(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 321 336**

(51) Int. Cl.:
C07D 417/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **06759579 .3**
(96) Fecha de presentación : **09.05.2006**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1888576**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

(54) Título: **Procedimiento para la fabricación de aztreonam.**

(30) Prioridad: **09.05.2005 US 679313 P**
17.05.2005 US 681808 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.06.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.06.2009

(73) Titular/es: **Sicor Inc.**
19 Hughes
Irvine, California 92618, US

(72) Inventor/es: **Fimognari, Domenico**

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

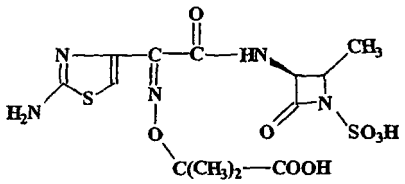
Procedimiento para la fabricación de aztreonam.

Campo de la invención

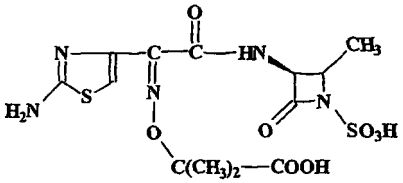
La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de aztreonam. En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento en "un recipiente" para la síntesis de aztreonam.

Antecedentes

Aztreonam es un antibiótico de monobactam, que tiene la denominación química ácido [3S-[3α(Z),4β]]-3-[[(2-amino-4-tiazolil)[(1-carboxi-1-metiletoxi)imino]acetil]amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidinsulfónico, y la estructura siguiente:



La patente US nº 4.775.670 da a conocer un procedimiento para acilar un compuesto de fórmula:



La acilación comprende hacer reaccionar el compuesto con un ácido carboxílico o el correspondiente haluro del ácido carboxílico o el anhídrido del ácido carboxílico (R_1-OH) en presencia de una carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida y una sustancia capaz de formar un éster activo *in situ*, tal como N-hidroxibenzotriazol. La desprotección en la patente US nº 4.775.670 se realiza mediante reacción del producto de acilación con ácido trifluoroacético en presencia de anisol en condiciones anhidras. Los reactivos utilizados en este procedimiento son tóxicos y costosos.

La patente US nº 4.946.838 da a conocer un procedimiento alternativo para preparar aztreonam anhidro cristalino y una forma anhidra cristalina del agente antibacteriano. La vía de síntesis descrita en esta patente es complicada, incluyendo, por ejemplo, la hidrólisis de un grupo protector difeniléster con ácido trifluoroacético en anisol en condiciones anhidras para producir la forma α de aztreonam. La forma α se recristaliza en un disolvente orgánico anhidro para producir la forma β de aztreonam.

La patente US nº 5.254.681 da a conocer un procedimiento para preparar aztreonam que comprende acilar la azetidina con el ácido 2-(2-amino-4-tiazolil)-2-(Z)-(alcoximino)acético en presencia de 1-hidroxi-benzotriazol y diciclohexilcarbodiimida. Los reactivos utilizados en este procedimiento son tóxicos y costosos y su eliminación es difícil.

La publicación PCT nº WO 2004/013133 da a conocer un procedimiento para preparar aztreonam hidrolizando el grupo éster del ácido [3S-[3α(Z),4β]]-3-[[(2-amino-4-tiazolil)[(1-t-butoxicarbonil-1-metiletoxi)imino]acetil]amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidinsulfónico (t-Bu aztreonam) haciendo reaccionar el éster con un ácido acuoso, a temperaturas elevadas. La aplicación describe también la condensación de azetidina y TAEM con acetonitrilo y una base, opcionalmente en presencia de otros disolventes tal como THF para obtener t-Bu aztreonam.

Sería deseable una simplificación mayor del procedimiento. La presente invención proporciona dicho procedimiento simplificado.

Sumario

La presente invención proporciona un procedimiento en un recipiente para preparar aztreonam. El procedimiento comprende combinar azetidina y TAEM en presencia de una amina terciaria C_1-C_3 y un disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por acetona, 2-butanona y metil-isobutil-cetona (MIBK), para obtener una mezcla de reacción; añadir un primer ácido mineral para obtener un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5 para

precipitar el MBT; aislar el MBT; añadir agua y un segundo ácido mineral para obtener un pH inferior a aproximadamente 2; calentar; y enfriar para obtener aztreonam, en el que el primer y segundo ácidos minerales pueden ser iguales o diferentes.

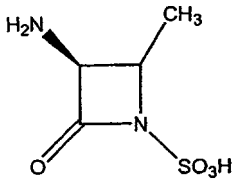
Descripción detallada

La presente invención se refiere a la preparación de aztreonam en un procedimiento en un solo recipiente. El procedimiento comprende la condensación de azetidina y TAEM en presencia de una amina terciaria C_1-C_3 y un disolvente para obtener t-Bu aztreonam, que se hidroliza más para obtener aztreonam. Antes de la etapa de hidrólisis, el subproducto MBT, obtenido durante la condensación de azetidina y TAEM, se aísla de la mezcla de reacción. El procedimiento simplifica el procedimiento dado a conocer en la publicación PCT nº WO 2004/013133, debido a la reducción del número de disolventes utilizados en la etapa de condensación y debido a la utilización de un procedimiento en un recipiente. El procedimiento se simplifica más sustituyendo el disolvente, acetonitrilo, por un disolvente de acetona, 2-butanona o metil-isobutil-cetona (MIBK), que junto con una amina terciaria C_1-C_3, permite disolver tanto TAEM como aztreonam, y de este modo, la necesidad de un exceso de TAEM, así como la cantidad de tiempo requerido para que la reacción alcance la terminación, se reduce de manera significativa. La eliminación del producto secundario MBT simplifica el procedimiento, porque no se necesita la extracción de t-Bu aztreonam en una mezcla de acetato de etilo y agua.

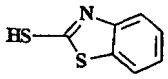
El procedimiento en un recipiente, que evita la separación de t-Bu aztreonam, ahorra tiempo, reduce residuales y mejora la capacidad de la planta, ya que se evita esta porción del producto que se perdería en el aislamiento de t-Bu aztreonam, y el t-Bu aztreonam se somete a la etapa siguiente del procedimiento.

Tal como se utiliza en la presente memoria la expresión "t-Bu aztreonam" se refiere al compuesto ácido [3S-[3α(Z),4β]]-3-[[(2-amino-4-tiazolil)[(1-t-butoxicarbonil-1-metiletoxi)-imino]acetil]amino]-4-metil-2-oxo-1-azetidinsulfónico.

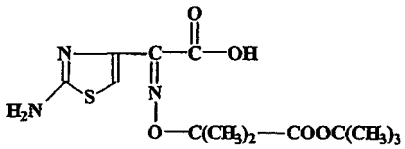
Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "azetidina" se refiere a un compuesto que presenta la fórmula química:



Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "MBT", se refiere a un subproducto, que presenta la fórmula química:



Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "TAEM", se refiere a un subproducto, que presenta la fórmula química:



Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "amina terciaria C_1-C_3" se refiere a una molécula que contiene un átomo de nitrógeno que está conectada a 3 cadenas, en la que cada cadena puede ser independientemente de alquilo C_1-C_3.

La presente invención proporciona un procedimiento en un recipiente para preparar aztreonam. El procedimiento comprende combinar azetidina y TAEM en presencia de una amina terciaria C_1-C_3 y un disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por acetona, 2-butanona y metil-isobutil-cetona (MIBK), para obtener una mezcla de reacción; añadir un primer ácido mineral para obtener un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7,5 para

precipitar MBT; aislar el MBT; añadir agua y un segundo ácido mineral para obtener un pH inferior a aproximadamente 2; calentar y enfriar para obtener aztreonam.

Preferentemente, el disolvente es acetona. Preferentemente, la amina terciaria C_1-C_3 es trietilamina. Preferentemente, el procedimiento comprende en primer lugar mezclar la amina terciaria C_1-C_3 con el disolvente a una temperatura comprendida entre aproximadamente -5ºC y aproximadamente 30ºC, más preferentemente, a una temperatura entre aproximadamente 10ºC y aproximadamente 15ºC. Preferentemente, la azetidina se añade a la mezcla de la amina terciaria C_1-C_3 el disolvente, seguida de reacción de TAEM. Preferentemente, la TAEM se añade paso a paso. Preferentemente, la azetidina y TAEM se añaden a la mezcla de la amina terciaria C_1-C_3 y el disolvente, mientras se agita. Preferentemente, la agitación dura aproximadamente 30 minutos. Preferentemente, la mezcla de reacción que contiene: una amina terciaria C_1-C_3, un disolvente, azetidina y TAEM se mantiene durante aproximadamente 4 horas. Preferentemente, antes de la adición del primer ácido mineral, se añade agua a la mezcla de reacción. Preferentemente, después de la adición del agua se elimina el disolvente de la mezcla de reacción. Preferentemente, la eliminación del disolvente es por destilación. Preferentemente, la destilación es con el agua. Preferentemente, el pH de la mezcla de reacción, antes del aislamiento de MBT, es aproximadamente entre 5 y 6, más preferentemente, de aproximadamente 5,5. Preferentemente, el primer y segundo ácidos minerales se seleccionan de entre el grupo constituido por HCl, H_2SO_4 y H_3PO_4. Más preferentemente, por lo menos uno de los ácidos minerales primero y segundo es HCl. Preferentemente, antes del aislamiento de MBT, la mezcla de reacción acidificada se enfría más hasta una temperatura inferior a aproximadamente 5ºC. Preferentemente, el aislamiento de MBT es por filtración. Preferentemente, el pH después de la adición de agua y un ácido mineral es aproximadamente 1 a aproximadamente 2, más preferentemente, el pH es aproximadamente 1,5. Preferentemente, el calentamiento es a una temperatura de aproximadamente 50ºC a aproximadamente 70ºC para obtener una mezcla de reacción. Más preferentemente, el calentamiento es hasta una temperatura de aproximadamente 60ºC. Preferentemente, tras el calentamiento, el procedimiento comprende además mantener durante aproximadamente 4 a aproximadamente 5 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 5 horas. Preferentemente, el enfriamiento es a una temperatura comprendida entre aproximadamente 5ºC y aproximadamente 0ºC para obtener un precipitado. Preferentemente, el enfriamiento se produce durante entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 horas, más preferentemente, durante aproximadamente 5 horas.

Preferentemente, el procedimiento comprende además la recuperación de aztreonam. Preferentemente, la recuperación comprende filtración, lavado con agua, suspensión en un disolvente orgánico polar anhidro y filtración. Tras la recuperación, se obtiene un aztreonam húmedo. Preferentemente, el disolvente orgánico polar anhidro es etanol absoluto o isopropanol metanol.

Preferentemente, el aztreonam se cristaliza más. El lavado del aztreonam antes de la cristalización evita un procedimiento de secado problemático. La utilización de un disolvente orgánico polar anhidro para el lavado evita el daño al producto durante el secado y elimina cualquier traza de disolvente en el procedimiento de purificación, reduciendo de este modo los problemas al limpiar el reactor. El procedimiento de cristalización comprende combinar el aztreonam húmedo con una sal amónica orgánica y añadir etanol, metanol o isopropanol para obtener una solución. La solución se acidifica más con un ácido mineral para obtener un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, se enfría a una temperatura entre aproximadamente 10ºC y aproximadamente -10ºC, se filtra y se seca. Preferentemente, la sal amónica es el acetato amónico. Preferentemente, antes de la adición de etanol, metanol o isopropanol, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura entre aproximadamente 5ºC y aproximadamente 0ºC. Preferentemente, la solución enfriada se agita durante aproximadamente 3 horas. Preferentemente, después de añadir el segundo ácido mineral y antes del enfriamiento, se siembra la mezcla de reacción. Preferentemente la mezcla de reacción sembrada se mantiene durante aproximadamente 6 horas a una temperatura entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 5ºC. Preferentemente, la mezcla de reacción acidificada se enfría entre aproximadamente 5ºC y aproximadamente 0ºC.

Ejemplos

Una vez descrita la invención haciendo referencia a determinadas formas de realización preferidas, otras formas de realización serán evidentes para un experto en la materia a partir de la consideración de la memoria. La invención se define más por referencia a los ejemplos siguientes que describen con detalle la preparación de la composición y los procedimientos de utilización de la invención.

Ejemplo 1

Una muestra de 50 ml de trietilamina se añade a un reactor de vidrio de 0,5 l, de tres bocas, equipado con condensador y agitador mecánico con 100 ml de acetona, y se enfría entre aproximadamente 10ºC y aproximadamente 15ºC. Durante el mezclado, se añaden 50 g de azetidina a la mezcla de reacción, seguido de 43 g de TAEM. Se continúa la agitación durante por lo menos aproximadamente 30 minutos, hasta que desaparece el color formado inicialmente. Se añaden a continuación dos porciones adicionales de 43 g de TAEM de la misma manera. Una vez terminada la reacción, por lo general después de aproximadamente cuatro horas, se añade agua para enfriar la reacción, y se elimina la acetona por destilación con agua. La masa de reacción se acidifica con HCl hasta un pH de aproximadamente 5,5 y se enfría. Precipita el mercaptobenzotiazol (MBT) y se separa por filtración.

El pH de la masa de reacción que contiene tercbutilaztreonam se ajusta a aproximadamente 1,5 con HCl, y se diluye con aproximadamente 400 ml de agua. La masa de reacción se calienta a aproximadamente 60ºC y se mantiene a esta temperatura durante aproximadamente 5 horas. Una vez comprobada por cromatografía que la reacción de

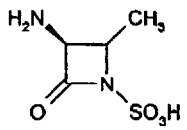
desprotección ha terminado, se enfría la masa de reacción lentamente durante un periodo de aproximadamente 5 horas entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 5ºC. El aztreonam precipita, se filtra y se lava varias veces con agua. La torta del filtro se vuelve a cargar, se pone en suspensión en 240 ml de etanol absoluto, se filtra otra vez y se descarga. Se obtienen aproximadamente 140 g de aztreonam húmedo en bruto.

Ejemplo 2

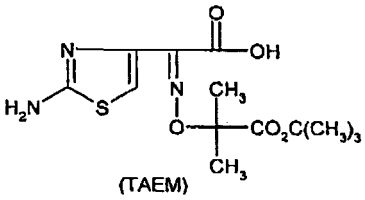
Una muestra de 140 g de aztreonam húmedo con 70 g de acetato amónico se añade a un reactor de vidrio de 2 l, con tres bocas, equipado con condensador y agitador mecánico, y se enfría entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 5ºC. Después de la adición de 1,2 l de etanol, se mezcla la solución transparente resultante durante 3 horas a la misma temperatura. Se añaden poco a poco aproximadamente 15 ml de una solución al 33 por ciento de HCl, hasta que se alcanza un pH entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3, y se siembra la masa de reacción y se mantiene durante otras 6 horas a una temperatura entre aproximadamente 0ºC y aproximadamente 5ºC. El aztreonam se filtra a continuación y se seca, proporcionando 60 g de aztreonam anhidro, un rendimiento general de aproximadamente 50 por ciento.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento en un recipiente para preparar aztreonam, que comprende combinar azetidina y TAEM:

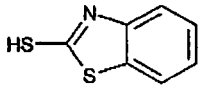


(azetidina)



(TAEM)

en presencia de una amina terciaria C_1-C_3 y un disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por acetona, 2-butanona y metil-isobutil-cetona (MIBK), para obtener una mezcla de reacción; añadiendo un primer ácido mineral para obtener un pH comprendido entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 7,5 para precipitar el MBT;



(MBT)

aislar el MBT; añadir agua y un segundo ácido mineral para obtener un pH inferior a aproximadamente 2; calentar; y enfriar para obtener aztreonam, en el que el primer y segundo ácidos minerales pueden ser iguales o diferentes.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente es acetona.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que la amina terciaria C_1-C_3 es trietilamina.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la amina terciaria C_1-C_3 y el disolvente se mezclan en primer lugar a una temperatura comprendida entre -5ºC y 30ºC.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la amina terciaria C_1-C_3 y el disolvente se mezclan en primer lugar a una temperatura comprendida entre 10ºC y 15ºC.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, en el que se añade azetidina a la mezcla de la amina terciaria C_1-C_3 y el disolvente.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que se añade TAEM después de la adición de azetidina.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que se añade TAEM paso a paso.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que se añade azetidina y TAEM a la mezcla de amina terciaria C_1-C_3 y disolvente mientras se agita.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que antes de la adición del primer ácido mineral, se añade agua a la mezcla de reacción.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que tras la adición de agua, se elimina el disolvente de la mezcla de reacción.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que la eliminación del disolvente es por destilación.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el pH antes del aislamiento de MBT está comprendido entre 5 y 6.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el primer y segundo ácidos minerales se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por HCl, H_2SO_4 y H_3PO_4.

15. Procedimiento según la reivindicación 14, en el que por lo menos uno de entre el primer y segundo ácidos minerales es HCl.

16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que, antes del aislamiento del MBT, la mezcla de reacción se enfría más a una temperatura inferior a 5ºC.

17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el aislamiento de MBT es por filtración.

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que el pH, tras la adición de agua y del segundo ácido mineral, está comprendido entre 1 y 2.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, en el que el pH, tras la adición de agua y un ácido mineral, es de aproximadamente 1,5.

20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en el que el calentamiento se produce a una temperatura comprendida entre 50ºC y 70ºC.

21. Procedimiento según la reivindicación 20, en el que el calentamiento se produce a una temperatura de aproximadamente 60ºC.

22. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que, tras el calentamiento, el procedimiento comprende asimismo el mantenimiento durante un periodo comprendido entre 4 y 5 horas.

23. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en el que, tras el calentamiento, el procedimiento comprende asimismo el mantenimiento durante aproximadamente 5 horas.

24. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en el que el enfriamiento se produce a una temperatura comprendida entre 5ºC y 0ºC para obtener un precipitado.

25. Procedimiento según la reivindicación 24, en el que el enfriamiento dura entre 4 y 8 horas.

26. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que el procedimiento comprende asimismo el recubrimiento del aztreonam.

27. Procedimiento según la reivindicación 26, en el que el recubrimiento comprende la filtración, el lavado con agua, la suspensión con un disolvente orgánico polar anhidro y la filtración.

28. Procedimiento según la reivindicación 27, en el que el disolvente orgánico polar anhidro es etanol absoluto o isopropanol metanol.

29. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en el que el procedimiento comprende asimismo cristalizar el aztreonam combinando el aztreonam con una sal amónica orgánica, añadiendo etanol, metanol o isopropanol para obtener una solución, acidificando la solución con un ácido mineral para obtener un pH de 1 a 3, enfriando a una temperatura comprendida entre 10ºC y -10ºC, filtrando y secando.

30. Procedimiento según la reivindicación 29, en el que la sal amónica es el acetato amónico.

31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 29 y 30, en el que antes de la adición de etanol, metanol o isopropanol, se enfría la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre 5ºC y 0ºC.

32. Procedimiento según la reivindicación 31, en el que se agita la solución enfriada.

33. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 32, en el que, tras añadir el segundo ácido mineral y antes del enfriamiento, se siembra la mezcla de reacción.

34. Procedimiento según la reivindicación 33, en el que la mezcla de reacción sembrada se mantiene durante aproximadamente 6 horas a una temperatura comprendida entre 0ºC y 5ºC.

35. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 29 a 34, en el que la mezcla de reacción acidificada se enfría a una temperatura comprendida entre 5ºC y 0ºC.