



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 637**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07818763 .0**

96 Fecha de presentación : **06.10.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2086976**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.08.2009**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de pradofloxacina.**

30 Prioridad: **20.10.2006 DE 10 2006 049 520**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.10.2011

73 Titular/es: **BAYER ANIMAL HEALTH GmbH**
Grunewalder Berg 13
42105 Wuppertal, DE

72 Inventor/es: **Adam, Thomas;**
Wischnat, Ralf y
Weidemann, Klaus

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 365 637 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

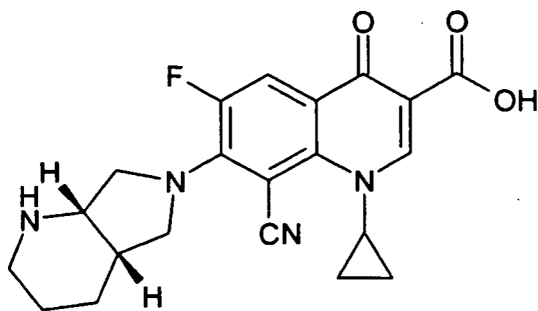
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de pradofloxacin

La invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de pradofloxacin, en el que el sustituyente se introduce en la posición 7 mediante sustitución nucleófila en una mezcla de disolventes de N-metilpirrolidona y etanol.

5

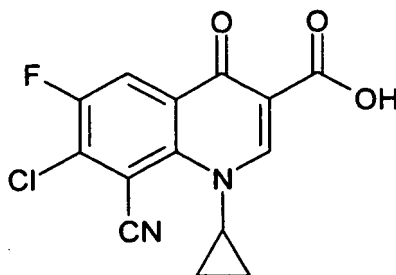
El antibiótico pradofloxacin, del grupo de las quinolonas, de la fórmula (I)



(I)

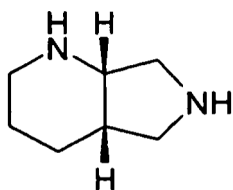
y su preparación se han descrito ya en el documento WO 97/31001. En los documentos W098/47862 y W099/06360 se dan a conocer determinados precursores, productos intermedios y etapas tempranas del procedimiento.

10 Una etapa clave de la preparación es la reacción del ácido 7-halogeno-cianofluoroquinolónico correspondiente, en particular del ácido 7-cloro-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico de la fórmula (II)



(II)

con (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonano de la fórmula (III) (también denominado S,S-pirrolopiperidina)



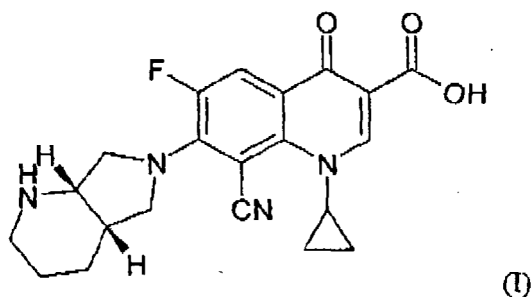
(III)

15 en una reacción de sustitución nucleófila. Se sabe que las sustituciones nucleófilas de este tipo se realizan preferentemente en disolventes apróticos polares. De este modo, el documento WO 97/31001 propone de forma general, entre otros, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, triamida de ácido hexametilfosfórico, sulfolano y acetonitrilo para las reacciones correspondientes; también se proponen en ese documento alcoholes tales como, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y otros como disolventes para estos fines. El

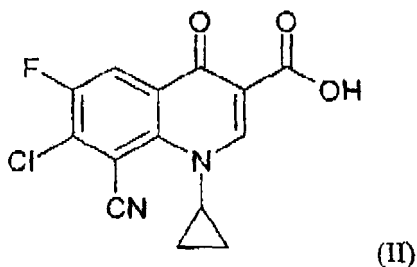
20 documento DE 19808449 describe un procedimiento en una mezcla de disolventes de etanol y N-metilpirrolidona con la relación 60:40.

Sorprendentemente, se comprobó que una mezcla de N-metilpirrolidona y etanol es particularmente adecuada como disolvente para esta reacción.

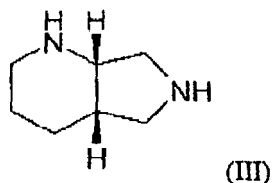
La invención se refiere a un procedimiento para preparar pradofloxacin de la fórmula (I)



- 5 mediante reacción, dado el caso en presencia de una base, del ácido 7-cloro-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico de la fórmula (II)



con (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonano de la fórmula (III)



- 10 en una mezcla de disolventes de N-metilpirrolidona y etanol, conteniendo la mezcla de disolventes del 70 al 90 % en peso de etanol.

Para la relación entre (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonano y ácido 7-cloro-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico se indica en el documento WO 97/31001 un amplio intervalo, que varía entre cantidades equimolares hasta un gran exceso de (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonano. En el desarrollo de una síntesis que pueda realizarse a escala técnica, el experto elige de forma rutinaria un exceso de (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonano: el (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonano tiene dos átomos de nitrógeno anulares básicos, que pueden reaccionar ambos de forma nucleófila con el ácido 7-cloro-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico. En caso de una cantidad demasiado reducida de (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonano, el experto esperaría, por lo tanto, la formación de subproductos no deseados por la unión del segundo nitrógeno anular del (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonano con otra molécula de ácido 7-cloro-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

De forma inesperada ha resultado que es favorable usar el (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonano con sólo un exceso molar reducido con relación al ácido 7-cloro-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico y, en concreto, habitualmente, en una cantidad molar de 1,01 a 1,30 veces, preferentemente de 1,05 a 1,25 veces, con respecto a la cantidad molar de ácido 7-cloro-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

La reacción de (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonano con ácido 7-cloro-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico se realiza en presencia de una base, que se une al ácido generado. Puede servir como tal,

5 por ejemplo, un exceso de (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonano, lo que es poco preferible por los motivos mencionados anteriormente. Pueden usarse, en general, bases inorgánicas y orgánicas. A éstas pertenecen, por ejemplo, los hidróxidos alcalinos, carbonatos alcalinos, aminas y amidinas orgánicas. Se prefieren las bases orgánicas, en particular las aminas terciarias. Se pueden mencionar, en particular, como particularmente adecuadas: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), trietilamina, tributilamina y, en particular, diisopropiletilamina.

La reacción puede llevarse a cabo en un intervalo de temperatura amplio de 0 a 200 °C, preferentemente de 20 a 180 °C. La reacción se realiza habitualmente a presión normal, no obstante, es posible una realización a presión elevada, por ejemplo de 100 a 10.000 kPa, preferentemente de 100 a 1.000 kPa.

10 En las condiciones según la invención se puede llevar a cabo la reacción de forma reproducible con un rendimiento bueno, la pradofloxacina se obtiene con una pureza buena, los costes de purificación del producto final pueden reducirse claramente y, habitualmente, no son necesarias etapas de purificación adicionales. En particular en el caso de una preparación a escala técnica, estas ventajas tienen una gran importancia.

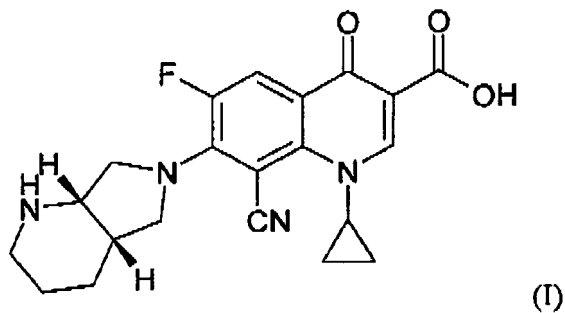
15 La pradofloxacina es un antibiótico de las quinolonas nuevo muy eficaz, su actividad antibacteriana, así como su prescripción, formas de aplicación y preparaciones adecuadas ya se han descrito en el estado de la técnica; véanse, por ejemplo, los documentos WO 97/31001, WO 03/007995, WO 03/101422, WO 04/082658, WO 05/018641, WO 05/044271 y WO 06/061156.

Ejemplo

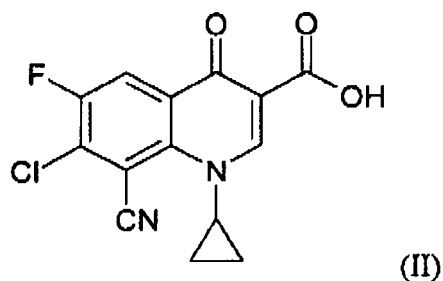
20 Se hacen reaccionar 100 g de ácido 7-cloro-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico en una mezcla de etanol y N-metilpirrolidona (80/20 p/p) con la adición de un exceso de diisopropiletilamina a temperatura elevada (>70 °C) con 48 g de (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonano. Tras enfriar se obtiene un rendimiento del 90 % del valor teórico.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar pradofloxacin de la fórmula (I)

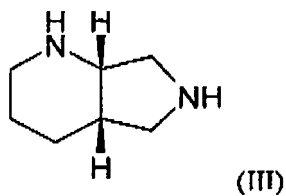


mediante reacción, dado el caso en presencia de una base, del compuesto de la fórmula (II)



5

con (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonano de la fórmula (III)



en una mezcla de disolventes de N-metilpirrolidona y etanol, conteniendo la mezcla de disolventes del 70 al 90 % en peso de etanol.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se usa el (1S,6S)-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonano de la fórmula (III) en una relación molar de 1:1,01 a 1:1,30 con respecto al ácido 7-cloro-8-ciano-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinecarboxílico de la fórmula (II).