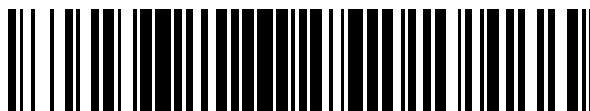


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 219**

51 Int. Cl.:
C07D 499/04 (2006.01)
C07B 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05799318 .0**
96 Fecha de presentación: **25.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1813619**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2007**

54 Título: **Procedimiento para producir un compuesto de penam**

30 Prioridad:
28.10.2004 JP 2004314409

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.03.2012

73 Titular/es:
**OTSUKA CHEMICAL CO., LTD.
2-27, OTEDORI 3-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 540-0021, JP**

72 Inventor/es:
**WADA, Isao;
TOKUMARU, Yoshihisa y
SHIMABAYASHI, Akihiro**

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 377 219 T3

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

DESCRIPCIÓN

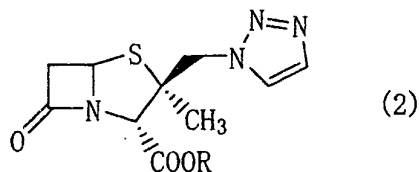
Procedimiento para producir un compuesto de penam.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir un compuesto de penam.

10 **Antecedentes de la técnica**

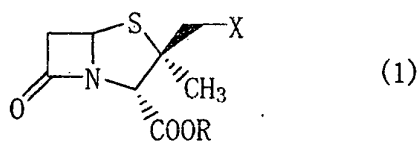
El éster del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico representado por la fórmula (2)



15 en la que R es el grupo protector carboxilo de la penicilina,

es un compuesto que es útil, por ejemplo, como producto intermedio para producir un inhibidor de β -lactamasa.

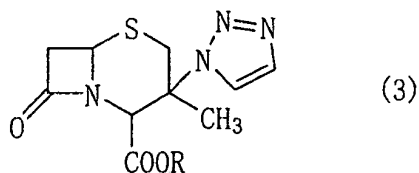
20 El compuesto que está representado por la fórmula (2) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de penam halogenado en 2' representado por la fórmula (1)



25 en la que X representa cloro o bromo y R es como se definió anteriormente, con 1,2,3-triazol (véase el documento de patente 1).

Según los documentos 1 y 2 de patente, un compuesto de penam halogenado en 2' de fórmula (1) se hace reaccionar con 1,2,3-triazol en un disolvente tal como dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, metanol, etanol, etc., en condiciones de temperatura comprendidas en el intervalo entre 0°C y 60°C.

30 Sin embargo, cuando el compuesto de penam halogenado en 2', de fórmula (1) se hace reaccionar con 1,2,3-triazol como se describe en el documento 1 de patente, se genera inevitablemente como isómero una gran cantidad del compuesto subproducto cepham representado por la fórmula (3), con el resultado de que el éster del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico representado por la fórmula (2) no puede obtenerse con un rendimiento elevado.



40 en la que R es como se definió anteriormente.

Por lo tanto, el desarrollo de un procedimiento industrialmente útil se desea que pueda suprimir notablemente la generación del compuesto subproducto cepham de fórmula (3) para producir de manera eficaz el éster del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -dicarboxílico de fórmula (2). Documento 1 de patente: JP63-264486. Documento 2 de patente: JP49-69694.

Descripción de la invenciónProblema que debe resolver la invención

5 Un objetivo de la invención consiste en proporcionar un procedimiento industrialmente útil que sea capaz de suprimir notablemente la generación del subproducto cepham representado por la fórmula (3) para así producir con eficacia el éster del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico representado por la fórmula (2).

Medios para resolver el problema

10 Se realizó una investigación exhaustiva para conseguir el objetivo anterior. Como resultado, se descubrió que cuando se utiliza como material de partida un compuesto de penam halogenado en 2' representado por la fórmula (1), en la que R es difenilmetilo y X es bromo, el compuesto de penam se hace reaccionar con 1,2,3-triazol en un disolvente de reacción específico en condiciones específicas de temperatura, la generación del subproducto cepham compuesto de fórmula (3), en la que R es difenilmetilo, puede suprimirse notablemente, de modo que el compuesto de fórmula (2), en la que R es difenilmetilo, puede producirse de manera eficaz, consiguiendo así el objetivo de la invención. La presente invención se ha realizado basándose en este descubrimiento.

20 La presente invención proporciona los siguientes procedimientos de producción mostrados en los apartados 1 a 5:

Apartado 1. Procedimiento para preparar un 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxilato de difenilmetilo que comprende una etapa que consiste en hacer reaccionar un 2 β -bromometil-2 α -metilpenam-3 α -carboxilato de difenilmetilo con 1,2,3-triazol en un disolvente de hidrocarburo halogenado a -5°C o inferior.

25 Apartado 2. Procedimiento según el apartado 1 en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente mixto de un hidrocarburo halogenado y un alcohol inferior.

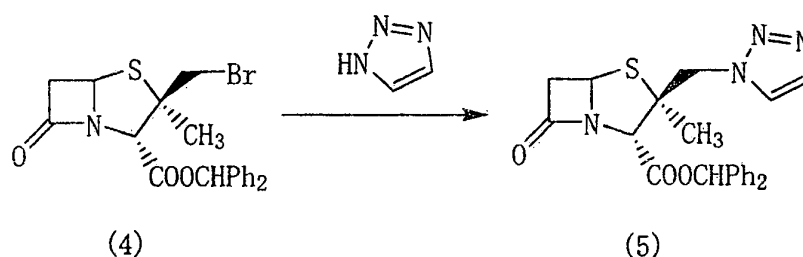
Apartado 3. Procedimiento según el apartado 1 en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

30 Apartado 4. Procedimiento según el apartado 3 en el que la base es una resina de intercambio aniónico.

Apartado 5. Procedimiento según el apartado 1 en el que la reacción se lleva a cabo entre -5°C y -20°C.

El procedimiento de producción de la invención puede ilustrarse mediante el esquema de reacción siguiente:

35 Esquema 1 de reacción



40 en la que Ph es fenilo.

45 Como se muestra en el esquema 1 de reacción el 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxilato de difenilmetilo representado por la fórmula (5) (denominado en adelante algunas veces "TMPB") puede producirse haciendo reaccionar un 2 β -bromometil-2 α -metilpenam-3 α -carboxilato de difenilo (denominado en adelante algunas veces "BMPB") con 1,2,3-triazol.

Una característica del procedimiento de la invención es la utilización de BMPB representado por la fórmula (4) como material de partida.

50 Cuando el compuesto de penam halogenado en 2' de fórmula (1), en la que R es difenilmetilo y X es cloro, se utiliza como material de partida, es imposible conseguir el objetivo de la invención, incluso si la reacción se realiza utilizando el mismo disolvente de reacción en las mismas condiciones de temperatura que las de la presente invención. Asimismo, aún cuando un compuesto de penam halogenado en 2' de fórmula (1), en la que R es difenilmetilo y X es bromo, se utiliza como material de partida, es imposible conseguir el objetivo de la invención, si la reacción se realiza utilizando un disolvente de reacción diferente del de la presente invención o en condiciones de reacción diferentes de la presente invención.

El BMPB de fórmula (4) utilizado como material de partida en la invención es un compuesto conocido, y puede producirse fácilmente según los procedimientos conocidos, tal como el procedimiento dado a conocer en la publicación de patente japonesa sin examinar nº 1983-4788, etc.

5 La reacción de la invención se lleva a cabo en un disolvente hidrocarbonado halogenado.

Los ejemplos de hidrocarburos halogenados utilizados preferentemente incluyen diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, etc. El diclorometano y el cloroformo son particularmente preferidos. Dichos hidrocarburos halogenados pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más.

10 La cantidad de hidrocarburo halogenado es normalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 litros, y preferentemente de aproximadamente 5 litros a aproximadamente 10 litros, por kg de BMPB representado por la fórmula (4).

15 Cuando la reacción se lleva a cabo en un disolvente mixto de un hidrocarburo halogenado y un alcohol inferior según la invención, la generación, del compuesto subproducto cepham de fórmula (3) en la que R es difenilmetilo, puede subexpresarse más.

20 Los ejemplos de alcoholes inferiores incluyen alcoholes inferiores C₁₋₄ tales como etanol, metanol, isopropanol, etc. Dichos alcoholes inferiores pueden utilizarse solos o en combinación de dos o más.

La proporción de alcohol inferior a hidrocarburo halogenado puede ser aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 litro, y preferentemente aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 litros, de alcohol inferior por litro de hidrocarburo halogenado.

25 La reacción de la invención se realiza preferentemente en presencia de una base.

30 Los ejemplos de bases que pueden utilizarse incluyen carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, etc.; bicarbonatos de metales alcalinos, tales como bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, etc.; bicarbonatos de metales alcalinotérreos, tales como carbonato cálcico, etc.; resinas de intercambio aniónico; etc. Dichas bases pueden utilizarse solas o en combinación de dos o más.

35 Entre dichas bases, resultan preferidas las resinas de intercambio aniónico. Las resinas de intercambio aniónico de base débil son particularmente preferidas.

40 Los ejemplos de resinas de intercambio aniónico de base débil incluyen los copolímeros estireno-divinilbenceno, copolímeros estireno-acrilamida, etc. Los ejemplos específicos incluyen Amberlite IRA67, Amberlite IRA96SB, Amberlite XE583, y Amberlite XT6050RF fabricadas por Organo Corp.; Diaion WA10, Diaion WA11, Diaion WA20, Diaion WA21 y Diaion WA30 fabricadas por Mitsubishi Chemical, Corporation; etc.

45 Dicha base se utiliza normalmente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 equivalentes, y preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, por equivalente de BMPB de fórmula (4). Cuando se utiliza una resina de intercambio aniónico, la cantidad preferentemente es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 equivalentes, y más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, por equivalente de BMPB, expresado como valor.

50 En la presente invención, es necesario llevar a cabo la reacción a -5°C o menos. Cuando la reacción se lleva a cabo a temperaturas superiores a -5°C, no puede suprimirse lo suficiente la generación de un isómero representado por la fórmula (3). Aunque es conveniente realizar la reacción a temperaturas inferiores a -20°C por lo que respecta a suprimir la generación del subproducto isómero representado por la fórmula (3), lleva mucho tiempo completar la reacción. Por lo tanto, la reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura comprendida en el intervalo entre -5°C y -20°C en la invención.

55 La reacción de la invención se completa normalmente en 5 horas o más, y preferentemente en aproximadamente 10 a aproximadamente 24 horas.

60 El compuesto deseado obtenido por la invención puede aislarse fácilmente de la mezcla de reacción mediante técnicas de aislamiento utilizadas normalmente tales como filtración, extracción con disolvente, recristalización, etc., y puede purificarse fácilmente por técnicas de purificación utilizadas normalmente tales como cromatografía en columna, etc.

Efecto de la invención

65 El procedimiento de la invención puede suprimir notablemente la generación del subproducto cepham compuesto representado por la fórmula (3), en la que R es difenilmetilo, y por lo tanto producir de manera eficaz el compuesto de fórmula (2), en la que R es difenilmetilo.

Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar un procedimiento industrialmente útil para producir el compuesto representado por la fórmula (2), en la que R es difenilmetilo.

5 **Mejor modo de poner en práctica la invención**

Se proporcionan a continuación los ejemplos y los ejemplos comparativos para describir la invención con mayor detalle. Sin embargo, la invención no se limita a los ejemplos.

10 **Ejemplo 1**

Se colocaron 180 ml de 1,2,3-triazol, 129,5 ml (valor: 1,06 meq/ml) de una resina de intercambio aniónico (Diaion WA30, fabricada por Mitsubishi Chemical Corporation), y 118 ml de metanol en un vaso de reacción de 1.000 ml. La mezcla resultante se enfrió a -7°C y se añadieron a esta temperatura 400 ml de una solución de diclorometano que contenía 52,1 g de un 2β-bromometil-2α-metilpenam-3α-carboxilato de difenilmetilo (BMPB). La reacción se dejó continuar agitando a -50°C durante 17 horas. Tras finalizar la reacción, la resina de intercambio aniónico se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano. Este lavado y filtrado se lavó con agua cuatro veces para proporcionar una solución de diclorometano que contenía un 2α-metil-2β-[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3α-carboxilato de difenilmetilo (TMBP).

Las proporciones de TMPB y el subproducto 3-metil-3-(1,2,3-triazol-1-il)cepham-4-carboxilato de difenilmetilo (TCB) generadas en la solución de diclorometano se determinaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Las proporciones de TMPB y TCB en la solución de diclorometano fueron TMPB/TCB=6,34/1.

25 **Ejemplo 2**

Se preparó una solución de diclorometano que contenía TMPB de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que se utilizó cloroformo en lugar de diclorometano.

Las proporciones de TMPB y el subproducto TCB generado en la solución de diclorometano se determinaron por HPLC.

Las proporciones de TMPB y TCB en la solución de diclorometano fueron TMPB/TCB=6,41/1.

35 **Ejemplo 3**

Se colocaron 1,00 g de BMPB, 3,6 ml de 1,2,3-triazol, 2,6 ml de una resina de intercambio aniónico (Diaion WA30) y 8 ml de diclorometano en un vaso de reacción de 100 ml y la mezcla resultante se agitó a -5°C durante 17 horas. Una vez terminada la reacción, la resina de intercambio aniónico se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano. Este lavado y filtrado se lavó con agua cuatro veces para proporcionar una solución de diclorometano que contenía TMBP.

Las proporciones de TMPB y el subproducto TCB generado en la solución de diclorometano se determinaron por HPLC.

Las proporciones de TMPB y TCB en la solución de diclorometano fueron TMPB/TCB=5,62/1.

50 **Ejemplo 4**

Se preparó una solución en diclorometano que contenía TMPB de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que la reacción se llevó a cabo a -15°C agitando durante 17 horas.

Las proporciones de TMPB y el subproducto TCB generado en la solución de diclorometano se determinaron por HPLC.

Las proporciones de TMPB y TCB en la solución de diclorometano fueron TMPB/TCB=7,01/1.

60 **Ejemplo comparativo 1**

Se hicieron reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 4 del documento 1 de la patente un 2β-clorometil-2α-metilpenam-3α-carboxilato de difenilmetilo (CMPB) y 1,2,3-triazol. Más específicamente, 1,00 g de CMPB, 3,6 ml de 1,2,3-triazol, 2,6 ml de una resina de intercambio aniónico ("Diaion WA30"), 5,3 ml de acetona, y 1,8 ml de agua se colocaron en un vaso de reacción de 30 ml y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 3 horas. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió y la resina de intercambio aniónico se lavó y se filtró con una pequeña cantidad de diclorometano. Este lavado y filtrado se combinó y se extrajo con 200 ml de diclorometano.

Las proporciones de TMPB y el subproducto TCB generados en la extracción se determinaron por HPLC.

Las proporciones de TMPB y TCB en el extracto de diclorometano fueron TMPB/TCB=4,55/1.

5

Ejemplo comparativo 2

Se colocaron 4,35 g de CMPB, 200 ml de 1,2,3-triazol, 129,5 ml de una resina de intercambio aniónico ("Diaion WA30") y 700 ml de diclorometano en un vaso de reacción de 2.000 ml y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 3 horas. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, la resina de intercambio aniónico se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano.

10

El lavado y el filtrado resultantes se combinaron y las proporciones de TMPB y el subproducto TCB en la mezcla de lavado y filtrado se determinaron por HPLC.

15

Las proporciones de TMPB y TCB en la solución de diclorometano fueron TMPB/TCB=4,20/1.

Ejemplo comparativo 3

La reacción se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto que se utilizó CMPB en lugar de BMPB. La reacción entre CMPB y 1,2,3-triazol no procedía, y no se generó TMPB.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para preparar un 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxilato de difenilmetilo que comprende una etapa que consiste en hacer reaccionar un 2 β -bromometil-2 α -metilpenam-3 α -carboxilato de difenilmetilo con 1,2,3-triazol en un disolvente de hidrocarburo halogenado a -5°C o inferior.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en un disolvente mixto de un hidrocarburo halogenado y un alcohol inferior.
- 10 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la base es una resina de intercambio aniónico.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo entre -5°C y -20°C.