

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 073**

51 Int. Cl.:

C07D 499/42 (2006.01)

C07D 501/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2008** **PCT/EP2008/059920**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2009** **WO09016171**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2008** **E 08786558 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019** **EP 2176270**

54 Título: **Composiciones que comprenden compuestos de beta-lactama**

30 Prioridad:

30.07.2007 EP 07113423

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

20.01.2020

73 Titular/es:

**CENTRIENT PHARMACEUTICALS
NETHERLANDS B.V. (100.0%)
Alexander Fleminglaan 1
2613 AX Delft, NL**

72 Inventor/es:

**PLUGGE, WILLEM;
KUIPERS, KAREL HENDRIK y
ZALM, VAN DER, JOHANNES ALBERT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 738 073 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

Composiciones que comprenden compuestos de beta-lactama

La presente invención se refiere a composiciones que comprenden al menos un 95 % en peso de un compuesto de β -lactama, así como a un procedimiento para su producción y un procedimiento para la producción de antibióticos semisintéticos.

Las rutas sintéticas para preparar penicilinas semisintéticas (las PSS) y cefalosporinas semisintéticas (las CSS) normalmente parten de productos de fermentación tales como penicilina G (PenG), penicilina V (PenV) y/o cefalosporina C (CefC). Estos compuestos pueden convertirse en los correspondientes compuestos intermedios de β -lactama tales como ácido 6-aminopenicilánico (6-APA), ácido 7-amino-desacetoxi-cefalosporánico (7-ADCA), ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA), 7-amino-3-cloro-3-cefem-4-carboxilato (7-ACCA), 7-amino-3-[(Z/E)-1-propen-1-il]-3-cefem-4-carboxilato (7-PACA) y otros como se describe en K. Matsumoto, *Bioprocess. Techn.*, **16**, (1993), 67-88, J. G. Shewale & H. Sivaraman, *Process Biochemistry*, agosto de 1989, 146-154, T. A. Savidge, *Biotechnology of industrial antibiotics* (Ed. E. J. Vandamme) Marcel Dekker, Nueva York, 1984 o J. G. Shewale et al., *Process Biochemistry International*, junio de 1990, 97-103.

Por ejemplo, puede obtenerse 6-APA a partir de PenG o PenV por escisión química o enzimática de la cadena lateral de ácido fenilacético o la cadena lateral de ácido hidroxifenilacético, respectivamente. Pen G y PenV son ambos metabolitos secundarios producidos y segregados por los hongos filamentosos *Penicillium chrysogenum* en procedimientos de fermentación industriales a gran escala (véase R. P. Elander en *Appl. Microbiol. Biotechnol* (2003) 61:385-392 para revisión). En algunos de estos procedimientos, se produce PenG en una forma cristalina como compuesto intermedio, en otros procedimientos, se evita esta etapa y se escinde la cadena lateral directamente en una disolución acuosa de PenG obtenida después de extracción y reextracción de Pen-G del caldo de fermentación - véase la Patente Internacional WO98/48039.

El producto 7-ADCA de primera generación derivaba de PenG, por lo cual tanto la expansión del anillo penem de 5 miembros al anillo cefem de 6 miembros como la posterior escisión de la cadena lateral de ácido fenilacético del fenilacetil-7-ADCA se llevaron a cabo usando reacciones químicas. El producto 7-ADCA de la siguiente generación se obtuvo aún a partir de PenG, pero después de la expansión del anillo químico, la cadena lateral de ácido fenilacético del fenilacetil-7-ADCA se escindió de manera enzimática usando una acilasa (penicilina) adecuada. Se han desarrollado otros procedimientos en los que también se lleva a cabo la expansión del anillo de PenG a fenilacetil-7-ADCA *in vitro* usando una enzima expandasa adecuada, pero estos procedimientos tienen poca importancia industrial.

El procedimiento de producción más reciente y más elegante para 7-ADCA comprende el cultivo de *Penicillium chrysogenum*, transformado con un gen que codifica una expandasa adecuada y que expresa un gen que codifica dicha expandasa. Esta cepa *Penicillium chrysogenum* de ingeniería, cuando se cultiva en presencia de ácido adípico como precursor de la cadena lateral en el recipiente de fermentación, produce y segrega adipil-7-ADCA - véase la Patente Internacional WO93/05158. En este procedimiento de producción, se recupera adipil-7-ADCA del caldo de fermentación, se somete a una acilasa adecuada para escindir la cadena lateral de ácido adípico después de lo cual se purifica más, se cristaliza y se seca el 7-ADCA así obtenido. Se han descrito otros precursores de cadenas laterales en la Patente Internacional WO95/04148 (ácido 2-(carboxietiltio)acético y ácido 3-(carboximetiltio)-propiónico), la Patente Internacional WO95/04149 (ácido 2-(carboxietiltio)propiónico), la Patente Internacional WO96/38580 (ácido fenilacético) y la Patente Internacional WO98/048034 y la Patente Internacional WO98/048035 (diversos ácidos dicarboxílicos). La expandasa controla la expansión del anillo de 5 miembros de los diversos ácidos penicilánicos N-acilados, proporcionándose de ese modo los correspondientes ácidos desacetoxicefalosporánicos N-acilados.

La producción de otros compuestos intermedios de β -lactama tales como 7-ACA, 7-ACCA y 7-PACA se ha documentado ampliamente en la patente y en la literatura científica y es conocida para el experto.

Los compuestos intermedios de β -lactama se convierten, con posterioridad, en las deseadas PSS o CSS por acoplamiento con una cadena lateral adecuada, como se describe, entre otras, en la Patente Europea EP 0 339 751, la Patente Japonesa JP-A-53005185 y la Patente China CH-A-640 240. Haciendo diferentes combinaciones de cadenas laterales y compuestos intermedios de β -lactama, pueden obtenerse diversos antibióticos de penicilina y cefalosporina semisintéticos tales como amoxicilina, ampicilina, cefalexina, cefadroxilo, cefradina, cefaclor y cefprozilo. En el caso del acoplamiento químico de la cadena lateral a un compuesto intermedio de β -lactama, el grupo carboxilo del compuesto intermedio de β -lactama se silita primero para promover la disolución del compuesto intermedio de β -lactama insoluble en el sistema disolvente orgánico.

La velocidad de disolución de una composición de compuesto intermedio de β -lactama depende de muchos factores tales como el tamaño de partícula, la pureza de la composición de compuesto intermedio de β -lactama, la ausencia o la presencia de impurezas o agua, la temperatura, el tipo de disolvente orgánico, etcétera. Ahora se ha encontrado sorprendentemente que las composiciones que comprenden al menos un 90 % de compuesto intermedio de β -lactama y que contienen además entre un 0,02 % y 5 % en peso de cloruro de amonio y/o una cantidad

correspondiente del clorhidrato de una amina orgánica (basado en el peso molecular) presentan velocidades de disolución superiores comparado con las de composiciones que no contienen cloruro de amonio ni una cantidad correspondiente del clorhidrato de una amina orgánica.

En la Patente Europea EP-A-0001133 se describe un procedimiento para la preparación de ácidos 6-aminopenicilánicos sililados tales como 6-APA (véase, por ejemplo, el ejemplo Ib) y los ácidos 7-amino-cefalosporínicos tales como 7-ADCA (véanse, por ejemplo, los ejemplos XVIa y XVIIIa) que comprenden la sililación de 6-APA y 7-ADCA con trimetilclorosilano (TMCS) o hexametildisilazano (HMDS) en un disolvente tal como diclorometano y (en el caso de sililación de TMCS) en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina. En la Patente Europea EP-A-0001133 no se describe una composición que contenga cloruro de amonio ni clorhidrato de un componente de amina orgánica.

En la Patente Estadounidense US-A-3992428 se describe un procedimiento para la preparación de bis-(trimetilsilil)-urea haciendo reaccionar urea con HMDS (agente de sililación) en presencia de un 0,1 % a 5 % en peso (véase la reivindicación 2) de, por ejemplo, una sal de amonio tal como cloruro de amonio (véase el ejemplo 2). En la Patente Estadounidense US-A-3992428 no se hace referencia a composiciones que comprendan 6-APA, 7-ADCA, 7-ACA, 7-ACCA y 7-PACA o su producción. En la Patente Estadounidense US-A-3249622 se describe un procedimiento para la preparación de 6-APA sililado con HMDS en presencia de 0,55 g de sulfato de amonio (véase la columna 2, líneas 17-58).

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición que comprende al menos un 90 % en peso de un compuesto de β -lactama caracterizado por que contiene entre un 0,02 % y 5 % en peso de cloruro de amonio y/o una cantidad correspondiente del clorhidrato de una amina orgánica (basado en el peso molecular), en donde el compuesto de β -lactama es un compuesto intermedio de β -lactama, que se selecciona del grupo que consiste en 6-APA, 7-ADCA, 7-ACA, 7-ACCA y 7-PACA. Más preferiblemente, el compuesto intermedio de β -lactama es 6-APA o 7-ADCA, lo más preferiblemente el compuesto intermedio de β -lactama es 7-ADCA.

La composición de la invención comprende al menos un 90 %, preferiblemente al menos un 95 %, más preferiblemente al menos un 96 %, más preferiblemente al menos un 97 %, más preferiblemente al menos un 98 % y lo más preferiblemente al menos un 99 % del compuesto intermedio de β -lactama. El contenido de cloruro de amonio de la composición de la invención está entre un 0,02 % y 5 % en peso, más preferiblemente entre un 0,02 % y 4 % en peso, más preferiblemente entre un 0,03 % y 3 % en peso, más preferiblemente entre un 0,04 % y 2 % en peso y lo más preferiblemente entre un 0,05 % y 1 % en peso. Asimismo, las realizaciones de la invención que comprenden el clorhidrato de una amina orgánica, presentan un contenido del clorhidrato de una amina orgánica que está preferiblemente en cantidades que corresponden a las de cloruro de amonio (basado en el peso molecular). Las realizaciones que contienen tanto cloruro de amonio como el clorhidrato de una amina orgánica, contienen cantidades que corresponden a las indicadas para cloruro de amonio solo (basado en pesos moleculares).

La ventaja de la composición de la invención es que combina una pureza muy alta con respecto al compuesto intermedio de β -lactama y un comportamiento en disolución mejorado en reacciones de sililación, comparado con los de una composición que no contenga entre un 0,02 % y 5 % en peso de cloruro de amonio ni una cantidad correspondiente del clorhidrato de una amina orgánica (basado en peso molecular).

La composición de la invención puede comprender además agua. Preferiblemente, el contenido de agua es menor o igual que un 0,5 % en peso, más preferiblemente menor o igual que un 0,4 % en peso, más preferiblemente menor o igual que un 0,3 % en peso y lo más preferiblemente menor o igual que un 0,2 % en peso.

Para la realización preferida en la que el compuesto intermedio de β -lactama es un compuesto intermedio de cefalosporina seleccionado del grupo que consiste en 7-ACA, 7-ADCA, 7-ACCA y 7-PACA, la composición puede presentar preferiblemente un contenido de 6-APA muy bajo. Para la administración oral de las cefalosporinas semisintéticas, el contenido de 6-APA en la composición de la invención que comprende un compuesto intermedio de cefalosporina seleccionado del grupo que consiste en 7-ACA, 7-ADCA, 7-ACCA y 7-PACA es preferiblemente menor que 50 ppm, más preferiblemente menor que 40 ppm, más preferiblemente menor que 30 ppm, más preferiblemente menor que 20 ppm y lo más preferiblemente menor que 10 ppm. Para administración parenteral, el contenido de 6-APA en la composición de la invención que comprende un compuesto intermedio de cefalosporina seleccionado del grupo que consiste en 7-ACA, 7-ADCA, 7-ACCA y 7-PACA, es preferiblemente menor que 10 ppm.

Para la realización preferida en la que el compuesto intermedio de β -lactama es un compuesto intermedio de cefalosporina seleccionado del grupo que consiste en 7-ACA, 7-ADCA, 7-ACCA y 7-PACA, la composición de la invención no contiene preferiblemente ácido fenilacético. Esto significa que, aplicando métodos analíticos conocidos en la técnica para la detección de ácido fenilacético para determinar el contenido de ácido fenilacético en la composición de la invención, la respuesta de dichos métodos analíticos permanece por debajo del límite de detección para dichos compuestos. Esto significa que la composición de la invención que comprende un compuesto intermedio de cefalosporina seleccionado del grupo que consiste en 7-ACA, 7-ADCA, 7-ACCA y 7-PACA como el compuesto intermedio de β -lactama comprende preferiblemente ácido fenilacético en una concentración menor o igual que 4 ppm.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la producción de la composición de la invención que comprende poner en contacto una composición que comprende el compuesto de β -lactama seleccionado del grupo que consiste en 6-APA, 7-ADCA, 7-ACA, 7-ACCA y 7-PACA y que no contiene cloruro de amonio ni el clorhidrato de una amina orgánica con cloruro de amonio ni el clorhidrato de una amina orgánica. El compuesto de β -lactama es un compuesto intermedio de β -lactama que se selecciona del grupo que consiste en 6-APA, 7-ADCA, 7-ACA, 7-ACCA y 7-PACA. Más preferiblemente, el compuesto intermedio de β -lactama es 6-APA o 7-ADCA, lo más preferiblemente el compuesto intermedio de β -lactama es 7-ADCA. Preferiblemente, la composición que comprende al menos un 90 %, preferiblemente al menos un 95 %, del compuesto de β -lactama y que no contiene cloruro de amonio ni el clorhidrato de una amina orgánica, está en forma cristalina y se lava una vez o más con una disolución acuosa de cloruro de amonio y/o el clorhidrato de una amina orgánica y, con posterioridad, se seca opcionalmente. En una realización preferida, los cristales se lavan una vez o varias con uno o más volúmenes de lecho de la disolución acuosa de cloruro de amonio y/o del clorhidrato de una amina orgánica en una concentración adecuada. Estas concentraciones son preferiblemente entre un 0,25 % y 5 % en peso, más preferiblemente entre un 0,5 % y 2,5 % en peso. El secado de los cristales lavados puede llevarse a cabo según los métodos conocidos en la técnica hasta que se alcanza un contenido de agua como se describió anteriormente para la composición de la invención.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la producción de antibióticos semisintéticos que comprende la sililación de la composición de la invención. Para la producción de penicilinas semisintéticas, la composición de la invención comprende 6-APA, si bien para la producción de cefalosporinas semisintéticas, la composición de la invención puede comprender cualquiera de los compuestos intermedios de cefalosporina seleccionados del grupo que consiste en 7-ADCA, 7-ACA, 7-ACCA y 7-PACA.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona el uso de la composición de la invención para la síntesis química de antibióticos semisintéticos de β -lactama. La composición de la invención que comprende 6-APA como el compuesto intermedio de β -lactama puede usarse para la producción de penicilinas semisintéticas, si bien la composición de la invención que comprende un compuesto intermedio de cefalosporina, seleccionado del grupo que consiste en 7-ADCA, 7-ACA, 7-ACCA y 7-PACA puede usarse para la producción de cefalosporinas semisintéticas. Las penicilinas semisintéticas preferidas son ampicilina y amoxicilina. Las cefalosporinas semisintéticas preferidas son cefalexina, cefadroxilo, cefradina, cefaclor y cefprozilo.

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de una composición que comprende 7-ADCA y cloruro de amonio

Se produjo adipil-7-ADCA en un procedimiento de fermentación usando una cepa de *Penicillium chrysogenum* de ingeniería, como se describe en la Patente Internacional WO93/05158. Se recuperó adipil-7-ADCA desacilado a 7-ADCA y el 7-ADCA cristalizó como se describe en la Patente Internacional WO98/48035 y la Patente Internacional WO98/48036. Se filtraron cinco litros de una suspensión acuosa de cristales de 7-ADCA (entre 40 - 50 g/l de 7-ADCA) en un filtro G3 con un diámetro de 13 cm usando una bomba de vacío. Se enjuagaron dos veces los cristales de 7-ADCA con un volumen de lecho de una disolución acuosa al 1,5 % en peso de cloruro de amonio (NH_4Cl). Después del segundo enjuague, se secaron los cristales en el filtro G3 durante 20 minutos. Se secaron aproximadamente 100 gramos de los cristales durante 2 horas en una estufa a 102 °C. Se calculó el volumen de lecho de la altura de la torta de cristal en el filtro y el diámetro del filtro.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende al menos un 90 % en peso de un compuesto de β -lactama seleccionado del grupo que consiste en 6-APA, 7-ADCA, 7-ACA, 7-ACCA y 7-PACA caracterizado por que contiene entre un 0,02 % en peso y 5 % en peso de cloruro de amonio y/o una cantidad correspondiente del clorhidrato de una amina orgánica.
2. Una composición según la reivindicación 1, en donde el compuesto de β -lactama es 7-ADCA.
- 10 3. Un procedimiento para la producción de cualquiera de las composiciones de las reivindicaciones 1-2, que comprende poner en contacto la composición que comprende al menos un 95 % en peso del compuesto de β -lactama y que no contiene cloruro de amonio ni el clorhidrato de una amina orgánica con cloruro de amonio ni el clorhidrato de una amina orgánica.
4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en donde una composición que comprende al menos un 95 % en peso del compuesto de β -lactama en forma cristalina se lava una vez o más con una disolución acuosa de cloruro de amonio y/o el clorhidrato de una amina orgánica y se seca opcionalmente.
- 15 5. Un procedimiento para la producción de antibióticos semisintéticos que comprenden la sililación de cualquiera de las composiciones de las reivindicaciones 1-2.
6. Uso de la composición como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-2 para la producción de antibióticos semisintéticos de β -lactama.