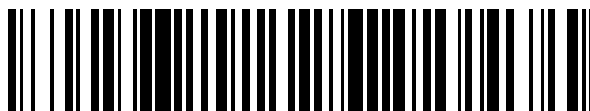


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 275**

51 Int. Cl.:

C07C 319/28 (2006.01)

C07C 319/14 (2006.01)

C07C 233/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2006 E 11183572 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2402312**

54 Título: **Un procedimiento mejorado para la preparación de cilastatina ácida**

30 Prioridad:

09.11.2005 IN CH16362005

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2013

73 Titular/es:

**ORCHID CHEMICALS&PHARMACEUTICALS
LIMITED (100.0%)
Orchid Towers 313 Valluvar Kottam High Road
Nungambakkam Chennai
Tamil Nadu 600 034, IN**

72 Inventor/es:

**PANCHAPAKESAN, GANAPATHY;
ARUMUGAN, NAGAPPAN;
PANDIAN, PANDI, SURESH;
RAO, GOLLAPALLI, VENKATESWARE y
GANESAN, SUBRAMANIAM**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 431 275 T3

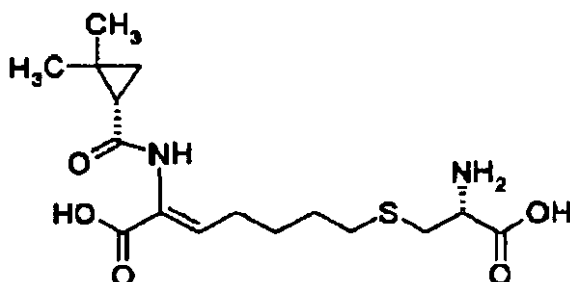
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Un procedimiento mejorado para la preparación de cilastatina ácida

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de cilastatina ácida de la fórmula (I). La presente invención proporciona también una técnica directa de aislamiento de la cilastatina ácida a partir de la mezcla de reacción.

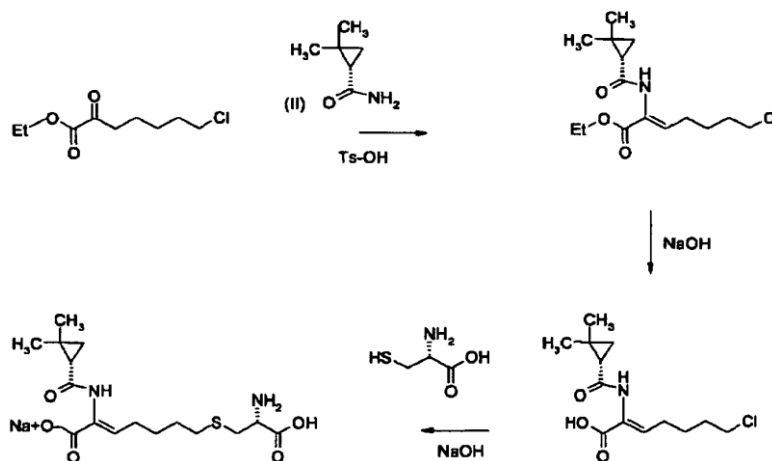


Descripción de la técnica anterior

10 La cilastatina sódica es la sal de sodio de un derivado de ácido heptenoico. Su denominación química es sal monosódica del ácido [R-[R*,S*-(Z)]]-7-[(2-amino-2-carboxietil)tio]-2-[[2,2-dimetilciclopropil]carbonil]amino]-2-heptenoico. Es un compuesto amorfo, higroscópico, de color blanco sucio a blanco amarillento. PRIMAXIN (imipenem y cilastatina) es una formulación de imipenem (un antibiótico tienamicina) y cilastatina sódica.

15 El imipenem con cilastatina actúa como un antibiótico eficaz para el tratamiento de infecciones de diversos sistemas corporales. PRIMAXIN es un agente antibactericida potente de amplio espectro para administración intramuscular. El imipenem se puede describir además como una tienamicina semisintética que se administra intravenosamente o intramuscularmente en combinación con cilastatina para reducir la toxicidad. La cilastatina, un inhibidor de la dipeptidasa renal, inhibe la degradación enzimática de imipenem y aumenta la excreción urinaria del fármaco activo.

20 Originalmente la cilastatina fue descrita en la patente de Estados Unidos Número 5.147.868. Esta patente describe también diversos procedimientos para la preparación de cilastatina, particularmente el ejemplo 19A de esta patente describe un procedimiento para la preparación de cilastatina. Según este ejemplo la condensación del éster etílico del ácido 7-cloro-2-oxoheptanoico (I) con (S)-2,2-dimetilciclopropanocarboxamida (II) por medio de ácido p-tolueno-sulfónico en tolueno a reflujo da el éster etílico del ácido (S)-7-cloro-2-(2,2-dimetilciclopropanocarboxamido)-2-heptenoico (III), que se hidroliza en NaOH acuoso para dar el correspondiente ácido carboxílico (IV). Finalmente, este compuesto se condensa con (R)-cisteína (V) por medio de NaOH en agua para obtener la cilastatina deseada, seguido por isomerización a pH 3,0. El procedimiento seguido en este ejemplo se representa a continuación:



El documento EP0072014A1 reivindica una composición antibacteriana que comprende un derivado de penem con un inhibidor de dipeptidasa (cilastatina). Esta publicación de patente describe el procedimiento para la preparación de cilastatina ácida y su conversión en la sal sódica en el ejemplo-19A.

5 El documento WO 03/018544 reivindica un procedimiento para la purificación de cilastatina, que comprende poner en contacto una solución de cilastatina cruda con una resina adsorbente no iónica y recuperar la cilastatina pura de una solución de la misma. Esta publicación reivindica también un procedimiento para la isomerización de cilastatina calentando una solución de cilastatina que contiene el correspondiente isómero E a un pH de aproximadamente 0,5 a 1,5. Esta invención no es adecuada con vistas a fábrica porque incluye la cromatografía en columna.

10 El documento US 2004/0152780 reivindica un procedimiento para la preparación de cilastatina sódica pura en una forma amorfa que comprende recuperar la cilastatina sódica de una solución de la misma que contiene un disolvente orgánico, una mezcla homogénea de disolventes orgánicos, o una mezcla homogénea de disolventes orgánicos y agua, por precipitación en el disolvente. Según esta patente se recuperó la cilastatina sódica pura en forma amorfa a partir de la solución de cilastatina sódica en un disolvente (en el que la cilastatina sódica era soluble) añadiendo un anti-disolvente (en el que la cilastatina sódica era insoluble).

15 El documento WO 2006/022511 reivindica un procedimiento para preparar cilastatina sódica a través de la sal amina de cilastatina, y también dicha patente reivindica la sal de amonio de cilastatina. Sin embargo, el documento EP 0 048 301 página 2; línea 33-37 & US 4.616.038 col 36; 40-44 anticipa la reivindicación de dicha publicación. También esta patente utiliza la cromatografía en columna para separar el cloruro de sodio.

20 Sin embargo, teniendo en cuenta la importancia comercial de cilastatina sódica e imipenem, continúa existiendo la necesidad de un procedimiento conveniente. Por ello, se ha enfocado la investigación en encontrar procedimientos alternativos y se ha conseguido un procedimiento que elimina los problemas citados asociados con los procedimientos anteriores.

Objetivo de la invención

25 El principal objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento comercial para la preparación de cilastatina.

Otro objetivo más es proporcionar un procedimiento que evite el uso de la cromatografía y proporcione el aislamiento directo de cilastatina.

Compendio de la invención

30 La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de cilastatina ácida pura de la fórmula (I), que comprende las etapas de:

- i) condensar ácido 7-cloro-2-[[[(1S)-2,2-dimetilciclopropano]carboxamida]-2-heptenoico de la fórmula (I) con L-cisteína o hidrocloreuro de L-cisteína monohidrato o hidrobromuro de L-cisteína monohidrato, en presencia de una base y un disolvente alcohólico o disolvente alcohólico acuoso,
- 35 ii) separar opcionalmente la sal inorgánica, por ejemplo NaCl o KCl, por filtración y concentrar el filtrado,
- iii) añadir opcionalmente agua,
- iv) ajustar el pH de 2,0 a 4,0,
- v) extraer la cilastatina ácida con alcohol C₄-C₈, por ejemplo seleccionado del grupo que comprende n-butanol, ciclohexanol, y
- 40 vi) aislar la cilastatina ácida.

Descripción detallada de la invención

45 En una realización de la presente invención, la base usada en la etapa (i) se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio y similares, y el disolvente alcohólico usado en la etapa (i) se selecciona de metanol, etanol, isopropanol y similares. Se ha encontrado que la condensación del compuesto de la fórmula (II) con L-cisteína en el medio disolvente alcohólico da cilastatina en forma pura, en donde la formación de impurezas es despreciable.

En otra realización más de la presente invención, la L- cisteína usada en la etapa (i) está en la forma de hidrocloreuro de L- cisteína monohidrato o hidrobromuro de L- cisteína monohidrato.

En otra realización de la presente invención, el pH de la masa de reacción se ajusta de 2,0 a 4,0 utilizando ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares.

En otro aspecto las sales inorgánicas como NaCl, KCl se filtran de la masa de reacción, si la condensación tiene lugar en un medio disolvente alcohólico, antes del ajuste de pH.

5 En una realización más de la presente invención se puede extraer la cilastatina en disolventes tales como alcohol C₄-C₈ seleccionado del grupo que comprende n-butanol, ciclohexanol, seguido por el aislamiento de la cilastatina ácida de la capa resultante. En otro aspecto la cilastatina ácida se aísla de la capa de alcohol C₄-C₈ reduciendo el volumen de la capa seguido por filtración de la cilastatina ácida precipitada, o evaporando la capa seguido por cristalización de la cilastatina ácida a partir de la mezcla de agua y disolvente miscible en agua.

10 En otra realización más de la presente invención, la cilastatina obtenida según la presente invención se puede someter opcionalmente a un procedimiento de isomerización por métodos conocidos en la técnica anterior.

Todavía en otra realización más de la presente invención, el material de partida ácido 7-cloro-2-[[[(1S)-2,2-dimetilciclopropano]carboxamida]-2-heptenoico de la fórmula (II) se prepara utilizando el procedimiento disponible de la técnica anterior.

15 En otra realización más de esta presente invención, el disolvente usado para la disolución de cilastatina ácida se selecciona de etanol, isopropanol, n-butanol, alcohol desnaturalizado, acetona, THF, acetonitrilo, DMF y similares o sus mezclas.

La presente invención se ilustra por los siguientes ejemplos, que se proporcionan solamente para ilustración y no se deben considerar como limitantes del alcance de la invención.

20 **Ejemplo 1**

Preparación de cilastatina ácida:

A la solución de hidróxido de sodio (88 g) en metanol (1500 ml) se añadió ácido Z-7-cloro-2-[[[(1S)-2,2-dimetilciclopropano]carboxamida]-2-heptenoico y se agitó para disolver. Se añadió a la solución límpida resultante hidrocloreto de L-cisteína monohidrato (97 g) y se agitó la suspensión resultante a una temperatura de 60 a 65 °C hasta la desaparición del ácido Z-7-cloro-2-[[[(1S)-2,2-dimetilciclopropano]carboxamida]-2-heptenoico. Una vez completada la reacción, el pH, se filtraron las sales insolubles. Se separó el filtrado por destilación a vacío. Se disolvió el residuo en agua (500 ml) y se lavó con diclorometano (500 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa de 3 a 4 a partir del pH original en el intervalo de 5,5, y con n-butanol (500 ml). La capa de butanol se lavó con agua y se destiló. Se disolvió el residuo en agua (100 ml) y se añadió acetonitrilo (1500 ml) a 50 °C y después se mantuvo a reflujo a 80 °C durante una hora. Se filtró la cilastatina ácida precipitada y se lavó con acetonitrilo (100 ml). La torta húmeda cruda (60 g) se mantuvo a reflujo con mezcla de acetonitrilo agua (9:1,1500 ml), y se enfrió para dar 60 g de cilastatina ácida pura con una pureza del 99,5 %.

Ejemplo 2

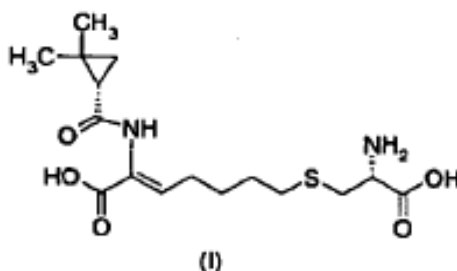
Preparación de cilastatina ácida:

35 A la solución de hidróxido de sodio (88 g) en metanol (1500ml) se añadió ácido Z-7-cloro-2-[[[(1S)-2,2-dimetilciclopropano]carboxamida]-2-heptenoico y se agitó para disolver. Se añadió a la solución límpida resultante hidrocloreto de L-cisteína monohidrato (97 g) y se agitó la suspensión resultante a una temperatura de 60 a 65 °C hasta la desaparición del ácido Z-7-cloro-2-[[[(1S)-2,2-dimetilciclopropano]carboxamida]-2-heptenoico. Se ajustó el pH de la masa de reacción a 7,0 con HCl concentrado y se filtraron las sales insolubles. Se separó el filtrado por destilación a vacío. Se disolvió el residuo en agua (500 ml) y se lavó con diclorometano (500 ml). Se ajustó el pH de la capa acuosa de 3 a 4 a partir del pH original en el intervalo de 5,5, y con n-butanol (500 ml). La capa de butanol se lavó con agua y se destiló hasta el 50 % del volumen original y se agitó a 25 °C. La cilastatina ácida precipitada se filtró y se lavó con n-butanol (100 ml) seguido por acetona para dar 60 g de cilastatina ácida pura con una pureza del 99,7 %.

45

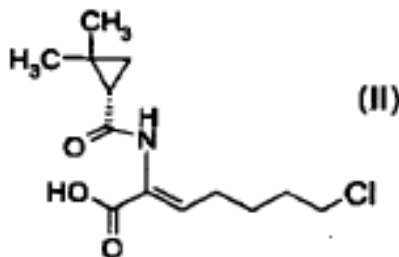
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento mejorado para la preparación de cilastatina ácida de la fórmula (I),



que comprende las etapas de:

- 5 i) condensar ácido 7-cloro-2-[[[(1S)-2,2-dimetilciclopropano]carboxamida]-2-heptenoico de la fórmula (II)



con L-cisteína o hidrocloreto de L-cisteína monohidrato o hidrobromuro de L-cisteína monohidrato, en presencia de una base y un disolvente alcohólico o disolvente alcohólico acuoso,

- 10 ii) separar opcionalmente la sal inorgánica por filtración y concentrar el filtrado,
 iii) añadir opcionalmente agua,
 iv) ajustar el pH de 2,0 a 4,0,
 v) extraer la cilastatina ácida con alcohol C₄-C₈, y
 vi) aislar la cilastatina ácida.
- 15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el disolvente alcohólico usado en la etapa (i) se selecciona de metanol, etanol o isopropanol, y la base usada en la etapa (i) se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o carbonato de sodio.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde la extracción de cilastatina ácida en la etapa (v) se lleva a cabo utilizando alcohol C₄-C₈ seleccionado de n-butanol o ciclohexanol.
- 20 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el aislamiento de cilastatina ácida se lleva a cabo reduciendo el alcohol C₄-C₈ a la mitad de su volumen original, seguido por filtración.
5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el aislamiento de cilastatina ácida se lleva a cabo concentrando la capa de alcohol C₄-C₈, seguido por cristalización del sólido.