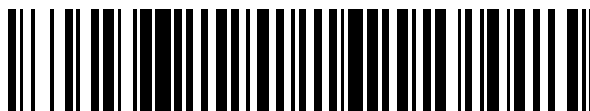


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 026**

51 Int. Cl.:

C07D 231/40 (2006.01)

C07D 501/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2016 PCT/EP2016/064922**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2017 WO17001364**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2016 E 16732623 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3313821**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de carbamoilamino pirazol**

30 Prioridad:

29.06.2015 EP 15174198

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

29.10.2019

73 Titular/es:

SANDOZ AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

SCHÖNE, OLGA;

SPITZENSTÄTTER, HANS-PETER y

KAUFMANN, MARIUS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 729 026 T3

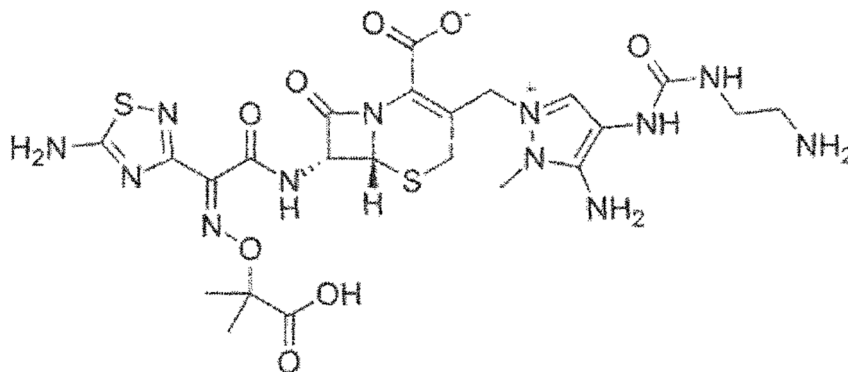
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

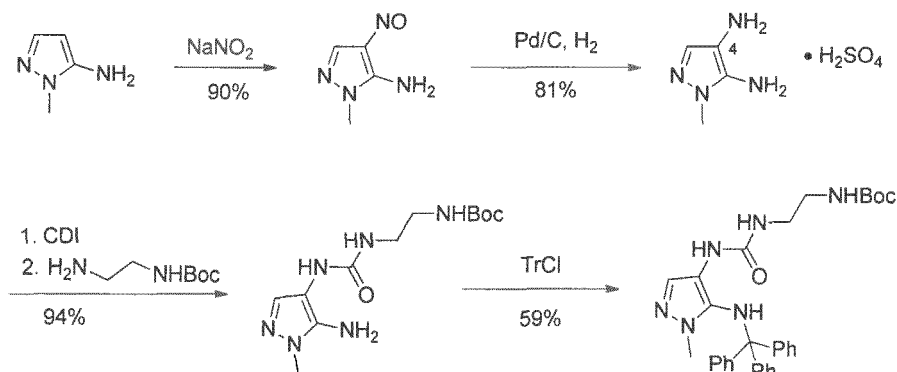
Procedimiento para la preparación de derivados de carbamoilamino pirazol

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de carbamoilamino pirazol usando diacetoxiyodobenceno ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) junto con una base no nucleófila.

- 5 Se encuentran cadenas laterales de carbamoilamino pirazol, por ejemplo, en antibióticos de cefalosporina, tales como Cefotolozano. El Cefotolozano, que tiene el nombre IUPAC sistemático (6R,7R)-3-([3-amino-4-(2-aminoetilcarbamoilamino)-2-metilpirazol-1-ilo-1-il]metil)-7-([(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(2-carboxipropan-2-iloxiimino)acetil]amino)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, se muestra a continuación:



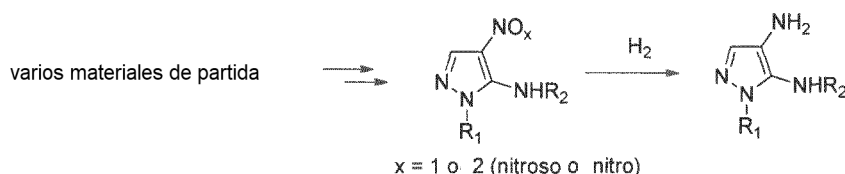
- 10 En la técnica anterior, la cadena lateral de carbamoilamino pirazol de Cefotolozano se prepara a partir de 1-metil-1H-pirazol-4,5-diamina, seguido de una funcionalización adicional del grupo 4-amino para formar el resto de urea (documento WO2004/039814 y Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2008, 18, 4849 que desvelan condiciones ligeramente diferentes en algunas etapas. También se desvela en ambos documentos una secuencia diferente de los pasos 3, 4 y 5 que no cambia el concepto de la ruta sintética):



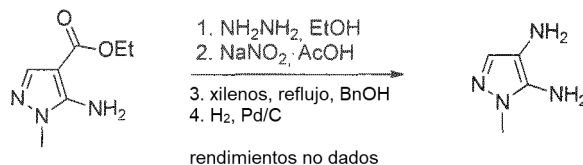
- 15 Sin embargo, es un procedimiento largo, y la síntesis de 1-metil-1H-pirazol-4,5-diamina requiere la formación de un intermedio nitroso genotóxico y potencialmente explosivo, seguida de reducción con un metal de transición (pesado) y una atmósfera de hidrógeno peligrosa. Además, la funcionalización descrita del grupo 4-amino con CDI/BocEDA no fue reproducible por los presentes inventores.

- 20 Por lo tanto, existe la necesidad de una síntesis mejorada de carbamoilamino pirazoles, como la cadena lateral de Cefotolozano.

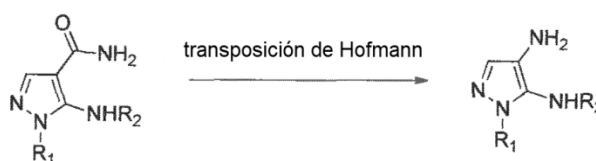
Todos los ejemplos conocidos en la bibliografía de los derivados del componente clave 1H-pirazol-4,5-diamina implican la reducción de intermedios nitro o nitroso como se muestra:



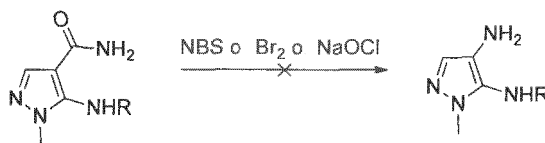
Solo se ha desvelado un enfoque conceptualmente diferente de los derivados de pirazol-4,5-diamina, que se basa en la transposición de Curtius del éster correspondiente a través de un intermedio de acil azida (Tetrahedron Letters, 2004, 45, 4105). Sin embargo, también es una secuencia larga de etapas con un intermedio de acil azida inestable y no se consiguen buenos rendimientos:



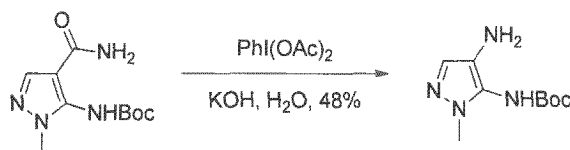
5 Un enfoque diferente para los derivados de 1H-pirazol-4,5-diamina podría implicar una transposición de Hofmann de derivados de 5-amino-1H-pirazol-4-carboxamida:



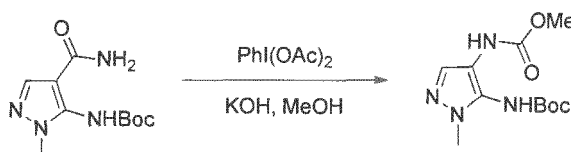
10 Sin embargo, las transposiciones de Hofmann de 1H-pirazol-4-carboxamidas son generalmente de bajo rendimiento. El documento US5201938A1 y Rus. Chem. Bull. 1993, 42, 1552 describen la reacción de Hofmann de derivados de 1H-pirazol-4-carboxamida con Br₂/NaOH para dar 1H-pirazol-4-aminas con rendimientos de tan solo el 46 % y el 47 %, respectivamente. Los presentes inventores descubrieron que cuando se prepara (4-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo y se somete a reactivos de Hofmann clásicos (NaOCl, NBS, Br₂), esto lleva a la recuperación del material de partida o descomposición (véase el ejemplo comparativo 1):



15 Cuando se usa el reactivo más suave PhI(OAc)₂ y KOH/H₂O con (4-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo, los inventores de la presente invención podrían obtener el derivado de 4,5-diaminopirazol deseado, pero con un rendimiento de tan solo el 48 %, y se podría demostrar que el reactivo de yodo hipervalente descompone el producto de amina primaria durante la reacción (véase el ejemplo comparativo 2):



20 Los presentes inventores descubrieron que el problema de la inestabilidad del aminopirazol se puede resolver atrapando el intermedio de isocianato in situ con un alcohol para obtener un derivado más estable (véase el ejemplo comparativo 3):



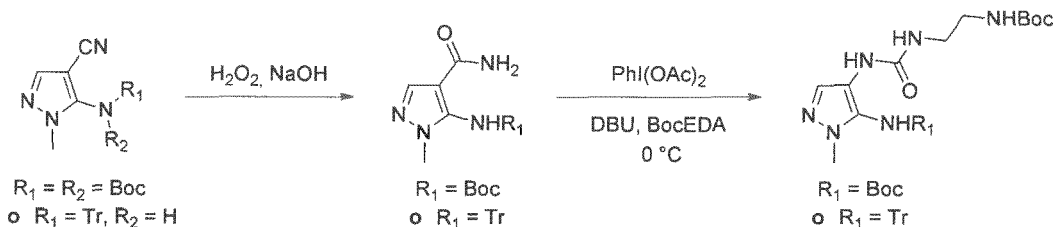
25 Sin embargo, en el contexto de la síntesis de la cadena lateral de Cefotolozano, esto introduciría una etapa extra de desprotección de carbamato, lo cual es indeseable.

Por lo tanto, existe la necesidad de una síntesis mejorada y más eficiente de carbamoilamino pirazoles, como la cadena lateral de Cefotolozano que, entre otras cosas, evite intermedios genotóxicos y explosivos, como los compuestos nitrosos y los reactivos peligrosos, tales como metales de transición o gas hidrógeno.

30 Sorprendentemente, ahora los inventores de la presente invención han descubierto que los sustratos de 5-amino-1H-

pirazol-4-carboxamida pueden experimentar una transposición de Hofmann con $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ y cantidades bajas de un nucleófilo de amina para producir directamente una urea asimétrica estable cuando se usa en combinación con una base no nucleofílica.

La secuencia sintética global de la presente invención se muestra de manera ejemplar a continuación:



5

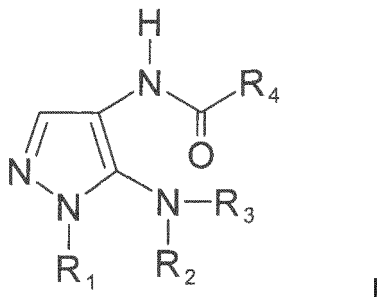
Usando este procedimiento novedoso, los derivados de 5-amino-1H-pirazol-4-carboxamida se pueden convertir en derivados de 4-ureido-5-amino-pirazol en un solo paso. Por lo tanto, este procedimiento puede proporcionar las cadenas laterales de Ceftolozano y otros compuestos de cefem:

- 10
- a) sin ningún intermedio nitro o nitroso o metales de transición/gas hidrógeno
 - b) con una secuencia de reacción más corta que en el procedimiento de la técnica anterior, lo que significa que se requieren menos recursos, etapas de aislamiento y purificación

Además, el procedimiento novedoso:

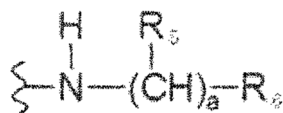
- 15
- c) se basa en una transposición de Hofmann con reactivos útiles ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) y estequiometrías de reactivos (sin gran exceso)
 - d) da buenos rendimientos, ha demostrado escalabilidad (escala de kg demostrada) y tolera diferentes grupos protectores en el grupo 5-amino
 - e) no requiere purificación cromatográfica de ningún intermedio o producto.

La presente invención se refiere por lo tanto a un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula



20 en la que

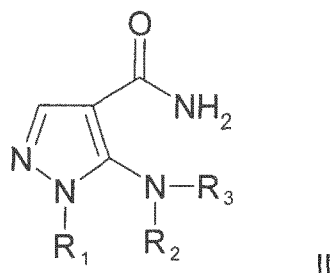
- 25
- R_1 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos hidroxí que pueden estar protegidos o átomos de halógeno,
 - R_2 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado o un grupo protector de amino, o R_1 y R_2 están unidos entre sí para formar alquileno $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alquenileno $\text{C}_2\text{-C}_6$,
 - R_3 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado o un grupo protector de amino, en la que R_3 no es H si R_2 es H,
 - R_4 es



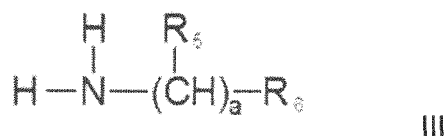
en la que

- 30
- a es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,
 - R_5 es H o hidroxí que puede estar protegido, y
 - R_6 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, mono o dialquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquilamino $\text{C}_3\text{-C}_6$, arilo $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ o arilamino $\text{C}_6\text{-C}_{12}$, amino protegido, guanidino protegido o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros saturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en el que el cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ lineal o ramificado y el grupo heterocíclico está

opcionalmente sustituido con uno o más grupos amino protegidos
que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula



en la que R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido anteriormente
con un compuesto de fórmula



en la que a , R_5 y R_6 son como se han definido anteriormente

y $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ en presencia de una base no nucleófila para producir el compuesto de fórmula I.

Tal procedimiento novedoso no se ha sugerido considerando el procedimiento conocido para la producción de cadena lateral de 4-ureido-pirazol de Cefotolozano de la bibliografía. Se señala además que, incluso en campos distintos a la síntesis de Cefotolozano (o cefem), los procedimientos descritos para la síntesis de urea de Hofmann:

a) no han implicado 5-amino-1H-pirazol-4-carboxamidas al mejor conocimiento de los inventores,
Y

b) implican metales altamente tóxicos como Pb o Hg que son incompatibles con un procedimiento farmacéutico (J. Org. Chem, 1975, 40, 3554), O

c) cuando se emplea $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, requieren un gran exceso de nucleófilo de amina (usado como disolvente) que limita los procedimientos a aminas muy simples y económicas como la metilamina, y no emplean una base no nucleófila en el procedimiento (Synth. Comm. 2005, 35, 2735; ACS Chem. Lett. 2014, 5, 1284), O

d) cuando se emplea $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, solo pueden producir ureas simétricas haciendo reaccionar 2 equivalentes del material de partida que no es útil para la transformación deseada (Eur J. Org. Chem. 2012, 1994; Synlett 2010, 1104), O

e) cuando se emplea solo un pequeño exceso de amina, requieren el uso de PhIO , que es mucho más costoso e inestable que $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (PhIO requiere almacenamiento a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, es explosivo al calentarse). (Eur J. Org. Chem. 2012, 1994).

En una realización preferida de la presente invención, R_1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado. El alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado adecuado (para usarse, por ejemplo, como R_1) incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, *tert*-pentilo y hexilo. En una realización más preferida, R_1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado.

R_1 puede ser, por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado sustituido con 1 a 5 grupos hidroxilo o átomos de halógeno, tal como cloro, bromo, yodo y flúor, incluyendo hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo y β -hidroxihexilo, en el que el grupo o los grupos hidroxilo pueden estar protegidos en cada caso, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, bromometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo o 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo. En una realización, R_1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado sustituido con un grupo hidroxilo que puede estar protegido. En otra realización, R_1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado sustituido con 1, 2 o 3 átomos de halógeno.

Son grupos protectores hidroxilo adecuados, por ejemplo, grupos *tert*-alquilo $\text{C}_4\text{-C}_{20}$, preferentemente grupos *tert*-alquilo $\text{C}_4\text{-C}_{20}$ que pueden llevar un átomo de carbono terciario en la posición 1, tales como *tert*-butilo, 1,1-dimetilprop-1-ilo, 1,1-dimetilbutil-1-ilo, 1,1,2-trimetilprop-1-ilo, 1,1-dimetilpent-1-ilo, 1,1,2-trimetilbut-1-ilo, 1,1,3-trimetil-but-1-ilo, 1-etil-1-metil-but-1-ilo, 1,1-dimetilhex-1-ilo y 1,1-dimetil-2-etilbut-1-ilo; grupos trialkilsililo $\text{C}_3\text{-C}_{20}$, preferentemente grupos trialkilsililo $\text{C}_3\text{-C}_8$, tales como trimetilsililo, trietilsililo, tri-*n*-propilsililo, tri-propilsililo, tri-*n*-butilsililo, dimetiletilsililo, dietilmetilsililo, dimetil-*n*-propilsililo, dimetil-iso-propilsililo, dimetil-*n*-butilsililo y dimetil-*tert*-butilsililo; grupos alquilarilsililo inferior, preferentemente difenilmetilsililo, fenildimetilsililo, difenil-*t*-butilsililo; bencilo; 3,4-dimetoxibencilo; benciloximetilo; β -(trimetilsilil)etoximetilo; *p*-metoxibencilo; alilo; aliloxicarbonilo; acilo; grupos alcoxi inferior alquilo inferior, preferentemente metoximetilo, etoximetilo, metoxietoximetilo o grupos acetal cíclicos, tales

como 2-furanilo, 2-tetrahidrofuranóilo, 2-piranilo, 2-tetrahidropiranilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo y 1,4-dioxan-2-ilo.

En una realización preferida de la presente invención, R₂ es un grupo protector de amino. El procedimiento de la presente invención tolera diferentes grupos protectores.

- 5 Los grupos protectores de amino adecuados en la presente invención incluyen, por ejemplo, un grupo acilo como se menciona a continuación, un aril alquilideno inferior (por ejemplo, bencilideno) y aril alquilo inferior, tal como mono-, di- o trifenil alquilo inferior (por ejemplo, bencilo, fenetilo, benzhidrilo, tritilo). Los grupos protectores para las funciones hidroxilo y amino y la introducción de grupos protectores y su posterior eliminación después de completar la reacción son procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, "Greene's Protective Groups in Organic
10 Synthesis" de Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene, 4^a Ed. 2007, publicado por John Wiley and Sons, Inc.

En el presente documento, "inferior" significa C₁-C₆, si nada más es obvio o está indicado. Por lo tanto, por ejemplo, alquilo inferior significa en el presente documento alquilo C₁-C₆ si nada más está indicado o es obvio para el experto en la materia; alquilideno inferior significa en el presente documento alquilideno C₁-C₆, si nada más está indicado o es obvio para el experto.

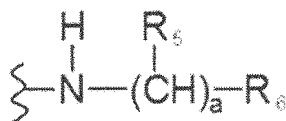
- 15 Arilo, en el presente documento, por ejemplo, se refiere a fenilo o naftilo, siendo más preferido fenilo.

Los grupos "acilo" adecuados en la presente invención son, por ejemplo alcanoilo inferior (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, hexanoilo, pivaloilo, etc.), mono, di o tri halo alcanoilo inferior (por ejemplo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, etc.), alcoxycarbonilo inferior (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, *terc*-pentiloxycarbonilo, hexiloxycarbonilo, etc.), carbamoilo, aroilo (por ejemplo, benzoilo, toluoilo, naftoilo, etc.), aril alcanoilo inferior (por
20 ejemplo, fenilacetilo, fenilpropionilo, etc.), ariloxycarbonilo (por ejemplo, fenoxycarbonilo, naftiloxycarbonilo, etc.), ariloxi alcanoilo inferior (por ejemplo, fenoxiacetilo, fenoxipropionilo, etc.), arilglixoilo (por ejemplo, fenilglixoilo, naftilglixoilo, etc.) y aril alcoxycarbonilo inferior que está opcionalmente sustituido, por ejemplo, con 1-3 sustituyentes, tales como nitro, halógeno o sustituyentes de alquilo inferior (por ejemplo, benciloxycarbonilo, feniloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo, etc.).

- 25 Los ejemplos preferibles de "grupos protectores de amino" incluyen aril alquilo inferior y acilo, en los que los más preferidos son aril alquilo inferior, alcanoilo inferior y alcoxycarbonilo inferior. Son ejemplos particularmente preferidos mono, di o trifenilalquilo (C₁-C₆), tales como trifenilmetilo (tritilo, Tr) y alcanoilo C₁-C₄. Otros ejemplos particularmente preferidos son alcoxycarbonilo C₁-C₆, tal como *terc*-butiloxycarbonilo (Boc).

El alquilenilo C₁-C₆ adecuado formado por R₁ y R₂ cuando se unen incluye alquilenilo lineal que tiene de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono, tales como metileno, etileno, trimetileno y tetrametileno, en el que uno
30 más preferido es alquilenilo lineal que tiene 2 o 3 átomos de carbono. El alquilenilo C₂-C₆ adecuado formado por R₁ y R₂ incluye un alquilenilo lineal que tiene de 2 a 6, preferentemente de 2 a 4, átomos de carbono, tales como vinileno y propenileno, en el que uno más preferido es alquilenilo lineal que tiene 2 o 3 átomos de carbono.

- 35 En una realización preferida de la presente invención, R₃ es H y R₂ no es H. R₃, por ejemplo, también puede ser alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, *terc*-pentilo y hexilo. En una realización es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado. Además, puede ser un grupo protector de amino. R₄ en la presente invención es



- en la que
40 a es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. R₅ es (si está presente, es decir, si a no es 0) H o hidroxilo que puede estar protegido. Si a es, por ejemplo, ≥ 2, entonces R₅ puede ser el mismo o diferente para los grupos ≥ 2 (CH)R₅. R₆ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, mono o dialquilamino C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆, arilo C₆-C₁₂ o arilamino C₆-C₁₂, amino protegido, guanidino protegido o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros saturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en el que el cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más
45 alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado y el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos amino protegidos. En una realización, R₆ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, mono o dialquilamino C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆, arilo C₆-C₁₂ o arilamino C₆-C₁₂ o amino protegido, en el que el cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado.

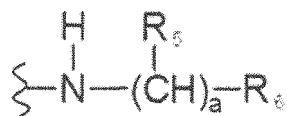
- 50 El mono o di alquilamino C₁-C₆ lineal o ramificado en la presente invención incluye como ejemplos adecuados, por ejemplo, mono o di alquilamino C₁-C₄, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, N-etil-N-metilamino, propilamino, butilamino y N-etil-N-propilamino.

Ejemplos adecuados de "amino protegido" incluyen en la presente invención aril alquilamino inferior y acilamino, en los que los más preferidos son aril alquilamino inferior, alcanoilamino inferior y alcoxycarbonilamino inferior. En la

presente invención, amino protegido es preferentemente mono, di o trifenilalquilamino C₁-C₆, alcanoilamino C₁-C₆ y alcóxicarbonilamino C₁-C₆ (por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilamino). Los ejemplos de "guanidino protegido" incluyen acilguanidino (monoacilguanidino y diacilguanidino) tal como 2,3-bis (alcóxicarbonil inferior)guanidino (por ejemplo, 2,3-bis (*tert*-butoxicarbonil)guanidina), en el que el más preferido es 2,3-bis-alcóxicarbonilo C₁-C₆-guanidino.

5 El "grupo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno" adecuado en la presente invención incluye azetidino (por ejemplo, 1-azetidino y 3-azetidino), pirrolidino (por ejemplo, 1-pirrolidino y 3-pirrolidino), imidazolidino (por ejemplo, 1-imidazolidino y 4-imidazolidino), piperidino (por ejemplo, 1-piperidino y 4-piperidino) y piperazino (por ejemplo, 1-piperazino). En una realización, es un grupo heterocíclico de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno.

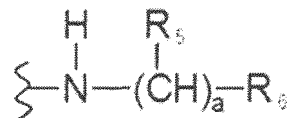
10 En una realización preferida de la presente invención, R₄ es



en la que

15 a es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,
R₅ es H o hidroxilo que puede estar protegido, y
R₆ es H, mono o di alquilamino C₁-C₆ lineal o ramificado o alcóxicarbonilamino C₁-C₆ lineal o ramificado.

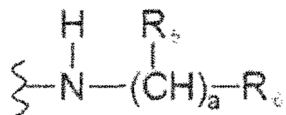
En una realización más preferida de la presente invención, R₄ es



20 en la que

a es 1, 2 o 3,
R₅ es H, y
R₆ es alcóxicarbonilamino C₁-C₆ lineal o ramificado.

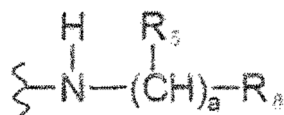
25 En una realización particularmente preferida de la presente invención, R₁ es metilo,
R₂ es un grupo protector de amino,
R₃ es H, y
R₄ es



30 en la que a es 2,
R₅ es H, y
R₆ es amino protegido.

En una realización del procedimiento de la presente invención,

35 R₁ es metilo,
R₂ es Boc o tritilo,
R₃ es H, y
R₄ es



en la que a es 2,

R₅ es H,
y R₆ es NH-Boc.

5 En el procedimiento de la presente invención, se requiere la presencia de una base no nucleófila para la producción eficaz del compuesto de fórmula I. Preferentemente, se usa una base orgánica no nucleófila como la base no nucleófila en la presente invención. Más preferentemente, se usa una amina terciaria, tal como 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU), N,N-diisopropiletilamina o trietilamina, como la base no nucleófila en la presente invención. En una realización particularmente preferida, se usa DBU como la base no nucleófila en la presente invención. En este caso se pueden obtener rendimientos particularmente buenos. Otras bases no nucleófilas que pueden usarse como la base no nucleófila en el presente documento son, por ejemplo, piridina que está opcionalmente sustituida con 1-5 alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado (por ejemplo, 2,6-di-*terc*-butilpiridina o 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina), diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina u otras trialkilaminas C₁-C₆, quinuclidina, tetrametilpiperidina o trimetilguanidina. En una realización, 1,1,3,3-tetrametilguanidina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno (MTBD) o 1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-eno (TBD) se usa en la presente invención como la base no nucleófila.

15 El procedimiento de la presente invención para la producción del compuesto de fórmula I se lleva a cabo preferentemente en un disolvente no nucleófilo. El disolvente no nucleófilo es diferente de la base no nucleófila.

20 En una realización particularmente preferida de esta invención, la producción del compuesto de fórmula I se realiza en 2-metiltetrahidrofurano o en diclorometano. La producción del compuesto de fórmula I también puede realizarse, por ejemplo, en THF, 1,4-dioxano, éter dietílico, triclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, benceno, tolueno, dimetilsulfóxido (DMSO) o dimetilformamida (DMF). El uso de 2-metiltetrahidrofurano es particularmente preferido si R₂ es Boc. El uso de diclorometano es particularmente preferido si R₂ es tritilo. Para la producción de fórmula I de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, el compuesto de fórmula II se suspende, por ejemplo, en el medio no acuoso al que se añaden el compuesto de fórmula III, la base no nucleófila (como DBU) y PhI(OAc)₂. En una realización, se añade PhI(OAc)₂ en 2 o más porciones. La producción del compuesto de fórmula I a partir del compuesto de fórmula II de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, tiene lugar a una temperatura interna de 0-5 °C.

30 Como la producción del compuesto de fórmula I a partir del compuesto de fórmula II se lleva a cabo preferentemente en un ambiente con un contenido limitado de agua para evitar la formación de la amina en lugar del derivado de urea, el uso de compuestos de partida con poco o ningún contenido de agua en el procedimiento de la presente invención es ventajoso. El contenido de agua en el disolvente no nucleófilo y la base no nucleófila es, por lo tanto, preferentemente inferior al 10 % en peso en cada uno, más preferentemente inferior al 5 % en peso o inferior al 1 % en peso en cada uno. En una realización preferida adicional de esta invención, la producción del compuesto de fórmula I se realiza en condiciones anhidras. En el presente documento, el término "anhidro" se refiere a una mezcla de reacción que incluye menos del 1 % en peso de agua, preferentemente menos del 0,7 % en peso de agua, preferentemente menos del 0,5 % en peso de agua, o, preferentemente, está desprovista de agua. Después de producir el compuesto de fórmula I, sin embargo, no se excluye el uso de agua durante el tratamiento.

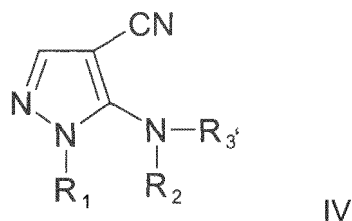
35 En la presente memoria descriptiva, "%" está en una base de peso por peso, si nada más está explícitamente establecido o es evidente para una persona experta en el contexto específico.

40 Los compuestos de fórmula II y III, por ejemplo, se usan en una relación molar de 1/1 a 1/4 en la presente invención. En una realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula II y fórmula III se usan en una relación molar de 1/1,2 a 1/3. La relación molar de los compuestos de fórmula II y fórmula III es, por ejemplo, 1/1,2 a 1/2. La relación molar de los compuestos de fórmula II y PhI(OAc)₂ es, por ejemplo, 1/1,1 a 1/3. En otra realización preferida de la presente invención, los compuestos de fórmula II y PhI(OAc)₂ se usan en una relación molar de 1/1,1 a 1/1,9. Se pueden obtener rendimientos superiores al 60 % con la presente invención en la producción del compuesto de fórmula I a partir de los compuestos de fórmulas II y III.

45 Con respecto a la relación molar del compuesto de fórmula II y la base no nucleófila, preferentemente la relación molar del compuesto de fórmula II y la base no nucleófila (tal como DBU) es 1:1 o más pequeña, tal como 1:2 a 1:10, más preferentemente 1:2,5 a 1:5,5, incluso más preferentemente 1:3 a 1:5 o 1:3 a 1:4 en el procedimiento de la presente invención. En una realización, la relación molar del compuesto de fórmula II y la base no nucleófila es 1:3. Más preferentemente, la base no nucleófila es DBU y la relación molar del compuesto de fórmula II y de DBU es 1:3.

50 Dado que la formación del compuesto I a partir de los compuestos II y III se puede realizar como un proceso en un solo recipiente, el procedimiento es conciso, eficiente en tiempo y en recursos. Además, el procedimiento es fácilmente escalable, permitiendo la producción a escala industrial. En una realización, el procedimiento de la presente invención es, por lo tanto, un procedimiento industrial. La cantidad empleada de DBU en el procedimiento de la presente invención es, por ejemplo, $\geq 1,0$ kg, tal como $\geq 1,8$ kg. En una realización del procedimiento de la presente invención, la cantidad empleada del compuesto de fórmula III es, por ejemplo, $\geq 1,0$ kg.

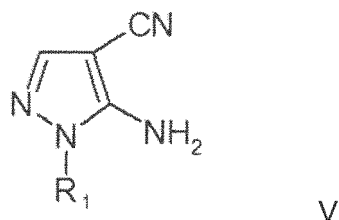
En una realización preferida de la presente invención, el compuesto de fórmula II se prepara mediante un procedimiento de convertir un compuesto de fórmula



en la que R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente, y R_3 es alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado o un grupo protector de amino en el compuesto de fórmula II. Esto se hace preferentemente usando peróxido de hidrógeno en condiciones básicas. Se pueden obtener rendimientos de más del 80 % para esta etapa, lo que se suma a la alta eficiencia del procedimiento de producción de la presente invención. En una realización, en el procedimiento de convertir el compuesto de fórmula IV en el compuesto de fórmula II, R_3 en el compuesto de fórmula II es el mismo que R_3 en el compuesto de fórmula IV. En una realización, en el procedimiento de convertir el compuesto de fórmula IV en el compuesto de fórmula II, R_2 y R_3 en el compuesto de fórmula IV son ambos grupos protectores de amino, de los cuales se elimina un grupo protector de amino cuando se convierte el compuesto de fórmula IV en el compuesto de fórmula II (de modo que entonces uno de R_2 o R_3 en el compuesto de fórmula II es H). En una realización de la presente invención, R_2 y R_3 en el compuesto de fórmula IV son Boc y, en el procedimiento de convertir el compuesto de fórmula IV en el compuesto de fórmula II, uno de los grupos Boc se elimina del grupo 5-amino y se obtiene un compuesto de fórmula II en la que R_2 es Boc y R_3 es H. En este procedimiento, por ejemplo, se usa etanol preferentemente como disolvente.

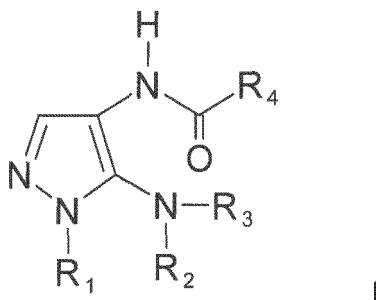
En otra realización de la presente invención, R_2 es tritilo y R_3 es H o alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado en el compuesto de fórmula IV, que se convierte en el compuesto de fórmula II, en la que R_2 es tritilo y R_3 es el mismo que R_3 en el compuesto de fórmula IV. En este procedimiento, por ejemplo, se usa DMSO preferentemente como disolvente.

En una realización de la presente invención, el procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I comprende como una primera etapa la preparación del compuesto de fórmula IV en la que R_2 y/o R_3 es un grupo protector de amino por introducción del grupo o los grupos protectores de amino en el grupo 5-amino del anillo de pirazol del compuesto de fórmula



en la que R_1 es como se ha definido anteriormente. En una segunda etapa, el compuesto de fórmula IV se convierte en el compuesto de fórmula II como se ha descrito anteriormente. En una tercera etapa, el compuesto de fórmula I se produce a partir del compuesto de fórmula II como se ha descrito anteriormente.

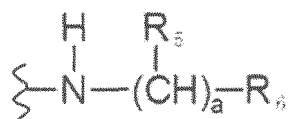
La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula I



en la que

R_1 es H, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos hidroxilo que pueden estar protegidos o átomos de halógeno,
 R_2 es H, alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado o un grupo protector de amino, o R_1 y R_2 están unidos entre sí para formar alquileno C_1 - C_6 o alquenileno C_2 - C_6 ,

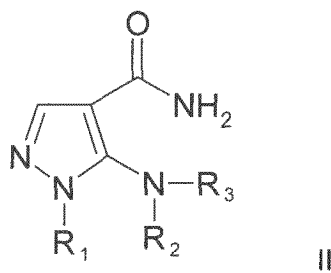
R₃ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo protector de amino, en la que R₃ no es H si R₂ es H, R₄ es



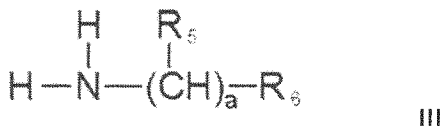
en la que

- 5 a es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,
R₅ es H o hidroxilo que puede estar protegido, y
R₆ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, mono o dialquilamino C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆, arilo C₆-C₁₂, arilamino C₆-C₁₂, amino protegido, guanidino protegido o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros saturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en el que el cicloalquilo o arilo está
10 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado y el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos amino protegidos,

que puede obtenerse mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula



- 15 en la que R₁, R₂ y R₃ son como se han definido anteriormente con un compuesto de fórmula



en la que a, R₅ y R₆ son como se han definido anteriormente y PhI(OAc)₂ en presencia de una base no nucleófila para producir el compuesto de fórmula I.

- 20 Las características y realizaciones preferidas del procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I como se ha descrito anteriormente también se aplican en el presente documento. Esto, por ejemplo, significa que en una realización particularmente preferida, el compuesto de fórmula I se puede obtener mediante un procedimiento para la producción del compuesto de fórmula I, en la que la base no nucleófila es DBU.

- 25 El procedimiento de la presente invención también puede incluir una etapa de desprotección del compuesto de fórmula I si contiene grupos protectores. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula II y un compuesto de fórmula III como se ha descrito anteriormente, que comprende además retirar uno o más grupos protectores restantes del compuesto de fórmula I. También se refiere a dicho procedimiento en el que el compuesto de fórmula II se prepara a partir de un compuesto de fórmula IV como se ha descrito anteriormente, en el que el compuesto de fórmula IV puede prepararse a partir de
30 un compuesto de fórmula V como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, si el grupo 5-amino del anillo de pirazol del compuesto de fórmula I está protegido con un grupo protector, puede desprotegerse en una etapa adicional. La desprotección de Boc se realiza, por ejemplo, usando condiciones térmicas (por ejemplo, calentando (tal como a > 80 °C) la solución del compuesto de fórmula I en etanol después de la adición de agua. Preferentemente, no se usan reactivos adicionales durante la desprotección. Por lo tanto, pueden obtenerse buenos rendimientos.

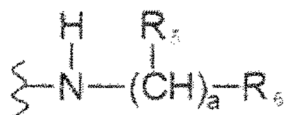
- 35 La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de un antibiótico cefem o una sal del mismo, que comprende

- a) preparar un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento como se ha descrito anteriormente, y
b) usar el compuesto de fórmula I como un intermedio para la preparación del antibiótico cefem o la sal del mismo.

En una realización del procedimiento para la preparación del antibiótico cefem o la sal del mismo, la etapa b) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula I, opcionalmente después de la desprotección, con al menos otro producto intermedio y retirar cualquier grupo de protección restante para obtener el antibiótico cefem o la sal del mismo.

5 En una realización, la presente invención se refiere particularmente a un procedimiento para la preparación de ceftolozano o una sal del mismo, que comprende

a) preparar un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento como se ha descrito anteriormente en el que R₁ es metilo, R₂ es H o un grupo protector de amino, R₃ es un grupo protector de amino, y R₄ es



10

en la que a es 2,
R₅ es H, y
R₆ es amino protegido,

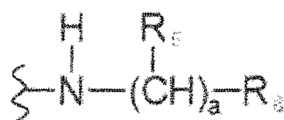
b) usar el compuesto de fórmula I como un intermedio para la preparación de Ceftolozano o una sal del mismo.

15 En una realización del procedimiento para la preparación del Ceftolozano o una sal del mismo, la etapa b) comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula I, opcionalmente después de la desprotección, con al menos otro producto intermedio y retirar cualquier grupo de protección restante para obtener Ceftolozano o la sal del mismo.

20 Para la divulgación de procedimientos para la preparación de antibióticos de cefem o sales de los mismos (como el Ceftolozano o una sal del mismo) usando un compuesto de fórmula I como un intermedio y otros productos intermedios adecuados, se hace referencia explícitamente al documento WO2004/039814 (véase en particular la reivindicación 12 (3) y el procedimiento 3) y al documento WO 2014/152763 (véase en particular el ejemplo 1).

La presente invención también se refiere a Ceftolozano o una sal del mismo que se puede obtener mediante un procedimiento que comprende

25 a) preparar un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento como se ha descrito anteriormente en el que R₁ es metilo, R₂ es H o un grupo protector de amino, R₃ es un grupo protector de amino, y R₄ es



30

en la que a es 2,
R₅ es H, y
R₆ es amino protegido,

b) usar el compuesto de fórmula I como un intermedio para la preparación de Ceftolozano o una sal del mismo.

35 Las características y realizaciones preferidas del procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I como se ha descrito anteriormente también se aplican en el presente documento. Esto, por ejemplo, significa que en una realización particularmente preferida, El Ceftolozano o la sal del mismo pueden obtenerse mediante un procedimiento para la preparación de Ceftolozano o una sal del mismo, en el que en la etapa a) se usa DBU como la base no nucleófila en el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos sin restringir el alcance de la protección. Si en los ejemplos y en los ejemplos comparativos no se describe explícitamente un detalle del procedimiento, una persona experta puede encontrar fácilmente ese detalle de acuerdo con la práctica general en la técnica.

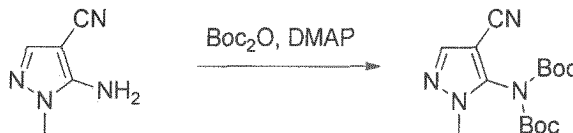
40 **Abreviaturas usadas en el presente documento**

Ac	acetato
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
BocEDA	N-Boc etilendiamina, (2-aminoetil)carbamato de <i>tert</i> -butilo
BoC ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-eno
DCM	diclorometano

DIPET	diisopropiléter
DMAP	4-dimetilamino piridina
DMSO	dimetilsulfóxido
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
Equiv.	equivalente(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
M	molar, molaridad
Me	metilo
mM	milimolar
MeOH	metanol
Me-THF	2-metil tetrahidrofurano
RMN	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
R	cualquier sustituyente
t.a.	temperatura ambiente
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMS	tetrametilsilano
Tr	Tritilo, trifenilmetilo
UV	ultravioleta

Procedimientos analíticos generales: Las reacciones se monitorizaron mediante HPLC en una columna de fase inversa C-18 con un gradiente de acetonitrilo en tampón acuoso de sulfamato de amonio 10 mM a pH 5,6 o ácido sulfámico acuoso 40 mM, o usando cromatografía de capa fina (TLC) sobre láminas de gel de sílice prerrecubiertas de aluminio (Gel de Sílice 60 F₂₅₄, Merck). La visualización de la TLC se realizó mediante irradiación con luz UV a 254 nm y/o una tinción de molibdato de amonio cérico. Los desplazamientos químicos de ¹H y ¹³C se indican en ppm en relación con TMS (0 ppm) con la resonancia del disolvente como patrón interno (CDCl₃, ¹H: 7,26 ppm, ¹³C: 77,16 ppm, (CD₃)₂O ¹H: 2,05 ppm, ¹³C: 29,84, 202,26 ppm, DMSO: ¹H: 2,50 ppm, ¹³C: 39,51 ppm).

Ejemplo 1 - síntesis de (4-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il) imidodicarbonato de di-*tert*-butilo

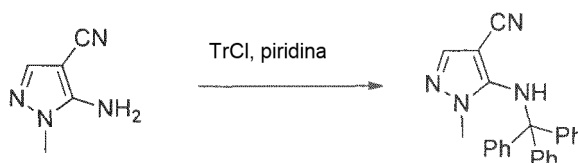


- 10 En un reactor de 10 l, se suspendió 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (501,95 g, 4,11 mol, 1 equiv.) en 2-metil tetrahidrofurano (Me-THF, 7,5 l). A esta suspensión, se le añadieron en una porción trietilamina (828,6 g, ml, 8,19 mol, 2 equiv.) y DMAP (85,0 g, 0,69 mol, 0,17 equiv.), manteniendo la temperatura interna a 25 °C. En un reactor de 6 l separado, se disolvió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1966 g, 9,0 mol, 2,2 equiv.) en Me-THF (2,5 l). Esta solución se añadió al reactor principal durante 23 min manteniendo la temperatura de reacción ≤ 30 °C (precaución: desprendimiento de gas). La reacción se calentó a + 47 °C y se agitó durante 4,8 h, después de lo cual el control por HPLC indicó la desaparición completa del material de partida. La reacción se enfrió a + 25 °C y se cargó con agua (2,0 l). El pH se ajustó a 3,1 con HCl ac. al 10 % (3257 g) y las fases se separaron. La fase acuosa se desechó y la fase orgánica se cargó con agua (1,75 l) y NaCl ac. sat. (1,75 l). El pH se ajustó a 10,2 con NaOH 1 M (813 g) y la solución se agitó durante 5 min. La agitación se detuvo y las fases se separaron. La fase acuosa se desechó y la fase orgánica se cargó NaCl ac. sat. (2,5 l), se agitó durante 10 min y las fases se separaron. La fase acuosa se desechó y la fase orgánica se transfirió a un evaporador rotatorio. Los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el producto del título en forma de una goma transparente (1402 g) que solidificó lentamente y se usó sin purificación adicional.

Datos de caracterización del producto:

- 25 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO): 8,12 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,41 (s, 18H).

Ejemplo 2 - síntesis de 1-metil-5-(tritolamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo



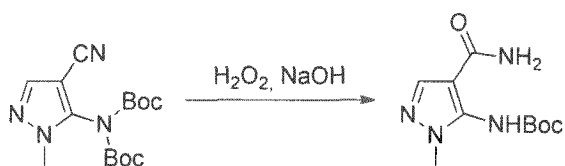
En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se suspendió 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (970,9 g,

7,95 mmol, 1 equiv.) en piridina (10 ml). A esta suspensión se le añadió cloruro de tritilo (1,99 g, 7,15 mmol, 0,9 equiv.) y la reacción se calentó a 60 °C, por lo que inicialmente se formó una solución transparente, seguido de aparición gradual de un precipitado. La reacción se agitó durante 15 h, después de lo cual se añadió cloruro de tritilo (1,11 g, 3,97 mmol, 0,5 equiv.), seguido de etanol (2,32 ml). La reacción se agitó durante 23 h, después de lo cual el control por HPLC indicó la conversión del 94 % del material de partida. La reacción se cargó con agua (50 ml) y diclorometano (50 ml) y el pH se ajustó a 2,25 con H₂SO₄ ac. al 50 %. Las fases se separaron, la fase orgánica se cargó con agua (50 ml) y el pH se ajustó a 10 con NaOH 2 M. Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con NaCl ac. sat. (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Al filtrado se le añadieron 100 ml de diisopropiléter (DIPET) y la solución se concentró a presión reducida hasta 25 g, iniciando la cristalización. La suspensión de cristal se enfrió a 4 °C durante 1 h y se filtró, lavándose la torta de filtro con DIPET frío. El secado a 30 °C a presión reducida durante 17 h dio el producto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (1,47 g, 4,0 mmol, 50 %).

Datos de caracterización del producto:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): 7,46 (s, 1H), 7,37-7,16 (m, 15H), 6,77 (s, 1H), 3,53 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO): 147,8, 144,7, 141,1, 128,9, 127,7, 127,5, 114,8, 81,3, 71,8, 35,6.

15 Ejemplo 3 - síntesis de (4-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de *terc*-butilo

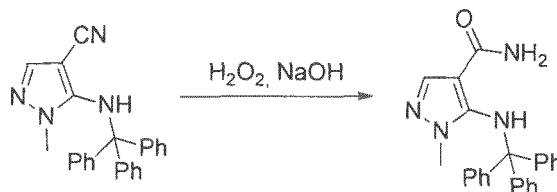


En un reactor de 30 l equipado con salida de gas (caudal de 20 l/h) y un condensador de reflujo, se disolvió (4-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il)imidodicarbonato de di-*terc*-butilo preparado de acuerdo con el **Ejemplo 1** (1349 g, 1 equiv.) en etanol (6,8 l). A esta solución, se le añadió NaOH 1 M (11,9 l) en una porción, manteniendo la temperatura de reacción a 30 °C. Después, se añadió una solución acuosa al 35 % de H₂O₂ (2788 g) durante 120 min (precaución: desprendimiento de gas) manteniendo la temperatura interna por debajo de 40 °C. La reacción se agitó durante 1 h más, después de lo cual el control por HPLC indicó la desaparición completa del material de partida y <1 % del intermedio (4-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de *terc*-butilo protegido con mono Boc. Una solución de Na₂SO₃ (720 g) en agua (6 l) se añadió a la mezcla de reacción durante 5 min, y la mezcla se agitó durante 17 min. El pH se ajustó a 10,7 con HCl ac. al 10 % (1265 g) y la mezcla de reacción en bruto se extrajo con EtOAc (4 x 15 l). Las capas orgánicas combinadas (70 l) se dividieron en 2 porciones y cada porción se concentró a presión reducida a aprox. 10 l, se destiló con EtOAc mediante adición continua de disolvente y evaporación mientras se mantenía el volumen a aprox. 10 l y se sembró, iniciando la cristalización. Cada porción de la suspensión de cristal se evaporó adicionalmente hasta una masa final de aprox. 3400 g y ambas porciones se combinaron y se mantuvieron a -20 °C durante 20 h. La suspensión de cristal se filtró lavando la torta de filtro con una solución fría de ciclohexano/EtOAc (2:1). El secado a 40 °C a presión reducida durante 16 h dio el producto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (882 g, 3,67 mol, 89 % en 2 etapas).

Datos de caracterización del producto:

RMN ¹H (300 MHz, (CD₃)₂O): 8,56 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,50 (s a, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): 163,5, 153,0, 137,7, 137,4, 109,7, 79,9, 35,6, 27,9.

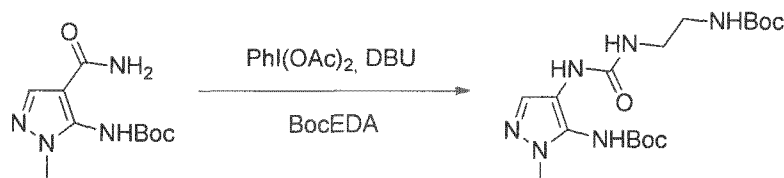
Ejemplo 4 - síntesis de 1-metil-5-(tritolamino)-1H-pirazol-4-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se disolvió 1-metil-5-(tritolamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo preparado de acuerdo con el Ejemplo 2 (634,0 mg, 1,74 mmol, 1 equiv.) en DMSO (7 ml). A esta solución se le añadió NaOH 5 M (1,19 ml, 5,95 mmol, 3,4 equiv.), seguido de H₂O₂ ac. al 35 % (1,4 ml, 9 equiv.) gota a gota (precaución: reacción altamente exotérmica). La reacción de formación de espuma se enfrió mediante la adición de 10 ml de DMSO y se agitó durante 30 min, después de lo cual el análisis por HPLC indicó la conversión del 98 %. La reacción se cargó con agua (30 ml), se agitó durante 30 min y se filtró, lavándose la torta de filtro con agua (10 ml). El secado a una presión reducida dio el producto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (560 mg, 1,46 mmol, 84 %).

10 Datos de caracterización del producto:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): 8,93 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47-7,15 (m, 16H), 6,76 (s a, 1H), 2,88 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): 166,45, 149,1, 156,6, 137,2, 128,3, 128,0, 127,0, 101,3, 71,7, 38,3.

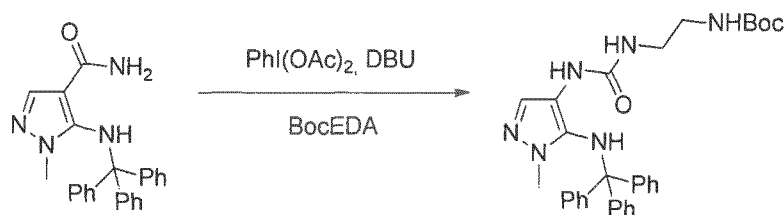
Ejemplo 5 - síntesis de (2-(3-(5-*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)ureido)etil)carbamato de *tert*-butilo

15 En un reactor de 20 l, se suspendió (4-carbamoil-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo preparado de acuerdo con el **Ejemplo 3** (783,4 g, 3,26 mol, 1 equiv.) en Me-THF (8,3 l) y la reacción se enfrió a 0 °C. A esta suspensión, se le añadió en una porción (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo (BocEDA, 1033,5 g, 6,45 mol, 1,86 equiv.), seguido de DBU (1768,8 g, 11,6 mol, 3,3 equiv.) manteniendo la temperatura interna a 0 °C. Se añadió diacetoxiidobenceno (665,4 g, 2,07 mol, 0,6 equiv.) en una porción y la reacción se agitó durante 68 min a 0 °C. Se añadió una segunda porción de diacetoxiidobenceno (663,6 g, 2,06 mol, 0,6 equiv.) y la reacción se agitó durante 4 h a 0 °C. La reacción se calentó hasta 20 °C y se cargó con una solución ac. al 17 % de NaCl (7 l), se agitó y las fases se separaron. La fase orgánica se cargó con una solución ac. al 10 % de Na₂SO₃ (4,2 l) y se agitó. El pH se ajustó a 3,5 con HCl ac. al 10 % (2969 g) y las fases se separaron. La fase orgánica se cargó con una solución ac. al 8 % de NaHCO₃, se agitó y las fases se separaron. La fase orgánica se evaporó a presión reducida a sequedad, el residuo se disolvió de nuevo en MeOH (6,7 l) y se extrajo con heptano (3 x 6,7 l). Las fases de heptano combinadas se desecharon y la fase de metanol se evaporó a presión reducida a sequedad, se volvió a disolver en acetona (3,3 l) y se evaporó de nuevo a sequedad. El residuo se recogió en acetona (5 l) y se agitó durante 1 h a 20 °C, por lo que se inició la cristalización. Se añadió gota a gota ciclohexano (7,5 l) durante 42 min y la suspensión de cristal se agitó durante 52 min, se enfrió a -10 °C y se agitó durante 13 h adicionales. La suspensión se filtró, lavándose la torta de filtro con una solución fría (-10 °C) de acetona/ciclohexano (1:3) (4 l). El secado a 40 °C a presión reducida durante 16 h dio el producto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (803 g, 2,01 mol, 62 %).

20 Datos de caracterización del producto:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): 8,72 (s a, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,81 (s a, 1H), 6,34 (s a, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 2H), 3,02-2,90 (m, 2H), 1,51-1,30 (m, 18H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): 155,6, 155,4, 153,3, 130,4, 125,0, 116,6, 79,8, 77,6, 40,5, 39,1,35,3, 28,2, 27,9.

Ejemplo 6 - síntesis de 4-(3-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]etil}ureido)-1-metil-5-trifenilmetilaminopirazol

40 En un matraz de fondo redondo de dos bocas, Se suspendió 1-metil-5-(tritolamino)-1H-pirazol-4-carboxamida preparada de acuerdo con el Ejemplo 4 (92 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (2,5 ml). A esta suspensión,

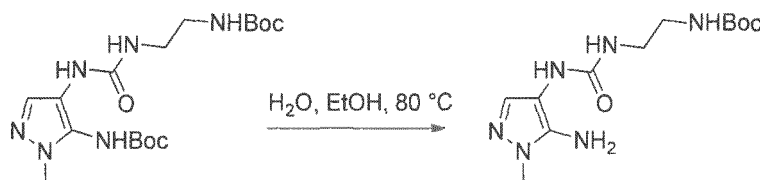
se le añadió (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (BocEDA, 97,3 mg, 0,58 mmol, 2,4 equiv.) en una porción, seguido de DBU (134 μ l, 0,9 mmol, 3,7 equiv.), por lo que se obtuvo una solución transparente después de varios minutos de agitación. La reacción se enfrió a 0 °C, se añadió en una porción diacetoxiidobenceno (105,2 mg, 0,33 mmol, 1,4 equiv.) y la reacción se agitó durante 75 min a 0 °C, después de lo cual la HPLC indicó la conversión completa. La mezcla de reacción en bruto se evaporó a presión reducida a sequedad, el residuo se disolvió de nuevo en MeOH (5 ml) y se extrajo con heptano (4 x 5 ml). Las fases de heptano combinadas se desecharon y la fase de metanol se evaporó a presión reducida a sequedad, se volvió a disolver en diclorometano (10 ml) y se lavó con una solución ac. al 17 % de NaCl (15 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se dejó en reposo a t.a., con lo que se inició la cristalización. La suspensión de cristal se dejó en reposo a -20 °C durante 2 días y se filtró. El secado a t.a. a presión reducida durante 2 h dio el producto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (80 mg, 0,15 mmol, 62 %).

Datos de caracterización del producto:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): 8,72 (s a, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,81 (s a, 1H), 6,34 (s a, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,15-3,02 (m, 2H), 3,02-2,90 (m, 2H), 1,51-1,30 (m, 18H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): 156,2, 155,6, 145,8, 136,5, 132,6, 129,1, 127,3, 126,7, 115,0, 77,6, 72,1, 40,6, 39,3, 34,6, 28,2.

Ejemplo 7 - síntesis de (2-(3-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-il)ureido)etil)carbamato de *terc*-butilo



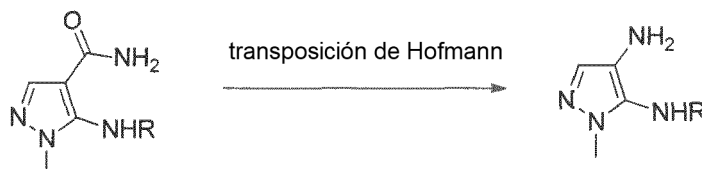
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con un condensador de flujo, se disolvió (2-(3-(5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-il)ureido)etil)carbamato de *terc*-butilo preparado de acuerdo con Ejemplo 5 (43,6 g, 109,5 mmol, 1 equiv.) en etanol absoluto (90 ml). A esta solución, se le añadió agua (450 ml). La suspensión resultante se calentó a 110 °C con agitación vigorosa, por lo que la suspensión se disolvió lentamente (el sólido incrustado en las paredes del recipiente de reacción se lavó con 5 ml más de etanol). Después de un total de 5 h, el control por HPLC indicó la conversión del 94 %. La reacción se enfrió a 85 °C, se agitó durante 1,5 h más y se enfrió a t.a. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con THF (450 ml), se cargó con una solución ac. al 25 % de NaCl (450 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con THF (1 x 450 ml y 1 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida, el residuo se disolvió de nuevo en metanol (250 ml) y se evaporó a sequedad de nuevo. El secado a 50 °C a presión reducida durante 17 h dio el producto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (26,3 g, 88,1 mmol, 81 %).

Datos de caracterización del producto:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO): 7,52 (s a, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,81 (s a, 1H), 6,09 (s a, 1H), 4,84 (s a, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,11-3,01 (m, 2H), 3,01-2,91 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): 156,8, 155,6, 140,2, 133,6, 103,4, 77,5, 40,6, 39,4, 34,7, 28,2.

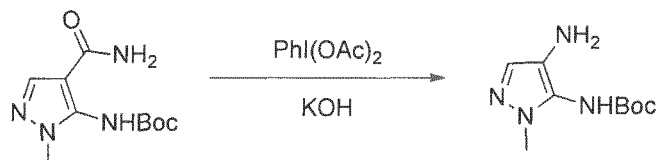
Ejemplo comparativo 1 - Descripción general del intento de transposición de Hofmann usando reactivos clásicos



R	Reactivo	equiv.	Base	equiv.	Disolvente	Temp., °C	Tiempo, h	Resultado
H	Br ₂	1	KOH	14	H ₂ O	-5 a 80	17	producto al 3 % + descomp.
H	NaOCl	1	NaOH	1,9	H ₂ O	70	3,5	educto + descomposición

(continuación)

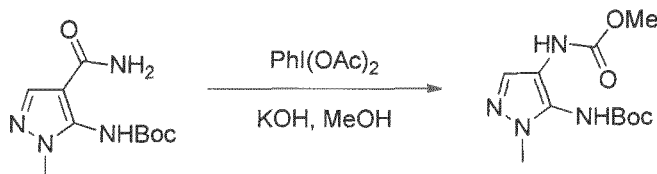
R	Reactivo	equiv.	Base	equiv.	Disolvente	Temp., °C	Tiempo, h	Resultado
H	NBS	1,5	KOH	6	MeOH/H ₂ O	0 a t.a.	5	sin conversión
Boc	NBS	1,5	DBU	10	1,4-dioxano	10 a t.a.	1	descomposición
Boc	NBS	1,5	KOH	10	1,4-dioxano	t.a. a 65	1,5	sin conversión

Ejemplo comparativo 2 - síntesis de (4-amino-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo

5 En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se disolvió (4-carbamoyl-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo preparado de acuerdo con el **Ejemplo 3** (300 mg, 1,25 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml). A esta solución se le añadieron agua (0,3 ml) y una solución ac. al 50 % de KOH (930 µl, 12,5 mmol, 10 equiv.). La emulsión resultante se calentó a 40 °C y se añadió gota a gota una solución de diacetoxiodobenceno (603 mg, 1,87 mmol, 1,5 equiv.) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) durante 30 min. La reacción se agitó durante 1 h a 40 °C y se añadió en una porción una segunda porción de diacetoxiodobenceno (80 mg, 0,25 mmol, 0,2 equiv.). La reacción se agitó durante 3 h a 40 °C, se enfrió a t.a. y se diluyó con diclorometano (30 ml). El pH se ajustó a 8,5 con una solución ac. al 50 % de H₂SO₄, dando como resultado la separación de fases. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El secado a 40 °C a alto vacío durante 17 h dio el producto del título en forma de una goma de color pardo que solidificó después de un periodo de reposo (127 mg, 0,60 mmol, 48 %).

Datos de caracterización del producto:

15 **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): 7,13 (s, 1H), 6,44 (s a, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,19 (s a, 2H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo comparativo 3 - síntesis de metil(1-metil-1H-pirazol-4,5-diil)dicarbamato de *tert*-butilo

20 En un matraz de fondo redondo de dos bocas, se suspendió (4-carbamoyl-1-metil-1H-pirazol-5-il)carbamato de *tert*-butilo preparado de acuerdo con el **Ejemplo 3** (1 g, 4,16 mmol, 1 equiv.) en metanol (10 ml) y se cargó con agua (1 ml). La solución transparente resultante se enfrió a 0 °C y se cargó con una solución ac. al 50 % de KOH (3,1 ml, 41,6 mmol, 10 equiv.) (precaución: exotérmica). Se añadió diacetoxiodobenceno (2,01 g, 6,24 mmol, 1,5 equiv.) en una porción (precaución: exotérmica). La suspensión resultante de color gris se agitó a 0 °C durante 10 min y el enfriamiento se retiró, por lo que se formó una solución de color rojo. Después de 1 h, el control por HPLC indicó la conversión completa del material de partida y la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla de reacción en bruto se extrajo con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml), la fase acuosa se lavó con EtOAc (25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El secado a 30 °C a presión reducida durante 48 h dio el producto del título en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (571 mg, 2,11 mmol, 51 %).

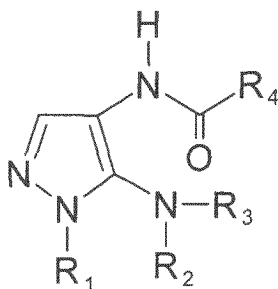
Datos de caracterización del producto:

30 **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO): 7,44 (s, 1H), 6,65 (s a, 1H), 6,49 (s a, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,5 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO): 154,5, 153,0, 131,3, 127,1, 114,4, 79,6, 51,6, 35,6, 27,9.

REIVINDICACIONES

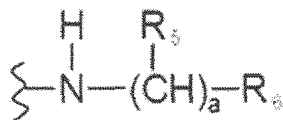
1. Procedimiento de producción de un compuesto de fórmula



I

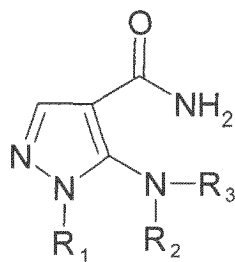
en la que

- 5 R₁ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos hidroxilo que pueden estar protegidos o átomos de halógeno,
 R₂ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo protector de amino, o R₁ y R₂ están unidos entre sí para formar alquileno C₁-C₆ o alquenileno C₂-C₆,
 10 R₃ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado o un grupo protector de amino, en la que R₃ no es H si R₂ es H,
 R₄ es



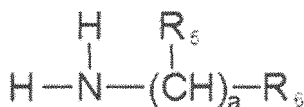
en la que

- a es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,
 R₅ es H o hidroxilo que puede estar protegido, y
 15 R₆ es H, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, mono o dialquilamino C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilamino C₃-C₆, arilo C₆-C₁₂, arilamino C₆-C₁₂, amino protegido, guanidino protegido o un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros saturado que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en el que el cicloalquilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado y el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos amino protegidos
 20 que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula



III

en la que R₁, R₂ y R₃ son como se han definido anteriormente con un compuesto de fórmula

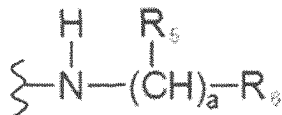


III

- 25 en la que a, R₅ y R₆ son como se han definido anteriormente y PhI(OAc)₂ en presencia de una base no nucleófila para producir el compuesto de fórmula I.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R₂ es un grupo protector de amino,

4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₃ es H.

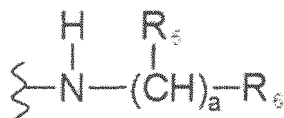
5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₄ es



5 en la que

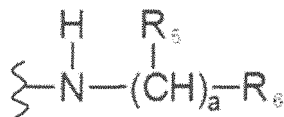
a es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6,
R₅ es H o hidroxilo que puede estar protegido, y
R₆ es H, mono o di alquilamino C₁-C₆ lineal o ramificado o alcoxicarbonilamino C₁-C₆ lineal o ramificado.

10 6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₄ es



en la que a es 1, 2 o 3,
R₅ es H, y
R₆ es alcoxicarbonilamino C₁-C₆ lineal o ramificado.

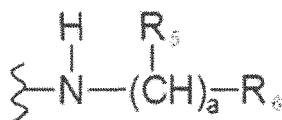
15 7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₁ es metilo,
R₂ es un grupo protector amino,
R₃ es H, y
R₄ es



20

en la que a es 2,
R₅ es H, y
R₆ es amino protegido.

25 8. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₁ es metilo,
R₂ es Boc o tritilo,
R₃ es H, y
R₄ es



30 en la que a es 2,
R₅ es H, y
R₆ es NH-Boc.

9. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la base no nucleófila es 1,8-diazabicycloundec-7-eno.

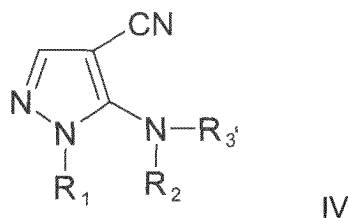
35 10. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la producción del compuesto de fórmula I se realiza en un disolvente no nucleófilo.

11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la producción del compuesto de fórmula I se realiza en condiciones anhidras.

12. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que los compuestos de fórmula II y fórmula III se usan en una relación molar de 1/1,2 a 1/3.

5 13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el compuesto de fórmula II y $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ se usan en una relación molar de 1/1,1 a 1/1,9.

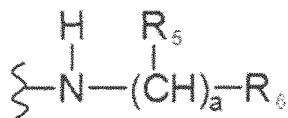
14. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el compuesto de fórmula II se prepara mediante un procedimiento de conversión de un compuesto de fórmula



10 en la que R_1 y R_2 son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y R_3 es alquilo C_1 - C_6 lineal o ramificado o un grupo protector amino en el compuesto de fórmula II.

15. Un procedimiento de preparación de Cefotolozano o una sal del mismo que comprende

15 a) preparar un compuesto de fórmula I mediante el procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que R_1 es metilo, R_2 es H o un grupo protector de amino, R_3 es un grupo protector de amino y R_4 es



en la que a es 2,
 R_5 es H,
 y R_6 es amino protegido,

20 b) usar el compuesto de fórmula I como un intermedio para la preparación de Cefotolozano o una sal del mismo.