

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 822**

51 Int. Cl.:

C07D 501/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2011** **E 11717676 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015** **EP 2569321**

54 Título: **Procedimiento de oxidación para preparar derivados de 3-formil-cefem**

30 Prioridad:

10.05.2010 EP 10162407

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.05.2015

73 Titular/es:

BASILEA PHARMACEUTICA INTERNATIONAL LTD. (100.0%)

**Grenzacherstrasse 487
4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

VERVEST, IVAN, JOSEPH, MARIA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

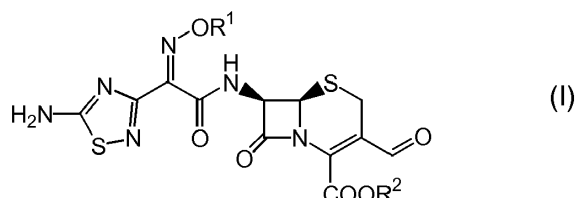
ES 2 535 822 T3

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 de oxidación para preparar derivados de 3-formil-cefem

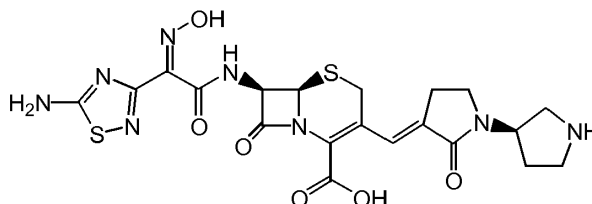
La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para oxidar derivados de 3-hidroxi-metil-cefem a los derivados de 3-formil-cefem correspondientes. En particular, este procedimiento de oxidación es para la preparación de derivados del ácido 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-hidroxiimino-acetilamino]-3-formil-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico de fórmula (I) usando una combinación de un agente oxidante de yodo hipervalente del tipo 10-I-3, tal como bis(acetoxi)yodo-benceno (BAIB), y un catalizador tal como 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO). Estos compuestos de fórmula (I) son intermedios en la síntesis de ceftobiprol.



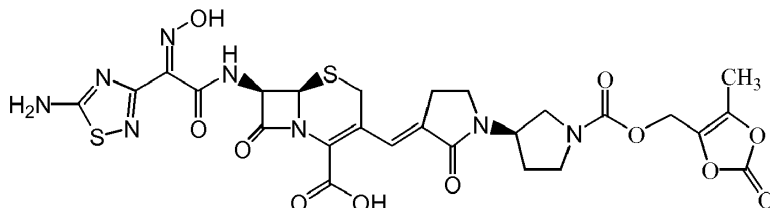
Los compuestos de fórmula (I) y los métodos para preparar estos compuestos se han descrito en el documento WO-01/90111. El documento WO-01/90111 también describe un procedimiento para la preparación de ceftobiprol. Otros métodos para la preparación de ceftobiprol se describen en el documento WO-99/65920 y *Drugs of the Future*, 30(1), p. 11 - 22 (2005).

Ceftobiprol es una cefalosporina administrada parenteralmente con afinidad elevada por la mayoría de las proteínas que se unen a penicilina, incluyendo la proteína de unión a penicilina (PBP) 2a producto de *mecA*, que la hace activa frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). Ceftobiprol muestra actividad de amplio espectro frente a patógenos grampositivos y gramnegativos resistentes relevantes *in vitro*, y tiene poca responsabilidad para inducir resistencia. Se administra *in vivo* como un profármaco soluble en agua, ceftobiprol medocarilo, que se escinde rápidamente en el plasma para formar ceftobiprol, diacetilo y CO₂. A continuación se muestra la estructura química de ceftobiprol y ceftobiprol medocarilo.

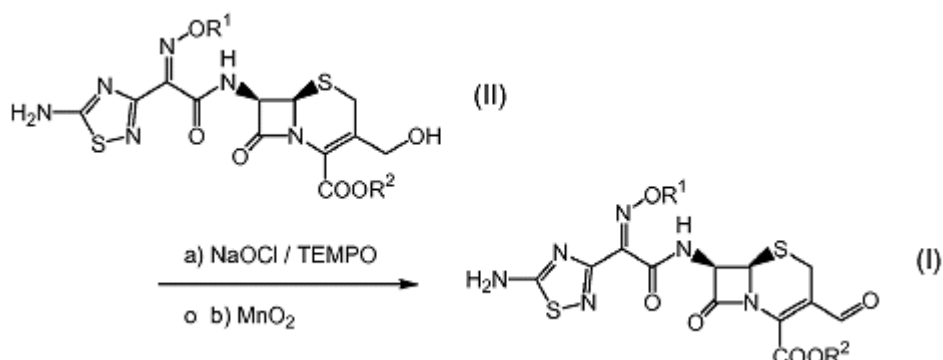
ceftobiprol



ceftobiprol medocarilo



El documento WO-01/90111 describe dos procedimientos de oxidación (Ejemplo 2 en la página 16) para oxidar derivados de 3-hidroxi-metil-cefem de fórmula (II) a los derivados de 3-formil-cefem correspondientes de fórmula (I):



El primer procedimiento de oxidación descrito en el documento WO-01/90111 usa una mezcla de un hipohalito inorgánico, tal como hipoclorito de sodio, y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO), con lo que la mezcla de reacción es una mezcla de dos fases de agua y diclorometano que se agita vigorosamente. El sustituyente R¹ es un grupo protector de hidroxilo (grupo trifenilmetilo), y R² es un grupo protector de ácido carboxílico (difenilmetilo). El rendimiento dado a conocer es 74%.

El segundo procedimiento de oxidación descrito en el documento WO-01/90111 usa MnO₂ como agente oxidante, suspendido en una mezcla de tetrahidrofurano y diclorometano. El rendimiento dado a conocer es 52%.

En general, la presente invención se refiere a la oxidación de un alcohol primario a un aldehído usando un agente oxidante. Se conoce un gran número de agentes oxidantes conocidos en la técnica, tales como el reactivo de Jones (ácido crómico y ácido sulfúrico en agua), el reactivo de Collins (óxido de Cr(VI) con dipiridina), peryodinano de Dess-Martin, clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), MnO₂, ácido o-yodoxibenzoico (IBX), 2-yodoxibenzoato de metilo, 2-yodoxibenzoato de isopropilo, ácido tricloroisocianúrico, y una combinación de TEMPO con un hipoclorito inorgánico. La selección del agente oxidante más adecuado es un proceso engorroso en el que se han de evaluar aspectos tales como la sobreoxidación a un ácido carboxílico, el rendimiento, las impurezas, el coste, el tiempo de reacción, las posibilidades de aumento de escala, y similares, a fin de lograr los mejores resultados.

Los procedimientos de oxidación para convertir derivados de 3-hidroximetil-cefem de fórmula (II) a los derivados de 3-formil-cefem correspondientes de fórmula (I) como se describe en el documento WO-01/90111 (Ejemplo 2 en la página 16) tienen las siguientes desventajas:

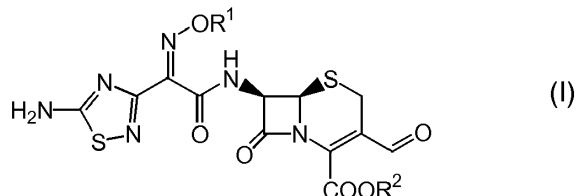
- bajo rendimiento: 52% cuando se usa MnO₂
- bajo rendimiento: 74% cuando se usa una combinación de hipoclorito de sodio y TEMPO como agente oxidante
- se necesita dosificar con cuidado de forma continua el hipoclorito de sodio para minimizar la sobreoxidación (formación de S-óxidos)
- sistema bifásico heterogéneo de agua y diclorometano que es necesario agitar vigorosamente
- se necesita un gran volumen de disolvente: alrededor de 7,6 litros/mol.

Ahora se ha encontrado que las desventajas mencionadas anteriormente para la oxidación de derivados de 3-hidroximetil-cefem de fórmula (II) a los derivados de 3-formil-cefem correspondientes de fórmula (I) se pueden superar cuando se usa una combinación de un agente oxidante de yodo hipervalente del tipo 10-I-3, tal como bis(acetoxi)yodo-benceno (BAIB), y un catalizador como 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO). Este sistema de oxidación usa una cantidad catalítica de TEMPO que oscila de 0,05 moles a 0,2 moles y un ligero exceso de BAIB en una cantidad de 1 mol a 1,2 moles. BAIB regenera el TEMPO que se consume durante la reacción de oxidación, a fin de cerrar el ciclo catalítico. Este procedimiento de oxidación tiene las siguientes ventajas:

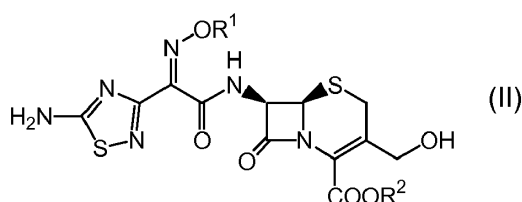
- rendimiento mejorado: hasta 84%
- pureza mejorada que oscila de 92,8 a 97,9% (pureza medida usando LC), en comparación con la pureza de 83 a 92% cuando se reproduce en nuestro laboratorio el procedimiento mencionado anteriormente de la técnica anterior
- no hay problemas con la velocidad de adición del agente oxidante ni sobreoxidación, dando así como resultado una mayor calidad del producto
- una única fase orgánica, y por lo tanto no es necesaria la agitación vigorosa, y por lo tanto es más fácil y más robusto para el aumento de escala

- menor volumen de disolvente usado: 2 a 5 litros/mol.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un derivado de ácido 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-hidroxi-imino-acetilamino]-3-formil-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico de fórmula (I)



en la que R¹ es un grupo protector de hidroxilo y R² es un grupo protector de ácido carboxílico, procedimiento el cual se caracteriza por que comprende oxidar un compuesto de fórmula (II)



con una combinación de un agente oxidante de yodo hipervalente del tipo 10-I-3, tal como bis(acetoxi)yodo-benceno (BAIB) o [bis(1,1,1-trifluoroacetoxi)yodo]benceno (BTIB), y un catalizador seleccionado de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO), 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi y 4-(acetilamino)-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, en un disolvente adecuado.

La expresión “grupo protector de hidroxilo”, como se usa aquí, define un grupo protector que se usa generalmente para sustituir un hidrógeno del grupo hidroxilo. Los ejemplos de tal grupo son, por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftalenilmetilo, trifenilmetilo, o un tri(alquil C₁₋₆)sililo tal como, por ejemplo, trimetilsililo, o terc-butil-dimetilsililo. Un grupo protector de hidroxilo usado habitualmente es un grupo trifenilmetilo (también denominado un grupo tritilo).

La expresión “grupo protector de ácido carboxílico”, como se usa aquí, define un grupo protector que se usa generalmente para sustituir un hidrógeno del grupo carboxilo. Los ejemplos de tal grupo son, por ejemplo, difenilmetilo, terc-butilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, metoximetilo y similar. El difenilmetilo es un grupo protector de ácido carboxílico usado habitualmente.

La expresión “alquilo de C₁₋₆”, como se usa aquí, define radicales de hidrocarburos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo, y similares.

El agente oxidante de yodo hipervalente del tipo 10-I-3 se ha descrito por De Mico A. *et al.* en J. Org. Chem., 62, 6974 - 6977 (1997), tal como bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) o [bis(1,1,1-trifluoroacetoxi)yodo]benceno (BTIB).

La cantidad de catalizador seleccionada de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO), 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi y 4-(acetilamino)-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi oscila entre 0,05 y 0,2 moles con respecto al compuesto de fórmula (II), y la cantidad de agente oxidante de yodo hipervalente del tipo 10-I-3 oscila entre 1 mol y 1,2 moles con respecto al compuesto de fórmula (II). En la práctica, la cantidad de catalizador es habitualmente 0,1 moles, y la cantidad de agente oxidante de yodo hipervalente del tipo 10-I-3 es 1,1 moles, con respecto al compuesto de fórmula (II).

Los disolventes adecuados para uso en el procedimiento de oxidación de la presente invención se seleccionan de hidrocarburos halogenados tales como diclorometano; ésteres tales como acetato de etilo; éteres tales como tetrahidrofurano; hidrocarburos tales como tolueno; disolventes polares tales como acetona y acetonitrilo; y mezclas de disolventes de los mismos, tales como mezclas de disolventes de diclorometano con tetrahidrofurano, acetonitrilo, o acetato de etilo, mezclas de disolventes de acetato de etilo con tetrahidrofurano, y mezclas de disolventes de tolueno con tetrahidrofurano.

Parte experimental

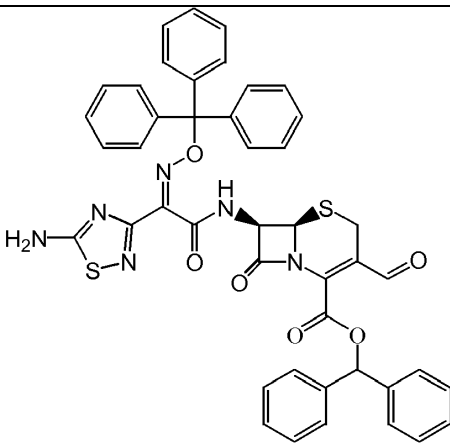
Procedimiento de oxidación general

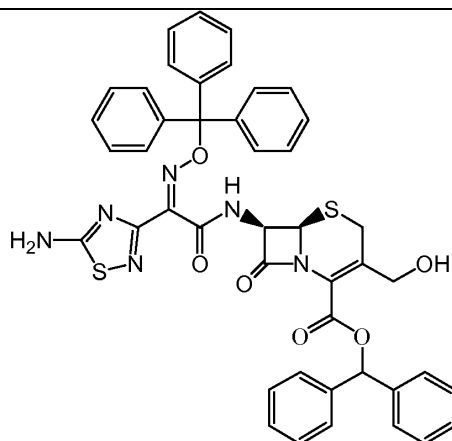
- Se añadió 1 mol de éster benzhidrílico del ácido 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloimino-acetilamino]-3-hidroximetil-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico (compuesto 2) a una vasija de reacción

- se añadió disolvente y se enfrió hasta 10 °C
 - se añadieron 0,10 moles de catalizador seleccionado de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO), 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi y 4-(acetilamino)-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
 - se agitó durante otros 5 minutos
- 5
- se añadieron 1,1 moles de un agente oxidante de yodo hipervalente del tipo 10-I-3 seleccionado de bis(acetoxi)yodo-benceno (BAIB)
 - se agitó hasta la conversión completa (según se mide mediante LC)
 - procedimiento de tratamiento:
 - el producto de reacción se hizo precipitar mediante adición de un antidisolvente tal como ciclohexano (otros antidisolventes adecuados son metilciclohexano, isooctano, éter diisopropílico y ciclopentilmetiléter)
 - el precipitado se separó por filtración
 - el precipitado se lavó
 - el éster benzhidrónico del ácido 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiimino-acetilamino]-3-formil-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico aislado (compuesto (1)) se secó a 30 °C al vacío
- 10
- 15

Resultados: el catalizador es TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) y el agente oxidante de yodo hipervalente del tipo 10-I-3 es BAIB

Disolvente	nº eq. de TEMPO	nº eq. de BAIB	Pureza del compuesto 1	Rendimiento aislado, % en moles
CH ₂ Cl ₂ (10 l/mol)	0,1 mol	1,1 mol	95,6%	81,1
CH ₂ Cl ₂ (5 l/mol)	0,1 mol	1,1 mol	96,1%	81,9
acetato de etilo (5 l/mol)	0,1 mol	1,1 mol	95,3%	58,2
THF (2 l/mol)	0,1 mol	1,1 mol	96,3%	72,7
acetonitrilo (3 l/mol)	0,1 mol	1,1 mol	97,9%	64,2
CH ₂ Cl ₂ / THF (2 l/mol / 1 l/mol)	0,1 mol	1,1 mol	93,2%	83,9
CH ₂ Cl ₂ / acetonitrilo (2,5 l/mol / 0,5 l/mol)	0,05 mol	1,1 mol	95,6%	81,7
CH ₂ Cl ₂ / acetonitrilo (2,25 l/mol / 0,75 l/mol)	0,05 mol	1,05 mol	92,8%	78,1

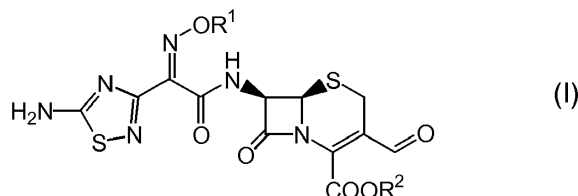
Compuesto (1)

éster benzhidrónico del ácido 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiimino-acetilamino]-3-formil-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico
Compuesto (2)



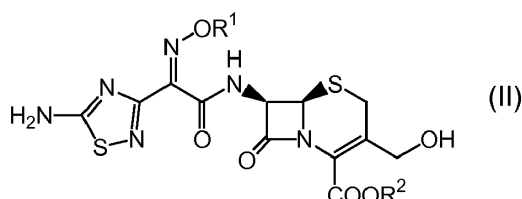
éster benzhidrílico del ácido 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloxiimino-acetilamino]-3-hidroximetil-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de ácido 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-hidroxi-imino-acetilamino]-3-formil-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico de fórmula (I)



- 5 en la que R¹ es un grupo protector de hidroxi y R² es un grupo protector de ácido carboxílico, procedimiento el cual se caracteriza por que comprende oxidar un compuesto de fórmula (II)



- 10 con una combinación de un agente oxidante de yodo hipervalente del tipo 10-I-3 y un catalizador seleccionado de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO), 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi y 4-(acetilamino)-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, en un disolvente adecuado.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente oxidante de yodo hipervalente se selecciona de bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB) o [bis(1,1,1-trifluoroacetoxi)yodo]benceno (BTIB).

3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el agente oxidante de yodo hipervalente es bis(acetoxi)yodobenceno (BAIB).

- 15 4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el grupo protector de hidroxi R¹ se selecciona de bencilo, feniletilo, naftalenilmetilo, trifenilmetilo, o un tri(alquil C₁₋₆)sililo, y el grupo protector de ácido carboxílico R² se selecciona de difenilmetilo, *tert*-butilo, *p*-nitrobencilo, *p*-metoxibencilo, metoximetilo.

5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que R¹ es trifenilmetilo y R² se selecciona de difenilmetilo.

6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que el catalizador es 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (TEMPO).

- 20 7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en el que la cantidad de catalizador oscila entre 0,05 y 0,2 moles con respecto al compuesto de fórmula (II), y la cantidad de BAIB oscila entre 1 mol y 1,2 moles con respecto al compuesto de fórmula (II).

8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que la cantidad de catalizador es 0,1 moles, y la cantidad de BAIB es 1,1 moles, con respecto al compuesto de fórmula (II).

- 25 9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que el disolvente adecuado se selecciona de hidrocarburos halogenados, ésteres, éteres, hidrocarburos, disolventes polares, y mezclas de disolventes de los mismos.

10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el disolvente adecuado se selecciona de diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, tolueno, acetona, y acetonitrilo, y mezclas de disolventes de los mismos.

- 30 11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el disolvente adecuado es una mezcla de disolventes seleccionada de mezclas de disolventes de diclorometano con tetrahidrofurano, acetonitrilo o acetato de etilo; mezclas de disolventes de acetato de etilo con tetrahidrofurano; y mezclas de disolventes de tolueno con tetrahidrofurano.

- 35 12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el procedimiento comprende además sintetizar ceftobiprol en forma de su profármaco soluble en agua ceftobiprol medocarilo a partir del compuesto de fórmula (I).

13. Un procedimiento para la fabricación de ceftobiprol en forma de su profármaco soluble en agua ceftobiprol medocarilo, en el que se usa como intermedio un compuesto de fórmula (I), y dicho compuesto de fórmula (I) se fabrica con un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.