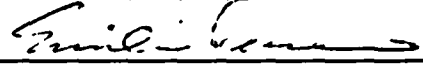


FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

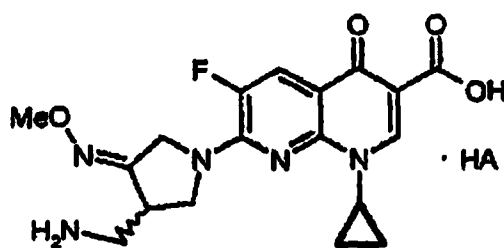
1	SOLICITUD DE:	
	☐ Corrección de Error Material	☒ Modificación a una solicitud
2	SOLICITANTE	Nombre: LG LIFE SCIENCES LTD. sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República de Corea. Dirección: LG Twin Tower, East Tower, 20 Yoido-dong, Youngdungpo-ku, Seúl 150-010, República de Corea. Domicilio: Seúl, República de Corea. Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com
		IDENTIFICACIÓN
		C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ Otro ☐
		Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com
		IDENTIFICACIÓN
		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐
		Número: 438.019 TP 31.929
4	Número de expediente: <u>04.099.283</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento un nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 11 reivindicaciones, en donde se modificó la reivindicación 3, dicha modificación está sustentada en el ejemplo 6 de la memoria descriptiva originalmente presentada. Así mismo, presento nueva memoria descriptiva, en donde en las páginas 13 y 14 se efectuaron correcciones de redacción. Solicito que el examen de patentabilidad se efectúe teniendo en cuenta éste nuevo capítulo reivindicatorio.	
6	Comprobante de pago No. <u>06 80,325 y 07 61581</u> Fecha: <u>18/10/2006 y 31/07/2007</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$ 99.000.00. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA:  C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

706
103

PROCESO PARA PREPARAR SALES ÁCIDAS DE GEMIFLOXACINA

CAMPO TÉCNICO

Esta invención se relaciona con un proceso novedoso para preparar sales ácidas de ácido quinolona carboxílico, este es, ácido 7-(3-aminometil-4-metoxiiminopirrolidin-1-il)-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico (en lo sucesivo denominado Gemifloxacina, que tiene una actividad antimicrobiana potente y esta representada por la siguiente fórmula 1:



1

En donde,

Me representa metil,

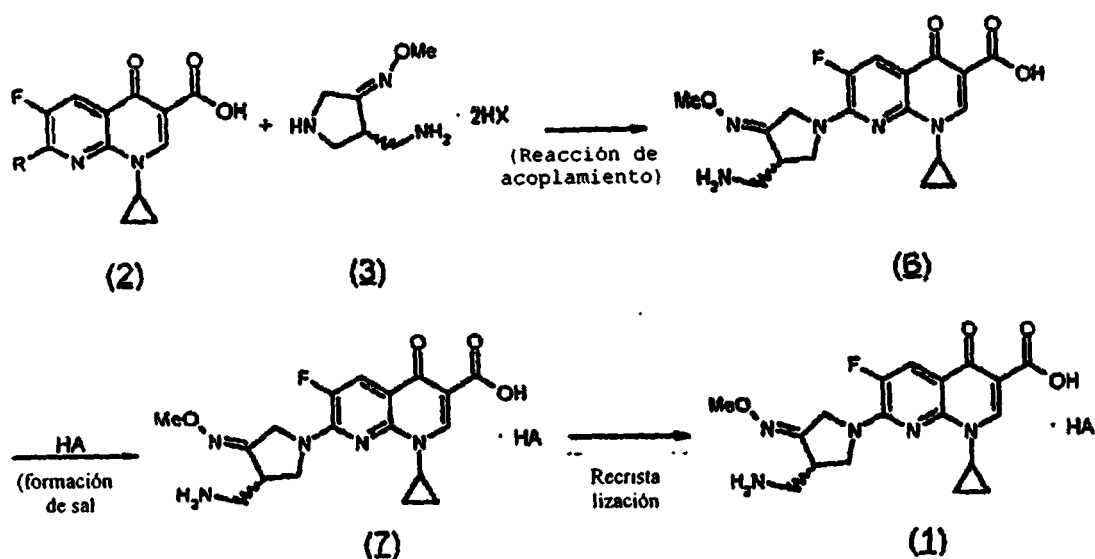
HA es un ácido orgánico o un ácido inorgánico

TÉCNICA ANTERIOR

Dicha Gemifloxacina y sus sales son compuestos descritos en la Patente Coreana No. 131999 de los presentes inventores (solicitud de Patente Coreana No. 94-13604, Patentes extranjeras que corresponden a esta Patente: EP 688722 A1, Patente JP No. 41050/1996, Patente Rusa No. 2120940, Patente Canadiense No. 2151890, Patente China No. 1114959, y Patente Estadounidense No. 5962468, 5869670, 5840916, 5776944, 5698570 y 5633262). Estos compuestos tienen potente actividad antimicrobiana y más aún pueden ser efectivamente utilizados como agentes para tratar seres humanos o animales infectados por bacterias.

Los presentes inventores habían preparado dichas sales ácidas de Gemifloxacina mediante un proceso de reacción de tres etapas, esto es, un proceso de síntesis a través de una reacción de acoplamiento, una formación de sal, y una recristalización, representada mediante el siguiente esquema de reacción 1:

(Esquema de reacción 1)



En donde,

Me representa metilo

R representa CL, F, Br, y metanosulfonilo, o paratoluenosulfonilo,

HX representa ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodídrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, o ácido sulfúrico,

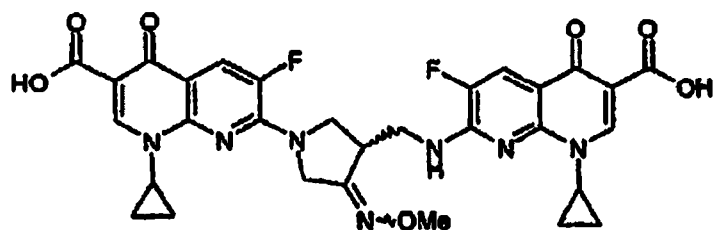
HA es un ácido orgánico o un ácido inorgánico.

Como se muestra en el esquema de reacción anterior 1, el compuesto (1) se prepara a través de un proceso de reacción de tres etapas, esto es, una reacción de acoplamiento, una formación de sal y una recristalización. La razón de porqué este proceso de

105
110

reacción de tres etapas es llevado a cabo es porque el compuesto (8) como impureza se forma en una cantidad de aproximadamente 6-12% mediante una reacción lateral bajo la reacción de acoplamiento y el compuesto (8) permanece en el compuesto (8) en una cantidad de aproximadamente 0,3 a 1,0%. Para remover la impureza resultante a través de la reacción de acoplamiento en 0,1% o menos la segunda etapa, esto es el proceso de formación de sal, ha sido llevada a cabo. Finalmente, el solvente orgánico utilizado en el proceso de formación de sal tenía que ser removido de la etapa de recristalización.

A través del proceso de tres etapas, una sal ácida de Gemifloxacina (1) como medicina materia prima que tiene una alta pureza era preparada con aproximadamente el 65% de rendimiento total. En razón a que la impureza resultante (8) de la reacción de acoplamiento del proceso anterior era difícil de ser removida, la formación de sal y las etapas de recristalización para remover la impureza tenían que ser llevadas a cabo.



8

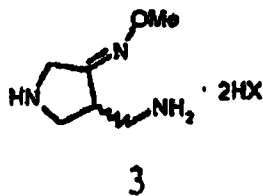
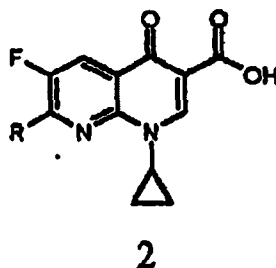
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

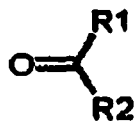
Los presentes inventores han conducido estudios intensivos con el fin de reducir el proceso de reacción de tres etapas anterior a un proceso de dos etapas. Como resultado, ellos han encontrado que el proceso de preparación que comprende las dos etapas anteriores tiene varias ventajas, tales como simplicidad del proceso de preparación, mejora de la productividad e incremento del rendimiento. Por lo tanto, ellos han completado la presente invención.

La presente invención suministra un proceso para preparar sales ácidas de Gemifloxacin representadas por la fórmula 1, que comprende las etapas de

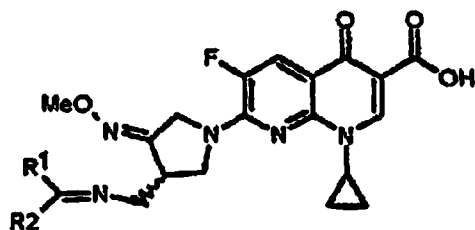
a) agregar un compuesto de fórmula 5 al ácido naftiridino carboxílico de fórmula 2 y sal 3-aminometil-4-metoxiiminopirrolidona de fórmula 3 en agua, un solvente orgánico o un solvente mezclado de este en la presencia de una base orgánica para llevar a cabo una reacción de acoplamiento, y

b) agregar un ácido de fórmula HA al compuesto resultante de fórmula 4 en agua, un solvente orgánico o un solvente mezclado de este para llevar a cabo la desprotección y las reacciones de formación de sal al mismo tiempo:

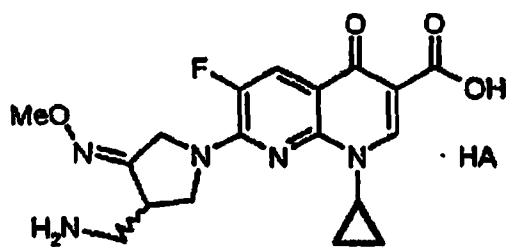




5



4



1

En donde,

R representa Cl, F, Br, I, metanosulfonilo o paratoluenosulfonilo,

Me representa metilo,

HX representa ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodídrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, o ácido sulfúrico,

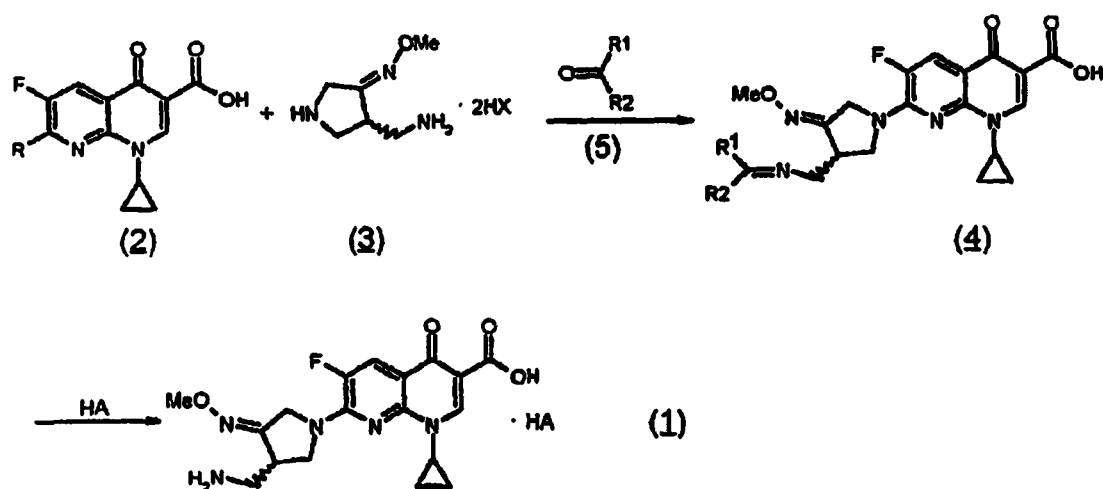
R1 y R2 independientemente uno del otro representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ recto o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ saturado o insaturado, o un grupo aromático que es no sustituido o sustituido por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo ciano o halógeno, o

R1 y R2 juntos con un grupo carbonilo al cual ellos están unidos forman un anillo, y HA es un ácido orgánico o un ácido inorgánico.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

El proceso de preparación de acuerdo con la presente invención se describe en detalle como el siguiente esquema de reacción 2:

(Esquema de reacción 2)



En donde,

Me, R, R1, R2, HX, y HA son como se definió anteriormente.

Como se muestra en el esquema de reacción anterior 2, para reducir las etapas de una formación de sal y una recristalización a una etapa al evitar la producción de impurezas (8), el compuesto (5) que tiene el grupo carbonilo se puede agregar al compuesto (3) bajo una reacción de acoplamiento para proteger un grupo amino primario en el compuesto (3) con el compuesto (5). Debido a esta protección, la producción de subproducto (8) puede

ser notoriamente prevenida en una cantidad de 0,1% o menos. El compuesto resultante (4), que es preparado del proceso anterior con un rendimiento de aproximadamente el 90% o más, es tratado con un ácido de fórmula HA para llevar a cabo la desprotección y las reacciones de formación de sal en una etapa. Por medio del procedimiento anterior que omite la etapa de reacción de recristalización, se produce una sal de Gemifloxacina del compuesto (1) con un rendimiento del 90% o más, y las etapas del proceso de preparación se simplifican. De acuerdo con tal simplificación del proceso de preparación, se pueden obtener los siguientes varios efectos: reducir el tiempo de producción, mejorar la productividad e incrementar el rendimiento.

El proceso de acuerdo con la presente invención se explica como un ejemplo en detalle como sigue:

Primero, el proceso de síntesis del compuesto (4) (etapa ácida) comprende disolver el compuesto (3), el compuesto (5), y una base orgánica, por ejemplo trietilamina en un solvente de reacción, por ejemplo un solvente mezclado de acetonitrilo con agua, y agregar el compuesto (2) a este,

y luego hacer reaccionar la mezcla resultante. Las condiciones de esta reacción son como sigue:

- 1) Como un solvente de reacción, agua, un solvente orgánico, tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, (THF) metanol, y etanol, o un solvente mezclado de un solvente orgánico con agua pueden ser utilizados. Preferiblemente, un solvente mezclado de acetonitrilo con agua es ventajoso en vista de la pureza y rendimiento.
- 2) Como un co compuesto (5), puede ser utilizada cetona o un compuesto aldehído, tal como formaldehído, acetona, benzaldehído, 1-butaldehído, y similares. Preferiblemente, derivado de benzaldehído tal como benzaldehído, 2-hidroxibenzaldehído, 2-clorobenzaldehído y similares son ventajosos en vista de la pureza y rendimiento. Particularmente, el benzaldehído es el más ventajoso en vista del costo y estabilidad. Se prefiere que el benzaldehído se utilice en una cantidad de la cantidad molar igual o más que la cantidad molar del compuesto (2).

- 3) Una temperatura de reacción se puede aplicar a este en un rango amplio de 0° C a 80° C. Sin embargo, la temperatura más preferida está en el rango de 20-30° C en vista de la proporción de reacción, rendimiento y pureza.
- 4) Como una base orgánica se puede utilizar trietilamina, trimetilamina, diisopropiletilamina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-eno), DBN (1,5-diazabicyclo [4.3.0]non-5-ona), así como también un número de otras bases. La base más adecuada es trietilamina en vista del costo y rendimiento. La cantidad de esta se utiliza en 3 o más cantidades molares con relación al compuesto (2).

Al llevar a cabo el proceso de reacción anterior, el compuesto (4) que tiene alta pureza se puede producir en alto rendimiento (más del 90%).

Segundo, el proceso (etapa b) para preparar el compuesto (1) del componente (4) comprende disolver el compuesto (4) en un solvente de reacción, por ejemplo, un solvente mezclado de isopropanol con agua, calentar la mezcla resultante, agregar un ácido de fórmula HA, por ejemplo,

ácido metanosulfónico, a este para llevar a cabo la desprotección y las reacciones de formación de sal al mismo tiempo, y luego enfriar el material de reacción para preparar el compuesto (1) sin la etapa de recristalización. Las condiciones de reacción de esta reacción son como sigue:

- 1) Como solvente de reacción, agua, alcohol, tal como isopropanol, THF, metanol, etanol, butanol y similares, o un solvente mezclado de alcohol con agua pueden ser utilizados. Preferiblemente, un solvente mezclado de isopropanol con agua es ventajoso en vista de la pureza y rendimiento.
- 2) Como un ácido, pueden ser utilizados un número de ácidos que representan HA, tal como ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido perhidroclórico, ácido pícrico, ácido (+)-camfor sulfónico y similares. Particularmente, el ácido metansulfónico es más adecuado. Se prefiere usar una cantidad molar de ácido HA en una cantidad equivalente a la cantidad

molar del compuesto 4 de más o menos 20% en vista de la pureza y del rendimiento.

- 3) Se puede aplicar una temperatura de reacción a esta en un rango amplio de 0° C a 100° C. Sin embargo, la temperatura de reacción de 40-50° C para agregar un ácido y la temperatura de reacción de 0-20° C después de agregar el ácido son preferidas, en vista de la proporción de reacción del compuesto final (1), rendimiento y pureza.

Al llevar a cabo el proceso de reacción anterior, el compuesto (4) que tiene alta pureza se puede producir con alto rendimiento (más del 90%).

Como se describió anteriormente, si se utiliza un proceso de síntesis novedoso de dos etapas, el efecto mejorado tal como simplicidad del proceso de preparación, incrementa el rendimiento (de aproximadamente el 65% a al menos el 80%), mejoramiento de la productividad, disminución de los costos de elaboración y similares se pueden lograr al reducir el proceso de síntesis convencional de tres etapas a dos etapas. Específicamente, es una ventaja que este proceso se pueda

aplicar a antibióticos tipo quinolona que tengan una estructura similar a aquella de la Gemifloxacina.

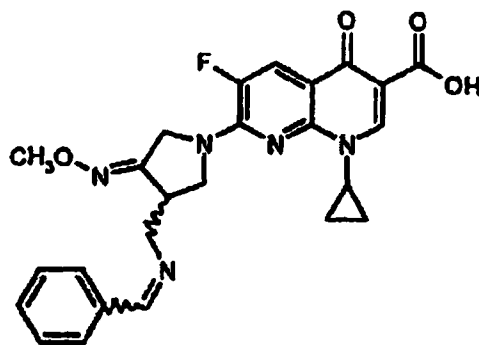
Por lo tanto, la presente invención suministra una técnica sorprendentemente mejorada sobre la técnica anterior.

La presente invención se explica en detalle por medio de los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar el alcance de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de ácido 7-(3-benzilidinoaminometil-4-metoxiimino-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.



Acetonitrilo (1900 ml), 3-aminometil-4-metoxiiminopirrolidino dimetanosulfonato (248,0 g) y agua (10 ml) fueron introducidos en turnos en un recipiente de reacción y enfriados a 0-5° C. Benzaldehído (97,6 g) y trietilamina (229,1 g) fueron agregados en turnos a la mezcla de reacción. Después de agitar la mezcla durante 0,5 h, se introdujo a este 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico (200,0 g). La mezcla de reacción resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente de cuarto, aunque agitándolo. Luego, la reacción se llevó a cabo al agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente de cuarto. El material de reacción, que se formó en forma de una solución de dispersión luego de producir el compuesto del título, se filtró, se lavó con agua y acetonitrilo, y luego se secó para preparar 320,3 g del compuesto del título (rendimiento:94,8%).

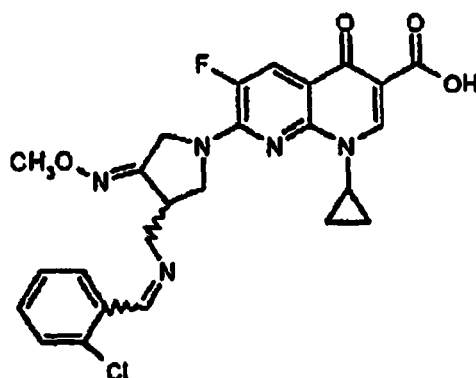
^1H NMR (δ , CDCl_3): 8.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.98 (d, $J=12.4\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 7.37 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.21-4.15 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (m, 1H),

3.56 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)

Mas (FAB): 478 (M+H)

Ejemplo 2

Preparación de ácido 7-[3-(2-clorobenzilideno)aminometil-4-metoxiimino-1-pirrolidinil]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.



Acetonitrilo (100 ml), 3-aminometil-4-metoxiiminopirrolidona dimetanosulfonato (12,5 g), 2-clorobenzaldehído (10,0 g) y trietilamina (12,2 g) fueron introducidos en turnos en un recipiente de reacción a temperatura ambiente de cuarto. Después de agitar la mezcla durante aproximadamente 0,5 h, se introdujo a este ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-

1,8-naftiridino -3-carboxílico (10,0 g). La mezcla de reacción resultante se agitó durante aproximadamente 15 h a temperatura ambiente, se enfrió a 0-5° C, y se agitó durante aproximadamente 3h. El compuesto del título en la forma de sólido se filtró, se lavó con acetonitrilo, y se secó para preparar 16, 3 g del compuesto del título (rendimiento: 90%).

¹H NMR (δ, CDCl₃) : 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.96 (d, J=12. 4Hz, 1H), 7.84 (d, J=7. 3Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.59 (bs, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.01 (m, 2H)

Mas (FAB): 512 (M+H)

Ejemplo 3

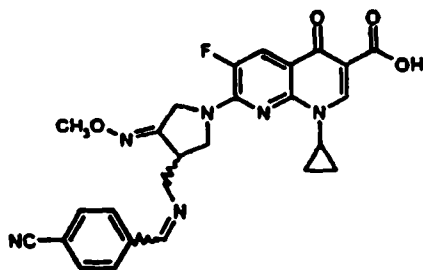
Preparación de ácido 7-[3-(2-hidroxibenzilidino)aminometil-4-metoxiimino-1-pirrolidinil]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.

6.8~4.53 (m, 2H), 4.32~4.24 (m, 1H), 4.06 (dd, $J_1=11.9$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, 1H), 4.02~3.85 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 1.29~1.21 (m, 2H), 1.07~1.00 (m, 2H)

Mass (FAB): 494 (M+H)

Ejemplo 4

Preparación de ácido 7-[3-(4-cianobenzilidino)aminometil-4-metoxiimino-1-pirrolidinil]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.



De acuerdo con el procedimiento y escala como se describieron en el ejemplo 2 y 3, 14, 6 g del compuesto del título se prepararon al utilizar 4-cianobenzaldehído (9,3 g) (rendimiento: 82,2%).

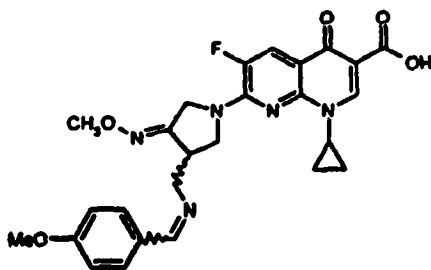
^1H NMR (δ , CDCl_3): 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.92 (s,

3H), 3.90 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 1.24 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)

Mass (FAB): 503 (M+H)

Ejemplo 5

Preparación de ácido 7-[3-(4-metoxibenzilidino)aminometil-4-metoxiimino-1-pirrolidinil]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.



De acuerdo con el procedimiento y escala como se describieron en los ejemplo 2 y 3, 14, 4 g del compuesto del título se prepararon al utilizar 4-metoxibenzaldehído (9,6 g) (rendimiento: 80,2%).

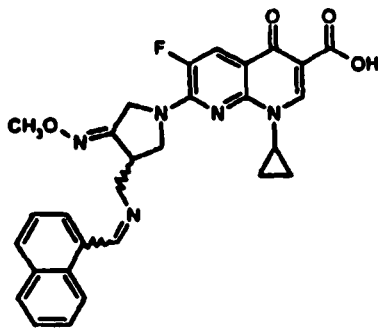
^1H NMR (δ , CDCl_3) : 8.66 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.79 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.16 (bs, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (m,

1H), 3.83 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)

Mass (FAB): 508 (M+H)

Ejemplo 6

Preparación de ácido 7-[3-(1-naftilidino) aminometil-4-metoxiimino-1-pirrolidinil]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.



Acetonitrilo (100 ml), 3-aminometil-4-metoxiiminopirrolidino dimetanosulfonato (12,5 g), y 1-naftaldehído (11,1 g) fueron introducidas en turnos en un recipiente de reacción a temperatura ambiente de cuarto y enfriados a 0-5° C. Se agregó gota a gota trietilamina (12, 2 g) a la mezcla de reacción. Después de agitar la

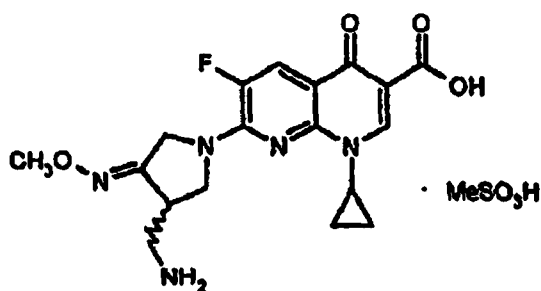
mezcla durante aproximadamente 0,5 h, la mezcla de reacción se diluyó al agregar etanol (30 ml). Se introdujo ácido 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridino -3-carboxílico (10,0 g) a la mezcla de reacción. Después de elevar lentamente la temperatura de reacción a su temperatura ambiente de cuarto, la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 15 h. El compuesto del título en la forma de sólido se filtró, se lavó con agua y etanol, se secó para preparar 15,7 g del compuesto del título (rendimiento: 84,4%).

^1H NMR (O, CDCl_3): 8.86 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.73 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 4.60 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 1.13 (m, 2H), 0.89 (m, 2H)

Mass (FAB): 528 (M+H)

Ejemplo 7

Preparación de sal de ácido metansulfónico de ácido 7-(aminometil -4-metoxiimino-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.



Agua (60 ml), el compuesto (30,0 g) sintetizado en el ejemplo 1 e isopropanol (210 ml) fueron introducidos en turnos en un recipiente de reacción, y calentados a 40-45° C. Se agregó gota a gota ácido metanosulfónico (6,22 g) a la mezcla de reacción. Después de agitar la mezcla de reacción durante aproximadamente 0,5 h a una temperatura de 40-45° C, esta se enfrió a 27-35° C. El compuesto (1) (0,03 g) se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente de cuarto y se agitó durante aproximadamente 17

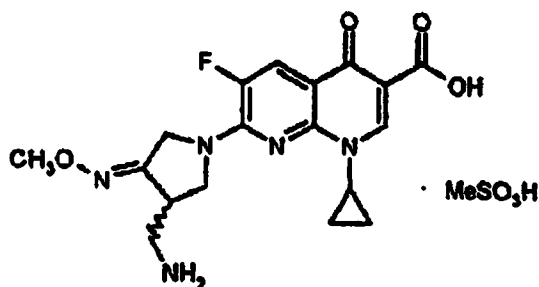
h para precipitar el compuesto del título en la forma de sólido. La mezcla de reacción en la forma de solución de dispersión se enfrió a -1°C se agitó durante aproximadamente 3 h, se filtró, se lavó con isopropanol, se secó y se absorbió para preparar 29,0 g del compuesto del título (rendimiento 95,1%).

^1H NMR (δ , DMSO- d_6): 8.59 (s, 1H), 8.06 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.58 (bs, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (bs, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.24~3.10 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.20~1.05 (m, 2H), 1.03~1.02 (m, 2H)

Masa (FAB): 486 (M+H)

Ejemplo 8

Preparación de sal de ácido metanosulfónico de ácido 7-(aminometil -4-metoxiimino-1-pirrolidinil)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridino-3-carboxílico.



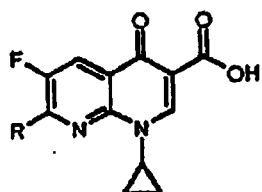
El compuesto del título se preparó con rendimiento del 91,7% de acuerdo con el procedimiento como se describió en el ejemplo 7, excepto que se utilizó THF (240 ml) en lugar de isopropanol (210 ml), y se utilizó ácido metansulfónico en cantidad de 6,04 g en lugar de 6,22 g.

DISPONIBILIDAD INDUSTRIAL

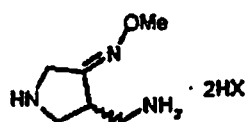
Sí el proceso de síntesis novedoso de os etapas de acuerdo con la presente invención se utiliza, el efecto mejorado tal como la simplicidad de el proceso de preparación, incremento del rendimiento, mejora de la productividad, disminución de los costos de elaboración y similares se pueden lograr al reducir el proceso de síntesis convencional de tres etapas a un proceso de dos etapas.

REIVINDICACIONES

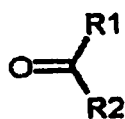
1. Un proceso para preparar sales ácidas de Gemifloxacina representadas por la fórmula 1, que comprende las etapas de
 - a) agregar un compuesto de fórmula 5 al ácido naftiridino carboxílico de fórmula 2 y sal 3-aminometil-4-metoxiiminopirrolidona de fórmula 3 en agua, un solvente orgánico o un solvente mezclado de este en la presencia de una base orgánica para llevar a cabo una reacción de acoplamiento, y
 - b) agregar un ácido de fórmula HA al compuesto resultante de fórmula 4 en agua, un solvente orgánico o un solvente mezclado de este para llevar a cabo la desprotección y las reacciones de formación de sal al mismo tiempo:



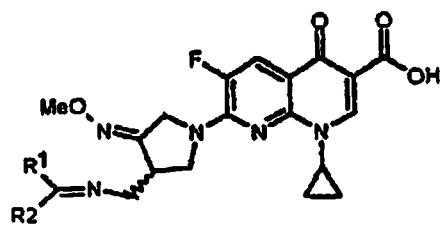
2



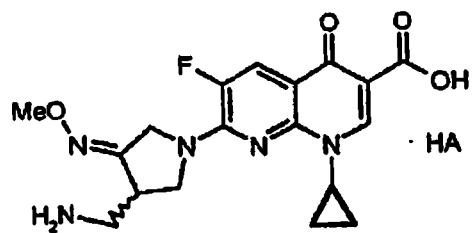
3



5



4



1

En donde,

R representa Cl, F, Br, I, metanosulfonilo o paratoluenosulfonilo,

Me representa metilo,

HX representa ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodídrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, o ácido sulfúrico,

R1 y R2 independientemente uno del otro representan hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ recto o ramificado, saturado o insaturado, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ saturado o insaturado, o un grupo aromático no sustituido o sustituido por alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo, ciano o halógeno, o

R1 y R2 junto con un grupo carbonilo al cual ellos están unidos forman un anillo, y

HA es un ácido orgánico o un ácido inorgánico.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde la etapa a), la etapa b) o ambas etapas a) y b) son llevadas a cabo en un solvente mezclado de un solvente orgánico con agua.
3. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula 5 se selecciona del grupo que consiste de benzaldehído, 2-clorobenzaldehído, 2-hidroxibenzaldehído, 4-metoxibenzaldehído y 1-naftaldehído.
4. El proceso de la reivindicación 2, en donde el solvente orgánico de la etapa a) es acetonitrilo, y el de la etapa b) es isopropanol o tetrahidrofurano (THF).
5. El proceso de la reivindicación 1, en donde la base orgánica se selecciona del grupo que consiste de trietilamina, trimetilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo [5.4.0]

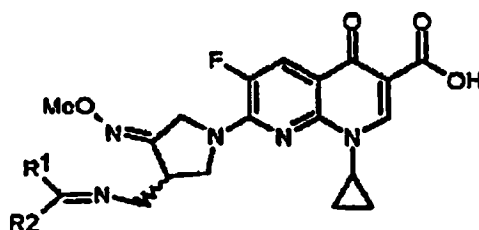
undec-7-eno, y 1,5-diazabicyclo[4.3.0] non-5-ona.

6. El proceso de la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula 5 se utiliza en una cantidad de 1 a 3 veces aquella del compuesto de fórmula 2.
7. El proceso de la reivindicación 1, en donde la base orgánica de la etapa a) se utiliza en una cantidad de 3 a 4 veces aquella del compuesto de fórmula 2, y la reacción es llevada a cabo a una temperatura de reacción de 0 a 30° C.
8. El proceso de la reivindicación 7, en donde la base orgánica es trietilamina.
9. El proceso de la reivindicación 1, en donde el ácido de fórmula HA se utiliza en una cantidad

molar de 80 a 120% relativa al compuesto de fórmula 4, la temperatura al agregar el ácido está en el rango de 40-50° C, y la temperatura después de agregar el ácido está en el rango de 0-20° C.

10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el ácido de fórmula HA es ácido metanosulfónico.

11. Un intermedio, representado por la siguiente fórmula 4, para preparar sales ácidas de Gemifloxacin, de acuerdo a la reivindicación 1:



4

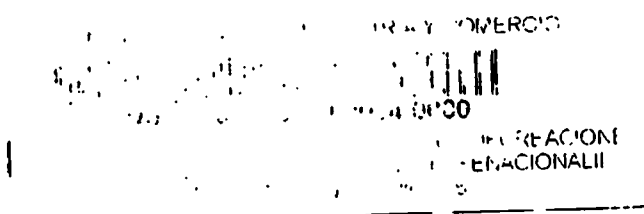
En donde

Me, R1 y R2 son como se definieron en la reivindicación 1.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con un proceso para preparar sales de ácido de Gemofloxacin, un agente antibiótico del tipo quinolona que tiene una actividad antimicrobial potente. El proceso de acuerdo con la presente invención puede suministrar ventajas tales como simplicidad del proceso, mejoramiento de la productividad y mejoramiento de la producción, y similares mediante la reducción del proceso de tres etapas convencional al proceso de dos etapas.

139
740



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 030176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 80,325
FECHA : OCTUBRE 18 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PCO	Vr. PASO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49368283	18/10/2006	44,210,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12	MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	95,000.00
	TOTAL :	\$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 13548 841 002 2

Q/O 0002-000-133-7

111
742

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No 04-099283

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 561 DE

FECHA 28 DE FEBRERO DE 2006 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 30 DE MAYO DEL 2006

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO__X__



US005869670A

United States Patent [19]

Hong et al.

[11] Patent Number: 5,869,670

[45] Date of Patent: Feb. 9, 1999

[54] 7-(4-AMINOMETHYL-3-METHYLOXYIMINOPYRROLIDIN-1-YL)-1-CYCLOPROPYL-6-FLUORO-4-OXO-1,4-DIHYDRO-1,8-NAPHTHYRIDINE-3-CARBOXYLIC ACID AND THE PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF

[75] Inventors: Chang Yong Hong; Young Kwan Kim; Se Ho Kim; Jay Hyok Chang; Hoon Choi; Do Hyun Nam; Ae Ri Kim; Jin Hwa Lee; Ki Sook Park, all of Daejeon, Rep. of Korea

[73] Assignee: LG Chemical Ltd., Seoul, Rep. of Korea

[21] Appl. No.: 49,024

[22] Filed: Mar. 27, 1998

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 490,978, Jun. 15, 1995, Pat. No. 5,633,262, and a division of Ser. No. 825,992, Apr. 4, 1997, Pat. No. 5,776,944.

[30] Foreign Application Priority Data

Jun. 16, 1994	[KR]	Rep. of Korea	94-13604
Dec. 30, 1994	[KR]	Rep. of Korea	94-39915
Dec. 30, 1994	[KR]	Rep. of Korea	94-39930

[51] Int. Cl.⁶ C07D 471/02
 [52] U.S. Cl. 546/123
 [58] Field of Search 546/123

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,286,723	2/1994	Hayakawa et al.	514/213
5,508,428	4/1996	Hayakawa et al.	548/408

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

1-00165	4/1989	DPR of Korea
0541086	5/1993	European Pat. Off.

OTHER PUBLICATIONS

Lesher et al., "1,8-Naphthyridine Derivatives. A New Class of Chemotherapeutic Agents", *J. Med. Chem.*, vol. 5, pp. 1063-1065, 1962.

Koga et al., "Structure-Activity Relationships of Antibacterials: 6,7- and 7,8-Distributed 1-Alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids", *J. Med. Chem.*, vol. 23, pp. 1358-1363, 1980.

Wise et al., "In vitro Activity of Bay 09867, a New Quinolone Derivative, Compared with those of Other Antimicrobial Agents", *J. Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 23, pp. 559-564, 1983.

Sato et al., "In Vitro and In Vivo Activity of DL-8280, a New Oxazine Derivative", *J. Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 23, pp. 548-553, 1982.

Rosen et al., "Design, Synthesis, and Properties of (4S)-7-(4-Amino-2-substituted-pyrrolidin-1-yl)quinolene-3-carboxylic Acids", *J. Med. Chem.*, vol. 31, pp. 1598-1611, 1988.

Matsumoto et al., "AT-3295, a New Pyridonecarboxylic Acid Derivative with Potent Antibacterial Activity: Synthesis and Structure-activity Relationships", *Proceedings of the 14th International Congress of Chemotherapy*, pp. 1519-1520, 1985.

Cooper et al., "Preparation and in Vitro and in Vivo Evaluation of Quinolones with Selective Activity against Gram-Positive Organisms", *J. Med. Chem.*, vol. 35, pp. 1392-1398, 1992.

Domagala et al., "Synthesis and Biological Activity of 5-Amino- and 5-Hydroxyquinolones, and the Overwhelming Influence of the Remote N-Substitute in Determining the Structure-Activity Relationship", *J. Med. Chem.*, vol. 34, pp. 1142-1154, 1991.

Domagala et al., "1-Substituted, 7-[3-[(Ethylamoni)methyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic Acids. New Quantitative Structure-Activity Relationships at N for the Quinolone Antibacterials", *J. Med. Chem.*, vol. 31, pp. 991-1001, 1998.

Bouzaud et al., "Fluoronaphthyridines as Antibacterial Agents. 4. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 5-Substituted-6-fluoro-7-(cycloalkylamino)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic Acids", *J. Chem.*, vol. 35, pp. 518-525, 1992.

Parikh et al., "Sulfur Trioxide in the Oxidation of Alcohols by Dimethyl Sulfoxide", *JACS*, vol. 89, pp. 5505-5507, 1967.

CA 114: 164195 r, p. 775, 1991.

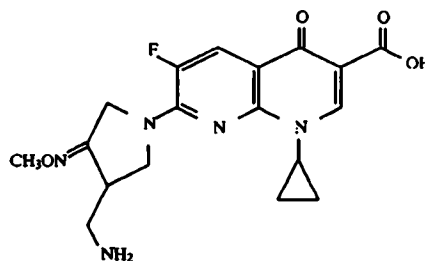
CA119: 203318h, p. 884, 1993.

Primary Examiner—Joseph K. McKane

Attorney, Agent, or Firm—Banner & Witcoff, Ltd.

[57] ABSTRACT

The present invention relates to a novel quinolone compound having an excellent antibacterial activity. More specifically, the present invention relates to 7-(4-aminomethyl-3-methyloxyiminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid represent by the following formula:



or its isomer.

2 Claims, 10 Drawing Sheets

the free form. Therefore, it is identified that the methanesulfonate has a desirable solubility as well as an excellent antibacterial activity.

Biological Example 4

In Vitro Antibacterial Activity Test

In order to determine the antibacterial activities of the E- and Z-isomer of the compound 180 which were separated in Example 203, and of 7-(4-aminomethyl-3-methoxyiminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid methanesulfonate prepared in Example 204, in vitro antibacterial activities of them were measured using agar medium dilution method. The results were as described in the following Tables 31 and 32. In Table 32, the minimum inhibitory concentration (MIC, $\mu\text{g/ml}$) was simply calculated in the ratio of weight without considering the molecular weight, and ciprofloxacin was chosen as the control. From the results, it is identified that the Z-isomer has a superior antibacterial activity to the E-isomer and that the methanesulfonate as well as the free form has an excellent antibacterial activity.

TABLE 31

In vitro Antibacterial activity (Minimum Inhibitory Concentration MIC, $\mu\text{g/ml}$)			
Test Strains	E-isomer	Z-isomer	Ciprofloxacin
<i>Staphylococcus aureus</i> 6538p	0.063	≤ 0.008	0.13
<i>Staphylococcus aureus</i> giorgio	0.063	≤ 0.008	0.13
<i>Staphylococcus aureus</i> 77	0.063	0.031	0.25
<i>Staphylococcus aureus</i> 241	16	4	64
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 887E	0.031	≤ 0.008	0.063
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 178	32	4	128
<i>Streptococcus faecalis</i> 29212	0.25	0.063	1
<i>Bacillus subtilis</i> 6633	0.031	≤ 0.008	0.031
<i>Micrococcus luteus</i> 9341	0.5	0.13	2
<i>Escherichia coli</i> 10536	0.031	≤ 0.008	0.016
<i>Escherichia coli</i> 3190Y	0.016	≤ 0.008	≤ 0.008
<i>Escherichia coli</i> 851E	0.063	0.016	≤ 0.008
<i>Escherichia coli</i> TEM3 3455E	0.5	0.13	0.25
<i>Escherichia coli</i> TEM5 3739E	0.5	0.13	0.13
<i>Escherichia coli</i> TEM9 2639E	0.13	0.031	0.016
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1912E	1	0.5	0.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1014S	2	0.5	0.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 6065Y	32	8	4
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> 15473	0.25	0.063	0.25
<i>Citrobacter diversus</i> 2046E	0.13	0.031	0.031
<i>Enterobacter cloacae</i> 1194E	0.13	0.031	0.016
<i>Enterobacter cloacae</i> P99	0.031	≤ 0.008	≤ 0.008
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1976E	0.25	0.063	0.13
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1082E	0.13	0.031	0.016
<i>Proteus vulgaris</i> 6059	1	0.25	0.031
<i>Serratia marcescens</i> 1826E	0.5	0.25	0.063
<i>Salmonella typhimurium</i> 14028	0.13	0.031	0.031

TABLE 32

In vitro Antibacterial activity (Minimum Inhibitory Concentration MIC, $\mu\text{g/ml}$)		
Test Strains	Methanesulfonic acid salt	Ciprofloxacin
<i>Staphylococcus aureus</i> 6538p	0.016	0.13
<i>Staphylococcus aureus</i> giorgio	0.016	0.13
<i>Staphylococcus aureus</i> 77	0.031	0.25
<i>Staphylococcus aureus</i> 241	4	128
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 887E	0.016	0.013

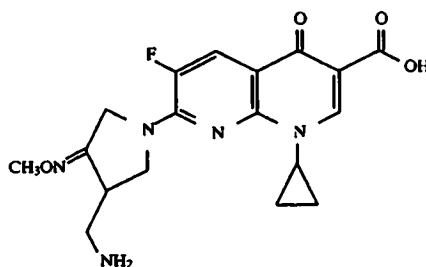
TABLE 32-continued

In vitro Antibacterial activity (Minimum Inhibitory Concentration MIC, $\mu\text{g/ml}$)		
Test Strains	Methanesulfonic acid salt	Ciprofloxacin
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 178	4	128
<i>Streptococcus faecalis</i> 29212	0.13	0.5
<i>Bacillus subtilis</i> 6633	0.016	0.031
<i>Micrococcus luteus</i> 9341	0.13	2
<i>Escherichia coli</i> 10536	0.008	< 0.008
<i>Escherichia coli</i> 3190Y	0.008	< 0.008
<i>Escherichia coli</i> 851E	0.016	< 0.008
<i>Escherichia coli</i> TEM3 3455E	0.25	0.5
<i>Escherichia coli</i> TEM5 3739E	0.13	0.13
<i>Escherichia coli</i> TEM9 2639E	0.031	0.016
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1912E	0.25	0.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1014S	0.5	0.5
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> 15473	0.031	0.25
<i>Citrobacter diversus</i> 2046E	0.031	0.016
<i>Enterobacter cloacae</i> 1194E	0.031	0.016
<i>Enterobacter cloacae</i> P99	0.016	< 0.008
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1976E	0.13	0.13
<i>Klebsiella aerogenes</i> 1082E	0.031	0.016
<i>Proteus vulgaris</i> 6059	0.25	0.031
<i>Serratia marcescens</i> 1826E	0.13	0.063
<i>Salmonella typhimurium</i> 14028	0.031	0.031

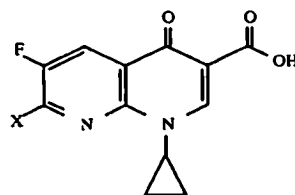
Although this invention has been described in its preferred form with a certain degree of particularity, it is appreciated by those skilled in the art that the present disclosure of the preferred form has been made only by way of example and that numerous changes in the details of the construction, combination and arrangement of parts may be resorted to without departing from the spirit and scope of the invention.

What is claimed is:

1. A process for preparing 7-(4-aminomethyl-3-methoxyiminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid represented by the following formula:



or its isomer, methanesulfonate and hydrate of the methanesulfonate, which comprises reacting a quinolone compound represented by the following formula,



in which X represents a halogen, with a protected pyrrolidine oxime compound represented by the following formula,

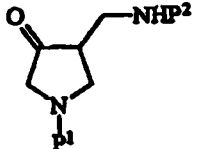
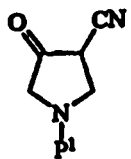
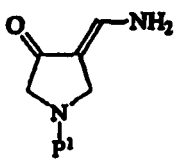
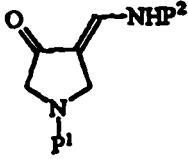
PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



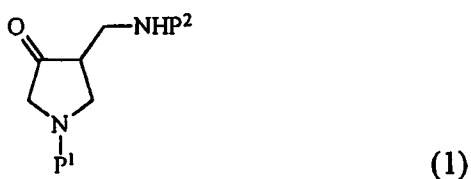
144
145

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 207/24, 207/36, 207/22, 471/04		A1	(11) International Publication Number: WO 99/44991
			(43) International Publication Date: 10 September 1999 (10.09.99)
(21) International Application Number: PCT/KR99/00099 (22) International Filing Date: 4 March 1999 (04.03.99) (30) Priority Data: 1998/7079 4 March 1998 (04.03.98) KR 1998/43636 19 October 1998 (19.10.98) KR (71) Applicant (for all designated States except US): LG CHEMICAL LTD. [KR/KR]; 20, Yoido-dong, Yongsongpo-ku, Seoul 150-010 (KR). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): MOON, Kwang, Yul [KR/KR]; LG Apt. #5-105, 386-42, Doryong-dong, Yuseong-ku, Daejeon 305-340 (KR). KIM, Won, Sup [KR/KR]; Luckyhana Apt. #103-106, Shinsung-dong, Yuseong-ku, Daejeon 305-345 (KR). LEE, Tae, Hee [KR/KR]; LG Dormitory #416, 386-1, Doryong-dong, Yuseong-ku, Daejeon 305-340 (KR). CHANG, Jay, Hyok [KR/KR]; LG Dormitory #313, 386-1, Doryong-dong, Yuseong-ku, Daejeon 305-340 (KR). (74) Agents: CHOI, Kyu, Pal et al.; 824-20, Yeoksam-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-080 (KR).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published With international search report.	
(54) Title: PROCESS FOR PREPARING A PROTECTED 4-AMINOMETHYL-PYRROLIDIN-3-ONE			
 (1)  (5)  (6)  (7)			
(57) Abstract A process for preparing a compound of formula (1) in which P¹ and P² are protecting groups; comprising a) reaction of a compound of formula (5) wherein P¹ is as defined for formula (1); with a Raney-nickel catalyst in a solvent under hydrogen to produce a compound of formula (6) wherein P¹ is as defined for formula (1); b) protecting the amino group to produce a compound of formula (7) wherein P¹ and P² are as defined for formula (1); and c) selective reduction of the double bond to produce the compound of formula (1).			

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A process for preparing a compound of formula (1):

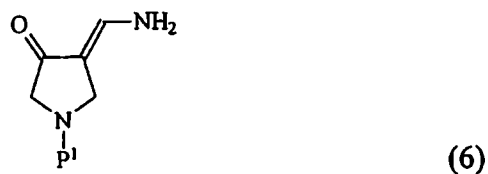


in which P¹ and P² are protecting groups; comprising

- a) reaction of a compound of formula (5):

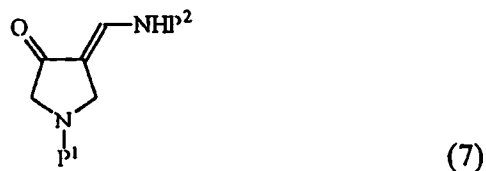


wherein P¹ is as defined for formula (1); with a Raney-nickel catalyst in a solvent under hydrogen to produce a compound of formula (6):



wherein P¹ is as defined for formula (1);

- b) protecting the amino group to produce a compound of formula (7):



wherein P¹ and P² are as defined for formula (1); and

- c) selective reduction of the double bond to produce the compound of formula (1).

146 147

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
Emilio Ferrero

ASUNTO Radicación 04-99283
 Trámite 011
 Evento 379
 Actuación 430
 Oficio -- 2279
 Folios 008

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/KR03/00683
Fecha de Presentación Internal. 4 de Abril de 2003

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 49 a 74 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 132 a 137 (según radicación del 8 de Agosto de 2007)
- 1.3. Prioridad: KR 10-2002-0018847 de Abril 8 de 2002.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "PROCESO PARA PREPARAR SALES ACIDAS DE GEMIFLOXACINA", folio 1, campo 54.
- El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicaciones1-10: Procesos para preparar sales de gemifloxacina.
Reivindicación 11: Un compuesto intermedio de formula 4.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un proceso para preparación de sales de gemifloxacina.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el método descrito.

- La invención se catalogó en la categoría C07D471/04, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria Abril 8 de 2002.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

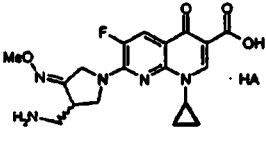
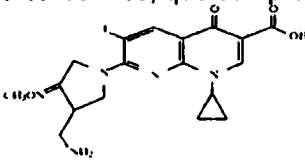
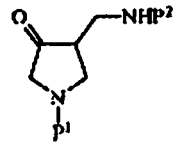
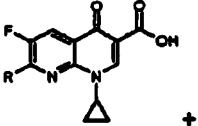
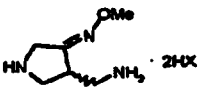
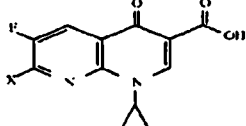
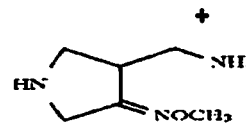
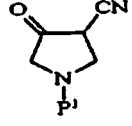
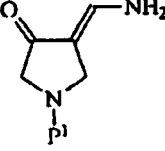
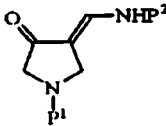
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US5869670	7-(4-aminomethyl-3-methyloxyiminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid and the process for the preparation thereof	1999-02-09
D2	WO9944991	Process for preparing a protected 4-aminomethyl-pyrrolidin-3-one	1999-09-10

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- En la primera reivindicación se presentan procesos para preparar sales de gemifloxacina por acoplamiento del ácido carboxílico de naftiridina con una oxima de pirrolidina en presencia de formaldehído o cetona, según se observa en la tabla a continuación.
- El estado de la técnica representado por D1, presenta la síntesis de sales ácidas de gemifloxacina por conjugación del ácido carboxílico de naftiridina con una oxima de pirrolidina protegida.
- La única diferencia con D1 es el uso del compuesto llamado 5 en la solicitud, el cual puede ser formaldehído o una cetona, que se usa como protector del grupo amino. Mientras tanto D1 ya posee el grupo protector del amino en la oxima de pirrolidina. Sin embargo no se observa un efecto técnico inesperado como resultado de esta diferencia, ya que el producto final continúa siendo una sal ácida de gemifloxacina.
- El problema técnico planteado en esta solicitud, es decir la necesidad de un proceso para preparación de sales de gemifloxacina, se había resuelto previamente mediante el acoplamiento del mismo tipo de compuestos ya conocidos. Por esta razón se considera que a la luz de D1, la protección del grupo amino reivindicada es evidente para una persona medianamente versada en la materia.

- Adicionalmente, tanto D1 como D2 divulgaban previamente el uso de grupos de protección. para el grupo amino de la pirrolidina; D2 revela como grupos protectores preferidos derivados carbonílicos (página7, líneas 19 y 20), por lo que una persona conocedora de la materia motivada por dichas sugerencias lograría el proceso de esta solicitud. Para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos, por lo cual no puede reconocerse Nivel Inventivo.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS ESENCIALES		
SOLICITUD Reivindicación 1	D1(US5869670) Reivindicación 1	D2 (WO9944991) Reivindicación 1
Un proceso para preparar sales ácidas de gemifloxacina, representado por la formula I,  1 que comprende los pasos de:	Un proceso para preparar ácido 7-(4-aminomethyl-3-methoxyiminopyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-4 -oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxílico, que comprende: 	Un proceso para preparación de un compuesto de formula  (en donde P' y P2 son grupos protectores) que comprende:
a) Reacción de  +  · 2HX En presencia de 	a) Reacción de  +  (donde X representa un halógeno y P un grupo protector)	a) Reacción de  con catalizador de Raney-Niquel 
b) Adición de un ácido de formula HA al compuesto resultante de formula 4 en agua, un solvente orgánico o un solvente mixto para llevar a cabo reacciones de desprotección y formación de sal al mismo tiempo.	b) Remoción del grupo amino protector P del compuesto resultante.	b) Protección del grupo amino para producir 
		c) reducción selectiva del doble enlace para producir el compuesto de formula (1)

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US5869670	1 y dependientes (2 a 10)	Nivel Inventivo
D2	WO9944991	1 y dependientes (2 a 10)	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

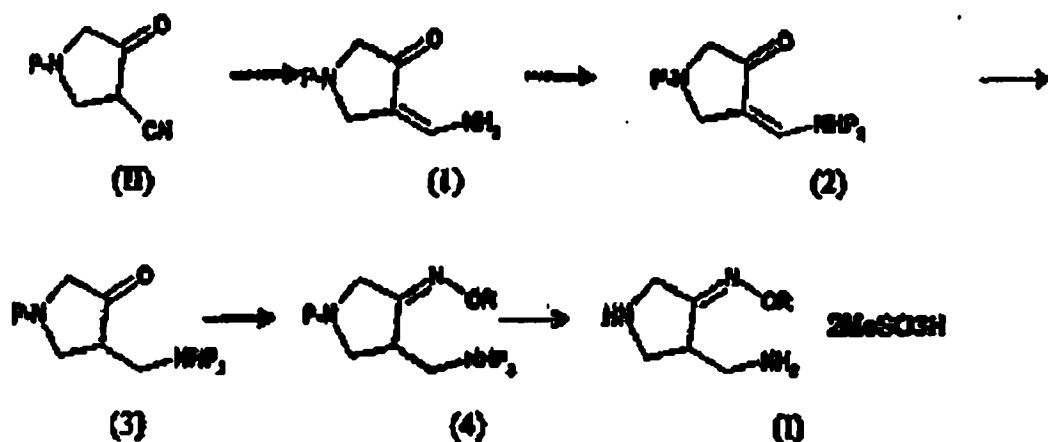
El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
27 FEB. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.277	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202074
-----------------------------------	---

152
753

Específicamente, el proceso de D1 sintetiza sal ácida de gemifloxacina (1) a partir de dos compuestos de partida (2) y (3) vía un intermediario (6) e incluye un paso de recrystalización de la sal ácida de gemifloxacina para remover impurezas. Sin embargo, a pesar del paso de recrystalización, la mayoría de los rendimientos de los ejemplos de D1 están en el rango de 40 a 70% y el rendimiento máximo obtenido es de solamente 87%.

Asimismo, el proceso de D2 es idéntico al de D1, excepto por que el intermediario (I) es usado para inicializar el compuesto (3), el cual se obtiene de la siguiente manera:



Ahora bien, el método para preparar sales de ácido de gemifloxacina de la presente invención es claramente diferente de aquellos divulgados en D1 y D2 ya que el compuesto intermediario (4) es preparado en una sola etapa usando ya sea aldehído o cetona (compuesto de formula 5) como grupo protector de la amina primaria durante la condensación de 2 compuestos (2) y (3) y adicionalmente en una segunda etapa es realizada la desprotección y preparación de la sal de gemifloxacina simultáneamente.

Además, el método de la presente invención tiene efectos ventajosos sobre D1 y D2 debido a la obtención de mayores rendimientos, menores tiempos de producción y simplicidad del proceso por su menor numero de etapas y la no-necesidad de una etapa de recrystalización. De hecho, todos los rendimientos de los ejemplos de la presente invención están en el rango de 80 a 95%. De otro lado, la desprotección y preparación de la sal de gemifloxacina es llevada a cabo en un solo paso (b).

En efecto, el proceso acá reivindicado sintetiza sales ácidas de gemifloxacina a través de 2 pasos (a) y (b) definidos en la reivindicación 1, donde el intermediario de reacción es el compuesto (4), como se muestra a continuación: