

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 268**

51 Int. Cl.:

C07K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2004** **E 12169694 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 2495251**

54 Título: **Sales hidrocloreuro de un derivado fosfonato de glucopéptido**

30 Prioridad:

22.10.2003 US 513359 P

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

16.07.2014

73 Titular/es:

THERAVANCE INC (100.0%)
901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

LIU, JYANWEI y
LEE, JUNNING

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 477 268 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

Sales hidroclicloruro de un derivado fosfonato de glucopéptido

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

Campo de la invención

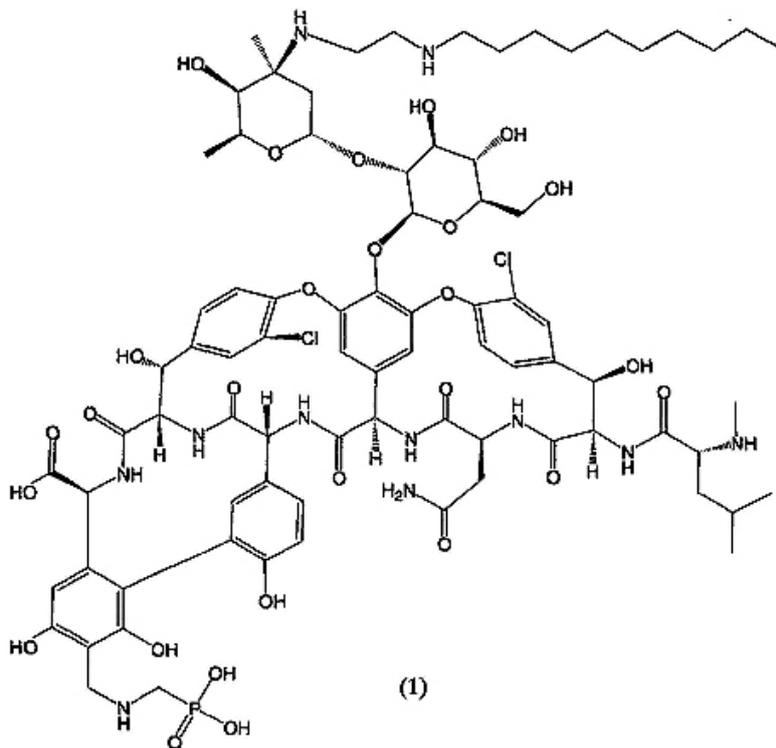
10 La invención se refiere a sales hidroclicloruro de un derivado fosfonato de un antibiótico glucopéptido, las cuales resultan útiles para formular composiciones farmacéuticas que contienen el agente antibiótico. Se describen procedimientos para la preparación de dichas sales.

Antecedentes

15 Los glucopéptidos (por ejemplo los dalbahéptidos) son una clase bien conocida de antibióticos producida por diversos microorganismos (ver Glycopeptide Antibiotics, editado por R. Nagarajan, Marcel Dekker, Inc., New York, 1994). Estos compuestos peptídicos policíclicos complejos son agentes antibacterianos muy efectivos contra la mayoría de las bacterias Gram-positivas.

20 La patente US de titularidad compartida nº 6.635.618, incorporada en la presente memoria como referencia en su totalidad, da a conocer una nueva clase de derivados fosfonato de glucopéptido que son potentes agentes antibióticos que presentan una efectiva actividad antibacteriana contra un amplio abanico de bacterias Gram-positivas.

25 Concretamente, dicha solicitud da a conocer un compuesto de fórmula 1:



Este compuesto es conocido en la técnica como telavancina.

30 Para utilizar eficientemente la telavancina en la preparación de composiciones y formulaciones farmacéuticas, resultaría altamente deseable disponer de formas salinas que presentasen una estabilidad mejorada durante el almacenamiento a temperatura ambiente. Dichas formas salinas no han sido dadas a conocer anteriormente.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCÓN

35 La presente invención proporciona sales hidroclicloruro de telavancina con un contenido de iones cloro de entre 3,7% y 4,4% en peso. Inesperadamente, se ha encontrado que dichas sales hidroclicloruro presentan una estabilidad

mejorada durante el almacenamiento a temperatura ambiente en comparación con otras sales hidrocloreto de telavancina.

Las sales según la presente invención pueden prepararse mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar una composición que comprende una sal hidrocloreto de telavancina que presenta un contenido de iones cloro superior a 4,8% en peso y un sistema de solventes acuosos, en la que la composición presenta un pH inferior o igual a 2,0,
- (b) ajustar el pH de la composición a un valor entre 2,5 y 5,0 para formar una sal hidrocloreto de la telavancina con un contenido de iones cloro de entre 3,7% en peso y 4,4% en peso, y
- (c) aislar la sal hidrocloreto de telavancina producida en la etapa (b).

Pueden utilizarse sales de la invención para formar una composición que comprende una sal hidrocloreto de telavancina y un sistema de solventes acuoso en el que el pH de la composición se encuentra comprendido entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 5,0.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La fig. 1 es un gráfico que muestra el porcentaje de área de HPLC de pseudoaglicona presente en ocho muestras de sales hidrocloreto de telavancina frente al tiempo en el caso de que las muestras se almacenen a 25°C. La fig. 2 es un gráfico que muestra el porcentaje de área de HPLC de aglicona presente en ocho muestras de sales hidrocloreto de telavancina frente al tiempo en el caso de que las muestras se almacenen a 25°C.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a determinadas sales hidrocloreto de telavancina que presentan una estabilidad mejorada al almacenarlas a temperatura ambiente. Dichas sales resultan útiles para preparar composiciones y formulaciones farmacéuticas.

En la descripción de la invención, los términos siguientes presentan los significados siguientes, a menos que se indique lo contrario. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "sal hidrocloreto" o "hidrocloreto" se refiere a una sal preparada a partir de la reacción de ácido clorhídrico y el compuesto de interés, es decir, telavancina. A menos que se indique explícitamente, no se implica ninguna estequiometría en particular en la utilización de dicha expresión.

La expresión "contenido de iones cloro" se refiere al porcentaje en peso (% en peso) de iones cloro presente en una muestra del compuesto de interés en su forma de sal hidrocloreto. Esta expresión no incluye el peso de cualesquiera sustituyentes cloro unidos covalentemente que se encuentran presentes en el compuesto de interés, es decir, los sustituyentes cloro en los anillos aromáticos (anillos C y E) de la telavancina. De esta manera, la expresión "contenido de iones cloro" se refiere al contenido de iones cloro unidos no covalentemente de una muestra. Al utilizarlo para describir los compuestos de la presente invención, se calcula el contenido de iones cloro basándose en un peso esencialmente anhidro de muestra, es decir, deduciendo el contenido de agua de la muestra del peso total de la misma.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "solvente inerte" y "diluyente inerte" se refieren a un solvente o diluyente que es esencialmente inerte bajo las condiciones de la reacción en la que se utiliza como solvente o diluyente.

La expresión "sistema de solventes acuosos" se refiere a una solución que comprende agua y por lo menos un solvente orgánico inerte o diluyente orgánico inerte.

En el caso de que se proporcione un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio hasta un décimo de la unidad del límite inferior, a menos que el contenido indique claramente lo contrario, entre los límites superior e inferior de dicho intervalo, y cualquier otro valor indicado o intermedio en dicho intervalo indicado, se encuentra comprendido dentro de la invención. Los límites superior e inferior de dichos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños, y también se encuentran comprendidos dentro de la invención, a excepción de cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. En el caso de que el intervalo indicado incluya uno o ambos límites, los intervalos que excluyan uno cualquiera de los límites o ambos, también se encontrará incluido en la invención.

La invención se refiere a una sal hidrocloreto de telavancina que presenta un contenido de iones cloro de entre 3,7% en peso y 4,4% en peso, por ejemplo de entre 3,9% en peso y 4,4% en peso, o de entre 3,7% en peso y 3,9% en peso.

5 El porcentaje en peso de iones cloro presente en una muestra puede determinarse, por ejemplo, mediante el método descrito de manera general en la Farmacopea estadounidense (USP) 23, sección 221, página 1.726 (1995), o a partir de algunas otras técnicas conocidas por el experto en la materia. Por ejemplo, una técnica habitual es la titulación potenciométrica con nitrato de plata. Otra técnica se basa en la determinación gravimétrica de la cantidad de cloruro de plata precipitada de una muestra al añadir nitrato de plata. Alternativamente, puede utilizarse cualquier otro método adecuado para determinar el porcentaje en peso de iones cloro presente en una muestra.

10 Debido a que la cantidad de agua presente en muestras de sales hidrocioruro de telavancina puede variar significativamente, se resta el peso de cualquier agua presente antes de calcular el contenido de iones cloro de la muestra.

15 Además, el peso de la muestra, a partir del cual se calcula el contenido de iones cloro, incluye cualesquiera impurezas presentes en la sal hidrocioruro de telavancina. La cantidad de impurezas presente en una muestra de una sal hidrocioruro de telavancina es típicamente inferior a aproximadamente 15%, por ejemplo inferior a 12%.

De esta manera, el contenido de iones cloro de una muestra se determina de la manera siguiente:

$$\text{peso de muestra} \times \frac{(100 - \% \text{ en peso de agua en muestra})}{100} = \text{peso de hidrocioruro de telavancina}$$

$$\text{peso de muestra} \frac{(\% \text{ en peso de iones cloro})}{100} = \text{peso de iones cloro}$$

$$\text{contenido de iones cloro} = \frac{\text{peso de iones cloro}}{\text{peso de hidrocioruro de telavancina}} \times 100$$

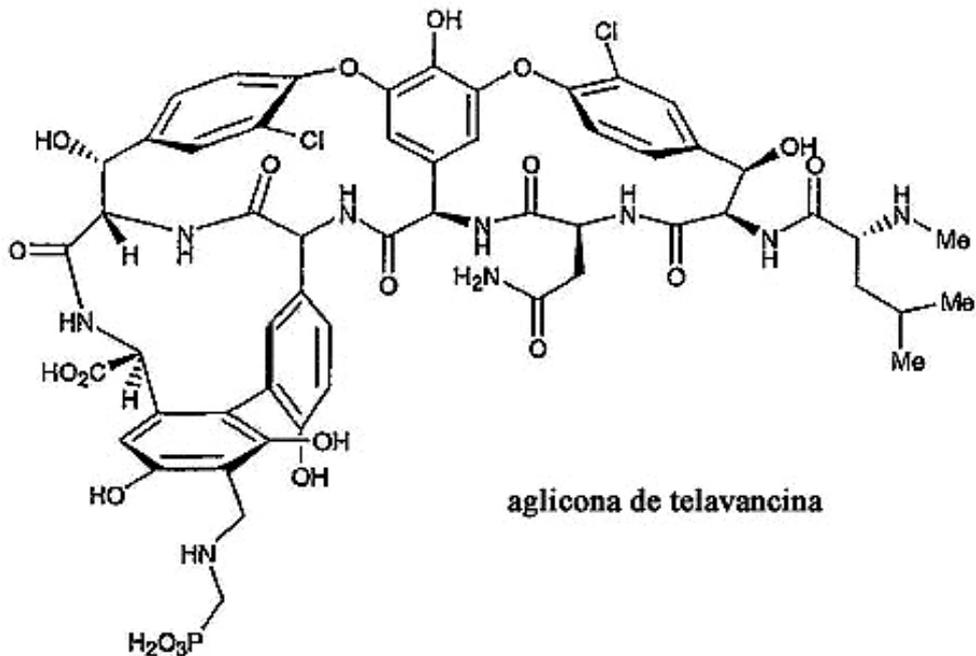
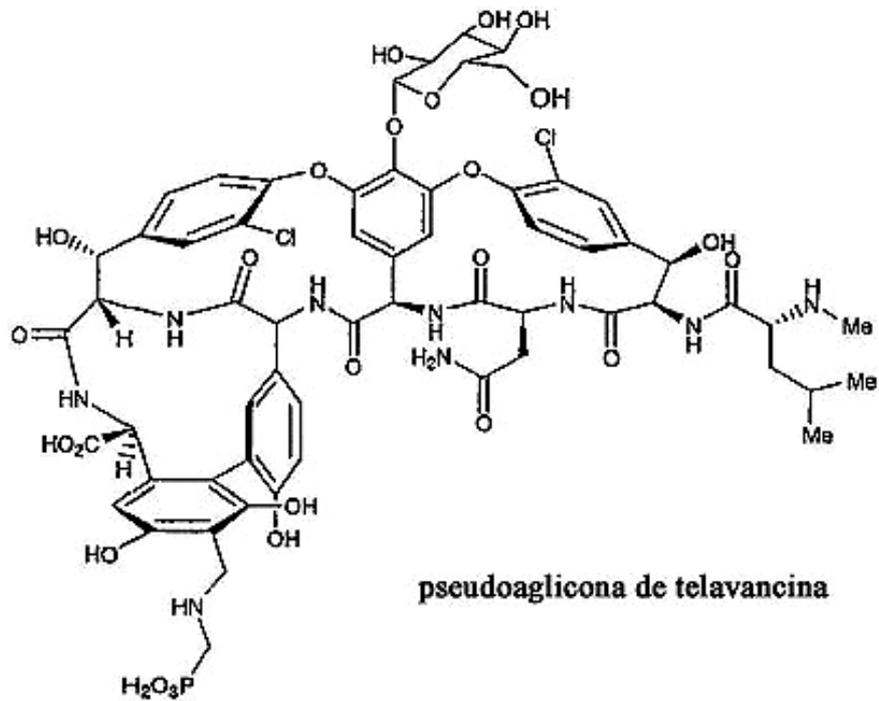
20 El contenido de agua típicamente se determina utilizando el método potenciométrico de Karl Fischer tal como se describe de manera general en la Farmacopea estadounidense (USP) 25, sección 921, páginas 2085 a 2088, 2002, aunque también puede determinarse utilizando otras técnicas conocidas por el experto en la materia.

25 A título de referencia, una sal monohidrocioruro de telavancina (peso molecular: 1.792,06) (0% de H₂O) presenta un contenido de iones cloro de 1,98% en peso. Por consiguiente, una sal dihidrocioruro de telavancina (peso molecular: 1.828,52) y una sal trihidrocioruro de telavancina (peso molecular: 1.864,98) presenta un contenido de iones cloro de 3,88% en peso y 5,70% en peso, respectivamente.

30 Una estequiometría preferente para las sales hidrocioruro de la invención es aproximadamente 2 equivalentes molares de hidrocioruro por cada equivalente molar de telavancina.

35 Los productos de degradación de compuestos farmacéuticos tales como los glucopéptidos resultan problemáticos porque dichos productos de degradación pueden diferir en su actividad biológica o efecto terapéutico en comparación con la molécula parental. Ver, por ejemplo, J. Diana et al., Journal of Chromatography A, 996:115-131, 2003, que comenta las impurezas de la vancomicina.

40 Con el almacenamiento a temperatura ambiente, determinadas sales hidrocioruro de telavancina se ha encontrado que producen cantidades reducidas de productos de degradación e impurezas no deseables. Los dos productos de degradación principales son: (1) una impureza pseudoaglicona de telavancina, y (2) una impureza aglicona de telavancina (las estructuras de las cuales se muestran posteriormente). La impureza pseudoaglicona se deriva de la hidrólisis de la fracción vancosamina lipidada de la telavancina y la impureza aglicona se deriva de la hidrólisis de la fracción glucosa de la telavancina.



Los procedimientos anteriormente dados a conocer para preparar telavancina han aislado la sal hidrocloreto de telavancina a partir de una solución con un pH inferior a aproximadamente 2, resultando de esta manera en una sal hidrocloreto de telavancina que presenta un contenido de iones cloro superior a aproximadamente 5% en peso, es decir, proporcionando una sal hidrocloreto de telavancina que es aproximadamente una sal trihidrocloreto de telavancina. Un lote de muestras de dichas sales, tras secar a una temperatura de entre 20°C y 30°C durante dos días, contenía un total combinado de aproximadamente 8% de los productos secundarios de degradación pseudoaglicona y aglicona. Tras almacenar las sales hidrocloreto de telavancina que presentaban un contenido de iones cloro superior a aproximadamente 5% en peso a 25°C durante 2 semanas bajo condiciones controladas, se observó un incremento superior a 0,6% de pseudoaglicona y de 0,4% de aglicona.

5 En contraste, bajo condiciones similares, las sales hidrocloreto de telavancina que presentaban un contenido de iones cloro de entre aproximadamente 3,7% en peso y aproximadamente 4,4% en peso demostraron un incremento inferior a 0,2% de pseudoaglicona e inferior a 0,07% de impurezas de aglicona. De esta manera, las cantidades de impurezas de pseudoaglicona y aglicona producidas durante el almacenamiento de las sales de la presente invención a temperatura ambiente eran significativamente inferiores a las producidas por las sales hidrocloreto dadas a conocer anteriormente.

10 Un procedimiento para preparar una sal hidrocloreto de telavancina con un contenido de iones cloro de entre 3,7% en peso y 4,4% en peso incluye proporcionar una composición que comprende una sal hidrocloreto de telavancina con un contenido de iones cloro superior a aproximadamente 4,8% en peso en una primera etapa (a) y ajustar el pH de la composición en una segunda etapa (b).

15 El procedimiento puede utilizar una solución obtenida directamente del esquema general de síntesis descrito en la presente memoria de una sal hidrocloreto de telavancina o la composición puede formarse mediante redisolución de una sal hidrocloreto de telavancina aislada. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la composición de la etapa (a) puede obtenerse directamente del procedimiento de síntesis de una sal hidrocloreto de telavancina, o una sal hidrocloreto aislada de telavancina con un contenido de iones cloro superior a 4,8% en peso puede redisolverse para comprender la composición de la etapa (a). Por ejemplo, puede redisolverse una sal hidrocloreto de telavancina liofilizada que presenta un contenido de iones cloro superior a 4,8% en peso para comprender la composición de la etapa (a).

20 En la etapa (a) del procedimiento anteriormente indicado, la composición comprende una sal hidrocloreto de telavancina y un sistema de solventes acuosos, en el que la composición presenta un pH inferior o igual a aproximadamente 2,0. El sistema de solventes acuosos utilizado en la etapa (a) típicamente comprende agua y por lo menos un diluyente orgánico. Los diluyentes orgánicos adecuados para la utilización en combinación con agua son aquellos que son: (1) miscibles con agua, y (2) químicamente inertes frente a una sal hidrocloreto de telavancina. Entre los diluyentes orgánicos útiles se incluyen acetonitrilo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano y similares. Por ejemplo, el diluyente orgánico puede seleccionarse de entre el grupo que consiste de acetonitrilo, metanol y etanol. En un ejemplo particular, la composición de la etapa (a) comprende acetonitrilo y agua. Resulta de interés particular el caso en que el sistema de solventes acuosos de la etapa (a) es una solución de acetonitrilo de entre aproximadamente 40% y 60% (v/v) en agua.

25 La concentración preferente de la sal hidrocloreto de telavancina en la composición de la etapa (a) es de entre aproximadamente 5 mg/ml y aproximadamente 30 mg/ml. Por ejemplo, la concentración de la sal hidrocloreto de telavancina puede ser de entre aproximadamente 20 mg/ml y aproximadamente 30 mg/ml en la composición inicial de la etapa (a).

30 En la etapa (b) de la invención, el pH de la composición se ajusta a un intervalo de entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 5,0. En un aspecto, en la etapa (b) del procedimiento, el pH de la composición se ajusta a un intervalo de entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 5,0. Por ejemplo, en la etapa (b), el pH de la composición puede ajustarse a un intervalo de entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 4,5, tal como de entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 4,0. En la etapa (b), el pH de la composición puede ajustarse a un intervalo de entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 4,5. Por ejemplo, el pH de la composición puede ajustarse a un intervalo de entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 4,0. En un aspecto, el pH de la composición se ajusta a un intervalo de entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 4,5.

35 En la etapa (b), el pH de la composición típicamente se ajusta mediante la adición gota a gota de un hidróxido de álcali a la composición de la etapa (a). Puede utilizarse cualquier hidróxido de álcali adecuado, incluyendo, a título de ejemplo, hidróxido de bario, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, y similares. Resulta de particular interés la utilización de hidróxido sódico para ajustar el pH de la composición.

40 Finalmente, en una tercera etapa (c), la sal hidrocloreto de telavancina se aísla de la composición de la etapa (b) mediante cualquiera de entre varios métodos conocidos de la técnica. Por ejemplo, la sal hidrocloreto de telavancina puede precipitarse y centrifugarse o filtrarse.

45 En un aspecto de la invención, en la etapa (c), la sal hidrocloreto de telavancina se aísla de la composición mediante precipitación y filtración. Por ejemplo, puede utilizarse un exceso de un diluyente orgánico para precipitar la sal hidrocloreto de telavancina separándola de la composición. Los diluyentes orgánicos adecuados para utilizar en la etapa (c) para precipitar la sal hidrocloreto de telavancina separándola de la composición de la etapa (b) son aquellos que: (1) son miscibles con agua, (2) son químicamente inertes frente a una sal hidrocloreto de telavancina, y (3) resultan en un precipitado de la sal hidrocloreto de telavancina al añadirlos a la composición de la etapa (b). Entre los diluyentes orgánicos útiles se incluyen, a título ilustrativo, acetonitrilo, metanol, etanol, acetona y similares. En un aspecto de la invención, en la etapa (c), se añade acetonitrilo a la composición de la etapa (b) para precipitar

la sal hidrocloreto de telavancina. En otro aspecto de la invención, se añade acetona a la composición de la etapa (b) para precipitar la sal hidrocloreto de telavancina.

5 Si se desea, el precipitado aislado en la etapa (c) opcionalmente puede lavarse con un diluyente orgánico adecuado. Por ejemplo, al añadir acetonitrilo a la composición de la etapa (b) para precipitar la sal hidrocloreto de telavancina, el precipitado resultante se lava opcionalmente con acetonitrilo, seguido de éter metil-terc-butílico (MTBE). Alternativamente, al utilizar acetona para precipitar la sal hidrocloreto de telavancina, el precipitado resultante se lava opcionalmente con acetona, seguido de MTBE.

10 Las etapas (a), (b) y (c) del procedimiento de la invención descrito en la presente memoria se llevan a cabo generalmente a una temperatura interna de entre 15°C y 30°C, típicamente en un intervalo de entre 20°C y 25°C.

15 Típicamente, al llevar a cabo el procedimiento de la invención, todas las etapas de filtración, lavado, secado y tamizado se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, argón y similar.

La invención puede utilizarse para preparar una composición que comprende una sal hidrocloreto de telavancina y un sistema de solventes acuosos en el que el valor de pH de la composición se encuentra comprendido entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 5,0, o la composición puede presentar cualquiera de los valores particulares de pH indicados en la presente memoria.

20 Procedimientos sintéticos generales

La telavancina o una sal de la misma puede prepararse a partir de materias primas fácilmente disponibles utilizando los métodos y procedimientos generales siguientes. Se apreciará que en el caso de que se proporcionen condiciones de procedimiento típicas o preferentes (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones de procedimiento, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar según los reactivos o solvente particulares utilizados, aunque dichas condiciones podrán ser determinadas por el experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios. Además, tal como resultará evidente para el experto en la materia, pueden resultar necesarios grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funciones experimenten reacciones no deseadas.

35 Se describen procedimientos detalladas para preparar telavancina o una sal de la misma en la solicitud de patente US nº de serie 10/226.988, presentada el 23 de agosto de 2002; nº 10/226.676, presentada el 23 de agosto de 2002, y nº 10/226.428, presentada el 23 de agosto de 2002; las exposiciones de las cuales se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad. Puede utilizarse cualquiera de los procedimientos dados a conocer en dichas publicaciones para preparar telavancina o una sal de la misma.

40 A título ilustrativo, la vancomicina o una sal de la misma en primer lugar se alquila reductivamente en el extremo amino-terminal de la vancosamina utilizando un decilaminoacetaldehído N-prottegido. Por ejemplo, se combina un equivalente molar de vancomicina o de una sal de la misma, con uno o más equivalentes molares de un decilaminoacetaldehído N-prottegido, tal como N-Fmoc-decilaminoacetaldehído y un exceso de una base adecuada en un diluyente inerte para formar una composición. Preferentemente se utiliza entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 equivalentes molares del aldehído en esta etapa del procedimiento. En esta composición, se cree que se forma una mezcla de iminas y/o hemiaminales entre el aldehído y los átomos de nitrógeno básicos de la vancomicina, es decir, el átomo de nitrógeno de la vancosamina y el átomo de nitrógeno N-terminal (leucinilo).

45 Típicamente, la vancomicina o una sal de la misma y el aldehído se combinan en un diluyente inerte en presencia de una cantidad en exceso de una base adecuada para formar una mezcla. Un diluyente inerte adecuado, o combinación de solventes, incluye, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, acetonitrilo/agua y similares, o mezclas de los mismos.

50 Puede utilizarse cualquier base adecuada en esta etapa para neutralizar la sal vancomicina y para facilitar la formación de la imina y/o hemiaminal, incluyendo bases orgánicas tales como aminas, sal carboxilato de metal alcalino (es decir, acetato sódico y similar) y bases inorgánicas, tales como carbonatos de metal alcalino (es decir, carbonato de litio, carbonato potásico y similares). Típicamente, la base utilizada en dicha etapa es una amina terciaria, tal como, a título ilustrativo, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares.

55 Esta primera etapa del procedimiento típicamente se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 75°C, preferentemente a temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 20°C a 25°C) durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, preferentemente durante aproximadamente 6 a 12 horas, o hasta que la formación de la imina y/o hemiaminal se ha completado sustancialmente.

- Tras completarse sustancialmente la formación de la mezcla de imina y/o hemiaminal, la mezcla se acidifica con un exceso de ácido. Puede utilizarse cualquier ácido adecuado en esta etapa del procedimiento, incluyendo, a título ilustrativo, ácidos carboxílicos (por ejemplo ácido acético, ácido tricloroacético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico y similares), ácidos minerales (por ejemplo ácido hidroc্লórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico) y similares. Generalmente, el ácido utilizado en dicha etapa es ácido trifluoroacético o ácido acético. El ácido típicamente se añade en un exceso molar respecto a la vancomicina (y la base).
- 5
- 10 La etapa de acidificación típicamente se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C, preferentemente a aproximadamente 25°C, durante aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2,0 horas, preferentemente durante aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,5 horas.
- 15 Generalmente, se añade un solvente prótico polar durante esta etapa, tal como, a título de ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol y similares. Alternativamente, puede utilizarse un solvente prótico/no prótico polar mixto, tal como metanol/tetrahidrofurano, metanol/1,2-dimetoxietano y similares.
- Tras la etapa de acidificación, la mezcla seguidamente se pone en contacto con un agente reductor pa reducir la imina y/o el hemiaminal. Puede utilizarse cualquier agente reductor adecuado en esta etapa del procedimiento que sea compatible con la funcionalidad presente en el glucopéptido. Por ejemplo, entre los agentes reductores adecuados se incluyen complejos de amina/borano, tales como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, borohidruro de cinc, triacetoxiborohidruro sódico, piridina/borano, terc-butilamina/borano, N-metilmorfolina/borano, amonio/borano, dimetilamina/borano, trietilamina/borano, trimetilamina/borano y similares.
- 20
- 25 Típicamente, la reducción (es decir, el tratamiento con el agente reductor) se lleva a cabo en presencia de un solvente prótico, tal como, por ejemplo, un alcohol (por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol), agua o similar. Generalmente se encuentra presente un solvente prótico polar durante esta etapa de reducción. El solvente prótico polar puede haberse añadido durante la etapa de acidificación indicada anteriormente.
- 30 Esta etapa de reducción del procedimiento típicamente se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C, preferentemente a aproximadamente 25°C, durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 24 horas, preferentemente durante aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas, o hasta que la reducción se ha completado sustancialmente.
- 35 Si se desea, el grupo protector presente en el lado n-decilaminoetilo del producto de alquilación reductora puede eliminarse antes de la etapa siguiente de la síntesis. Por ejemplo, en el caso de que se utilice un grupo protector 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), este grupo típicamente se elimina mediante tratamiento con una amina, tal como terc-butilamina. Esta reacción se lleva a cabo generalmente en el mismo recipiente de reacción que la alquilación reductora, proporcionando N³"-[2-(decilamino)etil]vancomicina.
- 40
- 45 El derivado glucopéptido resultante de la alquilación reductora seguidamente se acopla con ácido aminometilfosfónico y formaldehído en la fracción resorcinol bajo condiciones básicas, rindiendo telavancina o una sal de la misma. Esta etapa se lleva a cabo típicamente poniendo en contacto un exceso de ácido aminometilfosfónico, tal como entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 equivalentes molares con aproximadamente un equivalente molar de formaldehído, tal como entre aproximadamente 0,9 y aproximadamente 1,1 equivalentes molares, y aproximadamente un equivalente molar del derivado glucopéptido resultante de la alquilación reductora o una sal del mismo en presencia de una base.
- 50 El formaldehído utilizado en esta etapa del procedimiento típicamente se añade en una solución acuosa, por ejemplo en forma de una solución al 37% en peso en agua que contiene opcionalmente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso de metanol (es decir, formalina).
- Puede utilizarse cualquier base adecuada en esta reacción, incluyendo, por ejemplo, bases orgánicas tales como aminas terciarias, y bases inorgánicas, tales como hidróxidos de metal alcalino (es decir, hidróxido sódico).
- 55 Típicamente, la base es una amina terciaria, tal como, a título de ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina y similares. La proporción molar de la base a la amina que contiene fosfono es de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 5:1. Típicamente, el pH de la mezcla es de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 11. Esta reacción se lleva a cabo en un diluyente inerte, tal como agua, acetonitrilo/agua y similares. Por ejemplo, esta etapa del procedimiento puede llevarse a cabo en acetonitrilo/agua o en agua que presenta una proporción en v/v comprendida entre aproximadamente 3:1 y la totalidad de agua.
- 60

Esta etapa del procedimiento típicamente se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 30°C, por ejemplo entre aproximadamente -10°C y aproximadamente -5°C, durante aproximadamente 6 a aproximadamente 48 horas, o hasta que la reacción se ha completado sustancialmente.

5 El compuesto o sal resultante se aísla mediante procedimientos convencionales, incluyendo, la precipitación, la filtración y similares. En un procedimiento de aislamiento típico, el pH de la mezcla se aísla a un valor de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 mediante la adición de un ácido adecuado, tal como ácido hidrocórico acuoso. Generalmente, la temperatura de la mezcla se mantiene en un valor inferior a aproximadamente 5°C durante la acidificación. A continuación, se añade un diluyente orgánico, tal como acetonitrilo, para estimular la precipitación del producto de reacción y el precipitado resultante se recoge mediante filtración y opcionalmente se lava con diluyente adicional. Alternativamente, dicha solución puede utilizarse directamente para formar las sales hidrocórico de la presente invención.

15 Si se desea, el precipitado formado anteriormente se purifica adicionalmente mediante HPLC de fase inversa u otros métodos cromatográficos, tales como, por ejemplo, cromatografía en resina. Se encuentra disponible comercialmente una amplia diversidad de resinas de poliestireno-divinilbenceno adecuadas para la utilización en cromatografía en resina, tal como, por ejemplo, de TosoHaas (Montgomery, PA), Rohm & Haas (Philadelphia, PA), Mitsubishi Chemical Industries LTD. (Tokyo, Japón) y Dow Chemical Co. (Midland, MI).

20 La resina se prepara mediante humectación en exceso de agua y lavado con agua acidificada y/o con una solución acuosa de un solvente orgánico polar acidificado. La muestra de telavancina que debe purificarse se disuelve en agua acidificada que contiene opcionalmente un solvente orgánico polar.

25 Entre los solventes orgánicos polares adecuados se incluyen metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo y similares. Entre los ácidos adecuados para la acidificación de la primera y segunda soluciones acuosas se incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido hidrocórico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácidos similares. El pH de la solución de muestra preferentemente es de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5. Se extrae una porción reducida de la solución de muestra y se utiliza como estándar para el análisis.

30 Se carga la solución de muestra en la columna y se eluye con una segunda solución de un solvente orgánico polar acidificado, que se recoge de la columna en fracciones. Típicamente, la segunda solución acuosa acidificada se encuentra a una concentración de aproximadamente 10 mM de ácido y proporcionalmente se encuentra en una proporción de entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 1:15 de solvente orgánico polar:agua.

35 Se realiza un seguimiento de cada fracción para la presencia, concentración y pureza de la muestra, por ejemplo mediante cromatografía de capa fina o HPLC. Las fracciones que contienen una pureza de muestra superior a un umbral prefijado, tal como, a título ilustrativo, aproximadamente 85% de telavancina pura (o sal de la misma), se agrupan. Típicamente, la concentración de Compuesto 1 en las fracciones que deben agruparse es de aproximadamente 0,5 a 5,0 mg/ml.

40 Con el fin de incrementar la concentración de telavancina, las fracciones agrupadas recogidas anteriormente se cargan en una segunda columna de resina de poliestireno. El procedimiento sirve además como procedimiento para el intercambio de sales para convertir cualesquiera sales secundarias (formadas mediante la interacción del ácido y la telavancina durante la etapa de purificación anteriormente indicada) en sales hidrocórico. Típicamente se prepara la telavancina en forma de una sal hidrocórico. Sin embargo, durante la etapa de purificación anteriormente indicada, pueden formarse cantidades minúsculas de una sal diferente.

45 Las fracciones agrupadas recogidas durante la etapa de purificación anterior se diluyen con agua, por ejemplo las fracciones pueden diluirse aproximadamente dos veces, y después se cargan en una segunda columna de cromatografía en resina. Se utiliza una solución de acetonitrilo:agua:ácido clorhídrico, en una proporción de volúmenes de, por ejemplo, 10:90:0,5, para lavar la columna. Se utiliza una solución de acetonitrilo:agua en una proporción de volúmenes de -40-60:60-40 para eluir el compuesto de interés de la columna, realizando simultáneamente un seguimiento de las fracciones. Las fracciones que contienen una concentración de muestra que es superior a un umbral deseado, tal como, por ejemplo, 5 mg/ml, se agrupan. Para una purificación o concentración adicional, esta etapa de purificación mediante cromatografía en resina puede repetirse múltiples veces. Alternativamente, el producto purificado puede aislarse del eluido mediante precipitación y filtración, o mediante otros métodos conocidos por el experto en la materia.

50 Típicamente, las fracciones agrupadas resultantes son una sal trihidrocórico de telavancina con un contenido de iones cloro superior a 5,0% en peso en una solución acuosa de acetonitrilo con un pH inferior o igual a aproximadamente 2,0.

Para el procedimiento de la presente invención descrito en la presente memoria, la composición de la etapa (a) puede ser de las fracciones agrupadas recogidas en la etapa de concentración e intercambio de sales indicada anteriormente o las fracciones pueden procesarse adicionalmente, por ejemplo secarse o liofilizarse, y después redisolverse en un sistema de solventes acuosos para comprender la composición de la etapa (a).

Los métodos utilizados en las reacciones anteriormente indicadas son bien conocidos de la técnica. Los reactivos adecuados se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos convencionales utilizando materias primas y reactivos convencionales disponibles comercialmente. Ver, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, Jerry March, 4a edición, 1992, John Wiley and Sons, New York, página 959, y Frank R. Hartley (editor), *The Chemistry of Organophosphorous Compounds*, vol. 1-4, John Wiley and Sons, New York, 1996, y referencias citadas en los mismos.

En los Ejemplos, posteriormente, se describen detalles y métodos adicionales para preparar el compuesto de la presente invención.

Los ejemplos siguientes se proporcionan con el fin de ilustrar la presente invención y no deben interpretarse en modo alguno como limitativos del alcance de la presente invención.

Ejemplos

En los Ejemplos, posteriormente, las abreviaturas siguientes presentan los significados siguientes. Cualesquiera abreviaturas no definidas presentan sus significados aceptados de manera general. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en grados Celsius (°C). ACN=acetonitrilo, VL/h=volúmenes de lecho por hora, DMF=N,N-dimetilformamida, eq.=equivalente molar, Fmoc=9-fluorenilmetoxicarbonilo, MTBE=éter metil-terc-butílico, CCF=cromatografía en capa fina, TFA=ácido trifluoroacético.

En los ejemplos descritos posteriormente, se llevó a cabo el análisis de la muestra de HPLC utilizando un aparato Series 1100 de Agilent (Palo Alto, CA) con columnas Zorbax RP-Bonus de 4,6 mm x 250 mm, proporcionadas por Agilent, que presentaban un tamaño de poro de 5 micrómetros, con relleno de sílice C14. La detección se realizó mediante absorbancia de U.V. a 254 nm. La fase móvil A era 2%-98%-0,1% de ACN-H₂O-AFT, y la fase móvil B era 90%-10%-0,1% ACN-H₂O-AFT. Se utilizó un caudal de 1,0 ml/min con la fase móvil A que contenía el gradiente de fase móvil B siguiente: 10% a 43% de B durante 30 minutos; 43% de B durante 5 minutos; 43% a 100% de B durante 5 minutos, 100% a 10% de B durante 1 minuto y 10% de B durante 14 minutos.

En los ejemplos siguientes, se obtuvo semihidrato de hidrocloreto de vancomicina de Alpharma, Inc., Fort Lee, NJ 07024 (Alpharma AS, Oslo, Noruega). Otros reactivos y reactantes se encuentran disponibles de Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI). Además, a menos que se indique lo contrario, se obtuvieron materias primas y solventes de proveedores comerciales (tales como Aldrich, Fluka, Sigma y similares) y se utilizaron sin purificación adicional.

Se utilizó un coulombímetro Brinkmann Metrohm Karl Fischer modelo 831 con bomba/agitador modelo 703 para determinar el contenido de agua de las muestras de ensayo. Se determinó el porcentaje en peso de iones cloro en las muestras de ensayo mediante titulación potenciométrica utilizando nitrato de plata 0,1 N y un titulador potenciométrico 736 GP Titrimo, Metrohm Ltd. (Herisau, Suiza). Los equipos se calibraron periódicamente frente a muestras conocidas para verificar la precisión.

Ejemplo 1

Síntesis de una sal hidrocloreto de telavancina con un contenido de iones cloro superior a aproximadamente 4,8.

a. Preparación de hidrocloreto de N^{van}-2-(n-decilamino)etil-vancomicina

A un matraz de tres cuellos de 5 litros dotado de un agitador mecánico, un termómetro y un burbujeador de nitrógeno se añadió DMF (760 g, 800 ml) y se calentó hasta una temperatura de entre 30°C y 35°C. Bajo agitación, se añadieron sucesivamente 24 ml de diisopropiletilamina (18,1 g, 0,14 mmoles, 2 eq.) e hidrocloreto de vancomicina (100 g, 0,067 moles, 1 eq.) (en partes). Se enjuagó el embudo de adición con DMF (114 g, 120 ml). La mezcla se agitó a una temperatura de entre 30°C y 35°C durante 0,5 horas, y después se enfrió hasta una temperatura de entre 20°C y 25°C. Se añadió N-Fmoc-decilaminoacetaldehído (29,7 g, 0,07 moles, 1,05 eq.) a la mezcla, que se agitó a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante 6 a 8 horas. Se añadió metanol (220 g, 280 ml), seguido de ácido trifluoroacético (31,2 g, 21 ml, 0,272 moles, 4 eq.). Tras agitar la mezcla durante aproximadamente 15 minutos, se añadió complejo de borano-terc-butilamina (5,7 g, 0,067 moles, 1 eq.) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 2 horas. Se añadió terc-butilamina (29,8 g, 0,403 moles, 6 eq.) y la mezcla resultante se calentó hasta aproximadamente 55°C y se agitó durante 2 a 3 horas. La mezcla se enfrió hasta una temperatura de entre aproximadamente 20°C y 25°C y se añadió HCl 0,5 N (540 ml) a una temperatura de entre

aproximadamente 20°C y 25°C para ajustar la solución a un pH de entre 7,25 y 7,35. Se añadió una solución hipersalina al 10% (2.400 g) durante aproximadamente 4 horas, manteniendo simultáneamente la temperatura entre aproximadamente 20°C y 25°C, después de lo cual se enfrió la suspensión hasta una temperatura de entre 0°C y 5°C y se agitó durante 3-4 horas. La suspensión resultante se filtró a través de papel de filtro Whatman nº 2 (18,5 cm de diámetro, 8 micrómetros). La torta húmeda se lavó sucesivamente con agua (2x200 g) y éter metil-terc-butílico (2x200 g). La torta húmeda se suspendió nuevamente con acetato de etilo (600 g) durante 8-12 horas. Esta mezcla se filtró y después se lavó con acetato de etilo (2x100 g). La torta húmeda se secó a 40°C bajo vacío doméstico (40 a 50 mmHg) hasta que el contenido de agua alcanzase un límite de detección (LDD) inferior a aproximadamente 10%. Se obtuvo el compuesto del título (102 g, pureza ~85%) en forma de polvos blanquecinos y se utilizó en la reacción siguiente sin purificación.

b. Preparación de hidrocloreuro de telavancina en bruto

A un matraz de tres cuellos de 12 litros dotado de un agitador mecánico, un termómetro y un burbujeador de nitrógeno se añadió ácido aminometilfosfónico (47,7 g, 0,43 moles, 5 eq.). Se añadió acetonitrilo (786 g, 1 litro) y agua (1.000 g, 1 litro) y la mezcla se agitó para su disolución a una temperatura de entre 20°C y 25°C. Se añadió diisopropiletilamina (222 g, 0,3 litros, 20 eq.) y la mezcla se agitó a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante 20 minutos. Se añadió el producto de la preparación (a), indicado anteriormente, hidrocloreuro de N^{van}-2-(n-decilamino)etil-vancomicina (200 g, 0,086 moles ensayados, 1 eq.) y la mezcla se agitó a una temperatura de entre 20°C y 25°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a -5°C antes de añadir formaldehído al 37% en peso en agua (9,08 g, 0,111 moles, 1,3 eq.). La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 12 a 24 horas. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota HCl 3 N (615 ml) para ajustar el pH de la mezcla a un valor de entre 10,8 y 2,8. La mezcla se calentó hasta una temperatura de entre 20°C y 25°C. Se añadió etanol (al 95%, 8 litros) a la mezcla durante un periodo de ~2,5 horas. La suspensión resultante se agitó a una temperatura de entre 5°C y 10°C durante 16 horas. La suspensión se filtró a través de un papel de filtro Whatman nº 2 (24 cm de diámetro, 8 micrómetros). La torta húmeda se lavó con acetato de etilo (2x200 ml), proporcionando unos polvos finos de color blanquecino. La torta se secó a 25°C, rindiendo hidrocloreuro de telavancina y se confirmó que era el compuesto del título mediante análisis de HPLC (184 g, pureza: 76,5%).

c. Etapas de purificación

Se cargó resina de poliestireno-divinilbenceno HP20SS (Agilent) en una columna de 2" x 25 cm dotada de un regulador de contrapresión, una bomba peristáltica, un detector de U.V. y un recolector de fracciones.

Se preacondicionó la columna mediante el bombeo de 3 volúmenes de lecho (VL) de etanol al 100% por la columna a un caudal de aproximadamente 2-3 VL/h. La columna se equilibró con la fase móvil A {15% de etanol (190 grados prueba desnaturalizado con metanol al 5%), 85% de agua, 1% de ácido acético}, 3-5 VL a un caudal de 2-3 VL/h, antes de cargar las muestras.

Se mezcló una solución del producto de la Preparación (b), anteriormente, con 80:10:10 (v/v/v) de agua:etanol:ácido acético a una concentración de entre 20 y 25 mg/ml y se agitó durante 1 a 2 horas. La solución se mezcló con Celite (5 g/l de solución) durante 15 minutos, se filtró a través de un filtro de 1 micrómetro y se cargó en la columna a un caudal de 1,5 VL/h. La columna se lavó con fase móvil A a un caudal de 20 ml/minuto durante 30 minutos (~1 VL). Se utilizó la fase móvil B (26% de etanol, 72% de agua, 1% de acetato de etilo y 1% de ácido acético) a un caudal de ~1 VL/h (13,5 ml/minuto para un cartucho Biotage 75M) durante ~5 horas, eluyendo fracciones separadas que presentaban un volumen de aproximadamente 27 ml cada una.

Se analizó cada fracción mediante cromatografía de capa fina para la presencia de telavancina. A continuación, se analizaron las fracciones que contenían telavancina mediante HPLC para determinar la concentración y la pureza de telavancina en la fracción. Se agruparon aquellas fracciones que presentaban una pureza de por lo menos 85%. El volumen total de las fracciones agrupadas con una pureza aceptable era de ~5 VL.

d. Concentración e intercambio de sales

Se lavó la resina de poliestireno-divinilbenceno Amberlite XAD-1600 (Rohm & Haas) con una mezcla de 90% de agua desionizada, 10% de etanol y 0,1% de ácido acético (v/v/v) durante 3 días. La resina se cargó en la columna, después la columna se preacondicionó mediante el bombeo de 3 volúmenes de lecho (VL) de etanol al 100% por la columna a un caudal de aproximadamente 2 VL/h. La columna se equilibró con la fase móvil A {15% de etanol (190 grados prueba desnaturalizado con metanol al 5%), 85% de agua, 0,6 % de ácido acético}, 3-5 VL a un caudal de ~2 VL/h, antes de cargar las muestras.

Las fracciones agrupadas que se habían recogido en la etapa de purificación (c), anteriormente, se diluyeron con agua (2 x volumen de fracción agrupada) y se ajustó la composición del solvente de ~25% de etanol acuoso a 85%

de agua, a 15% de etanol mediante la adición de agua. A continuación, se bombeó la solución por la columna a un caudal de ~1 VL/h. Se determinó que la eficiencia de captura, analizada con un detector de U.V., era >98%.

5 Se preparó una solución de acetonitrilo-agua-solución acuosa conc. de ácido clorhídrico en una proporción de volúmenes de 10:90:0,5 y se bombeó por la columna durante 2 VL a un caudal de ~1 VL/h.

10 A continuación, se bombeó una solución de acetonitrilo-agua en una proporción de volúmenes de 50:50, de pH ajustado a 2,0 con HCl concentrado, por la columna a un caudal de ~1 VL/h, eluyendo la sal hidrocloreto de la telavancina de la columna.

15 Se recogió cada fracción y se sometió a ensayo para la presencia de la sal hidrocloreto de telavancina. Se recogieron fracciones hasta que ya no se detectaba la sal hidrocloreto de telavancina. Se agruparon las fracciones que contenían aproximadamente 20-30% de sal hidrocloreto de telavancina. 2-3 VL de la solución de liberación resultó suficiente para recuperar >95% de la muestra capturada. Las fracciones agrupadas se utilizaron directamente en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, posteriormente, o se liofilizaron y después se redisolvió para la utilización en el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.

Ejemplo 2

20 Preparación y aislamiento de una sal hidrocloreto de telavancina con un contenido de iones cloro de 4,1 por ciento en peso

25 Se disolvió una sal hidrocloreto de telavancina (1,14 litros) (preparada tal como se describe en el Ejemplo 1) en 1:1 (v/v) acetonitrilo y agua (pH: 1,93; concentración: ~30 mg/ml). Se ajustó el pH de la solución a pH 3,78 con solución acuosa 10 N de NaOH (~3 ml) a 22°C. A esta solución se añadió gota a gota acetonitrilo (3,42 litros) a 22°C durante un periodo de 3,5 horas, proporcionando un precipitado en forma de una suspensión lechosa. Esta mezcla se agitó durante 1,5 horas y después se dejó en reposo sin agitar durante aproximadamente 14 horas. A continuación, la mezcla precipitada se filtró y la torta húmeda resultante se lavó sucesivamente con acetonitrilo y MTBE (200 ml cada uno). La torta húmeda se secó bajo nitrógeno durante 1 hora y después se tamizó (500 micrómetros). Los polvos resultantes se secaron a 22°C bajo un vacío de 45 a 50 mmHg durante 96 horas, proporcionando 32,5 gramos (~40%) del compuesto del título en forma de polvos blanquecinos (pureza de HPLC: 91,3%, 3,84% en peso de cloro y 5,84% en peso de agua). Este material presentaba un contenido de iones cloro de 4,1% en peso tras ajustar para el contenido de agua.

35 Mediante la utilización del procedimiento descrito anteriormente y mediante la modificación de la cantidad de NaOH añadido, se aislaron sales hidrocloreto de telavancina con un contenido de iones cloro de 5,74, 5,60, 4,69, 4,59, 4,41, 3,94, 3,68 y 2,42% en peso a partir de soluciones con un pH de 1,8, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 y 5,0, respectivamente.

40 Ejemplo 3

Efecto del contenido de iones cloro sobre la estabilidad

45 Se determinó el efecto del contenido de iones cloros sobre la estabilidad de las sales hidrocloreto de telavancina almacenadas a -20°C, a 5°C y a 25°C.

50 Se introdujeron ocho lotes de sales de hidrocloreto de telavancina preparados tal como se describe en el Ejemplo 2 en viales de vidrio idénticos y se almacenaron a -20°C, a 5°C y a 25°C bajo condiciones que de otro modo eran idénticas durante dos semanas. Se utilizaron los cambios del % de área de HPLC para las impurezas pseudoaglicona y aglicona para evaluar la estabilidad relativa.

55 Los resultados para las muestras almacenadas a la temperatura más alta, 25°C, se muestran a continuación, en la Tabla 1. El incremento de las impurezas pseudoaglicona y aglicona para las muestras almacenadas a las temperaturas más bajas fue de menor magnitud aunque mostró las mismas tendencias.

Tabla 1

Datos experimentales para las sales hidrocloreto de telavancina almacenadas a 25°C durante un periodo de 2 semanas							
pH	Contenido de iones cloro (%) de comp. 1	Pseudoaglicona de comp. 1 (% de área de HPLC)			Aglicona de comp. 1 (% de área de HPLC)		
		Inicial	2 semanas	Cambio en 2 semanas	Inicial	2 semanas	Cambio en 2 semanas
1,8	5,74	0,89	1,94	+1,05	0,43	1,08	+0,65

2,0	5,60	0,48	1,11	+0,63	0,15	0,41	+0,26
2,5	4,69	0,45	0,62	+0,17	0,07	0,13	+0,06
3,0	4,59	0,52	0,72	+0,20	0,10	0,17	+0,07
3,5	4,41	0,42	0,53	+0,11	0,06	nd*	nd*
4,0	3,94	0,43	0,56	+0,13	0,04	0,09	+0,05
4,5	3,68	0,43	0,51	+0,08	0,06	0,08	+0,02
5,0	2,42	0,32	0,40	+0,08	0,03	0,05	+0,02
*no determinado.							

El contenido de iones cloro mostrado en la Tabla 1 se calculó tras restar el contenido de agua de la muestra. Para cada muestra se indica el pH de la mezcla a partir de la que se ha aislado. La columna denominada "cambio en 2 semanas" es la diferencia del % de área de HPLC entre el valor observado tras dos semanas y el valor inicial, y se ilustra gráficamente en las figs. 1 y nº 2.

Tal como se muestra en las figs. 1 y 2, las sales hidrocloreto de telavancina con un contenido de iones cloro superior a 4,8% en peso (5,74% en peso y 5,60% en peso), es decir, aquéllas precipitadas bajo condiciones de pH bajo (pH 1,8 y 2,0) mostraban niveles incrementados de productos secundarios hidrolizados durante un periodo de dos semanas a 25°C. Concretamente, tras dos semanas, las sales hidrocloreto de telavancina precipitadas a pH bajo mostraron un incremento del % de área de HPLC para la impureza de pseudoaglicona de 0,6 ó superior, y un incremento del % de área de HPLC para la impureza aglicona de 0,3 ó superior.

Inesperadamente, las sales hidrocloreto de telavancina con un contenido de iones cloro de entre aproximadamente 2,4% en peso y aproximadamente 4,8% en peso eran notablemente más estables bajo las mismas condiciones. Para dichas sales, el cambio de % de área de HPLC en 2 semanas para la impureza pseudoaglicona se encontraba comprendido entre 0,1 y 0,2. De manera similar, el cambio del % de área de HPLC para la impureza aglicona era inferior a 0,1. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, las sales hidrocloreto de la presente invención mostraron una estabilidad significativamente mejorada en comparación con las sales dadas a conocer anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Sal hidrocioruro de telavancina con un contenido de iones cloro de entre 3,7% en peso y 4,4% en peso.
- 5 2. Sal hidrocioruro según la reivindicación 1, en la que el contenido de iones cloro es de entre 3,9% en peso y 4,4% en peso.
3. Sal hidrocioruro según la reivindicación 1, en la que el contenido de iones cloro es de entre 3,7% en peso y 3,9% en peso.
- 10 4. Utilización de una sal hidrocioruro de telavancina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la preparación de una composición o formulación farmacéutica.

Fig. 1

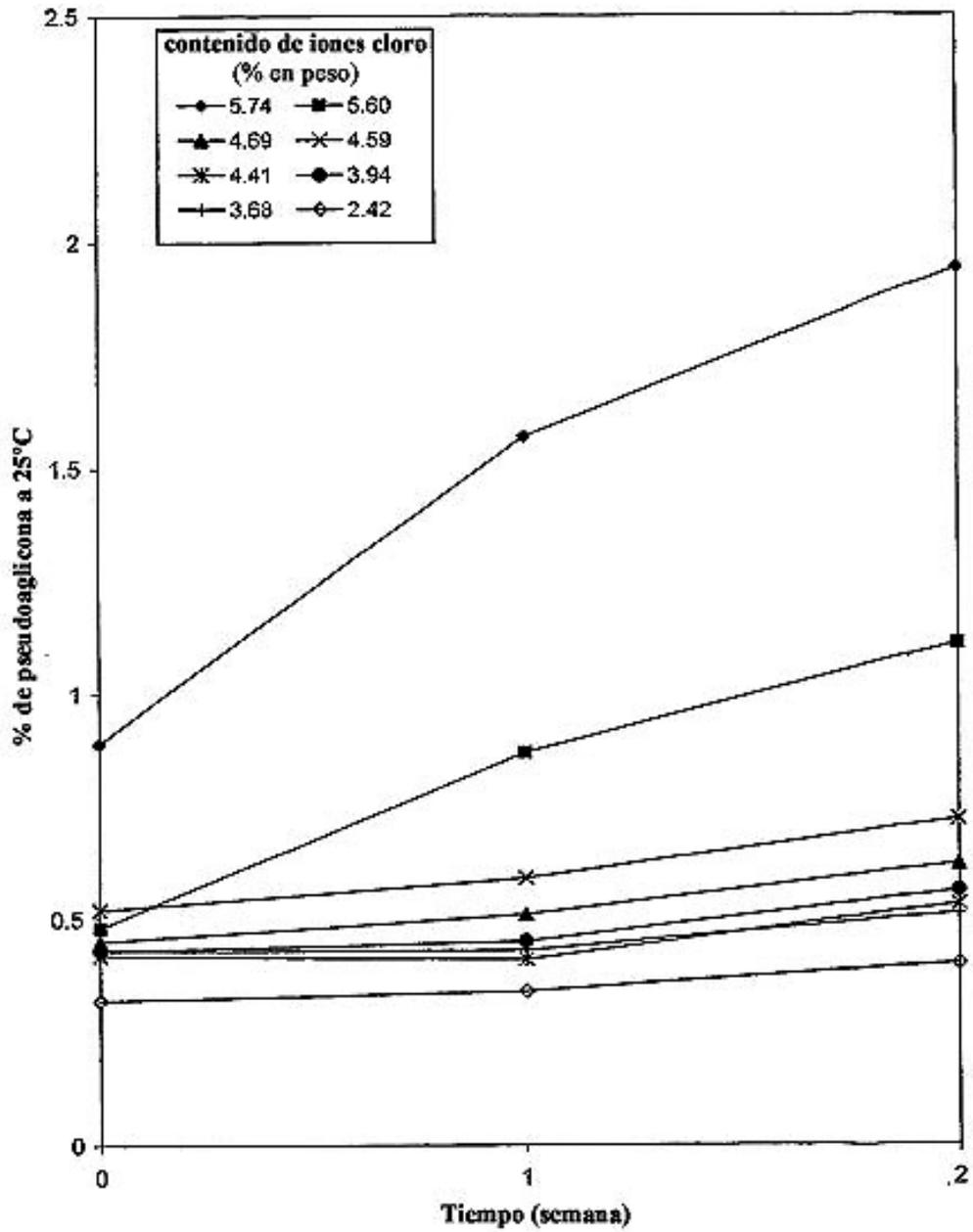


Fig. 2

