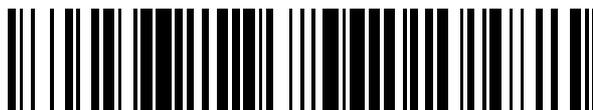


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 829**

51 Int. Cl.:  
**C07D 477/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05753188 .1**  
96 Fecha de presentación: **01.06.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1776365**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.04.2007**

54 Título: **PRODUCTO INTERMEDIO DE MEROPENEM EN FORMA CRISTALINA.**

30 Prioridad:  
**02.06.2004 AT 9442004**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.12.2011**

73 Titular/es:  
**SANDOZ AG  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**NADENIK, Peter;  
STORM, Ole y  
KREMMINGER, Peter**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

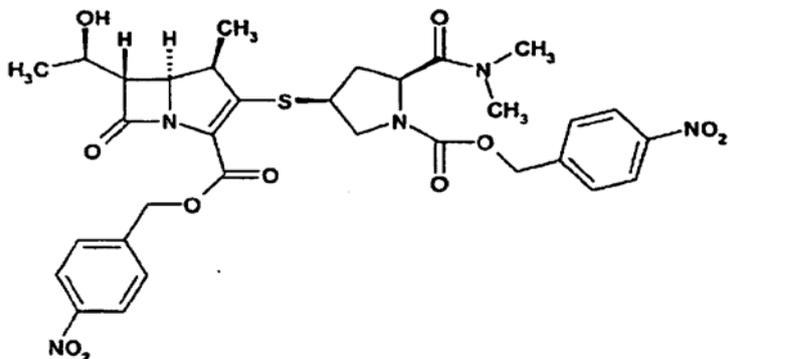
**ES 2 370 829 T3**

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

Producto intermedio de meropenem en forma cristalina

La presente invención se refiere a 3-[[[(3S,5S)-1-(p-nitrobenzilo)carboxil)-5-(dimetilaminocarboxil)-3-pirrolidinil]tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de (4R,5S,6S)-(p-nitrobenzilo) en forma cristalina (también denominado posteriormente en la presente memoria "compuesto cristalino 1") de fórmula



así como a procedimientos para la producción del mismo.

El compuesto de fórmula I es un producto intermedio conocido importante para la producción de ácido (4R,5S,6S)-3-[[[(3S,5S)-5-(dimetilaminocarboxil)-3-pirrolidinil]tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico (meropenem), un carbapenem parenteral que tiene excelentes propiedades antibacterianas. El compuesto de fórmula I en forma no cristalina, p. ej. en forma amorfa, en forma de un aceite o en forma de un sólido espumoso o vítreo, se conoce, p. ej., de EP-A-0 188 816 y Sunagawa et ál., Chem. Pharm. Bull., 42(7), 1381-7, 1994. Comparadas con las formas cristalinas de un compuesto, las formas amorfas tienen generalmente propiedades de los materiales, tales como estabilidad, propiedades de aislamiento o pureza, considerablemente más pobres. Por lo tanto, en la síntesis multietápica de un producto que ha de obtenerse con una pureza suficientemente alta, puede ser una gran ventaja usar formas cristalinas de productos intermedios en lugar de formas amorfas. Una etapa de cristalización conduce normalmente a un efecto purificador alto y, además, los materiales cristalinos tienen una estabilidad sustancialmente mejor que los productos amorfos.

Por lo tanto, la presente invención se basa en el problema de proporcionar un compuesto intermedio cristalino, que tenga las ventajas mencionadas anteriormente y pueda usarse en procedimientos de preparación para meropenem.

Este problema se resuelve de acuerdo con la invención mediante el compuesto de fórmula I en forma cristalina. Se ha encontrado que, bajo ciertas condiciones, el compuesto de fórmula I puede obtenerse en forma cristalina.

Por lo tanto, un aspecto de esta invención se refiere al compuesto de fórmula I en forma cristalina.

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto de fórmula I en forma cristalina pueden describirse como sigue:

1) Apariencia externa de los cristales

bacilos o agujas cortas

2) Punto de fusión

156-159°C

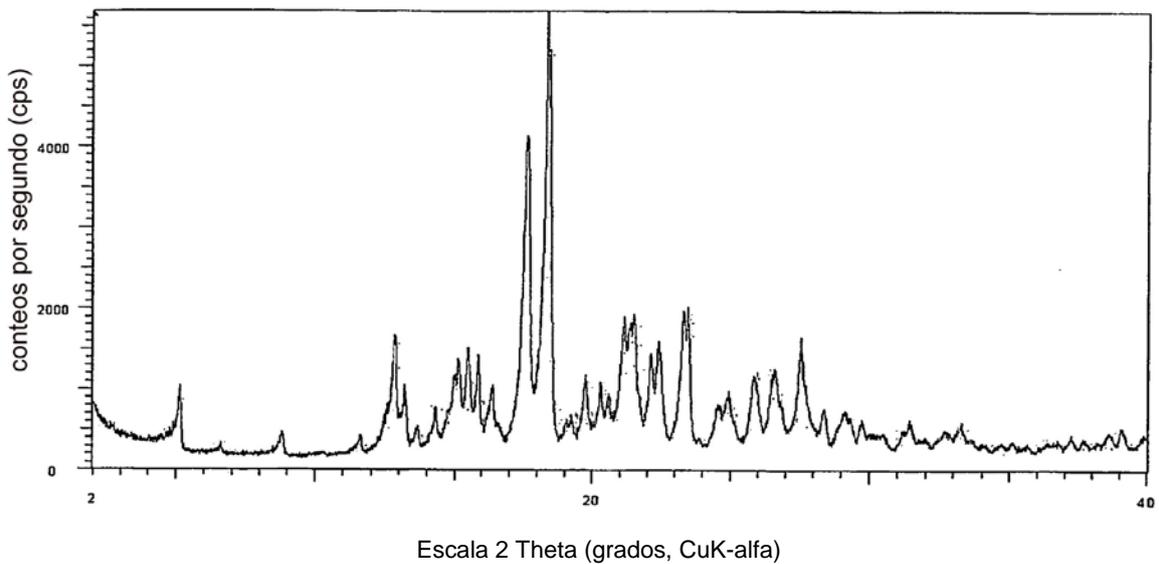
3) Difractograma de rayos X del polvo

El compuesto de fórmula I en forma cristalina muestra bandas características a los ángulos de difracción 2-theta de aproximadamente 5,1, 12,8, 15,5, 17,6, 18,4, 21,1, 21,5 y 23,4.

El compuesto de fórmula 1 en forma cristalina también puede describirse mediante el difractograma de rayos X que se muestra en la siguiente Tabla 1 y que se representa en la figura 1.

Tabla 1: Difractograma de rayos X del polvo del compuesto de fórmula I en forma cristalina; aparato usado: difractómetro de polvo AXS-BRUKER D-8, radiación CuK- $\alpha$ , Bragg-Brentano-Optics, contador de centelleo, 40 kV, 40 mA, etapas de 0,01°, tiempo 2 segundos, corte: 40°, portador de muestra estándar; la evaluación se llevó a cabo usando el software DiffracPlus™.

ángulo [2-Theta °]	valor d [ángstroms]	intensidad [%]
5,091	17,34318	18,9
12,815	6,90257	32,3
13,181	6,71159	20,2
15,010	5,89754	22,7
15,480	5,71953	29,3
15,848	5,58766	27,5
16,348	5,41781	19,7
17,608	5,03292	79,6
18,367	4,82644	100,0
19,758	4,48985	22,8
20,316	4,36776	20,1
20,602	4,30770	18,3
21,133	4,20055	36,7
21,477	4,13404	37,5
22,120	4,01542	28,0
22,404	3,96519	31,0
23,411	3,79678	33,6
25,872	3,44089	22,5
26,605	3,34785	24,4
27,545	3,23564	31,7



5

Figura 1: Difracción del polvo de 3-[[[(3S,5S)-1-(p-nitrobenciloxicarbonil)-5-(dimetilaminocarbonil)-3-pirrolidinil]tio]-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de (4R,5S,6S)-(p-nitrobencilo)

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción del compuesto de fórmula I en forma cristalina.

5 El compuesto de fórmula I en forma cristalina puede obtenerse cuando el compuesto de fórmula I en forma no cristalina se disuelve en un alcanoato de alquilo, opcionalmente también en una mezcla con otro disolvente orgánico que sea fácilmente miscible con agua. La solución del compuesto de fórmula I también puede producirse in situ mediante una reacción de acoplamiento entre (2S,4S)-2-dimetilaminocarbonil-4-mercapto-1-(p-nitrobenciloxicarbonil)-pirrolidina o las sales de la misma y un éster de ácido p-nitrobencil-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico que está activado en la posición 2 de la estructura del carbapenem, 10 p. ej. éster de ácido p-nitrobencil-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-2-[(difenilfosfono)oxi]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico, sin aislamiento intermedio. Tales reacciones de acoplamiento se describen, por ejemplo, en EP-A-126587.

Si es necesario, sigue una extracción con agua, posiblemente incluso varias veces sucesivamente, con lo que disminuye continuamente la proporción de disolvente miscible con agua en la fase de acetato de etilo.

15 El compuesto de fórmula I en forma cristalina cristaliza en esta solución de alcanoato de alquilo cuando se han establecido las condiciones necesarias para la cristalización. Para establecer las condiciones necesarias para la cristalización, son apropiadas medidas que permitan que se establezca la cristalización y sean conocidas por un experto en la técnica, por ejemplo retirar al menos parcialmente el disolvente, tal como evaporando el disolvente, opcionalmente a presión reducida, y/o enfriando el disolvente, y/o agitando continuamente. Además, puede añadirse un antidisolvente a fin de completar la cristalización. Los hidrocarburos apolares son antidisolventes especialmente 20 adecuados, p. ej. hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xilenos o alcanos, tales como alcanos (C<sub>6-12</sub>), p. ej. alcanos (C<sub>6-8</sub>), o cicloalcanos, tales como cicloalcanos (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>). Es especialmente preferible usar heptano o ciclohexano, especialmente ciclohexano, como antidisolventes.

Alcanoatos de alquilo que son adecuados como disolventes son, por ejemplo, ésteres alquílicos (C<sub>1-6</sub>) de ácidos alcanoicos (C<sub>2-4</sub>). Se prefieren ésteres alquílicos (C<sub>1-6</sub>) de ácido alcanoico C<sub>2</sub> (ácido acético), especialmente ésteres alquílicos (C<sub>2-4</sub>) de ácido acético, tales como acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetato de sec-butilo o acetato de terc-butilo. Se prefieren el acetato de etilo, el acetato de isopropilo o el acetato de n-butilo, en particular, especialmente, el acetato de etilo.

30 El compuesto cristalino de fórmula I que ha cristalizado se aísla del modo habitual, p. ej. se filtra, se lava y se seca a vacío. La pureza del compuesto cristalino de fórmula I, que se obtiene mediante el procedimiento descrito, es típicamente mayor de 98,5% (expresado como porcentaje de área de HPLC), normalmente incluso mayor de 99,0% (porcentaje de área de HPLC).

Los rendimientos son excelentes y son normalmente al menos 90% de la teoría, opcionalmente hasta 95% de la teoría.

35 Un aspecto adicional de esta invención se refiere al uso del compuesto de fórmula I en forma cristalina, p. ej. caracterizado por un difractograma del polvo de acuerdo con la fig. 1, especialmente como un compuesto intermedio, para la producción de meropenem.

40 El compuesto de fórmula I en forma cristalina puede aislarse muy fácilmente, y tiene una pureza y estabilidad excelentes. Por lo tanto, el compuesto de fórmula I en forma cristalina es muy adecuado como un producto intermedio, particularmente también a una escala industrial, en el procedimiento para producir meropenem. Además, la utilización del compuesto de fórmula I en forma cristalina tiene la ventaja de que pueden eliminarse otras etapas de purificación, tales como cromatografía, ya que la pureza del compuesto de fórmula I en forma cristalina es completamente suficiente para la producción de meropenem.

Tab. 2: Comparaciones de estabilidad entre el compuesto de fórmula I en forma cristalina y forma amorfa

	Compuesto de fórmula I en forma cristalina	compuesto de fórmula I en forma amorfa
valor de partida:	99,4% en peso	92,4% en peso
suma de todos los subproductos	<0,3%	2,5%
72 h a 70°C	99,1 % en peso	90,8% en peso
	suma de todos los subproductos <0,3%	suma de todos los subproductos 5,7%

45 Estos puntos indican claramente que el uso del compuesto de fórmula I en forma cristalina lleva consigo ventajas considerables sobre la utilización de las formas amorfas previamente descritas del compuesto de fórmula I, que

pueden hacerse reaccionar y emplearse especialmente en la producción de meropenem.

Por lo tanto, en un aspecto más, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de meropenem, que se caracteriza porque comprende una etapa de aislamiento del compuesto de fórmula I en forma cristalina, que a continuación se hace reaccionar adicionalmente hasta meropenem, especialmente escindiendo los grupos protectores p-nitrobencilo o p-nitrobenciloxicarbonilo del grupo carboxilo en la posición 2 de la estructura de carbapenem, así como del átomo de nitrógenos del anillo de pirrolidina de la cadena lateral. La escisión puede tener lugar análogamente a, p. ej. exactamente como, en procedimientos conocidos para la producción de meropenem, por ejemplo mediante hidrogenación según se describe en EP-A-126587.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la presente invención. Todas las temperaturas se indican en °C y todas las purzas en porcentajes de área de HPLC.

### Ejemplos

#### **Ejemplo 1: 3-[[[(3S,5S)-1-(p-Nitrobenciloxicarbonil)-5-(dimetilaminocarbonil)-3-pirrolidinil]tio]-6-[(1R)-1-hidroxietyl]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de (4R,5S,6S)-(p-nitrobencilo) cristalino**

Éster de ácido p-nitrobencil-(1R,5R,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]-2-[(difenilfosfono)oxi]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico (23,5 g, \*39,5 mmol) y (2S,4S)-2-dimetilaminocarbonil-4-mercapto-1-(p-nitrobenciloxicarbonil)-pirrolidina (14,8 g, 41,9 mmol) se disuelven en 100 ml de dimetilacetamida y se enfrían hasta -10°C. Durante el transcurso de 15 min, se añaden gota a gota 22 ml de diisopropiletilamina de tal modo que la temperatura no supere -7°C. La mezcla se agita durante 1 hora a -10°C. A continuación, se añaden 300 ml de acetato de etilo frío durante 30 min a una temperatura de < -7°C y finalmente se añaden 200 ml de agua de hielo, a <-5°C durante 30 min.

La fase acuosa se separa y se extrae con 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se extraen dos veces, cada vez con una mezcla fría de 80 ml de solución acuosa de HCl al 6% y 20 ml de ácido clorhídrico 2N, y una vez con 100 ml de solución tamponadora de fosfato, pH 7,0.

La fase orgánica se separa, se filtra y el filtro se lava con 10 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentra hasta 90 g a 40°C y se lleva hasta 110 g con acetato de etilo y se agita durante 72 h a 20°C. El producto cristaliza. A fin de completar la cristalización, se añaden gota a gota 35 ml de heptano y la suspensión cristalina se agita durante 30 min. El producto cristalino se aísla mediante filtración, se lava dos veces, cada vez con 50 ml de heptano, y se seca durante 16 h a 40°C a vacío.

Producto pesado: 25,45 g (36,5 mmol)

pureza (HPLC): 98,6%

Punto de fusión: 156-159°C

IR (Golden gate)  $\text{cm}^{-1}$ : 1762,6, 1702,6, 1638,4, 1519,3, 1444,0, 1402,4, 1341,2, 1317,0, 1273,4, 1205,6, 1179,2, 1138,2, 1111,9, 1045,4, 1017,1, 985,1, 860,0, 841,1, 767,1, 739,4  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8,24 (m, 4H), 7,73 (d, J = 9,00, 2H), 7,66 y 7,54 (d, J = 9,0, 2H), 5,47 y 5,30 (ABq, 2H, J=14,1 Hz), 5,25-5,04 (m, 3H), 4,80 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,03 y 2,97 (2 s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,83 y 2,83 (2 s, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,17 (2 t, 6H, J=6,0 Hz)

#### **Ejemplo 2: 3-[[[(3S,5S)-1-(p-Nitrobenciloxicarbonil)-5-(dimetilaminocarbonil)-3-pirrolidinil]tio]-6-[(1R)-1-hidroxietyl]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de (4R,5S,6S)-(p-nitrobencilo) cristalino**

2,5 g de 3-[[[(3S,5S)-1-(p-nitrobenciloxicarbonil)-5-(dimetilaminocarbonil)-3-pirrolidinil]tio]-6-[(1R)-1-hidroxietyl]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato de (4R,5S,6S)-(p-nitrobencilo) amorfo (contenido alrededor de 90%, pureza por HPLC: 97,7% del área) se disuelven en 42 ml de acetato de etilo. El material amorfo pasa rápidamente a solución. La solución se agita a 20°C y, después de aproximadamente 10 min, se establece la cristalización. Después de 1,5 h, se añaden 3,5 ml de ciclohexano a fin de completar la cristalización. La suspensión de cristales se agita durante 2,5 h. El producto cristalino se aísla mediante filtración, se lava con 5 ml de ciclohexano y se seca durante 16 h a 40°C a vacío.

Producto pesado: 1,96 g

Pureza por HPLC: 99,8%

Punto de fusión: 159-161°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, 300 MHz): idéntico al anterior

#### **Ejemplo 3: Procesamiento adicional del compuesto cristalino de fórmula I hasta meropenem:**

1,0 g del compuesto obtenido en el ejemplo 1 se disuelven en 60 ml de tetrahidrofurano y 90 ml de agua, se mezclan

## ES 2 370 829 T3

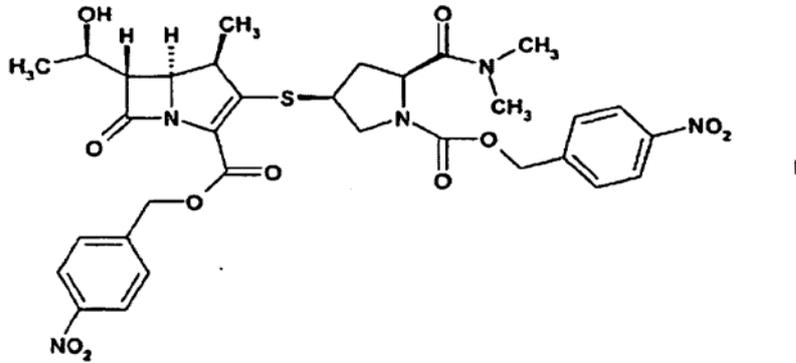
5 con 1,0 g de paladio al 10% sobre carbono activado y se hidrogenan a presión atmosférica durante 3 h. Subsiguientemente, se añaden 50 ml de acetato de etilo. Tiene lugar la filtración y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se lava una vez con acetato de etilo y se concentra cuidadosamente hasta 5 ml. 30 ml de tetrahidrofurano se añaden gota a gota a la solución acuosa, que a continuación se siembra y se deja cristalizar a 0°C. El precipitado cristalino de meropenem se separa por filtración, se lava con tetrahidrofurano y se seca a vacío.

Producto pesado: 0,48 g

<sup>1</sup>H-nmr (D<sub>2</sub>O) δ 1,21 (d, 3H, J=7,1 Hz), 1,29 (d, 3H, J=6,3 Hz), 1,97 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,77 (dd, 1H, J=11,9 y 6,2 Hz), 4,05 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,82 (1H, la señal está parcialmente bajo la señal de D<sub>2</sub>O)

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



5 en forma cristalina.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene el siguiente diagrama de difracción de rayos X característico (aparato usado: difractómetro de polvo AXS-BRUKER D-8, radiación CuK- $\alpha$ , Bragg-Brentano-Optics, contador de centelleo, 40 kV, 40 mA, etapas de 0,01°, tiempo 2 segundos, corte: 40°, portador de muestra estándar, la evaluación se llevó a cabo usando el software DiffracPlus™):

ángulo [2-Theta °]	valor d [ångstroms]	intensidad [%]
5,091	17-34318	18,9
12,815	6,90257	32,3
13,181	6,71159	20,2
15,010	5,89754	22,7
15,480	5,71953	29,3
15,848	5,58766	27,5
16,348	5,41781	19,7
17,608	5,03292	79,6
18,367	4,82644	100,0
19,758	4,48985	22,8
20,316	4,36776	20,1
20,602	4,30770	18,3
21,133	4,20055	36,7
21,477	4,13404	37,5
22,120	4,01542	28,0
22,404	3,96519	31,0
(continuación)		
23,411	3,79678	33,6
25,872	3,44089	22,5
26,605	3,34785	24,4

27,545

3,23564

31,7

3. Procedimiento para la producción del compuesto de fórmula I que se define en la reivindicación 1, en forma cristalina, que comprende la etapa en la que el compuesto de fórmula I en forma no cristalina se disuelve en un alcanato de alquilo y se lleva a cabo la cristalización del compuesto de fórmula I a fin de obtener el compuesto de fórmula I en forma cristalina.
- 5 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el alcanato de alquilo es un éster alquílico (C<sub>1-6</sub>) de ácido acético.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el alcanato de alquilo es acetato de isopropilo, acetato de n-butilo o acetato de etilo.
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 3 a 5, en el que se añade un antisolvente.
- 10 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el antisolvente es un hidrocarburo apolar.
8. Uso del compuesto cristalino de fórmula I que se define en la reivindicación 1, en un procedimiento para producir meropenem.
9. Procedimiento para la producción de meropenem, que comprende el aislamiento del compuesto de fórmula I, que se define en la reivindicación 1, en forma cristalina.
- 15 10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que los grupos protectores p-nitrobencilo y/o p-nitrobenciloxicarbonilo del compuesto de fórmula I, que se aísla en forma cristalina, se retiran en una etapa adicional.