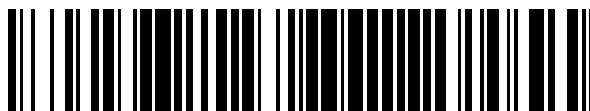


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 368 997**

51 Int. Cl.:
C07D 477/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **02775896 .0**
96 Fecha de presentación: **20.09.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1474426**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.11.2004**

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN DE COMPUESTOS DE CARBAPENEM.**

30 Prioridad:
26.09.2001 US 325130 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.11.2011

73 Titular/es:
**MERCK SHARP & DOHME CORP.
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065, US**

72 Inventor/es:
**CVETOVICH, Raymond;
WENSLow, Robert;
WILLIAMS, John, M.;
SIDLER, Daniel;
CROCKER, Louis;
TUNG, Hsien-Hsin;
JOHNSON, Brian, K.;
KUKURA, Joseph, II y
DOLLING, Ulf**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

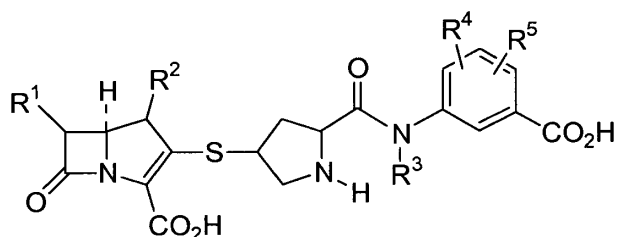
ES 2 368 997 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de fabricación de compuestos de carbapenem

Antecedentes de la invención

5 Los compuestos de carbapenem son una amplia clase de compuestos antibióticos útiles para el tratamiento de enfermedades infecciosas que incluyen las bacterias aerobias y anaerobias, gram positivo y negativo. La patente de EE.UU. Nº. 5.478.820 de Betts, transferida a Zeneca Ltd. muestra compuestos de carbapenem, sales y sus ésteres hidrolizables, de fórmula general:



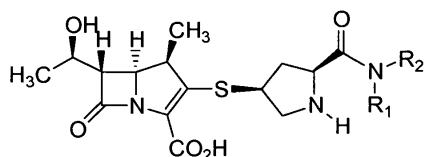
10 útiles como antibióticos, así como un procedimiento para su preparación. Otras preparaciones de compuestos de carbapenem se desvelan en los documentos EE.UU. 2002/0128254 y WO 99/45010.

De manera general, los disolventes orgánicos que se usan en la cristalización de compuestos de carbapenem son difíciles de eliminar del producto final debido a la limitada estabilidad de los compuestos. Véase Takeuchi, Y et al., Chem. Pharm. Bull. Vol. 41, Nº. 11, 1993, pg 1998-2002. Los disolventes deben reducirse a niveles que sean aceptables para su uso farmacéutico. El nivel farmacéuticamente aceptable depende del disolvente y de la máxima dosificación diaria a administrar. Para los disolventes orgánicos que se usarían en el procesado farmacéutico y para las dosificaciones típicamente usadas en el tratamiento de las infecciones bacterianas, el límite farmacéuticamente aceptable sería de aproximadamente 2 %. En ocasiones, la reducción de disolventes orgánicos a niveles farmacéuticamente aceptables se puede conseguir calentando el compuesto a vacío o en una corriente de gas inerte. No obstante, el procedimiento de calentamiento puede dar lugar a una degradación importante de estos compuestos inestables térmicamente. Un procedimiento para la determinación de disolventes residuales en un compuesto de carbapenem se desvela en J. Chromatography, A, 800, (1998), 275-81.

En el caso presente, los sólidos de carbapenem se aíslan por medio de cristalización a partir de mezclas de agua/alcohol que se convierten en amorfas cuando se reduce el contenido de agua del sólido por debajo de un determinado nivel. El disolvente orgánico restante del sólido, cuando se convierte en amorfo, no se elimina fácilmente y permanece por encima del límite aceptable farmacéuticamente. Esta invención se refiere a un procedimiento para reducir los niveles de disolventes orgánicos en sólidos de carbapenem cristalinos al tiempo que se minimiza la degradación del antibiótico inestable térmicamente para dar lugar a un producto que es aceptable para uso farmacéutico.

Sumario de la invención

30 Un procedimiento como se define en la reivindicación 1 a continuación para reducir los niveles de disolventes orgánicos en un sólido de carbapenem cristalino inestable hasta niveles aceptables farmacéuticamente, que comprende lavar un sólido de carbapenem de fórmula I:



I

35 que contiene un disolvente orgánico con un disolvente orgánico que contiene agua para producir un sólido de carbapenem lavado que contiene un disolvente orgánico residual, y evaporar el disolvente orgánico residual en el sólido de carbapenem lavado usando vacío y/o un gas inerte a baja temperatura para producir un sólido de carbapenem de fórmula I o su sal, que contiene niveles aceptables farmacéuticamente de disolventes orgánicos, en el que el contenido de agua de los sólidos de carbapenem, correctores para el disolvente orgánico, se mantiene de aproximadamente 13 % a aproximadamente 25 % durante el procedimiento, en el que R¹ y R² son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo, arilo y heteroarilo, estando dicho alquilo, arilo y heteroarilo sustituidos de manera opcional.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a una forma cristalina, Forma C, producida en el procedimiento. Los niveles de disolventes orgánicos residuales se reducen más fácilmente en los sólidos que contienen la forma cristalina, minimizando de este modo la degradación que tiene lugar en el procedimiento. También se desvela un método de preparación de dicha forma de cristal. Este y otros aspectos de la invención se llevan a cabo como revisión profunda de la memoria descriptiva en su conjunto.

Breve descripción de los dibujos

La invención se desvela en conexión con las figuras siguientes, de las cuales:

La Figura 1 es el patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo de la forma de cristal A del compuesto IIa cristalizado a partir de una mezcla de agua, metanol y 1-propanol.

La Figura 2 es el espectro RMN en estado sólido de la forma de cristal A del compuesto IIa cristalizado a partir de la mezcla de agua, metano y 1-propanol.

La Figura 3 es el patrón de difracción de rayos X en forma de polvo de la forma de cristal B del compuesto IIa tras poner en contacto 2-propanol que contiene 15 % de agua.

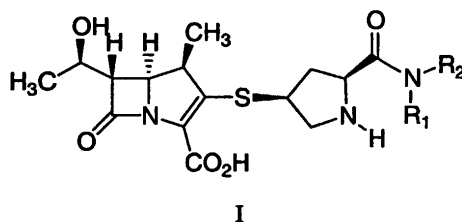
La Figura 4 es el espectro de RMN en estado sólido para la forma de cristal B del compuesto IIa tras poner en contacto 2-propanol que contiene 15 % de agua.

La Figura 5 es un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo para la forma de cristal C del compuesto IIa que resulta de lavar el sólido que contiene la forma de cristal B del compuesto IIa con acetato de metilo que contiene 2 % (peso/volumen) de agua.

La Figura 6 es un espectro de RMN en estado sólido para la forma de cristal C del compuesto IIa que resulta de lavar el sólido que contiene la forma de cristal B del compuesto IIa con acetato de metilo que contiene 2 % (peso/volumen) de agua.

Descripción detallada de la invención

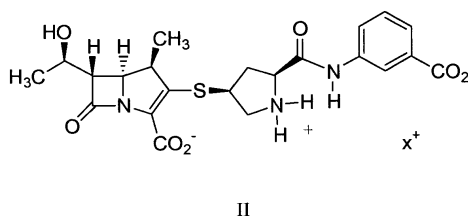
En una realización de la invención se desvela un procedimiento para reducir los niveles de disolventes orgánicos en un sólido de carbapenem de fórmula I:



o sus sales, en la que R_1 y R_2 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo, arilo y heteroarilo, comprendiendo dicho alquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido las etapas de:

- a) lavar el sólido de carbapenem que contiene el disolvente orgánico con un disolvente orgánico que contiene agua para producir un sólido de carbapenem lavado que contiene disolvente orgánico residual; y
- b) evaporar el disolvente orgánico residual del sólido de carbapenem lavado usando vacío y/o un gas inerte de $-15\text{ }^\circ\text{C}$ a $20\text{ }^\circ\text{C}$ para producir un compuesto de fórmula I que contiene niveles reducidos de disolventes orgánicos.

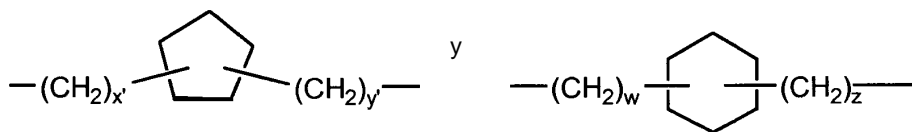
En una realización dependiente de esta invención se desvela un procedimiento en el que R^1 y R^2 se definen para dar el compuesto de fórmula II:



en la que X^+ se selecciona entre Na^+ , K^+ y Li^+ .

Según se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a sustituyentes de alcano monovalente (hidrocarburo) lineal, ramificado o cíclico con 1 a 15 átomos de carbono a menos que se especifique lo contrario. Grupos alquilo lineales o ramificados preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y t-butilo. Grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Alquilo también incluye un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo tal como ciclopropilmetilo.

Alquilo también incluye un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene o que se encuentra interrumpido por una parte de cicloalquileo. Ejemplos incluyen los siguientes:



en la que x' e $y' =$ de 0-10; y w y $z =$ 0-9.

- 5 Cuando se encuentra presente un alquilo sustituido, este se refiere a un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico como se ha definido anteriormente, sustituido con 1-3 grupos como se ha definido con respecto a cada variable.

Alquilo se refiere a grupos de anillo aromáticos, por ejemplo fenilo, fenilo sustituido y similares, así como anillos que se encuentran condensados, por ejemplo, naftilo y similares. De este modo, arilo contiene al menos un anillo que tiene al menos 6 átomos, estando presente hasta dos de dichos anillos, que contienen hasta 10 átomos en los que, con dobles enlaces alternativos (resonantes) entre los átomos de carbono adyacentes. Grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo. De igual forma, los grupos arilo pueden estar sustituidos como se ha definido anteriormente. Grupos arilo preferidos incluyen fenilo y naftilo sustituidos con uno a tres grupos.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo aromático monocíclico que tiene de 5 a 6 átomos de anillo, o un grupo aromático bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos, que contienen al menos un heteroátomo, O, S ó N, en el que el átomo de carbono o de nitrógeno es el punto de unión, y en el que un átomo de carbono adicional se sustituye de manera opcional por un heteroátomo que se selecciona entre O u S, y en el que de 1 a 3 átomos de carbono adicionales se sustituyen de manera opcional por heteroátomos de nitrógeno. El grupo heteroarilo se encuentra sustituido de manera opcional con hasta tres grupos.

Heteroarilo incluye grupos aromáticos y parcialmente aromáticos que contienen uno o más heteroátomos. Ejemplos de este tipo son tiofeno, purina, imidazopiridina, piridina, oxazol, tiazol, oxazina, pirazo, tetrazol, imidazol, piridina, pirimidina, pirazina y triazina. Ejemplos de grupos parcialmente aromáticos son tetrahidroimidazo[4,5-c]piridina, ftalidilo y sacaridilo, como se ha definido anteriormente.

Alquilo sustituido, arilo y heteroarilo, y las partes sustituidas de aralquilo, aralcoxi, heteroaralquilo, heteroaralcoxi y grupos similares se encuentran sustituidas con 1-3 grupos que se seleccionan entre el grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, acilo, acilamino, aralcoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aralcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, trifluorometilo, carbamoiloalquilo C₁₋₆, ureido alquilo C₁₋₆, carbamoilo, carbamoilalquilo C₁₋₆ o mono- o dialquil-C₁₋₆ carbamoilalquilo C₁₋₆ y sulfonilamino.

X^+ es un grupo de equilibrio de carga que se selecciona entre Na^+ , K^+ y Li^+ , preferentemente Na^+ .

- 30 Las sales incluidas en la invención son las conocidas en la técnica como aceptables para uso farmacéutico.

Por medio de este procedimiento, es posible reducir una amplia gama de disolventes orgánicos a niveles aceptables farmacéuticamente, incluyendo alcoholes C₁ a C₅ tales como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y similares, ésteres C₃ a C₈ o cetonas tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, metil etil cetona y similares, éteres tales como tetrahidrofurano y dioxano, amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida, y nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo o sus mezclas. Típicamente, los disolventes orgánicos son los usados en la cristalización de carbapenem o en el lavado del producto para retirar impurezas. Los disolventes preferidos son metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol o una de sus mezclas, siendo el más preferido metano, 1-propanol y 2-propanol.

Para los fines de la presente invención, los disolventes orgánicos que contienen agua resultan útiles para lavar los sólidos de carbapenem que permiten la reducción de disolvente a baja temperatura incluyen disolventes volátiles no hidroxílicos tales como acetato de metilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y acetona o una de sus mezclas que contienen 1-5 % (peso/volumen) de agua. Se prefiere acetato de metilo que contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 % de agua (peso/volumen). El compuesto de fórmula II forma un hidrato cristalino cuando se lava con estos disolventes que contienen agua.

Para los fines de la presente invención, disolventes orgánicos residuales son los disolventes orgánicos que permanecen en el sólido de carbapenem tras la etapa de lavado tales como alcoholes C₁ a C₅ (por ejemplo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol y similares), ésteres C₃ a C₈ o cetonas (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, etil metil cetona y similares), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano y dioxano), amidas (por ejemplo, dimetilformamida y dimetilacetamida) y nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo y propionitrilo) o una de sus mezclas.

Para los fines de la presente invención, la expresión disolvente orgánico o disolventes orgánicos se refiere a uno o

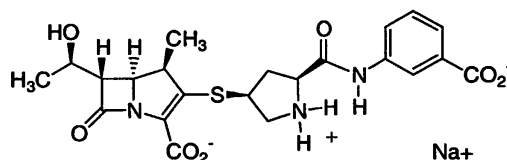
más disolventes orgánicos.

El término "hidrato" se usa en el sentido convencional para representar compuestos de la invención asociados a agua. Para los fines de la presente invención, la reducción del disolvente orgánico se lleva a cabo de manera que el contenido de agua del compuesto de carbapenem, que corrige los disolventes orgánicos, se mantiene de aproximadamente 13-25 %, preferentemente de 16-22 %.

Una o más realizaciones de la presente invención son las que se refieren a un procedimiento en el que:

- la temperatura de los sólidos de carbapenem es de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 20 °C;
- la reducción de los niveles de disolventes orgánicos se lleva a cabo usando vacío y/o un gas inerte a temperaturas por debajo de aproximadamente 0 °C, manteniéndose el contenido de agua de los sólidos de una parte del procedimiento de reducción en una cantidad de aproximadamente 13 % a aproximadamente 25 %, preferentemente de 16 % a aproximadamente 22 %.
- la reducción de los niveles de disolventes orgánicos se lleva a cabo usando un gas inerte hidratado a temperaturas por debajo de aproximadamente 20 °C, manteniéndose el contenido de agua de los sólidos de una parte del procedimiento de reducción en una cantidad de aproximadamente 13 % a aproximadamente 25 %, preferentemente de 16 % a aproximadamente 22 %;
- la reducción de los niveles de disolventes orgánicos se lleva a cabo usando vacío y un gas inerte hidratado a temperaturas por debajo de aproximadamente 20 °C, manteniéndose el contenido de agua de los sólidos de una parte del procedimiento de reducción en una cantidad de aproximadamente 13 % a aproximadamente 25 %, preferentemente de 16 % a aproximadamente 22 %;
- el gas inerte es nitrógeno y el caudal de gas inerte es de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 30 SLPH (litros estándar/hora)/gramo del compuesto II de ensayo; y
- el disolvente orgánico que contiene agua y que se usa en el lavado de los sólidos de carbapenem se selecciona entre el grupo que consiste en acetato metilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y acetona o una de sus mezclas. De manera general, el acetato de metilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona o una de sus mezclas contiene de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % (peso/volumen) de agua, preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 % (peso/volumen) de agua.

Un aspecto preferido de la presente invención es un procedimiento para la reducción de disolventes orgánicos en un sólido de carbapenem de una sal de sodio de ácido (4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-[[2-[[3-carboxifenil]amino]carbonil]pirrolidin-4-il]tio]-4-metil-6-(1-hidroxietil)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxílico representada por medio de la fórmula IIa del compuesto:



IIa

que comprende las etapas de:

- a) lavar el sólido de carbapenem de fórmula IIa que contiene el disolvente orgánico con acetato de metilo que contiene de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % (peso/volumen) de agua para producir un sólido de carbapenem lavado de fórmula IIa; y
- b) evaporar el disolvente orgánico residual en el sólido de carbapenem lavado de fórmula IIa usando vacío y el nitrógeno hidratado con un caudal de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 30 SLPH (litros estándar/hora)/gramo de compuesto de ensayo y a una temperatura de aproximadamente 10 °C o menor para producir un compuesto de fórmula IIa que contiene niveles aceptables farmacéuticamente de disolventes orgánicos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento en el que el disolvente orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol.

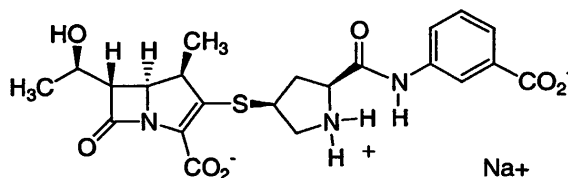
Otro aspecto de la presente invención se lleva a cabo cuando el acetato de metilo contiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 % (peso/volumen) de agua.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento en el que se mantiene el contenido de agua del compuesto de carbapenem durante la reducción del disolvente orgánico residual de aproximadamente 13 % a aproximadamente 25 %.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento en el que la corriente de gas inerte usada en la reducción del disolvente residual se hidrata de tal forma que el contenido de agua se mantiene de aproximadamente

16 % a aproximadamente 22 % durante la operación de reducción del disolvente orgánico residual.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la reducción de un disolvente orgánico residual en un sólido de carbapenem de una sal de sodio de ácido (4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-[[2-[[3-carboxifenil]amino]carbonil]pirrolidin-4-il]tio]-4-metil-6-(1-hidroxiethyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxílico de forma C que se caracteriza por el patrón XRPD mostrado en la Figura 5 y representado por medio de la fórmula IIa:



IIa

10 que comprende evaporar el disolvente orgánico residual usando vacío y una corriente de nitrógeno hidratada con un caudal de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 30 SLPH (litros estándar/hora)/gramo del compuesto de ensayo a una temperatura de aproximadamente 10 °C o menor para producir un compuesto de fórmula IIa que contiene niveles aceptables farmacéuticamente de disolventes orgánicos.

Una realización dependiente de la presente invención se refiere a un procedimiento en el que se selecciona un disolvente orgánico residual entre el grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de metilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y acetona o una de sus mezclas.

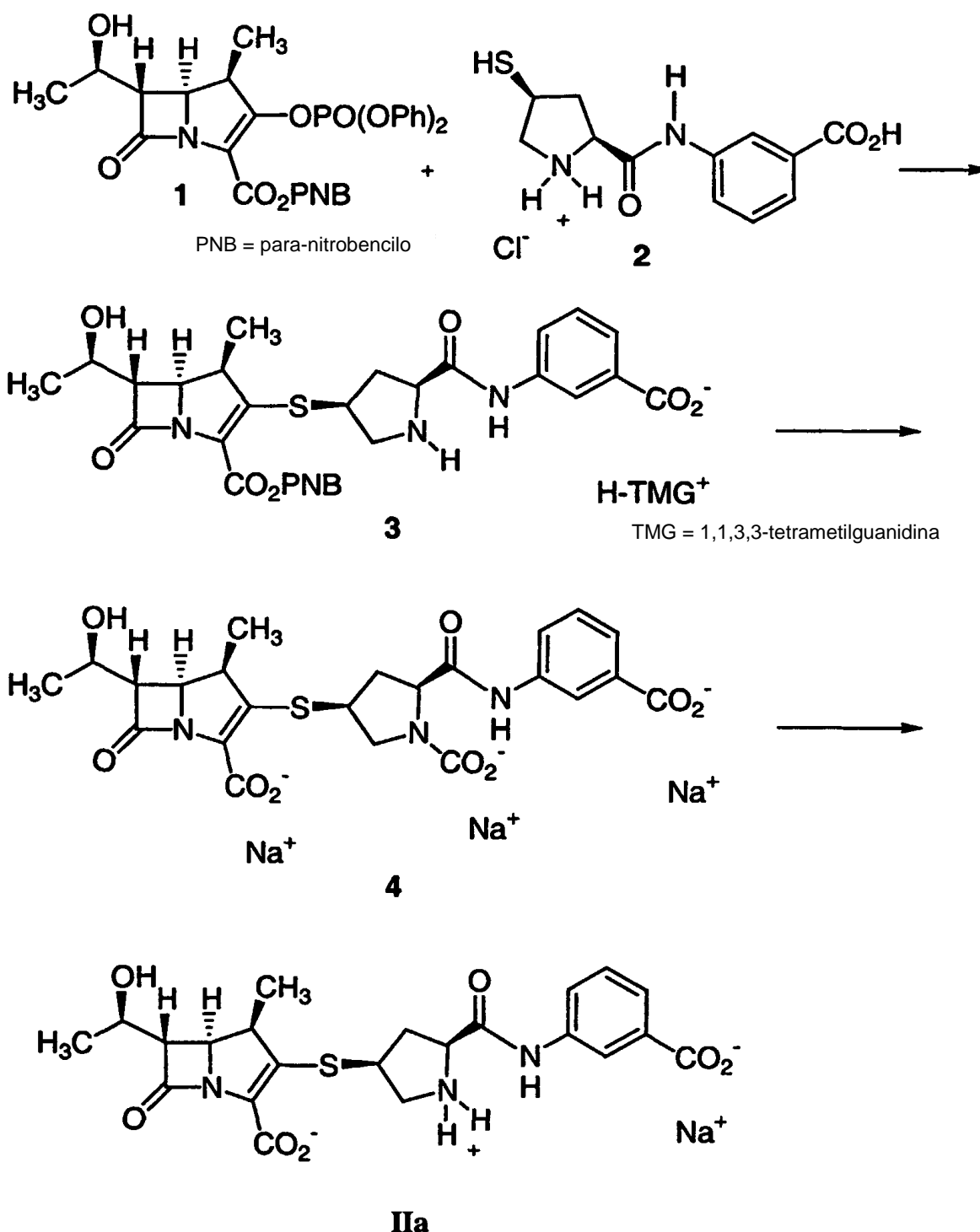
15 Otra realización dependiente de la invención se refiere a un procedimiento en el que el mantiene el contenido de agua de los sólidos de carbapenem durante la reducción de disolvente orgánico residual en una cantidad de aproximadamente 13 % a aproximadamente 25 %.

20 Otra sub-realización preferida de este invención se refiere a un procedimiento en el que la corriente de gas inerte usada en la reducción de disolvente orgánico residual se hidrata de manera tal que el contenido de agua del sólido se mantiene en una cantidad de aproximadamente 16 % a aproximadamente 22 % durante la operación de reducción del disolvente orgánico residual.

25 De manera general, se pueden sintetizar los compuestos de fórmula I, II, IIa de acuerdo con la patente de EE.UU. 4.889.344, expedida el 24 de Julio de 1990 a M. Sunagawa, patente de EE.UU. 4.943.569, patente de EE.UU. 6.180.783, expedida el 30 de Enero de 2001, patente de EE.UU. N°. 5.872.250, expedida el 16 de febrero de 1999, así como patente de EE.UU. N°. 5.478.820, expedida el 26 de diciembre de 1995 a Betts et al.

De acuerdo con un procedimiento de preparación, el compuesto de fórmula IIa se puede preparar como se ilustra en el siguiente esquema no limitante:

ESQUEMA



5 El procedimiento de la presente invención se caracteriza por lavar los sólidos de carbapenem que contienen disolventes orgánicos con una mezcla de, por ejemplo, acetato de metilo y agua para producir un sólido de carbapenem que contiene, por ejemplo, acetato de metilo residual. El acetato de metilo residual del sólido se puede reducir a un nivel aceptable farmacéuticamente a baja temperatura haciendo pasar una corriente de gas inerte (hidratado o seco) a través de los sólidos, o sometiendo los sólidos a vacío, con o sin corriente de gas inerte (hidratada o seca). Diferentes combinaciones de las condiciones proporcionan el resultado deseado con tal de que el

10 contenido de agua de los sólidos de carbapenem se mantenga entre aproximadamente 13 y 25 % (que corrige el

disolvente orgánico residual). Por ejemplo, el contenido de agua de la mezcla de disolvente/agua se puede definir para proporcionar un contenido de agua en los sólidos suficientemente elevado (de hasta aproximadamente 25 % que corrige el disolvente orgánico residual) de manera que sea posible reducir los disolventes orgánicos residuales hasta niveles farmacéuticamente aceptables usando vacío solo o una corriente de gas inerte seco. En este caso, se controla la temperatura del sólido por debajo de aproximadamente 0 °C para garantizar la retirada selectiva del disolvente orgánico. De manera alternativa, el gas usado en la reducción del disolvente orgánico residual se puede hidratar para mantener el contenido de agua del sólido por encima de aproximadamente 13 % (que corrige el disolvente orgánico residual) durante la operación de reducción de disolvente orgánico residual. Usando gas inerte hidratado, con o sin vacío, se permite la reducción de los disolventes orgánicos residuales hasta niveles aceptables farmacéuticamente a temperaturas de hasta aproximadamente 20 °C.

De manera general, el lavado se lleva a cabo con una mezcla de disolvente volátil, orgánico, no hidroxílico miscible en agua y agua. Disolventes orgánicos preferidos son acetona y acetato de metilo. De manera general, la cantidad de lavado es de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 ml/g. De manera general, la temperatura de los sólidos durante la operación de lavado es de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 20 °C, preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C.

El nivel o los niveles aceptables farmacéuticamente dependen del disolvente o disolventes presentes en el sólido de carbapenem lavado, en particular debido a que cada disolvente presenta diferentes límite aceptable farmacéuticamente. No obstante, el límite aceptable farmacéuticamente para el sólido de carbapenem en su totalidad sería de aproximadamente 2 %.

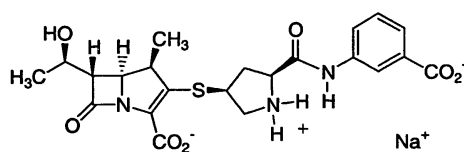
Los gases que se pueden usar en el procedimiento incluyen los que se consideran inertes o no reactivos frente al producto de carbapenem incluyendo pero no limitándose a los usados comúnmente en el procedimiento farmacéutico tales como nitrógeno y argón. El gas inerte preferido es nitrógeno.

Como puede entender la persona experta en la técnica, el tiempo que se requiere para la reducción del disolvente orgánico residual depende de la altura de torta, flujo de gas, vacío y temperatura así como de los intervalos desde aproximadamente media hora hasta aproximadamente 96 horas. Cuando se hace pasar un gas tal como nitrógeno a través del sólido en la reducción de disolvente orgánico residual, de manera general el caudal de gas es de aproximadamente 0,3 a 30 SLPH/gramo de ensayo, en el que el flujo de gas viene representado en litros estándar por hora. La velocidad de retirada del disolvente orgánico residual aumenta con el caudal de gas. El mayor caudal práctico, por tanto, permite la reducción más rápida de disolvente orgánico residual. Cuando se usa vacío, la velocidad de reducción del disolvente orgánico residual aumenta al aumentar el vacío. Por tanto, el valor más elevado de vacío práctico, por tanto, permite la reducción más rápida del disolvente orgánico residual. La velocidad más elevada se consigue usando una combinación de nivel de vacío y flujo de gas a través del sólido. En este caso, el flujo de gas varía de 0,3 a 30 SLPH/gramo de compuesto de ensayo en el que el flujo de gas está representado en litros estándar por hora. De manera general, la operación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 20 °C, preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 10 °C. La humedad de la corriente de gas usada en la reducción del disolvente orgánico residual se controla de tal manera que el punto de rocío del gas se mantenga en al menos 2 °C por debajo de la temperatura del sólido con el fin de evitar la condensación.

En un procedimiento preferido, los sólidos de carbapenem que contienen el disolvente orgánico se lavan en primer lugar con un disolvente orgánico que contiene agua (tal como acetato de metilo que contienen 2-4 % (peso/volumen) de agua), seguido de la reducción del nivel de disolvente orgánico usado para lavar los sólidos usando vacío y nitrógeno hidratado al tiempo que se mantiene la temperatura de los sólidos por debajo de aproximadamente 10 °C. Sometiendo estos sólidos a las condiciones que reducen los niveles de disolventes orgánicos residuales pero mantienen el contenido de agua de los mismo dentro del intervalo de aproximadamente 13 % a aproximadamente 25 %, es posible reducir de manera más fácil los disolventes orgánicos hasta niveles aceptables farmacéuticamente.

La invención también se refiere a un procedimiento que comprende lavar los sólidos de carbapenem que contienen disolvente orgánico en primer lugar con un disolvente anhidro tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de metilo, acetona o similar, lo que produce un sólido amorfo. Posteriormente, se puede reducir el nivel de disolvente orgánico residual de este material amorfo hasta niveles aceptables farmacéuticamente, usando gas hidratado tal como nitrógeno en el procedimiento, aumentando de este modo el contenido de agua de los sólidos.

La invención también se refiere a un hidrato cristalino, Forma C, de sal de monosodio de ácido (4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-[[2-[[3-carboxifenil]amino]carbonil]pirrolidin-4-il]tio]-4-metil-6-(1-hidroxietyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxílico que se puede representar por medio de la fórmula siguiente:



IIa

y un proceso de fabricación de la misma que comprende lavar la forma cristalina, Forma A o Forma B, del compuesto de fórmula IIa con un disolvente orgánico que se selecciona entre acetato de metilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona y sus mezclas que contiene agua.

- 5 Una realización dependiente de la presente invención se lleva a cabo cuando el compuesto cristalino es la Forma B y el disolvente orgánico usado en el lavado de los sólidos de carbapenem es acetato de metilo que contiene 2-4 % de agua.

La forma cristalina C del compuesto IIa descrito en la presente memoria es un hidrato en el que el agua se encuentra unida de forma débil. La forma cristalina no es térmicamente estable y no exhibe un punto de fusión distinto y bien definido, pero experimenta descomposición con pérdida de agua tras el calentamiento.

La forma cristalina se caracteriza por medio de un patrón de difracción de rayos-X en forma de polvo (XRPD) y mediante espectro de resonancia magnética nuclear de sólidos (RMN), que resultan útiles en la identificación no ambigua de la única forma descrita en la presente memoria. Se recogió el patrón XRPD sobre un difractómetro de polvo automatizado Philips con un control XRG 3100 y un control mpd PW3710, usando radiación $\text{CuK}\alpha$ con un potencial de aceleración de 45 kV y una emisión de filamento de 40 mA. Se recogió el patrón de difracción de aproximadamente 2 a aproximadamente 40 $^{\circ}$ Theta. Se generó el espectro de RMN en estado sólido usando un sistema de RMN Bruker DSX 400 WB que operaba a 100,6 MHz para ^{13}C y 400,1 MHz para ^1H usando una sonda de doble resonancia Bruker MAS con un módulo de rotación que albergaba un rotor de circonia de 7 mm bien con cubiertas terminales KFL-F® con un tapón sellante líquido o bien con cubiertas terminales de circonia. Se adquirió el espectro RMN ^{13}C en estado sólido usando polarización cruzada (CP), rotación de ángulo-mágico (MAS) y desacoplamiento de alta energía. Las amplitudes de pulso de 90° de protón y carbono fueron de ≈ 4 μseg con un tiempo de contacto de 2,0 mseg. Se hizo girar la muestra a 7,0 kHz y se tomaron un total de 600-800 registros con un retraso de reciclado de 7,0 s. Se aplicó una temperatura de muestra entre -20 y -5 $^{\circ}\text{C}$. Se aplicó una ampliación de línea de 10 Hz antes de llevar a cabo FT. Los desplazamientos químicos se registran en escala TMS usando carbonil carbono de glicina (176,03) como referencia secundaria.

Forma A:

Se genera la forma cristalina A del compuesto de fórmula IIa mediante cristalización a partir de o mediante contacto con una mezcla de agua, metanol y 1-propanol. De manera no ambigua, esta forma se somete a caracterización mostrando un patrón de XRPD de 18,44, 13,09, 8,43, 7,58, 6,48, 6,16, 5,55, 5,14, 4,81, 4,50, 4,26, 4,11, 4,02, 3,85, 3,69, 3,41, 3,35, 3,03, 3,25, 3,12 y 2,87 angstroms. La Tabla 1 siguiente muestra los datos XRPD completos que pertenecen al compuesto.

TABLA 1: Patrón XRPD para el compuesto de fórmula IIa cristalizado a partir de la mezcla de agua, metanol y 1-propanol

Ángulo ($^{\circ}$ 2Theta)	Espaciado D (angstroms)	I/I _{max} (%)
4,8	18,44	100
6,7	13,09	41
10,5	8,43	38
11,7	7,58	41
13,6	6,48	72
14,4	6,16	62
16,0	5,55	39
17,2	5,14	44

(Continuación)

Ángulo (°2Theta)	Espaciado D (angstroms)	I/I _{max} (%)
18,4	4,81	63
19,7	4,50	60
20,8	4,26	64
21,6	4,11	59
22,1	4,02	66
23,1	3,85	63
24,1	3,69	93
26,1	3,41	83
26,6	3,35	67
27,0	3,03	71
27,4	3,25	71
28,6	3,12	63
31,1	2,87	83

El patrón XRPD que corresponde a la Tabla 1 se muestra en la Figura 2.

La Figura 2 muestra el patrón RMN en estado sólido que corresponde a la forma A.

5

Forma B:

Se genera la forma cristalina B del compuesto de fórmula Ila mediante cristalización a partir de contacto del compuesto con una mezcla de agua y 2-propanol y de manera no ambigua, se somete a caracterización mostrando un patrón de XRPD de 18,48, 13,02, 11,27, 8,50, 7,51, 6,51, 6,13, 5,82, 5,13, 4,78, 4,67, 4,50, 4,24, 4,06, 3,85, 3,69, 3,63, 3,41, 3,36, 3,31, 3,22, 3,11, 2,98, 2,87 y 2,77 angstroms. La Tabla 2 siguiente muestra los datos XRPD completos que pertenecen al compuesto.

10

TABLA 2: Patrón XRPD para el compuesto de fórmula Ila que se pone en contacto con la mezcla de agua y 2-propanol (Forma B)

Ángulo (°2Theta)	Espaciado D (angstroms)	I/I _{max} (%)
4,8	18,48	59
6,8	13,02	24
7,8	11,27	21
10,4	8,50	49
11,8	7,51	34
13,6	6,51	55
14,4	6,13	51

(Continuación)

Ángulo ($^{\circ}2\theta$)	Espaciado D (angstroms)	I/I _{max} (%)
15,2	5,82	27
17,3	5,13	32
18,5	4,78	58
19,0	4,67	64
19,7	4,50	62
20,9	4,24	58
21,9	4,06	100
23,1	3,85	39
24,1	3,69	46
24,5	3,63	65
26,1	3,41	51
26,5	3,36	37
26,9	3,31	34
27,7	3,22	75
28,7	3,11	32
30,0	2,98	33
31,1	2,87	47
32,3	2,77	49

El patrón XRPD que corresponde a la Tabla 2 se muestra en la Figura 3.

La Figura 4 muestra el patrón RMN en estado sólido que corresponde a la forma B.

5

Forma C:

10 Se genera la forma cristalina C del compuesto de fórmula IIa, que resulta de lavar con acetato de metilo o acetona que contiene de 2 a 4 % (peso/volumen) de agua y que, de manera no ambigua, se somete a caracterización mostrando un patrón de XRPD de 18,29, 12,94, 11,25, 8,28, 7,50, 6,46, 6,08, 5,11, 4,78, 4,63, 4,45, 4,22, 4,02, 3,67, 3,41, 3,20, 2,86 y 2,75 angstroms. La Tabla 2 siguiente muestra los datos XRPD más completos que pertenecen al compuesto.

TABLA 3: Patrón XRPD para el compuesto de fórmula IIa lavado con acetato de metilo o acetona que contiene 2-3 % (peso/volumen) de agua (Forma C)

Ángulo ($^{\circ}2\theta$)	Espaciado D (angstroms)	I/I _{max} (%)
4,8	18,29	50
6,8	12,94	22
7,8	11,25	28

(Continuación)

Ángulo ($^{\circ}2\theta$)	Espaciado D (angstroms)	I/I _{max} (%)
10,7	8,28	65
11,8	7,50	45
13,7	6,46	44
Ángulo ($^{\circ}2\theta$)	Espaciado D (angstroms)	I/I _{max} (%)
14,6	6,08	45
17,3	5,11	30
18,6	4,78	44
19,14	4,63	67
19,9	4,45	42
21,0	4,22	35
22,1	4,02	100
24,2	3,67	60
26,1	3,41	50
27,9	3,20	59
31,3	2,86	38
32,5	2,75	39

La Figura 5 muestra el patrón XRPD que corresponde a la Tabla 3.

5 El espectro de RMN en estado sólido del compuesto de fórmula IIa lavado con acetato de metilo o acetona que contiene 2-3 % de agua (peso/volumen) (Forma C) se muestra en la Figura 6.

El procedimiento preferido que comprende lavar la Forma cristalina B con acetato de metilo que contiene agua para dar la Forma cristalina C. La forma cristalina C puede proceder de otras formas cristalinas del compuesto de fórmula IIa, tal como Forma A, lavando la Forma A con un disolvente orgánico, tal como acetato de metilo, que contiene agua. Dicho procedimiento se incluiría en la presente invención.

10 Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no deben interpretarse de ningún modo como limitantes de la invención descrita en el presente documento.

Ejemplo 1

15 Se introduce un catalizador de 63 g de Pd 5 % sobre carbono (peso seco) en 1,8 l de agua en el interior de un hidrogenador. Se coloca el recipiente bajo hidrógeno, posteriormente se somete a venteo y se coloca bajo nitrógeno. Se introduce hidróxido de sodio (68 g, 50 % en peso) ajustando el pH a aproximadamente 7,5 con dióxido de carbono.

20 Se disuelven el fosfato de enol (170 g) y el tiol (86 g) en 1,3 l de N-etilpirrolidona (NEP). Se enfría la mezcla hasta por debajo de -40 °C y se añade 1,1,3,3-tetrametilguanidina (109 g). Trascorridas 3 horas, se enfría la mezcla de reacción del interior del hidrogenador por debajo de 15 °C ajustando el pH a aproximadamente 8 con dióxido de carbono. Se coloca el recipiente bajo hidrógeno. Cuando se completa la reacción, se ventea el hidrógeno y se trata la mezcla de reacción con carbono activo y se filtra. Se somete a extracción el filtrado con alcohol iso-amílico que contiene ácido difenilfosfórico (240 g) y NaOH 50 % en peso (44 g). Se somete a extracción posterior la disolución acuosa resultante con alcohol iso-amílico para dar una disolución que contiene al menos 90 mg/ml del compuesto de fórmula IIa (predominantemente en la forma estabilizada 4). Ambas extracciones se llevan a cabo usando dos

grupos de separadores centrífugos CINC (Costner Industries Nevada Corporation) colocados en serie para la extracción en contra-corriente. Se añade 1-propanol (20 % en volumen) y se enfría la disolución resultante por debajo de -5 °C. Se ajusta el pH a 5,5 por debajo de -5 °C usando una disolución de ácido acético en metanol (3M). Se añaden metanol y 1-propanol hasta 0,5 y 0,25 volúmenes totales con respecto a la disolución acuosa de la extracción. Se inocula la disolución resultante con una suspensión que contiene 0,1 g de compuesto de fórmula IIa en una mezcla de agua, metanol y 1-propanol (2, 1, y 0,5 ml, respectivamente) preparados a -10 °C. A continuación, se cristaliza el producto por debajo de -5 °C añadiendo metanol y 1-propanol para generar el total de cada uno de los volúmenes relativos a la disolución acuosa a partir de la extracción y se aísla mediante filtración para dar lugar al sólido cristalino del compuesto de fórmula IIa (Forma A). Se lava el sólido con una mezcla de 2-propanol y agua (85:15 v/v, 10 ml/ensayo g de compuesto IIa) por debajo de 10 °C, dando un compuesto de fórmula IIa como sólido cristalino (Forma B).

El compuesto cristalino de sal de sodio de ácido (4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-[[[2-[[[3-carboxifenil]amino]carbonil]pirrolidin-4-il]tio]-4-metil-6-(1-hidroxi-etil)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxílico (fórmula IIa) se obtuvo lavando el sólido con una mezcla de 2-propanol que contenía agua (85:15 p/v) con acetato de metilo que contenía 2 % (p/v) de agua (20 ml/ga de compuesto de fórmula IIa de ensayo) para dar una nueva forma cristalina del compuesto de fórmula IIa (Forma C).

Se colocó el material cristalino obtenido lavando el sólido con una mezcla de acetato de metilo que contenía 2 % (p/v) de agua (Forma C) a vacío con nitrógeno de ventilación a través del sólido. Se mantuvo la temperatura de la torta por debajo de 7 °C. El punto de rocío del nitrógeno fue de al menos 2 °C por debajo de la temperatura de la torta durante la operación de reducción del disolvente residual. Se mantuvo el contenido de agua del sólido entre 16 y 20 %. Se completó la operación con nitrógeno seco para dar el compuesto de fórmula IIa que contenía de 16 a 22 % de agua y menos que 1,5 % de acetato de metilo y menos que 0,5 % de disolventes de alcohol residuales. Típicamente, la pérdida de pureza es de 0,2 a 0,5 % de área en el análisis de HPLC.

YMCbasico 250x4,6 mm de 90:10 a 60:40 (p/v) 0,05 % de H₃PO₄: acetonitrilo durante 20 minutos, a continuación mantenido durante 5 min; 1,0 ml/min; UV @ 225 nm; tiempo de retención = 10,3 min. UV (nm, H₂O) 294; FT-IR (Nulon™ mull, cm⁻¹) 3650-3600, 1751, 1695, 1559, 1459, 1377, 771; RMN 1H (500.13 MHz, D₂O con dioxano interno como referencia a δ = 3,75) δ 7,86 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,47 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 4,62 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 4,21 (om, 1H), 4,18 (dd, 1H, J = 9,5, 2,4 Hz), 4,07 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H, J = 12,3, 6,8 Hz), 3,47 (dd, 1H, J = 12,3, 5,6 Hz), 3,42 (dd, 1H, J = 6,0, 2,4 Hz), 3,31 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,27 (d, 3H, J = 6,4 Hz), 1,17 (d, 3H, J = 6,8 Hz); RMN ¹³C (100,61 MHz, D₂O) δ 177,3, 175,3, 168,4, 167,7, 138,4, 138,1, 137,0, 134,5, 130,0, 127,0, 124,9, 122,5, 65,9, 60,9, 59,5, 56,7, 53,2, 43,5, 41,4, 35,5, 20,9, 16,7; FTICR/MS calculado para [C₂₂H₂₅N₃O₇S + H]⁺: 476.1486; encontrado: 476,1498.

Ejemplo 2

Se formó una suspensión de la forma B de la sal de sodio de ácido (4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-[[[2-[[[3-carboxifenil]amino]carbonil]pirrolidin-4-il]tio]-4-metil-6-(1-hidroxi-etil)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxílico (31,6 g que contenía 22 % de 2-propanol, 20,1 g de ensayo) en 50 ml de acetato metilo que contenía 4 % (p/v) de agua a 4 °C durante 0,5 h. Se drenó el disolvente hasta una altura de lecho y se formó una suspensión de la torta en 50 ml de acetato de metilo que contenía 4 % (p/v) de agua a 4 °C durante 1,5 h. Posteriormente, se lavó el sólido con 3 x 50 ml de acetato de metilo que contenía 4 % (p/v) de agua. Se hizo pasar nitrógeno seco a través del sólido usando vacío para mantener un flujo de 200-500 ml/min (0,6-1,5 SLPH/gramo de compuesto de ensayo). Se agitaron los sólidos de manera intermitente. Trascorridas aproximadamente 3 h, se había reducido el nivel de acetato de metilo hasta menos que 1 % y no se detectó 2-propanol (< 0,05 %). Mediante análisis HPLC se observó una pérdida de pureza de menos que 0,2 % de área.

Ejemplo 3

Se lavó la forma A de la sal de sodio de ácido (4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-[[[2-[[[3-carboxifenil]amino]carbonil]pirrolidin-4-il]tio]-4-metil-6-(1-hidroxi-etil)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxílico obtenida por medio de cristalización de 6,8 g de la sal de monosodio a partir de una mezcla de agua, metanol y 1-propanol (1:1,25:1,25 p/p/v) con 4 x 50 ml de acetona que contenía 5 % (peso/volumen) de agua a 9 °C. Se hizo pasar nitrógeno de humedad controlada (punto de rocío < 0 °C) a través del sólido reduciendo el nivel de acetona a menos que 0,5 %. No se detectaron metanol ni 1-propanol (< 0,05 %). El contenido de agua de las muestras tomadas durante la operación fue de 15 a 19 %. Mediante análisis HPLC se observó una pérdida de pureza de menos que 0,3 % de área.

Ejemplo 4

Se introdujo la Forma B de la sal de sodio de ácido (4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-[[[2-[[[3-carboxifenil]amino]carbonil]pirrolidin-4-il]tio]-4-metil-6-(1-hidroxi-etil)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxílico (5,5 kg, 2-propanol 17,3 %, 1-propanol 0,3 %, metanol 0,02 %, agua 12,3 %, área de 99,1 % pura por medio de HPLC) en un dispositivo de secado de filtro agitado Cogeim. Se hizo pasar nitrógeno seco, enfriado a 12-14 °C, a través del sólido a 5 SLPH/gramo de compuesto de fórmula IIa de ensayo durante aproximadamente 7 h (camisa de

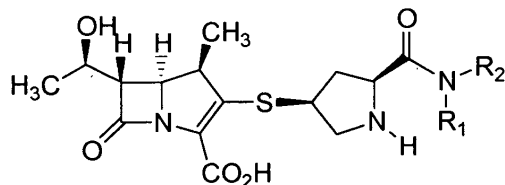
3 °C, temperatura del sólido de 6-7 °C). Se ajustó el flujo de nitrógeno a 7 SLPH/gramo del compuesto de ensayo y se controló el punto de rocío de -2 a 2 °C reduciendo el nivel de 2-proponal residual hasta 0,4 % (contenido de agua de 14 %). El tiempo total para la reducción de disolvente orgánico residual fue de aproximadamente 50 h. Típicamente, este procedimiento da lugar a una pérdida de pureza de aproximadamente 1 % de área observada mediante análisis HPLC.

Ejemplo 5

Se lavó la sal de sodio de ácido (4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-[[2-[[[3-carboxifenil]amino]carbonil]pirrolidin-4-il]tio]-4-metil-6-(1-hidroxietil)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxílico, asilada mediante cristalización de agua, metanol y 1-propanol (aproximadamente 1,2 kg de ensayo, 98,7 % de área pura por HPLC) con 4 l de una mezcla 90:10 de etanol y agua pre-enfriada por debajo de 0 °C en una vasija de filtración de 12 pulgadas de diámetro. Posteriormente, se lavó el sólido con 12 l de etanol anhidro a temperatura ambiente. Se ajustó el vacío bajo la placa filtrante para conseguir un flujo de nitrógeno a través de la torta de aproximadamente 3 SLPH/gramo del compuesto de fórmula IIa de ensayo. Trascorridas 4 h, el sólido fue un polvo que fluía libremente que contenía 19 % de etanol y 1 % de agua, no detectándose ni metanol ni 1-propanol (pureza de 98,5 % de área por medio de HPLC). Se ajustó la humedad relativa de la corriente de nitrógeno de 40 a 60 % a temperatura ambiente. Trascorridas 13,5 h, el nivel de etanol se había reducido hasta 0,8 %. La pureza fue de 92,7 % de área por medio de HPLC.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de reducción de los niveles de disolventes orgánicos en un sólido de carbapenem de fórmula I:



I

5 o sus sales, en la que R_1 y R_2 son iguales o diferentes y se seleccionan entre H, alquilo, arilo y heteroarilo, comprendiendo dicho alquilo, arilo y heteroarilo opcionalmente sustituido las etapas de:

a) lavar el sólido de carbapenem que contiene el disolvente orgánico con un disolvente orgánico que contiene agua para producir un sólido de carbapenem lavado que contiene disolvente orgánico residual: y

10 b) evaporar el disolvente orgánico residual del sólido del carbapenem lavado usando vacío y/o una corriente de gas inerte a una temperatura de $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ para producir un sólido de carbapenem de fórmula I que contiene niveles reducidos de disolventes orgánicos

en el que el contenido de agua de los sólidos de carbapenem, que corrigen los disolventes orgánicos residuales, se mantiene en 13% 25 % durante el procedimiento.

15 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, y etil metil cetona o una de sus mezclas.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el contenido de agua de los sólidos de carbapenem durante el procedimiento se mantiene en 16 % a 22 %, que corrige el disolvente orgánico residual.

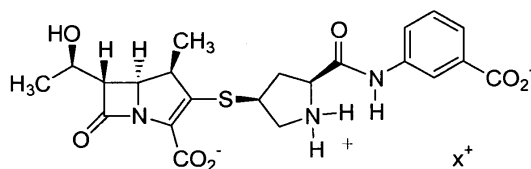
20 4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de evaporación se lleva a cabo a vacío a temperaturas por debajo de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; usando una corriente de gas inerte a temperaturas por debajo de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$;

a vacío con una corriente de gas inerte a temperaturas por debajo de aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ o usando una corriente de gas inerte hidratado para mantener el contenido de agua de los sólidos en 16 a 22 %.

25 5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico que contiene agua se selecciona entre el grupo que consiste en acetato de metilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano y acetona o una de sus mezclas que contiene de 1 % a 5 % (peso/volumen) de agua.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el disolvente orgánico es acetato de metilo que contiene de 2 % a 4 % (peso/volumen) de agua.

7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el sólido de carbapenem es de fórmula II:



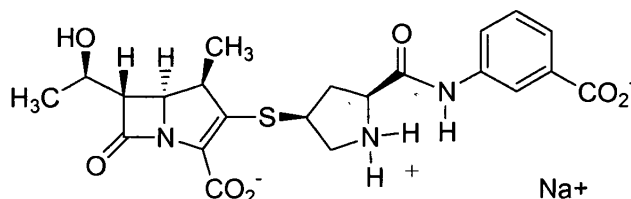
II

30 en el que X^+ se selecciona entre Na^+ , K^+ y Li^+ .

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que cuando se usa una corriente de gas inerte, la corriente de gas inerte es gas de nitrógeno y el caudal de la corriente de gas inerte es de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 30 SLPH (litros estándar/hora)/gramo del compuesto de fórmula IIa de ensayo.

35 9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para reducir los niveles de disolventes orgánicos en un sólido de carbapenem de sal de monosodio de ácido (4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-[[2-[[3-carboxifenil]amino]carbonil]piperidin-4-il]tio]-4-metil-6-(1-hidroxi-etil)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxílico

representada por medio de la fórmula IIa:

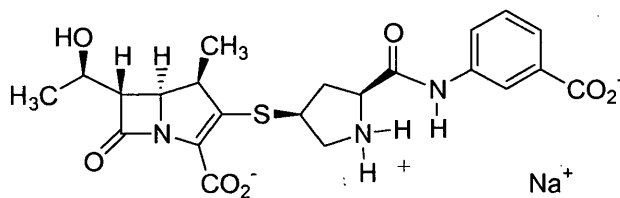


IIa

que comprende las etapas de:

- 5 a) lavar el sólido de carbapenem de fórmula IIa que contiene el disolvente orgánico con acetato de metilo que contiene 1-5 % (peso/volumen) de agua para producir un sólido de carbapenem lavado de formula IIa que contiene un disolvente orgánico residual; y
- 10 b) evaporar el disolvente orgánico residual en el sólido de carbapenem lavado de fórmula IIa a vacío usando una corriente de nitrógeno hidratado con un caudal de nitrógeno de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 30 SLPH (litros estándar/hora)/gramo de compuesto de ensayo y a una temperatura de aproximadamente 10 °C o menor para producir un sólido de carbapenem de fórmula IIa que contiene niveles menores de disolventes orgánicos residuales;
- 15 en el que el disolvente orgánico se selecciona entre el grupo que consiste en metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol o sus mezclas; el acetato de metilo contiene de 2 % a 4 % (peso/volumen) de agua; y el contenido de agua de los sólidos de carbapenem durante la reducción de disolvente residual se mantiene en 13% a 25 %.

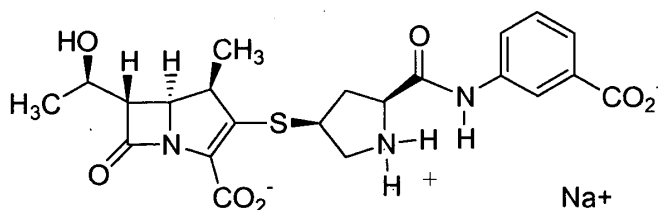
10. Sal de monosodio de ácido (4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-3-[[2-[[[3-carboxifenil]amino]carbonil]pirrolidin-4-il]tio]-4-metil-6-(1-hidroxietil)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxílico, cristalina e hidratada, representada por medio de la fórmula IIa:



IIa

- 20 que se **caracteriza por** un patrón XRPD de difracción de rayos-X en forma de polvo en estado sólido que tiene los siguientes espaciados-d 18,29, 12,94, 11,25, 8,28, 7,50, 6,46, 6,08, 5,11, 4,78, 4,63, 4,45, 4,22, 4,02, 3,67, 3,41, 3,20, 2,86 y 2,75 angstroms.

11. El procedimiento de fabricación del nuevo hidrato cristalino de la reivindicación 10 que comprende lavar un carbapenem cristalino de Fórmula IIa:



IIa

- 25 con un disolvente orgánico que se selecciona entre acetato de metilo, acetona o una de sus mezclas que contiene 2-4 % (peso/volumen) de agua y aislar el hidrato cristalino.

Figura 1
Forma A

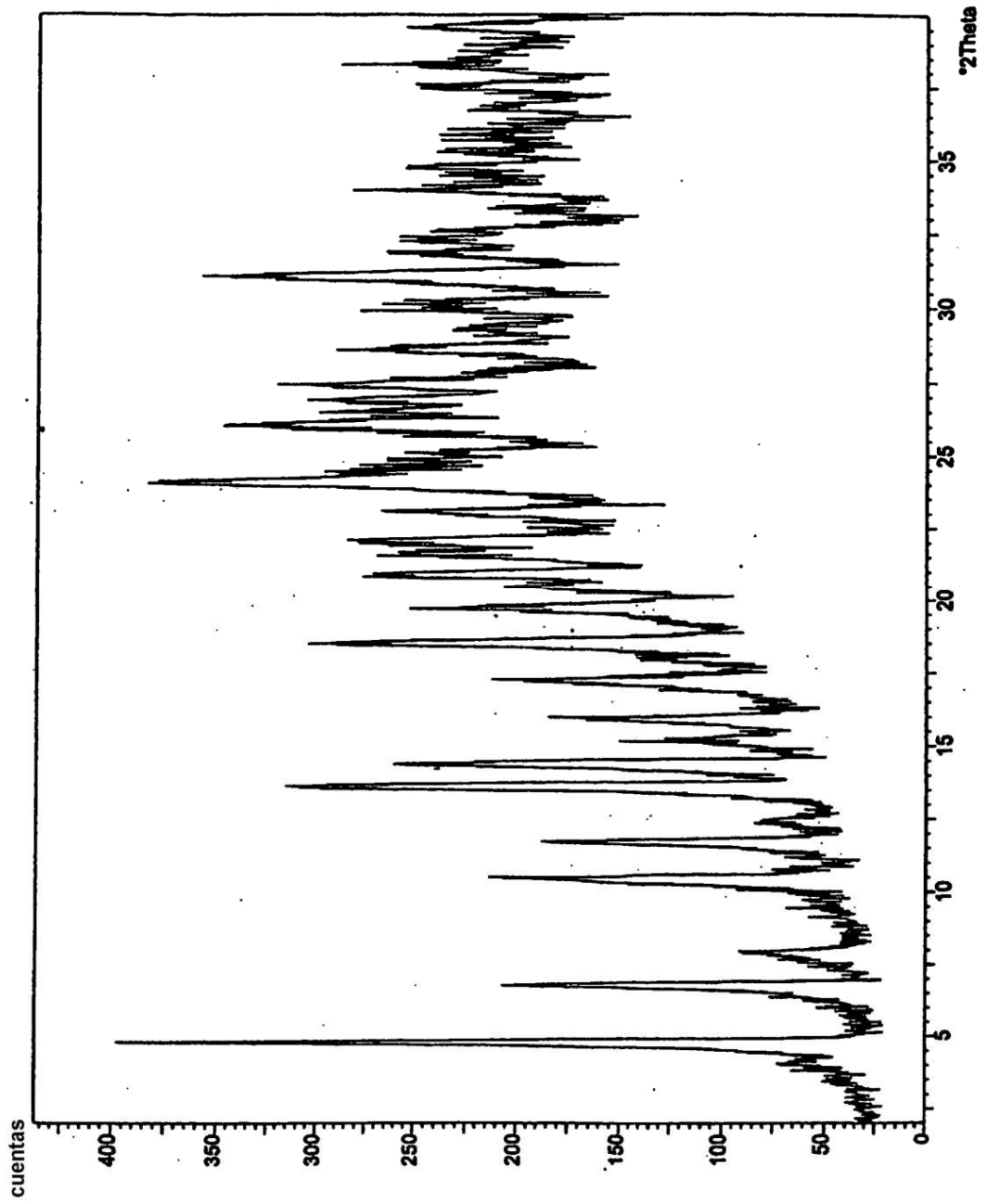


Figura 2
Forma A

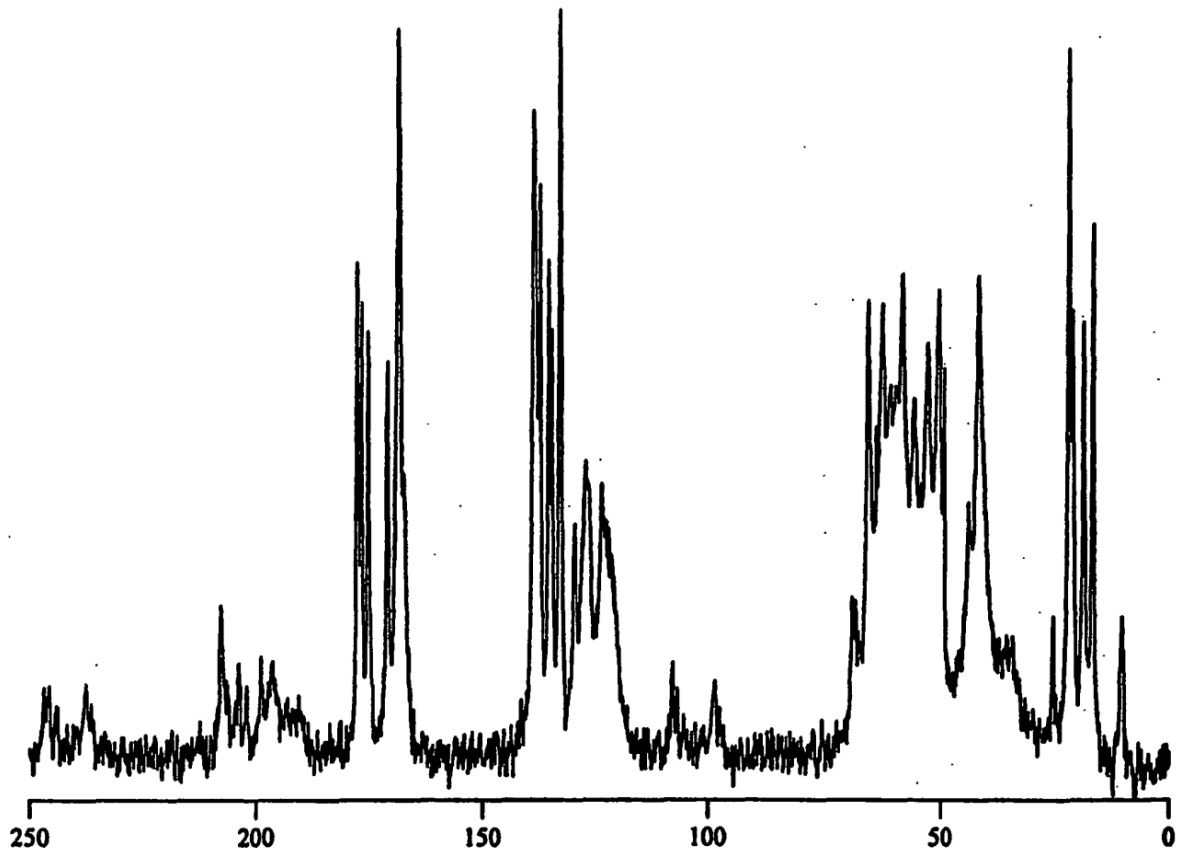


Figura 3
Forma B

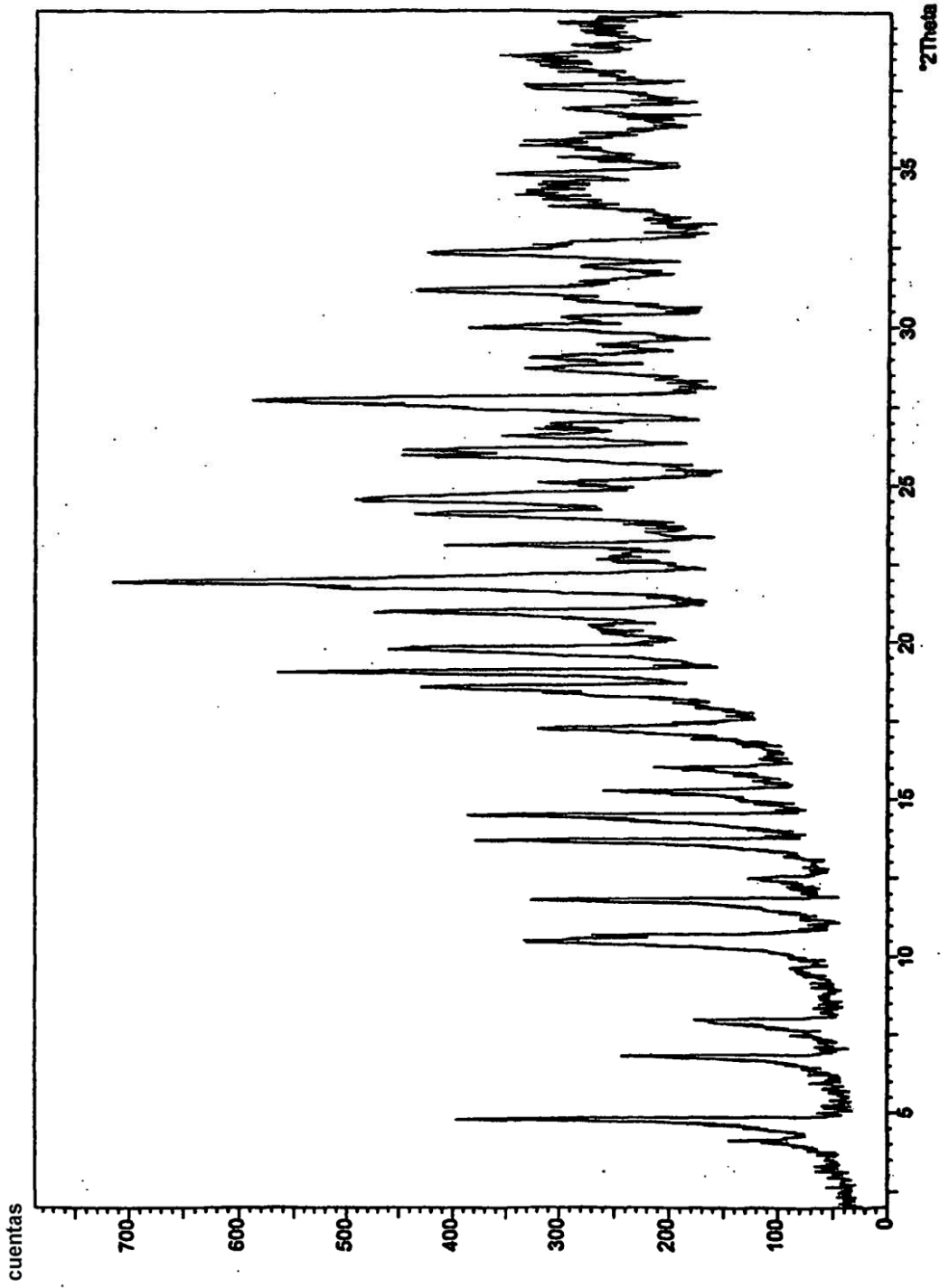


Figura 4
Forma B

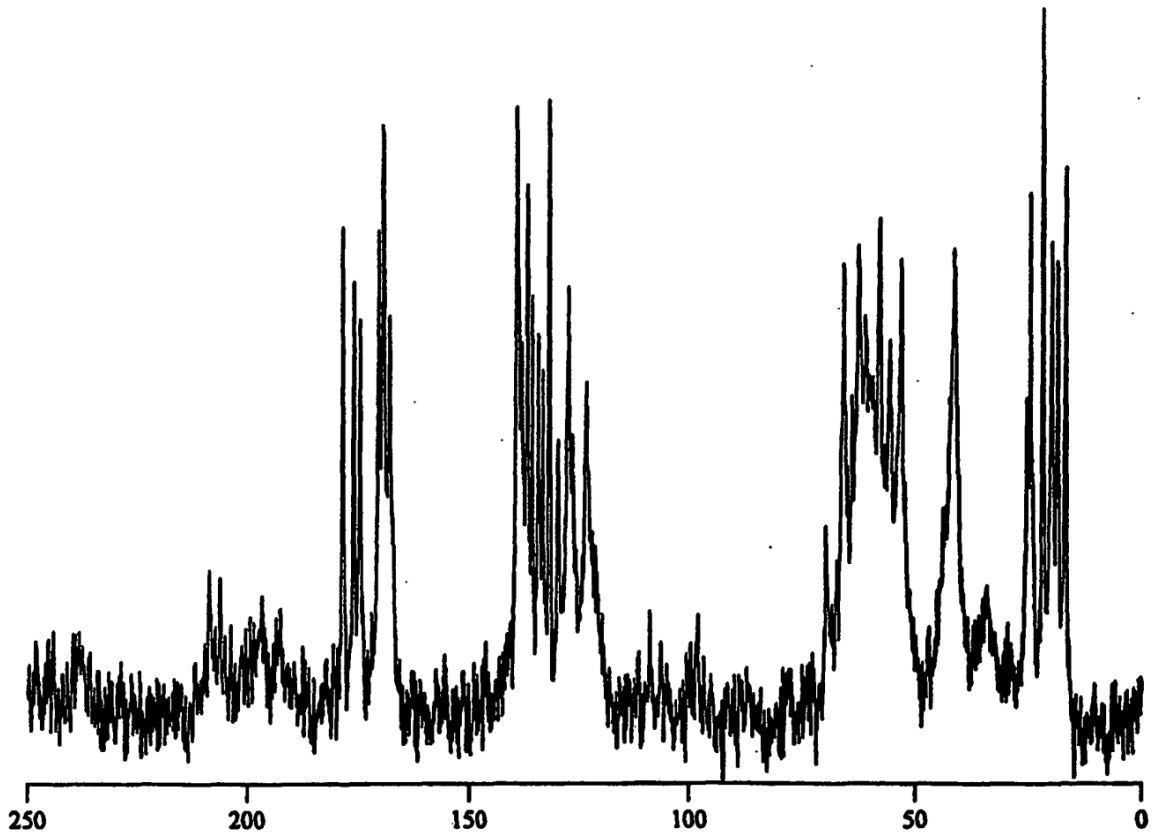


Figura 5
Forma C

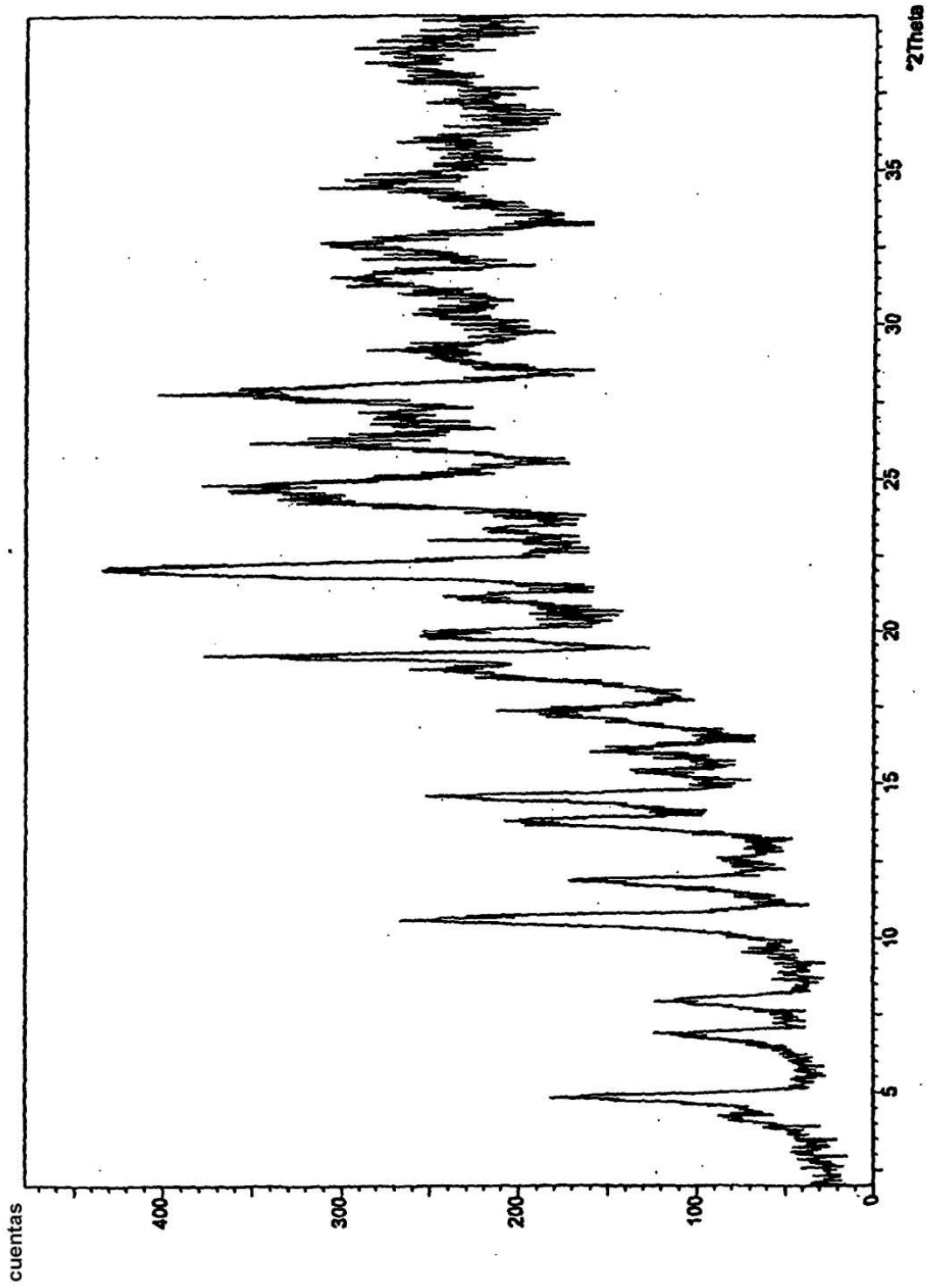


Figura 6
Forma C

