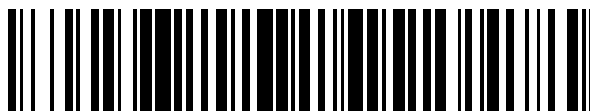


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 290**

51 Int. Cl.:

**C07D 477/20** (2006.01)

**C07D 477/04** (2006.01)

**C07D 477/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2010 E 10751027 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2407468**

54 Título: **Método mejorado para preparar meropenem usando polvo de zinc**

30 Prioridad:

**13.03.2009 KR 20090021622**

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

**16.07.2014**

73 Titular/es:

**DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
(50.0%)  
223-23, Sangdaewon dong Joongwon-gu  
Sungnam-si  
Kyunggi-do 462-120, KR y  
DAEWOONG BIO INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SONG, YOON SEOK;  
PARK, SUNG WOO;  
YOON, YEON JUNG;  
YOON, HEE KYOON;  
MOON, SEONG CHEOL;  
LEE, BYUNG GOO;  
CHOI, SOO JIN y  
JUN, SUN AH**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 477 290 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**

Método mejorado para preparar meropenem usando polvo de zinc

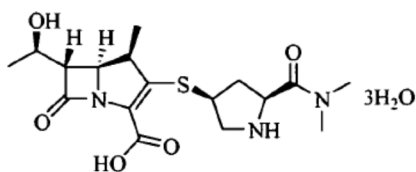
**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método novedoso para preparar meropenem trihidrato que se ha reconocido como el mejor material antibiótico de carbapenem con excelente eficacia y seguridad. Concretamente, la presente invención se refiere a un método para preparar meropenem trihidrato con alta pureza y rendimiento realizando una  
10 reacción de desprotección en condiciones de reacción moderadas usando polvo de zinc.

**Antecedentes técnicos**

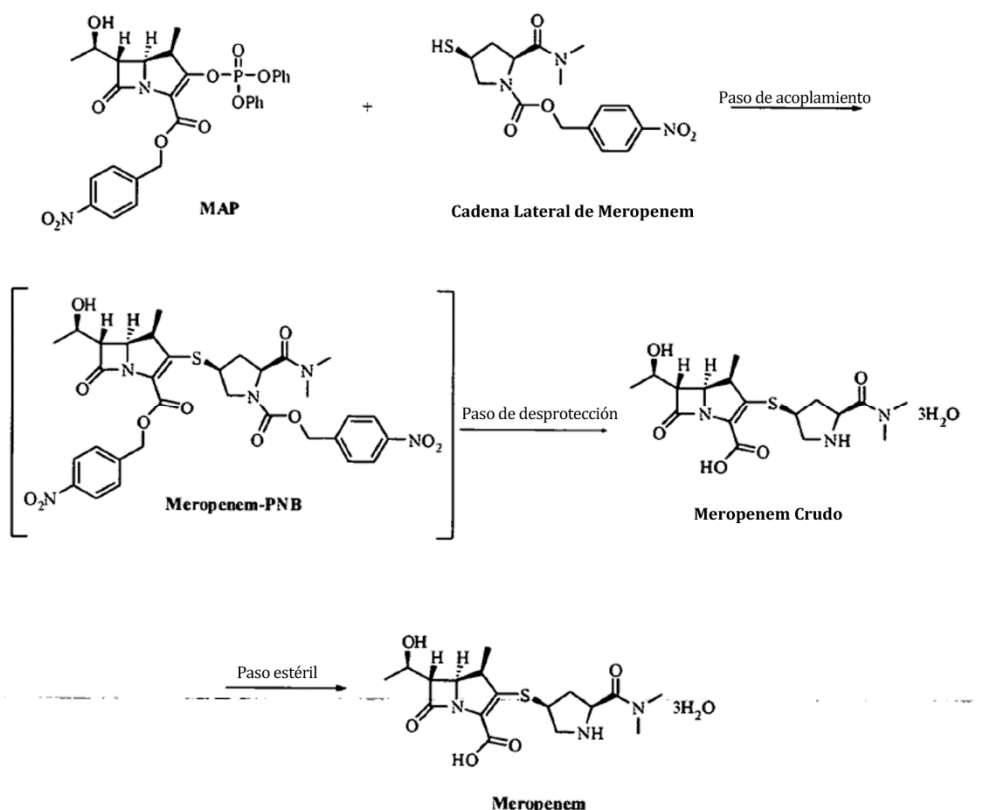
El meropenem trihidrato (meropenem·3H<sub>2</sub>O) [nombre químico: ácido (4R,5S,6S)-3-((3S,5S)-5-(dimetilcarbamoyl)pirrrolidin-3-iltio)-6-((R)-1-hidroxietil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico, trihidrato] es un compuesto que tiene la estructura de la siguiente fórmula (1):

[Fórmula 1]



20 Como estado de la técnica respecto a la síntesis de meropenem, la patente en EE UU No. 4.943.569 divulga un método para obtener meropenem amorfo mediante reacción de acoplamiento de MAP con un material de cadena lateral como se muestra en el esquema de reacción 1 a continuación para preparar meropenem-PNB cuyo grupo  
25 carboxílico está protegido por un grupo p-metoxibencilo o grupo p-nitrobencilo, disolviéndolo en una cantidad apropiada de un solvente mezcla de tetrahidrofurano y etanol, hidrogenándolo a temperatura ambiente durante 3 horas en una solución tampón de ácido morfolinopropanosulfónico en presencia de paladio-carbono al 10% con el 120% de relación en peso, filtrando el catalizador, evaporando el tetrahidrofurano y etanol al vacío, lavando la  
30 solución residual con acetato de etilo, evaporando el solvente en una solución acuosa al vacío, aislándolo por cromatografía en columna usando CHP-20P y liofilizando.

[Esquema de reacción 1]



Además, la patente en EE UU No. 4.888.344 introduce un método para obtener meropenem trihidrato disolviendo meropenem-PNB en un solvente mezcla de tetrahidrofurano (THF) y agua, añadiendo paladio-carbono al 10% al mismo y haciéndolo reaccionar en una atmósfera de hidrógeno (4,8 atm) a temperatura ambiente durante 5 horas, filtrando el catalizador, evaporando el tetrahidrofurano al vacío, lavando la solución residual con diclorometano, evaporando el solvente en una solución acuosa al vacío, concentrando mediante el uso de un aparato de condensación de ósmosis inversa y cristalización. Comparado con el método de la patente en EE UU No. 4.943.569, puesto que el método de la patente en EE UU No. 4.888.344 no usa una solución tampón de ácido morfolinopropanosulfónico y realiza la reacción de hidrogenación catalizada en un solvente mezcla de agua y tetrahidrofurano, es ventajoso que el hidrato se pueda obtener directamente del líquido concentrado acuoso sin usar los procedimientos de cromatografía en columna, liofilizado, aislamiento y recuperación.

Además, la publicación de patente coreana accesible al público No. 1994-14399 mejora el rendimiento del compuesto diana final introduciendo un proceso novedoso para sintetizar meropenem-PNB que puede reducir los procedimientos de producción y llevar a cabo la producción fácilmente, comparado con un método convencional. Sin embargo, puesto que este método también emplea el procedimiento de desprotección de meropenem-PNB de la patente en EE UU No. 4.943.569, se realiza adicionalmente un procedimiento de cristalización después de obtener meropenem en una forma amorfa para obtener un trihidrato más estable, que produce un rendimiento de meropenem trihidrato del 55,3% (rendimiento de la reacción de desprotección: 69,1%; rendimiento de cristalización: 80%).

Los métodos anteriores tienen procesos complejos y usan dispositivos muy caros. En particular, requieren el caro paladio-carbono en una gran cantidad. Además, puesto que se debe usar el gas hidrógeno muy explosivo, son difíciles de industrializar.

## Contenidos de la invención

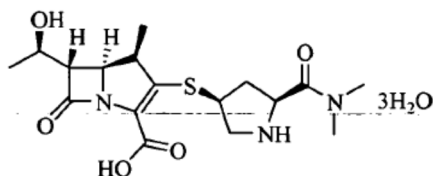
### Problemas que se van a resolver

Las convencionales técnicas anteriores para preparar meropenem tienen los problemas explicados anteriormente. En particular, se piensa que sus condiciones para eliminar el grupo p-nitrobenzilo no son apropiadas para la industrialización. Según esto, los inventores presentes han realizado una investigación intensiva para desarrollar un método que se lleva a cabo en condiciones más moderadas, es fácil de aplicar industrialmente y tiene mejoras en términos de rendimiento y calidad. Como resultado de tales esfuerzos, los inventores presentes encontraron que tales fines se pueden lograr usando polvo de zinc en el procedimiento de desprotección y por tanto completaron la presente invención.

**Medios técnicos**

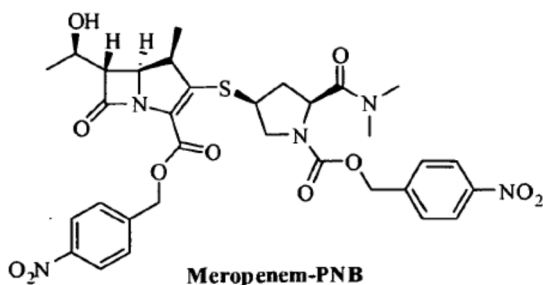
Por tanto, la presente invención proporciona un método para preparar meropenem trihidrato de fórmula (1):

[Fórmula 1]



el método se caracteriza en hacer reaccionar meropenem-PNB de fórmula (2) [3-((3S,5S)-5-(dimetilcarbamoyl)-1-((4-nitrobenzilo)carbonil)pirrrolidin-3-iltio)-6-((R)-1-hidroxiethyl)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de (4R,5S,6S)-4-nitrobenzilo]

[Fórmula 2]



con polvo de zinc en un solvente mezcla de un solvente orgánico y una solución acuosa de fosfato para eliminar el grupo p-nitrobenzilo, eliminando el fosfato de la mezcla resultante y cristalizando el meropenem trihidrato con un solvente mezcla para cristalización.

**Efecto de la invención**

Al compensar el problema de las técnicas anteriores que eliminan el grupo p-nitrobenzilo a través de una reacción con hidrógeno a alta presión, la presente invención proporciona un método que es industrialmente seguro ya que utiliza, en una condición moderada que usa polvo de zinc, la eliminación del grupo p-nitrobenzilo que es un grupo protector de grupo carboxílico en compuestos imina (amina) de tipo carbapenem. Además, la presente invención alcanza el efecto de reducción de coste usando resinas iónicas baratas, y el efecto de mejora de la calidad eliminando eficazmente impurezas de fosfato después de la reacción. Además, la presente invención proporciona efectos adicionales de facilidad y mejora de la productividad realizando *in situ* el procedimiento de acoplamiento para sintetizar meropenem-PNB y el procedimiento de desprotección para eliminar el grupo p-nitrobenzilo.

**Explicación concreta para llevar a cabo la invención**

El procedimiento para preparar meropenem trihidrato a partir de meropenem-PNB de fórmula (2) es un procedimiento de desprotección del grupo p-nitrobenzilo que es un grupo de protección. La reacción se realiza en un solvente mezcla de un solvente orgánico capaz de disolver meropenem-PNB y una solución acuosa de fosfato, de 20 a 50°C durante 0,5 a 5 horas, preferiblemente de 1 a 1,5 horas.

El solvente orgánico capaz de disolver meropenem-PNB se selecciona de tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, cloruro de metileno, cloroformo y similares. A la solución en solvente orgánico de meropenem-PNB, se añade una solución acuosa de fosfato de 0,5 a 1,6 M, preferiblemente 1,5 M, la temperatura se ajusta a aproximadamente 25°C, y se añade lentamente polvo de zinc a la misma. La relación de mezcla de solvente orgánico: solución acuosa de fosfato es de 5:5 a 15:30, preferiblemente 10:20 en volumen por peso de meropenem-PNB. El fosfato se puede seleccionar de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , y preferiblemente se usa  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Es preferible que su concentración se convierta en un estado casi saturado según se añade la solución de meropenem-PNB. Si la concentración del fosfato es baja, la reacción termina con un intermedio en el que solo la parte nitró del grupo de protección se reduce a amina, y por tanto el compuesto diana no se puede obtener con el máximo rendimiento. Si se usa una solución de tampón fosfato, comparado con el uso de fosfato solo, se generan una gran cantidad de impurezas debido a la considerable descomposición del compuesto diana, lo que produce que el rendimiento y el contenido disminuyan. El polvo de zinc se añade en una cantidad de 4 a 8 veces mayor que

meropenem-PNB en base a peso. Si el polvo de zinc se añade en porciones para evitar la descomposición del compuesto diana debido a la drástica generación de calor, el fenómeno de la drástica generación de calor se puede minimizar. Si la temperatura para la reacción de desprotección es menor de 20°C, la reacción procede hasta el intermedio amina primariamente reducido solo, lo que produce la no terminación de la reacción. Si la temperatura es mayor de 50°C, la velocidad de reacción y el grado de terminación aumentan pero el compuesto diana se descompone en una gran cantidad, lo que produce una disminución en el rendimiento y la pureza.

Si la reacción se completa, se realiza filtración para eliminar el polvo de zinc. En la filtración, el polvo de zinc que queda en el filtro se lava con un líquido mezcla de agua y un solvente orgánico polar tal como tetrahidrofurano, alcohol, etc. para aislar completamente el compuesto diana adsorbido al polvo de zinc en una gran cantidad. El filtrado se separa en fase después, y la fase acuosa se aísla y lava varias veces con un solvente orgánico no polar, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, etc. -para eliminar el solvente orgánico usado como solvente de reacción o líquido de lavado. Si el solvente orgánico que queda se elimina por concentración, el compuesto diana se descompone gradualmente en la solución de reacción ácida débil, lo que produce una pérdida en el rendimiento y el contenido. Particularmente, si el solvente orgánico hidrofílico permanece en la fase acuosa durante el procedimiento de extracción o concentración, previene que el compuesto diana se adsorba a la resina de adsorción y deja que el compuesto diana eluya directamente, lo que produce una pérdida en rendimiento. Según esto, su eliminación es preferible.

El fosfato se elimina de la mezcla resultante obtenida como antes.

La primera eliminación de fosfato se puede alcanzar mediante cristalización. Es decir, una gran cantidad de fosfato se elimina primero en forma de cristal añadiendo un solvente que disuelve el meropenem pero no el fosfato -por ejemplo, un solvente miscible con agua tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, etc., preferiblemente metanol.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, después del procedimiento de extracción la fase acuosa que contiene el compuesto diana se enfría y se añade metanol previamente enfriado para eliminar primero el fosfato. El metanol se añade en un volumen total de 10 a 80 veces mayor que meropenem-PNB. En este momento, si la temperatura en la adición de metanol enfriado es muy alta, se generan muchas impurezas, y por tanto la adición se hace preferiblemente a 20°C o menos. Después de la adición los cristales de fosfato crecen y se filtran para ser eliminados.

Preferiblemente, el producto después de la primera eliminación de fosfato por cristalización y filtración como se ha explicado anteriormente se puede pasar a través de una resina catiónica para eliminar fosfato adicionalmente.

Según una forma de realización preferida de la presente invención, cuando la primera eliminación de fosfato por cristalización y filtración se termina, la fase acuosa que contiene el compuesto diana se enfría y después se pasa a través de una resina catiónica preenjuagada y preenfriada tal como BCMB50, BC108, NM60G, Lewit up 1213, Lewit up 1243, IRC86RF, S8227, etc., preferiblemente, BCMB50, para eliminar fosfato adicionalmente. Es decir, la fase acuosa que contiene el compuesto diana se pasa a través de una resina catiónica, por lo cual se elimina adicionalmente fosfato y se purifica la diana. El pH del compuesto diana que pasa a través de la resina se sube, y el compuesto diana que se pasa a través por completo se ajusta a pH de 5,0 a 7,0, y se puede añadir opcionalmente una solución tampón de metilmorfolina/ácido acético 1N (pH de 6,5 a 7,0) y después se concentra a un volumen de 3 a 20 veces mayor que el peso del meropenem-PNB. La solución tampón de metilmorfolina/ácido acético 1N desempeña un papel de suprimir la descomposición del compuesto diana durante la concentración, aumentando de esta manera el rendimiento final otro 5% o más. Durante el procedimiento de concentrar el eluyente, la concentración se debe hacer a baja temperatura para minimizar la descomposición por calor, y para esto la concentración se lleva a cabo usando un aparato de ósmosis inversa a baja temperatura en un tiempo corto.

Alternativamente, la primera eliminación de fosfato se puede realizar usando una resina de adsorción.

Según otra forma de realización de la presente invención, después de completar la extracción, la fase acuosa que contiene el compuesto diana se enfría y después se elimina el fosfato usando una resina de adsorción preenfriada tal como SP-207, Amberlite®, XAD4, XAD7, Diaion HP-20, HP-40, etc., preferiblemente SP-207. Es decir, la fase acuosa que comprende el compuesto diana se adsorbe a la resina, y se añade agua a la misma en una cantidad de 50 a 100 veces mayor que la fase acuosa para eliminar el fosfato usado para la reacción y las impurezas muy polares. Después de la eliminación del fosfato, el compuesto diana se eluye por desarrollo con un solvente polar tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo, etc., preferiblemente metanol o etanol, mezclado con agua del 20 al 80% de concentración.

Si se desarrolla una solución acuosa que contiene un solvente orgánico polar en una resina de adsorción, la polaridad cambia y entonces se genera calor considerable, por lo cual el compuesto diana se puede descomponer. Según esto, la solución de desarrollo que se va a usar se debe enfriar tanto como sea posible para minimizar la descomposición del compuesto diana. Las fracciones del eluyente que contienen el compuesto diana se recogen, y opcionalmente se añade una solución tampón de metilmorfolina/ácido acético 1N (pH de 6,5 a 7,0) y después se

concentra a un volumen de 3 a 20 veces mayor que el peso del meropenem-PNB. La solución tampón de metilmorfolina/ácido acético 1N desempeña un papel de suprimir la descomposición del compuesto diana durante la concentración, aumentando de esta manera el rendimiento final otro 5% o más. Durante el procedimiento de concentrar el eluyente, la concentración se debe hacer a baja temperatura para minimizar la descomposición por calor, y para esto la concentración se lleva a cabo usando un aparato de ósmosis inversa a baja temperatura en un tiempo corto.

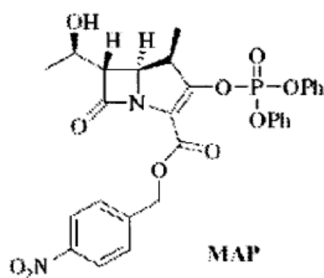
Puesto que el líquido concentrado del eluyente de una resina catiónica o una resina de adsorción como se ha explicado anteriormente ya contiene un solvente que disuelve meropenem, se añade a la misma un solvente que no disuelve meropenem tal como acetona, alcohol isopropílico y tetrahidrofurano, preferiblemente acetona, en un volumen de 10 a 110 veces mayor que el peso de meropenem-PNB, y el cristal se genera a temperatura ambiente durante 1 hora. El cristal se hace crecer enfriando de 0 a 5°C y agitando durante 2 horas, se filtra, lava con acetona y se seca al vacío a 25°C. En las formas de realización de la presente invención, como resultado de medida usando un espectro de RMN, se confirmó que el compuesto diana sintetizado según el presente proceso era un material equivalente al material estándar de USP de meropenem.

Según otra forma de realización de la presente invención, el líquido resultante después de la primera eliminación de fosfato se puede concentrar a un volumen de 3 a 20 veces mayor que el peso de meropenem-PNB, sin pasarlo a través de una resina. En este momento, preferiblemente se puede usar la solución de tampón metilmorfolina/ácido acético como se ha explicado anteriormente. En este procedimiento de concentración, la concentración se debe hacer a una temperatura baja para minimizar la descomposición por calor, y para esto la concentración se lleva a cabo usando un aparato de ósmosis inversa a baja temperatura en un tiempo corto. Además, puesto que este líquido concentrado también contiene ya un solvente que disuelve meropenem, se añade a la misma un solvente que no disuelve meropenem tal como acetona, alcohol isopropílico y tetrahidrofurano, preferiblemente acetona, en un volumen de 10 a 110 veces mayor que el peso de meropenem-PNB, y el cristal se genera a temperatura ambiente durante 1 hora. El primer cristal de meropenem que contiene una cantidad minoritaria de fosfato se hace crecer enfriando de 0 a 5°C y agitando durante 2 horas, se filtra, lava con acetona y se seca al vacío a 25°C. A continuación, el primer cristal de meropenem que contiene fosfato se hace papilla en un solvente de baja disolución de meropenem preenfriado tal como agua para eliminar adicionalmente el fosfato restante. Para eliminar el fosfato restante de forma eficaz al tiempo que se minimiza la pérdida en rendimiento de meropenem, el cristal se lava con un solución mezcla enfriada de isopropanol:agua en una relación de volumen de 1:2 a 3:1, y el segundo cristal obtenido de meropenem se seca al vacío a 25°C.

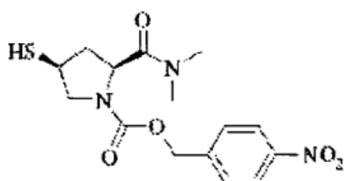
Tal eliminación adicional de fosfato mediante la segunda cristalización de meropenem se puede aplicar al cristal de meropenem obtenido del líquido concentrado del eluyente de una resina catiónica o una resina de adsorción como se ha explicado anteriormente.

El meropenem-PNB de fórmula (2) usado en la presente invención se puede obtener por una reacción de acoplamiento de MAP de la siguiente fórmula (3) [3-(difenoxifosforiloxi)-6-((R)-1-hidroxietil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de (4R,5R,6S)-4-nitrobencilo] y el compuesto de cadena lateral de la siguiente fórmula (4) [2-(dimetilcarbamoil)-4-mercaptopirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-4-nitrobencilo].

[Fórmula 3]



[Fórmula 4]



50 Cadena lateral de meropenem

Al realizar el paso de desprotección para eliminar el grupo p-nitrobencilo que es un grupo protector de carboxilo posterior al paso de acoplamiento para obtener meropenem-PNB de fórmula (2), el paso de desprotección se puede realizar después de la cristalización de meropenem-PNB después del paso de acoplamiento, o sin la cristalización se puede realizar *in situ* en el solvente de extracción sin aislamiento y purificación. Tal procedimiento *in situ* es posible porque después del procedimiento de acoplamiento, el meropenem se disuelve en la fase acuosa y los subproductos se disuelven en la fase orgánica, y por tanto la purificación principal es posible solo mediante el procedimiento de extracción. Si el paso de protección procede *in situ*, el tiempo de producción se reduce y el rendimiento mejora, y por tanto la productividad puede mejorar mucho.

Más concretamente, la reacción de acoplamiento de MAP de fórmula (3) y el compuesto de cadena lateral (4) se puede realizar usando un solvente orgánico muy polar tal como dimetilacetamida, dimetilformamida, etc., como el solvente de reacción en presencia de una base tal como diisopropiletilamina. La reacción se realiza durante 1 a 5 horas de -20°C a temperatura ambiente. Después de que se complete a reacción, la solución de reacción se extrae con un solvente orgánico, se lava con HCl de 0,1 a 6 N, agua saturada con sal, y se trata con sulfato de magnesio anhídrido y carbón activado. Después de la filtración, sin llevar a cabo el procedimiento de concentración del solvente se realiza directamente la cristalización en acetato de etilo para sintetizar meropenem-PNB. Alternativamente, como se ha explicado anteriormente, sin llevar a cabo el procedimiento de cristalización se puede usar la extracción *in situ* del estado líquido en la posterior reacción de desprotección.

En resumen, el método según la presente invención tiene muchas ventajas como sigue:

Primero, es muy económico ya que se usa polvo de zinc barato en la reacción de desprotección, y es fácil de aplicar industrialmente sin el riesgo de explosión ya que la reacción se realiza en condiciones moderadas de temperatura y presión ambiente.

Segundo, los métodos convencionales requieren equipo especial muy caro para la reacción de hidrógeno de desprotección. Sin embargo, el método según la presente invención puede utilizar instalaciones de reacción generales. Además, se puede disfrutar del efecto de reducción de costes ya que se puede usar resina catiónica barata, y la escala de reacción se puede ajustar libremente.

Tercero, la pérdida de rendimiento se puede minimizar realizando la reacción de desprotección *in situ* después de preparar meropenem-PNB sin aislamiento y purificación.

Cuarto, puesto que el fosfato se elimina con eficacia, el contenido aumenta y la calidad mejora según la reducción de las impurezas.

La presente invención se explica en más detalle mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos buscan ilustrar la presente invención solo, y el ámbito de la presente invención no está limitado por ellos.

## Ejemplo 1

### 1-1) Preparación de meropenem-PNB

Se disolvieron 20 g de MAP en 80 ml de dimetilacetamida, y se añadieron 12,5 g del compuesto de cadena lateral. Después de enfriar de 0 a 5°C, se añadieron gota a gota 6,5 ml de diisopropiletilamina. Después de agitar de 0 a 5°C durante 5 horas, se añadieron 120 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua, y la mezcla de reacción se agitó y después se separaron las fases. Se añadieron 80 ml de HCl 0,5 N a la fase de acetato de etilo para eliminar la base restante, y la mezcla resultante se lavó con 200 ml de agua saturada con sal. Se eliminaron el agua restante y el color usando sulfato de magnesio anhídrido y carbón activado. La solución de acetato de etilo que era el filtrado se agitó para generar un cristal. Después de agitar a temperatura ambiente durante 8 horas, enfriar de 0 a 5°C y agitar durante 2 horas y filtrar, se obtuvieron 18,78 g de meropenem-PNB.

### 1-2) Preparación de meropenem trihidrato

Se disolvieron 20 g de meropenem-PNB en 200 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron allí 60 g de fosfato de potasio monobásico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) disuelto en 400 ml de agua y se calentó a 27°C. Se añadieron lentamente 80 g de polvo de zinc en porciones y se agitó entre 25 a 35°C durante 1 hora. Después de confirmar la terminación de la reacción, se añadieron 220 ml de cloruro de metileno y se agitó durante 10 minutos, y después se filtró para eliminar el polvo de zinc. La fase acuosa se separó y se lavó 2 veces con 100 ml de cloruro de metileno, por lo cual el tetrahidrofurano presente en la fase acuosa se eliminó por completo. La fase acuosa se enfrió y desarrollo en una columna llena con la resina de adsorción SP-207 para adsorción. La columna de resina se lavó con 2 l de agua para eliminar la sal de fosfato de potasio usada en la reacción y las impurezas, y se desarrolló con 2 l de metanol al 60% para eluir el meropenem por completo. Las fracciones que contenían meropenem se recogieron se añadió a las mismas una solución tampón de N-metilmorfolina/ácido acético (pH 6,5), y se realizó la concentración a un volumen 10 veces

mayor que el peso de meropenem-PNB. Se añadieron 1100 ml de acetona para generar un cristal y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de filtración y secado, se obtuvieron 9,78 g de meropenem trihidrato.

<sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 5,5(1H), 5,20(2H), 4,75(1H), 4,26(2H), 3,4~ 3,8(4H), 3,3(2H), 3,0(6H), 2,62(1H), 1,2~ 1,3(8H)

## Ejemplo 2

### Preparación de meropenem trihidrato

Se disolvieron 20 g de meropenem-PNB obtenido según el ejemplo 1-1) en 200 ml de acetato de etilo. Se añadieron allí 60 g de fosfato de potasio monobásico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) disuelto en 400 ml de agua y se calentó a 30°C. Se añadieron 80 g de polvo de zinc a la solución de acetato de etilo/fosfato de potasio monobásico y se agitó entre 25 a 35°C durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, el polvo de zinc se filtró y el filtrado se lavó con 60 ml de una solución mezcla de tetrahidrofurano/agua. La fase acuosa se separó, se lavó con 200 ml de cloruro de metileno, y se desarrolló en una columna llena con la resina de adsorción SP-207 para adsorción. La columna de resina se lavó con 2 l de agua para eliminar la sal de fosfato de potasio monobásico usada en la reacción y las impurezas, y se desarrolló con 2 l de metanol al 60% para eluir el meropenem por completo. Las fracciones que contenían meropenem se recogieron, se añadió a las mismas una solución tampón de N-metil morfolina/ácido acético (pH 6,5), y se realizó la concentración a un volumen 10 veces mayor que el peso de meropenem-PNB. Se añadieron 1100 ml de acetona para generar un cristal y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de filtración y secado, se obtuvieron 9,66 g de meropenem trihidrato.

## Ejemplo 3

### Preparación de meropenem trihidrato

Se disolvieron 20 g de meropenem-PNB obtenido según el ejemplo 1-1) en 200 ml de cloruro de metileno. Se añadieron allí 60 g de fosfato de potasio monobásico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) disuelto en 400 ml de agua y se calentó a 30°C. Se añadieron 80 g de polvo de zinc a la solución de cloruro de metileno/fosfato de potasio monobásico y se agitó entre 25 a 35°C durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, el polvo de zinc se filtró y el filtrado se lavó con 60 ml de una solución mezcla de tetrahidrofurano/agua. La fase acuosa se separó, se lavó con 200 ml de cloruro de metileno, y se desarrolló en una columna llena con la resina de adsorción SP-207 para adsorción. La columna de resina se lavó con 2 l de agua para eliminar la sal de fosfato de potasio monobásico usada en la reacción y las impurezas, y se desarrolló con 2 l de metanol al 60% para eluir el meropenem por completo. Las fracciones que contenían meropenem se recogieron, se añadió a las mismas una solución tampón de N-metil morfolina/ácido acético (pH 6,5), y se realizó la concentración a un volumen 10 veces mayor que el peso de meropenem-PNB. Se añadieron 1100 ml de acetona para generar un cristal y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de filtración y secado, se obtuvieron 9,84 g de meropenem trihidrato.

## Ejemplo 4

### Preparación de meropenem trihidrato (proceso *in situ*)

Se disolvieron 20 g de de MAP en 80 ml de dimetilacetamida y se añadieron 12,5 g del compuesto de cadena lateral. Después de enfriar de 0 a 5°C, se añadieron gota a gota 6,5 ml de diisopropiletilamina. Después de agitar durante 5 horas, se añadieron 120 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó y después se separó en fases. Se añadieron 80 ml de HCl 0,5 N a la fase de acetato de etilo para eliminar la base restante, y la mezcla resultante se lavó con 200 ml de agua saturada con sal. Se eliminaron el agua restante y el color usando sulfato de magnesio anhídrido y carbón activado. Sin el procedimiento de concentración del solvente después de la filtración, el siguiente paso se llevó a cabo directamente en el estado de solución de acetato de etilo. Se añadieron 60 g de fosfato de potasio monobásico (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) disuelto en 400 ml de agua a la solución de acetato de etilo y se calentó a 30°C o más. Se añadieron 80 g de polvo de zinc y se agitó entre 25 a 35°C durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, el polvo de zinc se filtró y el filtrado se lavó con una solución mezcla de tetrahidrofurano/agua. La fase acuosa se separó, se lavó 4 veces con 100 ml de cloruro de metileno, y se desarrolló en una columna llena con la resina de adsorción SP-207 para adsorción. La columna de resina se lavó con 2 l de agua para eliminar la sal de fosfato de potasio monobásico usada en la reacción y las impurezas, y se desarrolló con 2 l de metanol al 60% para eluir el meropenem por completo. Las fracciones que contenían meropenem se recogieron, se añadió a las mismas una solución tampón de N-metil morfolina/ácido acético (pH 6,5), y se realizó la concentración a un volumen 10 veces mayor que el peso de meropenem-PNB. Se añadieron 1100 ml de acetona para generar un cristal y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de filtración y secado, se obtuvieron 10,30 g de meropenem trihidrato.

## Ejemplo 5

### Preparación de meropenem trihidrato



Se disolvieron 20 g de meropenem-PNB obtenido según el ejemplo 1-1) en 200 ml de tetrahidrofurano. Se añadió allí fosfato de sodio monobásico ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) 1,6 M y se calentó a 27°C. Se añadieron lentamente 80 g de polvo de zinc y se agitó entre 25 a 35°C durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, se añadieron 220 ml de cloruro de metileno y se agitó durante 10 minutos, y después se filtró para eliminar el polvo de zinc. La fase acuosa se separó, se lavó 2 veces con 100 ml de cloruro de metileno, por lo cual el tetrahidrofurano presente en la fase acuosa se eliminó por completo. La fase acuosa se enfrió y se desarrolló en una columna llena con la resina de adsorción SP-207 para adsorción. La columna de resina se lavó con 2 l de agua para eliminar la sal de fosfato de sodio monobásico usada en la reacción y las impurezas, y se desarrolló con 2 l de metanol al 60% para eluir el meropenem por completo. Las fracciones que contenían meropenem se recogieron, se añadió a las mismas una solución tampón de N-metil morfolina/ácido acético (pH 6,5), y se realizó la concentración a un volumen 10 veces mayor que el peso de meropenem-PNB. Se añadieron 1100 ml de acetona para generar un cristal y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de filtración y secado, se obtuvieron 8,53 g de meropenem trihidrato.

### 15 **Ejemplo 6**

#### Preparación de meropenem trihidrato

Se disolvieron 20 g de meropenem-PNB en 200 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron allí 60 g de fosfato de potasio monobásico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) disuelto en 400 ml de agua y se calentó a 27°C. Se añadieron 80 g de polvo de zinc lentamente en porciones y se agitó entre 25 a 35°C durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, el polvo de zinc se eliminó por filtración. Se añadieron 220 ml de cloruro de metileno y se agitó, y se separaron las fases. La fase acuosa se aisló y se lavó 2 veces con 100 ml de cloruro de metileno, por lo cual el tetrahidrofurano presente en la fase acuosa se eliminó por completo. Después de haber enfriado la fase acuosa, se añadieron gota a gota 800 ml de metanol enfriado para precipitar el cristal de fosfato de potasio. Después de filtrar el cristal, el filtrado se pasó a través de una columna llena con la resina catiónica lavada BCMB50 para eliminar el fosfato restante. Se añadió a la misma una solución tampón de N-metil morfolina/ácido acético (pH 6,5), y se realizó la concentración a un volumen 10 veces mayor que el peso de meropenem-PNB. Se añadieron 1100 ml de acetona para generar un cristal y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de filtración y secado, se obtuvieron 10,15 g de meropenem trihidrato.

Como resultado de medida usando espectro de RMN, se confirmó que el compuesto diana sintetizado según el presente ejemplo era un material equivalente al material estándar de USP de meropenem.

### 35 **Ejemplo 7**

#### Preparación de meropenem trihidrato

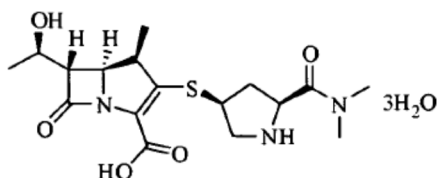
Se disolvieron 20 g de meropenem-PNB en 200 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron allí 60 g de fosfato de potasio monobásico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) disuelto en 400 ml de agua y se calentó a 27°C. Se añadieron 80 g de polvo de zinc lentamente en porciones y se agitó entre 25 a 35°C durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, el polvo de zinc se eliminó por filtración. Se añadieron 220 ml de cloruro de metileno y se agitó, y se separaron las fases. La fase acuosa se aisló y se lavó 2 veces con 100 ml de cloruro de metileno, por lo cual el tetrahidrofurano presente en la fase acuosa se eliminó por completo. Después de haber enfriado la fase acuosa, se añadieron gota a gota 800 ml de metanol enfriado para precipitar el cristal de fosfato de potasio. Después de filtrar el cristal, el filtrado se concentró a un volumen 10 veces mayor que el peso de meropenem-PNB. Se añadieron 1100 ml de acetona para generar un cristal y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de filtración, se obtuvieron 12,2 g de cristal que contenía meropenem trihidrato y fosfato. Se añadieron 12,2 g de este cristal a 48 ml de agua y se agitó durante 30 minutos. Después de filtración y secado, se obtuvieron 9,9 g de meropenem trihidrato.

Como resultado de medida usando espectro de RMN, se confirmó que el compuesto diana sintetizado según el presente ejemplo era un material equivalente al material estándar de USP de meropenem.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar meropenem trihidrato de fórmula (1):

5 [Fórmula 1]



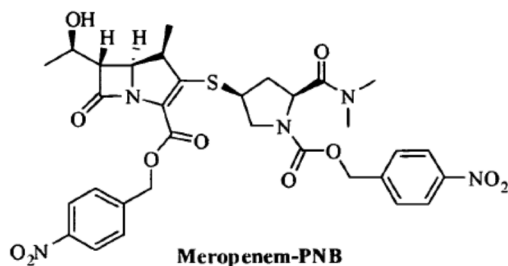
**Meropenem**

el método se caracteriza en

10

hacer reaccionar meropenem-PNB de fórmula (2)

[Fórmula 2]



**Meropenem-PNB**

15

con polvo de zinc en un solvente mezcla de un solvente orgánico y una solución acuosa de fosfato para eliminar el grupo p-nitrobencilo,

20

eliminar el fosfato de la mezcla resultante y

crystalizar el meropenem trihidrato con una mezcla de solvente para cristalización.

25

2. El método según la reivindicación 1, en donde el polvo de zinc se añade en una cantidad de 4 a 8 veces mayor que el meropenem-PNB en base a peso.

3. El método según la reivindicación 1, en donde el fosfato es uno o más seleccionado de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ .

30

4. El método según la reivindicación 1, en donde el solvente orgánico se selecciona de tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetona, acetato de etilo, cloruro de metileno y cloroformo.

35

5. El método según la reivindicación 1, en donde la reacción se realiza a una temperatura de 20 a 50°C durante 0,5 a 5 horas.

40

6. El método según la reivindicación 1, en donde después de la eliminación del grupo p-nitrobencilo, la mezcla resultante se purifica mediante una columna de resina y se concentra, y después se cristaliza en un solvente mezcla para cristalización que comprende un solvente que disuelve meropenem y un solvente que no disuelve meropenem.

40

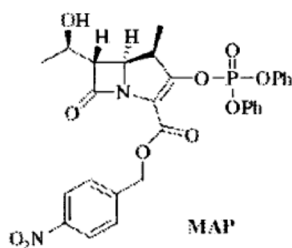
7. El método según la reivindicación 6, en donde el solvente que no disuelve meropenem se selecciona de acetona, alcohol isopropílico y tetrahidrofurano, y se usa agua como el solvente que disuelve meropenem para la cristalización.

45

8. El método según la reivindicación 6, en donde se usa una columna de resina de adsorción para la purificación.

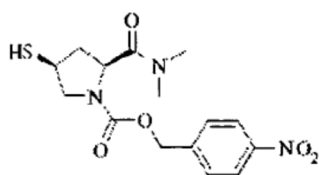
9. El método según la reivindicación 8, en donde en la purificación por resina, se usa un solvente mezcla de agua y un solvente polar seleccionado de metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetona, acetonitrilo y tetrahidrofurano para la elución de meropenem.
- 5 10. El método según la reivindicación 6, en donde el eluyente de la columna se concentra a un volumen de 3 a 20 veces mayor que el peso de meropenem-PNB, y el solvente que no disuelve meropenem se añade al mismo en un volumen de 10 a 110 veces mayor que el peso de meropenem-PNB para la cristalización.
- 10 11. El método según la reivindicación 1, en donde el meropenem-PNB de fórmula (2) se prepara mediante una reacción de acoplamiento de MAP de fórmula (3) y el compuesto de cadena lateral de fórmula (4):

[Fórmula 3]



15

[Fórmula 4]



Cadena lateral de meropenem

20

12. El método según la reivindicación 11, en donde el producto de la reacción de acoplamiento como un extracto se usa el mismo en una reacción de desprotección *in situ*, sin cristalización.
- 25 13. El método según la reivindicación 1, en donde la eliminación del fosfato se lleva a cabo mediante cristalización en un solvente que disuelve meropenem pero no fosfato.
14. El método según la reivindicación 13, en donde el solvente que disuelve meropenem pero no fosfato es metanol, etanol, alcohol isopropílico, tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo o una combinación de los mismos.
- 30 15. El método según la reivindicación 13, en donde el producto obtenido filtrando el fosfato cristalizado se pasa a través de una resina catiónica para eliminar fosfato adicionalmente.
16. El método según la reivindicación 13, en donde el meropenem trihidrato se cristaliza primero a partir del producto que se obtiene filtrando el fosfato cristalizado y contiene fosfato.
- 35 17. El método según la reivindicación 16, en donde la primera cristalización de meropenem trihidrato se realiza usando un solvente que no disuelve meropenem seleccionado de acetona, alcohol isopropílico y tetrahidrofurano, y agua como un solvente que disuelve meropenem.
- 40 18. El método según la reivindicación 16, en donde el primer cristal de meropenem trihidrato se hace papilla en un solvente de baja disolución de meropenem para eliminar fosfato adicionalmente.
19. El método según la reivindicación 18, en donde el solvente de baja disolución de meropenem es agua.