômicas podem, também, ser usadas como veículos farmacologicamente aceitáveis.

30 Pode ser vantajoso formular composições orais ou parenterais sob a forma de uma unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. O termo "forma unitária de dosagem" para uso na presente invenção, refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas

como dosagens unitárias para o indivíduo a ser tratado, sendo que cada unidade contém uma quantidade predeterminada de composto calculada de modo a produzir o efeito terapêutico desejado em associação com um veículo farmacêutico. A especificação para as formas unitárias de dosagem da invenção pode ser ditada pelas características do composto, e pode depender destas características e do efeito terapêutico particular a ser obtido, e pelas limitações inerentes na técnica de preparação desses composto para o tratamento de animais.

Exemplos:

- 10 Exemplo 1: Síntese do ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-diidro-8-metóxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico e sal de malato do mesmo.
 A. Síntese do éster terc-butílico de ácido (3S,5S)-(5-metil-piperidin-3-il)- carbâmico (8):



- 15 Ácido (2S)-1-(1,1-dimetiletil)-5-oxo-1,2-pirrolidina dicarboxílico-2-metil éster, (2). Um reator de 50 litros é carregado com composto (1) (5,50 Kg, 42,60 mols), metanol (27 L) e resfriado até 10 a 15°C. Adiciona-se cloreto de tionila (10,11 Kg, 2,0 equiv.) através de um funil de adição durante um período de 65 min, com resfriamento externo para manter a temperatura < 30°C. A solução resultante é agitada a 25°C + 5°C durante 1,0 hora, após esse período o metanol é removido por destilação sob pressão reduzida. O óleo espesso resultante forma azeótropos com acetato de etila (3 x 2,5 L)

para remover o metanol residual. O resíduo é dissolvido em acetato de etila (27,4 L), carregado em um reator de 50 litros e neutralizado pela adição de trietilamina (3,6 Kg) a partir de um funil de adição durante 30 minutos. A temperatura da neutralização é mantida abaixo de 30°C através de um resfriamento externo. A suspensão resultante de hidrocloreto de trietilamina é removida por filtração, e a solução mãe de licor transparente é carregada em um reator de 50 litros, junto com DMAP (0,53 Kg). Adiciona-se di-terc-butil dicarbonato (8,43 Kg) através de um funil de adição de água quente, durante um período de 30 min com resfriamento externo para manter a temperatura em cerca de 20 a 30°C. Conclui-se a reação após 1 hora conforme determinado pela análise de TLC. A fase orgânica é lavada com HCl (2 x 7,5 L) a 1N gelado, solução saturada de bicarbonato de sódio (1 x 7,5 L), e seca por sulfato de magnésio. A mistura é filtrada através de um filtro tipo Nutsche e se remove o acetato de etila sob pressão reduzida para render uma pasta fluida cristalina que é triturada com MTBE (10,0 L) e filtrada para proporcionar o intermediário (2) como um sólido branco (5,45 Kg, 52,4%). Análise calculada para C₁₁H₁₇NO₅: C, 54,3; H, 7,04; N, 5,76. Encontrado: C, 54,5; H, 6,96; N, 5,80. HRMS (ESI⁺) esperada para C₁₁H₁₈NO₅, [M+H] 244.1185. Encontrado 244.1174; ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ=4,54 (dd, J = 3,1, 9,5 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 2,58 a 2,50 (m, 1H), 2,41 (ddd, 1H, J = 17,6, 9,5, 3,7), 2,30 a 2,23 (m, 1H), 1,98 a 1,93 (m, 1H), 1,40 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 125,70 MHz) δ 173,3, 171,9, 149,2, 83,5, 58,8, 52,5, 31,1, 27,9, 21,5; Mp 70,2°C.

Ácido (2S,4E)-1-(1,1-dimetil etil)-4-[(dimetilamino)metileno]-5-oxo-1,2-pirrolidina dicarboxílico-2-metil éster (3). Um reator de 50 litros é carregado com intermediário (2) (7,25 Kg, 28,8 mols), DME (6,31 Kg) e reagente de Brederick (7,7 Kg, 44,2 mols). A solução é agitada e aquecida até 75°C ± 5°C durante pelo menos três horas. O progresso da reação é monitorado por HPLC. A reação é resfriada até 0°C ± 5°C por uma hora, durante esse período um precipitado se forma. A mistura é mantida a 0°C ± 5°C durante uma hora e filtrada através de um filtro tipo Nutsche e o produto seco em um forno a vácuo durante pelo menos 30 horas a 30°C ± 5°C para proporcionar o intermediário (3) como um sólido cristalino branco (6,93 Kg, 77,9%). Análise

calculada para $C_{14}H_{22}N_2O_5$: C, 56,4; H, 7,43; N, 9,39. Encontrado: C, 56,4; H, 7,32; N, 9,48; HRMS (ESI⁺) esperada para $C_{14}H_{22}N_2O_5$, [M+H] 299,1607. Encontrado 299,1613; ¹H RMN (CDCl₃, 499,8 MHz) δ = 7,11 (s, 1H), 4,54 (dd, 1H, J = 10,8, 3,6), 3,74 (s, 3H), 3,28 a 3,19 (m, 1H), 3,00 (s, 6H), 2,97 a 2,85 (m, 1H), 1,48 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 125,7 MHz) δ = 172,6, 169,5, 150,5, 146,5, 90,8, 82,2, 56,0, 52,3, 42,0, 28,1, 26,3. Pf 127,9°C.

Ácido (2S,4S)-1-(1,1-dimetiletil)-4-metil-5-oxo-1,2-pirrolidina dicarboxílico-2-metil éster (4). Um reator Pfaudler 37,9 litros (10 galões) é inerte com nitrogênio e carregado com ESCAT 142 com 5% de pó de paládio em carbono (50% úmido, 0,58 Kg peso úmido), intermediário (3) (1,89 Kg, 6,33 mols) e isopropanol (22,4 Kg). A mistura de reação é agitada sob uma atmosfera de hidrôgenio de 0,31 MPa (45 psi) a 45°C durante 18 horas. A mistura de reação é, então, resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de um leito de Celite (0,51 Kg) em um filtro tipo Nutsche para remover o catalisador. O licor-mãe é evaporado sob pressão reduzida para fornecer um óleo espesso que se cristaliza constantemente para proporcionar 4 (1,69 Kg, 100%) como uma mistura diastereômerica 93:7. Uma amostra da mistura de produto é purificada por HPLC preparatório para fornecer um material para dados analíticos. Análise calculada para $C_{12}H_{19}NO_5$: C, 56,0; H, 7,44; N, 5,44. Encontrado C, 55,8; H, 7,31; N, 5,44; MS (ESI⁺) esperada para $C_{12}H_{19}NO_5$, [M+H] 258,1342. Encontrado 258,1321; ¹H RMN (CDCl₃, 499,8 MHz) δ = 4,44 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,60 a 2,48 (m, 2H), 1,59 a 1,54 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,20 (d, j = 6,8 Hz, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃, 125,7 MHz) δ = 175,7, 172,1, 149,5, 83,6, 57,4, 52,5, 37,5, 29,8, 27,9, 16,2. Pf 89,9°C.

Éster terc-butílico de ácido (1S,3S)-(4-hidroxila-1-hidróxi metila-3-metil butila)-carbâmico (5). A o reator de 50 litros é carregado com intermediário (4) (3,02 Kg, 11,7 mols), etanol absoluto (8,22 Kg) e MTBE (14,81 Kg). A solução é agitada e resfriada até 0°C \pm 5°C e adiciona-se boroidreto de sódio (1,36 Kg, 35,9 mols) em pequenas porções com a finalidade de manter a temperatura de reação em 0°C \pm 5°C. Observa-se uma pequena quantidade de efervescência. A mistura de reação é aquecida até 10°C \pm 5°C e adiciona-se cloreto de cálcio diidrato (2,65 Kg) em porções a uma len-

ta taxa durante uma hora com a finalidade de manter uma temperatura de reação de $10^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. A reação é deixada aquecer até $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante uma hora e agitada por um período adicional de 12 horas a $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. A reação é resfriada até $-5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, adiciona-se HCl (26,9 Kg) a 2N gelado a uma taxa que mantenha uma temperatura de reação de $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Interrompe-se a agitação de modo a permitir que as fases se separem. A fase aquosa inferior (pH = 1) é removida. O reator é carregado com bicarbonato de sódio aquoso saturado (15,6 Kg) durante cinco minutos. Interrompe-se a agitação de modo a permitir que as fases se separem. A fase aquosa inferior (pH = 8) é removida. O reator é carregado com sulfato de magnésio (2,5 Kg) e agitado durante pelo menos 10 minutos. A mistura é filtrada através de um filtro tipo Nutsche, e condensada sob pressão reduzida de modo a proporcionar o intermediário (5) (1,80 Kg, 66%). Análise calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 56,6 H, 9,94; N, 6,00. Encontrado C, 56,0; H, 9,68; N, 5,96; HRMS (ESI⁺) esperada para $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}_4$, [M+H] 234,1705. Encontrado 234.1703; ¹H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ = 6,34 (d, J = 8,9 Hz, 1H, NH), 4,51 (t, J = 5,8, 5,3 Hz, 1H, NHCHCH₂OH), 4,34 (t, J = 5,3, 5,3 Hz, 1H, CH₃CHCH₂OH), 3,46 a 3,45, (m, 1H, NHCH), 3,28 (dd, J = 10,6, 5,3 Hz, NHCHCHHOH), 3,21 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 1H, CH₃CHCHHOH), 3,16 (dd, J = 10,2, 6,2 Hz, 1H, NHCHCHHOH), 3,12 (dd, J = 10,6, 7,1 Hz, 1H, CH₃CHCHHOH), 1,53 a 1,50 (m, 1H, CH₃CHCHHOH), 1,35 (s, 9H, O(CH₃)₃), 1,30 (ddd, J = 13,9, 10,2, 3,7 Hz, 1H, NHCHCHCH), 1,14 (ddd, J = 13,6, 10,2, 3,4 Hz, 1H, NHCHCHCH), 0,80 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (CDCl_3 , 125,7 MHz) δ 156,1, 77,9, 50,8, 65,1, 67,6, 65,1, 35,6, 32,8, 29,0, 17,1. Pf 92,1°C.

(2S,4S)-ácido metanossulfônico 2-terc-butóxi carbonil amino-5-metanossulfonilóxi-4-metil pentil éster (6). Um reator de 50 litros é carregado com uma solução de intermediário (5) (5,1 Kg) em 11,8 Kg de acetato de isopropila (i-PrOAc) seguido de um enxágüe com 7,9 Kg adicionais de i-PrOAc. A reação é resfriada até $15^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ e adiciona-se trietilamina (TEA) (7,8 Kg) enquanto se mantém a temperatura ajustada. O reator é, ainda, resfriado até $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ e adiciona-se cloreto de metanossulfonila (MsCl) (6,6 Kg) na solução de reação enquanto se mantém a temperatura ajustada.

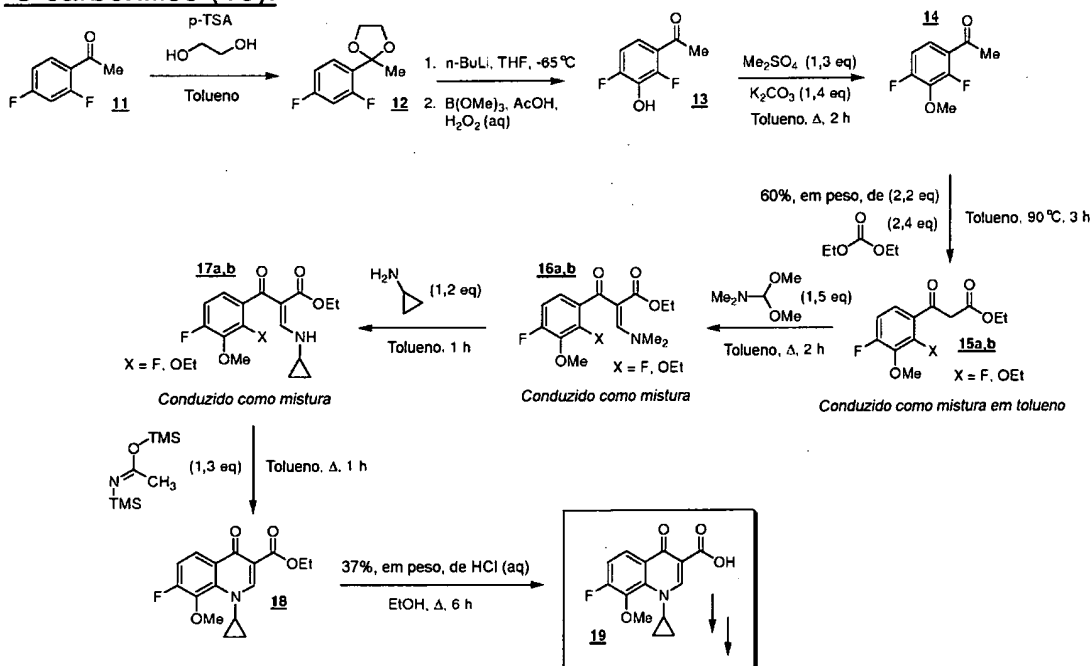
A reação é agitada durante poucas horas e monitorada até o final por HPLC ou TLC. A reação é bruscamente arrefecida pela adição de uma solução saturada de bicarbonato aquoso e a fase orgânica isolada resultante é lavada sucessivamente com uma solução trietilamina aquosa fria a 10%, solução de HCl aquoso frio, solução saturada de bicarbonato aquoso, e, finalmente, solução saturada de salmoura aquosa. A fase orgânica é seca, filtrada e concentrada a vácuo abaixo de $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ até que uma pasta aquosa sólida / líquida contendo intermediário (6) seja obtida. A pasta aquosa é usada em bruto na reação subsequente sem outra caracterização.

10 Éster terc-butílico de ácido (3S,5S)-(1-benzil-5-metil-piperidin-3-il)- carbâmico (7). Um reator de 50 litros é carregado com 9,1 Kg de benzilamina pura. O reator é colocado a 55°C e adiciona-se uma solução de intermediário (6) (8,2 Kg) em 1,2-dimetoxietano (DME) (14,1 Kg) ao reator enquanto se mantém uma temperatura de $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Após o término da adição nesta solução, a reação é agitada a $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante várias horas e monitorada até o final por TLC ou HPLC. A reação é resfriada até a temperatura ambiente e os voláteis (DME) são removidos por evaporação rotativa sob vácuo. O resíduo é diluído com 11,7 Kg de uma solução de acetato de etila/hexanos a 15% (v/v) e tratado, enquanto se agita, com 18,7 Kg de uma solução aquosa de carbonato de potássio a 20% (p). Obtém-se uma mistura trifásica mediante decantação. A fase aquosa inferior é removida e a fase intermediária é separada. A fase orgânica superior é coletada e mantida para combinação com extratos provenientes de extrações adicionais. A fase intermediária isolada é extraída duas vezes novamente com porções de 11,7 Kg de uma solução de acetato de etila/hexanos a 15% (v/v), sendo que se combina todas as vezes os extratos com a fase orgânica original. Os extratos orgânicos combinados são transferidos para um evaporador giratório e o solvente é removido sob vácuo até que permaneça um resíduo oleoso. O resíduo é, então, purificado através de uma cromatografia preparatória de grande escala para proporcionar o intermediário (7) purificado como um óleo.

30 Éster terc-butílico de ácido (3S,5S)-(5-metil-piperidin-3-il)-carbâmico (8). Uma recipiente de pressão de 40 litros é carregado com 0,6 Kg de

paládio sólido úmido a 50% em carbono (E101, 10%, em peso) sob um fluxo de nitrogênio. Uma solução de 3,2 Kg de intermediário (7) em 13,7 Kg de etanol absoluto é, então, carregada no reator sob nitrogênio. O reator é purificado com nitrogênio e, então, pressurizado com hidrogênio a 0,31 MPa (45 psi). A reação é, então, aquecida até 45°C enquanto se mantém uma pressão de hidrogênio de 0,31 MPa (45 psi). A reação é monitorada por TLC ou LC até o final. A reação é resfriada até a temperatura ambiente, descarregada e purificada com nitrogênio. Os conteúdos do reator são filtrados através de um leito de Celite e os sólidos são lavados com 2,8 Kg de etanol absoluto. O filtrado é concentrado por evaporação rotativa sob vácuo até que se obtenha um sólido ceroso para proporcionar o intermediário (8): TLC R_f (sílica F_{254} , acetato de etila-hexanos 70:30 v/v, mancha de $KMnO_4$) = 0,12; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,31 (br s, 1H), 3,80 a 3,68 (m, 1H), 2,92 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 2,77 (AB quart, $J_{AB}=12,0$ Hz, $\Delta\nu=50,2$ Hz, 2H), 2,19 (t, $J=10,7$ Hz, 1H), 1,82 a 1,68 (m, 2H), 1,54 (br s, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,25 a 1,15 (m, 1H), 0,83 (d, $J=6,6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ 155,3, 78,9, 54,3, 50,8, 45,3, 37,9, 28,4, 27,1, 19,2; MS (ESI+) m/z 215 (M+H), 429 (2M+H).

B. Síntese de Ácido 1-ciclopropil-7-fluoro-8-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico (19):



68% como um todo de 13

Intermediário (12): um reator é carregado com uma solução de intermediário (11) (1,2 Kg, 7,7 mols, 1,0 eq) em tolueno anidro (12 L) seguido de etileno glicol (1,8 L, 15,7 mols, 4,2 eq) e ácido p-toluenossulfônico sólido (120 g, 10% em peso). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos e, então, aquecida até refluxo, coleta-se o azeótropo de água/tolueno em um aparelho de captura tipo Dean Stark até que a reação esteja completa conforme determinado pela análise de TLC (15% EtOAc/hexanos v/v). Mediante o término, a reação é resfriada até a temperatura ambiente e despejada em uma solução aquosa de bicarbonato de sódio (6 L). A fase de tolueno orgânico foi removida e lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (6 L), água destilada (2 x 6 L) e salmoura aquosa saturada (6 L). A fase orgânica foi removida e seca com $MgSO_4$, filtrada e evaporada sob pressão reduzida de modo a proporcionar o intermediário (12) como um óleo (1,3 Kg, 86%). O material é usado sem purificação adicional em etapas de reação subseqüentes.

Intermediário (13): um reator é carregado com uma solução de intermediário (12) (1,2 Kg, 6,0 mols, 1,0 eq) em tetraidrofurano anidro (12 L) e adiciona-se n-butillítio (2,5M em hexanos, 2,6 L, 6,6 mols, 1,1 eq) a $-40^\circ C$, enquanto se mantém esta temperatura no decorrer da adição. A reação é agitada durante ao menos uma hora a $-40^\circ C$ e adiciona-se borato de trimetila (0,9 L, 7,8 mols, 1,3 eq) à mistura, enquanto se mantém a temperatura em $-40^\circ C$ ou abaixo. A mistura de reação é agitada durante ao menos uma hora a $-40^\circ C$ até o término, conforme determinado pela análise de TLC (EtOAc/hexanos a 30% v/v). A reação é levemente aquecida até $-30^\circ C$ e adiciona-se lentamente ácido acético (3 L). Mediante o término da adição, adiciona-se água (0,5 L) à reação e a mistura é deixada aquecer rapidamente até a temperatura ambiente durante a agitação de um dia para o outro. O solvente orgânico é removido da reação por destilação sob pressão reduzida a $45^\circ C$. Adicionaram-se ao resíduo de reação de 3 a 4 volumes de água (6 L) e peróxido de hidrogênio a 30% (0,7 L, 1,0 eq) lentamente à temperatura ambiente fornecendo-se resfriamento para controlar o exoterma. A reação é agitada durante pelo menos uma hora à temperatura ambiente até o término,

conforme determinado pela TLC (EtOAc/hexanos a 15% v/v). A mistura de reação é resfriada até 0 a 5°C e o peróxido em excesso é bruscamente arrefecido com a adição de uma solução aquosa de bissulfito de sódio a 10% (2 L). A mistura é testada para garantir um resultado negativo para peróxido e a
5 reação é acidificada pela adição de 6N HCl (aq) (1,2 L). A reação é agitada até que a reação de hidrólise esteja completa conforme determinado pela TLC ou análise por RMN. Os sólidos resultantes são coletados através de filtragem por sucção de modo a proporcionar o intermediário (13) como um sólido amarelo (1,0 Kg, 79%).

10 Intermediário (14): um reator é carregado com o intermediário (13) (0,53 Kg, 3,0 mol, 1,0 eq) e dissolvido em tolueno seco (2,7 Kg, 3,1 L). Adiciona-se a esta solução sulfato de dimetila (0,49 Kg, 3,9 mols, 1,30 eq) seguido de carbonato de potássio sólido (0,58 Kg, 4,2 mols, 1,4 eq). A mistura de reação é aquecida até refluxo e mantida durante pelo menos 1 hora
15 até o final, conforme determinado pelo HPLC. Durante este período, observa-se uma vigorosa emissão de gás. A reação é, então, resfriada até a temperatura ambiente e diluída com água destilada (3,2 L) junto com NaOH (aq) a 30% (0,13 Kg, 0,33 eq). A fase aquosa é separada e a fase de tolueno restante é extraída mais duas vezes com água destilada (3,2 L) combinada com
20 NaOH (aq) a 30% (0,13 Kg, 0,33 eq), removendo a fase aquosa de cada vez. A fase orgânica superior é concentrada por destilação a vácuo (< 10 kPa (100 mbar)) a aproximadamente 40°C até que uma solução concentrada de tolueno seja obtida. A solução resultante é resfriada até a temperatura ambiente, verificada por qualidade e rendimento por HPLC, e conduzida adi-
25 ante para a próxima etapa na síntese sem purificação adicional (rendimento teórico para o intermediário (14) suposto, 0,56 Kg).

Intermediário (15a,b): um reator é carregado com 1,8 Kg (2,1 L) de tolueno anidro junto com hidreto de sódio (0,26 Kg, 6,6 mols, 2,20 eq) como uma dispersão de 60%, em peso, em óleo mineral. Adiciona-se a esta
30 mistura (0,85 Kg, 7,2 mols, 2,4 eq) carbonato de dietila à medida que a mistura de reação é aquecida até 90°C durante 1 hora. Uma solução de intermediário (14) (~1,0 eq) em tolueno da etapa anterior é adicionada à reação

enquanto se mantém uma temperatura de $90^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Pode-se observar uma emissão de gás durante esta adição. Após o término da adição, a reação é agitada durante pelo menos 30 minutos ou até que esteja completa, conforme determinado pela análise por HPLC. Mediante o término, a mistura é resfriada até a temperatura ambiente e diluída com 10%, em peso, de ácido sulfúrico aquoso (3,8 Kg, 3,9 mols, 1,3 eq) por agitação. Permite-se que as fases se separem e a fase aquosa inferior é removida. A fase orgânica restante é concentrada a vácuo ($<10\text{ kPa}$ (100 mbar)) a aproximadamente 40°C até que uma solução concentrada de tolueno seja obtida. A solução resultante é resfriada até a temperatura ambiente e conduzida adiante para a próxima etapa na síntese sem purificação adicional (rendimento teórico para o intermediário (15a,b) suposto, 0,85 Kg).

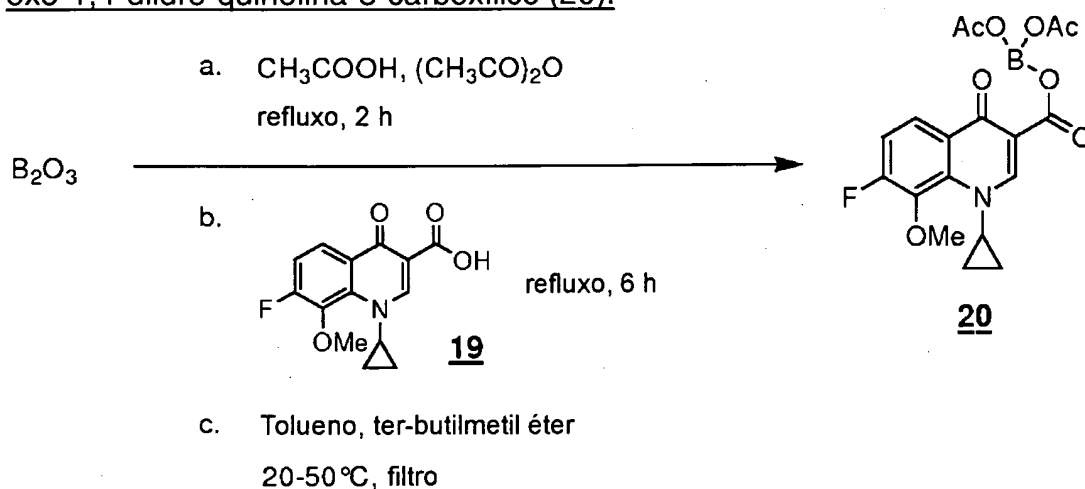
Intermediário (16a,b; 17a,b): Um reator é carregado com uma solução de intermediário (15a,b) (0,85 Kg, $\sim 3,0$ mols, $\sim 1,0$ eq) em tolueno da etapa anterior. Adiciona-se, então, ao reator dimetil formamida-dimetil acetal (0,54 Kg, 4,5 mols, 1,5 eq) e a solução resultante é aquecida até a temperatura de refluxo (~ 95 a 105°C). Permite-se que solvente de ebulição inferior (metanol da reação) seja removido por destilação, enquanto a temperatura é mantida a $\geq 90^{\circ}\text{C}$. Dá-se continuidade ao aquecimento durante pelo menos 1 hora ou até o término, conforme determinado pela análise por HPLC. Mediante o término, a reação contendo a mistura de intermediário (16a,b) é resfriada até a temperatura ambiente e adiciona-se tolueno (1,8 Kg, 2,1 L) junto com ciclopropilamina (0,21 Kg, 3,6 mols, 1,2 eq) à reação. A reação é agitada à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos até o término, conforme determinado pelo HPLC. Mediante o término, a reação é diluída com 10%, em peso, de ácido sulfúrico aquoso (2,9 Kg, 3,0 mols, 1,0 eq) por agitação, e permite-se, então, que as fases se separem. Remove-se a fase aquosa e a fase orgânica é concentrada sob pressão reduzida ($<10\text{ kPa}$ (100 mbar)) a aproximadamente 40°C por destilação. Quando se obtém a concentração desejada, a solução é resfriada até a temperatura ambiente e a solução de tolueno contendo a mistura de intermediário (17a,b) é conduzida adiante para a próxima etapa na síntese sem purificação adicional (ren-

dimento teórico para o intermediário (17a,b) suposto, ~1,1 Kg).

Intermediário (18): Um reator é carregado com uma solução da mistura de intermediário (17a,b) (~4,7 Kg, ~3,0 mols) à temperatura ambiente. Adiciona-se ao reator N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,61 Kg, 3,0 mols, 1,0 eq) e a reação é aquecida até a temperatura de refluxo (~105 a 115°C) durante pelo menos 30 minutos ou até o término, conforme determinado pela análise por HPLC. Se não estiver completa, adiciona-se uma quantidade adicional de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,18 Kg, 0,9 mol, 0,3 eq) à reação para que se alcance o término. Mediante o término, a reação é resfriada até abaixo de 40°C e remove-se o solvente orgânico sob pressão reduzida (<10 kPa (100 mbar)) a aproximadamente 40°C por destilação até que um precipitado seja formado. A reação é resfriada até a temperatura ambiente e os sólidos precipitados são isolados através de filtração por sucção e lavados com água destilada duas vezes (1 x 1,8 L, 1 x 0,9 L). O sólido é seco de modo a proporcionar o intermediário (18) como um sólido branco (0,76 Kg, 82%). O material é usado sem purificação adicional na próxima etapa de reação.

Intermediário (19): Um reator é carregado com o intermediário sólido (18) (0,76 Kg, ~2,5 mols, ~1,0 eq) à temperatura ambiente seguido de etanol (5,3 Kg, 6,8 L) e 32%, em peso, de ácido clorídrico aquoso (1,1 Kg, 10 mols). A mistura de reação é colocada em temperatura de refluxo (76 a 80°C), durante este período de tempo a mistura se torna, primeiramente, homogênea e, depois, se torna heterogênea. A mistura é aquecida em refluxo durante pelo menos 5 horas ou até o término, conforme determinado pela análise de TLC (EtOAc/hexanos a 15% v/v). Mediante o término, a reação é resfriada até 0°C ± 5°C e isola-se o sólido precipitado por filtração e lavado com água destilada (1,7 Kg) seguido de etanol (1,7 Kg). O sólido isolado é seco de modo a proporcionar o intermediário (19) como um sólido branco (0,65 Kg, ~95%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 14,58 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,1 (m, 2H). ¹⁹F RMN (CDCl₃ + CFCl₃, 292 MHz) δ (ppm): -119. HPLC: 99,5% por área.

C. Síntese de éster quelato borona do ácido 1-ciclopropil-7-flúor-8-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico (20):



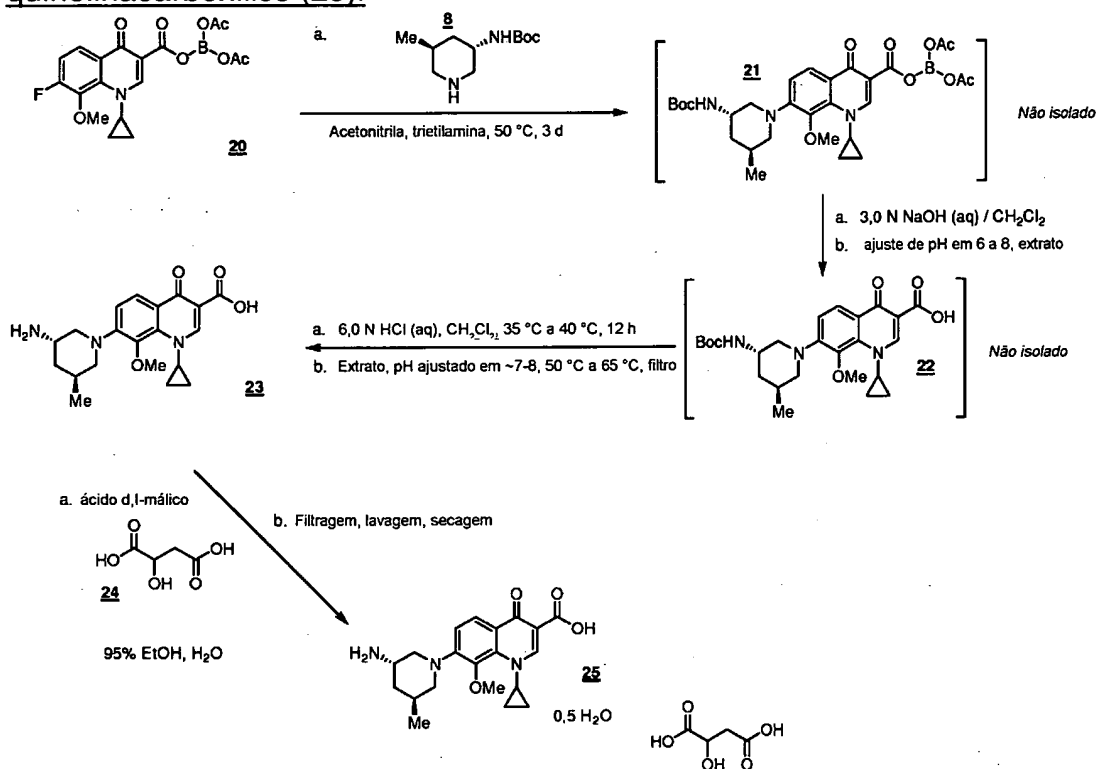
Um reator é carregado com óxido de boro (2,0 Kg, 29 mols) seguido de diluição com ácido acético glacial (8,1 L, 142 mols) e anidrido acético (16,2 L, 171 mols). A mistura resultante é aquecida até a temperatura de refluxo durante pelo menos 2 horas. Os conteúdos de reação são resfriados até 40°C e adiciona-se o intermediário (19) sólido de ácido de 7-fluoroquinolona (14,2 Kg, 51 mols) à mistura de reação. A mistura é novamente aquecida até a temperatura de refluxo durante pelo menos 6 horas. O progresso da reação é monitorado por HPLC e RMN. A mistura é resfriada até aproximadamente 90°C e adiciona-se tolueno (45 L) à reação. A reação é adicionalmente resfriada até 50°C e adiciona-se *terc*-butilmetil éter (19 L) à mistura de reação com a finalidade de promover a precipitação do produto.

15 A mistura é, então, resfriada até 20°C e o produto sólido 19 é isolado por filtragem. Os sólidos isolados são, então, lavados com *terc*-butilmetil éter (26 L) antes da secagem em um forno a vácuo a 40°C (6,67 kPa (50 torr)). O rendimento do produto obtido para o intermediário (20) nesta reação é de 86,4%. Raman (cm^{-1}): 3084,7, 3022,3, 2930,8, 1709,2, 1620,8, 1548,5, 1468,0, 1397,7, 1368,3, 1338,5, 1201,5, 955,3, 653,9, 580,7, 552,8, 384,0, 305,8. RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 9,22 (s, 1H), 8,38 a 8,33 (m, 1H), 7,54 (t, $J=9,8$ Hz, 1H), 4,38 a 4,35 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,42 a 1,38 (m, 2H), 1,34 a 1,29 (m, 2H). TLC (Whatman MKC18F Sílica, 60Å, 200 μm), Fase Móvel: 1:1 (v/v) CH_3CN : NaCl (aq), a 0,5N visualização UV

25 (254/366 nm); $R_f=0,4$ a 0,5.

D. Acoplamento do ácido 1-ciclopropil-7-flúor-8-metóxi-4-oxo-1,4-diidro-quinolina-3-carboxílico (20) ao éster terc-butílico de ácido (3S, 5S)-(5-metil-piperidin-3-il)-carbâmico (8), e síntese de sal de malato do ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-diidro-8-metóxi-4-oxo-3-quinolinacarboxílico (25):

5



Um reator é carregado com o intermediário sólido (20) (4,4 Kg, 10,9 mols) seguido de diluição com uma solução de trietilamina (TEA) (2,1 L, 14,8 mols) e intermediário com cadeia lateral de piperidina (8) (2,1 Kg, 9,8 mol) em acetoneitrila (33,5 L, 15,7 L/Kg) à temperatura ambiente. A mistura resultante é aquecida até aproximadamente 50°C até que a reação seja julgada como completa. O progresso da reação é monitorado por HPLC ou TLC de fase reversa. Uma vez completa, a reação é resfriada até aproximadamente 35°C e reduz-se o volume de reação até aproximadamente a metade por destilação de acetoneitrila sob vácuo entre 0 kPa (0 torr) e 53,3 kPa (400 torr). O reator é, então, carregado com 28,2 Kg de solução de NaOH (aq) a 3,0N e a eleva-se a temperatura até aproximadamente 40°C. Dá-se continuidade à destilação sob vácuo entre 1 e 4 horas ou até que não se observe nenhum destilado adicional. A reação é, então, resfriada até a temperatura ambiente

e a reação de hidrólise é monitorada por HPLC ou TLC de fase reversa. Mediante o término, a mistura de reação é neutralizada até um pH entre 6 e 8 pela adição de ~4 a 5 Kg de ácido acético glacial. O reator é, então, carregado com 12,7 Kg (9,6 L) de diclorometano como um solvente de extração, 5 agita-se a mistura, permite-se que as fases se separem e a fase orgânica de diclorometano é removida. O processo de extração é repetido outras duas vezes usando 12,7 Kg (9,6 L) de diclorometano, coletando-se a fase orgânica inferior de cada vez. A fase aquosa é descartada e os extratos orgânicos são combinados em um único reator. Os conteúdos do reator são aquecidos 10 até 40°C e o volume de reação é reduzido até aproximadamente uma metade por destilação. O reator é, então, carregado com 20,2 Kg de solução de HCl (aq), a 6,0N a temperatura é ajustada em 35°C, e dá-se continuidade na agitação durante pelo menos 12 horas de modo a permitir que ocorra a reação de desproteção Boc. A reação é monitorada por HPLC ou TLC de fase 15 reversa. Uma vez completa, a agitação é interrompida e permite-se que as fases se separem. A fase orgânica inferior é removida e reservada. O reator é, então, carregado com 12,7 Kg (9,6 L) de diclorometano como um solvente de extração, agita-se a mistura, permite-se que as fases se separem, e a fase orgânica de diclorometano é removida. Os extratos orgânicos são combinados e descartados. A fase aquosa restante é diluída com 18,3 Kg de 20 água destilada e a temperatura é elevada até aproximadamente 50°C. Realiza-se destilação sob vácuo (13,3 kPa (100 torr) a 53,3 kPa (400 torr)) para remover o diclorometano residual da reação. O pH da reação é, então, ajustado para entre 7,8 e 8,1 utilizando-se cerca de 9,42 Kg de solução de NaOH 25 (aq) a 3,0N, enquanto se mantém a temperatura da reação abaixo de 65°C. A reação é resfriada até 50°C e os sólidos precipitados são envelhecidos durante pelo menos uma hora antes de resfriar a mistura até a temperatura ambiente. Os sólidos são isolados através de filtragem por sucção e lavados duas vezes com porções de 5,2 Kg de água destilada Os sólidos são secos 30 durante pelo menos 12 horas por sucção e, então, durante um período adicional de 12 horas em um forno de convecção a 55°C. O rendimento obtido para o intermediário (23) neste exemplo é de 3,2 Kg (79%). Um reator é car-

regado com 3,2 Kg de intermediário sólido (23) e os sólidos são suspensos em 25,6 Kg de etanol a 95% como um solvente. Adiciona-se, então, ao reator 1,1 Kg de ácido D,L-málico sólido (24), e a mistura é aquecida até a temperatura de refluxo (~80°C). Adiciona-se água destilada (~5,7 L) à reação

5 até que se obtenha uma solução completa e adiciona-se 0,2 Kg de carvão vegetal ativado. A mistura de reação é passada através de um filtro com a finalidade de se obter clarificação, resfriada até 45°C e mantida durante um período de pelo menos 2 horas para permitir que ocorra cristalização. A mistura de reação é adicionalmente resfriada até 5°C e os sólidos suspensos

10 são isolados através de filtração por sucção. Os sólidos são, então, lavados com 6,6 Kg de etanol a 95% e secos durante pelo menos 4 horas por sucção sob vácuo. Os sólidos são, então, adicionalmente secos em um forno de convecção durante pelo menos 12 horas a 45°C de modo a proporcionar 3,1 Kg de intermediário (24) (70%). RMN (D₂O, 300 MHz) δ (ppm): 8,54 (s,

15 1H), 7,37 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,23 a 4,18 (m, 1H), 4,10 a 3,89 (m, 1H), 3,66 (br s, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,45 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 3,34 (d, *J*=9,3 Hz, 1H), 3,16 (d, *J*=12,9 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J*=16,1, 4,1 Hz, 1H), 2,64 a 2,53 (m, 1H), 2,46 (dd, *J*=16,1, 8,0 Hz, 1H), 2,06 (br s, 1H), 1,87 (d, *J*=14,4 Hz, 1H), 1,58 a 1,45 (m, 1H), 1,15 a 0,95 (m, 2H), 0,91 (d, *J*=6,3 Hz,

20 3H), 0,85 a 0,78 (m, 2H). TLC (Whatman MKC18F Sílica, 60Å, 200 µm), Fase Móvel: 1:1 (v/v) CH₃CN : 0,5N NaCl (aq), visualização UV (254/366 nm); HPLC: Fase Móvel H₂O com ácido fórmico/acetoneitrila a 0,1% e ácido fórmico a 0,1%, eluição gradiente com H₂O/ácido fórmico a 88% até H₂O/ácido fórmico a 20%, coluna Zorbax SB-C8 com 4,6 mm x 150 mm, Parte No.

25 883975.906, taxa de 1,5 mL/min, tempo de funcionamento de 20 min, 292 nm, Detector Modelo G1314A, S/N JP72003849, Bomba Quaternária Modelo G1311A, S/N US72102299, Autoamostrador Modelo G1313A, S/N DE14918139, Degaseificador Modelo G1322A, S/N JP73007229; tempo de retenção aproximado para o intermediário (19): 13,0 min; tempo de retenção

30 aproximado para o intermediário (20): 11,6 min; tempo de retenção aproximado para o intermediário (21): 16,3 min; tempo de retenção aproximado para o intermediário (22): 18,2 min; tempo de retenção aproximado para o

intermediário (23): 8,6 min; tempo de retenção aproximado para o composto (25): 8,6 min;

Exemplo 2. Preparação de Sal e Avaliação de Formas Salinas

Realiza-se uma varredura salina em 100 mg de base livre. As

5 formas salinas isoladas são avaliadas por RMN, análise elementar, TG-DTA, XRD e HPLC. A tabela 1 descreve as características físicas e químicas dessas formas salinas. Conforme mostrado, os sais de malato podem proporcionar um equilíbrio entre a solubilidade, estabilidade e facilidade desejadas de isolamento. Além disso, a utilização de sais de malato pode ajudar na

10 purificação quiral. Portanto, o sal de D,L-malato, D-malato ou L-malato pode proporcionar vantagens diferentes dependendo da natureza da impureza quiral a ser removida. As formas hidratadas podem proporcionar uma melhor umidade em água e estabilidade em estado sólido, bem como uma maior facilidade de isolamento. A utilização das formas anidras pode melhorar a

15 solubilidade aparente e a taxa de dissolução. Portanto, os sais de malato de composto I exibem certas vantagens, incluindo a facilidade de isolamento, capacidade higroscópica reduzida, maior solubilidade em água, maior estabilidade e facilidade de formulação.

Tabela 1

Forma salina	Solubilidade (mg/mL)	Facilidade de isolamento	Controle de estequiometria salina	Controle do estado de hidratação e polimorfismo	Comentários
DL-malato, hemidrato, anidrato	12 (hemidrato)	Isolamento pronto	Confiável	Facilidade de controle.	Facilidade e confiabilidade de isolamento
Tosilato	2	Isolamento pronto	Confiável	Duas fases identificadas	Solubilidade mais baixa
Base livre	< 1	Tendência de uma fase para gel	N/A	Duas fases identificadas	Solubilidade mais baixa, dificuldade de isolamento
L-tartarato	7	Isolamento pronto	Confiável	Três fases identificadas	Dificuldade em controle a forma em estado sólido final
Fumarato	9	Isolamento pronto	confiável	Pelo menos duas fases identificadas.	Dificuldade em controle a forma em estado sólido final
L-glutamato	>160	Dificuldade em isolar	Pode conter base livre	Não realizado	Dificuldade em isolar como uma forma sólida
D-glicuronato	8	Degradação	Confiável	Fase única observada	Degradação mediante o aumento em escala
HCl	Não-determinado	Isolamento pronto	Sais mistos observados	Pelo menos duas fases observadas, fase higroscópica	Dificuldade em controle a forma em estado sólido final

Tabela 1

Forma salina	Solubilidade (mg/mL)	Facilidade de isolamento	Controle de estequiometria salina	Controle do estado de hidratação e polimorfismo	Comentários
Maleato		Não isolado			Incapaz de isolar como um sólido
Mesilato		Não isolado			Incapaz de isolar como um sólido
Lactato		Não isolado			Incapaz de isolar como um sólido
Citrato		Não isolado			Incapaz de isolar como um sólido

Exemplo 3: Preparação de sal hemiidrato de D,L-malato de composto I

A. Síntese de sal de D,L-malato de composto I da base livre: Dez gramas de base livre de composto I e um equivalente de ácido D,L-málico são aquecidos em 105 mL de etanol a 95% até a temperatura de refluxo (aproximadamente 78°C). Adicionam-se quinze mililitros de água enquanto se mantém a temperatura próxima a 78°C. Dá-se continuidade à agitação e ao aquecimento até que estejam completamente dissolvidos. Pode-se adicionar mais água para garantir o término da dissolução. A solução é lentamente resfriada (pelo menos 3 horas) até a temperatura ambiente enquanto se agita para iniciar a cristalização. Se uma massa oleosa ou cerosa (ou uma fase além do hemiidrato) se precipitar, a solução é reaquecida para dissolver completamente o precipitado e resfriada mais lentamente. Os sólidos cristalinos são, então, filtrados e lavados com um pequeno volume de etanol a 95%. Os cristais são secos sob condições ambientes de pressão, temperatura ambiente a uma umidade relativa de 25% a 75%.

B. Cristalização do sal de malato existente de composto I: Dez gramas de sal de D,L-malato de composto I são aquecidos em 105 mL de etanol a 95% até a temperatura de refluxo (aproximadamente 78°C). Adicionam-se quinze mililitros de água enquanto se mantém a temperatura próxima a 78°C. Dá-se continuidade à agitação e ao aquecimento até que o sal esteja completamente dissolvido. Pode-se adicionar mais água para garantir o término da dissolução. A solução é lentamente resfriada (pelo menos cerca de 3 horas) até a temperatura ambiente enquanto se agita para iniciar a cristalização. Se uma massa oleosa ou cerosa (ou uma fase além do hemiidrato) se precipitar, a solução é reaquecida para dissolver completamente o precipitado e resfriada mais lentamente. Os sólidos cristalinos são, então, filtrados e lavados com um pequeno volume de etanol a 95%. Os cristais são secos sob condições ambientes de pressão, temperatura ambiente a uma umidade relativa de 25% a 75%.

30 Exemplo 4: Preparação de sal de hidrato de D-malato de composto I

A. Síntese de sal de D-malato de composto I da base livre: Dez gramas de base livre de composto I e um equivalente de ácido D-málico são

aquecidos em 75 mL de etanol a 95% até a temperatura de refluxo (aproximadamente 78°C). Adicionam-se vinte e cinco mililitros de água enquanto se mantém a temperatura próxima a 78°C. Dá-se continuidade à agitação e ao aquecimento até que estejam completamente dissolvidos. Pode-se adicionar mais água para garantir o término da dissolução. A solução é lentamente resfriada (pelo menos 3 horas) até a temperatura ambiente enquanto se agita para iniciar a cristalização. Se uma massa oleosa ou cerosa (ou uma fase além do hemiidrato) se precipitar, a solução é reaquecida para dissolver completamente o precipitado e resfriada mais lentamente. Os sólidos cristalinos são, então, filtrados e lavados com um pequeno volume de etanol a 95%. Os cristais são secos sob condições ambientes de pressão, temperatura ambiente a uma umidade relativa de 25% a 75%.

B. Cristalização do sal de D-malato existente de composto I: Dez gramas de sal de D-malato de composto I são aquecidos em 75 mL de etanol a 95% até a temperatura de refluxo (aproximadamente 78°C). Adicionam-se vinte e cinco mililitros de água enquanto se mantém a temperatura próxima a 78°C. Dá-se continuidade à agitação e ao aquecimento até que o sal esteja completamente dissolvido. Pode-se adicionar mais água para garantir o término da dissolução. A solução é lentamente resfriada (pelo menos 3 horas) até a temperatura ambiente enquanto se agita para iniciar a cristalização. Se uma massa oleosa ou cerosa (ou uma fase além do hidrato) se precipitar, a solução é reaquecida para dissolver completamente o precipitado e resfriada mais lentamente. Os sólidos cristalinos são, então, filtrados e lavados com um pequeno volume de etanol a 95%. Os cristais são secos sob condições ambientes de pressão, temperatura ambiente a uma umidade relativa de 25% a 75%.

Exemplo 5: Preparação de hidrato de L-malato de composto I

A. Síntese de sal de L-malato de composto I da base livre: Dez gramas de base livre de composto I e um equivalente de ácido L-málico são aquecidos em 75 mL de etanol a 95% até a temperatura de refluxo (aproximadamente 78°C). Adicionam-se vinte e cinco mililitros de água enquanto se mantém a temperatura próxima a 78°C. Dá-se continuidade à agitação e ao

aquecimento até que estejam completamente dissolvidos. Pode-se adicionar mais água para garantir o término da dissolução. A solução é lentamente resfriada (pelo menos 3 horas) até a temperatura ambiente enquanto se agita para iniciar a cristalização. Se uma massa oleosa ou cerosa (ou uma fase além do hidrato) se precipitar, a solução é reaquecida para dissolver completamente o precipitado e resfriada mais lentamente. Os sólidos cristalinos são, então, filtrados e lavados com um pequeno volume de etanol a 95%. Os cristais são secos sob condições ambientes de pressão, temperatura ambiente a uma umidade relativa de 25% a 75%.

10 B. Cristalização do sal de L-malato existente de composto I: Dez gramas de sal de D,L-malato de composto I são aquecidos em 75 mL de etanol a 95% até a temperatura de refluxo (aproximadamente 78°C). Adicionam-se vinte e cinco mililitros de água enquanto se mantém a temperatura próxima a 78°C. Dá-se continuidade à agitação e ao aquecimento até que o sal esteja completamente dissolvido. Pode-se adicionar mais água para garantir o término da dissolução. A solução é lentamente resfriada (pelo menos 3 horas) até a temperatura ambiente enquanto se agita para iniciar a cristalização. Se uma massa oleosa ou cerosa (ou uma fase além do hidrato) se precipitar, a solução é reaquecida para dissolver completamente o precipitado e resfriada mais lentamente. Os sólidos cristalinos são, então, filtrados e lavados com um pequeno volume de etanol a 95%. Os cristais são secos sob condições ambientes de pressão, temperatura ambiente a uma umidade relativa de 25% a 75%.

Exemplo 6: Preparação de sal anidrato de D-malato de composto I

25 Aquecem-se 280 mg de sal hemiidrato de D-malato de composto I em 5 mL de metanol seco até 70°C. Dá-se continuidade à agitação e ao aquecimento até que o sal esteja completamente dissolvido. A solução é, então, deixada resfriar lentamente até a temperatura ambiente com agitação (levando ao menos cerca de 3 horas para resfriar). Os cristais são filtrados e secos sob uma purga de nitrogênio seco para proteger a amostra contra a umidade durante o processo de secagem.

Exemplo 7: Preparação de sal anidrato de L-malato de composto I

Aquecem-se 200 mg de sal hemiidrato de D-malato de composto I em 2 mL de metanol seco até 70°C. Dá-se continuidade à agitação e ao aquecimento até que o sal esteja completamente dissolvido. A solução é deixada resfriar bem lentamente até a temperatura ambiente. A solução é agitada por um período estendido até que ocorra cristalização, ou a solução é evaporada com nitrogênio seco de modo a induzir uma cristalização mais rápida para proteger o material contra o ganho de água durante os estágios de cristalização e isolamento.

10 Exemplo 8: Análise dos polimorfos

Vários polimorfos que podem ser obtidos através do uso dos métodos da presente invenção descritos anteriormente podem ser adicionalmente caracterizados utilizando-se as técnicas descritas a seguir.

15 O conteúdo de água é determinado por análise termogravimétrica (TG). Utiliza-se um TGA-7 Perkin-Elmer para gerar amostras de água. As amostras (5 a 12 mg) são administradas sob nitrogênio seco em bandejas de amostra de alumínio a uma taxa de varredura de 5°C/minuto.

Os teores de umidade observados para o hemiidrato e hidratos, conforme recebido, variam de 1,5% a 3,0%. Os hidratos e hemiidratos podem ser secos para baixar os conteúdos de água e podem, ainda, manter a espectroscopia e assinaturas XRD dos materiais completamente hidratados. Os teores de umidade observados para os anidratos variaram de 0 a 1,0%

25 Análise de difração de raios X: Realiza-se difração de raios X por pó nas amostras através do uso de um difractômetro de raios X Bruker D5000. O D5000 é equipado com um tubo de raios X com ânodo de Cu de 2,2 kW, um estágio de baixa temperatura Anton Parr TTK-1, e um detector sensível de posição de velocidade alta (PSD). Utiliza-se radiação de Cu K (=1,5418 Å) para se obter padrões de pó. Um filtro de níquel com folha metálica dupla é colocado na trajetória de recepção dos raios X para remover a β-radiação K. O material é montado e analisado em um suporte para amostra de carregamento frontal. As varreduras são realizadas ao longo da faixa de 3,5 a 40 2 teta, a um tamanho de etapa de 0,02 durante 0,2 segundo por

etapa.

Análise por Ressonância Magnética Nuclear em Estado Sólido (SSRMN): Todos os dados registrados em um espectrômetro Varian 300 Unity Inova equipado com uma ponta de prova CPMAS de 7 mm e rotação de 5 kHz. Os espectros de 75,4 MHz ^{13}C são registrados pelo experimento TOSS (Supressão Total de Bandas Laterais em Rotação) com polarização cruzada e rotação em ângulo mágico (CP/MAS). As amostras não são trituradas, mas diretamente embaladas em rotores de nitreto de silício de 7 mm.

Análise de Infravermelho (IR): As amostras são analisadas pela técnica granular de divisão que utiliza um espectrômetro BioRad FTS-3000 FTIR com um divisor de feixe KBr. Dezesesseis varreduras de referência e amostra são obtidas para cada amostra a uma resolução de número de onda igual a 4. A preparação da amostra consiste em misturar cerca de 1% da amostra com o agente granular adequado (por exemplo, fluorolube para de 4000 a 1350 números de onda, nujol para de 1350 a 450 números de onda) usando um pilão e almofariz de ágata. As amostras podem não ser trituradas antes de se misturarem com o agente granular. As varreduras de referência são obtidas através do uso de discos KBr correspondentes de modo que a amostra granulada fique entre os discos para que se realize a análise da amostra.

Exemplo 9: Características de várias formas salinas

Os sais de malato do ácido 7-[3S-amino-5S-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-diidro-8-metóxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico podem ser formados e isolados sob condições práticas de fabricação. A utilização do malato quiral para formação de sal (como a mistura racêmica ou formas quiralmente puras) pode, em alguns casos, auxiliar a purificação quiral do ácido 7-[3S-amino-5S-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-diidro-8-metóxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico. Como uma classe, os sais de malato são solúveis a moderadamente solúveis em água (pela definição US Pharmacopoeia 28) e exibem uma estabilidade química favorável. As formas hidratadas exibem estabilidade de fase para umidades relativas de até 75% conforme medido por métodos dinâmicos de sorção de vapor e através de estudos em câmara

estática de umidade. Utilizando-se os mesmos métodos de teste, as formas de anidrato são mostradas para captar umidade e convertê-la espontaneamente em uma forma hidratada mediante a exposição à umidade.

Sal hemiidrato de D,L-malato de composto I

5 A estrutura para o hemiidrato de D,L-malato é definitivamente confirmada por difração de raios X com cristal único. A menor unidade desta porção consiste em duas moléculas de ácido 7-[3S-amino-5S-metilpiperidinil]-1-ciclopropil-1,4-diidro-8-metóxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, uma molécula de ácido D-málico, uma molécula de ácido L-málico e uma molécula de água. A hidratação de água apresenta uma natureza de canal resultante em certa variação de conteúdo de água com umidade relativa.

Sais de hidrato de D-malato e hidrato de L-malato de composto I

O hidrato de D-malato e o hidrato de L-malato podem ser prontamente isolados como sólidos cristalinos dos sistemas solventes aquosos. Um isolamento bem-sucedido requer a utilização do ácido quiralmente puro. Como o hemiidrato de D,L-malato, a água de hidratação aparenta ser similar ao canal com conteúdo de água de certa forma dependente da umidade relativa.

Sais de anidrato de D-malato e anidrato de L-malato de composto I

20 Nenhuma forma dos anidratos foi isolada com cristalitos de tamanho suficiente para gerar altos padrões de qualidade de difração de raios X. Geralmente, o isolamento dos anidratos resulta em um óleo ou cera que se cristalizam lentamente em um material com alta área superficial. Os anidratos produzem padrões de pó que estão em consonância com materiais nano-cristalinos. Os padrões de difração de raios X resultantes apresentam sinal muito baixo e picos insolucionáveis. Os anidratos nano-cristalinos com alta área superficial se convertem em formas de hidrato correspondentes mediante exposição à umidade.

30 Exceto onde indicado em contrário, todos os valores incluindo quantidades, porcentagens, porções e proporções, são entendidos como sendo modificados pelo termo "cerca de", e os valores não indicam dígitos significativos.

Exceto onde indicado em contrário, os artigos "um", "uma", "o" e "a" significam "um/uma ou mais".

Todos os documentos citados na descrição detalhada da invenção estão em sua parte relevante aqui incorporados, a título de referência. A
5 citação de qualquer documento não deve ser interpretada como admissão de que este represente técnica anterior com respeito à presente invenção. Até o ponto em que qualquer significado ou definição de um termo neste documento escrito entrar em conflito com qualquer significado ou definição do
10 termo em um documento incorporado por referência, o significado ou definição atribuídos ao termo neste documento escrito devem prevalecer.

Embora modalidades específicas da presente invenção tenham sido ilustradas e descritas, deve ficar óbvio aos versados na técnica que várias outras alterações e modificações podem ser feitas sem se afastar do espírito e do escopo da invenção. Portanto, pretende-se cobrir nas reivindicações anexas todas essas alterações e modificações que se enquadram no
15 escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Sal de malato, caracterizado por ser de ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-diidro-8-metóxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.
- 5 2. Sal de malato, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser um sal polimórfico que compreende de 0% a 5% de água, em peso.
3. Sal de malato, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que há de 1% a 5% de água, em peso, presente.
- 10 4. Sal de malato, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que há de 0,1% a 2% de água, em peso, presente.
5. Sal de malato, de acordo com a reivindicação 3, tendo um padrão de difração de raios X substancialmente caracterizado de acordo com o padrão de qualquer uma das figuras 1, 2 ou 3.
- 15 6. Sal de malato, de acordo com a reivindicação 3, tendo um espectro ^{13}C RMN em estado sólido substancialmente caracterizado de acordo com o padrão de qualquer uma das figuras 4, 5 ou 6.
7. Sal de malato, de acordo com a reivindicação 4, tendo um espectro ^{13}C RMN em estado sólido substancialmente caracterizado de acordo com o padrão de qualquer uma das figuras 7 ou 8.
- 20 8. Sal de malato, de acordo com a reivindicação 3, tendo um padrão de espectro infravermelho substancialmente caracterizado de acordo com o padrão de qualquer uma das figuras 9, 10 ou 11.
9. Sal de malato, de acordo com a reivindicação 4, tendo um padrão de espectro infravermelho substancialmente caracterizado de acordo com o padrão de qualquer uma das figuras 12 ou 13.
- 25 10. Sal de malato, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de ter picos de difração de raios X característicos em cerca de 10,7, cerca de 11,98 e cerca de 12,5 graus 2 teta.
- 30 11. Sal de malato, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de ter picos de difração de raios X característicos em cerca de 9,3, cerca de 12,1 e cerca de 22,6 graus 2 teta.

12. Sal de malato, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de ter picos de difração de raios X característicos em cerca de 9,5, cerca de 11,7 e cerca de 12,3 graus 2 teta.

5 13. Sal de malato, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser um sal polimórfico selecionado a partir de hemidrato de D,L-malato, hidrato de D-malato, hidrato de L-malato, anidrato de D-malato e anidrato de L-malato.

10 14. Sal polimórfico hemidrato de D,L-malato caracterizado por ser do ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-diidro-8-metóxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico.

15 15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender:

a. uma quantidade segura e eficaz de um sal de malato como definido em qualquer uma das reivindicações anteriores; e

b. um veículo farmacêuticamente aceitável.

16. Uso de um sal de malato, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, na fabricação de um medicamento caracterizado por ser usado para o tratamento ou prevenção de um distúrbio infeccioso em um ser humano ou outro animal precisando de tal tratamento.

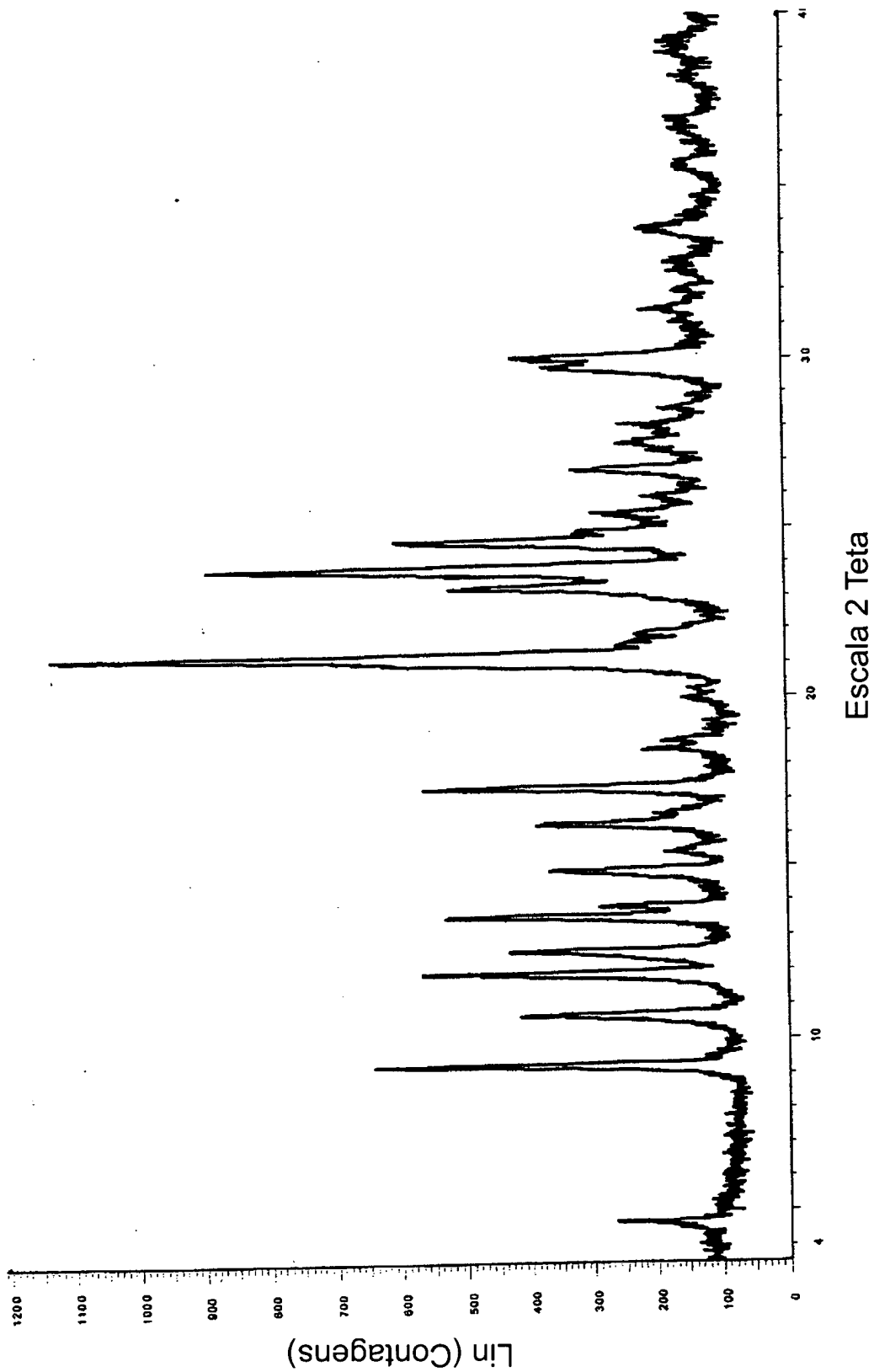
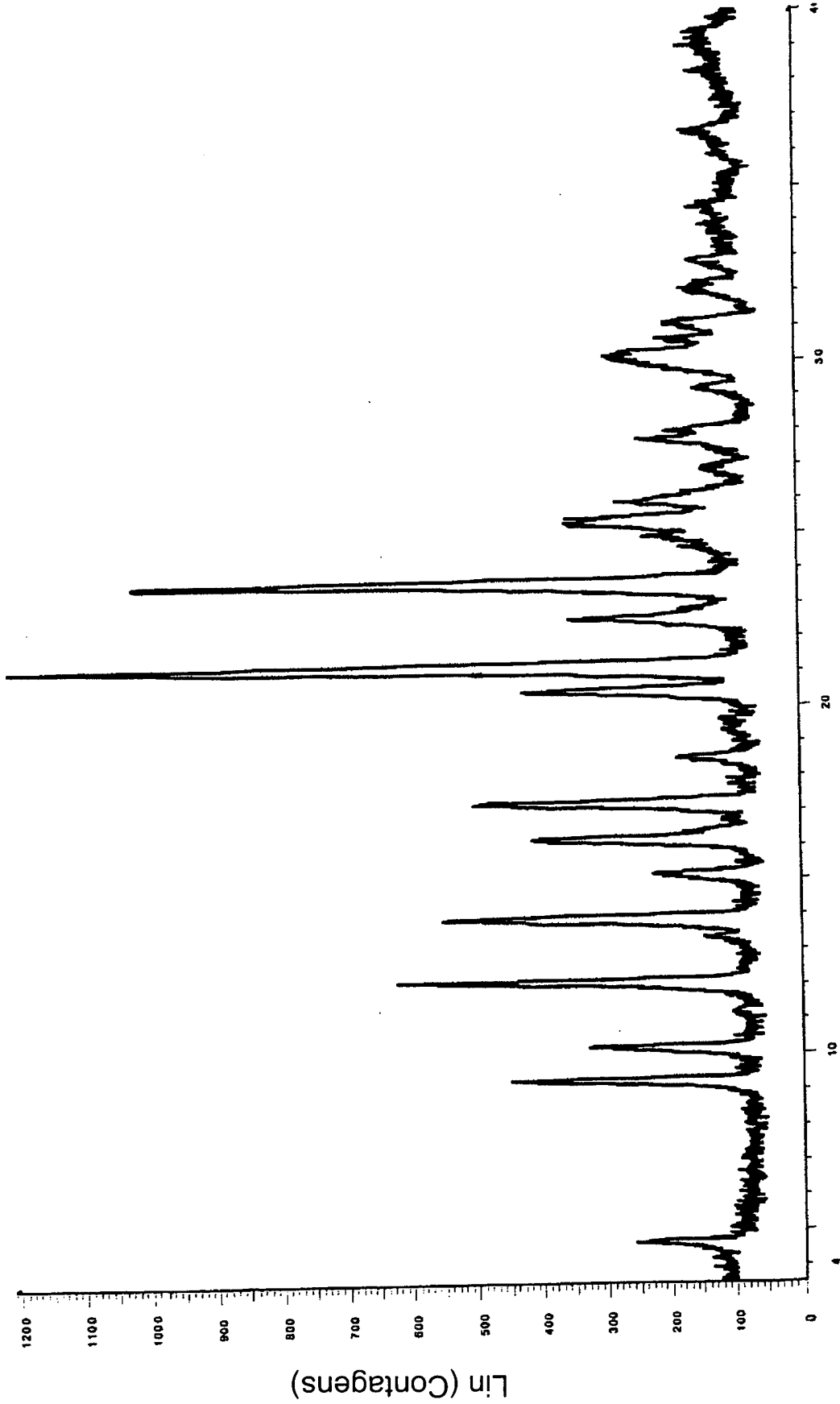


FIG. 1

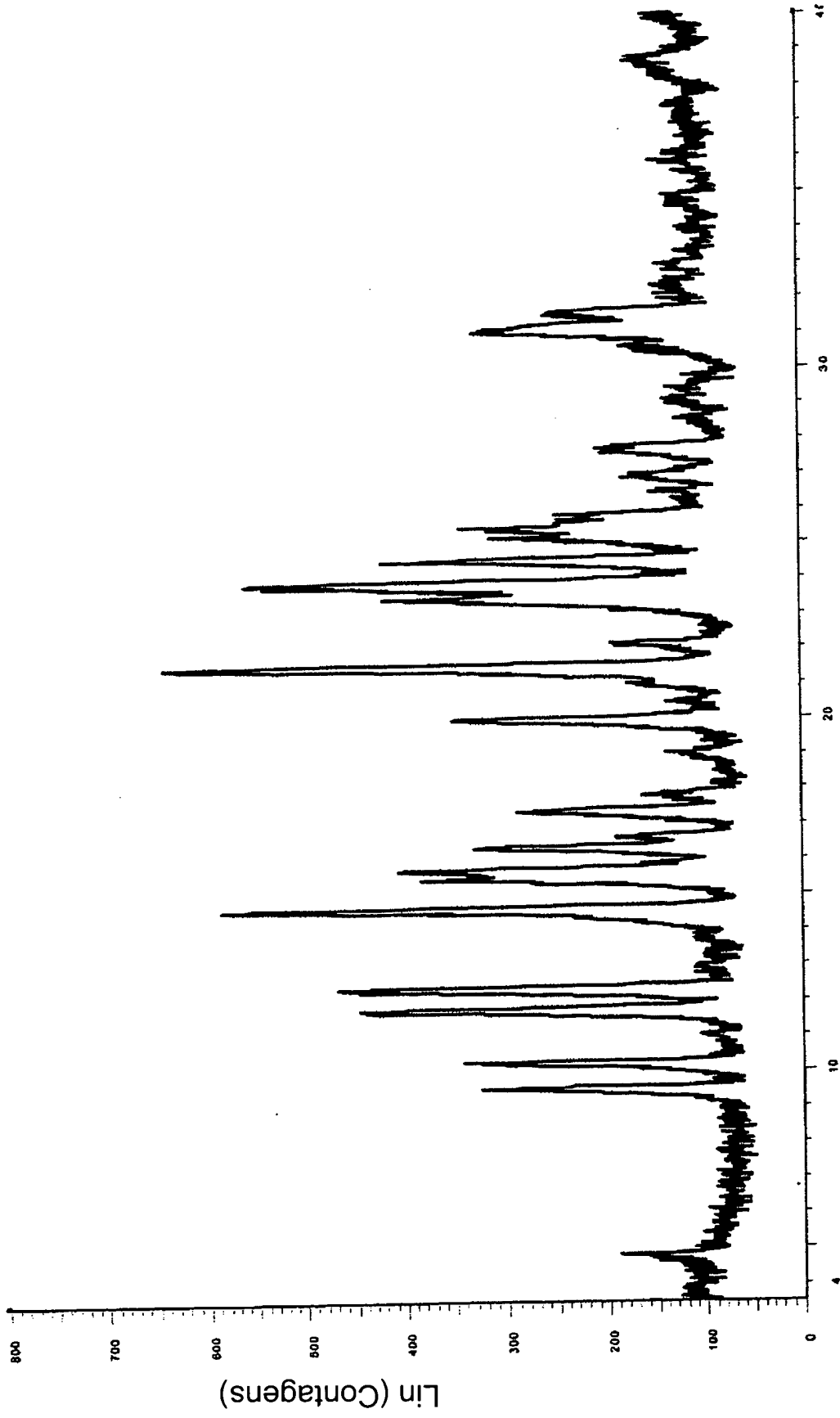
Padrão representativo de difração por raio X para D,L - Malato hemi-hidrato



Escala 2 Teta

FIG. 2

Padrão representativo de difração por raio X para D - Malato hidratado



Escala 2 Teta

FIG. 3

Padrão representativo de difração por raio X para L - Malato hemi hidratado

D, L - Malato hemi-hidrato

4/13

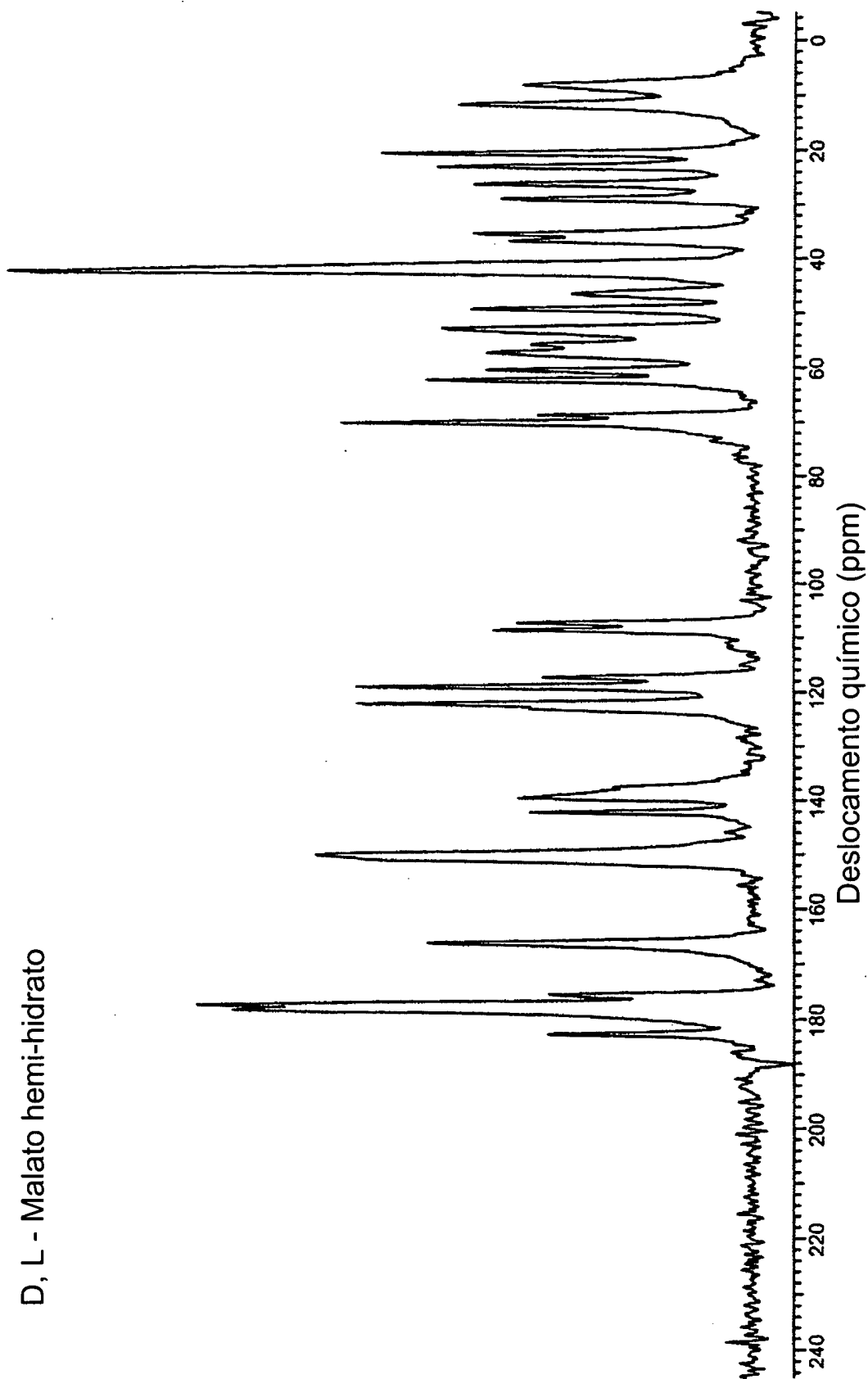
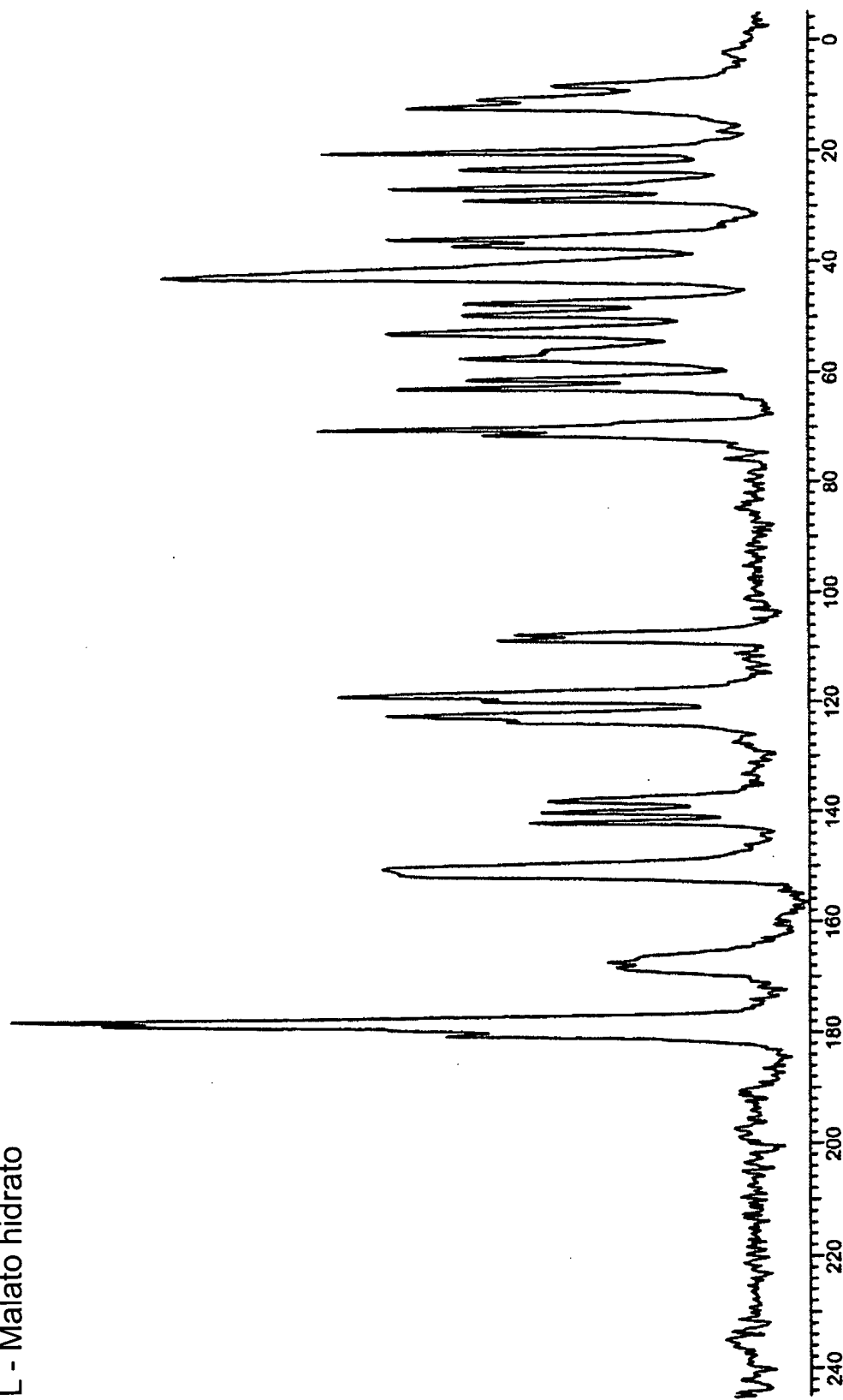


FIG. 4

Espectro representativo de RMN para D, L - Malato hemi-hidrato

D, L - Malato hidratado



5/13

Deslocamento químico (ppm)

FIG. 5

Espectro representativo de RMN para D - Malato hidratado

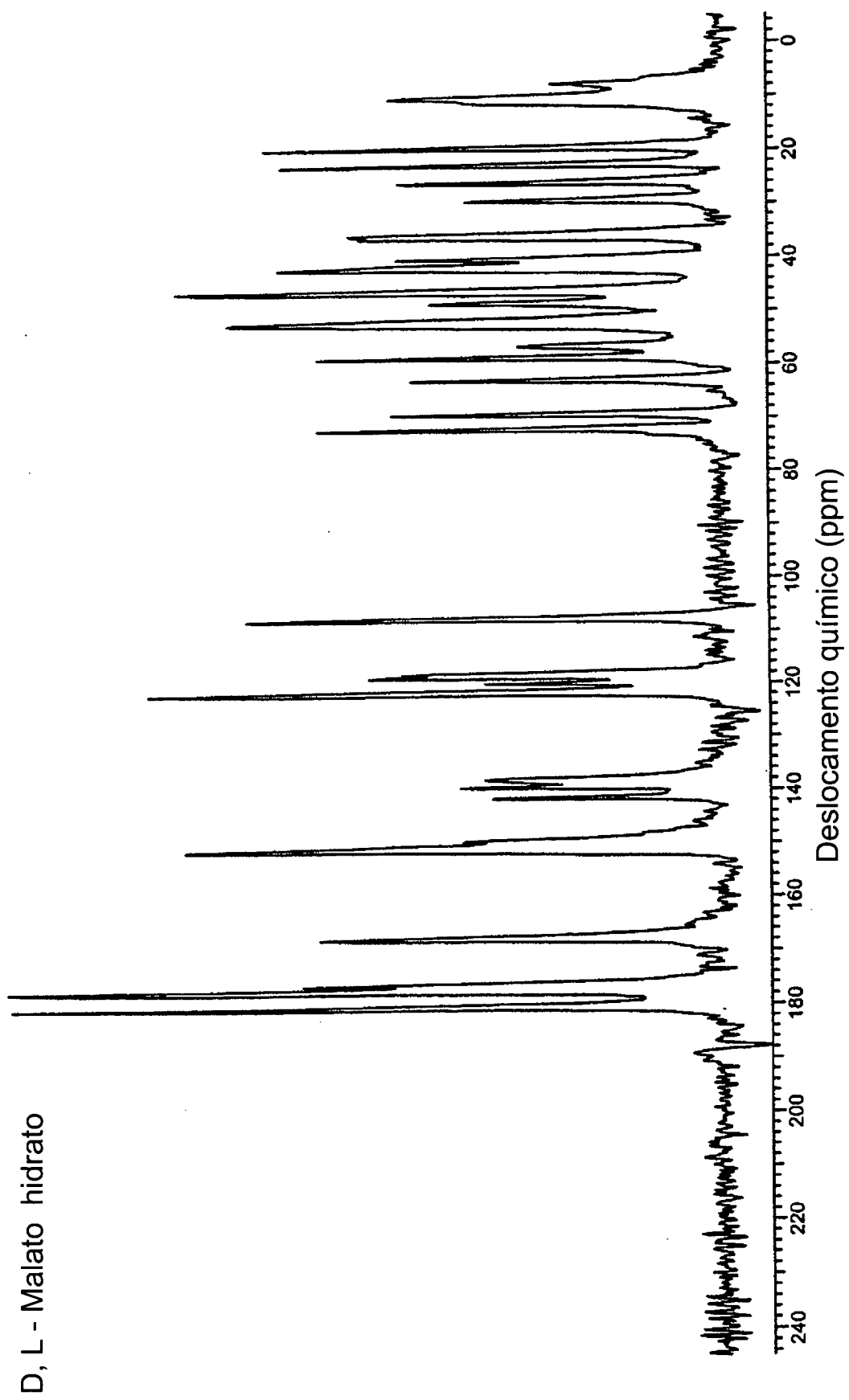


FIG. 6

Espectro representativo de RMN para L - Malato hidratado

D, L - Malato hidratado

7/13

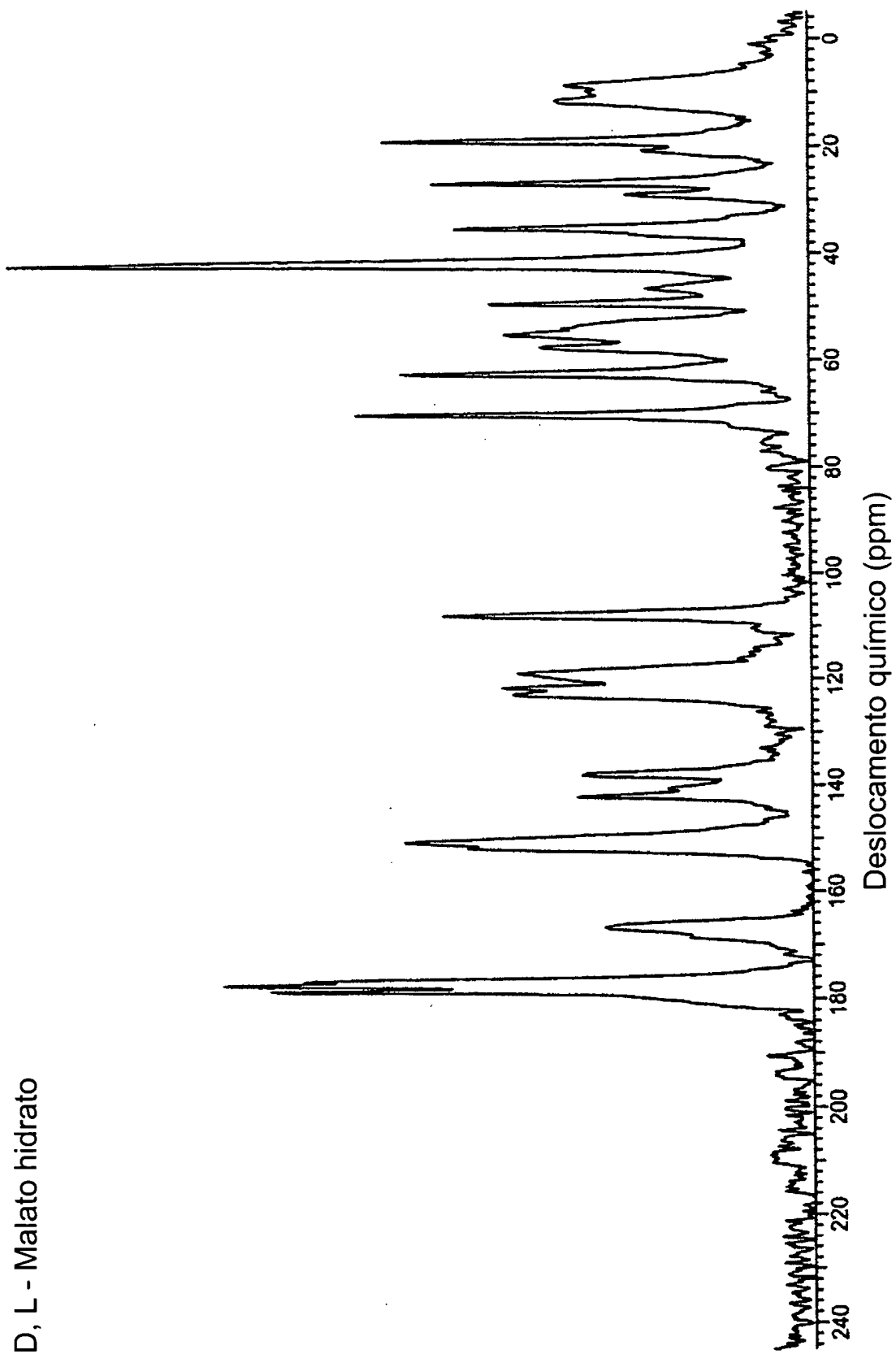
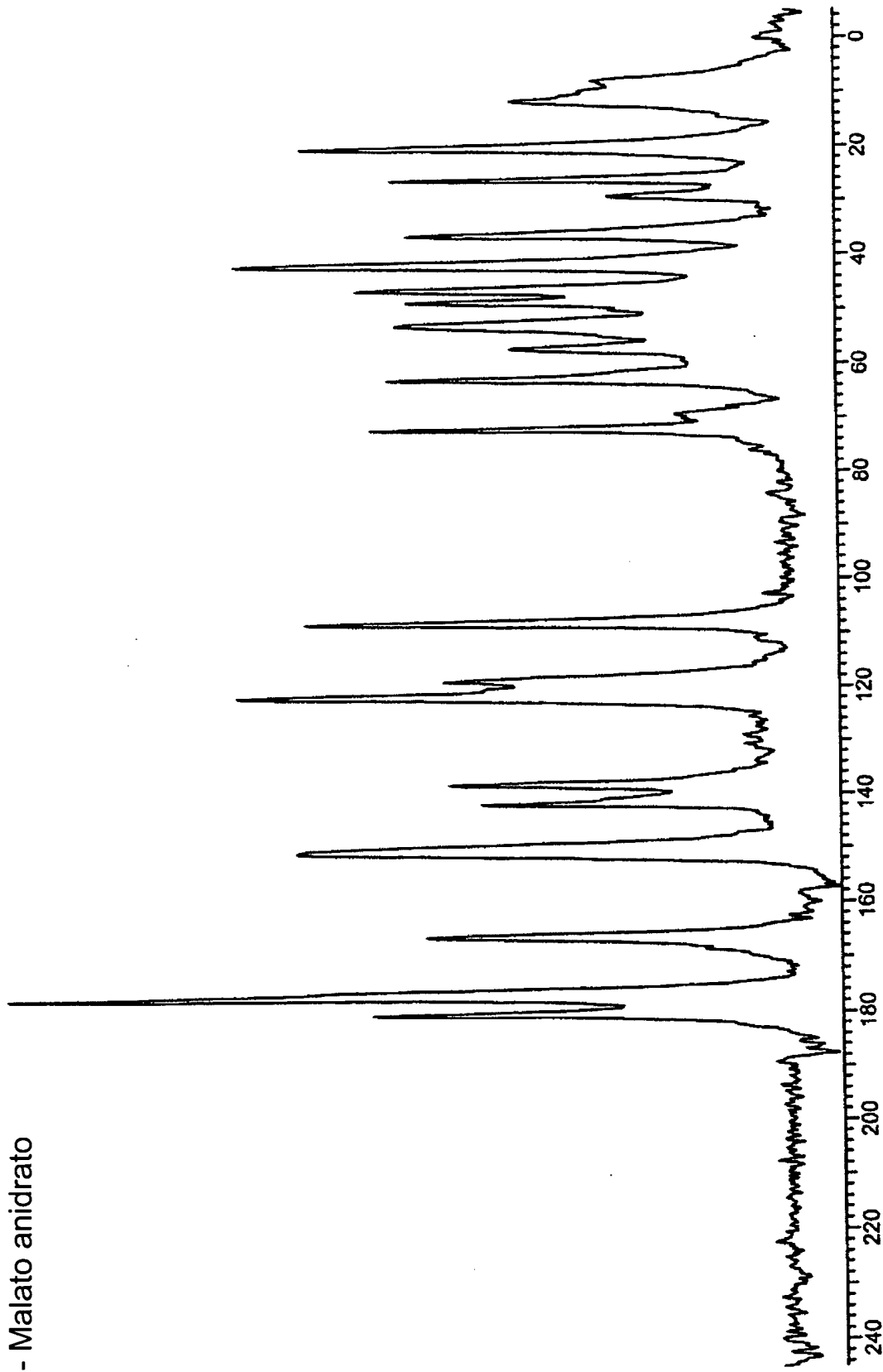


FIG. 7

Espectro representativo de RMN para D - Malato anidrado

L - Malato anidrato

8/13



Deslocamento químico (ppm)

FIG. 8

Espectro representativo de RMN para L - Malato anidrato

D, L - Malato hemi hidrato

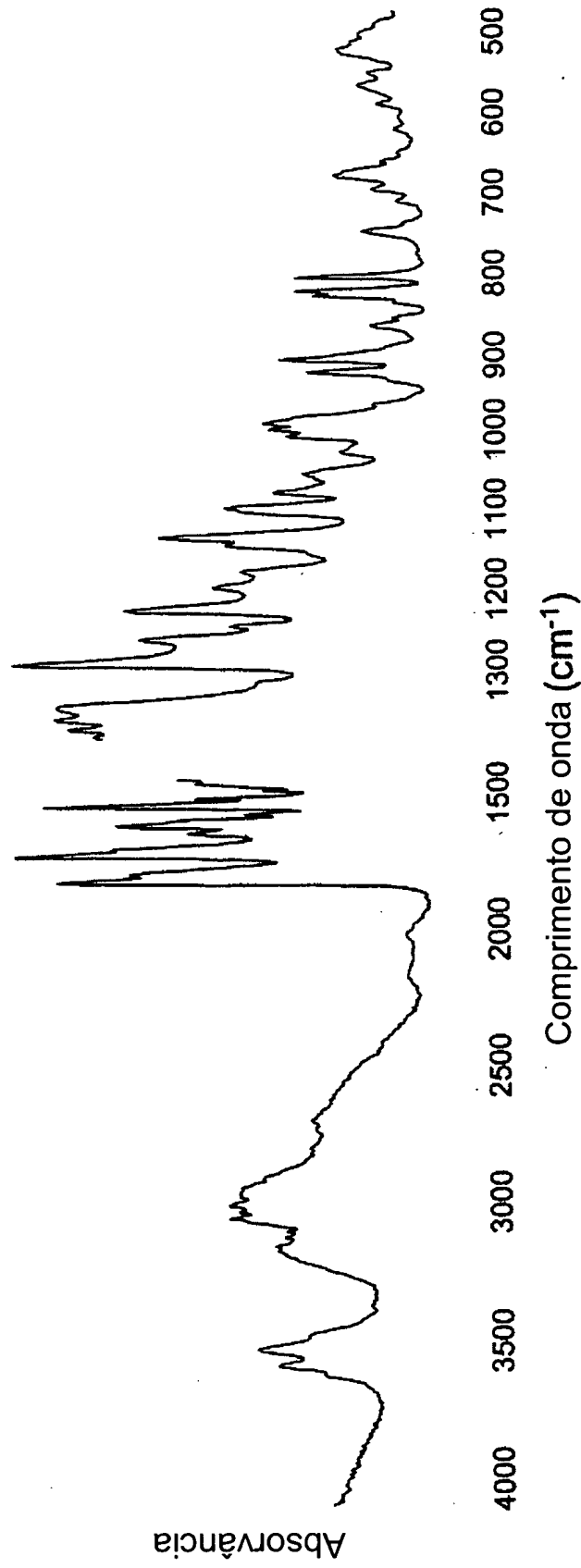


FIG. 9

Espectro representativo de IV para D, L - Malato hemi hidrato

D, - Malato hemi hidratado

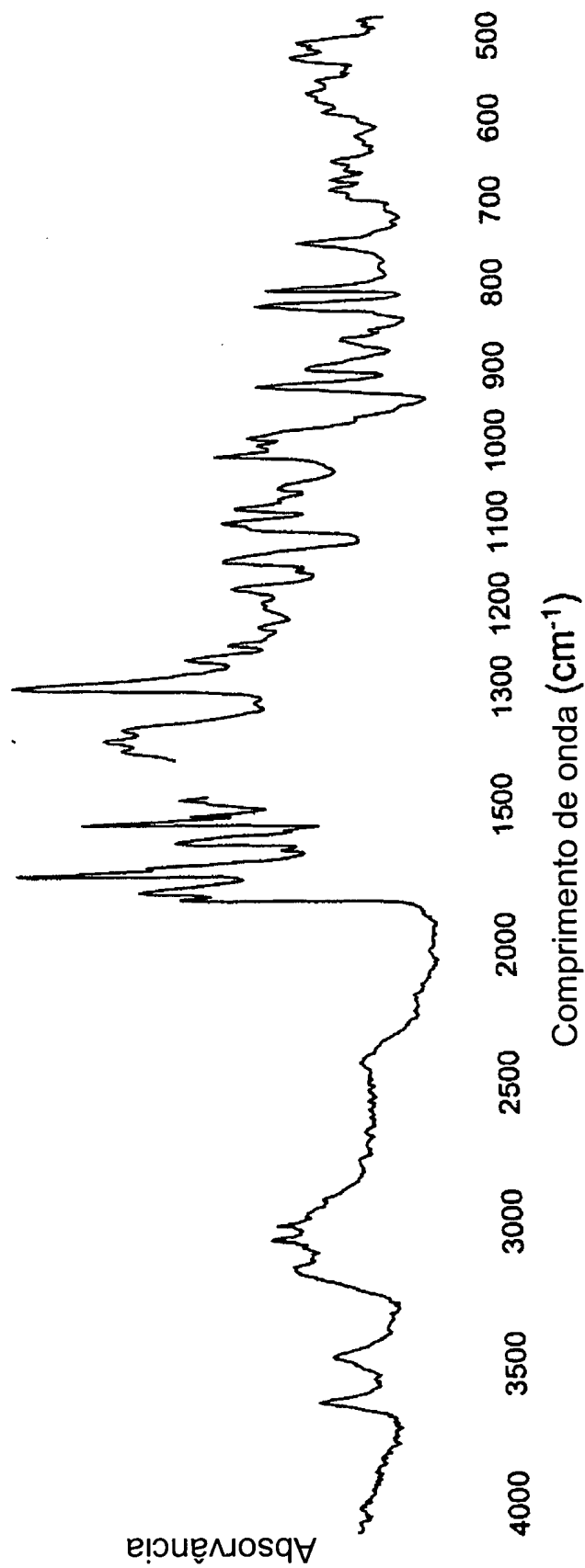


FIG. 10

Espectro representativo de IV para D - Malato hemi hidratado

L - Malato hemi hidratado

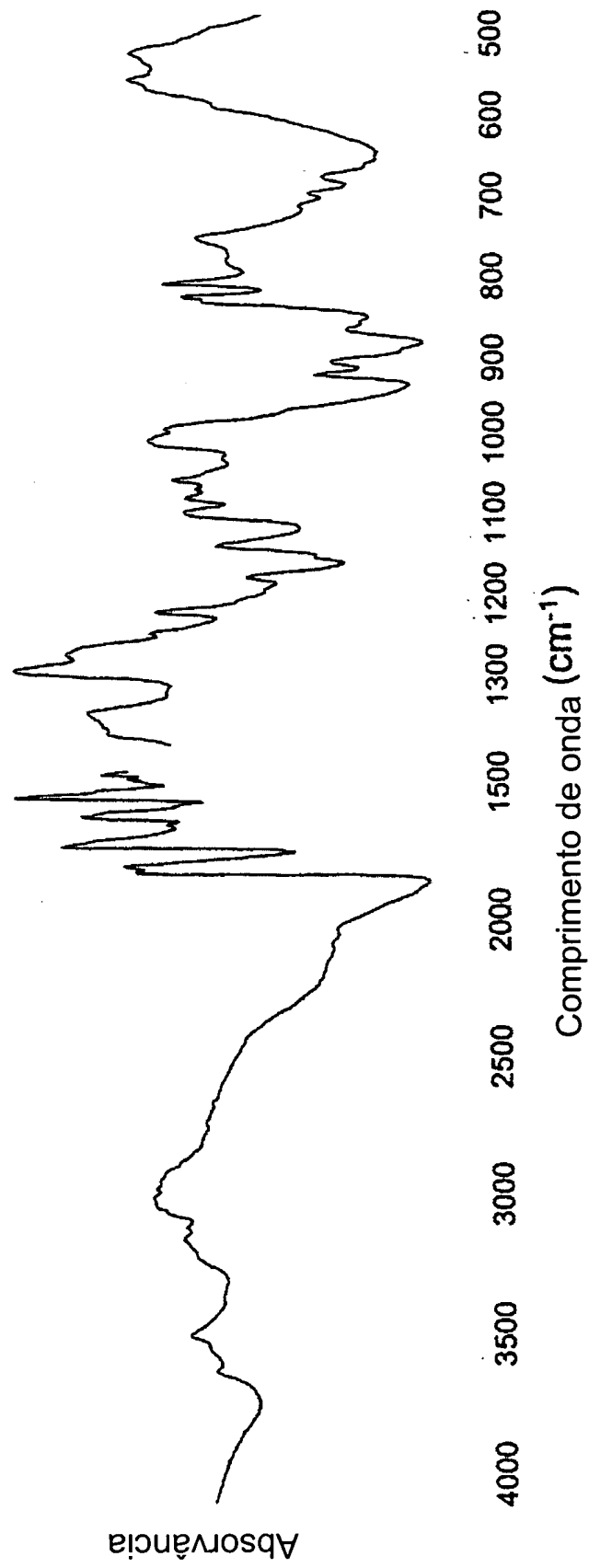


FIG. 11

Espectro representativo de IV para L - Malato hemi hidratado

D- Malato anidrato

Absorvância

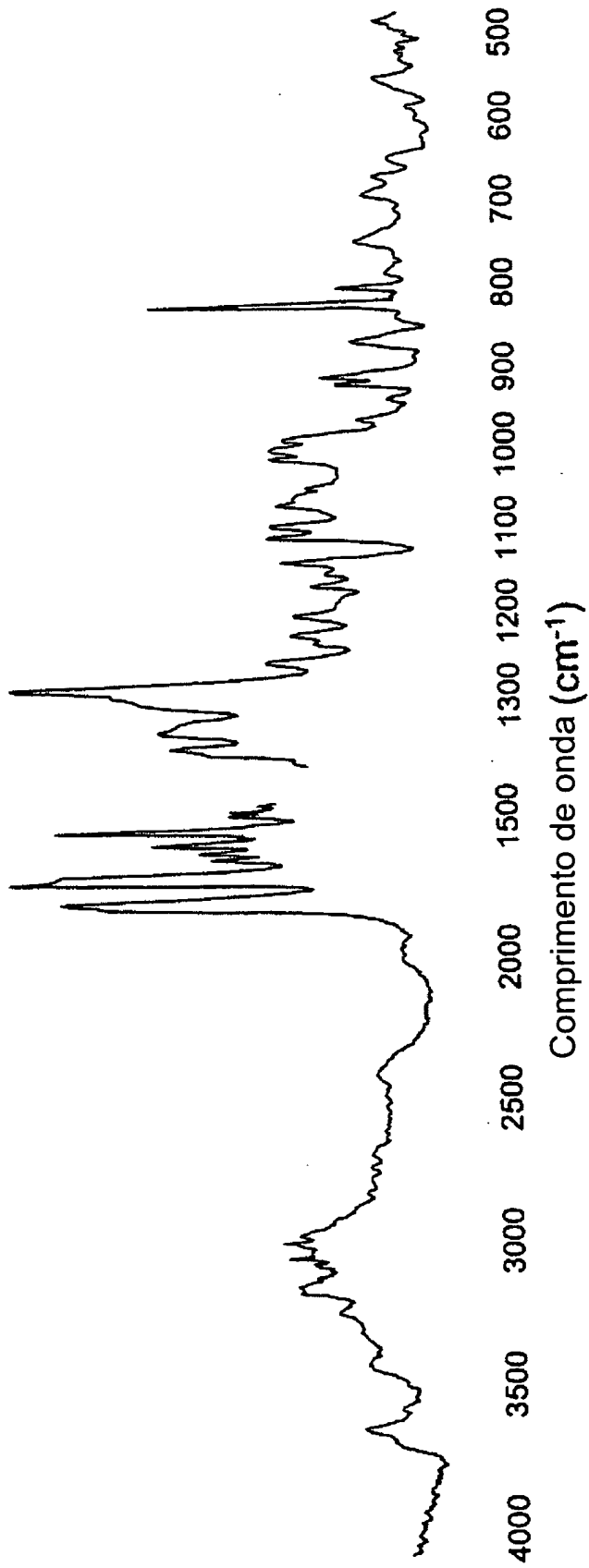
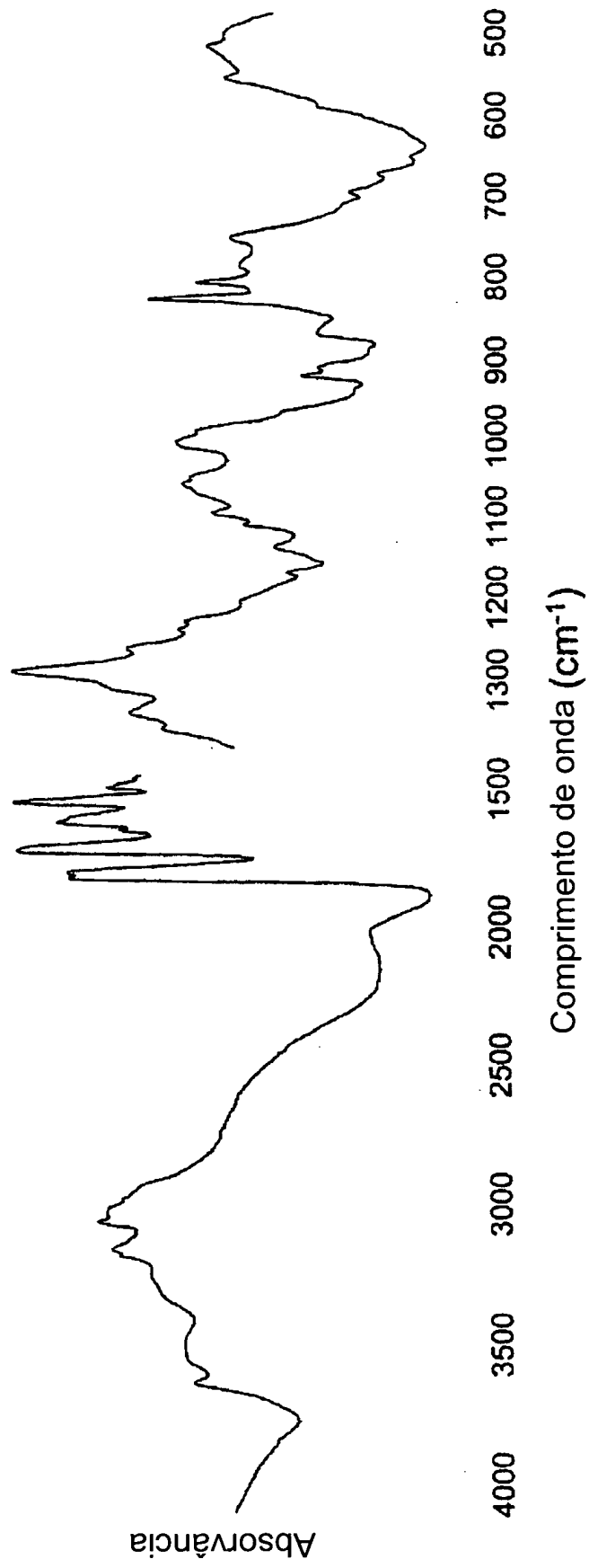


FIG. 12

Espectro representativo de IV para D - Malato anidrato

L- Malato anidrato



13/13

FIG. 13

Espectro representativo de IV para L - Malato anidrato

RESUMO

Patente de Invenção: **"SAIS DE MALATO E POLIMORFOS DO ÁCIDO (3S,5S)-7-[3-AMINO-5-METIL-PIPERIDINIL]-1-CICLOPROPIL-1,4-DIIDRO-8-METÓXI-4-OXO-3-QUINOLINOCARBOXÍLICO"**.

5 A presente invenção refere-se a sais de malato do ácido (3S,5S)-7-[3-amino-5-metil-piperidinil]-1-ciclopropil-1,4-diidro-8-metóxi-4-oxo-3-quinolinocarboxílico, e seus polimorfos. A presente invenção se refere, também, a composições farmacêuticas que compreendem os sais e polimorfos descritos.