

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 227**

51 Int. Cl.:

**C07H 17/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2012 PCT/IB2012/051137**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012 WO12127351**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2012 E 12711007 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2688900**

54 Título: **Proceso para la preparación de compuestos cetólidos**

30 Prioridad:

**22.03.2011 IN MM08242011**

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

**24.02.2017**

73 Titular/es:

**WOCKHARDT LIMITED (100.0%)  
D-4, MIDC Industrial Area Chikalthana  
Aurangabad 431210, IN**

72 Inventor/es:

**GANGAKHEDKAR, KIRAN KUMAR;  
DIWAN, FURQAN MOHAMMED;  
VARANGAONKAR, ANIRUDDHA y  
DEO, KESHAV**

74 Agente/Representante:

**GALLEGO JIMÉNEZ, José Fernando**

**ES 2 603 227 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

Proceso para la preparación de compuestos cetólidos

#### CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de compuestos cetólidos.

#### 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

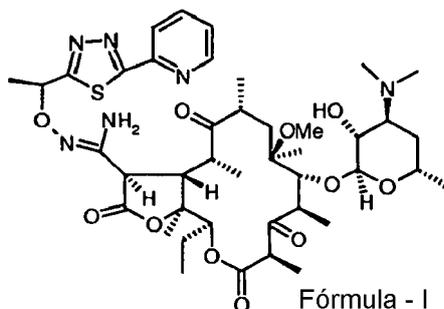
Los macrólidos son una familia muy conocida de agentes antimicrobianos. La eritromicina A, un macrólido de 14 elementos, fue aislada en 1952 de *Streptomyces erythreus*. Los ejemplos de macrólidos que se están utilizando como agentes terapéuticos son la roxitromicina, la claritromicina y la azitromicina (azálido). Los cetólidos son derivados de macrólidos semisintéticos de 14 elementos, caracterizados por la presencia de una función ceto en la posición 3 en lugar de la fracción L-cladinoso en el anillo de la macrolactona. La telitromicina y la cetromicina son ejemplos de cetólidos.

La patente estadounidense US-4.331.803 divulga el derivado de la 6-O-metil-eritromicina, es decir, la claritromicina. La patente estadounidense US-4.349.545 divulga la roxitromicina. El azálido azitromicina se divulga en la patente estadounidense US-4.517.359. La telitromicina se describe en la patente EP 680967A1 y la patente estadounidense correspondiente US-5.635.485, así como en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9(21), 3075-3080. Otro cetólido, la cetromicina (ABT773) se divulga en WO 98/09978 y en *J. Med. Chem.*, 2000,43, 1045.

Teniendo en cuenta el amplio uso de los compuestos macrólidos y cetólidos como compuestos antimicrobianos de amplio espectro, hay un inmenso interés en el desarrollo de estos compuestos. Como puede verse, estos compuestos son compuestos químicos complejos con varios centros asimétricos, que hacen de su síntesis y purificación una tarea difícil. Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente un método eficiente para sintetizar estos compuestos con mejores rendimientos y pureza

#### EXPLICACION RESUMIDA DE LA INVENCION

En un aspecto general se proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I)



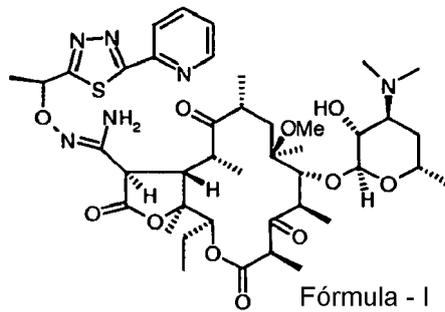
25 En WO2010/136971 se divulga un proceso para la preparación de este compuesto.

Los detalles de una o más formas de realización de la invención se exponen en la descripción que sigue a continuación. Se deducirán otros objetos, características y ventajas de la invención de la lectura de la siguiente descripción, incluidas las reivindicaciones.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

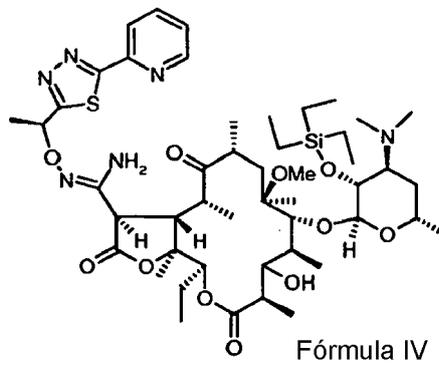
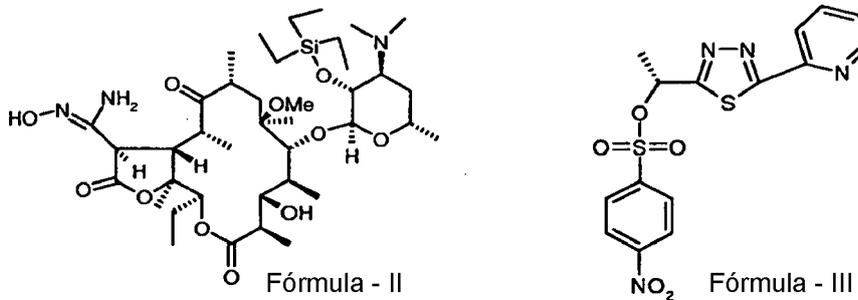
30 A continuación se hará referencia a las formas de realización ilustrativas y se utilizará un lenguaje específico en la presente memoria para describirlas. No obstante, debe entenderse que con ello no se pretende limitar, en modo alguno, el alcance de la invención. Las alteraciones y otras modificaciones de las características inventivas ilustradas en la presente memoria, y las aplicaciones adicionales de los principios de las invenciones tal como se ilustran aquí y que se le ocurrirían a un experto en la materia que esté en posesión de la presente descripción, deben considerarse dentro del alcance de la invención. Cabe señalar que, tal como se utiliza en esta descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/una", "uno/una" y "el/la", incluyen los referentes plurales, a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

En un aspecto general se proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I)

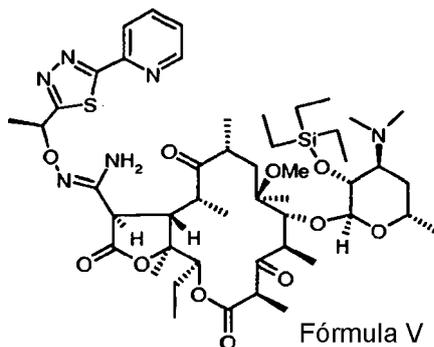


que comprende:

- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) en presencia de una base y un disolvente prótico para obtener un compuesto de Fórmula (IV),



- (b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (IV) con *N*-clorosuccinimida y sulfuro de dimetilo en presencia de un disolvente para obtener un compuesto de Fórmula (V)



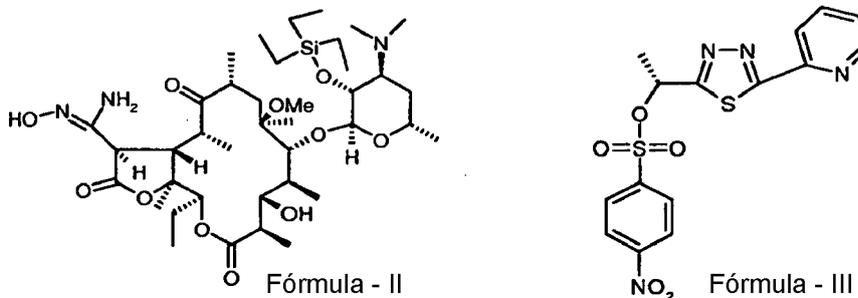
10

- (c) desproteger el grupo protector sililo en el compuesto de Fórmula (IV) para obtener un compuesto de Fórmula

(I).

Compuesto de Fórmula (IV)

En general, un compuesto de Fórmula (IV) se prepara por reacción de un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) en presencia de una base y un disolvente prótico.



5

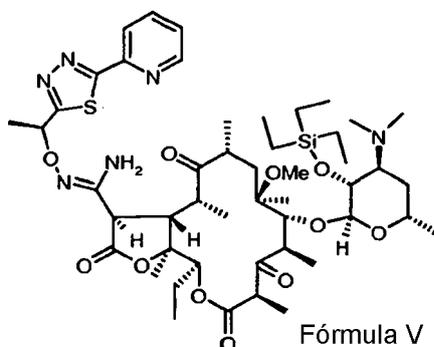
Se puede utilizar una gran variedad de bases en esta reacción. La base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. Los ejemplos típicos, no limitantes, de bases inorgánicas incluyen uno o más de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio. Los ejemplos típicos, no limitantes, de bases orgánicas incluyen *tert*-butóxido de potasio, metóxido de sodio y etóxido de sodio. Esta reacción se realiza normalmente en presencia de un disolvente prótico. Ejemplos típicos, no limitantes, de disolventes próticos incluyen uno o más de un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los ejemplos adecuados, no limitantes, de alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen uno o más de metanol, etanol, *n*-propanol e isopropanol.

10

Compuesto de Fórmula (V)

El compuesto de Fórmula (V) se obtiene por reacción del compuesto de Fórmula (IV) con *N*-clorosuccinimida y sulfuro de dimetilo en presencia de un disolvente.

15



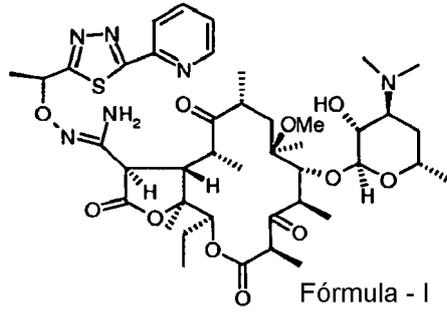
La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de disolvente. Los ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen disolventes apróticos no polares, disolventes clorados y mezclas de disolventes apróticos no polares y disolventes clorados. Los ejemplos típicos, no limitantes, de disolventes no polares incluyen uno o más de *n*-hexano, benceno y tolueno. Los ejemplos típicos, no limitantes, de disolventes clorados incluyen uno o más de cloroformo, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno y clorobenceno.

20

El compuesto de Fórmula (V) contiene un grupo protector sililo. Un compuesto de Fórmula (I) se obtiene eliminando este grupo protector sililo. Normalmente, esta eliminación se lleva a cabo en presencia de varios reactivos de desprotección. En un método general, no limitante, el grupo protector sililo desprotegido se obtiene usando metanol, agua y HCl.

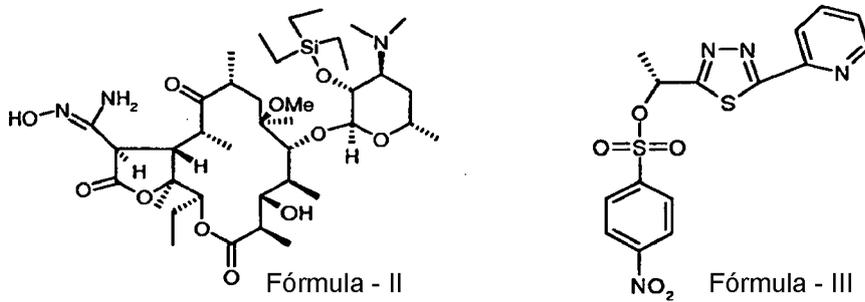
25

En otro aspecto general se proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I)

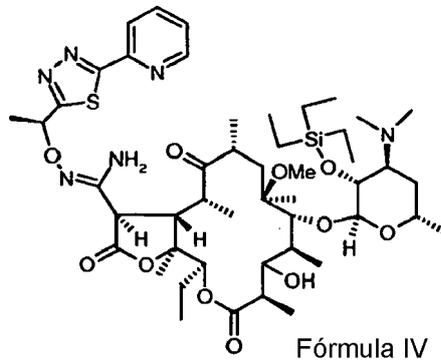


que comprende:

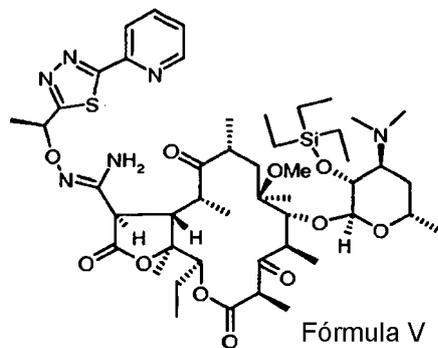
(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) en presencia de un hidróxido de potasio y un isopropanol para obtener un compuesto de Fórmula (IV),



5



(b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (IV) con *N*-clorosuccinimida y sulfuro de dimetilo en presencia de una mezcla de tolueno y dicloruro de metileno para obtener un compuesto de Fórmula (V)



10 (c) desproteger el grupo protector sililo en el compuesto de Fórmula (IV) para obtener un compuesto de Fórmula (I).

Para un experto en la materia será evidente que se pueden hacer distintas sustituciones y modificaciones a la invención que se divulga en la presente memoria sin alejarse del alcance y la esencia de la invención. Por ejemplo, los expertos en la materia reconocerán que la invención puede ponerse en práctica usando una variedad de compuestos diferentes dentro de las descripciones genéricas descritas.

## 5 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran las formas de realización de la invención que son las más conocidas actualmente. Sin embargo, debe entenderse que lo siguiente es únicamente ejemplar o ilustrativo de la aplicación de los principios de la presente invención. Los expertos en la materia podrán concebir numerosas modificaciones así como composiciones, métodos y sistemas alternativos sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención. Las reivindicaciones adjuntas están destinadas a cubrir tales modificaciones y disposiciones. Por lo tanto, aunque la presente invención ha sido descrita anteriormente con detenimiento, los siguientes ejemplos proporcionan un mayor detalle en relación con lo que actualmente se considera que son las formas de realización más prácticas y preferidas de la invención.

### Ejemplo 1. Síntesis de un compuesto de Fórmula (IV)

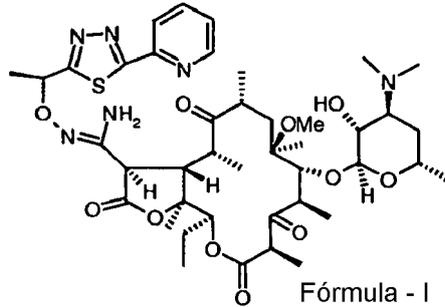
15 1 Kg de un compuesto de Fórmula (II) se disuelve en 5 l de isopropanol. A esta solución se le añaden, secuencialmente, 0,03 Kg de 18-Crown-6, 0,09 kg de hidróxido de potasio y 0,55 Kg de un compuesto de Fórmula (III). La mezcla de reacción se agita hasta completarla a 30-45 °C y se enfría a temperatura ambiente. La reacción se diluye con 5 l de cloruro de metileno y se lava con agua y agua salada al 5%. La capa orgánica se concentra a presión reducida y el residuo se toma en 5 l de metanol y se calienta a 45-50 °C. Se añadió 1 l de agua lentamente a la solución. La masa de reacción se enfrió lentamente hasta aproximadamente 15 °C y se agitó durante 0,5 h. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con metanol: agua (1: 1) y se secaron para producir 1 Kg (81 %) del compuesto de Fórmula (IV). (Pureza por HPLC > 99 %).

### Ejemplo 2. Síntesis de un compuesto de Fórmula (I)

25 A una suspensión de 0,34 Kg de *N*-clorosuccinimida en una mezcla de 7 l de tolueno: cloruro de metileno (4: 3) a entre -5 y -10 °C se añade lentamente 0,16 Kg de sulfuro de dimetilo. La suspensión se agita durante 0,5 h a entre -5 y -10 °C. Se añade una solución de un compuesto de Fórmula (IV) (1 Kg disuelto en 8 l de tolueno) lentamente a -10 °C. La masa de reacción se agita durante 1,5 h y se inactiva con 0,29 Kg de trietilamina. La masa de reacción se calienta a 0 °C y se agita durante 15 min. La masa de reacción se lava luego con agua, bicarbonato sódico acuoso al 4 % y agua. La capa orgánica se evapora hasta secarse y el residuo se recoge en 3 l de metanol. Se añaden 2 l ~2N de HCl a la solución metanólica. La masa de reacción se agita hasta completar la reacción a -35 °C. La masa de reacción se diluye con 2 l de agua y se lava con 3 l X 2 de tolueno. Se añaden 2 l de metanol a la masa y se trata con 0,1 Kg de carbón vegetal activado durante 0,5 h. El carbón vegetal se retira por filtración y el pH del producto filtrado se ajusta a 9 con una solución de NaOH acuosa diluida. El precipitado obtenido se filtra y se lava con 4 l de agua:metanol. El sólido húmedo se trata ahora con 5 l de metanol a 50 °C durante 15 minutos y posteriormente se enfría a 25 °C y se agita durante 0,5 h. El producto sólido blanco se recoge por filtración. El material húmedo se seca para dar 0,75 Kg de un compuesto de Fórmula (I) (Pureza por HPLC > 95%).

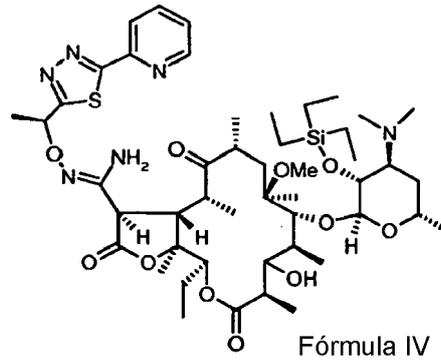
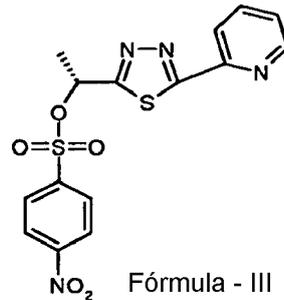
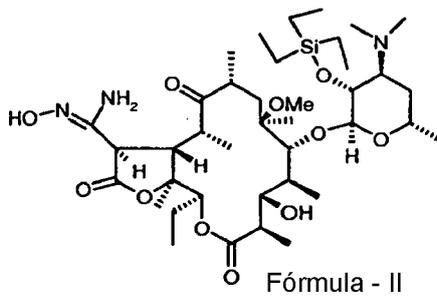
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I)

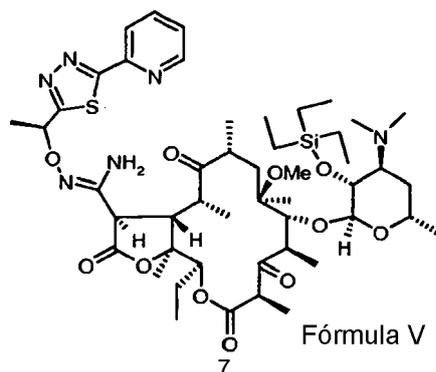


que comprende:

5 (a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) en presencia de una base y un disolvente prótico para obtener un compuesto de Fórmula (IV),



10 (b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (IV) con *N*-clorosuccinimida y sulfuro de dimetilo en presencia de un disolvente para obtener un compuesto de Fórmula (V):



(c) desproteger el grupo protector sililo en el compuesto de Fórmula (V) para obtener un compuesto de Fórmula (I).

2. El proceso según la reivindicación 1, en el que la base usada en la etapa (a) es uno o más de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y etóxido de sodio.

3. El proceso según la reivindicación 1, en donde el disolvente prótico utilizado en la etapa (a) es un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

5 4. El proceso según la reivindicación 1, en donde el disolvente prótico utilizado en la etapa (a) es un isopropanol.

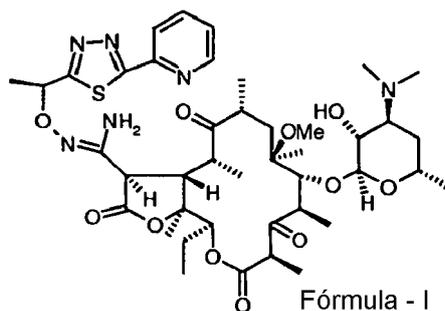
5. El proceso según la reivindicación 1, en el que el disolvente usado en la etapa (b) es un disolvente aprótico no polar o un disolvente clorado, o una mezcla de un disolvente aprótico no polar y un disolvente clorado.

6. El proceso según la reivindicación 5, en el que el disolvente aprótico no polar es uno o más de *n*-hexano, benceno y tolueno.

10 7. El proceso según con la reivindicación 5, en el que el disolvente clorado es uno o más de cloroformo, dicloruro de metileno, dicloruro de etileno y clorobenceno.

8. El proceso según la reivindicación 1, en el que la desprotección del grupo protector sililo se obtiene usando metanol, agua y HCl.

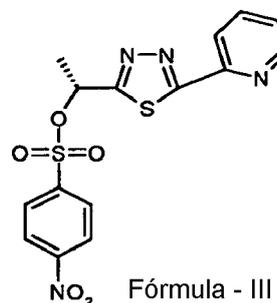
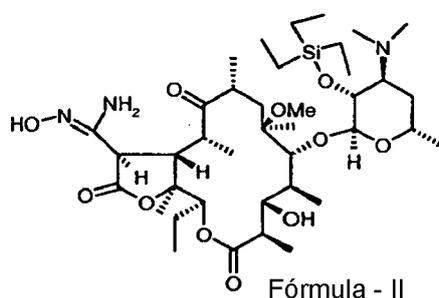
9. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1

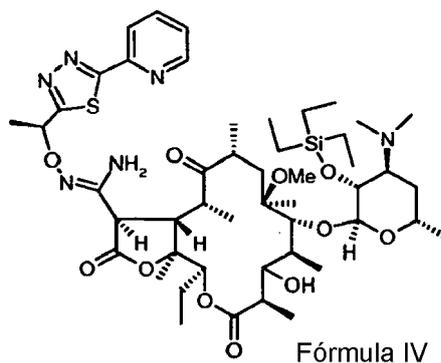


15

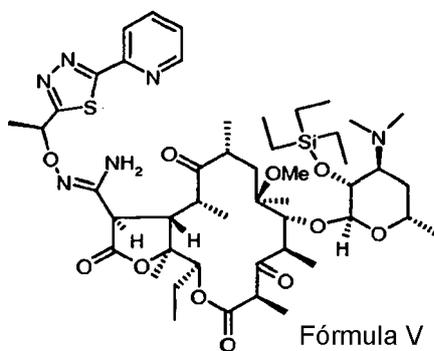
que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III) en presencia de hidróxido de potasio e isopropanol para obtener un compuesto de Fórmula (IV);





(b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula (IV) con *N*-clorosuccinimida y sulfuro de dimetilo en presencia de una mezcla de tolueno y dicloruro de metileno para obtener un compuesto de Fórmula (V);



5 (c) desproteger el grupo protector sililo en el compuesto de Fórmula (IV) para obtener un compuesto de Fórmula (I).