

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 205**

51 Int. Cl.:

C07D 501/04 (2006.01)

C07D 501/18 (2006.01)

C07D 501/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2010** **E 10723985 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016** **EP 2435442**

54 Título: **Método para la producción de ceftobiprol medocaril**

30 Prioridad:

25.05.2009 EP 09161028

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

01.04.2016

73 Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

KREMMINGER, PETER;
LUDESCHER, JOHANNES y
STURM, HUBERT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

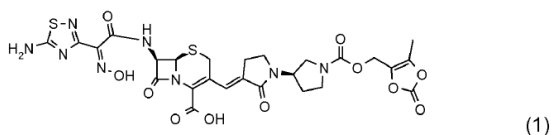
ES 2 565 205 T3

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

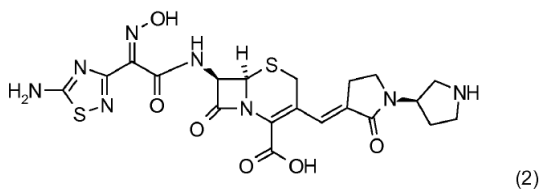
Método para la producción de ceftobiprol medocaril

- 5 La presente invención se refiere a un método para la producción de compuestos orgánicos, en particular de (6R,7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-hidroxiimino-acetilamino]-8-oxo-3-[(E)-(R)-1'-(5-metil-2-oxo-[1,3]-dioxol-4-ilmetoxi carbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenometil]-5-tia-1-aza-biciclo [4.2.0]oct-2-en-2 carboxilato de sodio (Ceftobiprol Medocaril), o bien compuestos de la fórmula general (1) y de la fórmula general (2), a los compuestos en sí mismos así como intermediarios en la producción de acuerdo con la invención. Ceftobiprol Medocaril es una cefalosporina parenteral con notables propiedades antibacterianas. Por ejemplo, en *Current Opinion in Pharmacology* 2006, 6, 480-485 hay un vistazo general.
- 10 Los métodos para la producción de Ceftobiprol Medocaril son de por sí conocidos. Para los métodos conocidos a partir del estado de la técnica es común que, partiendo de ácido 7-aminocefalospórico, se tiene que producir, aislar y purificar una variedad de sustancias intermedias, para obtener en suficiente pureza Ceftobiprol Medocaril de la fórmula general (1).



- 15 El compuesto de la fórmula general (1) es de por sí conocido y descrito por ejemplo en WO 99/65920. Él es utilizable para el tratamiento y profilaxis de enfermedades bacterianas infecciosas, en particular de enfermedades infecciosas que son causadas por cepas de *Staphylococcus Aureus* resistentes a meticilina.

WO 99/65920 describe como último escalón del proceso de producción de Ceftobiprol Medocaril una reacción, en donde en un compuesto de la fórmula general (2) se introduce la unidad de promedicamento de Medocaril



- 20 Así mismo, el compuesto de la fórmula general (2) es de por sí conocido y fue descrito por ejemplo en EP 0 849 269 A1. La producción del compuesto de la fórmula general (2) ocurre, según EP 0 849 269 A1, partiendo de benzhidriléster del ácido (2R,6R,7R)-tert. butoxicarbonilamino-3-formil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-3-en-2-carboxílico por reacción de Wittig con bromuro de (1'-aliloxicarbonil-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-il)-trifenilfosfonio. El producto de reacción Δ2 que allí se forma es transformado de vuelta en isómero mediante formación de sulfóxido y subsiguiente reducción hasta dar el isómero deseado Δ3 y después de ello desprotegido con ácido trifluoroacético del benzhidriléster. La introducción de grupo acilo en posición 7 ocurre por reacción con S-benzotiazol-2-il éster de ácido (Z)-(5-amino-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-tritolixiiminotioacético. El compuesto de la fórmula general (2) es a continuación obtenido mediante escisión de los grupos protectores.

- 30 En EP 1 067 131 A1 se describe la formación de la ilida en tolueno o una mezcla de tolueno y diclorometano mediante adición de tert. butilato alcalino en tetrahidrofurano, mediante lo cual puede añadirse la base como solución. La reacción de la ilida con el correspondiente aldehído es descrita para una temperatura de reacción de -70°C.

- 35 EP 0 841 339 A1 se refiere a derivados de cefalosporina así como métodos para su producción. WO 95/29182 manifiesta así mismo productos intermedios para la producción de cefalosporinas.

- 40 WO 01/90111 describe otra producción de Ceftobiprol Medocaril en varias etapas, partiendo de ácido desacetil-7-aminocefalospórico por introducción de grupo acilo con S-benzotiazol-2-il éster del ácido (Z)-(5-amino-[1,2,4]-tiadiazol-3-il)-tritolixiiminotioacético en N,N-dimetilformamida, seguido de esterificación in situ con difenildiazometano en diclorometano hasta dar el correspondiente benzhidriléster, el cual es precipitado y aislado por adición de hexano. Este producto es oxidado en la siguiente etapa con TEMPO/ NaOCl en diclorometano/agua o con pirulolita en tetrahidrofurano/diclorometano hasta dar el correspondiente aldehído. La siguiente etapa de reacción comprende la reacción de Wittig hasta dar el derivado sustituido en 3-vinilo, para lo cual es transformado en

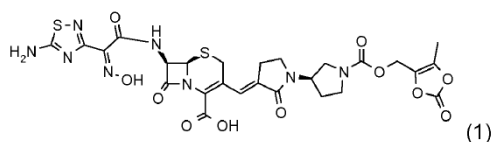
5 diclorometano/tolueno/tetrahidrofurano a -78°C. El producto crudo es sometido a extracción por agitación con etanol y cristalizado o bien purificado por vía cromatográfica desde diclorometano/tert. butilmetiléter. Según el método manifestado en WO 01/90111, la reacción de Wittig es ejecutada a bajas temperaturas -80 a -70°C en una mezcla compleja de solventes de diclorometano, tolueno y tetrahidrofurano. En la ejecución de la reacción en escala de producción esto conduce a desventajas significativas, puesto que dificulta una regeneración del agente de disolución de proceso.

10 En las síntesis conocidas a partir del estado de la técnica es una desventaja que el compuesto de la fórmula general (2) o bien de la fórmula general (1) son producidos por un proceso de varias etapas, que incluye complejas etapas de síntesis y generan malos rendimientos totales. Además, se requieren costosas operaciones con grupos protectores.

Se encontró ahora de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general (1) o bien de la fórmula general (2) pueden ser producidos por un método que puede ser realizado con pocas etapas también en escala industrial.

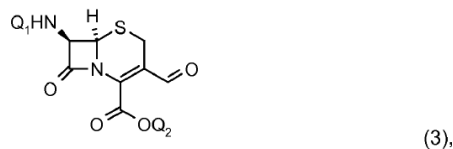
15 Aunque no se establece de modo explícito, en el marco de la presente invención las siguientes formas de operación se refieren en cada caso a los compuestos mencionados en sí mismos así como a sus sales farmacéuticamente compatibles.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un método para la producción de un compuesto de la fórmula general (1)



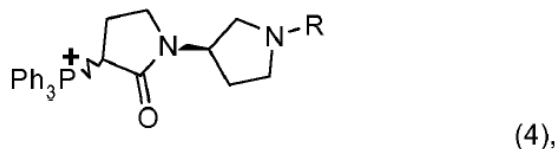
que incluye por lo menos las siguientes etapas (a), (b), (c) y (d):

20 (a) reacción de un compuesto de la fórmula general (3)



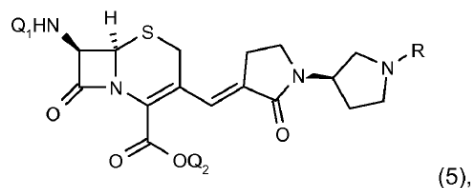
en donde Q₁ y Q₂ representan independientemente uno de otro un grupo sililo o en donde Q₁ representa un átomo de hidrógeno y Q₂ representa un grupo sililo,

con un compuesto de la fórmula general (4)



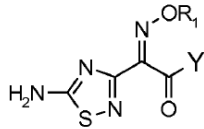
25

en donde R representa un grupo BOC, hasta dar un compuesto de la fórmula general (5)



en donde Q₁, Q₂ y R son como se definió arriba;

(b) reacción del compuesto de la fórmula general (5) con un compuesto de la fórmula general (6)

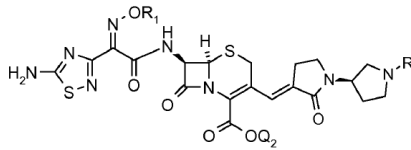


(6),

en donde R₁ representa un grupo protector hidroxilo e Y representa una funcionalidad activadora,

dado el caso después de la eliminación del grupo protector, en caso de que Q₁ represente un grupo sililo,

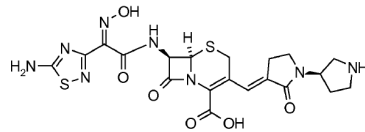
5 para dar un compuesto de la fórmula general (7)



(7),

en donde R₁, Q₂ y R son como se definió arriba;

(c) reacción del compuesto de la fórmula general (7) hasta el compuesto de la fórmula general (2), después de la eliminación del grupo protector,



(2),

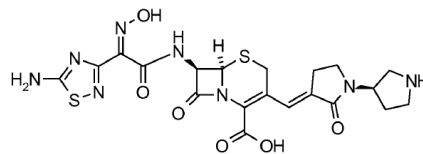
10

y

(d) reacción del compuesto de la fórmula general (2) hasta dar un compuesto de la fórmula general (1).

Además, la presente invención se refiere a un método para la producción de un compuesto de la fórmula general

(2)

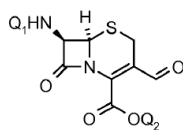


(2),

15

que incluye por lo menos las siguientes etapas (a), (b) y (c):

(a) reacción de un compuesto de la fórmula general (3)

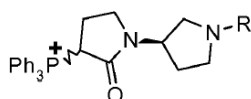


(3),

20

en donde Q₁ y Q₂ representan independientemente uno de otro un grupo sililo o en donde Q₁ representa un átomo de hidrógeno y Q₂ representa un grupo sililo,

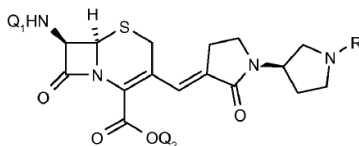
con un compuesto de la fórmula general (4)



(4),

en donde R representa un grupo BOC,

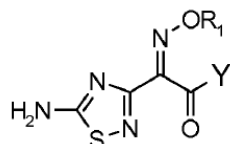
hasta dar un compuesto de la fórmula general (5)



(5),

5 en donde Q₁, Q₂ y R son como se definió arriba;

(b) reacción del compuesto de la fórmula general (5) con un compuesto de la fórmula general (6)

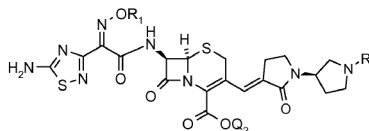


(6),

en donde R₁ representa un grupo protector hidroxilo e Y representa una funcionalidad activadora,

dado el caso después de la eliminación del grupo protector, en caso de que Q₁ represente un grupo sililo,

10 para dar un compuesto de la fórmula general (7)



(7),

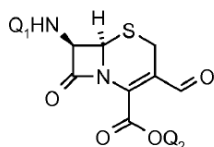
en donde R₁, Q₂ y R son como se definió arriba; y

(c) reacción del compuesto de la fórmula general (7) hasta el compuesto de la fórmula general (2), dado el caso después de la eliminación de los grupos protectores.

15 El método de acuerdo con la invención incluye por lo menos las etapas (a), (b) y dado el caso (c). Además el método de acuerdo con la invención puede incluir además también otras etapas, por ejemplo operaciones con grupos protectores. Al respecto, es posible que estas otras etapas ocurran antes o después de las etapas (a), (b) y (c). Sin embargo, así mismo es posible que estas otras etapas ocurran entre las etapas (a) y (b) o entre las etapas (b) y (c).

20 El método de acuerdo con la invención hace posible la producción del compuesto de la fórmula general (1) o de la fórmula general (2) de manera fácil y en alta pureza.

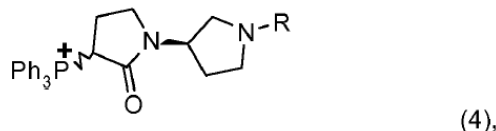
El método de acuerdo con la invención incluye la etapa (a), es decir la reacción de un compuesto de la fórmula general (3)



(3),

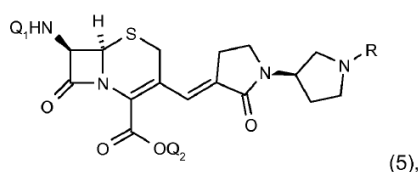
en donde Q₁ y Q₂ representan independientemente uno de otro un grupo sililo o en donde Q₁ representa un átomo de hidrógeno y Q₂ representa un grupo sililo,

con un compuesto de la fórmula general (4)



5 en donde R representa un grupo Boc,

para dar un compuesto de la fórmula general (5)



en donde Q₁, Q₂ y R son como se definió arriba.

10 De acuerdo con la invención, la reacción según la etapa (a) puede ser ejecutada de cualquier modo conocido por los expertos. Al respecto, el compuesto de la fórmula general (3) reacciona con la sal de fosfonio de la fórmula general (4). La reacción ocurre de acuerdo con la invención en presencia de una base, con formación del compuesto de la fórmula general (5).

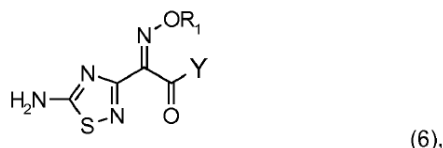
15 Por ejemplo, en WO 95/29182 en la página 26, segundo párrafo a la página 27, incluyendo penúltimo párrafo se describen condiciones de reacción y sistemas de solvente adecuados, así como en el ejemplo 31 en la página 42 de WO 95/29182.

La reacción según la etapa (a) puede ser ejecutada de acuerdo con la invención por ejemplo en presencia de un agente de introducción de grupo sililo y/o un epóxido, en particular en presencia de BSA y/u óxido de propileno.

20 De allí que la presente invención se refiere también a un método para la producción de un compuesto de la fórmula general (1) o un método para la producción de un compuesto de la fórmula general (2) como se describió arriba, en donde la etapa (a) es ejecutada en presencia de un agente de introducción de grupo sililo y un epóxido.

Según formas preferidas de ejecución, la presente invención se refiere también a un método para la producción de un compuesto de la fórmula general (1) o un método para la producción de un compuesto de la fórmula general (2) como se describió arriba, en donde el agente de introducción de grupo sililo es BSA o en donde el epóxido es óxido de propileno.

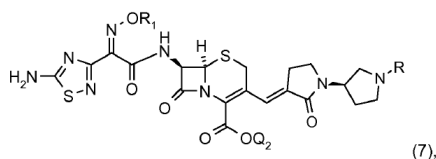
25 Además los métodos de acuerdo con la invención incluyen una etapa (b), es decir la reacción del compuesto de la fórmula general (5) con un compuesto de la fórmula general (6)



en donde R₁ representa un grupo protector hidroxilo e Y representa un grupo funcional activador,

dado el caso después de la eliminación del grupo protector, en caso de que Q₁ represente un grupo sililo,

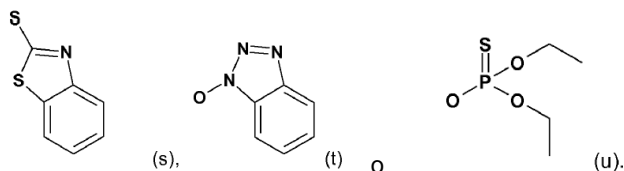
30 hasta dar un compuesto de la fórmula general (7)



en donde R_1 , Q_2 y R son como se definió arriba.

Según la etapa (b) del método de acuerdo con la invención, al compuesto de la fórmula general (5) se le introduce un grupo acilo con el compuesto de la fórmula general (6).

- 5 De acuerdo con la invención, Y es un grupo funcional activador como por ejemplo un halogenuro, en donde por ejemplo en *J. Antibiotics* 37:557 - 571, 1984 se manifiestan halogenuros adecuados, un anhídrido mixto, en donde por ejemplo en *Yakugaku Zasshi* 110 (9) 658-664, 1990 se manifiestan anhídridos mixtos adecuados, o un grupo elegido de entre los grupos (s), (t) y (u):



- 10 Al respecto, la reacción según la etapa (b) del método de acuerdo con la invención, puede ser ejecutada básicamente de toda forma adecuada conocida por los expertos.

Por ejemplo en EP 37380 A2 de la página 8, fila 16 a página 9, fila 5 se describen condiciones de reacción y sistemas de solvente adecuados.

- 15 De acuerdo con la invención, se prefiere que para la reacción según la etapa (b) el compuesto de la fórmula general (5) sea disuelto por introducción de grupo sililo o formación de sal, y después de ocurrida la introducción de grupo acilo con el compuesto de la fórmula general (6), los grupos protectores sean escindidos en una etapa.

Al respecto, en el marco de la presente invención la etapa (b) puede ser ejecutada sin aislamiento intermedio o bien en el método de matraz único.

- 20 De allí que según una forma preferida de operar, la presente invención se refiere también a un método para la producción de un compuesto de la fórmula general (1) o un método para la producción de un compuesto de la fórmula general (2), como se describió arriba, en donde para la reacción según la etapa (b) el compuesto de la fórmula general (5) es disuelto por introducción de grupo sililo o formación de sal, y después de ocurrida la introducción de grupo acilo con el compuesto de la fórmula general (6), los grupos protectores sean escindidos en una etapa.

- 25 El método de acuerdo con la invención puede incluir, aparte de las etapas (a) y (b), también una etapa (c). Según la etapa (c) la reacción del compuesto de la fórmula general (7) para dar el compuesto de la fórmula general (2), ocurre después de la eliminación de los grupos protectores.

Las condiciones de reacción y sistemas de solvente adecuados son descritos por ejemplo en WO01/90111 en la página 11, filas 3 a 27, en particular en el ejemplo 5 y 6 de WO01/90111.

- 30 De acuerdo con la invención, se prefiere que la etapa (c) sea ejecutada sin aislamiento intermedio o bien en el método de matraz único. De allí que según otra forma de operar, la presente invención se refiere también a un método para la producción de un compuesto de la fórmula general (1) o un método para la producción de un compuesto de la fórmula general (2) como se describió arriba, donde la etapa (c) es ejecutada sin aislamiento intermedio del producto intermedio obtenido en la etapa (b) o bien en el método de matraz único.

- 35 Se encontró sorprendentemente que por medio de este método de acuerdo con la invención, puede obtenerse una reducción del número de etapas intermedias aisladas en la producción del compuesto de la fórmula general (1) o bien de la fórmula general (2), en particular de ceftobiprol medocaril, lo cual conduce finalmente a mayores rendimientos totales y en consecuencia a costos de producción más favorables.

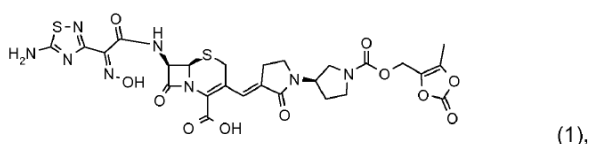
5 El método de acuerdo con la invención para la producción del compuesto de la fórmula general (1) incluye preferiblemente, aparte de las etapas (a), (b) y (c) otra etapa (d), donde la etapa (d) ocurre después de las etapas (a), (b) y (c). Sin embargo, de acuerdo con la invención es posible que ocurran otras operaciones, por ejemplo operaciones con grupos protectores, entre las etapas (c) y (d). Según la etapa (d) ocurre una reacción del compuesto de la fórmula general (2) hasta dar un compuesto de la fórmula general (1).

Al respecto, la reacción según la etapa (d) del método de acuerdo con la invención puede ser ejecutada básicamente de toda manera adecuada conocida por los expertos.

Las condiciones de reacción y sistemas de solvente adecuados son descritos por ejemplo en WO99/65920 en el ejemplo 1.1 en las páginas 9 y 10.

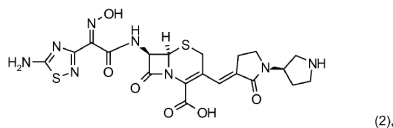
10 Los compuestos obtenidos según el método de acuerdo con la invención se distinguen, entre otros, por una elevada pureza.

La presente descripción manifiesta también un compuesto de la fórmula general (1)



en donde el compuesto es obtenible según un método como se describió arriba.

15 La presente descripción manifiesta además un compuesto de la fórmula general (2),

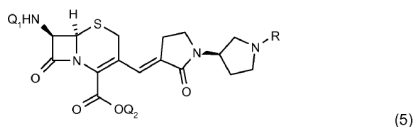


así como sales del mismo, en particular sales con ácidos orgánicos fuertes, como la sal de ácido trifluoroacético o el tosilato o mesilato, en donde el compuesto es obtenible según un método como se describe arriba o en los ejemplos.

20 El compuesto de la fórmula general (2) es obtenido según el método de acuerdo con la invención en elevada pureza, por ejemplo > 99 por ciento de superficie, por ejemplo en una pureza de 99,5 % de superficie, determinado por medio de

HPLC, de modo que el compuesto de la fórmula general (1) es obtenible de él sin otra etapa de purificación en calidad farmacéuticamente útil.

25 La presente invención se refiere también a nuevos compuestos intermedios de síntesis. Así, según otro aspecto la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (5)



así como sales del mismo, en particular sales de amina orgánicas, como por ejemplo la sal de dicitohexilamina del ejemplo 3, en donde Q₁ y Q₂ representan independientemente uno de otro un grupo sililo y R representa un grupo Boc.

30 Por consiguiente, la presente invención se refiere según otra forma de operar, a compuesto de la fórmula general

(5) como se describió arriba, en donde Q₁ representa un grupo trimetilsililo y R representa un grupo BOC.

Este compuesto intermedio protegido con BOC cristaliza y precipita entonces en forma muy pura, por ejemplo 99%

de superficie HPLC o más puro. Otra ventaja esencial del empleo de productos intermedios protegidos con BOC en la producción de ceftobiprol medocaril radica en que según el método manifestado, los grupos protectores BOC y trifenilmetilo usados en la etapa (c) pueden ser escindidos simultáneamente, mientras los compuestos intermedios descritos en EP 0849 269 están protegidos con ALLOC, de modo que los grupos protectores tienen que ser escindidos en etapas separadas. De allí que la presente invención se refiere también al uso de estos compuestos intermedios protegidos con BOC, por consiguiente un compuesto de la fórmula general (5) como se describe arriba, en donde Q₁ representa un grupo trimetilsililo y R representa un grupo BOC, para la producción de ceftobiprol medocaril.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula general (5) o de la fórmula general (7) obtenibles por una reacción según una de las etapas (a) o (b) como se describió arriba.

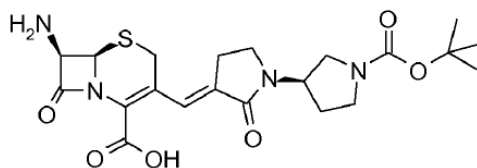
El compuesto de la fórmula general (5) es una etapa intermedia esencial del método de acuerdo con la invención y hace posible la secuencia de síntesis sencilla del método de acuerdo con la invención.

De allí que la presente invención se refiere también al empleo de un compuesto de la fórmula general (5) como se describió arriba, para la producción de un compuesto de la fórmula general (1) o de la fórmula general (2). Además, la presente invención se refiere también al empleo de un compuesto de la fórmula general (5) como se describió arriba para la producción de un compuesto de la fórmula general (1).

A continuación se ilustra en mayor detalle la presente invención por medio de ejemplos.

1. Ejemplo de referencia: ácido (6R,7R)-7-amino-3[E-(R)-1'-(5-tert.butiloxicarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-

8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico



Se disolvieron 5,14 g de 7-amino-3-formil-cef-3-em-4-carboxilato en 27,8 ml de bis(trimetilsilil)acetamida y 50 ml de óxido de propileno. A continuación se dosificaron lentamente en porciones a 1°C 16,8 g de bromuro de (1 R/S,3'R)-(1'-tert.butiloxicarbonil-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-il)-trifenilfosfonio (EP1067131, WO02/14332). Se agitó adicionalmente a 1°C hasta que el material de partida hubo reaccionado y después de ello se filtró el precipitado cristalino bajo atmósfera de nitrógeno y se lavó con 50 ml de ciclohexano/bis(trimetilsilil)acetamida 99,5/0,5. Después de secar al vacío se obtuvo el producto deseado en forma de producto con grupo siliilo.

Se disolvió el material en 100 ml de diclorometano y a 0°C se añadieron 50 ml de solución de NaHCO₃ al 3%.

Se separaron las fases, se lavaron las fases orgánicas con 30 ml de agua y después del tratamiento con carbón activado se ajustó a 3,5 el pH de las fases acuosas combinadas, con H₃PO₄ al 3%. Se filtró el precipitado cristalino, se lavó con agua y se secó al vacío.

Peso final: 6,09 g

¹H-rmn(DMSO-d₆) δ 1.39(s,9H), 2.00(m, 2H), 2.8-3.2(m, 2H), 3.2-3.5(m,6H), 3.84(ABq, 2H, J= 18.2Hz), 4.57(m,1H), 4.82(d,1H, J=5.1Hz), 5.01 (d,1 H, J=5.1Hz), 7.21 (m,1 H)

¹³C-rmn(DMSO-d₆) δ 24.63, 26.11, 28.09, 28.89, 41.54, 44.94, 45.31, 47.98, 48.34, 51.27, 52.00, 58.98, 63.76, 79.95,

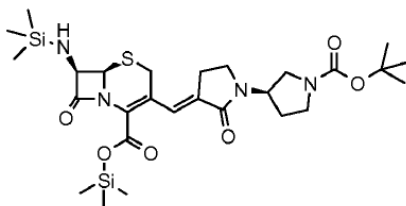
121.95, 126.19, 126.28, 129.90, 134.21, 154.97, 164.36, 169.05, 169.13

MS- ESI modo negativo: 927.2(2M-H, 100%, 463.1(M-H, 25%)

Contenido de H₂O: 2,2%

IR (puerta dorada, cm⁻¹): 2978, 1793, 1682, 1551, 1397, 1363, 1330

2. Ejemplo: Trimetilsililéster de ácido (6R,7R)-7-trimetilsililamino-3[E-(R)-1'-(5-tert.butiloxicarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico



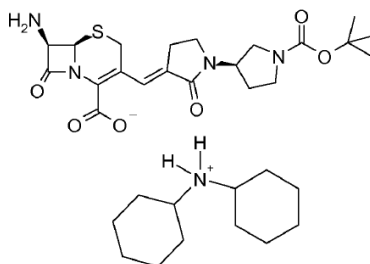
Se disolvieron 10,28 g de 7-amino-3-formil-cef-3-em-4-carboxilato en 55,6 ml de bis(trimetilsilil)acetamida y 100ml

5 de óxido de propileno . A continuación se añadieron lentamente en porciones durante un periodo de 22 horas a 0°C 33,6 g de bromuro de (1R/S, 3'R)-(1'-tert. Butiloxicarbonil-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-il)-trifenilfosfonio (EP1067131, WO02/14332). Se agitó a 1°C por el tiempo adicional necesario para que el material de partida reaccionara y después de ello se enfrió la mezcla de reacción a - 20°C. Se filtró el precipitado cristalino bajo atmósfera de nitrógeno y se lavó en porciones con 180 ml de ciclohexano/bis(trimetilsilil)acetamida 99,5/0,5. Después de secar al vacío se obtuvo el producto con grupo bissililo.

Peso final: 16,2g

¹H-rmn(CDCl₃) δ 0.04,0.10,0.12(3s, 9H), 0,34(s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,74 (br s, 1 H), 1,9-2.2 (m, 2H), 2,8-3.0 (m,2H), 3.2-3.7 (m,8H), 4.7-4.95 (m, 3H), 7.43 (m, 1 H)

15 **3. Ejemplo:** Diciclohexilamonio (6R,7R)-7-amino-3[E-(R)-1'-(5-tert. butiloxicarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxilato



20 Se disolvió 1,0 g de trimetilsililéster de ácido (6R,7R)-7-trimetilsililamino-3[E- (R)-1'-(5-tert. butiloxicarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico en 10 ml de diclorometano. Se añadió una solución de 300 mg de diciclohexilamina en 1 ml de EtOH y 10 ml de acetato de etilo. El precipitado fue separado por filtración, lavado con acetato de etilo y secado al vacío.

Peso final: 0,9 g

¹H-rmn(D₂O/DMSO-d₆) δ 0.9-1.3(m, 10H), 1.30(s,9H), 1.4-2.18m,12H), 2.7-3.5(m,10H), 3.64(ABq, J= 17.2Hz, 2H), 4.5

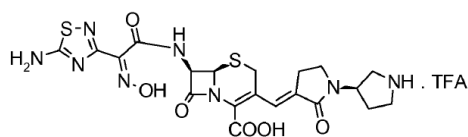
(m,1H)*, 4.58 (d,1H, J=5.1Hz); 4.88 (d,1 H, J=5.1 Hz), 7.07 (s,1 H)

25 *parcialmente traspuesto con la señal D₂O

MS- ESI modo negativo: 927.2(2M-H, 100%), 463.1 (M-H, 25%)

IR (puerta dorada, cm -1): 2932, 2856, 1754, 1692, 1671, 1630, 1569, 1394, 1329

4. Ejemplo: Trifluoroacetato de ácido (6R,7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-hidroxiimino-acetilamino]-8-oxo-3-[(E)-(R)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2 carboxílico



4.1 Variante A:

Se disolvieron 3,0 g de ácido (6R,7R)-7-amino-3[E-(R)-1'-(5-tert.butiloxycarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico en su forma con grupo sililo a 0° en 150 ml de diclorometano. A continuación se añadieron 600 µl de DMF/ agua 5/1 y 1,8 ml de bis(trimetilsilil)acetamida y se dosificaron en porciones 2,29 g de clorhidrato de cloruro de ácido 2-tritiloxiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-acético (J. Antibiotics 37:557 - 571, 1984). Después de 3 h a 0° se colocó la mezcla en 30 ml de MeOH/120 ml de agua y se separó la fase de cloruro de metileno. Se concentró la fase orgánica hasta 66 g y se le añadieron 25 ml de ácido trifluoroacético. Después de 10 minutos se añadieron 1,5 ml de trietilsilano y 10 ml de agua y se enfrió la mezcla a -15°C. Se separó la fase orgánica y se lavó una vez más con 6 ml de ácido trifluoroacético/agua 1/1. Se diluyeron las fases acuosas combinadas con agua hasta 150 ml y se filtró sobre una columna de resina de adsorción con XAD-1600. Después de lavar la columna con agua se realizó elución con agua/acetonitrilo 85/15. Las fracciones que contenían productos fueron concentradas al vacío y se las dejó reposar 0° para la poscristalización. Se separó por filtración el producto cristalino, se lavó con agua y se secó al vacío.

15 Peso final: 2,66 g

4.2 Variante B (ejemplo de referencia):

Se disolvieron 7,4 g de ácido (6R,7R)-7-amino-3[E-(R)-1'-(5-tert.butiloxycarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico a 0° en 781 ml de diclorometano por adición de 6,7 ml de trietilamina. A continuación se dosificaron en porciones 8,65 g de clorhidrato de cloruro de ácido 2-tritiloxiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-acético. Una vez el material de partida hubo reaccionado, se colocó la mezcla en 500 ml de agua y se separó el cloruro de metileno. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío.

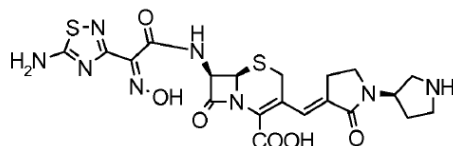
Se disolvió el residuo en 148 ml de diclorometano y se le añadieron a temperatura ambiente 4,5 ml de trietilsilano y

74 ml de ácido trifluoroacético. Después de 30 minutos se añadieron 222 ml de diclorometano y 222 ml de agua y se enfrió la mezcla a -20°C. Se separó la fase orgánica y se lavó una vez más con una mezcla de 37 ml de ácido trifluoroacético y 148 ml de agua. Se diluyeron con agua las fases acuosas combinadas hasta 364 ml, se filtró sobre una resina adsorbente y se realizó elución con acetonitrilo/agua 15/85. Se concentró el filtrado en el evaporador rotativo hasta 35 g, se filtró y se lavó con agua. Después del secado al vacío se obtuvo un peso final de 4,5 g.

¹H-rmn(DMSO-d₆) δ1.9-2.2(m,2H), 2.8-3.5(m, 8H), 3.85(Abq, 2H; J=18.3Hz), 4.63(m,1 H), 5.16(d, 2H, J=4.9Hz), 5.85(dd, 1 H, J1= 4.9Hz, J2=8.4Hz), 7.23(s, 1 H), 8.06(s, 2H), 9.08 (br. s, 2H), 9.49(d, 2H, J=8.4Hz), 11.95 (s, 1 H)

5. Ejemplo: ácido (6R,7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-hidroxiimino-acetilaminol- 8-oxo-3-(E)-(R)-2-

oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2 carboxílico



Se disolvieron 6,0 g de ácido (6R,7R)-7-amino-3[E-(R)-1'-(5-tert.butiloxycarbonil)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2-carboxílico en forma que tenía grupo sililo, a 0° en 300 ml de diclorometano. A continuación se añadieron 1200 µl de DMF/ agua 5/1 y se dosificaron en porciones 8,1 ml de bis(trimetilsilil)acetamida así como 5,3 g de 2-clorhidrato de cloruro de ácido tritiloxiimino-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-acético (J. Antibiotics 37:557 - 571, 1984). Después se depositó la mezcla en 60 ml de MeOH/240 ml de agua y se separó la fase de cloruro de metileno. Se concentró la fase orgánica hasta 48 g y se le añadió 1,5 ml de trietilsilano. Después de la adición de 50 ml de ácido trifluoroacético se agitó por 60 min a temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de agua, se enfrió la mezcla hasta -15°C. Se separó la fase orgánica y se lavó una vez más con 20

ml de ácido trifluoroacético/agua 1/1. Las fases acuosas combinadas fueron diluidas con agua hasta 500 ml y tratadas con 2,0 g de carbón activado. Después de la filtración se concentró la solución al vacío.

Se diluyó el residuo con agua hasta 50 ml y con solución saturada de NaHCO₃ se ajustó el pH a 6,9. Se agitó por 2 horas adicionales a 0°C, se filtró y se lavó con agua el precipitado.

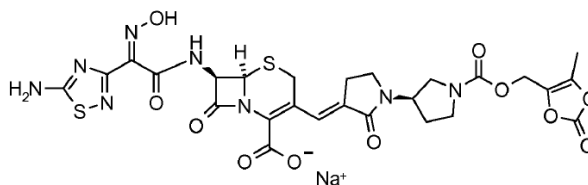
5 Peso final: 4,5 g

¹H-rmn(DMSO-d₆/CF₃COOD) δ 1.9-2.3(m,2H), 2.8-3.5(m,8H), 3.85(ABq, 2H, 18.7Hz), 4.61(m,1H), 5.16(d, 1H,J=4.8Hz),

5.86(dd, 1H,J1=4.8Hz, J2=8.4Hz), 7.24(s,1 H), 8.05(br s, 2H), 8.93(s, 2H), 9.50(d,1 H,J=8.4Hz), 11.96(s, 1 H)

MS- ESI modo negativo: 533.2(M-H, 10%)

10 **6. Ejemplo:** sal de Na de ceftobiprol medocaril



Se disolvieron 0,53 g de ácido (6R,7R)-7-[(Z)-2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-hidroxiimino-acetilamino]-8-oxo-3-[(E)-(R)-2-oxo-[1,3']bipirrolidinil-3-ilidenemetil]-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-eno-2 carboxílico en 5 ml de dimetilsulfóxido

15 y se añadió 0,27 g de (5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetil)-4-nitrofeniléster de ácido carbónico y se agitó a temperatura ambiente. Para la precipitación se añadió una solución de etilhexanoato de sodio en 30 ml de acetona. Se filtró el precipitado y se lavó con acetona.

Peso final: 0,6 g

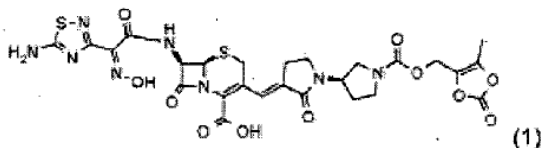
¹H-rmn(DMSO-d₆) δ 1.9-2.05(m, 2H), 2.10(s,3H), 2.7-3.1(m,2H), 3.1-3.6(m,6H), 3.64(q, 2H; J=17.1Hz), 4.56(m,1 H),

20 4.87(s,2H), 4.98(d,1 H,J=4.9Hz), 5.65(dd,1H,J1=4.9Hz, J2=8.4Hz), 7.34(s,1 H), 8.02(s,2H), 9.36(d,1H,J=8.4Hz)

MS- ESI modo negativo: 689.0(M-H, 100%)

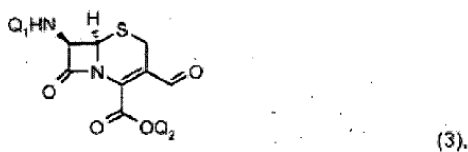
REIVINDICACIONES

1. Método para la producción de un compuesto de la fórmula general (1)



que incluye por lo menos las siguientes etapas (a), (b), (c) y (d):

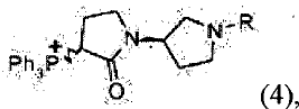
5 (a) reacción de un compuesto de la fórmula general (3)



en donde Q₁ y Q₂ representan independientemente uno de otro un grupo sililo o

en donde Q₁ representa un átomo de hidrógeno y Q₂ representa un grupo sililo,

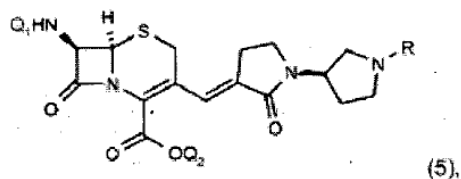
con un compuesto de la fórmula general (4)



10

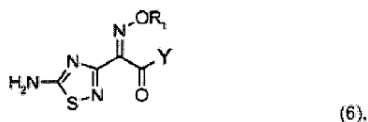
en donde R representa un grupo BOC,

hasta dar un compuesto de la fórmula general (5)



en donde Q₁, Q₂ y R son como se definió arriba;

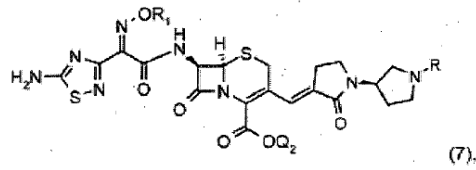
15 (b) reacción del compuesto de la fórmula general (5) con un compuesto de la fórmula general (6)



en donde R₁ representa un grupo protector hidroxilo e Y representa una funcionalidad activadora,

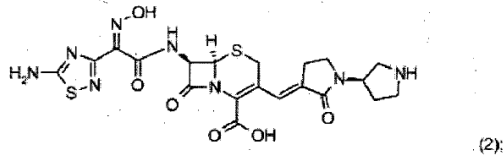
dado el caso después de la eliminación del grupo protector, en caso de que Q₁ represente un grupo sililo,

hasta dar un compuesto de la fórmula general (7)



en donde R_1 , Q_2 y R son como se definió arriba;

(c) reacción del compuesto de la fórmula general (7) hasta dar el compuesto de la fórmula general (2), después de eliminación de los grupos protectores,

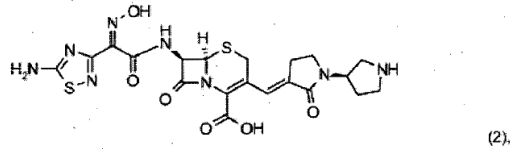


5

y

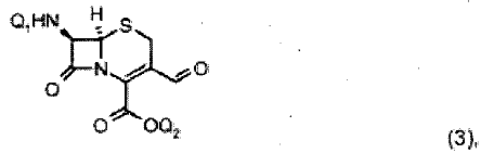
(d) reacción del compuesto de la fórmula general (2) hasta dar un compuesto de la fórmula general (1).

2. Método para la producción de un compuesto de la fórmula general (2)



10 que incluye por lo menos las siguientes etapas (a), (b) y (c):

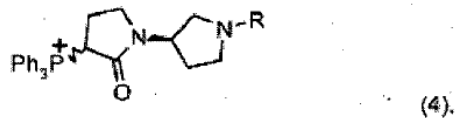
(a) reacción de un compuesto de la fórmula general (3)



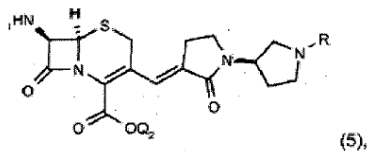
en donde Q_1 y Q_2 representan independientemente uno de otro un grupo sililo o

en donde Q_1 representa un átomo de hidrógeno y Q_2 representa un grupo sililo,

15 con un compuesto de la fórmula general (4)

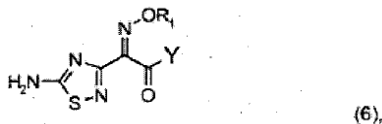


en donde R representa un grupo BOC, hasta dar un compuesto de la fórmula general (5)

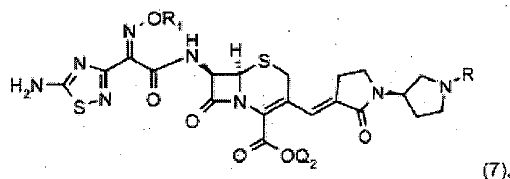


en donde Q₁, Q₂ y R son como se definió arriba;

(b) reacción del compuesto de la fórmula general (5) con un compuesto de la fórmula general (6)



- 5 en donde R₁ representa un grupo protector hidroxilo e Y representa una funcionalidad activadora, dado el caso después de la eliminación de los grupos protectores, en caso de que Q₁ represente un grupo sililo, hasta dar un compuesto de la fórmula general (7)



en donde R₁, Q₂ y R son como se definió arriba;

y

- 10 (c) reacción del compuesto de la fórmula general (7) hasta dar el compuesto de la fórmula general (2), después de la eliminación de los grupos protectores.

3. Método según las reivindicaciones 1 o 2, en donde la etapa (a) es ejecutada en presencia de un agente de introducción de grupos sililo y un epóxido.

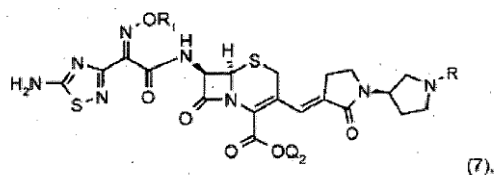
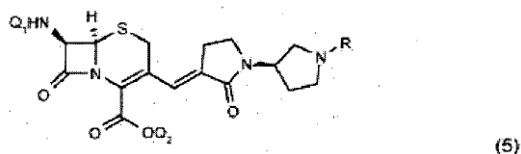
4. Método según la reivindicación 3, en donde el agente de introducción de grupos sililo es BSA.

- 15 5. Método según la reivindicación 3 o 4, en donde el epóxido es óxido de propileno.

6. Método según una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde para la reacción según la etapa (b), el compuesto de la fórmula general (5) es disuelto mediante introducción de un grupo sililo o formación de sal, y después de ocurrida la introducción de grupo acilo con el compuesto de la fórmula general (6), se escinden los grupos protectores en una etapa.

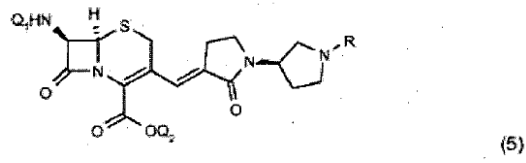
- 20 7. Método según una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde las etapas (b) y (c) pueden ser ejecutadas sin aislamiento intermedio o en el método de matraz único.

8. Compuesto de las fórmulas generales (5) o (7)



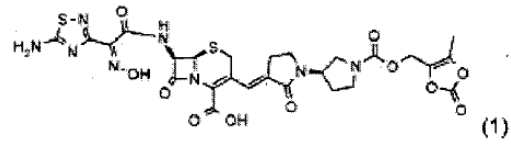
en donde R₁, Q₁, Q₂ y R son definidos en la reivindicación 1.

9. Compuesto de la fórmula general (5) según la reivindicación 8,



en donde Q₁ representa un grupo trimetilsililo, R representa un grupo BOC y Q₂ representa un grupo sililo.

10. Empleo de un compuesto según la reivindicación 9 para la producción de un compuesto de la fórmula general (1)



5