

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 546**

51 Int. Cl.:
C07D 501/04 (2006.01)
C07D 501/18 (2006.01)
A61K 31/545 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04028497 .8**
96 Fecha de presentación: **16.10.1998**
97 Número de publicación de la solicitud: **1512689**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.03.2005**

54 Título: **Procesos para producir compuestos de 3-cefem**

30 Prioridad:
17.10.1997 JP 30376597

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.06.2012

73 Titular/es:
**OTSUKA KAGAKU KABUSHIKI KAISHA
2-27, OTEDORI 3-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA-FU 540-0021, JP**

72 Inventor/es:
Kameyama, Yutaka

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 382 546 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

Procesos para producir compuestos de 3-cefem

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de metilcefem 3-halogenado de alta reactividad que puede usarse en lugar de ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) que se usa generalmente como un material de partida convencional.

10

Técnica antecedente

Como proceso para preparar compuestos de metilcefem 3-halogenados, se ha empleado normalmente un proceso en el que, mediante la utilización de ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA) que se usa generalmente en la preparación de sustancias antibióticas cefalosporánicas, se protegen un grupo amino y un ácido carboxílico con un grupo sililo, y el grupo acetoxi es halogenado, seguido de desprotección de los grupos protectores de sililo en la posición 7 y en la posición 4. En este proceso, sin embargo, se necesita un reactivo de sililo caro de no menos de 2 equivalentes, y se necesita un reactivo muy caro, tal como yoduro de trimetilsililo, en la conversión del grupo acetoxi en un átomo de halógeno. Puesto que estos reactivos son altamente sensibles al agua, es necesario mantener el sistema de reacción libre de agua. Por tanto, este proceso es industrialmente inadecuado.

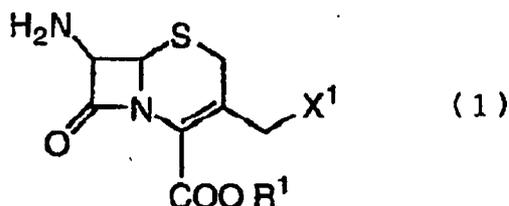
20

Por consiguiente, existía el deseo de un proceso para preparar con facilidad compuestos de 3-halogenometilcefem que fueran industrialmente factibles, y que fueran altamente prácticos.

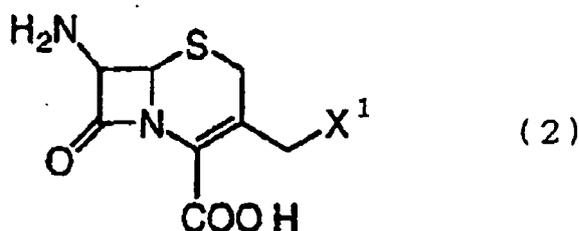
25 Un objeto de la presente invención es establecer un proceso industrialmente factible para preparar compuestos de 3-halogenometilcefem.

Descripción de la invención

30 La presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de 3-halogenometilcefem de la fórmula (2) o sus sales, caracterizado porque un grupo protector de ácido carboxílico en la posición 4 de un compuesto de 7-amino-3-halogenometilcefem de la fórmula (1) o su sal se desprotege con un derivado de fenol



35 en el que X¹ es un átomo de halógeno; y R¹ es un grupo bencilo que tiene en un anillo bencilo, un grupo donante de electrones como sustituyente, o un grupo difenilmetilo que puede tener un grupo donante de electrones en un anillo fenilo



en el que X¹ es un átomo de halógeno.

40 Los compuestos de 3-halogenometilcefem de fórmula (2) son materiales de partida útiles para preparar compuestos de 3-tiometilcefem o sus sales.

45 En una realización de dicho proceso para preparar un compuesto de 3-tiometilcefem o su sal, un grupo protector de ácido carboxílico en la posición 4 de un compuesto de 7-amino-3-halogenometilcedem de la fórmula (1) se desprotege con un derivado de fenol y, sin aislamiento, se hace reaccionar con un compuesto de tiol o su sal, obteniendo de esta forma un compuesto de 3-tiometilcefem o su sal.

50 El proceso convencional para preparar compuestos de 3-tiometilcefem mediante el empleo de 7-ACA como material de partida, experimenta los inconvenientes del bajo rendimiento de reacción y la formación de un subproducto, dando como resultado un proceso insatisfactorio. Para establecer un proceso industrialmente factible, los inventores

consideraron que estos inconvenientes se debían a la baja reactividad del grupo acetoxi en la posición C-3', y emplearon compuestos de 3-halogenometilcefem, que tienen en la posición C-3' un átomo de halógeno que tiene una alta reactividad, como material de partida. Sin embargo, no se conoce ningún proceso práctico para preparar estos compuestos. Por tanto, utilizando una reacción de desprotección en la que se usa un derivado de fenol para el grupo carboxilo en la posición 4 de compuestos de 7-amino-3-halogenometilcefem, los inventores establecieron un proceso industrialmente factible para preparar compuestos de 3-halogenometilcefem, así como un proceso con el que pueden prepararse compuestos de 3-tiometilcefem a partir de compuestos de 7-amino-3-halogenometilcefem con alta pureza y alto rendimiento.

El proceso de la invención permite realizar fácilmente la reacción a temperatura ambiente, minimizando los subproductos, y facilitando el aislamiento y purificación de un producto deseado. Es decir, este proceso tiene un uso práctico industrial más alto que la reacción convencional que usa el 7-ACA como material de partida.

También, el proceso de la invención permite preparar compuestos de 3-halogenometilcefem con alta pureza y alto rendimiento, de tal manera que puede ser, con facilidad, industrialmente factible.

Los ejemplos de los grupos mencionados en la memoria descriptiva son como se indican a continuación. Son ejemplos del átomo de halógeno, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo. Son ejemplos de grupo alquilo inferior, grupos alquilo C₁-C₄ de cadena lineal o de cadena ramificada, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Son ejemplos de grupo arilo, fenilo y naftilo.

Son ejemplos de grupo donante de electrones sustituido en el anillo del grupo bencilo o grupo difenilmetilo representado por R¹, hidroxilo; metilo, etilo, terc-butilo y grupos alquilo inferior similares; y metoxi, etoxi y grupos alcoxi inferior similares. El grupo difenilmetilo incluye un tipo del grupo que es un grupo fenilo sustituido o sin sustituir enlazado a la molécula mediante una cadena de metileno o heteroátomo. Existen, por ejemplo, p-metoxibencilo, difenilmetilo, 3,4,5-trimetoxibencilo, 3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo y ditolilmetilo.

Los compuestos de 3-halogenometilcefem (1) usados como materiales de partida en la invención, pueden prepararse fácilmente de la siguiente manera, en la que 7-fenilacetamida-3-clorometilcephem-4-carboxilato preparado por un proceso como el que se describe en la bibliografía de Torii et al., *Tetrahedron Lett.*, 23, 2187 (1982), se somete a desprotección de la cadena lateral de amida en la posición 7, por un proceso como se describe en RECENT ADVANCES IN THE CHEMISTRY OF p-Lactam Antibiotics pp. 109-124, 1980 editado por G. I. Gregory.

En la presente invención, los compuestos (1) incluyen la sal del grupo amino en la posición 7. Son ejemplos de la sal, sal de ácido hidrohalogénico, tal como clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; sulfato; sal de ácido hidroperhalogénico, tal como perclorato y peryodato; y sulfonatos, tales como p-toluenosulfonato.

Son ejemplos del derivado de fenol usado en la presente invención, fenol, m-cresol o-cresol y p-cresol. Puede usarse cualquier otro compuesto que tenga un grupo hidroxilo fenólico. La cantidad de un derivado de fenol usado en la reacción según se describe es de 1 a 1000 equivalentes, preferiblemente de 5 a 100 equivalentes, con respecto al compuesto (1). Para facilitar la reacción, puede usarse un ácido según se necesite. Son ejemplos del ácido, ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido trifluoroacético. Puede usarse cualquier otra sustancia que sea ácida. La temperatura de reacción depende de la clase del compuesto (1) y la clase del derivado de fenol, pero normalmente es de 5 a 80 °C, preferiblemente de 15 a 50 °C. El tiempo de reacción depende de la clase del compuesto (1), la clase del derivado de fenol y la temperatura de reacción, pero normalmente se termina en 1 a 5 horas. Si permanece algo de material, el tiempo de reacción puede prolongarse, sin causar problemas.

Como ejemplo de la sal del compuesto (2), está la sal del compuesto amino en la posición 7 y la sal del ácido carboxílico en la posición 4. Como ejemplos de la sal del grupo amino en la posición 7, están sales del ácido hidrohalogénico, tales como clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; sulfato; sales de ácido hidroperhalogénico, tales como perclorato y peryodato; y sulfonatos, tales como p-toluenosulfonato. Son ejemplos de la sal del ácido carboxílico en la posición 4, sales de metales alcalinos, tales como sodio y potásico; sales de metales alcalinotérreos, tales como calcio; y sal de aluminio. También, puede formarse una sal a partir de una resina de intercambio iónico, junto con el grupo amino en la posición 7 o el ácido carboxílico en la posición 4.

Son ejemplos de disolventes agua, cetonas, tales como acetona; éteres, tales como THF y dioxano; haluros de hidrocarburo, tales como cloruro de metileno y cloroformo; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo y valeronitrilo; y dimetilsulfóxido. Éstos pueden usarse solos o en una mezcla de al menos dos de ellos. Como alternativa, es posible usar un disolvente mixto, en el que se usa principalmente el disolvente anterior y se añaden otros disolventes al mismo. Como los disolventes habituales, existen, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior de ácidos carboxílicos inferiores, tales como formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de propilo, formiato de butilo, acetato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, propionato de metilo y propionato de etilo; éteres, tales como éter dietílico, etil propil éter, etil butil éter, dipropil éter, éter diisopropílico, dibutil éter, metil Cellosolve y dimetoxietano; éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos sustituidos o sin sustituir, tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y anisol; hidrocarburos, tales como pentano, hexano,

heptano y octano; cicloalcanos, tales como ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano; e hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, dibromoetano, dicloruro de propileno y tetracloruro de carbono. Son disolventes particularmente preferidos, disolventes mixtos en los que el disolvente principal es agua, dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidiona o dimetilsulfóxido.

5 Estos disolventes se usan en una cantidad de aproximadamente 0,5 a 200 litros, preferiblemente de aproximadamente 1 a 50 litros, por 1 kg del compuesto (2). La reacción se realiza en el intervalo de -10 a 80 °C, preferiblemente de 0 a 50 °C.

10 La presente invención se describirá con mayor detalla mediante los siguientes ejemplos, un ejemplo comparativo y un ejemplo de referencia.

Preparación de compuestos de 3-halogenometilcefem

15 **Ejemplo 1**

Después de ponderar 70 g de clorhidrato de un compuesto de la fórmula (1) ($R^1 = \text{CHPh}_2$, $X^1 = \text{C1}$) (1a), se añadieron 210 ml de fenol al mismo y se agitó a una temperatura de 45 a 50 °C, durante 30 minutos. Por separado, se ponderaron 1100 ml de diisopropil éter en un matraz de cuatro bocas y 2 l, y se agitó por completo a temperatura ambiente. Cuando la reacción se terminó, la solución de fenol vertió gradualmente gota a gota en el diisopropil éter, depositándose por tanto un compuesto en forma de polvo. Éste se filtró a presión reducida y se secó a presión reducida, para dar 44 g (rendimiento: 99%) de del clorhidrato de un compuesto 2a ($X^1 = \text{C1}$).

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3,65 (d, J = 18 Hz, 1H), 3,74(d, J = 18 Hz, 1H), 4,54(d, J = 11 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 11 Hz, 1H), 5,17(d, J = 5 Hz, 1H), 5,23(d, J = 5 Hz, 1H).

25

Ejemplo 2

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó el clorhidrato de un compuesto de la fórmula (1) ($R^1 = \text{p-metoxibencilo}$, $X^1 = \text{C1}$) (1b), en lugar del clorhidrato del compuesto 1a, para dar 43 g (rendimiento: 97%) del clorhidrato de un compuesto de 3-halogenometilcefem deseado (2a). El clorhidrato obtenido del compuesto (2a) fue idéntico al del Ejemplo 1 según ^1H RMN.

30

Ejemplo 3

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó m-cresol en lugar de fenol, y la reacción se continuó durante 4 horas a temperatura ambiente, para dar 44 g (rendimiento: 99%) del clorhidrato de un compuestos de 3-halogenometilcefem deseado (2a). El clorhidrato obtenido del compuesto (2a) fue idéntico al del Ejemplo 1 según ^1H RMN.

35

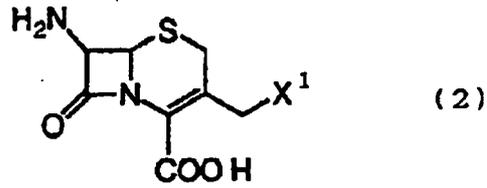
40 **Ejemplo 4**

La reacción se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1, con la excepción de que se usó un compuesto 1b, en lugar del compuesto 1a, se usó m-cresol en lugar de fenol y la reacción se continuó durante 3 horas a temperatura ambiente, para dar 44 g (rendimiento: 99%) del clorhidrato de un compuesto de 3-halogenometilcefem deseado (2a). El clorhidrato obtenido del compuesto (2a) fue idéntico al del Ejemplo 1 según ^1H RMN.

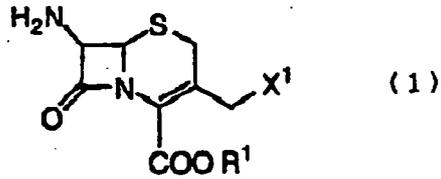
45

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de 3-halogenometilcefem de la fórmula (2) o una sal del mismo



5 en la que X¹ es un átomo de halógeno, **caracterizado por que** un grupo protector de ácido carboxílico en la posición 4 de un compuesto de 7-amino-3-halogenometilcefem de la fórmula (1) o una sal del mismo



10 en la que X¹ es un átomo de halógeno, y R¹ es un grupo bencilo que tiene en un anillo fenilo, un grupo donante de electrones como sustituyente, o un grupo difenilmetilo que puede tener un grupo donante de electrones en un anillo fenilo, se desprotege con un derivado de fenol.

15 2. A proceso como se ha definido en la reivindicación 1, en el que el grupo donante de electrones es un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alcoxi C₁₋₄.