

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 189**

51 Int. Cl.:
C07D 501/12 (2006.01)
C07D 501/54 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09731612 .9**
96 Fecha de presentación: **14.04.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2268648**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2011**

54 Título: **Éster benzhidrido del ácido (6R,7R)-7-{2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-[(Z)-tritoloximino]-acetilamino}-3-[(R)-1'-tercbutoxicarbonil-2-oxo-[1,3]bipirrolidinil-(3E)-ilidenmetil]-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico cristalino; su elaboración y su utilización**

30 Prioridad:
15.04.2008 EP 08154517

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.09.2012

73 Titular/es:
**Basilea Pharmaceutica AG
Grenzacherstrasse 487
4005 Basel, CH**

72 Inventor/es:
**ALPEGIANI, Marco;
CABRI, Walter;
HEUBES, Markus;
LONGONI, Davide y
SCHLEIMMER, Michael**

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

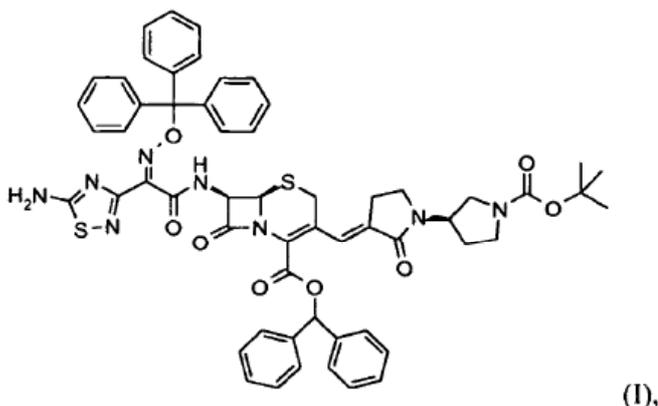
ES 2 387 189 T3

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

5 Éster benzhidrido del ácido (6R,7R)-7-{2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-[(Z)-tritoloximino]-acetilamino}-3-[(R)-1'-terc-butoxicarbonil-2-oxo-[1,3]bipirrolidinil-(3E)-ilidenmetil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico cristalino; su elaboración y su utilización

La presente invención hace referencia a un sólido, en particular a un solvato de DMSO sustancialmente cristalino del compuesto con la fórmula (I) y a un proceso mejorado para la elaboración del compuesto con la fórmula (1):



10 mediante dicho solvato. El compuesto con la fórmula (I) es un intermediario para la elaboración de ciertas cefalosporinas, en particular, los antibióticos de amplio espectro ceftobiprol (BAL9141-000) y ceftobiprol medocaril (BAL5788). La invención además hace referencia a procesos para la elaboración de ceftobiprol o ceftobiprol medocaril mediante la utilización de dicho solvato de DMSO y describe una forma sustancialmente cristalina del compuesto con la fórmula (1).

Se conocen tanto el compuesto con la fórmula I como sus utilizaciones en la elaboración de los antibióticos ceftobiprol (BAL9141-000) y ceftobiprol medocaril (BAL5788).

20 Tal y como se describe con más detalle en la patente WO 01/90111, el compuesto (I) puede prepararse, por ejemplo, mediante la reacción de bromuro de (1'-terc-butoxicarbonil-2-oxo-[1,3']-(R)-bipirrolidinil-3-(R,S)-il)-trifenilfosfonio con el éster benzhidrido del ácido 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritoloxiimino-acetilamino]-3-formil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico en una mezcla de cloruro de metileno/tolueno/THF en presencia de t-C₄H₉OK.

25 El compuesto en bruto y húmedo con la fórmula (I) obtenido de acuerdo con la patente WO 01/90111 se purifica de forma convencional, por ejemplo, suspendiéndolo en cloruro de metileno y acetato de etilo a temperatura ambiente o ligeramente elevada, y entonces se filtra y se seca. A continuación de este procedimiento, el producto precipita en agregados formados sólo por partículas bastante pequeñas, lo que determina el pobre rendimiento de la filtración, y por lo tanto, una eliminación de las impurezas insuficiente. Como consecuencia, el intermediario obtenido de acuerdo con la patente WO 01/90111 no genera ceftobiprol y ceftobiprol medocaril con una pureza y rendimiento aceptables. El proceso, además, no es muy adecuado para la elaboración industrial a gran escala.

35 Se conoce que para la elaboración de algunos derivados de la cefalosporina se debe convertir los correspondientes derivados de la cefalosporina o un intermediario o precursor de los mismos en solvatos cristalinos específicos, que además pueden purificarse de manera opcional, y procesarlos adicionalmente hasta obtener los compuestos de cefalosporinas deseados.

40 La patente Estadounidense 4.734.408, por ejemplo, describe un proceso para la elaboración del sulfato dihidrato de sin-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoximinoacetamido]-3-(3-metil-3-H-imidazol[4,5-c]-piridinio-5-ilmetil)-3-cefem-4-carboxilato cristalino donde dicho derivado de la cefalosporina, por ejemplo, se disuelve en agua para producir una solución acuosa del mismo, a la cual se añade dimetilacetamida o dimetilformamida para formar los solvatos cristalinos respectivos, en particular un solvato hidrato de dimetilacetamida o un solvato hidrato dimetilformamida de dicho derivado de la cefalosporina, que luego se redissuelve en ácido sulfúrico acuoso. Esta solución puede refrigerarse y/o mezclarse con un antisolvente hidrosoluble para dicho derivado de la cefalosporina, como la acetona, el THF o el acetonitrilo, para producir la precipitación de la cefalosporina deseada en forma de un sólido cristalino purificado.

50 La patente Estadounidense 4.237.279 describe un proceso para la purificación y el fácil aislamiento de 4'-nitrobenzil-7-fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato o su 1-óxido, que es un intermediario importante en la elaboración de ciertas cefalosporinas, en particular el ácido 7-[D-(2-amino-2-fenilacetamido)]3-cloro-3-cefem-4-

carboxílico. En este proceso, dicho intermediario se convierte en un solvato cristalino del mismo, seleccionado de entre el solvato de ácido acético, el solvato de ácido propiónico o el solvato de cloruro de metileno, que entonces se aísla y se suspende con metanol para formar un solvato de metanol de dicho intermediario, del cual se sustrae el metanol mediante el secado del solvato bajo condiciones de vacío para proporcionar el 4'-nitrobencil-7-fenoxiacetamido-3-hidroxi-3-cefem-4-carboxilato anhidro, no solvatado y purificado o su 1-óxido.

La patente Estadounidense 6.903.211 describe la elaboración de un solvato de cefalosporina específico adicional, es decir el solvato de cefprozil DMF, que es útil en la elaboración de cefprozil. El proceso se describe para evitar la utilización en cualquier etapa de la cromatografía de adsorción o de los métodos de recristalización, para que, consecuentemente, sea fácil operar a escala industrial y se obtenga como resultado un enriquecimiento del (Z)-isómero del solvato deseado.

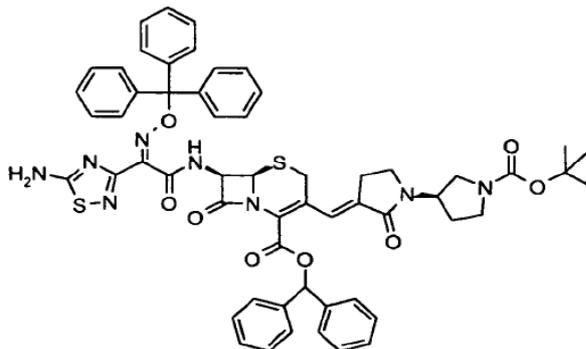
A pesar de la utilización de ciertos solvatos cristalinos en todos los procesos mencionados con anterioridad, es claramente visible que dichos procesos de elaboración están diseñados específicamente sólo para la elaboración de esas cefalosporinas a las cuales se refiere específicamente cada una de las referencias respectivas. En dichas referencias o en la técnica anterior en general no existe indicación de que los procesos y/o los tipos de solvatos descritos en dichas referencias también pueden utilizarse satisfactoriamente en la elaboración de otras cefalosporinas, de manera análoga. Tampoco existe ninguna indicación en la técnica anterior de que la estrategia común descrita en estas referencias, es decir la utilización de la elaboración del intermediario de cierto solvato como medio para la mejora de la pureza de los productos finales, pueda utilizarse en absoluto para otros derivados de cefalosporina. Por último, pero no menos importante, no existe ninguna guía en dichas referencias en la que el solvato pueda utilizarse satisfactoriamente para otros derivados de la cefalosporina y particularmente en la elaboración de ceftobiprol o ceftobiprol medocaril.

Por consiguiente, la superación de las desventajas de la técnica anterior previamente mencionadas con relación a la elaboración de los derivados de la cefalosporina previamente mencionados mediante la utilización del compuesto con la fórmula (I) como intermediario aún es un problema sin resolver. De acuerdo con esto, es un objetivo de la presente invención la provisión de mejoras que conciernen la ejecución de la elaboración de ceftobiprol o de ceftobiprol medocaril, en particular a escala industrial, y la mejora, al mismo tiempo, de la pureza de dichas cefalosporinas.

La presente invención se basa en el nuevo descubrimiento de que la purificación del compuesto con la fórmula (I) también puede mejorarse significativamente si en la elaboración se utiliza como intermediario el solvato específico de dicho compuesto, es decir un solvato de DMSO (dimetilsulfóxido) de dicho compuesto, que se aísla y entonces el solvato aislado se reconvierte, opcionalmente en condiciones de humedad, en el compuesto con la fórmula (I), que habitualmente se obtiene de este modo en forma sustancialmente cristalina. Además, se ha observado que los derivados finales de cefalosporina, ceftobiprol o ceftobiprol medocaril, también mejoran significativamente en pureza si se elaboran de acuerdo con la presente invención mediante dicho solvato de DMSO del compuesto con la fórmula (I), en comparación con la elaboración de la técnica anterior.

De acuerdo con esto, la presente invención hace referencia a un solvato de DMSO sólido del compuesto con la fórmula (I), una realización sustancialmente cristalina de dicho solvato de DMSO, un proceso para la elaboración de dicho solvato, un proceso mejorado para la elaboración de un compuesto con la fórmula (I) mediante dicho solvato; se describe una forma sustancialmente cristalina del compuesto con la fórmula (I) que se puede obtener mediante dicho proceso y que es un intermediario valioso, en particular para la elaboración de ceftobiprol y ceftobiprol medocaril de pureza elevada; y procesos mejorados para la elaboración de ceftobiprol y ceftobiprol medocaril mediante los nuevos intermediarios de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con esto, un primer sujeto de la presente invención es un solvato de DMSO sólido del compuesto con la fórmula (I)



Habitualmente, la proporción molar entre el compuesto con la fórmula (I) y el DMSO en dicho solvato de DMSO sólido es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:3, en particular de entre aproximadamente 1:1,75 y aproximadamente 1:2,75. Lo más preferible es una proporción molar entre el compuesto con la fórmula (I) y el DMSO de entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:2,5, y el término "solvato de DMSO de acuerdo con la invención" en la presente solicitud hace referencia al solvato de DMSO que tiene una proporción molar de entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:2,5, si no se especifica nada más. Con relación a la proporción molar entre el compuesto con la fórmula (I) y el DMSO, el término "aproximadamente" se utiliza para incluir variaciones menores, habitualmente del ± 10 por ciento como máximo, para permitir la existencia de ciertas cantidades de DMSO libre que pueden estar adheridas o incorporadas en el material, así como otras variaciones usuales de medición.

A efectos de esta solicitud, el término "sólido" se entiende en su significado habitual, es decir, que la sustancia indicada como "sólida" tiene una temperatura de fusión, o temperatura de descomposición si la sustancia se descompone antes de fundirse, superior a las temperaturas ambiente habituales, en particular superior a aproximadamente 25-30°C.

A efectos de esta solicitud, el término "sustancialmente cristalino" significa que un diagrama de difracción de rayos X de polvo (XRPD) de una sustancia correspondiente muestra uno o más picos distintos que tienen una altura máxima que se corresponde con al menos cinco veces, preferiblemente siete veces su anchura a la mitad del máximo. Generalmente, el grado de cristalinidad de una sustancia aumenta con un valor medio creciente de la proporción entre la altura de un pico determinado y su anchura a la mitad del máximo. Habitualmente, las reflexiones de rayos X a un ángulo 2Zeta más bien bajo y/o de una intensidad relativa mayor son más significativas para la evaluación del grado de cristalinidad de un compuesto debido a que, con ángulos 2Zeta mayores, existe con frecuencia un solapamiento de varias reflexiones, lo que aparece luego como un pico ancho, en particular si dichas reflexiones tienen una intensidad más bien baja. Además de exhibir una variedad de formas de picos, el diagrama XRPD también deberá mostrar una línea basal sustancialmente constante (línea basal = una línea que conecta los mínimos de la curva del diagrama XRPD) sobre el rango 2Zeta escaneado completo, indicando así la ausencia sustancial de material amorfo en la muestra registrada. "Una línea basal sustancialmente constante" significa, a efectos de esta solicitud, que la línea basal no se eleva, preferiblemente, por encima de la altura del pico más bajo de dicho diagrama.

Un solvato sustancialmente cristalino o un solvato de DMSO cristalino, de acuerdo con la presente invención muestra unos picos de difracción de rayos X de polvo tal y como se definen en el párrafo anterior (y se registran con radiación K-alfa del Cu) y se dan en un [° 2Zeta] de aproximadamente 7,0; 13,7; 18,0; 19,0; 19,9; 20,1; 20,2; 22,1; 22,8; 23,0; 23,3, cada uno de los cuales tiene un intensidad relativa de más de aproximadamente el 55%.

Una muestra media del solvato de DMSO de un compuesto con la fórmula (I), tal y como se describe con anterioridad, muestra esencialmente el patrón de difracción de rayos X de polvo enumerado en la tabla 1 de abajo, aunque pueden haber leves desviaciones en los valores exactos de 2Zeta y, particularmente, en la intensidad relativa (Int. Rel.) entre las diferentes cargas del solvato y en relación a la preparación de la muestra del ensayo de XRPD, como apreciarán los expertos en la materia. Habitualmente, los ángulos 2Zeta tienen un error de aproximadamente +/- 0,2°. No obstante, se sabe que los valores de la intensidad relativa de los picos dependen más de ciertas propiedades de la muestra medida que de la posición de la línea, por ejemplo, del tamaño de los cristales y su orientación en la muestra. Consecuentemente, es habitual que ocurran variaciones del $\pm 20\%$ en los picos de intensidad mostrados.

También debería observarse que la tabla 1 sólo enumera los picos con una intensidad relativa de aproximadamente un 30% de mínimo, la presencia de los cuales suele ser suficiente para la caracterización de los cristales, y consecuentemente, queda claro que aún pueden encontrarse picos adicionales en el patrón de XRPD de dicho solvato.

Tabla 1

2 θ [°]	Int. Rel.*	2 θ [°]	Int. Rel.*
6,7	w	20,2	st
7,0	m	20,6	w
13,7	m	21,1	w
17,5	w	22,1	m
18,0	vst	22,8	m
18,5	w	23,0	m
19,0	vst	23,3	m

2 θ [°]	Int. Rel.*
19,3	w
19,9	vst
20,1	m

2 θ [°]	Int. Rel.*
26,8	w
27,3	m
32,2	w

* En la tabla 1 vst hace referencia a una intensidad relativa de entre el 100% y el 90%;

5 st hace referencia a una intensidad relativa menor al 90-75%;

m hace referencia a una intensidad relativa menor al 75-55%; y

10 w hace referencia a una intensidad relativa menor al 55-30%.

La tabla 2 muestra los valores numéricos de las intensidades relativas de los 20 picos de XRDP con mayor intensidad de una muestra típica del solvato de DMSO de acuerdo con la invención, y proporciona una indicación de las variaciones típicas de los valores medidos de la intensidad relativa.

15 Tabla 2

2 θ [°]	Int. Rel. [%]
6,7	35 +/- 7
7,0	65 +/- 13
13,7	58 +/- 12
17,5	46 +/- 9
18,0	100 +/- 20
18,5	47 +/- 9
19,0	93 +/- 19
19,3	47 +/- 9
19,9	87 +/- 18
20,1	68 +/- 14

2 θ [°]	Int. Rel. [%]
20,2	77 +/- 15
20,6	50 +/- 10
21,1	39 +/- 8
22,1	64 +/- 13
22,8	62 +/- 12
23,0	68 +/- 14
23,3	69 +/- 14
26,8	44 +/- 9
27,3	54 +/- 11
32,2	31 +/- 6

20 Otro objeto de la presente invención es un proceso preferible para la elaboración de un solvato sustancialmente cristalino o un solvato de DMSO cristalino del compuesto con la fórmula (I) tal y como se describe con anterioridad, donde se suspende un compuesto en bruto con la fórmula (I) en acetato de etilo, se añade DMSO a dicha suspensión en una cantidad suficiente para disolver todo o al menos sustancialmente todo el compuesto con la fórmula (1) y donde el solvato de DMSO del compuesto con la fórmula (I), que cristaliza a partir de la solución, se separa de la fase líquida.

25 En otro aspecto, la presente invención hace referencia a un proceso preferible para la elaboración de una forma purificada del compuesto con la fórmula (I) a partir de una forma en bruto de dicho compuesto, donde el compuesto en bruto con la fórmula (I) se convierte en un solvato DMSO sólido tal y como se describe con anterioridad, preferiblemente en un solvato sustancialmente cristalino o un solvato de DMSO cristalino correspondiente, en particular de la forma descrita en esta solicitud, y más particularmente en un solvato sustancialmente cristalino o un solvato de DMSO cristalino, en el que la proporción molar entre el compuesto con la fórmula (1) y el DMSO es de entre aproximadamente 1:1,75 y aproximadamente 1:2,75; en el que se aísla el solvato de DMSO, preferiblemente en forma húmeda, y se redisuelve en cloruro de metileno; en el que el compuesto con la fórmula (I) precipita, y se aísla dicho compuesto con la fórmula (I) precipitado y purificado.

35 El compuesto con la fórmula (I) como el que se puede obtener mediante el proceso descrito en el párrafo anterior puede exhibir un patrón de difracción de rayos X de polvo registrado con radiación K-alfa del Cu que muestre esencialmente los siguiente picos, mediante los cuales puede caracterizarse fácilmente:

40

2 θ [°]	Int. Rel. [%]	2 θ [°]	Int. Rel. [%]
4,7	100 +/- 20	18,4	13,5 +/- 3
6,2	21 +/- 4	18,7	10,5 +/- 2
9,1	9,5 +/- 2	20,6	14,5 +/- 3
9,3	15,5 +/- 3	21,8	9,5 +/- 2
9,6	11,5 +/- 2	22,3	13,5 +/- 3
11,8	12 +/- 2	22,7	13 +/- 3
14,5	10 +/- 2	23,9	10,5 +/- 2
15,8	10 +/- 2	25,2	11 +/- 2
16,1	18 +/- 4	28,1	9 +/- 2
18,3	14 +/- 3		

El error de medición de los valores 2Zeta es habitualmente de 0,2° y las variaciones típicas de los valores indicados para las intensidades relativas se dan en la tabla.

5 Dicho compuesto con la fórmula (I) puede incluir cristales que tiene los siguientes parámetros cristalinos:

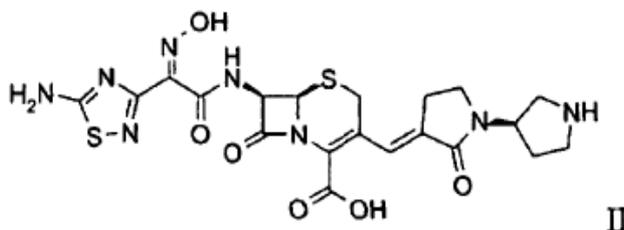
10	Sistema cristalino	Monoclínico	
	Grupo espacial	C2	
	Dimensiones de la celda unidad	a = 39,292(6) Ang b = 9,955(2) Ang c = 16,813(2) Ang	alfa = 90° beta = 103,191 (10)° gamma = 90°
	Volumen	6402,8(18) (Ang) ³	
15	Sistema cristalino	Monoclínico	
	Z	4 unidades de la fórmula por cada celda unidad	
	Densidad (calculada)	1,167 Mg/m ³	

y puede estar, al menos parcialmente, en forma de cristales individuales.

20 La figura 1 muestra un diagrama de XRPD típico de un solvato de DMSO del compuesto con la fórmula (1) de acuerdo con la invención.

La figura 2 muestra un diagrama de XRPD típico del compuesto con la fórmula (I) tal y como se puede obtener mediante su solvato de DMSO de acuerdo con la invención.

25 En otro aspecto, la presente invención hace referencia a un proceso para la elaboración de ceftobiprol, es decir, el compuesto con la fórmula II:



30 en el que un compuesto con la fórmula (I) se convierte en un solvato de DMSO sólido, en particular de la manera descrita aquí y, más particularmente, en un solvato sustancialmente cristalino o un solvato de DMSO cristalino, en el que la proporción molar entre el compuesto con la fórmula (I) y el DMSO es de entre aproximadamente 1:1,75 y aproximadamente 1:2,75, preferiblemente de entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:2,5; en el que el solvato de DMSO sólido se aísla, preferiblemente en forma húmeda, y se redisuelve en cloruro de metileno, en el que el compuesto con la fórmula (I) precipita, se aísla el compuesto precipitado y purificado con la fórmula (I) y se convierte en ceftobiprol. La conversión a ceftobiprol puede llevarse a cabo tal y como se describe, por ejemplo, en la patente PE 0 849 269 o en la patente WO 99/65920, o de una forma análoga, por ejemplo mediante la sustracción de los grupos protectores mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético y trietilsilano seguido de la neutralización con carbonato de sodio hidrógeno.

Tabla 3: Comparación entre la pureza del compuesto con la fórmula I en bruto ["BAL1026 en bruto"], el solvato de DMSO obtenido a partir de éste ["BAL1026 solvato"] y el compuesto con la fórmula I recuperado y purificado ["BAL1026 recuperado"]. El porcentaje indica la cantidad del producto deseado en el total del material obtenido y se determina mediante CL (cromatografía líquida).

5

Producto	Nº de lote	Pureza (% del área)
BAL1026 en bruto	05R0004	84,4
BAL1026 solvato	05R0004	95,2
BAL1026 recuperado	05R0004	97,0
BAL1026 en bruto	06R0001	87,4
BAL1026 solvato	06R0001	95,8
BAL1026 recuperado	06R0001	97,3
BAL1026 en bruto	06R0002	86,0
BAL1026 solvato	06R0002	94,3
BAL1026 recuperado	06R0002	97,0
BAL1026 en bruto	06R0014	86,3
BAL1026 solvato	06R0014	95,4
BAL1026 recuperado	06R0014	97,3

10

Además, la pureza del compuesto con la fórmula (I), cuando se purifica mediante la utilización de un solvato de DMSO sólido como intermediario de acuerdo con la presente invención, es mucho mejor que la pureza de un material correspondiente purificado convencionalmente. Esto se hace evidente a partir de la tabla 4. La pureza del compuesto con la fórmula (I) de acuerdo con esto es de aproximadamente el 90 por ciento para un lote elaborado convencionalmente y de aproximadamente el 97 por ciento en los lotes elaborados de acuerdo con la presente invención.

Tabla 4:

	Lotes de producción del compuesto (1)					
	Técnica anterior			Presente invención		
	03/001	03/002	03/003	04R0001	04R0002	04R0003
	% del área	% del área	% del área	% del área	% del área	% del área
Compuesto (I)	90,6	89,9	90,7	96,8	97,3	97,1

15

Como ya se ha mencionado con anterioridad, también se ha observado que el proceso para la elaboración del compuesto con la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención conduce ventajosamente al material que incluye el compuesto con la fórmula (I) en forma de cristales individuales, al menos de forma parcial. Tales cristales individuales tienen los parámetros de cristales individuales mencionados con anterioridad y, hasta la fecha, no han estado disponibles para el público, de acuerdo con el mejor conocimiento de los inventores.

20

Cuando se lleva a cabo el proceso de purificación preferible para el compuesto con la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, se suspende el compuesto con la fórmula (I) en bruto en acetato de etilo para formar una suspensión.

25

El proceso para la elaboración del compuesto con la fórmula (I) en bruto no es crítico para la presente invención. En particular, se ha observado que la purificación de dicho compuesto mediante su solvato de DMSO de acuerdo con la presente invención resulta en un material de calidades ecuanímes, tales como la cristalinidad y, en particular, la pureza, independientemente de la pureza de los intermediarios del proceso previo para el material con la fórmula (I).

30

De manera opcional, el compuesto con la fórmula (I) en bruto se seca antes de la purificación.

35

Preferiblemente, la proporción entre el compuesto con la fórmula (I) en bruto y el acetato de etilo es de entre 1:10 y 1:40 (peso/volumen) en dicha suspensión. Mientras que una cantidad menor de acetato de etilo correspondiente a una proporción de 1:10 da como resultado una difícil agitación de la suspensión, las cantidades de acetato de etilo

que se corresponden con una proporción de 1:40 y superiores dan como resultado una filtración del solvato de DMSO más lenta. Más preferiblemente, la proporción entre el compuesto con la fórmula (I) sólido y en bruto y el acetato de etilo es, consecuentemente, de entre 1:15 y 1:20 (peso/volumen), en particular de aproximadamente 1:17 (peso/volumen).

5 Tras la suspensión del compuesto con la fórmula (I) en el acetato de etilo, se añade DMSO a dicha suspensión en una cantidad suficiente para disolver todo o al menos sustancialmente todo el compuesto con la fórmula (I). La proporción preferible entre la fórmula I y el DMSO oscila entre 1:20 y 1:26, lo más preferible es una proporción de aproximadamente 1:23.

10 Durante la formación del solvato, la temperatura de la mezcla de la reacción se puede mantener a aproximadamente 15-50 °C. No obstante, resulta que, sorprendentemente, es posible utilizar temperaturas ambiente durante la formación del solvato sin que haya ningún efecto perjudicial sobre la calidad del producto. Consecuentemente, es preferible mantener la temperatura a aproximadamente 20-30°C, en particular a aproximadamente 23-27°C durante la formación del solvato.

15 Normalmente, la formación del solvato del compuesto con la fórmula (I) finaliza en un periodo de tiempo de aproximadamente entre 15 minutos y varias horas, por ejemplo de 1 a 10, preferiblemente de 2 a 6 horas.

20 Tras el periodo de tiempo para la formación del solvato y/o el crecimiento de los cristales del mismo, se refrigera ventajosamente la suspensión del solvato de DMSO precipitado y/o precipitante a una temperatura de aproximadamente entre menos 5 y 10 °C, preferiblemente de 0 a 4°C, y se mantiene a esa temperatura, con agitación opcional, durante un tiempo adicional, por ejemplo durante aproximadamente 0,25-5 horas, preferiblemente 1-3 horas, antes de la separación del solvato de DMSO del licor madre.

25 La separación del solvato de DMSO precipitado puede llevarse a cabo ventajosamente mediante centrifugación y/o filtración dado que los tiempos de filtración son muy cortos debido a la excelente cristalinidad del solvato de DMSO de acuerdo con la invención.

30 El solvato de DMSO del compuesto con la fórmula (I) aislado puede procesarse tal y como está con el fin de recuperar el compuesto con la fórmula (I), o también puede secarse previamente de manera opcional.

35 En general, el compuesto con la fórmula (I) que puede recuperarse de dicho solvato de acuerdo con la presente invención tiene una pureza significativamente mejorada en comparación con la pureza del solvato y, particularmente, en comparación con el compuesto con la fórmula (I) en bruto.

40 Para la recuperación del compuesto con la fórmula (I), se redisuelve el solvato de DMSO sólido del compuesto con la fórmula (I), en particular un solvato de DMSO elaborado tal y como se describe con anterioridad, y más particularmente, un solvato de DMSO, en el que la proporción molar entre el compuesto con la fórmula (I) y el DMSO es de aproximadamente 1:2, en una cantidad de cloruro de metileno. El compuesto con la fórmula (I) purificado precipita en dicho disolvente y, entonces, se aísla.

45 El solvato de DMSO aislado se añade preferiblemente al disolvente a temperatura ambiente o ligeramente elevada, por ejemplo entre los 20 y los 30°C, más preferiblemente entre 23 y 27°C. Entonces, la mezcla obtenida se deja reposar ventajosamente durante cierto tiempo, por ejemplo durante aproximadamente entre 15 minutos y unas pocas horas, preferiblemente durante aproximadamente 1-2 horas, y preferiblemente con agitación, para permitir la cristalización adecuada del compuesto con la fórmula (I).

50 Entonces, la mezcla de la reacción se refrigera ventajosamente, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 0-4°C, y se deja reposar adicionalmente a dicha temperatura durante cierto tiempo, por ejemplo, durante entre 30 minutos y 5 horas, preferiblemente durante 1-3 horas, antes de la separación del precipitado del compuesto con la fórmula (I) formado durante dicho paso del proceso.

55 Entonces se centrifuga o se filtra el precipitado, se lava de manera opcional y se seca bajo condiciones de vacío para obtener el compuesto con la fórmula (I) purificado.

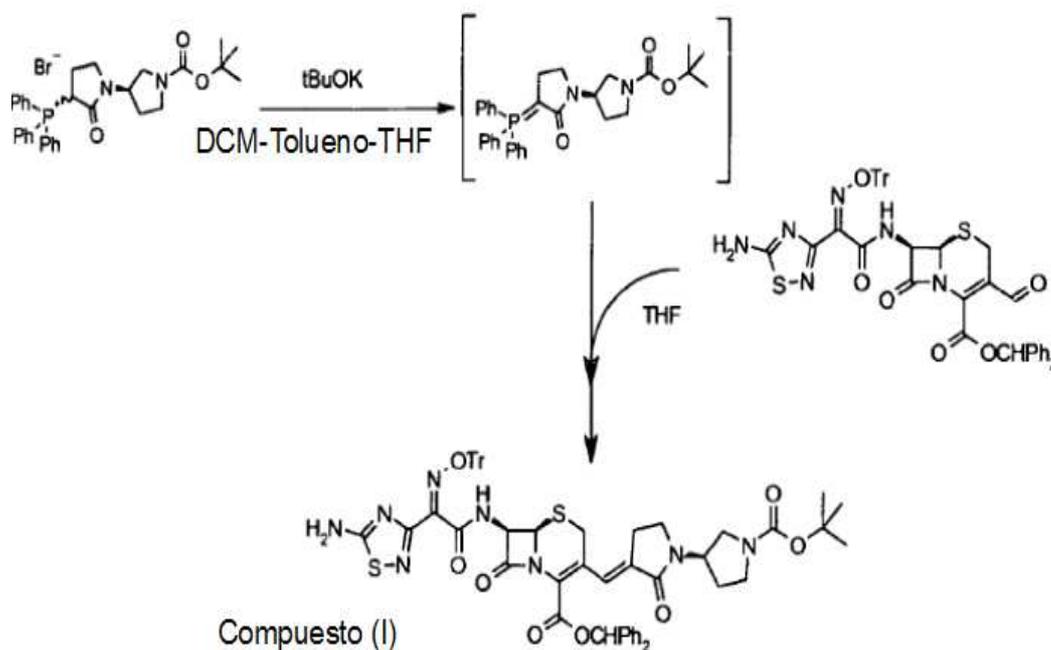
60 Preferiblemente, el compuesto con la fórmula (I) purificado se procesa adicionalmente para producir ceftobiprol mediante la escisión de los grupos protectores de tritilo, benzhidrido y terc-butoxicarbonilo. Por consiguiente, los métodos se conocen por los expertos en la materia y se describen con más detalle, por ejemplo, en las patentes WO 01/90111 o PE-A 0 849 269.

65 En otra alternativa preferible, el compuesto con la fórmula (I) purificado se procesa adicionalmente para producir ceftobiprol medocaril. Esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, de acuerdo con la patente WO 01/90111 mediante la conversión del compuesto con la fórmula (I) purificado en ceftobiprol tal y como se describe con anterioridad, y reaccionando éste con el 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetiléster 4-nitrofeniléster del ácido carbónico.

La utilización del compuesto con la fórmula (I) purificado tal y como se obtiene de acuerdo con la presente invención para la elaboración de ceftobiprol o ceftobiprol medocaril da como resultado una calidad significativamente mejorada de dichos productos finales de cefalosporina, ceftobiprol o ceftobiprol medocaril, la pureza (cantidad del compuesto deseado en el producto final elaborado) de los cuales se incrementa, generalmente, aproximadamente un 2-3 por ciento (absoluto). Además, el rendimiento de los productos finales también se mejora significativamente a causa de que los pasos de purificación adicionales, necesarios en la técnica anterior convencional de procesamiento de dichos compuestos, pueden evitarse cuando se trabaja de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 1:

Este ejemplo muestra la purificación de un lote industrial del compuesto con la fórmula (I) elaborado de acuerdo con los siguientes esquemas de síntesis ("Compuesto (I)"):



15 Descripción del método

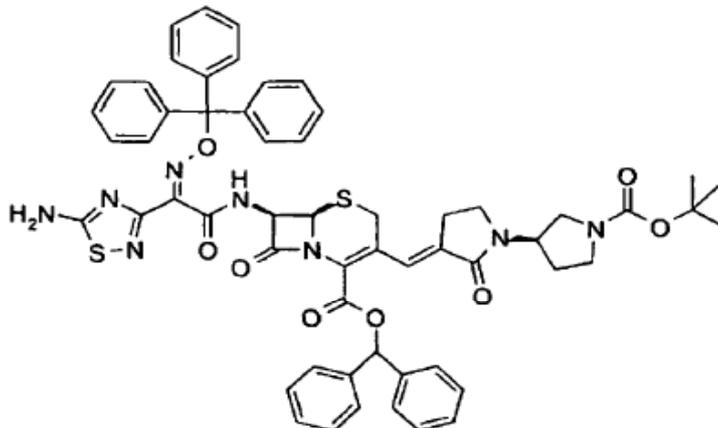
El reactor se carga con aproximadamente 1 mol del compuesto (I) húmedo y en bruto y 10,4 l de acetato de etilo. La mezcla se calienta hasta los 23-27°C y se agita. Después de 15 min., se añaden 10,4 l más de acetato de etilo y se reduce el volumen del disolvente mediante la destilación al vacío antes de la adición gota a gota de 1,84 kg de DMSO durante 15 min. La mezcla se agita hasta que casi todo el material está disuelto.

El compuesto (I) cristaliza en forma de solvato de DMSO a partir de la mezcla de la reacción. Entonces se añaden 6,9 l más de acetato de etilo y se agita la suspensión resultante durante 0,25 h. a 0-5°C. El solvato de DMSO sólido del compuesto (I) se aísla mediante centrifugación y se lava en la centrífuga con 1,85 l más de acetato de etilo.

Entonces se disuelve el solvato de DMSO del compuesto (I) húmedo (aproximadamente 3 kg) a 23-27°C con 13,8 l de coluro de metileno (DCM). A partir de esta solución cristaliza el compuesto (I) purificado. Se añaden 13,8 l más de acetato de etilo. La suspensión resultante se agita durante 0,5 h. a 0-5°C y se centrifuga. El producto purificado se lava con cloruro de metileno / acetato de etilo 1/1 (v/v) y se seca al vacío.

REIVINDICACIONES

1. Un solvato de DMSO sólido de un compuesto con la fórmula (I)



5

2. Un solvato de DMSO sólido de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la proporción molar entre el compuesto con la fórmula (I) y el DMSO es de entre 1:1 y 1:3.

10

3. Un solvato de DMSO sólido de acuerdo con la reivindicación 2 en el que la proporción molar entre el compuesto con la fórmula (I) y el DMSO es de entre aproximadamente 1:1,75 y aproximadamente 1:2,75.

4. Un solvato de DMSO sólido de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la proporción molar entre el compuesto con la fórmula (I) y el DMSO es de entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:2.5.

15

5. Un solvato de DMSO sólido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 que es sustancialmente cristalino.

20

6. Un solvato de DMSO sólido de acuerdo con la reivindicación 5, que muestra picos en el difractograma de rayos X de polvo (XRPD) registrado con radiación K-alfa del Cu y que se da en un [2-Zeta] de aproximadamente 7,0; 13,7; 18,0; 19,0; 19,9; 20,1; 20,2; 22,1; 22,8; 23,0; 23,3 que tiene una intensidad relativa de más del 55%.

7. El solvato de DMSO de acuerdo con la reivindicación 5 o 6 que muestra esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo registrado con radiación K-alfa del Cu

2 θ [°]	Int. Rel.
6,7	w
7,0	m
13,7	m
17,5	w
18,0	vst
18,5	w
19,0	vst
19,3	w
19,9	vst
20,1	m

2 θ [°]	Int. Rel.
20,2	st
20,6	w
21,1	w
22,1	m
22,8	m
23,0	m
23,3	m
26,8	w
27,3	m
32,2	w

25

en el que

vst hace referencia a una intensidad relativa de entre el 100% y el 90%;

st hace referencia a una intensidad relativa menor al 90-75%;

30

m hace referencia a una intensidad relativa menor al 75-55%; y

w hace referencia a una intensidad relativa menor al 55-30%.

8. El solvato de DMSO de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-7 que muestra esencialmente el siguiente patrón de difracción de rayos X de polvo registrado con radiación K-alfa del Cu

2 θ [°]	Int. Rel. [%]**	2 θ [°]	Int. Rel. [%]**
6,7	35 +/- 7	20,2	77 +/- 15
7,0	65 +/- 13	20,6	50 +/- 10
13,7	58 +/- 12	21,1	39 +/- 8
17,5	46 +/- 9	22,1	64 +/- 13
18,0	100 +/- 20	22,8	62 +/- 12
18,5	47 +/- 9	23,0	68 +/- 14
19,0	93 +/- 19	23,3	69 +/- 14
19,3	47 +/- 9	26,8	44 +/- 9
19,9	87 +/- 18	27,3	54 +/- 11
20,1	68 +/- 14	32,2	31 +/- 6

5 ** Con las variaciones típicas de los valores indicados de la intensidad relativa

9. Un proceso para la elaboración de un solvato de DMSO sólido del compuesto con la fórmula (I) tal y como se describe en la reivindicación 1, donde un compuesto con la fórmula (I) en bruto se suspende en acetato de etilo, se añade DMSO a dicha suspensión en una cantidad suficiente para disolver todo o, al menos, sustancialmente todo el compuesto con la fórmula (I), y donde el solvato de DMSO del compuesto con la fórmula (I), que precipita a partir de la solución, se separa de la fase líquida.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 en el que la proporción molar entre el compuesto con la fórmula (I) y el DMSO en dicho solvato de DMSO es de entre aproximadamente 1:1,75 y aproximadamente 1:2,75, lo más preferible de entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:2,5.

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en el que la proporción entre el compuesto con la fórmula (I) sólido y en bruto y el acetato de etilo es de entre 1:10 y 1:40 (peso/volumen).

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la proporción entre el compuesto con la fórmula (I) sólido y en bruto y el acetato de etilo es de entre 1:15 y 1:20, en particular de aproximadamente 1:17 (peso/volumen).

13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicación 9-12, en el que la proporción molar entre el compuesto con la fórmula (I) y el DMSO es de entre 1:12 y 1:45.

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la proporción molar entre el compuesto con la fórmula (I) y el DMSO es de entre 1:20 y 1:30, más preferiblemente de entre 1:20 y 1:26, en particular de aproximadamente 1:23.

15. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicación 9-14, en el que la temperatura se mantiene a aproximadamente 15-50°C durante la formación del solvato.

16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la temperatura se mantiene a aproximadamente 20-30°C, en particular a aproximadamente 23-27°C, durante la formación del solvato.

17. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-16 en el que la suspensión del solvato de DMSO precipitado y/o precipitante se refrigera a una temperatura de aproximadamente entre menos 5 y 10 °C, preferiblemente de 0 a 4°C, y se mantiene a esa temperatura, con agitación opcional, durante aproximadamente 0,25-5 horas, preferiblemente 1-3 horas, antes de la separación del solvato de DMSO del licor madre.

18. Un proceso para la elaboración de una forma purificada del compuesto con la fórmula (I) a partir de una forma en bruto de dicho compuesto, en el que el compuesto con la fórmula (I) en bruto se convierte en un sólido, preferiblemente un solvato de DMSO cristalino o sustancialmente cristalino, en particular de la forma que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 9-17, y más particularmente en un solvato de DMSO cristalino, en el que la proporción molar entre el compuesto con la fórmula (I) y el DMSO es de entre aproximadamente 1:1,75 y aproximadamente 1:2,75, especialmente de entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:2,5; donde se aísla el solvato de DMSO, preferiblemente en forma húmeda, y se redisuelve en cloruro de metileno, y donde el compuesto con la fórmula (I) precipita y se aísla dicho precipitado purificado del compuesto con la fórmula (I).

19. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 18 en el que la solución se refrigera a aproximadamente 0-4°C durante y/o después de la redisolución del solvato de DMSO.

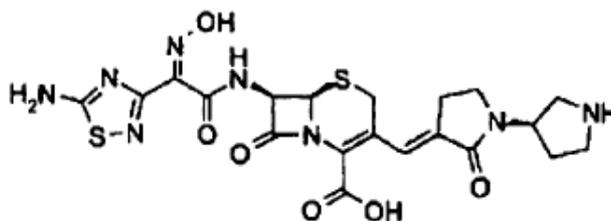
5 20. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-19, en el que el solvato de DMSO aislado se procesa adicionalmente sin secarlo previamente.

10 21. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-20, en el que el compuesto con la fórmula (I) en bruto se elabora mediante la reacción del bromuro de (1'-terc-butoxicarbonil-2-oxo-[1,3']-(R)-bipirrolidinil-3-(R,S)-il)-trifenil-fosfonio con el éster benzhidrido del ácido 7-[2-(5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-2-tritiloximino-acetilamino]-3-formil-8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxílico en una mezcla de cloruro de metileno/tolueno/THF en presencia de t-C₄H₉OK.

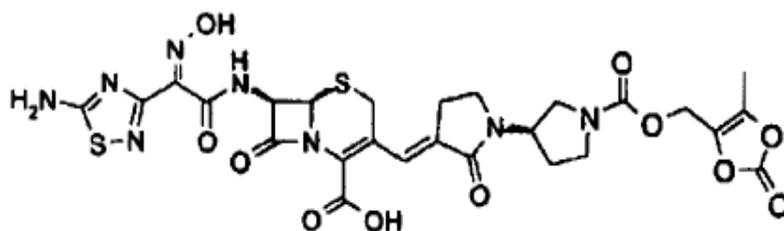
15 22. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el compuesto con la fórmula (I) en bruto se procesa adicionalmente sin secado previo, donde el proceso incluye un paso de sustracción del cloruro de metileno residual de la suspensión del compuesto con la fórmula (I) en bruto en acetato de etilo antes de la adición del DMSO a dicha suspensión.

20 23. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 22, en el que el cloruro de metileno residual se separa por destilación de la suspensión.

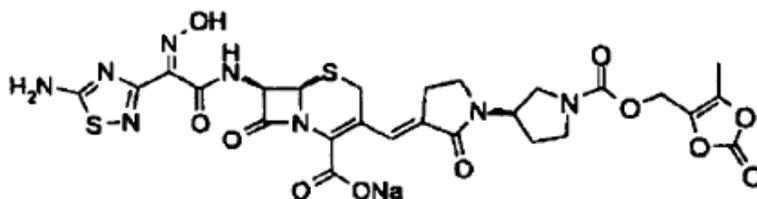
24. La utilización de un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-23 en la elaboración de ceftobiprol, es decir, el compuesto con la fórmula:



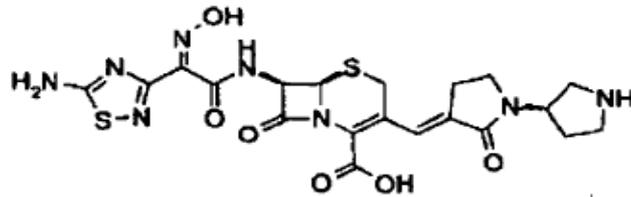
25 25. La utilización de un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-23 en la elaboración de ceftobiprol medocaril, es decir, el compuesto con la fórmula:



30 o ceftobiprol medocaril en forma de sal sódica, es decir, el compuesto con la fórmula:

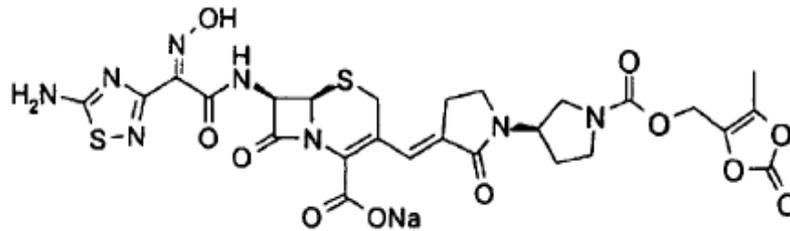


35 26. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-23 para la elaboración de ceftobiprol, es decir, el compuesto con la fórmula:

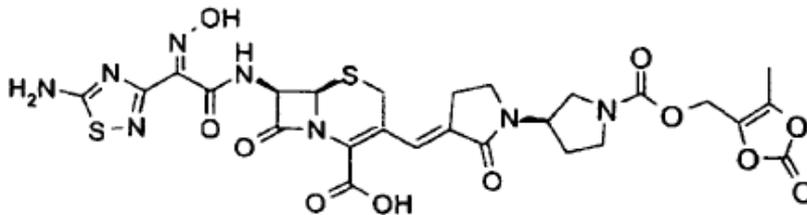


5 en el que el compuesto con la fórmula (I) se convierte en un solvato de DMSO sólido, en particular un solvato de DMSO en el que la proporción molar entre el compuesto con la fórmula (I) y el DMSO es de entre aproximadamente 1:1,75 y aproximadamente 1:2,75, especialmente de entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:2,5; donde se aísla el solvato de DMSO y se redisuelve en cloruro de metileno, y donde el compuesto con la fórmula (I) precipita, se aísla dicho precipitado purificado del compuesto con la fórmula (I) y se convierte en ceftobiprol mediante la sustracción de los grupos protectores mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético y trietilsilano seguido de la neutralización con carbonato de sodio hidrógeno.

10 27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 26 para la elaboración de ceftobiprol medocaril, es decir, el compuesto con la fórmula:



15 o ceftobiprol medocaril en forma de su sal sódica, es decir, el compuesto con la fórmula:



20 en el que el ceftobiprol se convierte en dicho compuesto mediante el tratamiento con el 5-metil-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ilmetiléster 4-nitro-feniléster de ácido carbónico en DMSO, seguido de forma opcional por la precipitación de la sal sódica del mismo mediante el tratamiento con etilhexanoato de sodio.

Típico diagrama XRPD de un solvato de DMSO del compuesto con la fórmula (I) de la invención

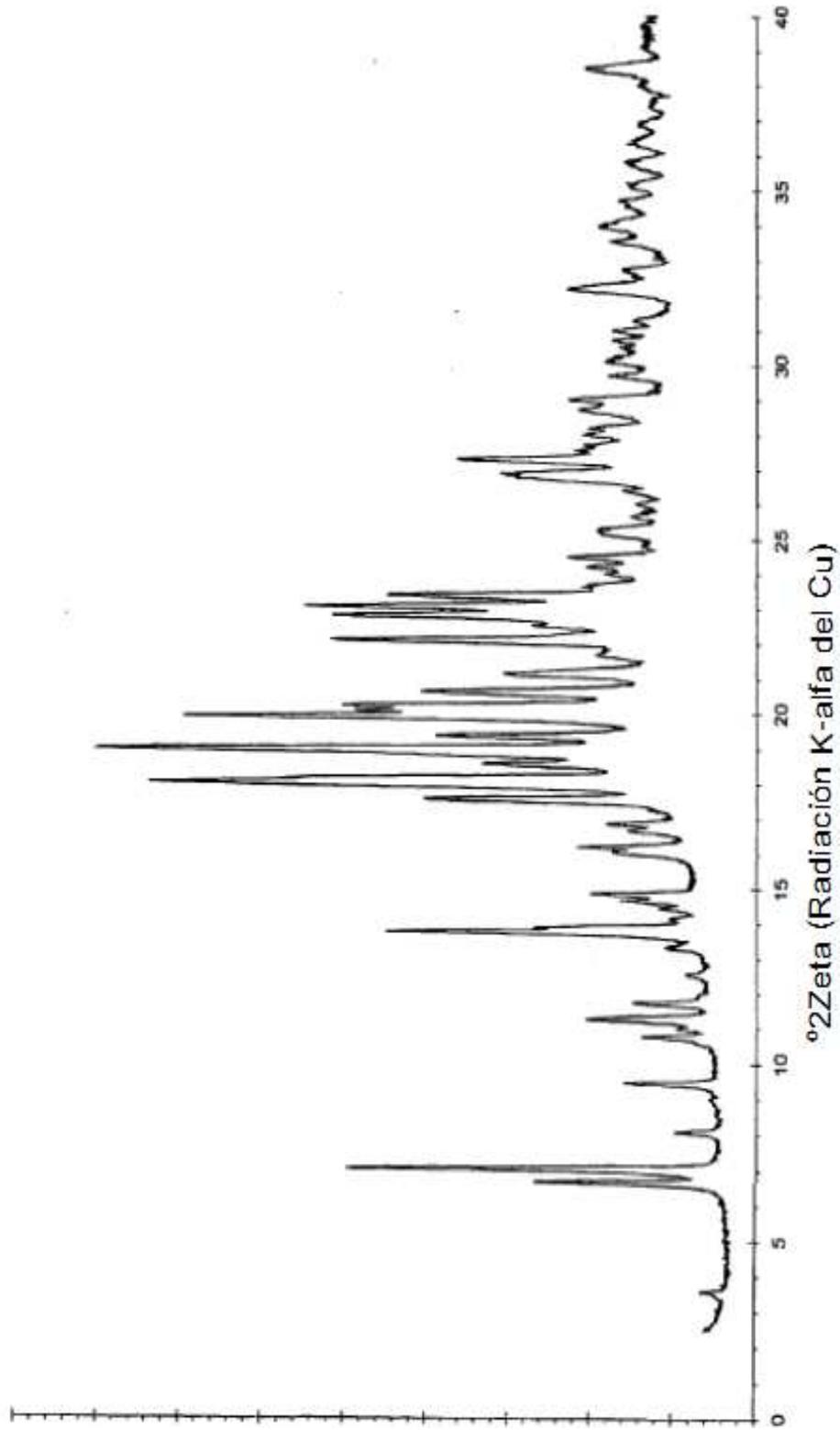


Figura 1

Típico diagrama XRPD del compuesto con la fórmula (I) obtenido mediante su solvato de DMSO de acuerdo con la invención

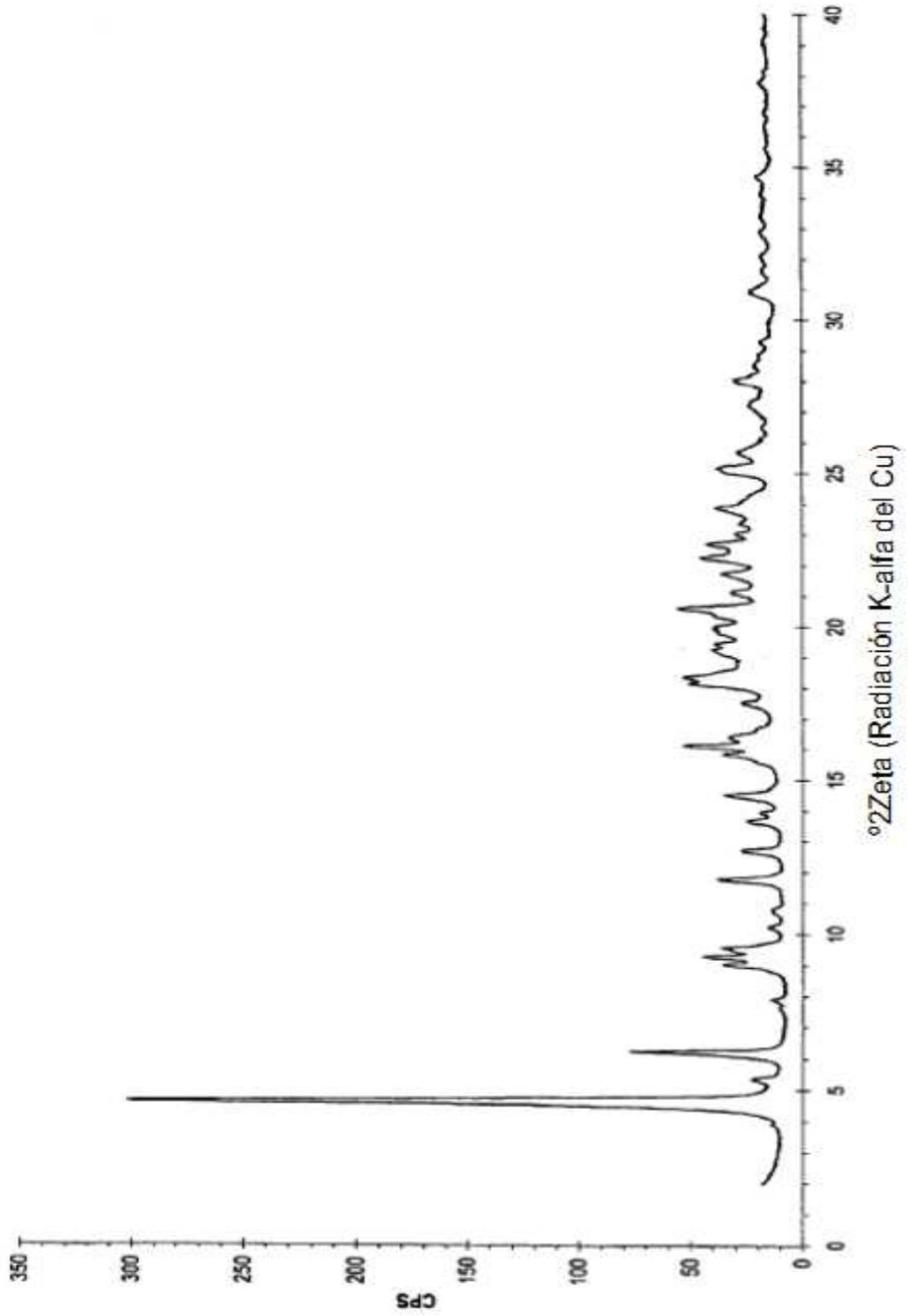


Figura 2