(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 597 976**

(21) Número de solicitud: 201590015

(51) Int. CI.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) PATENTE DE INVENCIÓN B1

(22) Fecha de presentación:

05.06.2013

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

24.01.2017

(88) Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:
17.04.2017

Fecha de la concesión:

21.02.2018

(45) Fecha de publicación de la concesión:

28.02.2018

(73) Titular/es:

DERKACH, Natalia Mykolaivna (100.0%)
KURSKALA, 12-B
03049 KIEV UA

(72) Inventor/es:

DERKACH, Natalia Mykolaivna

(74) Agente/Representante:

YÉCORA GALLASTEGUI, Ángeles

(54) Título: **MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE ÁCIDO 1-CICLOPROPIL-6-FLUORO-1,4-DIHIDRO-8-METÓXI-7-[(4AS,7AS)-OCTAHIDRO-6H-PIRROLO[3,4-B]PIRIDIN-6-IL]-]-4-OXO-3-QUINOLINCARBOXÍLICO**

(57) Resumen:

La presente invención se refiere a métodos para la preparación del compuesto químico ácido 1-ciclopropil-6-fluoro- 1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolincarboxílico, que comprenden la adición de amina heterocíclica que contiene grupo protector, a etil-3-oxo-3-(2,4,5-trifluoro-3- metoxifenil)propanoato, seguido de la reacción con ortoformiato de trietilo, la adición de amina cíclica, la ciclación posterior y la formación del producto diana. El método para la preparación reivindicada es tecnológicamente simple en comparación con un análogo y no requiere operaciones técnicas complejas especiales, lo que a su vez simplifica el método de preparación del compuesto químico dado y reduce los costes del producto final, al tiempo que la producción comercial que usa el método reivindicado tiene un grado bajo de amenaza ambiental.

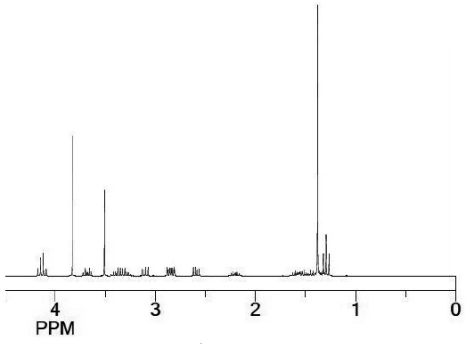


Figura 1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP 11/1986.

ES 2 597 976 B1

MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE ÁCIDO 1-CICLOPROPIL-6-FLUORO-1,4-DIHIDRO-8-METOXI-7-[(4AS,7AS)-OCTAHIDRO-6H-PIRROLO[3,4-B]PIRIDIN-6-IL]-4-OXO-3-QUINOLINCARBOXÍLICO

DESCRIPCIÓN

Ámbito de la invención

La invención que a continuación se expone, se refiere a métodos de preparación del compuesto químico 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]-piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

Estado de la técnica

Los derivados del ácido quinolona carboxílico son ampliamente utilizados como fármacos sintéticas antibacterianas en medicina. Los compuestos del grupo de los fluoroquinolonas poseen una acción bactericida y una demostrada actividad contra un amplio espectro de microorganismos grampositivos y gramonegativos, bacterias atípicas, anaeróbicas y de rápida acidificación: Micoplasma spp., Chlamidia spp., y Legionella spp. Antimicrobial. Los medios antimicrobianos basados en ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolincarboxílico son eficientes contra la mayoría de las cepas de microorganismos resistentes a los antibióticos beta-lactánicos y a los macrólidos.

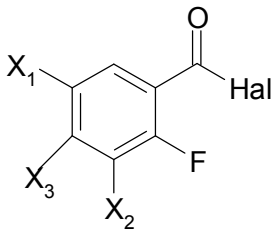
En la solicitud DE 42004144 A1 (publicada el 15.07.1993) se describen métodos para la preparación de compuestos de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

El compuesto se obtiene mediante dos métodos: En el primer método, el ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolincarboxílico se obtiene a partir de derivados de ácido quinoloncarboxílico y naftiridoncarboxílico (sales de adición de ácido, sales alcalinas, sales alcalinotérreas, sales de plata y de guanidina de los ácidos correspondientes) que comprenden aminas cíclicas, mediante la reacción con compuestos que contienen halógeno, en presencia de agentes de unión a ácidos.

En el segundo método, los mismos derivados de ácido quinoloncarboxílico se someten a reacción con un aceptor de Michael, por ejemplo, un éster dialquílico del ácido

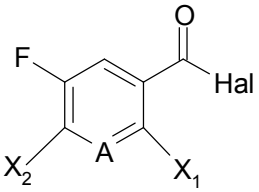
acetilendicarboxílico o el éster alílico de ácido propiónico. En estos métodos, los compuestos intermedios racémicos interaccionan con un reactivo auxiliar enantioméricamente puro, los diaestereómeros obtenidos se separan mediante cromatografía y el grupo quiral auxiliar en el diastereómero obtenido se elimina de nuevo. Las aminas bicíclicas racémicas pueden convertirse, mediante reacción con ácidos enantioméricamente puros o ácidos sulfónicos, en una mezcla de sales diaestereoméricas, que se separan mediante cristalización fraccionada en sales diaestereoméricamente puras. La relación molar de la amina y el ácido enantioméricamente puro puede variar en un intervalo amplio. El tratamiento de estas sales con hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos permite separar las aminas enantioméricamente puras. La escisión de los racematos de los compuestos intermedios principales formados durante la preparación de las aminas bicíclicas racémicas con ácidos enantioméricamente puros se realiza de un modo similar. Las aminas racémicas y los compuestos intermedios se pueden separar cromatográficamente sobre soporte quiral, se pueden convertir mediante unión química con un residuo de acilo quiral en una mezcla de diaestereómeros, que se separan mediante destilación, cristalización o cromatografía en derivados de acilo diaestereoméricamente puros, a partir de los cuales se obtienen aminas enantioméricamente puras mediante saponificación. Dichos métodos tienen un inconveniente que consiste en que el proceso de la implementación de los métodos tiene como resultado la formación tanto de una mezcla racémica de compuestos intermedios como de una mezcla racémica de compuestos finales, de modo que se requiere separación cromatográfica, que, a su vez, requiere un gran gasto de disolventes y de tiempo.

Se conoce un método para la preparación de derivados de ácido 3-quinolincarboxílico, en la que los compuestos de la fórmula general

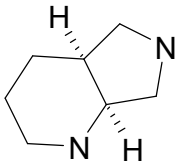


se someten a reacción con éster dietílico de ácido malónico en el medio del disolvente en presencia de metilato de magnesio, dando lugar a los ésteres correspondientes, en la que los correspondientes sustituyentes X_1, X_2, X_3 y Hal, que representan diferentes sustituyentes, incluidos los grupos cloro, flúor y metoxi, pueden ser iguales o diferentes, y después se someten a saponificación parcial y descarboxilación en medio acuoso en presencia de cantidades catalíticas de ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico. Los

compuestos obtenidos se someten a reacción con éster trietílico de ácido ortofórmico en presencia de anhídrido acético. Los compuestos intermedios formados se someten adicionalmente a reacción con ciclopropilamina, seguida de la etapa de ciclación, tras lo cual se une la amina necesaria (solicitud de EP n.º 0167763 A1, publicada el 15 de enero de 1986). El inconveniente de este método reside en el rendimiento poco satisfactorio del producto. Además, la saponificación alcalina puede producir productos secundarios capaces de formar polímeros, lo que no es deseable. Asimismo, la saponificación en condiciones ácidas da lugar a la liberación de fluoruro de hidrógeno, lo que conduce a corrosión de la planta de producción y a la contaminación del producto con complejos de fluoruro metálico. La patente de invención UA 41323 C2 describe un método para la preparación de derivados de ácido 3-quinoloncarboxílico que comprende las etapas de reacción de un haluro de ácido con un éster de un ácido carboxílico en un disolvente en presencia de un agente alcalino, la reacción con una amina heterocíclica, saponificación alcalina y aislamiento del producto en forma libre o en forma de sales. El haluro de ácido de la fórmula



en la que X_1, X_2 y Hal son cloro o flúor, y A indica CH, CF, CCI, se somete a saponificación con ácido aminoacrílico, después con ciclopropilamina y la posterior saponificación, lo que da lugar a que se produzca ciclación en presencia de carbonato potásico. Cada etapa se realiza sin aislamiento y purificación previos de los productos intermedios. El compuesto siguiente se usa como amina heterocíclica:



El aislamiento del producto final se realiza de un modo tal que, tras la saponificación alcalina, la mezcla de reacción se neutraliza con ácido y se separa del producto obtenido. El inconveniente de este método reside en que la reacción con éster de ácido acrílico produce productos secundarios capaces de entrar en reacciones de adición con enlaces insaturados de ácido acrílico, de modo que se producen productos de polimerización, que son venenosos y explosivos. Además de esto, la realización de las etapas siguientes del método sin aislamiento ni purificación de los productos intermedios

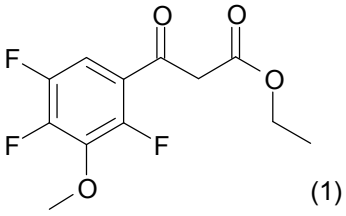
da lugar a la formación de una mezcla de productos secundarios que pueden participar en las posteriores etapas del método y dar lugar, a su vez, a la formación de una cantidad pequeña del producto final. El producto final contiene cantidades considerables de impurezas y, por tanto, requiere gastos sustanciales para aislarlo de las impurezas. Por tanto, la realización del método requiere gastos considerables de reactivos, disolventes, y es tecnológicamente compleja.

Descripción de la invención

La invención está dirigida a mejoras en el método de producir el compuesto ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolincarboxílico cambiando reacciones y reactivos en el método de preparación de dicho compuesto.

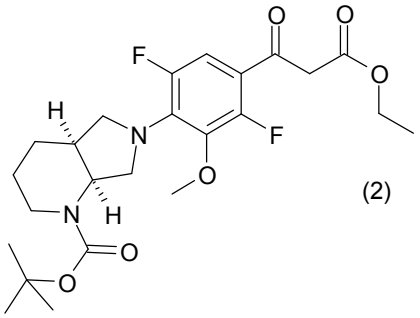
El problema se resuelve con el método para la preparación de 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolincarboxílico, que comprende las etapas de:

(1) introducción en el compuesto de fórmula (1)



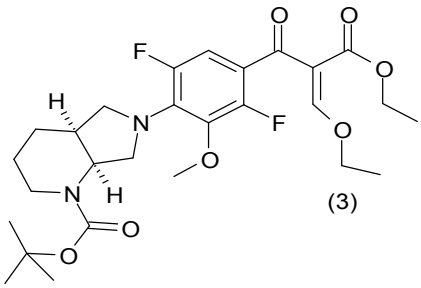
(1)

de terc-butiloctahidro-1H-pirrolo[3,4b]piridin-1-carboxilato, dando el compuesto de fórmula (2)



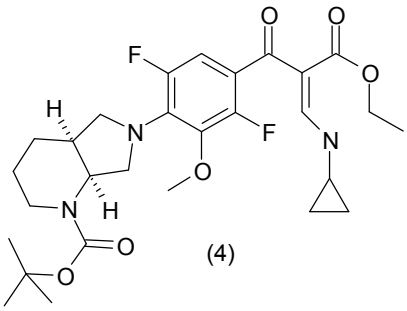
(2)

(2) reacción del compuesto (2) con ortoformiato de alquilo (se prefiere ortoformiato de trietilo) en anhídrido acético, dando el compuesto de fórmula (3)



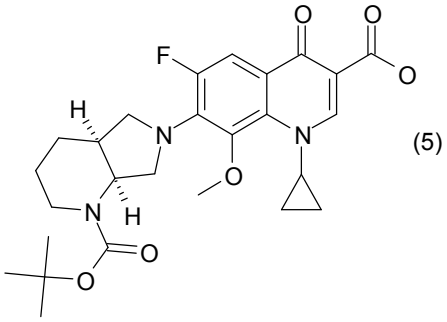
(3)

(3) adición de una amina cíclica al compuesto de fórmula (3), dando el compuesto de fórmula (4)



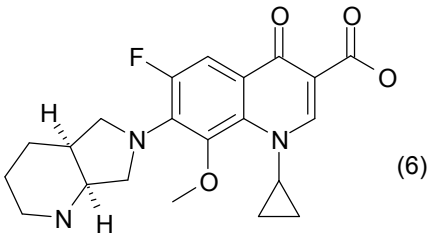
(4)

(4) ciclación del compuesto de fórmula (4) en condiciones alcalinas, dando el compuesto de fórmula (5)



(5)

(5) escisión del grupo protector Boc del compuesto de la fórmula (5), dando el compuesto final de fórmula (6)



(6)

Adicionalmente, en el método, la etapa (1) reivindicada se puede realizar en presencia de una base.

Adicionalmente, en el método, la etapa (2) reivindicada se puede realizar en anhídrido acético a 130 ºC.

Adicionalmente, en el método la etapa (3) reivindicada se puede realizar a temperatura ambiente.

Adicionalmente, en el método, la etapa (4) reivindicada se puede realizar en presencia de hidróxido potásico 3N a 50 ºC.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un espectro de RMN-H1 del compuesto (4AS,7aS)-terc-butil-6-(4-(3-etoxipropanol)-3,6-difluoro-2-metoxifenil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato.

La figura 2 es un espectro de RMN-H1 del compuesto (4aS,7aS)-terc-butil-6-(4-((Z)3-etoxi-2-(etoxicarbonil)acriloil)-3,6-difluoro-2-metoxifenil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato.

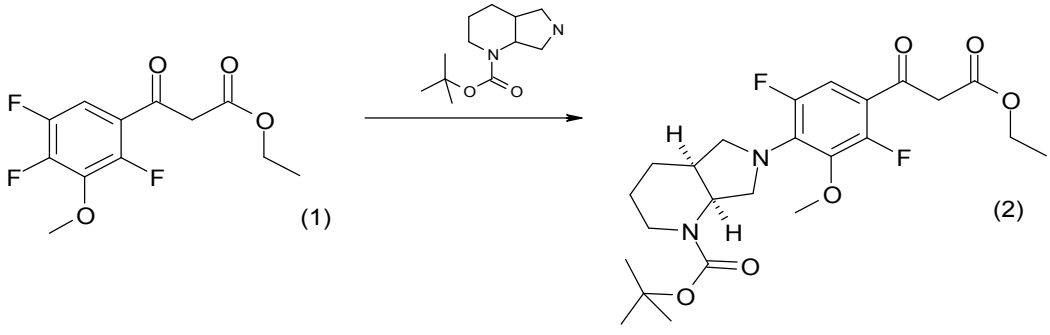
La figura 3 es un espectro de RMN-H1 del compuesto (4aS,7aS)-terc-butil-6-(4-((Z)3-ciclopropilamino)-2-(etoxicarbonil)acriloil)-3,6-difluoro-2-metoxifenil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato.

La figura 4 es un espectro de RMN-H1 del compuesto ácido 7-((4aS,7aS)-1-terc-butoxicarbonil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]-piridin-6-(2H)-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico.

La figura 5 es un espectro de RMN-H1 del compuesto ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

Realización(es) de la invención

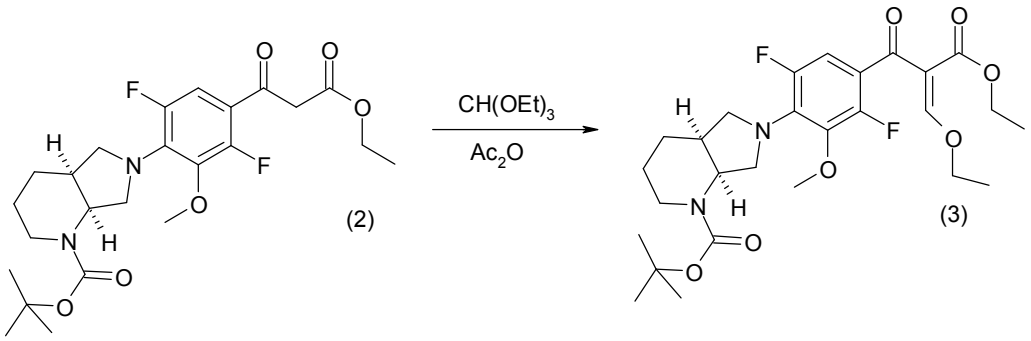
La etapa (1) comprende una reacción, tal como la adición de una amina quiral, en este caso (4AS,7aS)-terc-butiloctahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato, a etil-3-oxo-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)propanoato (1), que da (4AS,7aS)-terc-butil-6-(4-(3-etoxipropanol)-3,6-difluoro-2-metoxifenil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato (2).



El grupo protector de la amina se puede elegir del grupo que consiste en grupo alcoxicarbonilo, grupo arilalcoxicarbonilo, grupo acilo, grupo alcoxialquilo o grupo sililo sustituido. No se imponen limitaciones especiales sobre el tipo de grupo protector de amino y en la reacción se pueden usar algunos grupos hasta que comienzan a inhibir la

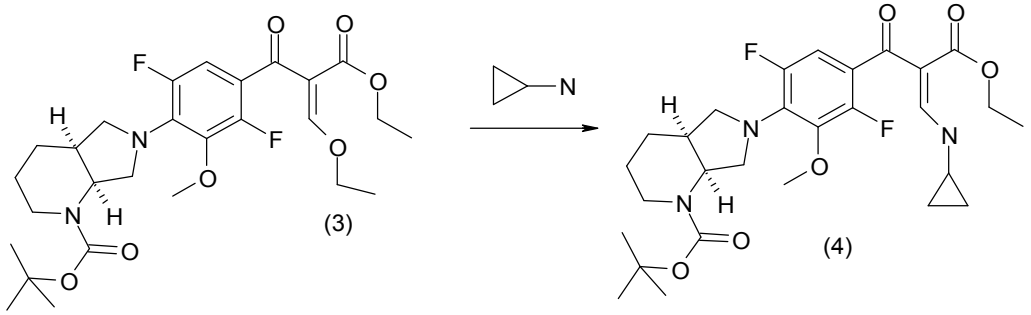
interacción entre el compuesto (1) y el compuesto amino. Se usan de forma ventajosa el grupo terc-butoxicarbonilo y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, prefiriéndose el grupo terc-butoxicarbonilo. En la reacción se usa uno o más equivalentes de amina. La reacción se realiza en presencia de una base, ya que en esta etapa se produce HF, que puede inhibir la reacción con el compuesto (1) al formar una sal amina.

La etapa (2) comprende una acción, tal como la reacción del compuesto (2) con ortoformiato de alquilo en anhídrido acético, lo que da lugar a la formación del compuesto de fórmula (3).



El ortoformiato de alquilo y el anhídrido acético se usan en cantidades equivalentes. El ortoformiato de alquilo puede contener grupos alquilo de uno a seis átomos de carbono (C1-C6). Los compuestos preferentes son ortoformiato de trietilo y ortoformiato de trimetilo. El ortoformiato de alquilo se usa como reactivo y disolvente de forma simultánea. La reacción se realiza en el intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente durante de una a seis horas.

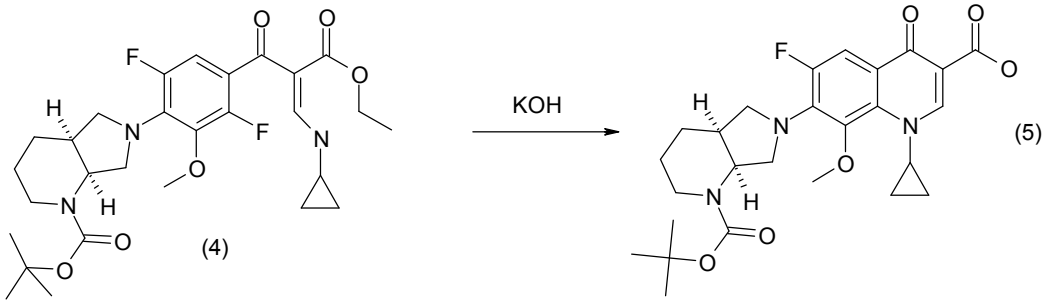
La etapa (3) comprende la reacción del compuesto de fórmula (3) con amina cíclica, dando el compuesto de fórmula (4).



La reacción se realiza en presencia de una base, que se puede elegir del grupo de bases orgánicas, por ejemplo trimetilamina, trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina, y bases inorgánicas, tales como amonio, carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico e hidróxido potásico. Se prefieren las aminas terciarias, en particular trietilamina. La amina puede estar en forma de sal de un ácido, que puede ser inorgánico, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos bromhídrico, fluorhídrico

yodhídrico, u orgánico, tales como ácido toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico (el ácido sulfónico puede contener un átomo de halógeno o grupo alquilo como sustituyente), ácido trifluoroacético, ácidos maleico y fumárico. Tampoco hay limitaciones en la elección del disolvente y muchos disolventes se usan hasta que comienzan a inhibir la reacción. Es posible usar tolueno, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y N-metilpirrolidona. El tolueno es particularmente preferido. La reacción se realiza a temperatura ambiente durante de 30 minutos a 6 horas, en función de la formación del producto final y el consumo de los compuestos iniciales.

La etapa (4) comprende la ciclación del compuesto de fórmula (4), dando el compuesto de fórmula (5):



La etapa (4) se realiza en presencia de una base, el catalizador de transferencia de fase puede ser uno combinado, aunque no siempre es necesario aislar y purificar el compuesto (4).

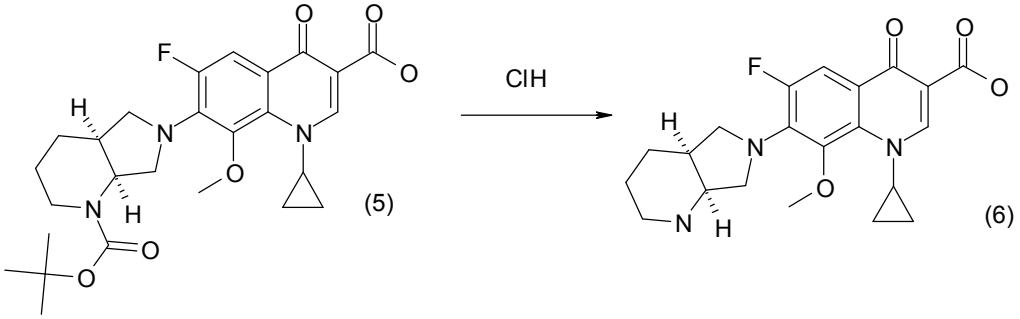
La reacción usa tanto bases orgánicas, tales como trimetilamina, trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina, como bases inorgánicas, tales como amonio, carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico e hidróxido potásico. Se prefiere el uso de hidróxido potásico. La base se usa de forma ventajosa en una cantidad necesaria para capturar el fluoruro de hidrógeno generado en el cierre del anillo e hidrolizar el éster. La base se puede añadir directamente en la mezcla de reacción o se puede añadir en la mezcla de reacción como una solución acuosa. No es necesario añadir una base o solución al disolvente de la reacción.

Los disolventes usados incluyen tolueno, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y N-metilpirrolidona. Se prefiere el uso de tolueno. Se usa bromuro de tetrabutilamonio como catalizador. La reacción se puede realizar en el intervalo de temperatura desde la temperatura ambiente al punto de ebullición de la mezcla de reacción. El tiempo de reacción depende del tiempo de conversión de los compuestos iniciales en los finales y puede ser desde una a 24 horas.

Al realizar el modo de realización reivindicado, el compuesto (5) se puede aislar y purificar mediante técnicas habituales. En un método, el pH de la mezcla de reacción se

ajusta mediante la adición del ácido correspondiente y la mezcla se agita mientras se enfría con hielo. Los cristales que precipitan se eliminan mediante filtración. En otro modo de realización, el pH de la mezcla de reacción se ajusta mediante la adición del correspondiente ácido y la adición del correspondiente disolvente en la mezcla de reacción para aislar este compuesto concreto. El extracto obtenido se concentra y el compuesto (5) se recristaliza en el correspondiente disolvente. El compuesto (5) se obtiene en forma libre o en forma de sal. Los ejemplos de sales incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos bromhídrico, fluorhídrico y yodhídrico, así como sales de ácidos orgánicos, tales como ácido toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, ácido tricloroacético, ácido acético, ácido fórmico, ácido fumárico, y sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio o litio. Incluso si el compuesto es una mezcla de la forma libre y la sal, el compuesto se puede aislar en forma de solvato. El solvato se puede formar con agua, etanol, propanol, acetonitrilo, acetona, o se puede formar mediante absorción de agua.

La etapa (5) se realiza mediante escisión de terc-butilcarboxilato a partir del compuesto de fórmula (5), dando el compuesto de fórmula (6):



La etapa (5) se realiza en disolvente con calentamiento con ácido clorhídrico.

A continuación se presentan ejemplos que demuestran una de las posibles realizaciones del método para la preparación reivindicada del compuesto ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]-piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolincarboxílico.

Ejemplo 1.

Preparación de (4AS,7aS)-terc-butil-6-(4-(3-etoxipropanol)-3,6-difluoro-2-metoxifenil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato.

A la solución que contiene etil-3-oxo-3-(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)propanoato (5 g, 18,1 mmol), acetonitrilo (50 ml) y trietilamina (5,1 ml, 2 eq.) se añadió (4AS,7aS)-terc-butiloctahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato, y la mezcla se agitó a 25 ºC

durante tres días y a 50 ºC durante 4 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadieron tolueno (50 ml) y salmuera saturada (30 ml). El residuo orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto se obtuvo como una sustancia de color amarillo-verde, 7,295 g (84 %).

El compuesto se ha identificado mediante métodos fisicoquímicos. El espectro de RMN del compuesto se presenta en la figura 1.

Ejemplo 2.

Preparación de (4aS,7aS)-terc-butil-6-(4-((Z)3-etoxi-2-(etoxicarbonil)acriloil)-3,6-difluoro-2-metoxifenil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato.

(4AS,7aS)-terc-butil-6-(4-(3-etoxipropanol)-3,6-difluoro-2-metoxifenil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato (1,033 g, 2,14 mmol) se disolvió en anhídrido acético (1,21 ml, 6 eq.) y ortoformiato de trietilo (2,13 ml, 6 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a 130 ºC. Tras ello, la mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó a presión baja. Al residuo se añadió tolueno (10 ml) y la mezcla de reacción se sometió a ebullición dos veces. El ácido acético presente en el líquido se neutralizó con bicarbonato sódico y el producto inorgánico formado se eliminó mediante filtración. El disolvente que queda tras la filtración se eliminó a presión reducida, dejando un sedimento de color amarillo-naranja, 933 mg (81 %).

El compuesto se ha identificado mediante métodos fisicoquímicos. El espectro de RMN del compuesto se presenta en la figura 2.

Ejemplo 3.

Preparación de (4aS,7aS)-terc-butil-6-(4-((Z)3-ciclopropilamino-2-(etoxicarbonil)acriloil)-3,6-difluoro-2-metoxifenil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato.

A la solución que contiene (4aS,7aS)-terc-butil-6-(4-((Z)3-etoxi-2-(etoxicarbonil)acriloil)-3,6-difluoro-2-metoxifenil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato (787 mg, 1,45 mmol), tolueno (15,2 ml) y trietilamina (0,22 ml, 1,1 eq.) se añadió ciclopropilamina (390 mg, 6,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 25 ºC. El residuo orgánico se lavó con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se eliminó a presión reducida. El (4aS,7aS)-terc-butil-6-(4-((Z)3-ciclopropilamino-2-(etoxicarbonil)acriloil)-3,6-difluoro-2-metoxifenil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato, 789 mg (99 %), se obtuvo como una sustancia de color amarillo-naranja.

Ejemplo 4.

Preparación de ácido 7-((4aS,7aS)-1-terc-butoxicarbonil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]-piridin-6-(2H)-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico.

A la solución que contiene (4aS,7aS)-terc-butil-6-(4-((Z)3-ciclopropilamino)-2-(etoxicarbonil)-acriloil)-3,6-difluoro-2-metoxifenil)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato (736 mg, 1,34 mmol), tolueno (14,8 ml) y solución 3N de hidróxido potásico (2,23 ml, 5 eq.) se añadió bromuro de tetrabutilamonio (TBAB, 8 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 50 ºC. Otra porción de la solución 3N de hidróxido potásico (2,23 ml, 5 eq.) se añadió a la mezcla de reacción y la agitación continuó durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se acidificó ligeramente con una solución 3N de ácido clorhídrico para formar una suspensión, a la cual se añadió agua (15 ml) y salmuera (5 ml) para la separación. El residuo acuoso se extrajo con tolueno (20 ml × 2); esto se realizó para recuperar los componentes orgánicos y se combinaron todas las capas orgánicas. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó mediante evaporador rotatorio a presión reducida. El residuo se cristalizó y el disolvente se eliminó a presión reducida. Tras ello, el residuo se disolvió en tolueno (1,5 ml) y hexano (15 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a 25 ºC. Los precipitados obtenidos se eliminaron mediante filtración y se secaron. Como resultado se obtuvieron 558 mg (83 %) del compuesto ácido 7-((4aS,7aS)-1-terc-butoxicarbonil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]-piridin-6-(2H)-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico como cristales de color amarillo-naranja.

El compuesto se ha identificado mediante métodos fisicoquímicos. El espectro de RMN del compuesto se presenta en la figura 4.

Ejemplo 5.

Preparación de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-7-((4aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(2H)-il)-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico.

El ácido 7-((4aS,7aS)-1-terc-butoxicarbonil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-b]-piridin-6-(2H)-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico se suspendió en etanol (727 mg, 1,45 mmol) a 22-30 °C, se trató con 21,70 mg de ácido clorhídrico (37 % en peso) y se calentó a reflujo durante 2 horas. Tras la finalización de la conversión, se retiró la mayoría del alcohol. La sal del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolincarboxílico formada se precipitó, la solución se calentó hasta 40 ºC y se añadió diclorometano. La precipitación del ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolincarboxílico se realizó

disolviendo la sal clorhidrato en una mezcla 1:1 de disolventes EtOH/agua. Se añadió una solución al 30 % de hidróxido sódico en porciones a 0-7 ºC hasta que el pH alcanzó un valor de pH >12,5. Tras 4-48 horas, la sustancia precipitada se eliminó mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El método da un polvo de color blanco a amarillento, 518 mg (89 %), con un punto de ebullición de 324-325 ºC.

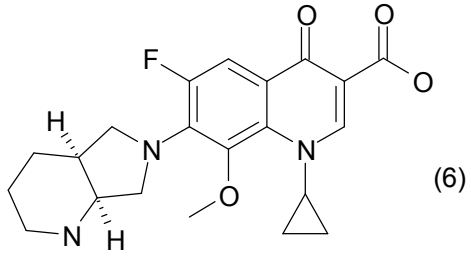
El compuesto se ha identificado mediante métodos fisicoquímicos. El espectro de RMN del compuesto se presenta en la figura 5.

A partir de los ejemplos presentados se puede ver que al realizar el método reivindicado de preparación de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]-piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolincarboxílico se usan reactantes más fácilmente accesibles y al realizar las etapas del método reivindicado como resultado de la adición, en la primera etapa, de la amina quiral que contiene el grupo protector, no se forman mezclas racémicas, lo que requeriría la separación y la purificación en columna cromatográfica con gel de sílice. De este modo, en el método reivindicado se forman compuestos intermedios enantioméricamente puros, que se pueden cristalizar y purificar fácilmente, y usar en las etapas posteriores. Debido a esto, aumenta el rendimiento en cuanto a los compuestos intermedios y al producto final. Por tanto, el método reivindicado hace que sean innecesarios gastos adicionales de disolventes, gel de sílice, reactivos, tiempo, y es económicamente sólido. Las propias operaciones de fabricación, como norma, se realizan en condiciones normales (sin calentamiento adicional ni disminución considerable de la temperatura) y sin la necesidad de mantener estrictamente los valores de pH, y el método se realiza sin el uso de disolventes costosos. Lo anterior tiene como resultado que el método para la preparación reivindicado es tecnológicamente simple en comparación con un análogo y no requiere operaciones técnicas complejas especiales, lo que a su vez simplifica el método de preparación del compuesto químico dado y reduce los costes del producto final, al tiempo que la producción comercial que usa el método reivindicado tiene un grado bajo de amenaza ambiental.

Con los ejemplos presentados de la realización del método reivindicado para la preparación de ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]-piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolincarboxílico se pretende únicamente ilustrar la invención, y no limitarla.

REIVINDICACIONES

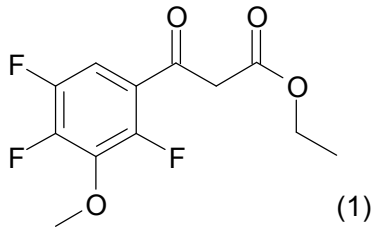
1. Método para la preparación del compuesto de fórmula (6)



(6)

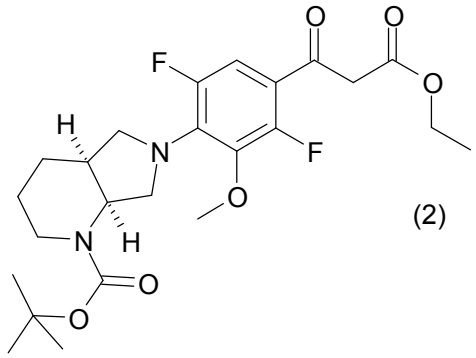
caracterizado por que el método comprende las etapas:

(1) introducción en el compuesto de fórmula (1)



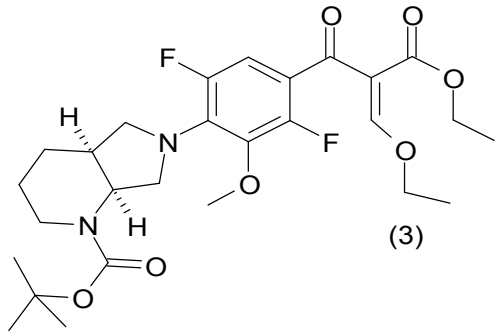
(1)

de terc-butiloctahidro-1H-pirrolo[3,4b]piridin-1-carboxilato, dando el compuesto de fórmula (2)



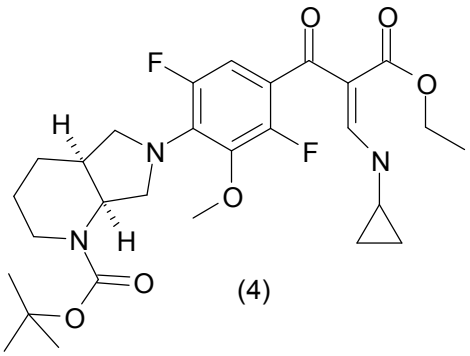
(2)

(2) reacción del compuesto (2) con ortoformiato de trietilo en anhídrido acético, dando el compuesto de fórmula (3)



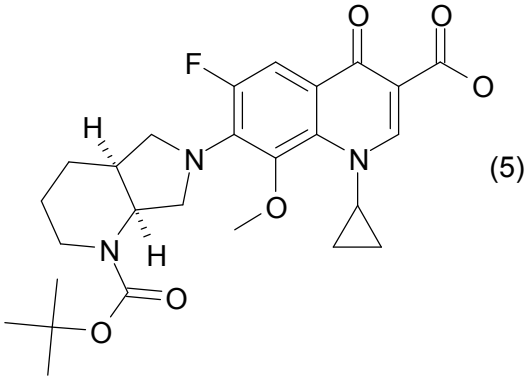
(3)

(3) adición de una amina cíclica al compuesto de fórmula (3), dando el compuesto de fórmula (4)



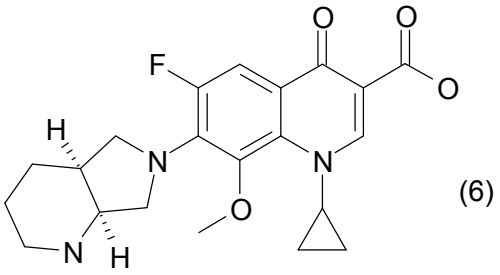
(4)

(4) ciclación del compuesto de fórmula (4) en condiciones alcalinas, dando el compuesto de fórmula (5)



(5)

(5) escisión de los grupos protectores Boc del compuesto de la fórmula (5), dando el compuesto final de fórmula (6)



(6)

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la etapa (1) se realiza en presencia de una base.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la etapa (2) se realiza en anhídrido acético a 130 ºC.

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la etapa (3) se realiza a temperatura ambiente.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la etapa (4) se realiza en presencia de hidróxido potásico 3N a 50 ºC.

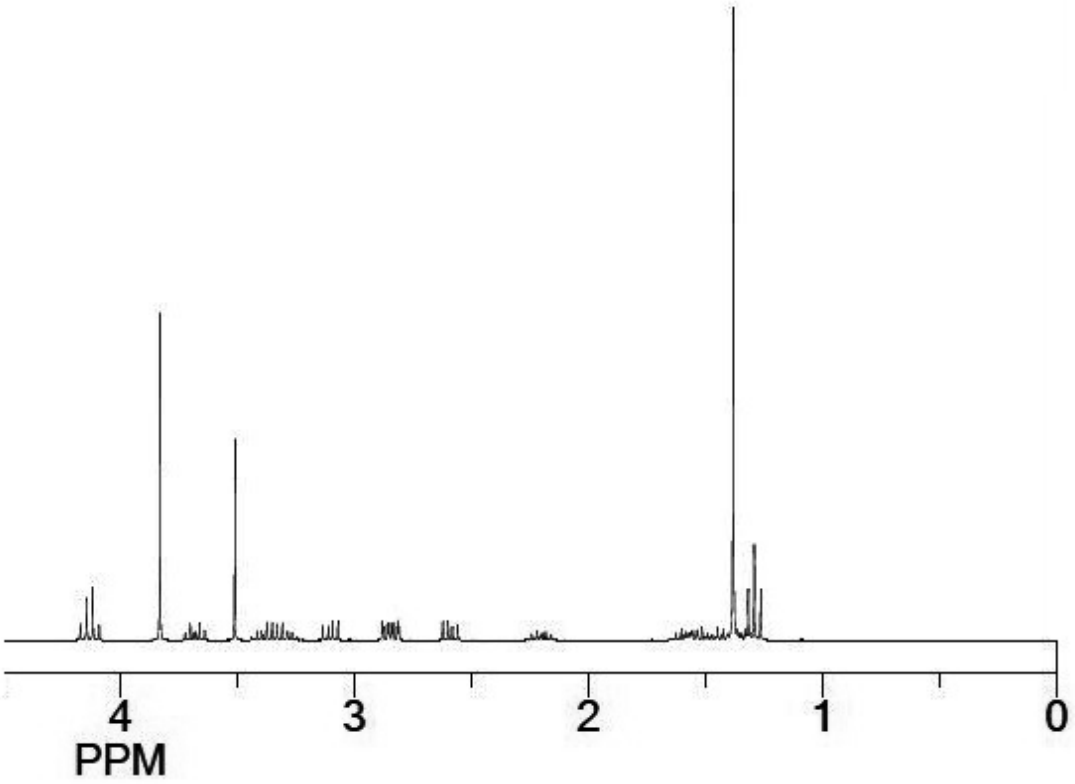


Figura 1

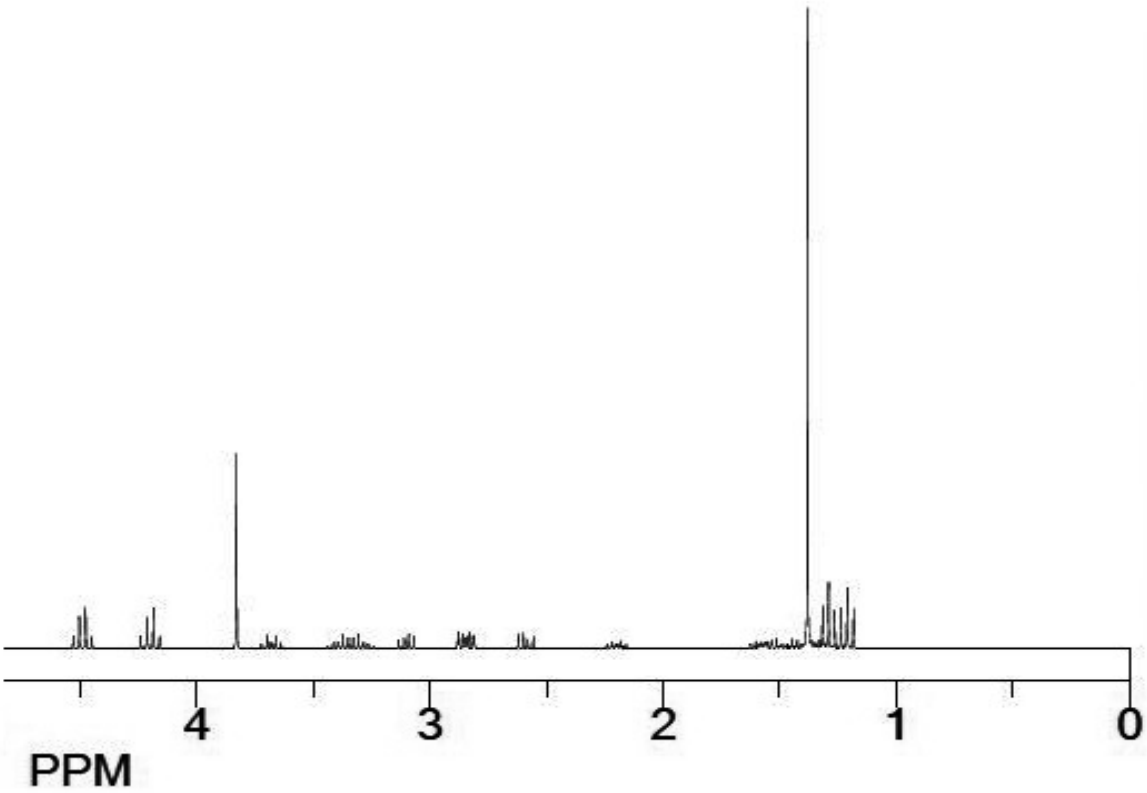


Figura 2

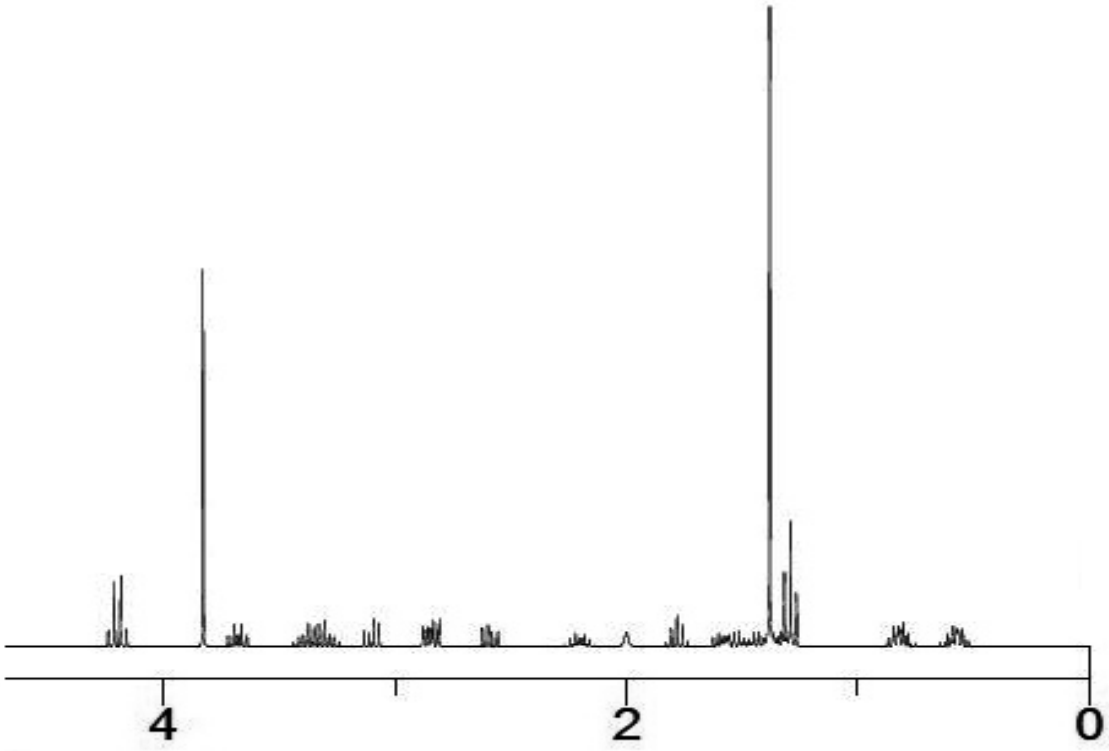


Figura 3

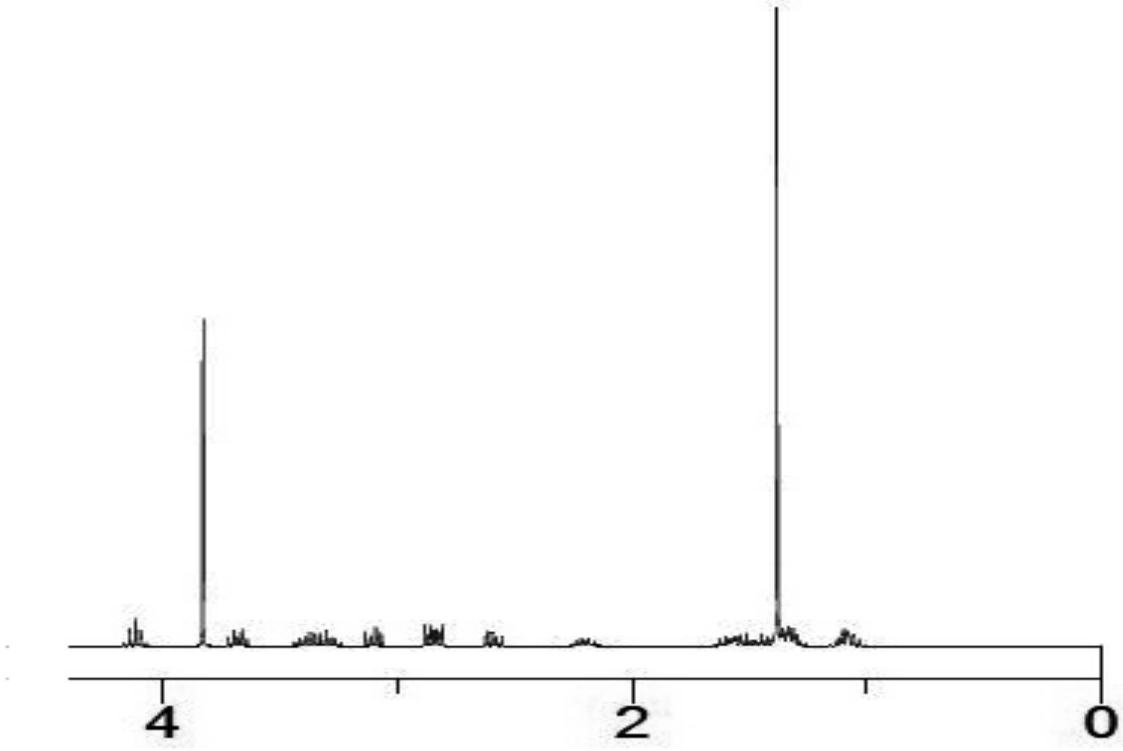


Figura 4

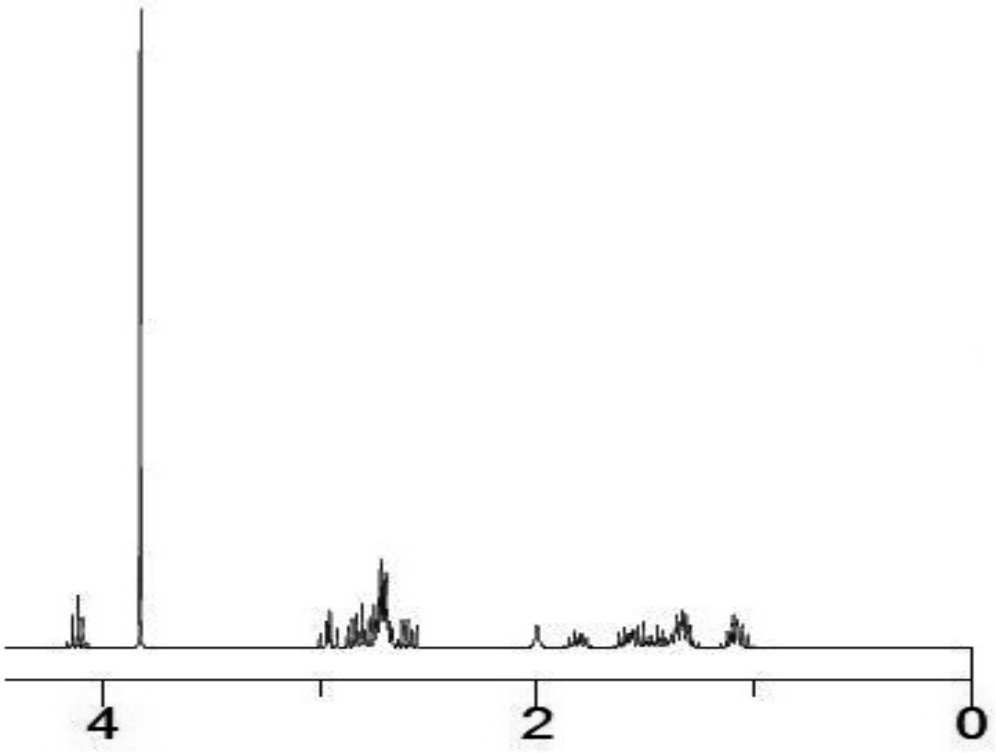


Figura 5

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201590015

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 05.06.2013

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) **Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
A	EP 0550903 A1 (BAYER AG) 14.07.1993, página 13, fórmula II; página 14, tabla, línea 6, compuesto 4; Páginas 35-36, ejemplo M; página 48, ejemplo 19.	1-5
A	EP 0167763 A1 (BAYER AG) 15.01.1986, Página 5, línea 18-página 6, línea 7; página 9, línea 7-página 11, línea 10.	1-5
A	WO 2008/059521 A2 (MSN LABORATORIES LIMITED) 22.05.2008, Página 1, líneas 6-20; esquemas 1-5.	1-5
A	US 2006/0111369 A1 (SOMBERG, J.C. & RANADE, V.V.) 25.05.2006, Página 2, figura.	1-5
A	REDDY, P. et al. “Reaction Kinetics of Nucleophilic Substitution in the Synthesis of Moxifloxacin”. Chemistry and Biology Interface 2012, Volumen 2, Número 5, páginas 303-313. Ver página 303, resumen e introducción.	1-5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	**Examinador**	**Página**
28.03.2017	G. Esteban García	1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D471/04 (2006.01)
A61K31/4709 (2006.01)
A61P31/04 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, REGISTRY, CAPLUS, NPL, XPESP, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, GOOGLE PATENTS, GOOGLE SCHOLAR

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.03.2017

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-5	**SI**
	Reivindicaciones		**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	1-5	**SI**
	Reivindicaciones		**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	EP 0550903 A1 (BAYER AG)	14.07.1993
D02	EP 0167763 A1 (BAYER AG)	15.01.1986

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es un **método** en varias etapas para la **preparación** de un compuesto de fórmula **6** (ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-[(*4aS*, *7aS*)-octahidro-6*H*-pirrolo [3,4-*b*] piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolincarboxílico).

El documento D01 divulga una serie de derivados de ácido 7-amino-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico (ver página 13, fórmula II), entre los que se encuentra moxifloxacino, cuando en la fórmula general R^1 es ciclopropilo, R^2 y X^1 son H, Y es CH_2 y A es C-OCH_3 (ver página 14, tabla, línea 6, compuesto 4). El documento divulga también un procedimiento para la preparación de estos compuestos a partir de cloruro de 2-bromo-3,4,5,6-tetrafluorobenzoilo (**1**), que comprende las etapas de obtención del éster etílico del ácido (2-bromo-3,4,5,6-tetrafluorobenzoil)acético (**3**) (equivalente al compuesto **2** de la invención, que no posee la amina bicíclica en posición 4), su reacción con ortoformiato de trietilo en anhídrido acético para dar lugar al 2-bromo-(3,4,5,6-tetrafluorobenzoil)acrilato de etilo (**4**) (equivalente al compuesto **3** de la invención; etapa 2 del procedimiento de la invención), la condensación de éste con ciclopropilamina (etapa 3 del procedimiento de la invención) para formar 3-ciclopropilamino-2-(2-bromo-3,4,5,6-tetrafluorobenzoil)acrilato de etilo (**5**) (equivalente al compuesto **4** de la invención), su tratamiento en medio básico (NaF) seguido por hidrólisis en medio ácido (etapas 4 y 5 del procedimiento de la invención), lo que da lugar a ácido 2-bromo-1-ciclopropilamino-6,7,8-trifluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinacarboxílico (ver páginas 35-36, ejemplo M). La reacción posterior del ácido 4-oxo-quinolonincarboxílico anteriormente preparado con la amina secundaria apropiada da lugar al compuesto 7-aminosustituido, como es moxifloxacino, obtenido a partir de [*S*,*S*]-2,8-diazabiciclo[4.3.0]nonano (página 48, ejemplo 19).

La principal diferencia existente entre el procedimiento divulgado en el documento D01 y el procedimiento de la invención es que en este último la amina bicíclica en posición 7 del anillo final de quinolona se introduce en la primera etapa del procedimiento, antes de formar este anillo, en lugar de una vez que se ha generado éste, en la última etapa, como ocurre en D01.

El documento D02 divulga una serie de derivados de ácido 7-amino-1-ciclopropil-6,8-dihalo-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolincarboxílico, que comparten el mismo esqueleto que el compuesto de la invención (moxifloxacino, compuesto **6** de la invención; ver página 1, líneas 1-4; fórmula **I**), así como un procedimiento para su obtención, que comprende la transformación de (6-fluorobenzoil)acetato de etilo (**4**) (equivalente al compuesto **2** de la invención), por reacción con ortoformiato de etilo en anhídrido acético, en (6-fluorobenzoil)acrilato de etilo (**5**) (equivalente al compuesto **3** de la invención), cuya condensación con ciclopropilamina y posterior ciclación da lugar a 3-ciclopropilamino-2-(6-fluorobenzoil)acrilato de etilo (**7**) (equivalente al compuesto **4** de la invención), que, tras la hidrólisis del éster etílico en medio básico permite obtener el correspondiente derivado de ácido 1-ciclopropilamino-6,7,8-trihalo-1,4-dihidro-4-oxo-3-quinolinacarboxíclico (**II**) (ver página 9, línea 7-página 11, línea 10; esquema). Finalmente, la reacción del compuesto (**II**) con la amina secundaria apropiada (**III**) da lugar a los derivados de fórmula (**I**) (ver página 5, línea 18-página 6, línea 7).

Como en el caso anterior, el procedimiento divulgado en el documento D02 introduce la amina bicíclica en posición 7 del anillo final de quinolona una vez se ha generado dicho anillo, en la última etapa de síntesis.

Los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros, divulga ni contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia un procedimiento de preparación de moxifloxacino como el de la invención, que introduce la amina bicíclica que aparece en posición 7 del anillo final de quinolona en las etapas iniciales, sobre el derivado de benzoilacetato de etilo, previamente a la formación del esqueleto de quinolona (reivindicación independiente **1**).

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-5** reúne los requisitos de patentabilidad (novedad y actividad inventiva) establecidos en el Artículo 4.1 de la Ley de Patentes 11/1986.