

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 165**

51 Int. Cl.:
C07F 19/00 (2006.01)
C07F 9/568 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04746127 .2**
96 Fecha de presentación: **18.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1637538**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54 Título: **INTERMEDIARIO CRISTALINO DE CARBAPENEMO.**

30 Prioridad:
18.06.2003 JP 2003172723

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.12.2011

73 Titular/es:
**MEIJI SEIKA PHARMA Co., LTD.
4-16, KYOBASHI 2-CHOME, CHUO-KU
TOKYO 104-8002, JP**

72 Inventor/es:
**AIHARA, Kazuhiro;
HASEGAWA, Toshifumi;
KITAHARA, Shinichi,Chem ;
WATANABE, Takashi;
ANDO, Takash;
SAWABE, Takehiko;
SHITARA, Eiki;
ATSUMI, Kunio y
OTA, Kazumi**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 371 165 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

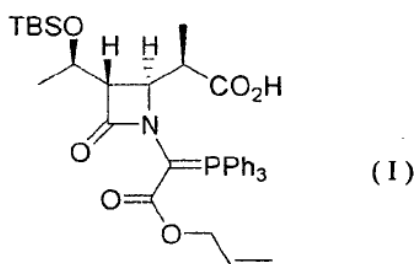
Intermediario cristalino de carbapenemo

5 **Antecedentes de la invención**Campo de la invención

La presente invención se refiere a un cristal de un intermedio sintético de un compuesto de 1 β -metil-carbapenemo 2-sustituido útil como agente antimicrobiano.

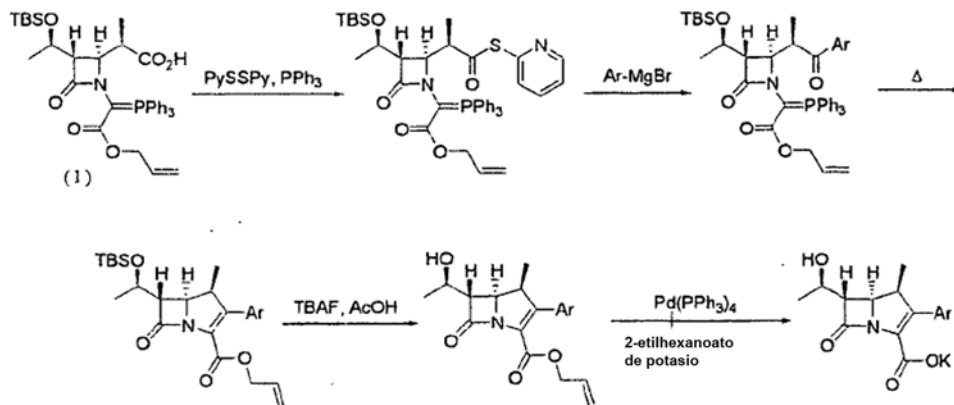
Antecedentes técnicos

Se sabe que los compuestos de 1 β -metil-carbapenemo 2-sustituidos son útiles como agentes antimicrobianos. En la derivación de varios compuestos de 1 β -metil-carbapenemo 2-sustituidos, los compuestos de fórmula (I) son importantes intermedios para los mismos



en donde TBS representa t-butildimetilsililo; y Ph representa fenilo.

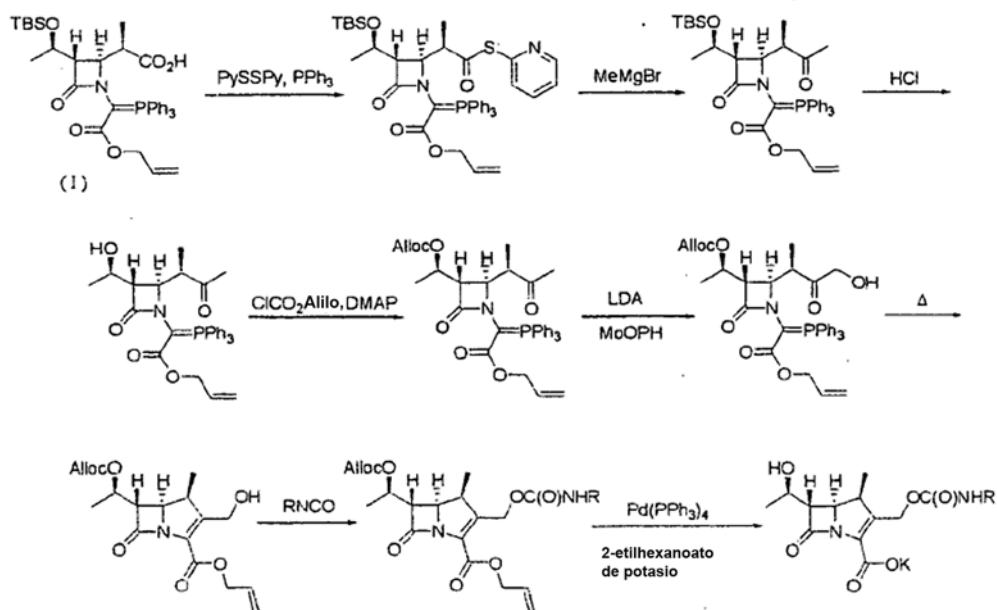
Por ejemplo, J. Med. Chem., 30, 871 (1987) describe la síntesis de 2-aril-1 β -metil-carbapenemo a partir del compuesto de fórmula (I) (véase el esquema 1 a continuación). Este documento describe que el compuesto resultante tiene mayor actividad antimicrobiana contra Staphylococcus aureus, Enterococcus, Escherichia coli y similares que imipenemo (IPM) y tiene mayor estabilidad contra DHP-1 renal que IPM.

25 Esquema 1:

en donde TBS y Ph son como se han definido anteriormente; PySSPy representa disulfuro de 2,2'-dipiridilo; Ar representa arilo; TBAF representa fluoruro de tetrabutilamonio; y Ac representa acetilo. El símbolo triangular significa que se lleva a cabo calentamiento (por ejemplo, de 80 a 150°C).

J. Antibiotics, 41, 780 (1988) describe la síntesis de 2-ureido-1 β -metil-carbapenemo a partir del compuesto de fórmula (I) (véase el esquema 2 a continuación). Este documento describe que el compuesto resultante tiene mayor actividad antimicrobiana contra Enterococcus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae y similares que IPM y tiene mayor estabilidad contra DHP-1 renal que IPM.

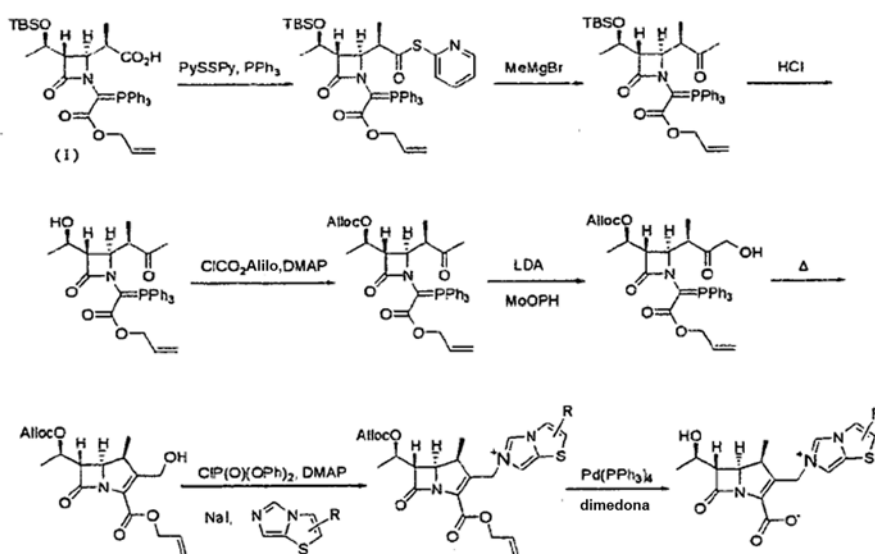
Esquema 2:



en donde TBS, Ph y PySSPy son como se han definido anteriormente; DMAP representa 4-N,N-dimetilaminopiridina; LDA representa diisopropilamida de litio; R representa un átomo de hidrógeno, alquilo, fenilo o similar opcionalmente sustituido; Me representa metilo; y Alloc representa aliloxicarbonilo. El símbolo triangular significa que se lleva a cabo calentamiento (por ejemplo, de 80 a 150°C).

El documento WO 96/28455 por los presentes inventores describe la síntesis de 2-imidazo[5,1-b]tiazolimetil-1β-metil-carbapenemo a partir del compuesto de fórmula (I) (véase el esquema 3 a continuación). Este documento describe que el compuesto resultante tiene mayor actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* incluyendo SARM, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, neumococos, *Pseudomonas aeruginosa* y similares que IPM y tiene mayor estabilidad contra DHP-1 renal que IPM.

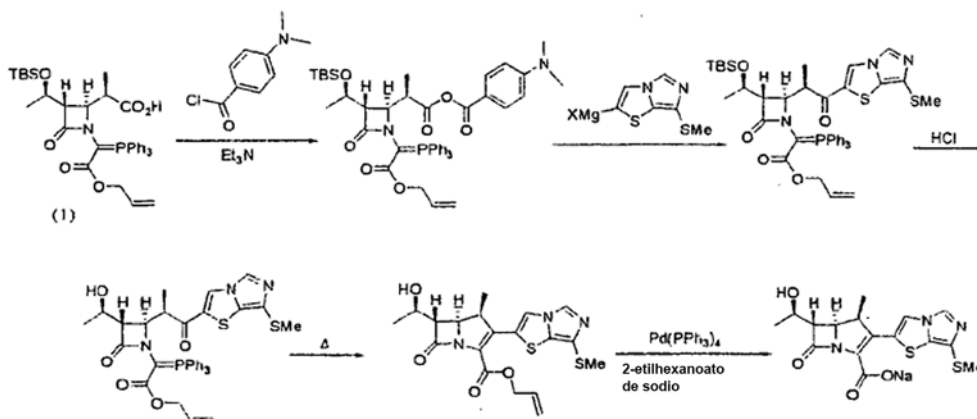
Esquema 3:



en donde TBS, Ph, PySSPy, DMAP, LDA, Me y Alloc son como se ha definido anteriormente. El símbolo triangular significa que se lleva a cabo calentamiento (por ejemplo, de 80 a 150°C).

El documento WO 01/53305 describe la síntesis de 2-(7-metilimidazo[5,1-b]tiazolil)-1 β -metil-carbapenemo a partir del compuesto de fórmula (I) (véase el esquema 4 a continuación). Este documento describe que el compuesto resultante tiene mayor actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, neumococos incluyendo SPRP, *Haemophilus influenza* incluyendo *Haemophilus influenza* resistente a ampicilina, *Moraxella catarrhalis* y similares que IPM y tiene mayor estabilidad contra DHP-1 renal que IPM.

Esquema 4:



10 en donde TBS, Ph y Me son como se ha definido anteriormente; Et representa etilo; y X representa un átomo de halógeno. El símbolo triangular significa que se lleva a cabo calentamiento (por ejemplo, de 80 a 150°C).

El experto en la materia conoce las estructuras y procesos sintéticos para compuestos de fórmula (I). Sin embargo, como se describe, por ejemplo, en *J. Med. Chem.*, 30, 871 (1987) (en particular, página 876, columna derecha), respecto a los compuesto de fórmula (I) (que corresponden al compuesto 16 en el documento anterior), no se produjo ninguna forma cristalina aunque se obtuvieron "aceites espesos marrón claro".

En la producción a una escala comercial de los compuestos antimicrobianos de carbapenemo contemplados, el compuesto de fórmula (I) en forma de aceite espeso no era fácil de manejar. Además, cuando se purifica el compuesto oleaginoso para mejorar el rendimiento del compuesto diana final, por ejemplo, es necesario el tratamiento con una columna que usa una gran cantidad de gel de sílice, lo que produce un coste aumentado.

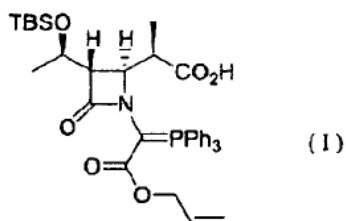
Por tanto, los compuestos de fórmula (I) se han conocido hasta ahora no en forma cristalina. Por lo que saben los presentes inventores, sin embargo, hasta ahora no se han conocido formas cristalinas de compuestos de fórmula (I), e incluso no se ha hecho un intento de producir tal forma cristalina.

Compendio de la invención

Los presentes inventores han tenido éxito ahora en la obtención de una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) cuya presencia no se conocía. Específicamente, los presentes inventores han encontrado que se puede producir un cristal de un solvato del compuesto de fórmula (I) o su sal llevando a cabo un procedimiento específico de cristalización mediante el uso de un solvente específico. La presente invención se ha hecho basada en tal descubrimiento.

Según esto, un objeto de la presente invención es proporcionar una forma cristalina de un compuesto de fórmula (I) que es un intermedio sintético de un compuesto de 1 β -metil-carbapenemo 2-sustituido útil como agente antimicrobiano.

El cristal según la presente invención es un cristal de un solvato de acetato de etilo del compuesto de fórmula (I) o de su sal,



en donde TBS representa t-butildimetilsililo y Ph representa fenilo.

El proceso para producir un cristal de un solvato de acetato de etilo de un compuesto de fórmula (I) o de su sal según la presente invención comprende disolver el compuesto de fórmula (I) en un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo y una mezcla de dicho solvente con un solvente para cristalización, y precipitar un cristal a partir de la solución.

5 Además, según la presente invención, se proporciona el uso del cristal como un intermedio sintético para la producción de compuestos agentes microbianos basados en 1 β -metil-carbapenemo 2-sustituido.

10 El uso del cristal según la presente invención como un intermedio sintético puede llevar a cabo la producción de compuestos de carbapenemo que tienen actividad antimicrobiana alta de una manera más sencilla y puede mejorar el rendimiento de los compuestos de carbapenemo. Además, según la presente invención, puesto que se puede proporcionar el compuesto de fórmula (I) en una forma cristalina, en la producción del compuesto de fórmula (I) a una escala comercial, se pueden facilitar y simplificar la síntesis, aislamiento y purificación del compuesto de fórmula (I). Además, la manejabilidad del cristal por sí es excelente. Además, según la presente invención, el rendimiento y pureza del intermedio después de la producción del compuesto de fórmula (I) en el proceso de producción de un compuesto de carbapenemo se puede mejorar. Esto es, el cristal según la presente invención es favorable como un intermedio sintético para la producción de un compuesto de 1 β -metil-carbapenemo 2-sustituido desde los puntos de vista de estabilidad y pureza.

20 Descripción detallada de la invención

Cristal según la invención

25 Como se ha descrito anteriormente, el cristal según la presente invención es un cristal de un solvato de acetato de etilo del compuesto de fórmula (I) o de su sal. El cristal según la presente invención es útil como un intermedio sintético para la producción de compuestos de 1 β -metil-carbapenemo 2-sustituidos.

30 En la presente invención, el cristal se refiere a un sólido que tiene una estructura interna que comprende átomos o moléculas constituyentes ordenados de forma tridimensional, regular y repetida y se distingue de un sólido amorfo o una forma no cristalina libre de tal estructura interna regularmente ordenada. En general, incluso en el caso de un compuesto idéntico, en algunas condiciones de cristalización se forman cristales (polimorfos cristalinos) que tienen una pluralidad de diferentes estructuras internas y propiedades fisicoquímicas. En la presente invención, el cristal puede ser cualquiera de estos polimorfos cristalinos o puede ser una mezcla de dos o más polimorfos cristalinos.

35 Por supuesto un cristal de un solvato de acetato de etilo de un compuesto de fórmula (I) está incluido en el cristal según la presente invención. Además, un cristal de un solvato de acetato de etilo de una sal de un compuesto de fórmula (I) también está incluido en el cristal según la presente invención.

40 En la presente invención, la sal del compuesto de fórmula (I) no está particularmente limitada siempre que se pueda derivar usando ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos convencionales. Sin embargo, puesto que el producto final producido usando el compuesto de fórmula (I) como intermedio sintético se puede usar como un agente antimicrobiano, esta sal es preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento se refiere a una sal que es adecuada para su uso en aplicaciones de preparaciones farmacéuticas y es básicamente no tóxica para organismos. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, es decir sales de ácidos inorgánicos y sales de ácidos orgánicos. Ejemplos de ácidos preferidos incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido bromhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido p-toluenosulfónico, ácido di-p-toluoiltartárico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido acético, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido malónico, ácido naftaleno-2-sulfónico y ácido bencenosulfónico.

50 Cuando el compuesto de fórmula (I) se coloca en una solución o estado de suspensión usando un cierto solvente, en algunos casos, el compuesto junto con las moléculas del solvente, forma un cristal. Asimismo, cuando el compuesto de fórmula (I) se coloca en un sistema en el que cierto solvente se lleva a la forma de vapor, en algunos casos, el compuesto junto con las moléculas del solvente, forma un cristal. En la presente invención, este material formado mediante la cristalización del compuesto de fórmula (I) y el solvente en un orden tridimensional se llamará un solvato.

60 Ejemplos específicos de solventes utilizables para la formación de solvatos incluyen acetato de etilo.

En la presente invención, el cristal según la presente invención es un cristal de un solvato de un compuesto de fórmula (I) con acetato de etilo, o un cristal de un solvato de un compuesto de fórmula (I) con acetato de etilo o acetato de butilo y hexano.

65 En la presente invención, que el compuesto de fórmula (I) de acetato de etilo o de su sal está en forma cristalina se puede confirmar utilizando la observación en un microscopio de polarización, un análisis de cristal de rayos X en

polvo, o una medida de difracción de rayos X de un único cristal. El tipo de cristal también se puede identificar por comparación de las características del cristal con datos basados en cada índice que se ha medido previamente. Por tanto, en una forma de realización preferida de la presente invención, se puede identificar que el cristal según la presente invención es un cristal utilizado los medios de medida anteriores.

5

Cristal I

En la presente invención, se proporciona un cristal de un compuesto de fórmula (I) con un solvato de acetato de etilo. El cristal de un compuesto de fórmula (I) con un solvato de acetato de etilo (de aquí en adelante denominado con frecuencia como "cristal I") se puede producir, por ejemplo, mediante un método descrito en el ejemplo 2 que se describirá posteriormente. El cristal del solvato de acetato de etilo muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo descrito en el ejemplo 2 que se describirá posteriormente. Este cristal se puede caracterizar por ángulos de difracción de picos de difracción observados en el patrón de difracción de rayos X en polvo.

Según esto, en una forma de realización preferida de la presente invención, el cristal según la presente invención muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción a al menos ángulos de difracción (2θ) mostrados en la tabla I-a a continuación:

20

Tabla I-a

<u>Ángulo de difracción (2θ) [°]</u>
10,2 ± 0,1
11,7 ± 0,1
17,0 ± 0,1
21,5 ± 0,1

Como se ha descrito anteriormente, este cristal es un cristal de un solvato de acetato de etilo.

El patrón de difracción de rayos X en polvo al que se hace referencia en el presente documento se puede determinar mediante medidas usando un aparato de medida y condiciones de medida en el ejemplo 2 que se describirá posteriormente.

Una forma de realización más preferida de la presente invención, este cristal muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción a al menos ángulos de difracción (2θ) mostrados en la tabla I-b, a continuación:

30

Tabla I-b

<u>Ángulo de difracción (2θ) [°]</u>
10,2 ± 0,1
11,7 ± 0,1
11,9 ± 0,1
17,0 ± 0,1
21,5 ± 0,1

En la presente invención, se pueden observar algunos errores en los valores del ángulo de difracción (θ) debido a varias fuentes de error. Las fuentes de error atribuibles al polvo de la muestra incluyen tamaño de partícula, contenido en agua, densidad y cristalinidad del polvo de la muestra, y las fuentes de error atribuibles a entornos de medida incluyen temperatura, humedad, atmósfera y personas que miden. Fuentes de errores adicionales atribuibles al aparato de medida incluyen, por ejemplo, la salida de las lámparas de rayos X, contadores, varias anchuras de apertura y velocidades de barrido. En la presente especificación, cuando el cristal se define mediante ángulos de difracción 2θ , el valor del ángulo de difracción 2θ no está limitado al valor indicado sobre la base de que existe un pico, y se pueden incluir un intervalo basado en este, y el intervalo en que los errores posiblemente se observan como el valor del ángulo de difracción 2θ en el cristal de la presente invención. Este intervalo en el que se observan errores lo puede predecir fácilmente el experto en la materia a partir de condiciones de medida y similares.

45

En la presente invención, la expresión "que tiene picos de difracción" en ángulos de difracción específicos (2θ) en un patrón de difracción de rayos X en polvo se refiere a, por ejemplo, un caso que satisface las siguientes condiciones. Específicamente, a ángulos de difracción específicos, un valor obtenido sustrayendo el fondo (suma de la dispersión no cristalina y dispersión no coherente) de la intensidad absoluta se designa como "intensidad de señal". 1/2 de la oscilación del ruido en el ángulo de difracción específico se designa como "nivel de ruido". Cuando la relación entre la "intensidad de la señal" y el "nivel de ruido" no es menor de 2, este estado se puede considerar como "que tiene picos de difracción".

50

Además, este cristal (cristal I) tiene las siguientes propiedades cristalográficas:

55

Sistema de cristal: sistema triclinico

Grupo de espacio: P1

Parámetros de red: a: 14,582 (5) angstrom, b: 15,117 (7) angstrom, c: 25,663 (6) angstrom, α : 84,69, β : 88,69° (2), γ : 89,23° (4), V: 5628 (3).

5 Las propiedades cristalográficas se pueden determinar mediante medida usando un aparato de medida y condiciones de medida en análisis de difracción de rayos X de un único cristal en el ejemplo 2 que se describirá posteriormente.

10 Según esto, en otra forma de realización preferida de la presente invención, el cristal (en particular el cristal I) según la presente invención se caracteriza por al menos tener propiedades cristalográficas como se indican por los parámetros de red anterior en un análisis de difracción de rayos X de un único cristal.

Producción del cristal de un compuesto

15 El compuesto de fórmula (I) se puede producir, por ejemplo, mediante los procesos descritos en documentos conocidos tales como J. Med. Chem., 30, 871 (1987), J. Antibiotics, 41, 780 (1988), WO 96/28455 o WO 01/53305. Un ejemplo específico del proceso de producción es producir el compuesto de fórmula (I) mediante el proceso en el ejemplo 1 que se describirá posteriormente. El experto en la materia puede producir una sal del compuesto de
20 fórmula (I) mediante la aplicación de métodos convencionales al compuesto de fórmula (I).

Según la presente invención, el cristal del compuesto de fórmula (I) se puede producir utilizando un método de cristalización en el que el solvente orgánico usado en combinación con el compuesto de fórmula (I) se selecciona apropiadamente, por ejemplo, un método de difusión de vapor que utiliza el equilibrio de vapor del solvente o un
25 método que utiliza la concentración de una solución tras la evaporación del solvente, o solubilidad a saturación. Se pueden producir cristales del solvato de la sal del compuesto de fórmula (I) de la misma manera que se ha descrito anteriormente.

Según la presente invención, se proporciona un proceso para producir un cristal de un solvato de acetato de etilo de un compuesto de fórmula (I) o de su sal según la presente invención, dicho proceso comprende disolver el
30 compuesto de fórmula (I) en un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo o una mezcla de dicho solvente con un solvente para cristalización, y precipitar un cristal de la solución.

El solvente para cristalización no está particularmente limitado siempre que pueda acelerar la precipitación del cristal según la presente invención, o pueda disminuir la solubilidad del cristal, y ejemplos de los mismos incluyen n-
35 pentano, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, éter de petróleo, éter diisopropílico y éter dietílico. Se prefiere n-hexano.

En una forma de realización preferida de la presente invención, el proceso para producir un cristal de un solvato de acetato de etilo del compuesto de fórmula (I) o de su sal comprende someter la solución anterior y un solvente para
40 cristalización suministrado por separado al procedimiento de un método de difusión de vapor para precipitar cristales. En este caso, el procedimiento del método de difusión de vapor comprende colocar separados entre sí la solución anterior y el solvente suministrado por separado en un recipiente herméticamente sellable en una relación de volumen de 1:1 a 1:20, preferiblemente de 1:2 a 1:10 y dejarlos reposar. Además, el cristal obtenido después de
45 dejar reposar se puede someter, si es necesario, a filtración y secado.

En la presente invención, el cristal según la presente invención se puede obtener mediante precipitación de un cristal de una solución del compuesto de fórmula (I) disuelto en acetato de etilo.

En la presente invención, cuando se usa acetato de etilo como el solvente para disolver el compuesto de fórmula (I), el cristal resultante es un cristal de un solvato del compuesto de fórmula (I) con acetato de etilo.

En una forma de realización más preferida de la presente invención, en el proceso de producción del cristal, se puede usar un compuesto obtenido mediante disolución de una forma no cristalina del compuesto de fórmula (I) en acetato de etilo, adición adicional de n-hexano a la disolución, refrigeración de la muestra y secado al vacío de la
55 materia sólida resultante, como el compuesto de fórmula (I) que se va a disolver en el solvente. La forma no cristalina del compuesto de fórmula (I) es, por ejemplo, un compuesto preparado en el ejemplo 1 que se describirá posteriormente.

Uso del compuesto

60 Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención son útiles como intermedios sintéticos de compuestos de 1 β -metil-carbapenemo 2-sustituídos, por ejemplo, 2-aril-1 β -metil-carbapenemo, 2-ureido-1 β -metil-carbapenemo, 2-imidazo[5,1-b]tiazolio-metil-1 β -metil-carbapenemo y 2-(7-metiltioimidazo[5,1-b]tiazolil-1 β -metil-carbapenemo, que son útiles como agentes antimicrobianos.

65

Como se ha descrito anteriormente, el 2-aril-1 β -metil-carbapenemo obtenido usando el compuesto de fórmula (I) según la presente invención tiene mayor actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Escherichia coli* y similares que imipenemo (IPM) y tiene mayor estabilidad contra DHP-1 renal que IPM, como se divulga en J. Med. Chem., 30, 871 (1987). Además, el 2-ureido-1 β -metil-carbapenemo tiene mayor actividad antimicrobiana contra *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y similares que IPM y tiene mayor estabilidad contra DHP-1 renal que IPM como se divulga en J. Antibiotics, 41, 780 (1988). El 2-imidazo[5,1-b]tiazolio-metil-1 β -metil-carbapenemo tiene mayor actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* incluyendo SARM, *Enterococcus*, *Escherichia coli*, neumococos, *Pseudomonas aeruginosa* y similares que IPM y tiene mayor estabilidad contra DHP-1 renal que IPM, como se divulga en el documento WO 96/28455. Además, el 2-(7-metiltioimidazo[5,1-b]tiazolil-1 β -metil-carbapenemo tiene mayor actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, neumococos incluyendo SPRP, *Haemophilus influenza* incluyendo *Haemophilus influenza* resistente a ampicilina, *Moraxella catarrhalis* y similares que IPM y tiene mayor estabilidad contra DHP-1 renal que IPM, como se divulga en el documento WO 01/53305. El uso de estos compuestos como agentes terapéuticos para enfermedades infecciosas atribuibles a varias bacterias patógenas de animales incluyendo seres humanos y la producción de composiciones farmacéuticas usando estos compuestos será aparente para el experto en la materia mediante referencia a los documentos anteriores.

Además, un proceso de producción de un compuesto de carbapenemo antimicrobiano usando el cristal según la presente invención como un intermedio sintético es aparente, por ejemplo, a partir de los documentos anteriores (J. Med. Chem., 30, 871 (1987), J. Antibiotics, 41, 780 (1988), WO 96/28455 o WO 01/53305), más específicamente aparente a partir de los esquemas 1 a 4 anteriormente descritos.

Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no se pretenden como una limitación del ámbito de la invención.

Ejemplo 1: Síntesis de un compuesto de fórmula (I)

La (3S,4S)-3-[(1R)-1-(t-butildimetilsililo)etil]-4-[(1R)-1-carboxietil]-2-azetidina usada era una comercialmente disponible (por ejemplo, disponible de Kanefuchi Chemical Co, Ltd., NIPPON SODA CO., LTD., o Takasago International Corp.).

Se añadieron de forma continua cloruro de t-butildimetilsililo (49,74 g, 0,33 moles) e imidazol (22,47 g, 0,33 moles) a una disolución de (3S,4S)-3-[(1R)-1-(t-butildimetilsililo)etil]-4-[(1R)-1-carboxietil]-2-azetidina (90,4 g, 0,30 moles) en 450 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) seca. La mezcla se agitó después en una atmósfera de argón a 50°C durante 4 horas. A continuación, la solución obtenida de esta manera se eliminó mediante evaporación a presión reducida a una temperatura de baño de 30°C. El residuo se disolvió en 1,5 L de éter de petróleo y se lavó con 0,4 L de agua, seguido por la extracción con 0,4 L de éter de petróleo de la fase acuosa. Las fases orgánicas se combinaron. La fase orgánica se lavó con 0,33 L de ácido clorhídrico 1 N frío, agua con bicarbonato de sodio al 5% frío (0,5 L x 2) y 0,4 L de salmuera saturada de una manera sucesiva y se secó sobre sulfato de magnesio anhidrido. Después de ello, la fase orgánica se filtró y el solvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida para dar un sólido de un compuesto de éster de t-butildimetilsililo (TBS) (117,6 g, rendimiento del 94,3%).

Se añadió glioxilato de alilo monohidrato (42,9 g, 0,325 moles) a una solución de 102,9 g (0,25 moles) del compuesto de éster de TBS disuelto en 1,25 L de tolueno seco. Mientras se eliminaba el agua que se producía con un dispositivo Dean-Stark, la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. Después de ello, el solvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida. El material espeso obtenido de esta manera se disolvió en 0,8 L de tetrahidrofurano seco. La solución se enfrió a -40°C. Después de ello, se añadieron de forma continua gota a gota 2,6-lutidina (48,2 g, 0,45 moles) y cloruro de tionilo (53,5 g, 0,45 moles) a una temperatura interna de -25°C o por debajo. Después de ello, la mezcla se agitó a -20°C durante 1,5 horas y los insolubles se eliminaron luego mediante filtración. El solvente se eliminó del filtrado mediante evaporación a presión reducida. Después de ello, se añadió al residuo 1 L de acetato de etilo seco y los insolubles se eliminaron mediante filtración. El solvente se eliminó del filtrado mediante evaporación a presión reducida. El aceite marrón así obtenido se disolvió en 0,35 L de DMF, se añadió trifenilfosfina (118 g, 0,45 moles) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó por evaporación a presión reducida, se disolvieron después 1,5 L de acetato de etilo en el residuo, y la solución se lavó con tampón fosfato 0,25 M (pH 6,9) (1 L x 2) y 1 L de salmuera saturada en ese orden. A continuación, la solución obtenida de esta manera se secó sobre sulfato de magnesio anhidrido y se filtró. El solvente se eliminó del filtrado mediante evaporación a presión reducida para dar un aceite marrón. El aceite marrón se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (1,5 kg de gel de sílice 60 (esférica)), fabricada por KANTO CHEMICAL CO., INC., cloroformo:acetato de etilo = 5:1 para dar un compuesto de fórmula (I) (99,3 g, rendimiento del 71,7%) como un material espeso amarillo claro (material no cristalino).

Ejemplo 2: Cristal I2-a) Cristalización del compuesto de fórmula (I)

5 Una parte del material espeso amarillo claro obtenido anteriormente se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Wako Gel C-300, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd., n-hexano:acetato de etilo = 1:1), y el solvente se eliminó mediante evaporación. El producto crudo obtenido de esta manera se disolvió en una cantidad menor de acetato de etilo, y se añadió n-hexano a la solución para dar un cristal

10 Se añadió acetato de etilo (2,9 L) a 1,367 kg del cristal crudo del compuesto de fórmula (I), y la mezcla se calentó a 40°C con agitación para su disolución. Después de ello, se añadieron gradualmente 3,9 L de n-hexano a la solución. Cuando los cristales empezaron a precipitar, el sistema se sumergió en un baño de agua helada, y se llevó a cabo la maduración con agitación lenta durante la noche. Los cristales se recogieron a través de un filtro de vidrio y se lavaron con 1 L de n-hexano, y este lavado se repitió tres veces. A continuación, los cristales se secaron al vacío a una temperatura de almacenamiento de 30°C durante la noche para dar 1,232 kg de cristales incoloros del compuesto de fórmula (I).

20 RMN (CDCl₃) δ: -0,14 (3H, s), -0,07 (3H, s), 0,81 (9H, s), 0,98 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,14 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,26 - 2,36 (1H, m), 2,60 - 2,69 (2H, m), 3,12 - 3,20 (1H, m), 4,15 - 4,29 (2H, m), 4,60 - 4,76 (2H, m), 5,10 - 5,24 (1H, m), 7,50 - 7,57 (6H, m), 7,61 - 7,68 (3H, m), 7,71 - 7,79 (6H, m)
EM (SIMS): m/z = 660 (M⁺ + 1)

2-b) Preparación del cristal mediante difusión de vapor

25 Se colocó el cristal (2,5 g) del compuesto de fórmula (I) sintetizado según el ejemplo 2-a) en un vaso de precipitado de 20 ml, y se añadieron al mismo 15 ml de acetato de etilo para disolver el cristal. El vaso de precipitado de 20 ml que contenía la solución de acetato de etilo del cristal crudo se colocó en un estado abierto dentro de un vaso de precipitado de 300 ml que contenía 50 ml de n-hexano. La abertura del vaso de precipitado de 300 ml se cubrió con una hoja de aluminio, y el vaso de precipitado se dejó reposar a temperatura ambiente (alrededor de 25°C) durante 4 días. La materia sólida obtenida de esta manera se recogió mediante filtración y se secó para dar un cristal en forma de placas incoloro (cristal I).

35 Se consideró que este cristal era un solvato de acetato de etilo del compuesto de fórmula (I).

2-c) Medida de difracción de rayos X en polvo

40 Para el cristal (cristal I) obtenido en el apartado 2-b) anterior, se llevaron a cabo medidas de difracción de rayos X en polvo usando el siguiente aparato en las siguientes condiciones de medida.

Aparato: RINT 2100 (fabricado por Rigaku Industrial Corporation)

45 Condiciones de medida: rayos X: CuK_{α1}, diferencia de potencial del tubo: 40 kV, corriente del tubo: 40 mA, paso de barrido: 0,02°, velocidad de barrido: 4°/min, eje de barrido: 2θ/θ, e intervalo de barrido: 2θ = de 3 a 40°.

Los resultados fueron como sigue.

El cristal anterior tenía picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de difracción (2θ).

Ángulo de difracción (2θ) [°]
10,2 ± 0,1
11,7 ± 0,1
11,9 ± 0,1
17,0 ± 0,1
21,5 ± 0,1

2-d) Medida de difracción de rayos X de un único cristal

55 Para el cristal (cristal I) obtenido en el apartado 2-b) anterior, se llevó la medida de difracción de rayos X de un único cristal usando el siguiente aparato y en las siguientes condiciones de medida-

- Aparato: RIGAKU AFC-7R (fabricado por Rigaku Industrial Corporation)
- Condiciones de medida: rayos X: CuK_α, diferencia de potencial del tubo: 50 kV, corriente del tubo: 90 mA y temperatura de medida: -180°C.

Como resultado de la medida, el cristal tenía las siguientes propiedades cristalográficas.

Sistema de cristal: sistema triclinico

Grupo de espacio: P1

5 Parámetros de red: a: 14,582 (5) angstrom, b: 15,117 (7) angstrom, c: 25,663 (6) angstrom, α : 84,69, β : 88,69° (2), γ : 89,23° (4), V: 5628 (3).

Ejemplo comparativo 3: Cristal II

10 3-a) Preparación del cristal mediante difusión de vapor

Se colocó el cristal (1,66 g) del compuesto de fórmula (I) sintetizado según el ejemplo 2-a) en un vaso de precipitado de 50 ml, y se añadieron al mismo 10 ml de acetato de butilo para disolver el cristal. Además, se añadieron a la solución 0,2 ml de n-hexano. Se colocó un vaso de precipitado de 50 ml que contenía una solución mezcla preparada disolviendo el cristal crudo en acetato de butilo y n-hexano en un estado abierto dentro de vaso de precipitado de 500 ml que contenía 100 ml de n-hexano. La abertura del vaso de precipitado de 500 ml se cubrió con una hoja de aluminio y se dejó reposar el vaso de precipitado a temperatura ambiente (alrededor de 25°C) durante un día. La materia sólida obtenida de esta manera se recogió mediante filtración y se secó para dar un cristal prismático incoloro (cristal II).

Se consideró que este cristal era un solvato de acetato de butilo del compuesto de fórmula (I).

3-b) Medida de difracción de rayos X en polvo

25 Para el cristal (cristal II) obtenido en el apartado anterior 3-a), se llevaron a cabo medidas de difracción de rayos X en polvo usando el siguiente aparato en las siguientes condiciones de medida.

- Aparato: RINT 2100 (fabricado por Rigaku Industrial Corporation)
- Condiciones de medida: rayos X: $\text{CuK}_{\alpha 1}$, diferencia de potencial del tubo: 40 kV, corriente del tubo: 20 mA, paso de barrido: 0,02°, velocidad de barrido: 4°/min, eje de barrido: 2θ , e intervalo de barrido: $2\theta =$ de 3 a 40°.

Los resultados fueron como sigue.

35 El cristal anterior tenía picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de difracción (2θ).

<u>Ángulo de difracción (2θ) [°]</u>
8,0 ± 0,1
9,3 ± 0,1
9,8 ± 0,2
12,5 ± 0,2
13,7 ± 0,2
<u>15,7 ± 0,2</u>

3-c) Medida de difracción de rayos X de un único cristal

40 Para el cristal (cristal II) obtenido en el apartado 3-a) anterior, se llevó la medida de difracción de rayos X de un único cristal usando el siguiente aparato y en las siguientes condiciones de medida-

- Aparato: RIGAKU AFC-7R (fabricado por Rigaku Industrial Corporation)
- Condiciones de medida: rayos X: CuK_{α} , diferencia de potencial del tubo: 50 kV, corriente del tubo: 85 mA y temperatura de medida: -160°C.

Como resultado de la medida, el cristal tenía las siguientes propiedades cristalográficas.

Sistema de cristal: sistema ortorrómbico

Grupo de espacio: P2₁2₁2₁

50 Parámetros de red: a: 16,223 (7) angstrom, b: 18,01 (1) angstrom, c: 15,045 (7) angstrom, α : 90°, β : 90°, γ : 90°, V: 4395 (3).

Ejemplo comparativo 4: Cristal III4-a) Preparación del cristal (1)

5 Se añadió acetato de butilo (3,8 ml) a 1,22 g del cristal crudo del compuesto de fórmula (I) sintetizado según el ejemplo 1, la mezcla se calentó a 60°C para disolver el cristal y se añadieron además 1,6 ml de n-hexano a la solución. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y el cristal precipitado se recogió después mediante filtración y se lavó con una solución mezcla compuesta de acetato de butilo y n-hexano (2:1) seguido por secado al vacío durante 7 horas para dar 630 mg de un cristal incoloro (cristal III).

10

4-b) Preparación del cristal (2)

15 Se añadió acetato de butilo (2,4 ml) a 1,21 g del cristal crudo del compuesto de fórmula (I) sintetizado según el ejemplo 1, la mezcla se calentó a 60°C para disolver el cristal y la solución se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución se enfrió adicionalmente en un baño de agua durante una hora, y el cristal precipitado se recogió después mediante filtración y se lavó con una solución mezcla compuesta de acetato de butilo y n-hexano (2:1) seguido por secado al vacío durante 4 horas para dar 739 mg de un cristal incoloro (cristal III).

15

4-c) Medida de difracción de rayos X en polvo

20

Para el cristal (cristal III) obtenido en el apartado anterior 4-a), se llevaron a cabo medidas de difracción de rayos X en polvo usando el siguiente aparato en las siguientes condiciones de medida.

- Aparato: RINT 2100 (fabricado por Rigaku Industrial Corporation)
- Condiciones de medida: rayos X: $\text{CuK}_{\alpha 1}$, diferencia de potencial del tubo: 40 kV, corriente del tubo: 20 mA, paso de barrido: 0,02°, velocidad de barrido: 4°/min, eje de barrido: 2θ , e intervalo de barrido: $2\theta =$ de 3 a 40°.

25

Los resultados fueron como sigue.

30

El cristal anterior tenía picos de difracción característicos en los siguientes ángulos de difracción (2θ).

<u>Ángulo de difracción (2θ) [°]</u>
5,7 ± 0,1
8,4 ± 0,1
10,3 ± 0,1
11,2 ± 0,2
13,9 ± 0,2
14,5 ± 0,2

Prueba de evaluación

35

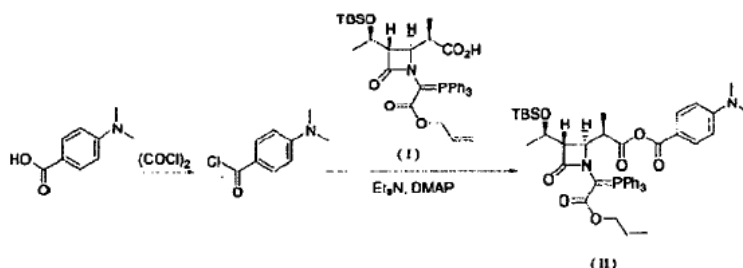
El anteriormente descrito esquema 4 descrito en WO 01/53305 se estudió realmente como un ejemplo de la producción de un compuesto de carbapenemo como un producto final usando el compuesto de fórmula (I) como un intermedio sintético. En particular, se llamó la atención sobre el primer paso del esquema 4, es decir, el paso de producción de un compuesto en el compuesto de segunda fase en el esquema 4 (compuesto de fórmula (II)) usando el compuesto de fórmula (I) (el siguiente esquema 5) y se llevó a cabo la siguiente prueba.

40

En la prueba, se usaron una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) y una forma no cristalina del compuesto de fórmula (I) como compuestos de partida para producir el compuesto de fórmula (II) según el esquema 5. La forma cristalina del compuesto de fórmula (I) era el compuesto (cristal I) preparado según el ejemplo 2, y la forma no cristalina del compuesto de fórmula (I) era el compuesto preparado según el ejemplo 1.

45

Esquema 5:



en donde TBS, Ph y DMAP son como se han definido anteriormente.

5

Prueba 1: Caso donde se usó la forma no cristalina del compuesto de fórmula (I) (ejemplo comparativo)

Se añadió cloruro de oxalilo (375 g) a una suspensión preparada añadiendo 3,0 L de cloruro de metileno seco a 371,7 g de ácido N,N-dimetilaminobenzoico. Se sumergió un recipiente que contenía la solución resultante en un baño de aceite, y la solución se agitó durante 3 horas al tiempo que se controlaba la temperatura interna a aproximadamente 40°C. El solvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida y el residuo se secó al vacío para dar un producto crudo de cloruro de ácido N,N-dimetilaminobenzoico.

10

Se añadió una solución del compuesto de fórmula (I) (forma no cristalina) (1,338 kg) disuelto en 3,1 L de cloruro de metileno seco a una solución de este producto crudo que se disolvió en 3,1 L de cloruro de metileno seco. A continuación, se añadieron a esta solución 12,5 g de 4-N,N-dimetilaminopiridina y 526 g de trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución se diluyó con 10,8 L de cloruro de metileno, y la solución diluida se lavó después con 5,4 L de salmuera al 25%, una solución mezcla compuesta de 2,7 L de ácido clorhídrico 1 N y 2,7 L de salmuera al 25%, una solución mezcla compuesta de 0,4 L de ácido clorhídrico 1 N y 5,4 L de salmuera al 25%, y una solución mezcla compuesta de 0,21 L de solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y 5,4 L de salmuera al 25% de una manera sucesiva. Después de ello, se añadieron 510 g de sulfato de magnesio anhídrido para secar, seguido por filtración. El solvente en el filtrado se eliminó mediante evaporación a presión reducida para dar 1,729 kg de una mezcla de anhídrido ácido contemplada (compuesto de fórmula (II)) (rendimiento del 78,0%, pureza del 74,5%).

15

20

25

Prueba 2: Caso donde se usó la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) (presente invención)

Se añadió cloruro de oxalilo (371 g) a una suspensión preparada añadiendo 3,6 L de cloruro de metileno seco a 358 g de ácido N,N-dimetilaminobenzoico. Se sumergió un recipiente que contenía la solución resultante en un baño de aceite, y la solución se agitó durante 2,5 horas al tiempo que se controlaba la temperatura interna a aproximadamente 40°C. El solvente se eliminó mediante evaporación a presión reducida y el residuo se secó al vacío para dar un producto crudo de cloruro de ácido N,N-dimetilaminobenzoico.

30

Se añadió una solución del compuesto de fórmula (I) (forma cristalina) (1,222 kg) disuelto en 2,4 L de cloruro de metileno seco a una solución de este producto crudo disuelto en 3,3 L de cloruro de metileno seco. A continuación, se añadieron a esta solución 12 g de 4-N,N-dimetilaminopiridina y 461 g de trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. La solución se diluyó con 10,4 L de cloruro de metileno, y la solución diluida se lavó después con 5,2 L de salmuera al 25%, una solución mezcla compuesta de 7,1 L de ácido clorhídrico 1 N y 2,6 L de salmuera al 25%, y una solución mezcla compuesta de 0,65 L de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N y 5,2 L de salmuera al 25% de una manera sucesiva. Después de ello, se añadieron 382 g de sulfato de magnesio anhídrido para secar, seguido por filtración. El solvente en el filtrado se eliminó mediante evaporación a presión reducida para dar 1,545 kg de una mezcla de anhídrido ácido contemplada (compuesto de fórmula (II)) (rendimiento del 93,0%, pureza del 90,0%).

35

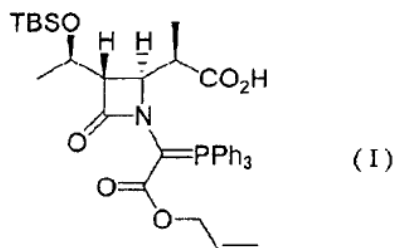
40

45

La comparación de los resultados de la prueba 1 con los resultados de la prueba 2 muestra que, comparado con el uso de la forma no cristalina del compuesto de fórmula (I), el uso de la forma cristalina del compuesto de fórmula (I) aparentemente pudo mejorar el rendimiento y pureza del compuesto de fórmula (II).

REIVINDICACIONES

1. Un cristal de un solvato de acetato de etilo de un compuesto de fórmula (I) o de su sal:



- 5 en donde TBS representa t-butildimetilsililo y Ph representa fenilo.
2. El cristal según la reivindicación 1, que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción a al menos los siguientes ángulos de difracción (2θ):

<u>Ángulo de difracción (2θ) [°]</u>
10,2 ± 0,1
11,7 ± 0,1
17,0 ± 0,1
21,5 ± 0,1

- 10 3. El cristal según la reivindicación 2, que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos de difracción a al menos los siguientes ángulos de difracción (2θ):

<u>Ángulo de difracción (2θ) [°]</u>
10,2 ± 0,1
11,7 ± 0,1
11,9 ± 0,1
17,0 ± 0,1
21,5 ± 0,1

- 15 4. El cristal según la reivindicación 1, que se puede obtener mediante precipitación de un cristal a partir de una solución del compuesto de fórmula (I) disuelto en acetato de etilo.
- 20 5. El cristal según la reivindicación 1, que se puede obtener mediante disolución del compuesto de fórmula (I) en un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo y una mezcla de dicho solvente con un solvente para cristalización, y precipitación de un cristal de la solución.
- 25 6. Un proceso para producir un cristal según la reivindicación 1, dicho proceso comprende disolver el compuesto de fórmula (I) en un solvente seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo y una mezcla de dicho solvente con un solvente para cristalización y precipitar el cristal de la solución.
- 30 7. El proceso según la reivindicación 6, en donde dicha solución y un solvente para cristalización suministrado por separado se someten al procedimiento mediante un método de difusión de vapor para precipitar un cristal.
- 35 8. El proceso según la reivindicación 7, en donde dicho procedimiento por el método de difusión de vapor comprende dejar reposar por separado dicha solución y un solvente para cristalización suministrado por separado en recipientes herméticamente sellables respectivos en una relación en volumen de 1:1 a 1:20.
9. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde dicho solvente para cristalización se selecciona del grupo que consiste en n-pentano, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, éter de petróleo, éter diisopropílico y éter dietílico.
10. El proceso según la reivindicación 9, en donde dicho solvente para cristalización es n-hexano.
- 40 11. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en donde dicho solvente es uno preparado mediante disolución de un compuesto sólido no cristalino de fórmula (I) como el compuesto de fórmula (I) para disolución en dicho solvente en acetato de etilo, adición adicional de n-hexano y refrigeración de la mezcla, y secado al vacío de la materia sólida resultante.
- 45 12. Uso del cristal según la reivindicación 1, como un intermedio sintético para la producción de un compuesto antimicrobiano de 1 β -metil-carbapenemo 2-sustituido.