



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 321 153**

⑫ Número de solicitud: 200702674

⑮ Int. Cl.:
C07D 241/08 (2006.01)
C07D 499/68 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **11.10.2007**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2009**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
02.06.2009

⑰ Solicitante/s: **ASTUR PHARMA S.A.**
Río Vélez, 1
28660 Boadilla del Monte, Madrid, ES

⑱ Inventor/es: **Bayod Jasanada, Miguel Santos y**
Llorente García, Isidro

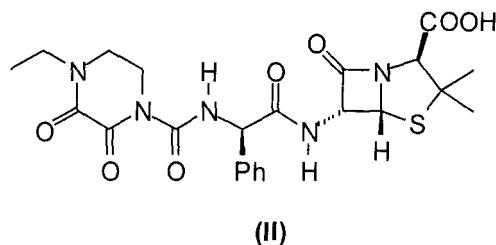
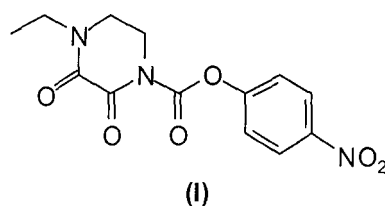
⑳ Agente: **Isern Jara, Nuria**

㉔ Título: **Intermedio para la síntesis de piperacilina.**

㉖ Resumen:

Intermedio para la síntesis de piperacilina.

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto, 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina (I) intermedio de síntesis para la preparación del ácido 6-D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperacililcarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico (II), antibiótico conocido con el nombre de piperacilina en un proceso "one-pot" o por pasos.



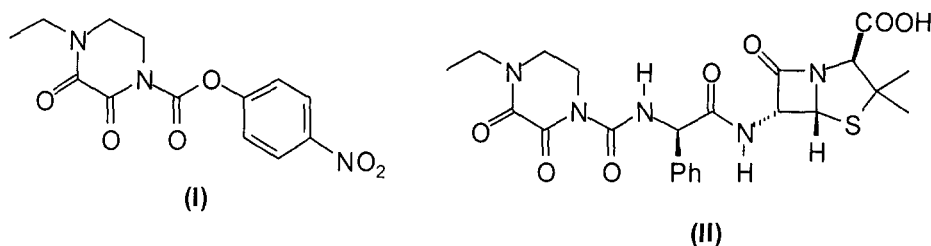
ES 2 321 153 A1

DESCRIPCIÓN

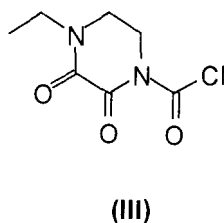
Intermedio para la síntesis de piperacilina.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto, 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina (I), intermedio de síntesis para la preparación del ácido 6-D-(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperacilincarboxilamino)fenilacetamido]penicilánico (II), antibiótico conocido con el nombre de piperacilina, en un proceso "one pot" o por pasos.

**Estado de la técnica**

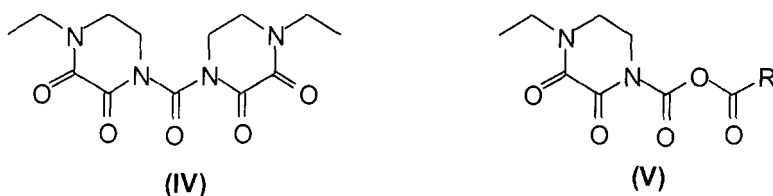
La preparación de piperacilina utilizando derivados del ácido [4-etil-2,3-dioxopiperacina-1-il]carboxílico, preferentemente el cloruro de ácido (III), ha sido previamente descrita en la bibliografía.



La patente US 4,087,424 describe la preparación de piperacilina por reacción de este derivado clorocarbonílico con ampicilina en diversos medios, orgánicos o acuosos, obteniéndose en forma de ácido libre o como sal sódica. Otro procedimiento descrito es la reacción del compuesto (III) con D-(-)-fenilglicina y posterior activación del resto ácido en forma de anhídrido o cloruro, que reacciona con el ácido 6-aminopenicilánico para producir piperacilina.

Existen varias patentes más en las que se describe la preparación de piperacilina haciendo reaccionar el derivado clorocarbonílico de la piperacina con ampicilina en diferentes condiciones, tales como US 4,610,822 ó GB 2,179,348A. El mayor inconveniente de todos estos procedimientos que emplean la clorocarbonilpiperacina es que requieren del uso de fosgeno para su preparación y que es bastante inestable, por lo que no se obtiene con gran pureza y debe ser utilizada inmediatamente tras su preparación, obteniéndose resultados variables.

Una alternativa al uso de este compuesto, se describe en la patente ES 2,005,450 A6, en la que se describe la preparación de la carbonilbis(piperacina) (IV) y su empleo para la síntesis de piperacilina por reacción con ampicilina o con D-(-)-fenilglicina y ácido 6-aminopenicilánico sucesivamente. Para la preparación del compuesto (IV) también se requiere el uso de fosgeno. En esta patente se describe así mismo el empleo de compuestos de fórmula (V) para la síntesis de piperacilina (R = Ph, *t*-Bu).



Todos estos procedimientos presentan diversos inconvenientes, como el uso de reactivos altamente tóxicos, productos inestables o varios pasos de síntesis. El procedimiento de preparación de piperacilina del que es objeto la presente invención, consiste en un proceso que no requiere el aislamiento de ningún intermedio a partir de N-etil-2,3-dioxopiperacina, y en él se utilizan materias primas fácilmente manejables y estables.

Resumen de la invención

La presente invención describe un nuevo producto, la 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina (I), intermedio clave en un nuevo procedimiento de preparación de piperacilina (II).

La presente invención proporciona también un nuevo procedimiento para la preparación de piperacilina, compuesto de fórmula (II), a partir de N-etil-2,3-dioxopiperacina en un único proceso, sin necesidad de aislar ningún intermedio. Esta piperacina se hace reaccionar con cloroformiato de 4-nitrofenilo en un disolvente orgánico y en presencia de una amina terciaria, para producir el compuesto 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina de fórmula (I), objeto de la presente invención.

Este compuesto no necesita ser aislado y reacciona en el mismo medio con ampicilina, para producir piperacilina, que se aísla en forma de ácido monohidratado tras tratamiento con ácidos minerales en presencia de acetato de etilo.

Cualquier disolvente orgánico inerte para los reactivos utilizados es útil para llevar a cabo este proceso, siendo los preferidos diclorometano, tetrahidrofurano o dioxano, en especial el diclorometano.

Como base puede utilizarse cualquier amina terciaria, preferentemente trietilamina.

La ampicilina puede ser usada tanto en forma de ácido (ampicilina trihidrato) como en forma de sal sódica o sal de una amina terciaria, siendo la preferida la ampicilina trihidrato.

Para conseguir el medio ácido necesario para la obtención de piperacilina como ácido libre, puede utilizarse cualquier ácido mineral, siendo los preferidos ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido clorhídrico, como disoluciones acuosas en cualquier concentración.

Este procedimiento para la síntesis de piperacilina puede ser llevado a cabo en una sola etapa, sin aislar el intermedio 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina de fórmula (I), o bien en dos etapas, después de aislar dicho intermedio y hacerlo reaccionar con ampicilina en un disolvente orgánico en presencia de una base, preferiblemente una amina terciaria, con cualquiera de las formas de ampicilina o bien en un medio acuoso en presencia de base, ya sea una amina terciaria o bien una base inorgánica, como bicarbonato o carbonato sódico o potásico, siendo preferible el bicarbonato sódico.

La piperacilina (II) obtenida según los procedimientos objeto de la presente invención, puede ser convertida en las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables según los procedimientos habituales descritos en la bibliografía.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un método para la preparación de un nuevo compuesto, 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina, de fórmula (I). Este compuesto puede ser obtenido y aislado fácilmente sin más que separar el sólido formado en la reacción tras la adición del cloroformiato de 4-nitrofenilo sobre una disolución de N-etil-2,3-dioxopiperacina y transcurrir el tiempo de reacción necesario. Este sólido se lava con diclorometano y se seca, obteniéndose el producto mencionado, que también es objeto de esta invención.

Este nuevo compuesto, el 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina (I) puede ser utilizado a su vez para la preparación de piperacilina (II). Se suspende en un volumen de diclorometano comprendido entre 4 y 6 mL por gramo y se añaden entre 2 y 3 equivalentes de trietilamina. Posteriormente se añaden sobre la mezcla de reacción entre 0,9 y 1,0 equivalentes de ampicilina.

Una vez finalizada la reacción, se añade una disolución acuosa de un ácido mineral, como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico hasta alcanzar un valor de pH por debajo de 2,5. Se pueden utilizar disoluciones ácidas de varias concentraciones, siendo la preferida la de ácido clorhídrico 2 N. Se separan ambas fases y la fase orgánica se ajusta a un pH comprendido entre 6 y 7 utilizando una disolución acuosa de bicarbonato sódico, con una concentración entre el 5 y el 10%, siendo la preferida la disolución de bicarbonato sódico al 10%. El valor de pH preferido está entre 6 y 6,5 de manera que la mayor parte la piperacilina se encuentre disuelta en la fase acuosa y no se produzca degradación alcalina de ésta por un medio excesivamente básico.

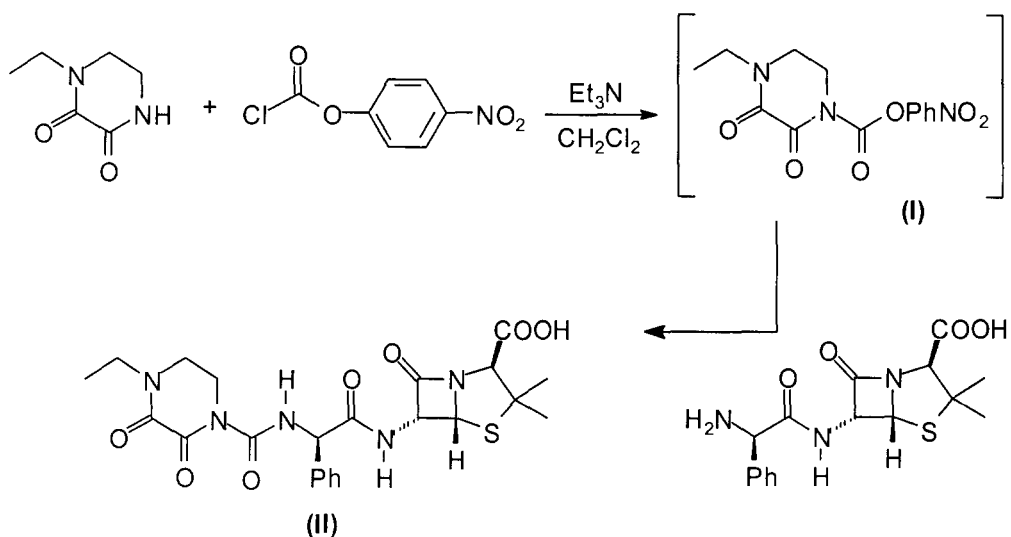
El disolvente de la reacción, diclorometano, se elimina por destilación y se añaden entre 4 y 10 ml de acetato de etilo por cada gramo de N-etil-2,3-dioxopiperacina de partida, siendo la cantidad preferida unos 5 mL por gramo. Se agita la mezcla bifásica y se separan las fases. Este lavado de la fase acuosa con acetato de etilo puede repetirse las veces que sean convenientes. La fase orgánica se lava con una pequeña cantidad de agua (aproximadamente 2 mL/g de N-etil-2,3-dioxopiperacina). A las fases acuosas combinadas se les añade de nuevo entre 4 y 10 mL de acetato de etilo por gramo de N-etil-2,3-dioxopiperacina, preferiblemente 5 ml por gramo, y se ajusta el pH de la mezcla por debajo de 2,5 con una disolución ácida como las descritas anteriormente, siendo la preferida una disolución de ácido clorhídrico 2 N.

La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta la formación de un precipitado de color blanco y después durante al menos 1 hora, preferiblemente entre 2 y 3 horas. El sólido resultante se aísla por cualquiera de los métodos bien conocidos para la separación sólido-líquido, como filtración o centrifugación, y se lava con agua y acetato de etilo. Después de secarlo, se obtiene piperacilina en forma de ácido libre monohidratado.

También puede obtenerse piperacilina (II) haciendo reaccionar este compuesto, el 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina (I), en suspensión en una disolución acuosa de entre 1 y 2 equivalentes de bicarbonato sódico, con entre 0,9 y 1,1 equivalentes de ampicilina en forma de sal sódica o de sal de una amina terciaria. Una vez transcurrida la reacción, se ajusta el pH entre 6 y 6,5 con una disolución ácida como las descritas anteriormente, siendo la preferida una disolución de ácido clorhídrico 2 N y se lava con acetato de etilo. El proceso para el aislamiento de piperacilina se continua de forma similar al descrito anteriormente.

En otro de los procedimientos de síntesis de piperacilina a los que se refiere la presente invención, sobre una disolución de N-etil-2,3-dioxopiperacina en diclorometano (aproximadamente 10 mL de disolvente por cada gramo) se añaden entre 2 y 4 equivalentes de trietilamina y seguidamente, entre 0,9 y 1,1 equivalentes de cloroformiato de 4-nitrofenilo, a una temperatura comprendida entre 15 y 35°C, evitando que se alcance el reflujo. Esta mezcla se agita entre 1 y 2 horas y después se añaden entre 0,9 y 1,1 equivalentes de ampicilina. El proceso para el aislamiento de piperacilina se continua de forma similar al descrito anteriormente.

La ampicilina preferida es en forma de trihidrato como ácido, pero puede utilizarse también en forma de sal sódica o de sal de una amina terciaria. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente al menos hasta disolución completa del sólido en suspensión y aproximadamente durante 15 minutos adicionales, de manera que el tiempo global de esta parte del proceso esté comprendido entre 30 y 60 minutos aproximadamente. Las reacciones que tienen lugar según este procedimiento se encuentran representadas en el siguiente esquema:



La piperacilina (II) obtenida según estos procedimientos puede ser utilizada directamente, o puede ser sometida a una posterior purificación, por ejemplo, por disolución con bicarbonato sódico diluido, a un valor de pH comprendido entre 6 y 7, preferiblemente entre 6 y 6,5, lavado de esta disolución acuosa con acetato de etilo y posterior precipitación al ajustar el pH por debajo de 2,5 por tratamiento de la disolución a la que se le añade una cantidad adecuada de acetato de etilo, entre 2 y 8 mL por gramo de piperacilina, preferiblemente entre 4 y 5 mL por gramo, con una disolución diluida de un ácido mineral, preferiblemente una disolución de ácido clorhídrico 2 N.

El sólido formado se aísla por medios convencionales, por ejemplo filtración o centrifugación, se lava con agua y acetato de etilo y se seca, obteniéndose la piperacilina como ácido libre monohidratado.

La piperacilina obtenida por lo métodos descritos en la presente invención puede ser convertida en las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente la sal sódica, según los procedimientos habituales descritos en la bibliografía.

A continuación se incluyen algunos ejemplos ilustrativos de la presente invención sin que sean limitantes de su alcance.

Ejemplo 1

Preparación de piperacilina (II) a partir de N-etil-2,3-dioxopiperacina

- 5 A una disolución de 128,1 gramos de N-etil-2,3-dioxopiperacina y 376,9 mL de trietilamina en 1.280 mL de diclorometano, se le añaden con precaución manteniendo la temperatura por debajo de 35°C, 199,8 gramos de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos y sobre ella se añaden directamente 400,0 gramos de ampicilina trihidrato. Esta mezcla se agita durante 45 minutos y posteriormente se añade una disolución de ácido clorhídrico 2 N hasta alcanzar un valor de pH igual a 2. Se separan las fases y a la fase acuosa se le añade una disolución al 10% de bicarbonato sódico hasta pH 6,5. Se destila el disolvente orgánico y se añaden 640 mL de acetato de etilo. Se agita la mezcla durante 15 minutos y se separan las fases. A la fase acuosa se le añaden 640 mL de acetato de etilo y se ajusta el pH a 2 con ácido clorhídrico 2 N. Se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta la aparición de un precipitado y durante 2 horas adicionales. Se filtra el sólido y se lava con agua y con acetato de etilo. Después de secar a 40°C y 40 Torr hasta peso constante se obtienen unos 350 gramos de piperacilina en forma de ácido libre monohidratado.

Ejemplo 2

Síntesis de 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina (I)

- 20 A una disolución de 128,1 gramos de N-etil-2,3-dioxopiperacina y 376,9 mL de trietilamina en 1.280 mL de diclorometano, se le añaden con precaución manteniendo la temperatura por debajo de 35°C, 199,8 gramos de cloroformiato de 4-nitrofenilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos y se filtra, lavando el sólido obtenido con diclorometano y agua. Tras secar a 40°C y 40 Torr hasta peso constante se obtienen unos 250 gramos de 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina.

IR (KBr) (cm^{-1}): 3119, 3087, 2992, 2940, 1792, 1681, 1531, 1366, 1348, 1320, 1282, 1212, 1160, 977, 751.

P. Fus.: 216-218°C.

- 30 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$)(ppm): 8,34 (d; $J = 9,0$ Hz; 2H); 7,54 (d; $J = 9,0$ Hz; 2H); 4,08 (m; 2H); 3,65 (m; 2H); 3,42 (c; $J = 7,2$ Hz; 2H); 1,11 (t; $J = 7,2$ Hz; 3H).

- 35 ^{13}C -RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$)(ppm): 156,1 (s); 155,2 (s); 155,0 (s); 150,0 (s); 145,4 (s); 125,5 (d); 123,1 (d); 43,6 (t); 42,8 (t); 41,8 (t); 12,0 (c).

Ejemplo 3

Preparación de piperacilina (II) a partir de 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina (I)

- 40 A una suspensión de 245,81 gramos de 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina y 125,6 mL de trietilamina en 1.280 mL de diclorometano, se añaden 400,0 gramos de ampicilina trihidrato y se agita la mezcla de reacción durante 45 minutos. La piperacilina se aísla tal y como se ha descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 4

Preparación de piperacilina (II) a partir de 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina (I)

- 50 A una suspensión de 245,81 gramos de 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina y 67,21 gramos de bicarbonato sódico en 1 litro de agua, se añaden 368,21 gramos de ampicilina sódica y se agita la mezcla de reacción durante 45 minutos. La mezcla de reacción se ajusta a pH 6,5 con ácido clorhídrico 2 N y se añaden 640 mL de acetato de etilo. Se agita la mezcla durante 15 minutos y se separan las fases. A la fase acuosa se le añaden 640 mL de acetato de etilo y se ajusta el pH a 2 con ácido clorhídrico 2 N. Se agita la mezcla a temperatura ambiente hasta la aparición de un precipitado y durante 2 horas adicionales. Se filtra el sólido y se lava con agua y con acetato de etilo. Después de secar a 40°C y 40 Torr hasta peso constante se obtienen unos 350 gramos de piperacilina en forma de ácido libre monohidratado.

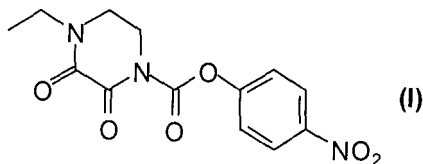
Ejemplo 5

- 60 *Purificación de piperacilina (II)*

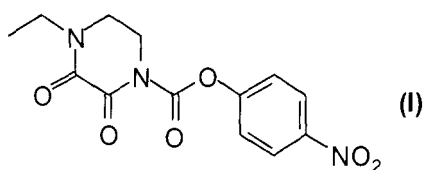
- 65 A una suspensión de 400 gramos de piperacilina cruda (pureza por HPLC menor del 98%) en 800 mL de agua, se le añade una disolución acuosa de bicarbonato sódico al 10% hasta disolución completa a un pH entre 6 y 6,5. Se añaden 400 mL de acetato de etilo y la mezcla se agita durante 15-20 minutos. Se separan las fases y a la fase acuosa se le añaden 1.600 mL de acetato de etilo. Se ajusta el pH a 2 con una disolución de ácido clorhídrico 2 N, y se agita hasta la formación de un precipitado blanco. La mezcla se agita durante 2 horas adicionales y el sólido se separa por filtración, lavándolo con agua y acetato de etilo. Después de secar a 40°C y 40 Torr hasta peso constante, se obtienen unos 380 gramos de piperacilina con una pureza por HPLC mayor del 99%.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina, de fórmula (I)



2. Un procedimiento para la preparación de 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina de fórmula (I),



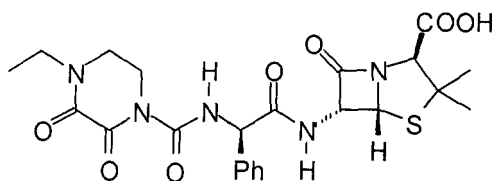
consistente en hacer reaccionar N-etil-2,3-dioxopiperacina con cloroformiato de 4-nitrofenilo en un disolvente orgánico y en presencia de una base.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2 en el que el disolvente orgánico utilizado es tetrahidrofurano o diclorometano.

4. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que como base se utiliza una amina terciaria.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en que la amina terciaria utilizada es trietilamina.

6. Un procedimiento para la preparación de piperacilina de fórmula (II),



(II)

consistente en hacer reaccionar N-etil-2,3-dioxopiperacina con cloroformiato de 4-nitrofenilo en un disolvente orgánico y en presencia de una base y, posteriormente con ampicilina.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6 en el que el disolvente orgánico utilizado es tetrahidrofurano o diclorometano.

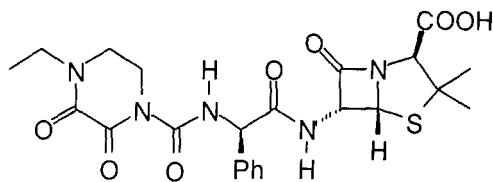
8. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que como base se utiliza una amina terciaria.

9. Un procedimiento según la reivindicación 8 en que la amina terciaria utilizada es trietilamina.

10. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que la ampicilina se utiliza en forma de ácido trihidratado.

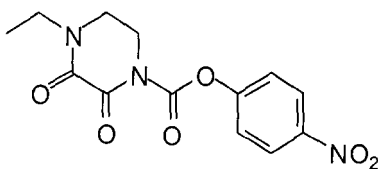
11. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que la ampicilina se utiliza como sal de una amina terciaria o como sal sódica.

12. Un procedimiento para la preparación de piperacilina de fórmula (II),



(II)

consistente en hacer reaccionar 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina de fórmula (I),



(I)

con ampicilina en presencia de una base, en un disolvente orgánico o en agua.

13. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que como base se utiliza una amina terciaria.

14. Un procedimiento según la reivindicación 13, en que la amina terciaria utilizada es trietilamina.

15. Un procedimiento según la reivindicación 12 en el que el disolvente orgánico utilizado es tetrahidrofurano o diclorometano.

16. Un procedimiento según la reivindicación 15 en el que el disolvente orgánico utilizado es diclorometano.

17. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que la ampicilina se utiliza en forma de ácido trihidratado.

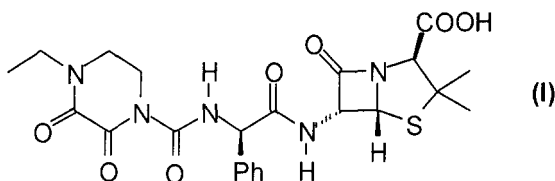
18. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que la ampicilina se utiliza como sal de una amina terciaria o como sal sódica.

19. Un procedimiento según la reivindicación 12 en el que el disolvente utilizado es agua.

20. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que la base utilizada es bicarbonato sódico.

21. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que la ampicilina se utiliza como sal de una amina terciaria o como sal sódica.

22. Un procedimiento para la purificación de piperacilina de formula (I)



(II)

ES 2 321 153 A1

caracterizado por:

a) disolver la piperacilina en agua mediante la adición de una solución acuosa alcalina,

b) lavar esta fase acuosa con un disolvente orgánico,

c) adicionar disolvente orgánico,

d) añadir una disolución diluida de un ácido mineral para precipitar la piperacilina,

e) aislar la piperacilina cristalizada,

f) lavar ésta con agua y disolvente orgánico.

23. Un procedimiento según la reivindicación 22, donde la solución acuosa alcalina es bicarbonato sódico, ajustando el pH final entre 6 y 6,5.

24. Un procedimiento según la reivindicación 22, donde el disolvente orgánico es acetato de etilo.

25. Un procedimiento según la reivindicación 22, donde el ácido mineral utilizado es una disolución diluida de ácido clorhídrico.

26. Un procedimiento según la reivindicación 22, donde el pH de cristalización está comprendido entre 1,5 y 2,5.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 321 153

⑫ Nº de solicitud: 200702674

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 11.10.2007

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: C07D 241/08 (2006.01)
C07D 499/68 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 249176 A2 (BASF) 16.12.1987, todo el documento, en especial fórmula página 6 y reivindicaciones.	1-5
A	WO 9742177 A1 (ABRES BIOTECHNOLOGY RESEARCH) 13.11.1997, todo el documento.	1-21
A	ES 2005450 A6 (GEMA SA) 01.03.1989, columna 10, líneas 29-36.	22-26

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

18.05.2009

Examinador

P. Fernández Fernández

Página

1/4

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

C07D

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, PAJ

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 18.05.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-26	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-26	SÍ
	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 ha sido publicada.

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	ES 2005450	01-03-1989
D02	EP 249176	16-12-1987
D03	WO 97/42177	13-11-1997

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

La solicitud se refiere al compuesto 4-etil-1-(4-nitrofenoxycarbonil)-2,3-dioxopiperacina (fórmula I), un procedimiento para su preparación, un procedimiento para la preparación de piperaciclina (fórmula II) utilizando el compuesto de fórmula I y un procedimiento para la purificación de la piperaciclina obtenida.

El documento D1 se considera el más representativo del estado de la técnica, divulga derivados de fórmula II (ver página 2 de D1) y el procedimiento para su obtención como intermedios para la síntesis de antibióticos.

El documento D2 divulga derivados de fórmula I (ver resumen de D2), en la página 6 (línea 5) se divulga el compuesto más próximo al descrito en la reivindicación 1 de la solicitud.

El documento D3 divulga un procedimiento para sintetizar grupos P-N-CO-NH-L siendo P un heterociclo nitrogenado de 5 o 6 miembros por condensación de dicho heterociclo P-NH con un compuesto L-NH₂ utilizando derivados clorocarbonílicos.

No se ha encontrado divulgada en el estado de la técnica la sustitución p-NO₂ en el anillo bencénico descrita en la solicitud, por tanto se concluye que presenta novedad y actividad inventiva según los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

CORRECCIÓN DE ERRATAS DEL FOLLETO DE PATENTE (IET)

- ⑪ Nº de publicación : ES 2 321 153
⑫ Número de solicitud: 200702674
⑬ Fecha de publicación de la solicitud: 02.06.2009
⑭ Int. Cl.⁷: **C07D 241/08** (2006.01)
C07D 499/68 (2006.01)

Pág/Línea	Errata/Omisión	Corrección
1	Reivindicaciones afectadas del documento : EP 249176 A2 (BASF) 1-5 WO 9742177 A1 (ABRES BIOTECHNOLOGY RESEARCH) 1-21 ES 2005450 A6 (GEMA, S.A.) 22-26	Reivindicaciones afectadas: 1-11 1-11 1-26