



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 839**

51 Int. Cl.:
C07D 499/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04792516 .9**

96 Fecha de presentación : **08.10.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1671975**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.06.2006**

54 Título: **Cristal de penam y procedimiento para la producción del mismo.**

30 Prioridad: **10.10.2003 JP 2003-352723**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.05.2011

73 Titular/es: **OTSUKA CHEMICAL Co., Ltd.**
2-27, Otedori 3-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 540-0021, JP
TAIHO PHARMACEUTICAL Co., Ltd.

72 Inventor/es: **Tokumaru, Yoshihisa y**
Shimabayashi, Akihiro

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 357 839 T3

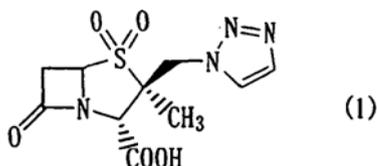
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

5 La presente invención se refiere a cristales de penam y a un procedimiento para la producción de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

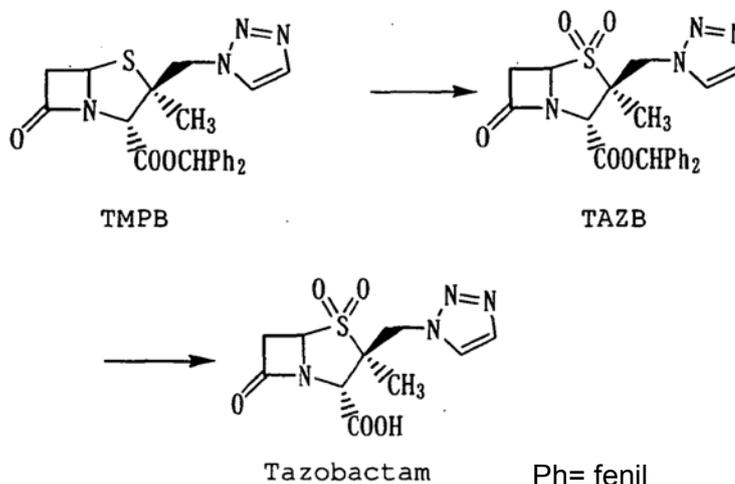
10 Fórmula (1):



15 El tazobactam, que está representado por la Fórmula (1) proporcionada anteriormente, presenta una actividad antibacteriana muy débil y por consiguiente no se utiliza solo como agente antibacteriano. Sin embargo, se une de manera irreversible a varias β -lactamasas producidas por microorganismos y presenta capacidad para inhibir las capacidades de la β -lactamasa. Por consiguiente, se utiliza en combinación con varios agentes antibacterianos existentes que son inactivados por las β -lactamasas, permitiendo
20 dichos agentes antibacterianos presentar su actividad antibacteriana propia contra los microorganismos que producen la β -lactamasa (Katsuji SAKAI, *Recent Antibiotics Manual*, 10^a ed., pág. 113).

25 Como se muestra en el esquema de reacción siguiente, el tazobactam se produce por oxidación del éster bencihidrílico del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico (denominado en adelante como "TMPB") y desesterificando el éster bencihidrílico del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico 1,1-dióxido (al que se hace referencia en adelante como "TAZB") así obtenido. Por consiguiente TMPB se utiliza como producto intermedio para sintetizar tazobactam y como
30 precursor de TAZB.

Esquema de reacción:



5

Ya que el resto nucleofílico 1,2,3-triazol está contenido en la molécula de TMPB, TMPB aceitoso o amorfo es inestable y experimenta probablemente descomposición, degeneración, etc. Por esta razón, se ha intentado aislar TMPB cristalino, que es estable (documento WO 02/14325).

10

El procedimiento descrito en el documento WO 02/14325 produce cristales de TMPB, concentrando una solución que contiene TMPB, diluyendo la solución concentrada con un éster del ácido acético y mezclando la solución diluida con hexano o un disolvente similar.

15

Sin embargo, en el procedimiento dado a conocer en el documento WO 02/14325, la eficacia de separación de TMPB de los subproductos que se generan simultáneamente en la reacción es baja. Por consiguiente, para obtener cristales de TMPB muy puros, permanecen inevitablemente grandes cantidades de TMPB en la solución madre, proporcionando un bajo rendimiento de cristales de TMPB.

20

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento para producir TMPB muy puro con un alto rendimiento.

25

Se realizó una investigación exhaustiva para resolver el problema descrito anteriormente y, como resultado, consiguieron desarrollar nuevos cristales de TMPB-

acetona que pueden ser un precursor de TAZB. Además, se descubrió que dichos cristales de TMPB-acetona pueden ser producidos fácilmente y aislados eficazmente de una solución preparada concentrando una solución que contiene TMPB y disolviendo la solución concentrada en acetona, y se descubrió además que los cristales de TMPB pueden producirse con gran pureza y alto rendimiento desacetonzando dichos cristales de TMPB-acetona. La presente invención se ha realizado basándose en estos descubrimientos.

La presente invención es tal como se describe en los apartados 1 a 22 siguientes a continuación:

1. Cristales de TMPB-acetona.

2. Cristales según el apartado 1 que presentan un pico en la separación interplanar de 11,24 a 12,44 Å en el modelo de difracción de rayos X del polvo obtenido por radiación del cobre de $\lambda = 1,5418$ Å con un monocromador.

3. Cristales según el apartado 1 que presentan un pico en las separaciones interplanares siguientes en el modelo de difracción de rayos X del polvo obtenido por radiación del cobre de $\lambda = 1,5418$ Å con un monocromador:

d (Separaciones interplanares)

11,24-12,44

8,41-9,30

4. Cristales según el apartado 1 que presentan un pico en las separaciones interplanares siguientes en el modelo de difracción de rayos X del polvo obtenido por radiación del cobre de $\lambda = 1,5418$ Å con un monocromador:

d (Separaciones interplanares)

11,24-12,44

8,41-9,30

7,11-7,87

5,62-6,22

3,78-5,12

5. Cristales según el apartado 1 que presentan un pico en las separaciones interplanares siguientes en el modelo de difracción de rayos X del polvo obtenido por radiación del cobre de $\lambda = 1,5418$ Å con un monocromador:

d (Separaciones interplanares)

11,248-12,433

8,413-9,298

7,119-7,868

5,621-6,213

4,632-5,119

5 4,548-5,026

4,457-4,926

4,206-4,648

4,132-4,567

3,738-4,131

10 3,785-4,183

6. Cristales según cualquiera de los apartados 1 a 5 que presentan una relación molar de TMPB/acetona de 1/1.

7. Procedimiento para producir cristales de TMPB-acetona que comprende las etapas siguientes:

15 (A) concentrar una solución de disolvente orgánico que contiene TMPB;

(B) disolver el concentrado resultante en acetona; y

(C) precipitar los cristales de TMPB-acetona de la solución de acetona obtenida de este modo.

20 8. Procedimiento según el apartado 7, en el que el disolvente orgánico en la etapa A es un disolvente de hidrocarburo halogenado.

9. Procedimiento según el apartado 8, en el que el disolvente de hidrocarburo halogenado es diclorometano.

25 10. Procedimiento según cualquiera de los apartados 7 a 9, en el que en la etapa (A) la cantidad de disolvente orgánico se reduce a aproximadamente 1,5 litros o menos por kg de TMPB.

11. Procedimiento según cualquiera de los apartados 7 a 10, en el que en la etapa (B) se utiliza acetona en una cantidad desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5 litros por kg de TMPB contenido en el concentrado.

30 12. Procedimiento según cualquiera de los apartados 7 a 11, en el que se precipitan los cristales de TMPB-acetona enfriando la solución de acetona.

13. Procedimiento según cualquiera de los apartados 7 a 11, en el que los cristales de TMPB-acetona se precipitan agregando a la solución de acetona un mal disolvente para los cristales de TMPB-acetona.

14. Procedimiento según el apartado 13, en el que el mal disolvente es por lo menos un miembro seleccionado de entre el grupo constituido por hidrocarburos alifáticos C₄₋₈, hidrocarburos alicíclicos C₄₋₈ y éteres alquílicos C₂₋₁₀.

5 15. Procedimiento según el apartado 14, en el que el mal disolvente es por lo menos un miembro seleccionado del grupo constituido por *n*-pentano, *n*-hexano, *n*-heptano, *n*-octano, ciclohexano, éter dietílico, éter di-*n*-butílico, éter di-isopropílico y éter di-isobutílico.

16. Procedimiento según el apartado 15, en el que el mal disolvente es *n*-hexano.

10 17. Procedimiento para producir TAZB que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar los cristales de TMPB-acetona en un disolvente con un agente oxidante.

18. Procedimiento según el apartado 17, en el que el agente oxidante es por lo menos un miembro seleccionado de entre el grupo constituido por ácido permangánico, ácido peryódico, ácido peracético, ácido trifluoroperacético, ácido perbenzoico, ácido *m*-cloroperbenzoico, sales de metales alcalinos de los mismos y peróxido de hidrógeno.

15 19. Procedimiento para producir cristales de TMPB que comprende la etapa de desacetoneización de los cristales de TMPB-acetona.

20. Procedimiento según el apartado 19, en el que los cristales de TMPB-acetona se someten a desacetoneización a presión reducida.

20 21. Procedimiento según el apartado 20, en el que la desacetoneización se realiza a una presión desde aproximadamente 1 a aproximadamente 10 kPa y a una temperatura de aproximadamente 20°C o superior.

22. Procedimiento para producir cristales de TMPB que comprende las etapas siguientes:

25 (A) concentrar una solución disolvente orgánico que contiene TMPB;

(B) disolver el concentrado resultante en acetona;

(C) precipitar los cristales de TMPB-acetona en la solución de acetona obtenida de este modo; y

(D) desacetoneizar los cristales de TMPB-acetona.

30 Cristales de TMPB-acetona

Los cristales de TMPB-acetona de la presente invención pueden producirse utilizando, por ejemplo, las etapas (A) a (C) siguientes:

Etapa (A)

Esta etapa se realiza para concentrar una solución de disolvente orgánico que contiene TMPB.

5 Las soluciones de disolvente orgánico que contienen TMPB utilizables en esta etapa incluyen las soluciones de reacción que contienen TMPB obtenidas según procedimientos conocidos.

10 Los disolventes orgánicos son los que pueden utilizarse en las reacciones para producir TMPB, o en la extracción de TMPB. Resultan preferidos los disolventes orgánicos hidrófobos. Los ejemplos de dichos disolventes orgánicos hidrófobos son diclorometano, 1,2-dicloroetano, 1,2-dicloropropano, 1,1,2-tricloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y disolventes similares de hidrocarburo halogenado. Entre dichos disolventes, es particularmente preferido el diclorometano.

15 La concentración de disolventes orgánicos que contienen TMPB puede realizarse según técnicas conocidas. La concentración se realiza preferentemente a presión reducida, por ejemplo, a una presión desde aproximadamente 25 a aproximadamente 80 kPa.

20 En la presente invención, la concentración de soluciones de disolvente orgánico se refiere a la eliminación completa de disolventes orgánicos y a la eliminación parcial de disolventes orgánicos, mediante la cual el disolvente orgánico permanece en el concentrado. Normalmente resulta suficiente que la cantidad de disolvente orgánico esté concentrada para que no supere aproximadamente 1,5 litros por kg de TMPB. Dada la eficiencia de la precipitación, está preferentemente comprendida entre aproximadamente 0,15 y aproximadamente 0,7 litros, y más preferentemente entre aproximadamente 0,2 y
25 aproximadamente 0,5 litros, por kg de TMPB.

Etapa (B)

30 Esta etapa se realiza para disolver en acetona el concentrado obtenido en la etapa A.

En esta etapa es suficiente que la acetona se utilice en una cantidad entre 1,5 y 5 litros, preferentemente entre 2 y 4 litros, y más preferentemente entre 2,2 y 3 litros, por kg de TMPB contenido en el concentrado. Cuando un disolvente orgánico está presente en el concentrado, se utiliza preferentemente acetona en una cantidad tal que la relación en

volumen del disolvente orgánico/acetona no sea superior a 1/3, y preferentemente no superior a 1/4.

Al disolver el concentrado mencionado anteriormente en acetona, cuando el concentrado se calienta para ayudar a la disolución, el concentrado no debería calentarse a una temperatura superior a aproximadamente 40°C dada la estabilidad del TMPB, y resulta preferido evitar calentar TMPB durante un tiempo prolongado.

Etapa C

Esta etapa se realiza para precipitar los cristales de TMPB-acetona en la solución de acetona obtenida en la etapa B.

La precipitación puede realizarse según los procedimientos de precipitación convencionales. Por ejemplo, la precipitación puede realizarse enfriando la solución de acetona o añadiendo a la solución de acetona un mal disolvente para cristales de TMPB-acetona.

Cuando se precipitan los cristales por enfriamiento de la solución de acetona, la solución de acetona se enfría habitualmente a aproximadamente 10°C o inferior y preferentemente aproximadamente 0°C o inferior.

Los disolventes que tienen compatibilidad con la acetona y poca capacidad para disolver TMPB se utilizan ampliamente como malos disolventes para los cristales de TMPB-acetona.

Los ejemplos de dichos malos disolventes son los hidrocarburos alifáticos C₄₋₈, hidrocarburos alicíclicos C₄₋₈, éteres de alquilo C₂₋₁₀, etc. Dichos malos disolventes pueden utilizarse solos o combinados.

Los ejemplos específicos de hidrocarburos alifáticos C₄₋₈ e hidrocarburos alicíclicos C₄₋₈ son *n*-pentano, *n*-hexano, *n*-heptano, *n*-octano, ciclohexano, etc.

Los ejemplos específicos de éteres de alquilo C₂₋₁₀ son el éter dietílico, éter diisopropílico, éter di-*n*-butílico, éter di-isobutílico, etc.

Entre dichos malos disolventes, resultan preferidos los hidrocarburos alifáticos C₄₋₈, resultando particularmente preferido el *n*-hexano.

Aunque la cantidad de mal disolvente no está limitada, dada la eficiencia de precipitación y de la operatividad, está normalmente comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 litros, y preferentemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 litros, por litro de acetona contenida en la solución de acetona.

La temperatura de precipitación normalmente es de aproximadamente 56°C o inferior, preferentemente entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 30°C y más preferentemente entre aproximadamente -30°C y aproximadamente 10°C.

5 Los cristales de TMPB-acetona precipitados como se ha expuesto anteriormente pueden separarse de la solución de acetona según los procedimientos de filtración conocidos.

Los cristales de TMPB-acetona así obtenidos presentan una relación molar TMPB/acetona de 1/1 y presentan un modelo de difracción de rayos X en polvo específico.

10 Los cristales de TMPB-acetona de la invención presentan un pico en una separación interplanar de 11,24 a 12,44 Å en el modelo de difracción de polvo de rayos X obtenido por la radiación del cobre de $\lambda = 1,5418$ Å con un monocromador.

Los cristales de TMPB-acetona preferidos de la invención presentan picos en las siguientes separaciones interplanares en el modelo de difracción de rayos X del polvo obtenido por radiación del cobre de $\lambda = 1,5418$ Å con un monocromador:

15 d (Separaciones interplanares)

11,24-12,44

8,41-9,30

Los cristales de TMPB-acetona más preferidos de la invención presentan picos en las siguientes separaciones interplanares en el modelo de difracción de rayos X del polvo obtenido por radiación del cobre de $\lambda = 1,5418$ Å con un monocromador:

20

d (Separaciones interplanares)

11,24-12,44

8,41-9,30

7,11-7,87

25 5,62-6,22

3,78-5,12

Los cristales de TMPB-acetona particularmente preferidos de la invención presentan picos en las siguientes separaciones interplanares en el modelo de difracción de rayos X del polvo obtenido por radiación del cobre de $\lambda = 1,5418$ Å con un monocromador:

30 d (Separaciones interplanares)

11,248-12,433

8,413-9,298

7,119-7,868

5,621-6,213

4,632-5,119

4,548-5,026

4,457-4,926

5 4,206-4,648

4,132-4,567

3,738-4,131

3,785-4,183

10 Un análisis del espectro de difracción de rayos X demuestra que los cristales de TMPB-acetona de la invención presentan una estructura cristalina completamente diferente de la de los cristales de TMPB conocidos. Un análisis del espectro de ^1H -RMN muestra la presencia de TMPB a una relación molar TMPB/acetona de 1/1. Un análisis termogravimétrico determina asimismo la presencia de TMPB y acetona a una relación molar de 1:1 y la aparición de la eliminación de acetona a una temperatura (83,2°C)

15 superior a la del punto de ebullición de la acetona. Por consiguiente, se supone que la acetona no se adhiere a TMPB debido al secado insuficiente, sino que la acetona está presente en toda la red cristalina de TMPB, formando así un clatrato.

Producción de TAZB

20 El TAZB se produce haciendo reaccionar los cristales de TMBP-acetona de la invención con un agente oxidante en un disolvente.

Pueden utilizarse ampliamente agentes oxidantes conocidos, y ejemplos de los mismos son el ácido permangánico, el ácido peryódico, el ácido peracético, el ácido trifluoroperacético, el ácido perbenzoico, el ácido *m*-cloroperbenzoico, las sales de metales alcalinos de los mismos y peróxido de hidrógeno. Los metales alcalinos utilizados en la

25 presente memoria incluyen sodio, potasio, etc. Dichos agentes oxidantes pueden utilizarse solos o combinados.

Aunque dicho agente oxidante puede utilizarse en un gran exceso en relación a los

30 cristales de TMPB-acetona, normalmente es suficiente utilizar el agente oxidante en una cantidad de 1 a 5 moles por mol de cristales de TMBP-acetona.

Los ejemplos de disolvente son diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono e hidrocarburos halogenados similares; tetrahidrofurano, dioxano y éteres similares;

acetona, metiletilcetona y cetonas similares; ácido acético, ácido fórmico y ácidos orgánicos similares; piridina; agua, etc. Dichos disolventes pueden utilizarse solos o combinados.

5 Dichos disolventes se utilizan normalmente en una cantidad desde aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 litros, y preferentemente desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 litros, por kg de cristales de TMPB-acetona, pero la cantidad del disolvente no está limitada al intervalo anterior.

10 Aunque la temperatura para la reacción con agentes oxidantes no está limitada, a aproximadamente 0 a aproximadamente 60°C es normalmente suficiente. El tiempo de reacción es de normalmente desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 12 horas.

El TAZB así producido puede purificarse según los procedimientos de purificación convencionales tales como extracción, cromatografía en columna, recristalización, etc.

Producción de cristales de TMPB

15 Los cristales de TMPB-acetona de la invención cambian muy lentamente a cristales de TMPB a presión atmosférica y temperatura ambiente (20°C). Para producir cristales de TMPB muy puros de modo que los cristales de TMPB-acetona no pueden detectarse, resulta preferido llevar a cabo la desacetonzación.

20 La desacetonzación, puede realizarse, manteniendo los cristales de TMPB-acetona a presión reducida. Aunque el alcance de la reducción de la presión no está limitado, es suficiente una presión, por ejemplo, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10 kPa, y preferentemente desde aproximadamente 1,3 hasta aproximadamente 5 kPa. Además, resulta preferido mantener la temperatura ambiente de los cristales de TMPB-acetona normalmente a aproximadamente 20°C o más, preferentemente 30°C o más y más preferentemente desde aproximadamente 30°C hasta 25 aproximadamente 40°C. Las temperaturas ambiente excesivamente altas producen posiblemente la degradación de los cristales de TMPB.

30 El tiempo para la desacetonzación no puede generalizarse ya que varía dependiendo del alcance de la reducción de presión, de la temperatura, etc. Por ejemplo, la desacetonzación tarda 6 horas o más a aproximadamente 4 kPa y aproximadamente 40°C.

EFFECTOS DE LA INVENCION

Una de las ventajas del procedimiento para producir cristales de TMPB-acetona de la presente invención es su gran eficiencia de cristalización. Se supone que TMPB en acetona forma un clatrato junto con la acetona, que es distinto del de TMPB solo, y de este modo la compatibilidad con la acetona disminuye y los cristales de TMPB-acetona precipitan más fácilmente.

Por consiguiente, en la producción de los cristales de TMPB-acetona la temperatura de precipitación no está limitada, permitiendo que se produzca suficiente precipitación a baja temperatura. Además, el enfriamiento no permite la contaminación por otros componentes o la separación del material aceitoso.

Los cristales de TMPB-acetona de la invención pueden utilizarse ya que están en la producción de TAZB.

Además, los cristales de TMPB pueden producirse fácilmente desacetoneando los cristales de TMBP-acetona de la invención. En particular, los cristales de TMBP pueden producirse con gran rendimiento y alta pureza formando cristales compuestos de TMPB y acetona, que pueden recuperarse con suma eficiencia, y a continuación desacetoneando los cristales de TMPB-acetona.

Según el procedimiento para producir cristales de TMPB de la invención, los cristales de TMPB se producen por medio de la producción de cristales de TMPB-acetona que pueden precipitar eficientemente, no permitiendo así la contaminación con compuestos del subproducto cepham y permitiendo fácilmente obtener cristales TMPB a partir de los cristales de TMPB-acetona.

Por consiguiente, el procedimiento de la invención resulta muy ventajoso industrialmente.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es el modelo de difracción en polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el ejemplo 1.

La figura 2 es el modelo de difracción en polvo de rayos X de los cristales obtenidos en el ejemplo 8.

MEJOR MODO DE PONER EN PRÁCTICA LA INVENCION

A continuación se proporcionan ejemplos y un ejemplo comparativo para describir la invención con mayor detalle. Sin embargo, el alcance de la invención no está limitado a o por estos ejemplos.

EJEMPLO 1

Una solución de diclorometano (700 ml) que contenía 43,5 g de éster benzhidrónico del ácido 2β-clorometil-2α-metilpenam-3-carboxílico se mezcló con 200 ml de 1,2,3-triazol y aproximadamente 130 ml de una resina de intercambio aniónico ("Diaion WA30", fabricada por Mitsubishi Chemical Corp.) y la mezcla se agitó a 40°C durante 3 horas. Después de la reacción, se filtró la resina de intercambio aniónico, y se añadieron 200 ml de agua al filtrado para separar la capa de diclorometano. La capa de diclorometano así obtenida se lavó dos veces con agua, proporcionando así 600 ml de una solución de diclorometano. Se hace referencia en adelante a esta solución de diclorometano como "solución (1) de diclorometano". Esta solución contenía 30 g de TMPB.

La solución (1) de diclorometano se concentró a presión reducida (60 a 40 kPa) a 40°C o menos. Cuando se eliminaron aproximadamente 450 ml de diclorometano, se añadieron 250 ml de acetona a la solución (1) de diclorometano así concentrada. Se continuó la concentración hasta que la cantidad de la solución alcanzó aproximadamente 100 ml. Un análisis cromatográfico de gases reveló aproximadamente 30 ml de acetona y aproximadamente 15 ml de diclorometano. A esta solución se le añadió acetona en tal cantidad que la cantidad total de acetona en la solución resultante fue de 80 ml. Se hace referencia en adelante a esta solución como "solución (1) de acetona".

La solución (1) de acetona se enfrió a -20°C y se agitó. Después de suficiente precipitación de cristales, los cristales precipitados se recuperaron por filtración y se lavaron con 80 ml de mezcla de acetona/*n*-hexano (relación en volumen = 1:1).

Según el espectro de ¹H-RMN, estos cristales estaban compuestos de TMPB y acetona y la relación molar de TMPB a acetona era 1:1.

Aspecto: cristales blancos

Cantidad recuperada: 30 g

Rendimiento: 90% (referido al TMPB contenido en la solución (1) de diclorometano)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1,20 (3H, s), 2,16 (6H, s), 3,17 (1H, ABq, J = 16,2 Hz), 3,66 (1H, ABq, J = 16,2 Hz), 4,58 (1H, ABq, J = 14,7 Hz), 4,59 (1H, ABq, J = 14,7 Hz), 4,87 (1H, s), 5,41 (1H, dd, J = 4,2 Hz, 1,5 Hz), 6,90 (1H, s), 7,2-7,4 4 (10H, m), 7,73 (2H, d, J = 3,9 Hz)

- 5 Modelo de difracción del polvo por rayos X (obtenido con radiación del cobre de $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ con un monocromador, aplicándose los mismo a continuación):

d (espaciados interplanares)	Intensidades relativas (I/I ₀)
11,8405	96
8,8556	84
7,4935	55
7,2487	18
6,5438	10
5,9170	38
5,5005	10
4,8756	49
4,7869	76
4,6915	33
4,4271	100
4,3498	75
4,2630	26
4,2149	27
3,9345	42
3,6837	36
3,6014	13
3,5283	18
3,4346	21
3,2996	28
3,2734	21
3,2065	17
3,0640	13
2,9878	14
2,8951	29

2,8554	19
2,8448	24

Pureza: 100% (determinada utilizando cromatografía líquida)

La figura 1 representa el modelo de difracción del polvo por rayos X de los cristales obtenidos anteriormente.

5

EJEMPLO 2

La solución (1) de acetona se preparó de la misma manera que en el ejemplo 1.

La solución (1) de acetona se calentó a 38°C, y se añadieron gota a gota 80 ml de *n*-hexano, precipitando así los cristales. Esta solución que contenía cristales se enfrió a -20°C y se agitó. Después de la precipitación de suficientes cristales, los cristales precipitados se recuperaron por filtración y se lavaron con 80 ml de mezcla de acetona/*n* hexano (relación en volumen = 1:1).

Dado que el espectro de ¹H-RMN de los cristales así obtenidos era idéntico al de los cristales del ejemplo 1, se comprobó que los cristales eran de TMPB-acetona.

15

Aspecto: cristales blancos

Pureza: 100% (determinada utilizando cromatografía líquida)

Cantidad recuperada: 32 g

Rendimiento: 97% (referido al TMPB contenido en la solución (1) de diclorometano).

20

EJEMPLOS 3-7

Se prepararon cristales de TMPB-acetona de la misma manera que en el ejemplo 2 excepto que se utilizaron varios malos disolventes como se representa en la Tabla 1 a continuación en lugar de *n*-hexano.

25

Dado que los espectros de ¹H-RMN de los cristales así obtenidos eran idénticos a los de los cristales del ejemplo 1, se comprobó que los cristales eran de TMPB-acetona.

30

Tabla 1

	Mal disolvente	Rendimiento (referido al TMPB contenido en la solución (1) de diclorometano)
Ej. 3	ciclohexano	80,5%
Ej. 4	<i>n</i> -pentano	81,8%
Ej. 5	<i>n</i> -octano	82,9%
Ej. 6	éter di-isopropílico	75,1%
Ej. 7	éter di- <i>n</i> -butílico	83,8%

EJEMPLO 8

5 Los cristales de TMPB-acetona (30 g) obtenidos en el ejemplo 1 se dejaron en reposo a 40°C a presión reducida (4 kPa) durante 8 horas. Basándose en el espectro ¹H-RMN, los cristales así obtenidos eran de TMPB, sin que estén contenidos cristales de TMPB-acetona en los cristales de TMPB.

Aspecto: cristales blancos

Cantidad recuperada: 27 g

10 Rendimiento: 90% (referido al contenido de TMPB en solución de diclorometano (1)).

Modelo de difracción en polvo de rayos X

d (espaciados interplanares)	Intensidades relativas (I/I ₀)
9,5016	81
7,5574	73
6,3658	20
5,5623	11
5,0578	100
4,8545	54
4,7412	56
4,6866	43
4,5577	19
4,4140	34
4,3330	44
4,2308	47

3,9974	25
3,7857	10
3,6777	20
3,6014	29
3,1907	11
3,0995	11
2,8483	11

Pureza: 100% (determinada utilizando cromatografía líquida)

La figura 2 representa el modelo de difracción del polvo por rayos X de los cristales.

5

EJEMPLO 9

Los cristales de TMPB-acetona (32 g) como los obtenidos en el ejemplo 2 se trataron de la misma manera que en el ejemplo 8. Basándose en el espectro ¹H-RMN, los cristales así obtenidos eran de TMPB, y el espectro ¹H-RMN y el modelo de difracción del polvo por rayos X del mismo eran idénticos a los de los cristales preparados en el ejemplo 8.

10

Aspecto: cristales blancos

Cantidad recuperada: 29 g

Rendimiento: 97% (referido al contenido de TMPB en solución de diclorometano

15

(1)).

Pureza: 100% (determinada utilizando cromatografía líquida)

EJEMPLO 10

Los cristales de TMPB-acetona (32 g) como los obtenidos en el ejemplo 1 se disolvieron en 240 ml de diclorometano, y se les añadieron 68 ml de ácido acético. A esta mezcla se le añadieron lentamente 20,4 g de permanganato potásico sin que la temperatura de la mezcla supere 20°C, y la mezcla se agitó durante 3 horas asegurándose de que la temperatura de la mezcla no superara 40°C. Una vez terminada la reacción, se añadieron 300 ml de diclorometano. La mezcla así obtenida se enfrió a 5°C, y se añadió la solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 35% hasta que el color de la mezcla

20

25

desapareció. La capa de diclorometano se separó, se lavó con solución acuosa de bisulfito sódico al 2% y a continuación con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. La capa de diclorometano se concentró, y se añadió metanol al residuo para efectuar la cristalización, proporcionando así el TAZB deseado.

- 5 Cantidad recuperada: 29,7 g
 Rendimiento: 96%
 Pureza: 100% (determinada utilizando cromatografía líquida)

EJEMPLO COMPARATIVO 1

- 10 Se repitió el procedimiento del ejemplo 1 para obtener la solución (1) de diclorometano.

- La solución (1) de diclorometano se concentró a presión reducida (60 a 40 kPa) a 40°C. Cuando la cantidad de diclorometano eliminado alcanzó aproximadamente 420 ml, se añadieron 86 ml de acetato de etilo. La concentración continuó hasta que la cantidad de disolvente orgánico eliminado alcanzó 120 ml. Se analizó la solución concentrada por cromatografía de gases, y se diluyó con diclorometano y acetato de etilo hasta presentar un contenido en diclorometano de 20 ml y un contenido en acetato de etilo de 80 ml. A esta solución diluida se le añadieron 48 ml de *n*-hexano manteniendo a la vez la temperatura de la solución a 22°C o superior, precipitando así los cristales de TMPB.
- 15 Se recuperaron los cristales por filtración, se lavaron con 80 ml de mezcla de acetato de etilo/*n*-hexano (relación en volumen = 1:1) y se secaron a presión reducida a aproximadamente 40°C.
- 20 Aspecto: cristales amarillo pálido

- 25 Cantidad recuperada: 19 g
 Rendimiento: 63,3%

REIVINDICACIONES

1. Cristales de éster bencihidrílico del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico acetona.

5

2. Cristales según la reivindicación 1 que presentan un pico en una separación interplanar de 11,24 a 12,44 Å en el modelo de difracción de polvo de rayos X obtenido por la radiación del cobre de $\lambda = 1,5418$ Å con un monocromador.

10

3. Procedimiento para producir cristales de éster bencihidrílico del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico acetona que comprende las etapas que consisten en:

(A) concentrar una solución en disolvente orgánico que contiene éster bencihidrílico del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico;

15

(B) disolver el concentrado resultante en acetona; y

(C) precipitar los cristales de éster bencihidrílico del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico-acetona en la solución de acetona así obtenida.

20

4. Procedimiento para producir éster bencihidrílico 1,1-dióxido del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar en un disolvente un agente oxidante con cristales de éster bencihidrílico del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico-acetona.

25

5. Procedimiento para producir cristales del éster bencihidrílico del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico que comprende la etapa que consiste en desacetonzar los cristales de éster bencihidrílico del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico.

30

6. Procedimiento para producir cristales del éster bencihidrílico del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico que comprende las etapas que consisten en:

(A) concentrar una solución en disolvente orgánico que contiene éster bencihidrílico del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico;

(B) disolver el concentrado resultante en acetona;

(C) precipitar los cristales de éster bencihidrílico del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico-acetona en la solución de acetona así obtenida; y

(D) desacetonzar los cristales de éster bencihidrílico del ácido 2 α -metil-2 β -[(1,2,3-triazol-1-il)metil]penam-3 α -carboxílico-acetona.

5