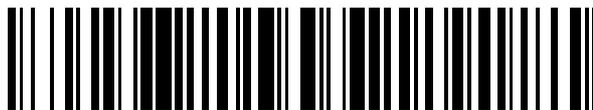


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



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

21 Número de solicitud: 201590015

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

R1

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**

71 Solicitantes:

**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-DIHI-DRO-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-pirroló[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.

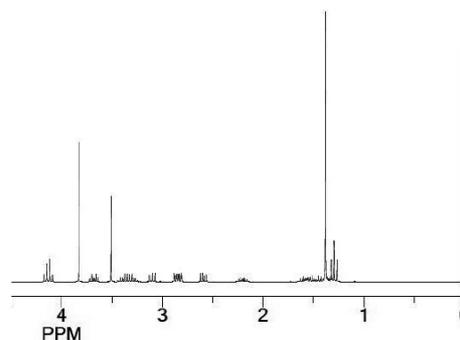


Figura 1



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 TÉCNICA

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  
28.03.2017

Examinador  
G. Esteban García

Página  
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**

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

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-6H-pirroló [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<sup>1</sup> es ciclopropilo, R<sup>2</sup> y X<sup>1</sup> son H, Y es CH<sub>2</sub> y A es C-OCH<sub>3</sub> (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-quinolincarboxílico (ver páginas 35-36, ejemplo M). La reacción posterior del ácido 4-oxo-quinolincarboxílico anteriormente preparado con la amina secundaria apropiada da lugar al compuesto 7-aminosustituido, como es moxifloxacino, obtenido a partir de [S,S]-2,8-diazabicyclo[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-quinolincarboxílico (**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.