

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 242**

51 Int. Cl.:

**C07D 477/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.03.2015 PCT/GB2015/050917**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15145161**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2015 E 15714905 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 3122749**

54 Título: **Procedimiento de preparación de un antibiótico carbapenem**

30 Prioridad:

**27.03.2014 US 201461971041 P**

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

**14.11.2019**

73 Titular/es:

**JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED  
COMPANY (100.0%)  
5th Floor 25 Farringdon Street  
London EC4A 4AB, GB**

72 Inventor/es:

**COOKSON, JAMES;  
MCNAIR, ROBERT JOHN y  
SATOSKAR, DEEPAK VASANT**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 731 242 T3**

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

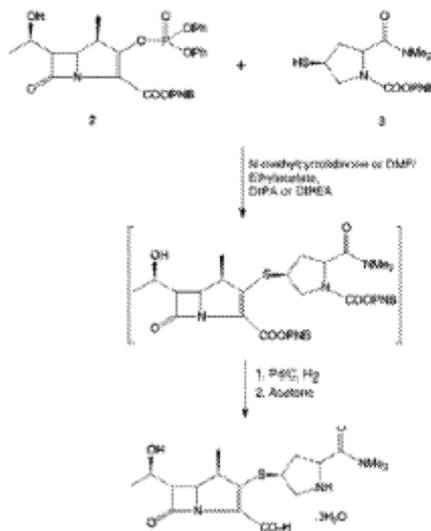
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de un antibiótico carbapenem

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado de preparación de un carbapenem.

Antecedentes

- 5 N. Tewari et al (Organic Process Research & Development 2007, 11, 773-775) describe la síntesis de meropenem a partir de los intermedios 2 y 3 sin el aislamiento del intermedio 4. El catalizador usado para la conversión del intermedio 4 a meropenem 1 es Pd al 5%/C.



- 10 Los precursores de carbapenem y los productos de carbapenem pueden ser problemáticos para trabajar en reacciones de hidrogenación usando catalizadores de Pd/C o Pt/C, ya que la cadena lateral que contiene azufre puede actuar como un veneno del catalizador. Alternativamente o además, los productos de carbapenem pueden ser inestables. De acuerdo con lo anterior, sigue existiendo la necesidad de proporcionar un procedimiento mejorado de la preparación de carbapenemas, tal como el meropenem EP 2 388 261 A2 describe reacciones de hidrogenólisis que conducen a antibióticos de carbapenem (Meripenem, Doripenem, Ertapenem) a partir de formas protegidas del mismo, usando un catalizador monometálico (Pd/C).

15 Sigue habiendo una necesidad de proporcionar un procedimiento de la preparación de un carbapenemcarbapenem que supere las limitaciones en la técnica anterior.

Resumen de la invención

- 20 En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de la preparación de un carbapenem, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de tratar una solución de un carbapenem protegido con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador heterogéneo para formar el carbapenem,

en el que el catalizador heterogéneo comprende al menos dos metales del grupo del platino.

- 25 En otro aspecto, la invención proporciona un uso de un catalizador heterogéneo en la preparación de un carbapenem, que comprende el tratamiento de una solución de un carbapenem protegido con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador heterogéneo para formar el carbapenem, en el que el catalizador heterogéneo comprende al menos dos metales del grupo del platino.

Definiciones

El punto de unión de una unidad estructural o sustituyente está representado por "-". Por ejemplo, -OH se une a través del átomo de oxígeno.

- 30 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal, ramificada o cíclica. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo puede tener desde 1-20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones desde 1-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 1-8 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar no sustituido. Alternativamente, el grupo alquilo puede estar sustituido. A menos que se especifique lo contrario, el grupo alquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono apropiado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo apropiado. Los

grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo y similares.

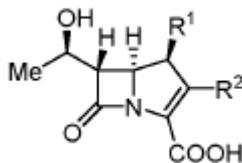
5 "Ariilo" o "Ar" se refiere a un grupo carbocíclico aromático. El grupo ariilo puede tener un solo anillo o múltiples anillos condensados. En ciertas realizaciones, el grupo ariilo puede tener desde 5-20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones desde 6-15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 6-12 átomos de carbono. El grupo ariilo puede estar no sustituido. Alternativamente, el grupo ariilo puede estar sustituido. A menos que se especifique lo contrario, el grupo ariilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono apropiado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo apropiado. Los ejemplos de grupos ariilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, antraceno y similares.

10 "Ariilalquilo" se refiere a un grupo opcionalmente sustituido de la fórmula aril-alquil-, donde ariilo y alquilo son como se definen anteriormente.

15 "Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno independientemente con sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, -halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -R<sup>a</sup>, =O, -O-R<sup>a</sup>, -S-R<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CN, -SCN, -NCS, -NO<sub>2</sub>, -C(O)-R<sup>a</sup>, -COOR<sup>a</sup>, y -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, tales como -halo, -C(halo)<sub>3</sub>, -R<sup>a</sup>, -O-R<sup>a</sup> y -NO<sub>2</sub>. R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente de los grupos que consisten en H, alquilo, ariilo, ariilalquilo. R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden estar no sustituido o además sustituidos como se define en este documento.

#### Descripción detallada

20 Los carbapenemas son una clase de antibióticos β-lactámicos que por lo general tienen un amplio espectro de actividad antibacteriana. Los carbapenemas se pueden representar mediante la siguiente fórmula estructural general:



25 R<sup>1</sup> puede ser -H o -Me. R<sup>2</sup> es una cadena lateral funcionalizada, que comprende una unidad estructural que contiene azufre. Ejemplos de carbapenemas incluyen tienamicina, imipenem, panipenem, meropenem, ertapenem, bipenem o similares.

30 Los presentes inventores han encontrado que la síntesis de carbapenemas se mejora si se usa un catalizador heterogéneo que comprende al menos dos metales del grupo del platino (PGM) en lugar de catalizadores heterogéneos que contienen un solo PGM. De acuerdo con lo anterior, como se mencionó anteriormente, la presente invención proporciona un procedimiento de la preparación de un carbapenem, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de tratar una solución de un carbapenem protegido con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador heterogéneo para formar el carbapenem desprotegido, en el que el catalizador heterogéneo comprende al menos dos metales del grupo del platino.

35 El carbapenem protegido contiene grupos protectores que se introdujeron en una etapa anterior de la síntesis y que se pueden eliminar en las reacciones de hidrogenólisis. La hidrogenólisis es una reacción química por la cual un enlace simple C-N y/o un enlace simple C-O se escinden (esto es, se someten a "lisis") cuando se tratan con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador heterogéneo.

El carbapenem protegido puede comprender uno o más grupos protectores seleccionados del grupo que consiste en grupos bencilo no sustituidos, bencilo sustituido, carboxibencilo no sustituido, carboxibencilo sustituido y una combinación de los mismos.

40 Como se conoce en la técnica, un grupo bencilo es un grupo protector usado en síntesis orgánica para la protección de, por ejemplo, ácidos carboxílicos. Un grupo bencilo tiene la estructura general -CH<sub>2</sub>-fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar no sustituido o sustituido. Una reacción de bencilación, por lo tanto, es una reacción química en la que se introduce un grupo bencilo en una molécula (esto es, la molécula ha sido bencilada). Una molécula puede ser bencilada por métodos conocidos en la técnica. A la inversa, una reacción de desbencilación es una reacción química en la que se elimina un grupo bencilo de una molécula (esto es, la molécula ha sido desbencilada).

45 El carbapenem protegido puede contener uno o más grupos bencilo, aunque por lo general no más de dos. En una realización, por lo tanto, el carbapenem comprende un grupo bencilo. En otra realización, el carbapenem comprende dos grupos bencilo.

Un grupo carboxibencilo es un grupo protector usado en la síntesis orgánica para la protección de, por ejemplo, aminas. Un grupo carboxibencilo tiene la estructura general  $-C(O)-O-CH_2$ -fenilo, en el que el grupo fenilo puede estar no sustituido o sustituido. Una reacción de carboxibenzilación, por lo tanto, es una reacción química en la que se introduce un grupo carboxibencilo en una molécula (esto es, la molécula ha sido carboxibencilada). Una molécula puede ser carboxibencilada por métodos conocidos en la técnica. A la inversa, una reacción de descarboxibenzilación es una reacción química en la que se elimina un grupo carboxibencilo de una molécula (esto es, la molécula ha sido descarboxibencilada).

5

El carbapenem protegido puede contener uno o más grupos carboxibencilo, aunque por lo general no más de dos. En una realización, por lo tanto, el carbapenem protegido comprende un grupo carboxibencilo. En otra realización, el carbapenem protegido comprende dos grupos carboxibencilo.

10

En ciertas realizaciones, el carbapenem protegido puede comprender un grupo bencilo y un grupo carboxibencilo.

El carbapenem protegido se trata para formar el carbapenem, en el que el carbapenem protegido y los productos de carbapenem se seleccionan del grupo que consiste en:

Carbapenem protegido	Carbapenem
Meropenem protegido	Meropenem
Imipenem protegido	Imipenem
Ertapenem protegido	Ertapenem
Tienamicina protegida	Tienamicina
Panipenem protegido	Panipenem
Doripenem protegido	Doripenem

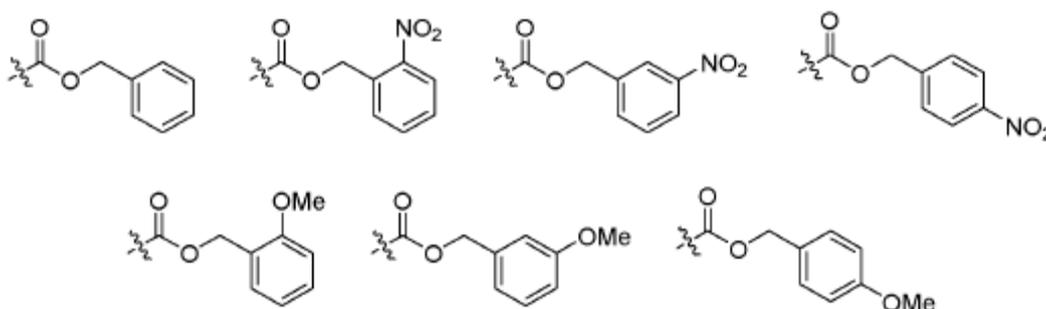
15

Cada uno de los carbapenemas protegidos enumerados anteriormente puede comprender un grupo bencilo y un grupo carboxibencilo. En una realización preferida, cuando el carbapenem protegido es un meropenem protegido, el meropenem protegido puede comprender un grupo bencilo y un grupo carboxibencilo.

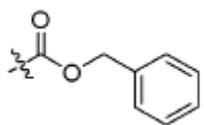
Los ejemplos de grupos bencilo apropiados incluyen, pero no se limitan a,  $-CH_2C_6H_5$  y  $-CH_2-C_6H_4-NO_2$ , en el que el grupo  $-NO_2$  puede ser orto-, meta- o para-, preferiblemente para-. En una realización, el grupo bencilo es  $-CH_2C_6H_5$ . En otra realización, el grupo bencilo es  $-CH_2C_6H_4-NO_2$ .

20

Los ejemplos de grupos carboxibencilo apropiados incluyen, pero no se limitan a:

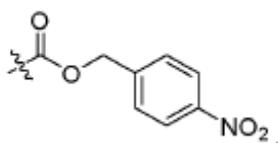


En una realización, el grupo carboxibencilo es

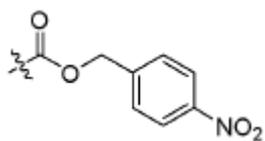


25

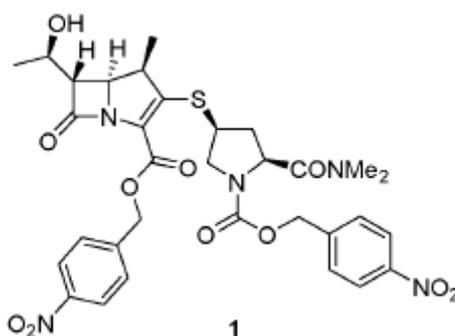
En otra realización, el grupo carboxibencilo es



En una realización, el carbapenem protegido es un meropenem protegido, en el que el meropenem protegido comprende un  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$  y un grupo



5 En una realización preferida, el meropenem protegido es el compuesto de fórmula 1.



10 El carbapenem protegido puede comprender agua. Alternativamente, el carbapenem protegido puede estar sustancialmente seco, esto es, no puede comprender sustancialmente agua. Independientemente o no de si el carbapenem protegido comprende agua, la cantidad de carbapenem protegido usada, etc. se calcula sobre la base del % en peso seco del carbapenem protegido.

15 El carbapenem protegido se disuelve en un solvente apropiado o una mezcla de solventes para formar una solución. El solvente o solventes pueden seleccionarse del grupo que consiste en agua, solventes próticos, solventes apróticos o una mezcla de los mismos. Cuando se usa agua, la cantidad de agua presente en el catalizador y/o carbapenem protegido (ambos se pueden usar húmedos) se puede tener en cuenta al calcular la cantidad total de agua que se usará. Cuando se utilizan mezclas de solventes, generalmente es deseable que los solventes sean sustancialmente miscibles. Los solventes polares incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol (n- e i-), butanol (n-, i- o t-), pentanoles, hexanoles. Los solventes apróticos incluyen, pero no se limitan a, solventes de éter, TALES como tetrahidrofurano (THF) o 2-metil tetrahidrofurano (2-MeTHF), solventes éster, tales como acetato de etilo o acetato de metilo, solventes clorados, tales como diclorometano o solventes de amida, tales como dimetilformamida (DMF) o dimetilacetamida (DMA). En una realización, se puede usar una mezcla de solventes que comprende agua y THF. En otra realización, el solvente puede ser acetato de etilo.

25 El tratamiento de la solución del carbapenem protegido con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador heterogéneo puede comprender además una base. En ciertas realizaciones, se puede usar una solución reguladora que comprende una base. La base puede ser una base inorgánica u orgánica. En una realización, la base puede ser una base orgánica seleccionada del grupo que consiste en lutidina (por ejemplo, 2,6-lutidina), metilmorfolina (por ejemplo, 4-metilmorfolina), trietilamina, piridina, (N,N-dimetilamino) piridina (por ejemplo, 2-(N,N-dimetilamino)piridina, 3-(N,N-dimetilamino)piridina o 4-(N, N-dimetilamino) piridina), (N, N-dietilamino) piridina (por ejemplo, 2- (N,N-dietilamino) piridina, 3-(N, N-dietilamino) piridina o 4-(N, N-dietilamino) piridina) y similares. En una realización preferida, la base orgánica es lutidina. En otra realización, la base puede ser una base inorgánica seleccionada del grupo que consiste en hidróxidos, alcóxidos, carbonatos o acetatos. Los hidróxidos apropiados incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio) o hidróxidos de tetraalquilamonio (por ejemplo, hidróxido de tetrabutilamonio). Los alcóxidos apropiados incluyen alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo, alcóxido de litio, alcóxido de sodio o alcóxido de potasio) o alcóxidos de tetraalquilamonio. Los carbonatos apropiados incluyen carbonatos de metales alcalinos (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de potasio). Los acetatos apropiados incluyen acetatos de metales alcalinos (por ejemplo, acetatos de litio, acetatos de sodio o acetatos de potasio).

El catalizador heterogéneo comprende al menos dos metales del grupo del platino, tales como dos, tres o cuatro PGM, por ejemplo, dos PGM. Los metales del grupo del platino pueden ser rutenio, rodio, paladio, iridio o platino, por

ejemplo, paladio y platino. Sin querer limitarse a ninguna teoría, se cree que los dos o más PGM afectan sinérgicamente la reacción reivindicada y dan como resultado una conversión mejorada (esto es, la cantidad de material de partida consumida en la reacción) y/o la selectividad (esto es, la cantidad de producto deseado, formado sobre todos los productos formados en la reacción).

- 5 Los precursores de carbapenem y los productos de carbapenem pueden ser problemáticos para trabajar en reacciones de hidrogenación usando catalizadores de Pd/C o Pt/C, ya que la cadena lateral que contiene azufre puede actuar como un veneno del catalizador. Sin querer limitarse a ninguna teoría, se cree que el catalizador heterogéneo que comprende al menos dos PGM mitiga la tendencia de los precursores de carbapenem, productos de carbapenem, productos intermedios de reacción que contienen azufre y/o subproductos de reacción que
- 10 contienen azufre para que actúen como venenos del catalizador.

- El producto de carbapenem, tal como el meropenem, puede tener la tendencia a degradarse en la mezcla de reacción con el tiempo. Sin querer limitarse por ninguna teoría, se cree que los catalizadores heterogéneos de la técnica anterior que comprenden un único PGM, tal como Pd/C o Pt/C, pueden ser responsables, al menos en parte, de la degradación. El uso de un catalizador heterogéneo que comprende al menos dos PGM según la presente invención parece mejorar la propensión del producto de carbapenem a degradarse y, como tal, se puede obtener un
- 15 aumento en el rendimiento del producto de carbapenem en comparación con los procesos de la técnica anterior.

Cuando el catalizador heterogéneo comprende dos PGM, la proporción en % en peso de un PGM con el otro PGM puede estar en el intervalo de 10:0.01 a 0.01:10, por ejemplo aproximadamente 5: aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.1: aproximadamente 5.

- 20 Cuando el catalizador heterogéneo comprende platino y otro PGM (por ejemplo, paladio), la proporción en % en peso de platino con el otro PGM puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.01 : aproximadamente 20 a aproximadamente 5.0 : aproximadamente 20, tal como aproximadamente 0.05 : aproximadamente 10 a aproximadamente 3.75 : aproximadamente 10, tal como aproximadamente 0.1 : aproximadamente 5 a aproximadamente 2.5 : aproximadamente 5.

- 25 El catalizador heterogéneo puede ser una aleación de dos o más PGM, tales como aleaciones de PGM coloidales, esponja de aleación de PGM, placa de aleación de PGM o alambre de aleación de PGM. Los ejemplos de catalizadores de aleaciones de PGM incluyen, pero no se limitan a, platino coloidal/paladio, esponja de platino/paladio, placa de platino/paladio o alambre de platino/paladio.

- El catalizador heterogéneo puede comprender al menos dos metales del grupo del platino en un soporte sólido. El soporte se puede seleccionar del grupo que consiste en carbono, alúmina, carbonato de calcio, carbonato de bario, sulfato de bario, titanía, sílice, circonia, ceria y una combinación de los mismos. Cuando el soporte es alúmina, la alúmina puede estar en forma de alfa-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, beta-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, gamma-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, delta-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, theta-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> o una combinación de los mismos. Cuando el soporte es carbono, el carbono puede estar en forma de carbón activado (por ejemplo, carbón activado neutro, básico o ácido), negro de humo o grafito (por ejemplo, grafito natural o sintético). Los
- 30 ejemplos de soportes de carbono apropiados incluyen, pero no se limitan a, Ceca L4S, Ceca ENO y Ceca CPL.

Cuando el catalizador heterogéneo comprende al menos dos metales del grupo del platino en un soporte sólido, el tamaño de partícula medio de los catalizadores heterogéneos puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 μm, tales como aproximadamente 15 a aproximadamente 45 μm, por ejemplo aproximadamente 20 a aproximadamente 40 μm, tales como aproximadamente 23 a aproximadamente 32 μm.

- 40 El % total de dispersión de metal en el soporte sólido se puede calcular usando un valor de área de superficie de metal. Las dispersiones de metal totales en los catalizadores metálicos pueden variar desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 %, tales como aproximadamente 5 a aproximadamente 95 %, tales como aproximadamente 10 a aproximadamente 90 %, tales como aproximadamente 20 a 88 %, tales como aproximadamente 30 a aproximadamente 87 %, tales como aproximadamente 40 a aproximadamente 85 %. En una realización, la dispersión total de metal para 5% de catalizadores metálicos totales puede variar desde aproximadamente 40 a aproximadamente 90 %, tal como aproximadamente 50 a aproximadamente 85 %, tal como aproximadamente 53 a aproximadamente 83 %, tal como aproximadamente 56 a aproximadamente 79 %. En otra realización, la dispersión total de metal para 10% de catalizadores metálicos totales puede variar desde aproximadamente 20 a aproximadamente 80 %, tal como aproximadamente 30 a aproximadamente 70 %, tal como aproximadamente 40 a
- 45 aproximadamente 68 %, tal como aproximadamente 43 a aproximadamente 64 %.

El catalizador heterogéneo puede comprender agua. Alternativamente, el catalizador heterogéneo puede estar sustancialmente seco, esto es, puede comprender sustancialmente sin agua. Independientemente o no de si el catalizador heterogéneo comprende agua, la carga del catalizador, etc., se calcula sobre la base del % en peso seco del catalizador.

- 55 Independientemente de la forma del catalizador heterogéneo, la presente invención no abarca una mezcla de un PGM individual en combinación con una o más de otras PGM, por ejemplo, Pd/C en combinación con Pt/C. En su lugar, los efectos ventajosos de la presente invención se producen como resultado de una interacción sinérgica entre

las dos o más PGM que se han preparado como una aleación o se han depositado en el mismo soporte (por ejemplo, Pd, Pt/C). En otras palabras, el catalizador heterogéneo de la invención es un catalizador de metal mixto.

La carga del catalizador puede ser de hasta aproximadamente 100% en peso del peso seco del catalizador: peso seco de carbapenem protegido. En una realización, la carga del catalizador puede ser de hasta aproximadamente 50% en peso, tal como hasta 30% en peso y, en otra realización, puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.1-30.0% en peso. En una realización preferida, la carga del catalizador puede ser de aproximadamente el 25% en peso con respecto al sustrato.

Aunque normalmente es suficiente que se añada una carga única de catalizador de hidrogenación a la mezcla de reacción, se prevé que se podría añadir una segunda carga o más y la hidrogenación continuará si se ha determinado (por ejemplo, a través del análisis en el procedimiento) que la reacción no se ha completado y queda material de partida.

La concentración del carbapenem protegido en el solvente puede ser cualquier concentración apropiada. La concentración de carbapenem: solvente protegido puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.0001: aproximadamente 10 g/mL, tal como aproximadamente 0.001 : aproximadamente 1 g/mL, tal como aproximadamente 0.05 : aproximadamente 0.5 g/mL, tal como aproximadamente 0.01 : aproximadamente 0.1 g/mL, por ejemplo, 0.02 g/mL o 0.03 g/mL.

No existe una limitación particular sobre la presión a la que se lleva a cabo la hidrogenación. A este respecto, la hidrogenación se puede llevar a cabo convenientemente con una presión inicial de hidrógeno en el intervalo de aproximadamente 0.4 a aproximadamente 34.5 bar (aproximadamente 5 a aproximadamente 500 psi), tal como aproximadamente 0.7 a aproximadamente 27.6 bar (aproximadamente 10 a aproximadamente 400 psi), tal como aproximadamente 2.8 a aproximadamente 20.7 bar (aproximadamente 40 psi a aproximadamente 300 psi), tal como aproximadamente 5.2 a aproximadamente 20.0 bar (aproximadamente 75 a aproximadamente 290 psi), tal como aproximadamente 6.2 a aproximadamente 18.6 bar (aproximadamente 90 a aproximadamente 270 psi) por ejemplo, aproximadamente 6.5 bar (94 psi), 10.3 bar (150 psi) o aproximadamente 17.9 bar (260 psi).

El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo a una o más temperaturas en el intervalo de aproximadamente -10°C a aproximadamente 50°C, por ejemplo aproximadamente 10°C a aproximadamente 45°C, tal como aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C. Se prefiere que la temperatura se mantenga por debajo de la temperatura de descomposición del carbapenem protegido y/o el producto de carbapenem. Como tal, cuando se sabe que el carbapenem protegido y/o el producto de carbapenem se descomponen dentro de los intervalos de temperatura dados anteriormente, la temperatura debe mantenerse por debajo de la temperatura de descomposición.

La reacción se puede llevar a cabo durante un período desde aproximadamente varios minutos a aproximadamente 24 horas, pero normalmente se completa en aproximadamente 2 horas para una reacción a escala de laboratorio. Al finalizar, se libera la presión de hidrógeno y el catalizador heterogéneo se separa de la mezcla de reacción por cualquier método apropiado, por ejemplo, el catalizador se puede filtrar sobre Celite y opcionalmente lavar (por ejemplo, con agua).

El procedimiento según la invención puede comprender además precipitar el producto de carbapenem del filtrado obtenido, por lo general mediante un enfriamiento apropiado del filtrado, adición de un antisolvente, tal como acetona, filtración y lavado del precipitado. El producto precipitado resultante se puede secar luego al vacío si se desea.

Adecuadamente, el procedimiento según la presente invención puede comprender además una etapa de purificación, tal como una recristalización. En este caso, el carbapenem se puede disolver en un solvente o mezcla de solventes apropiados (como los descritos anteriormente), seguido de un calentamiento, filtración y adición apropiados de un antisolvente, tal como la acetona.

Por lo general, el procedimiento puede emplear análisis de HPLC, para asegurar que se obtenga una calidad de carbapenem apropiada. Las condiciones de HPLC apropiadas se describen a continuación en los ejemplos adjuntos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un uso de un catalizador heterogéneo en la preparación de un carbapenem, que comprende el tratamiento de una solución de un carbapenem protegido con gas hidrógeno en presencia de un catalizador heterogéneo para formar el carbapenem,

en el que el catalizador heterogéneo comprende al menos dos metales del grupo del platino.

Las condiciones de procedimiento descritas anteriormente para el primer aspecto de la invención en general también se aplican a este aspecto de la invención.

Las realizaciones y/o características opcionales de la invención se han descrito anteriormente. Cualquier aspecto de la invención se puede combinar con cualquier otro aspecto de la invención, a menos que el contexto exija lo

contrario. Cualquiera de las realizaciones o características opcionales de cualquier aspecto se puede combinar, individualmente o en combinación, con cualquier aspecto de la invención, a menos que el contexto exija lo contrario.

La invención se ilustrará ahora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que tienen fines ilustrativos y, como tales, no sirven para limitar el alcance de la protección como se define en las reivindicaciones y con referencia a las siguientes figuras, en las que:

5 La figura 1 es un gráfico que ilustra las conversiones y selectividades logradas en la síntesis de meropenem con 2.5% en peso de catalizadores (Pd<sub>x</sub>Pt<sub>2.5-x</sub>)/C.

La figura 2 detalla los resultados que se obtienen usando nueve catalizadores diferentes de Pd, Pt/C en los que se varía la proporción en % en peso de Pd: Pt (5% de metal total), junto con el soporte de carbono.

10 Las figuras 3 y 4 detallan los resultados obtenidos usando seis catalizadores diferentes de Pd, Pt/C en los que se varía la proporción en % en peso de Pd: Pt (10% de metal total), junto con el soporte de carbono. También se proporcionan los resultados para dos catalizadores de Pd solo comparativos.

La figura 5 ilustra el rendimiento en moles de meropenem aislado (%) frente al % de Pt en los catalizadores de Pd<sub>10-x</sub>Pt<sub>x</sub>/C donde el soporte de carbono es Ceca L4S.

15 La figura 6 ilustra el rendimiento en moles de meropenem aislado (%) frente al % de Pt en los catalizadores de Pd<sub>10-x</sub>Pt<sub>x</sub>/C donde el soporte de carbono es Ceca ENO.

### Ejemplos

20 Solución de nitrato de paladio (II) (con un 15.06% en peso de Pd por ensayo), solución de nitrato de platino (IV) (con un 16.44% en peso de Pt por ensayo), 4-metilmorfolina (99%), diisopropilamina (99 +%), 1-metil-2-pirrolidinona, anhídrica (99.5%) se puede obtener de Alfa Aesar. El soporte de carbono (Ceca ENO, Ceca L4S y Ceca CPL) son disponibles en el mercado.

El meropenem protegido de fórmula 2 se puede preparar según el procedimiento de la bibliografía (Sunagawa et al, Journal of Antibiotics, 1990, 43, 519-532; Patente de los Estados Unidos No. 4,888,344).

25 El análisis por HPLC se puede llevar a cabo según el procedimiento descrito en N. Tewari et al, Organic Process Research & Development 2007, 11, 773-775.

### Ejemplo 1

#### Preparación del catalizador

El o los precursores metálicos se depositan sobre un soporte de carbón activado Ceca ENO mediante un procedimiento de humedad incipiente.

30 Se añade una solución acuosa de 25 ml que contiene 0.25 g en peso de metal en total a 9.75 g de carbono y se agita a mano durante un minuto para que se absorba toda la humedad. Los experimentos demuestran que esta es la cantidad máxima de agua que se puede añadir al carbón activado sin observar el líquido que no se absorbe.

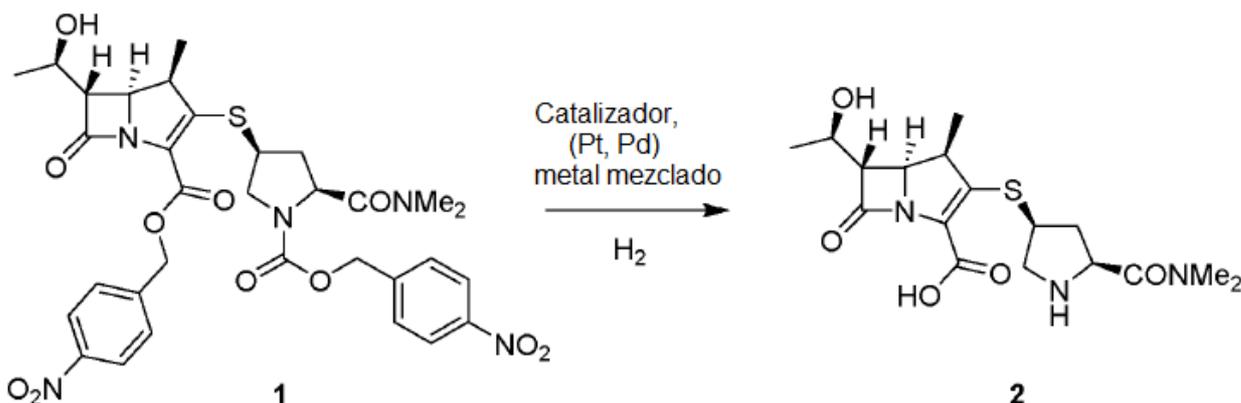
La solución añadida varía según la carga de peso deseada del catalizador:

	Cantidad de agua (ml)	Cantidad de solución de nitrato de platino (IV) (g)	Cantidad de solución de nitrato de paladio (II) (g)
2.5 % en peso de Pd/C *	25	0	1.66
2.4 % en peso de Pd;0.1 % en peso de Pt/C	25	0.06	1.59
2.25 % en peso de Pd;0.25 % en peso de Pt/C	25	0.15	1.49
2.0 % en peso de Pd;0.5 % en peso de Pt/C	25	0.30	1.33
1.25 % en peso de Pd;1.25 % en peso de Pt/C	25	0.76	0.83
2.5 % en peso de Pt/C *	25	1.52	0

\* no según la invención

- 5 La mezcla se seca luego en un horno a 105 °C, durante 24 horas. Después de este tiempo, se transfieren 5.0 g del polvo de color negro resultante a un crisol de sílice y se colocan en un horno de tubo de Carbolite STF y se pasa un flujo de 5% de H<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> de aproximadamente 0.5L/minuto sobre la muestra. Después de permanecer durante diez minutos, el horno está programado para calentarse a una velocidad de rampa de 10 °C/minuto hasta 200 °C. Se mantiene a esta temperatura durante una hora antes de volver a enfriar a temperatura ambiente.

Reacciones de cribado de meropenem diprotegido



- 10 El equipo usado para el cribado de reacción es una unidad HEL Chemscan, que tiene ocho tubos de reacción individuales.

La solución reguladora se prepara de la siguiente manera. 1.06 g de 4-metilmorfolina + 0.43 g de ácido acético y se completa hasta 100 ml con agua. Se requiere que la solución reguladora esté en el intervalo de pH 7.0 - pH 7.5. Esto se logra ajustando cualquiera de los componentes. En este caso, se añaden aproximadamente 20 ul de 4-metilmorfolina para llevar el pH de nuevo a 7.1.

- 15 La reacción catalítica se lleva a cabo usando 35 mg del catalizador de metal mixto seco (que equivale a un 25% de carga del catalizador en peso con respecto al sustrato). A esto se le añaden 0.140 g del sustrato, 3 ml de acetato de etilo y 2 ml de solución reguladora. Antes de la reacción, los recipientes se purgan 5 veces a temperatura ambiente (sin agitación) con nitrógeno y, posteriormente, con gas hidrógeno. La reacción se realiza luego a 26 °C, 6.48 bar de hidrógeno, una velocidad de agitación de 900 rpm durante 90 minutos. Durante la reacción, los valores de temperatura y presión se mantienen y se registra la absorción de hidrógeno.
- 20

- 25 Los tubos de reacción se retiran de Chemscan y el contenido de cada uno se decanta por separado en tubos de ensayo numerados individualmente. Cada tubo de reacción se lava dos veces con 5.0 ml de metanol y los lavados se añaden al tubo de ensayo numerado apropiado. Luego todos los tubos de ensayo se someten a sonicación durante 15 minutos. Los filtros de muestra se hacen tomando aproximadamente 10 cm<sup>2</sup> de papel de Kimtech Science de una sola capa y empacando firmemente en una pipeta Pasteur de vidrio hasta el extremo de la punta. Luego, aproximadamente 1 ml de cada solución tratada se filtra por gravedad.

#### Resultados

Cantidad de Pd en 2.5% en peso de catalizador (Pd <sub>x</sub> Pt <sub>2.5-x</sub> )/C	Conversión (%) (después de 90 minutos de tiempo de reacción)	Selectividad (%) (después de 90 minutos de tiempo de reacción)
2.5 *	51.1	46.2
2.4	76.4	70.1
2.25	68.5	66.4
2	92.6	81.0
1.5	92.1	84.0

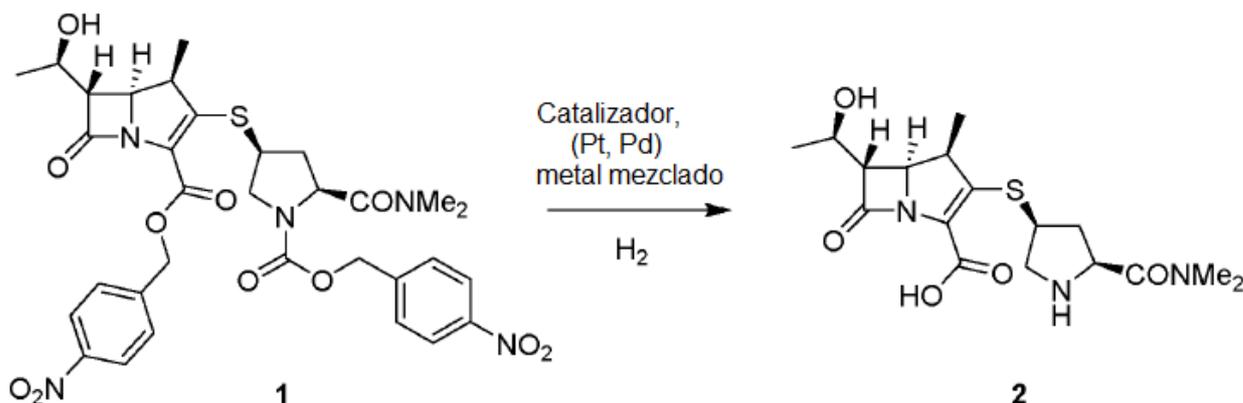
1.25	93.6	85.5
0 *	88.7	89.8
*no de acuerdo con la invención		

Los datos presentados en la tabla anterior se ilustran gráficamente en la figura 1. A partir de los datos, se observa que la sustitución de paladio por platino en el metal sobre los catalizadores de carbono resulta tanto en un aumento en la conversión del material de partida como en la selectividad hacia el producto deseado. Sin embargo, este aumento no es lineal y se observa que el rendimiento (esto es, la conversión x la selectividad) del producto deseado es mayor para los materiales de metal mixto. Por ejemplo, la conversión de los catalizadores metálicos mixtos que contienen 1.25, 1.5 y 2% de Pd dentro del 2.5% en peso de materiales (Pd<sub>x</sub>Pt<sub>2.5-x</sub>)/C tienen los valores más altos. En este documento, parece que los metales se combinan sinérgicamente para dar un mejor rendimiento. Además, las selectividades de los catalizadores metálicos mixtos son significativamente mayores que un promedio ponderado de los dos análogos monometálicos, exhibiendo nuevamente un comportamiento sinérgico.

### Ejemplo 2

Los catalizadores de Pd, Pt/C usados en este ejemplo se pueden obtener comercialmente de Johnson Matthey Catalysis and Chiral Technologies o se pueden preparar mediante impregnación con lechada acuosa de componentes de sal metálica sobre un soporte de carbón activado, seguido de reducción usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como lo describe G. J. K. Acres et al in "The Design and Preparation of Supported Catalysts", Catalysis Volume 4, pages 1-30, Royal Society of Chemistry, January 1981.

Procedimiento seguido de la hidrogenación:



Meropenem protegido de la fórmula 1 anterior (2.5 g), tetrahydrofurano (THF) (63.5 ml), agua (50 mL), 2,6-lutidina (0.5 mL) y una pasta de Pd, Pt/C (30% en peso en base seca) (en base a los catalizadores identificados en la figura 2) se añaden y la mezcla se hidrogena a 17.9 bar (260 psi) durante 70 minutos y 40 °C. Al final de la reacción, se libera la presión de H<sub>2</sub> y la masa se filtra sobre lecho de celite. El lecho del catalizador se lava con una cantidad mínima de agua (10 mL).

Aislamiento del producto de la solución:

El filtrado obtenido se enfría en hielo (0-2 °C) y el meropenem de fórmula 2 anterior se cristaliza mediante la adición gota a gota de acetona enfriada previamente (188.5 mL) durante 1 hora. El meropenem precipita como un sólido. La solución que contiene meropenem se deja agitar a 0-2 °C, durante 30 minutos más y se filtra, se lava con una mezcla enfriada de acetona (12.5 mL y agua (4 mL). El producto se seca al vacío durante 30 minutos.

Purificación de meropenem en bruto:

El producto se disuelve en una mezcla de THF-agua (1.3: 1) calentando a 40 °C y se filtra. El filtrado se enfría y el producto se cristaliza mediante la adición de acetona. El sólido obtenido se seca al vacío.

### Resultados

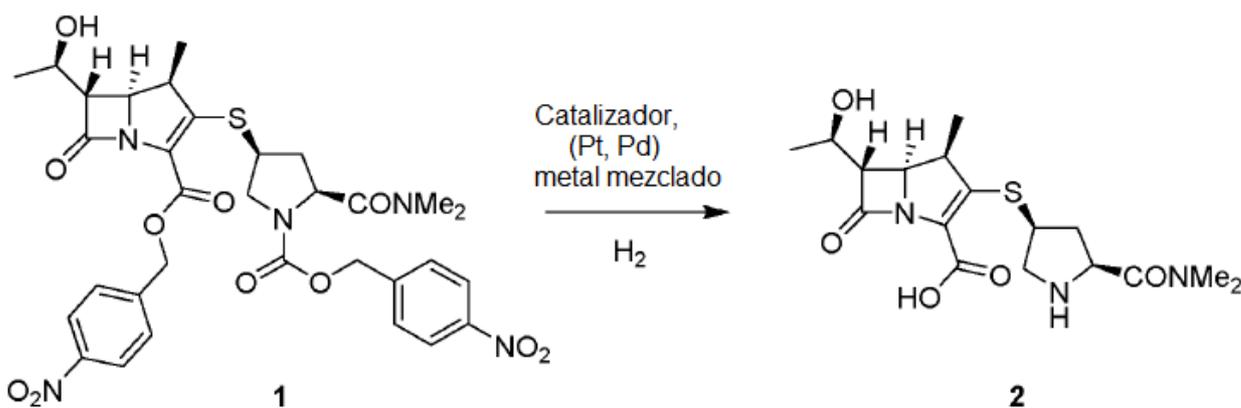
La figura 2 detalla los resultados que se obtienen usando nueve catalizadores diferentes de Pd, Pt/C en los que se varía la proporción en % en peso de Pd: Pt (5% de metal total), junto con el soporte de carbono. Las conversiones

son altas en todos los casos, así como los rendimientos y purezas de HPLC del meropenem aislado. Los catalizadores de metales mixtos, por lo tanto, demuestran un aumento de la tasa de conversión y/o selectividad que resulta en rendimientos aislados de buenos a excelentes.

### Ejemplo 3

5 Los catalizadores de Pd, Pt/C usados en este ejemplo se pueden obtener comercialmente de Johnson Matthey Catalysis and Chiral Technologies o se pueden preparar mediante impregnación en lechada acuosa de componentes de sal metálica sobre un soporte de carbón activado, seguido de reducción usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como lo describe G. J. K. Acres et al in "The Design and Preparation of Supported Catalysts", Catalysis Volume 4, pages 1-30, Royal Society of Chemistry, January 1981.

10 Procedimiento seguido de la hidrogenación:



15 Meropenem protegido de la fórmula 1 anterior (2.5 g), tetrahydrofurano (THF) (63.5 mL), agua (50 mL), 2,6-lutidina (0.5 mL) y una pasta de Pd, Pt/C (50% en peso en base seca) (en base a los catalizadores identificados en las figuras 3 y 4) se añaden y la mezcla se hidrogena a 10.3 bar (150 psi) durante 120 minutos y 30 °C. Al final de la reacción, se libera la presión de H<sub>2</sub> y la masa se filtra sobre lecho de celite. El lecho del catalizador se lava con una cantidad mínima de agua (10 mL).

Aislamiento del producto de la solución:

20 El filtrado obtenido se enfría en hielo (0-2 °C) y el meropenem de la fórmula 2 anterior se cristaliza mediante la adición gota a gota de acetona enfriada previamente (188.5 mL) durante 1 hora. El meropenem precipita como un sólido. La solución que contiene meropenem se deja agitar a 0-2 °C, durante 30 minutos más y se filtra, se lava con una mezcla enfriada de acetona (12.5 mL) y agua (4 mL). El producto se seca al vacío durante 60 minutos y al vacío con una purga de N<sub>2</sub> durante 30 minutos.

Resultados

25 Las figuras 3 y 4 detallan los resultados obtenidos usando seis catalizadores diferentes de Pd, Pt/C en los que se varía la proporción en % en peso de Pd: Pt (10% de metal total), junto con el soporte de carbono. También se proporcionan los resultados comparativos para dos catalizadores de Pd solo. Las figuras 5 y 6 ilustran el rendimiento en moles de meropenem aislado (%) frente al % de Pt en los catalizadores de Pd<sub>10-x</sub>Pt<sub>x</sub>/C donde el soporte de carbono es Ceca L4S (Figura 5) o Ceca ENO (Figura 6). Las conversiones son altas en todos los casos, así como los rendimientos y las purezas de HPLC de los aislados del meropenem aislado. Sin embargo, los catalizadores de metales mixtos dan mayores rendimientos de productos de meropenem aislados que los catalizadores de Pd solo.

30

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento de preparación de un carbapenem, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de tratar una solución de un carbapenem protegido, en el que el carbapenem protegido comprende uno o más grupos protectores seleccionados del grupo que consiste en grupos bencilo no sustituido, bencilo sustituido, carboxibencilo no sustituido, carboxibencilo sustituidos, y una combinación de los mismos, con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador heterogéneo para formar el carbapenem,
- en el que el catalizador heterogéneo es un catalizador de metal mixto y comprende al menos dos metales del grupo del platino (PGM),
- en el que la proporción en % en peso de un PGM con el otro PGM puede estar en el intervalo de 10: 0.01 a 0.01: 10.
- 10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el carbapenem protegido y el carbapenem se seleccionan del grupo que consiste en:

Carbapenem protegido	Carbapenem
Meropenem protegido	Meropenem
Imipenem protegido	Imipenem
Ertapenem protegido	Ertapenem
Tienamicina protegida	Tienamicina
Panipenem protegido	Panipenem
Doripenem protegido	Doripenem

3. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el catalizador heterogéneo comprende al menos dos metales del grupo del platino depositados sobre el mismo soporte sólido.
- 15 4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el soporte sólido se selecciona del grupo que consiste en carbono, alúmina, carbonato de calcio, carbonato de bario, sulfato de bario, titanía, sílice, circonía, ceria y una combinación de los mismos.
5. Un procedimiento según la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en el que el soporte sólido se selecciona del grupo que consiste en carbón activado, negro de humo o grafito.
- 20 6. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el catalizador de metal mixto es una aleación de los dos o más metales del grupo del platino.
7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los metales del grupo del platino se seleccionan de dos o más de rutenio, rodio, paladio, iridio y platino.
8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que los metales del grupo del platino son paladio y platino.
- 25 9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el solvente se selecciona del grupo que consiste en agua, solventes próticos, solventes apróticos y una mezcla de los mismos.
10. Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que el solvente se selecciona del grupo que consiste en agua, solventes alcohólicos, solventes de éter, solventes de éster, solventes clorados, solventes de amida y mezclas de los mismos.
- 30 11. Un procedimiento según la reivindicación 9 o 10, en el que el solvente se selecciona del grupo que consiste en agua, metanol, etanol, propanoles, butanoles, pentanoles, hexanoles, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, acetato de metilo, diclorometano., dimetilformamida, dimetilacetamida y mezclas de los mismos.
- 35 12. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el procedimiento comprende además una base.
13. Un procedimiento según la reivindicación 12, en el que la base es una base inorgánica u orgánica.
14. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que la base orgánica es lutidina.

15. Un uso de un catalizador heterogéneo en la preparación de un carbapenem, que comprende el tratamiento de una solución de un carbapenem protegido, en el que el carbapenem protegido comprende uno o más grupos protectores seleccionados del grupo que consiste en grupos bencilo no sustituido, bencilo sustituido, carboxibencilo no sustituido, carboxibencilo sustituidos, y una combinación de los mismos, con gas de hidrógeno en presencia de un catalizador heterogéneo para formar el carbapenem,

5 en el que el catalizador heterogéneo es un catalizador de metal mixto y comprende al menos dos metales del grupo del platino (PGM), en el que la proporción en % en peso de un PGM con el otro PGM puede estar en el intervalo de 10: 0.01 a 0.01: 10.

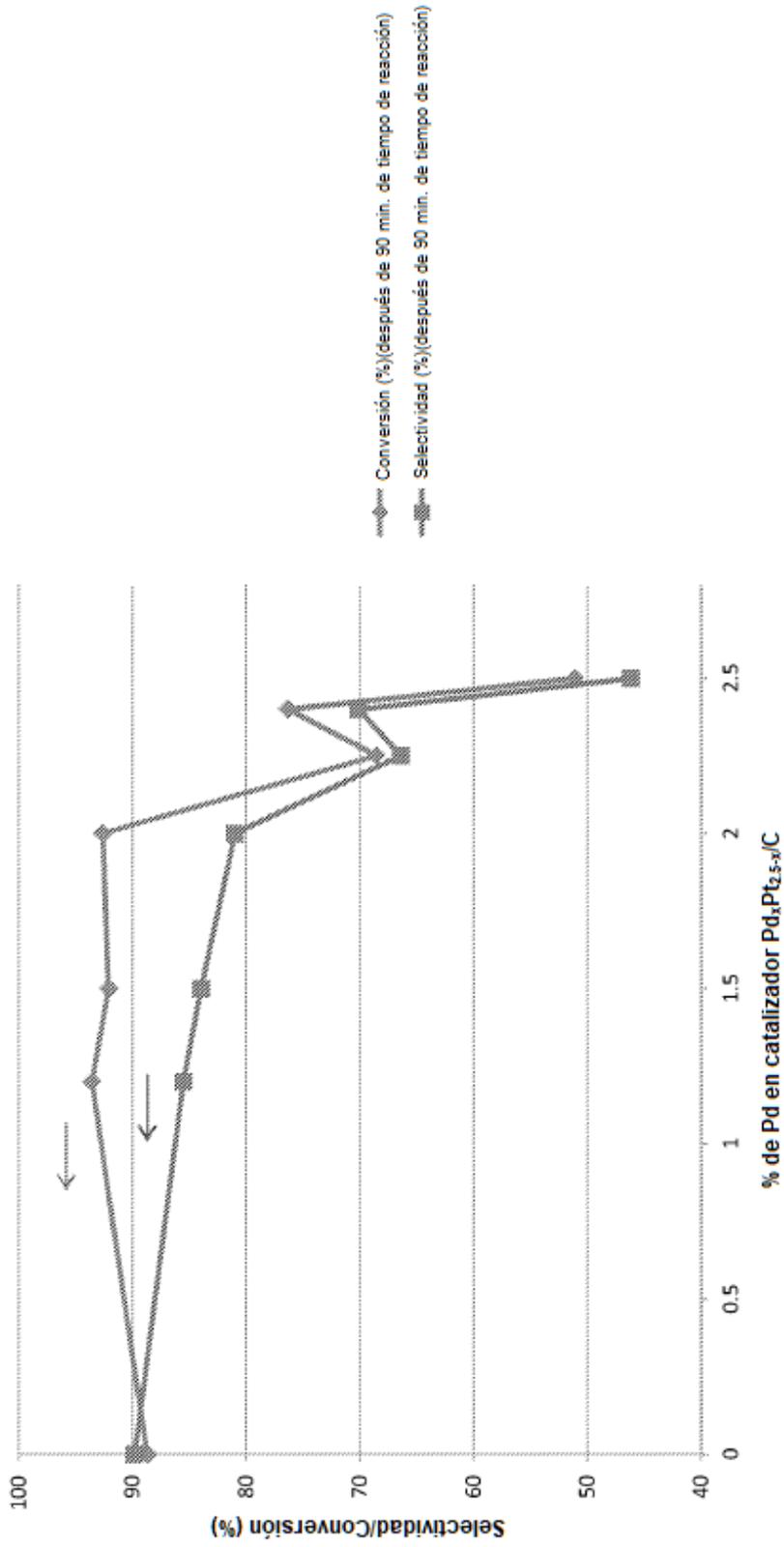


FIGURA 1

Descripción del catalizador	SopORTE del carbono*	Metal Pd % en peso	Metal Pt % en peso	Conversión por HPLC (%)	Rendimiento de Meropenem aislado mol (%)	Pureza por HPLC de Meropenem aislado (%)
4% de Pd, 1% de Pt/C	A	4.0	1.0	100	85	99.70
4% de Pd, 1% de Pt/C	B	4.0	1.0	100	83	99.88
4% de Pd, 1% de Pt/C	C	4.0	1.0	100	79	99.47
4.5% de Pd, 0.5% de Pt/C	A	4.5	0.5	100	79	99.81
4.5% de Pd, 0.5% de Pt/C	B	4.5	0.5	100	79	99.44
4.5% de Pd, 0.5% de Pt/C	C	4.5	0.5	100	79	99.85
4.9% de Pd, 0.1% de Pt/C	A	4.9	0.1	100	84	99.87
4.9% de Pd, 0.1% de Pt/C	B	4.9	0.1	100	82	99.87
4.9% de Pd, 0.1% de Pt/C	C	4.9	0.1	100	70	99.81

\* A = Ceca L4S; B = Ceca ENO; C = Ceca CPL

**FIGURA 2**

Descripción del catalizador	Soporte del carbono*	Metal Pd % en peso	Metal Pt % en peso	Conversión por HPLC (%)	Rendimiento de Meropenem aislado mol (%)	Pureza por HPLC de Meropenem aislado (%)
10% de Pd/C**	A	10.0	0	100	77	99.5
9.9% de Pd, 0.1% de Pt/C	A	9.9	0.1	100	81	99.7
9.8% de Pd, 0.2% de Pt/C	A	9.8	0.2	100	83	99.7
9% de Pd, 1% de Pt/C	A	9.0	1	100	80	99.7

\* A = Ceca L4S; \*\* no según la invención

**FIGURA 3**

Descripción del catalizador	Soporte del carbono*	Metal Pd % en peso	Metal Pt % en peso	Conversión por HPLC (%)	Rendimiento de Meropenem aislado mol (%)	Pureza por HPLC de Meropenem aislado (%)
10% de Pd/C**	B	10.0	0	100	74	99.6
9.9% de Pd, 0.1% de Pt/C	B	9.9	0.1	100	81	99.5
9.8% de Pd, 0.2% de Pt/C	B	9.8	0.2	100	82	99.6
9% de Pd, 1% de Pt/C	B	9.0	1	100	81	99.6

\* B = Ceca ENO; \*\* no según la invención

**FIGURA 4**

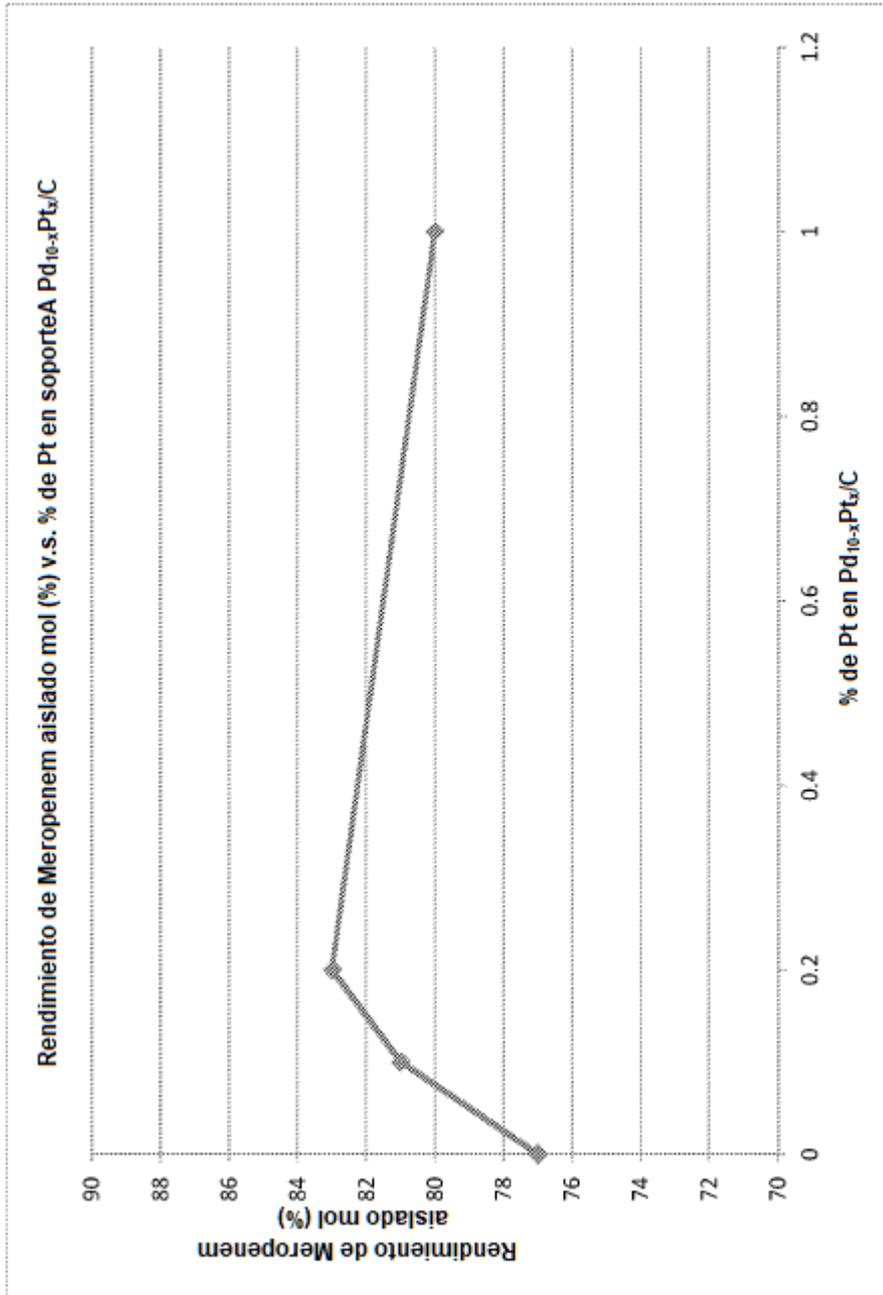


FIGURA 5

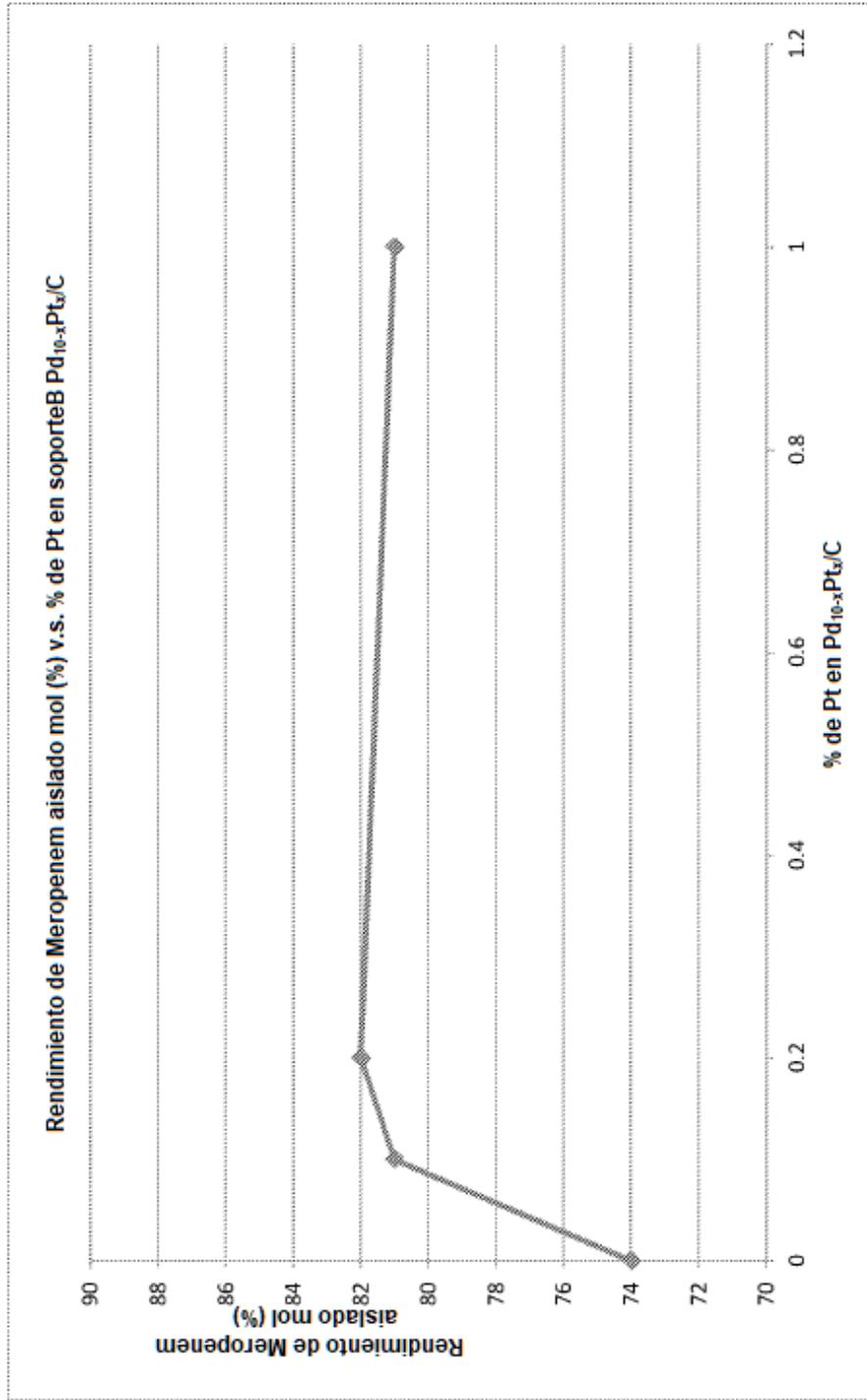


FIGURA 6