

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 019**

51 Int. Cl.:

C07D 277/593 (2006.01)

C07D 277/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2014 PCT/US2014/021080**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14164187**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2014 E 14712945 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2970164**

54 Título: **Forma cristalina de una sal de trietilamina del ácido tiazolilacético sustituido**

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201361779091 P

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

26.09.2017

73 Titular/es:

**THERAVANCE BIOPHARMA ANTIBIOTICS IP,
LLC (100.0%)
901, Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, WEIJIANG;
TRACEY, MICHAEL R. y
LEE, JUNNING**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 634 019 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

Forma cristalina de una sal de trietilamina del ácido tiazolilacético sustituido

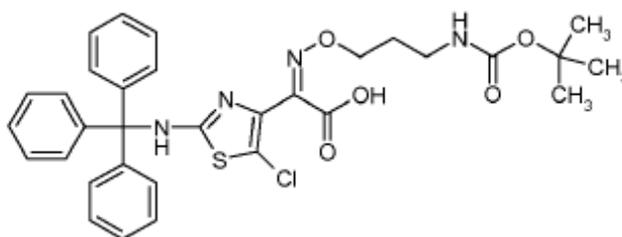
5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a una nueva forma cristalina de una sal de trietilamina de un compuesto ácido tiazolilacético sustituido que es útil como un intermedio para preparar antibióticos de glucopéptido-cefalosporina reticulados. Esta invención también se refiere a procedimientos e intermedios para preparar la forma cristalina.

Estado de la técnica

15 La Patente de los Estados Unidos No. 6,974,797 B2 describe un compuesto de la fórmula:



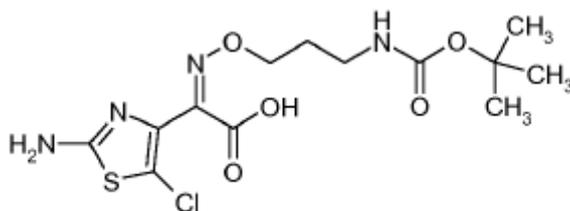
20 Este compuesto es un intermedio sintético usado en la preparación de un antibiótico de glucopéptido-cefalosporina entrecruzado. El compuesto se describe como un sólido de color marrón claro que se puede purificar por extracción para eliminar la succinimida residual (Ejemplo A, etapa 4, columna 29, líneas 07 a 37). Este compuesto no se describe como cristalino.

25 Aunque este compuesto intermedio es útil para preparar antibióticos de glucopéptido-cefalosporina reticulados, sería ventajoso proporcionar un compuesto intermedio que esté en forma cristalina. Los intermedios cristalinos son ventajosos debido a que las impurezas se eliminan por lo general o se reducen sustancialmente durante el procedimiento de cristalización dando como resultado por lo tanto un intermedio que tiene una pureza mejorada. Además, los materiales cristalinos a menudo tienen una estabilidad de almacenamiento mejorada y mejores propiedades de manipulación en comparación con materiales no cristalinos. De acuerdo con lo anterior, sería deseable proporcionar un intermedio útil para preparar antibióticos de glucopéptido-cefalosporina reticulados que esté en forma cristalina.

RESUMEN DE LA INVENCION

35 La presente invención proporciona una forma cristalina de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético.

40 El ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilamino-propoxiimino)acético es un compuesto que tiene la fórmula I:



I

45 Este compuesto y su sal de trietilamina cristalina son útiles como intermedios para preparar antibióticos de glucopéptido-cefalosporina reticulados.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, la presente invención proporciona una forma cristalina de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)-acético; en la que la forma cristalina se caracteriza por al menos una de varias propiedades definidas.

En una realización, la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos de difracción a valores 2θ de 5.00 ± 0.20 , 12.92 ± 0.20 , 15.00 ± 0.20 , 16.92 ± 0.20 , 22.36 ± 0.20 , 23.36 ± 0.20 y 24.54 ± 0.20 . En otra realización, la forma cristalina se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X sustancialmente de acuerdo con la figura 1.

5 En otra realización, la forma cristalina se caracteriza por una temperatura de inicio de fusión de aproximadamente 139°C . En otra realización, la forma cristalina se caracteriza además por una huella de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente de acuerdo con la figura 2.

10 En otra realización, la forma cristalina se caracteriza por parámetros cristalinos a 293 K que comprenden (i) un sistema cristalino monoclinico, (ii) un grupo espacial $P2_1/c$, y (iii) dimensiones de celda unitaria sustancialmente iguales a: $a = 8.587(4)$ Å, $b = 35.594(12)$ Å, $c = 8.308(3)$ Å y $\beta = 100.63(4)^\circ$ (según se determinó por un análisis cristalográfico por rayos X de un solo cristal).

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere al ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético (esto es, el compuesto de fórmula I) o una sal del mismo, compuesto que es útil tanto como un intermedio para preparar una sal de trietilamina cristalina de esta invención y como un intermedio para preparar antibióticos de glucopéptido-cefalosporina reticulados.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una forma cristalina la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético. En una realización, el procedimiento comprende las etapas de:

25 (a) hacer reaccionar el ácido (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético o una sal del mismo con un agente de cloración para formar el ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético o una sal del mismo; y

30 (b) poner en contacto el ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético o una sal del mismo con trietilamina para formar una forma cristalina de sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético.

En otro aspecto, esta invención proporciona un método para formar una forma cristalina de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético. En una realización, el método comprende las etapas de:

35 (a) proporcionar una solución de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético en metanol; y

40 (b) poner en contacto la solución de la etapa (a) con acetato de isopropilo para formar una forma cristalina de sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético.

Otros aspectos y realizaciones de esta invención se describen en este documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

45 Diversos aspectos de la presente invención se ilustran haciendo referencia a los dibujos adjuntos.

La figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) para una forma cristalina de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético.

50 La figura 2 muestra una huella de calorimetría de barrido diferencial (DSC) para una forma cristalina de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético.

55 La figura 3 muestra una huella de análisis gravimétrico térmico (TGA) para una forma cristalina de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético.

La figura 4 muestra una huella de sorción dinámica de humedad (DMS) para una forma cristalina de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético.

60 La figura 5 muestra una comparación de un patrón de difracción de rayos X de polvo (PXRD) para una forma cristalina de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético con un patrón PXRD calculado a partir de los datos de rayos X de cristal único.

65

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Entre diversos aspectos y realizaciones, la presente invención proporciona una forma cristalina de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonil-aminopropoxiimino)acético, y procedimientos e intermedios para preparar la forma cristalina.

La forma cristalina de esta invención contiene por lo general entre aproximadamente 0.90 y aproximadamente 1.10 equivalentes molares de trietilamina por equivalente molar del compuesto de fórmula I; Incluyendo entre aproximadamente 0.95 y aproximadamente 1.05 equivalentes molares de trietilamina por equivalente molar del compuesto de fórmula I. En una realización particular, la sal de trietilamina de esta invención contiene aproximadamente 1 equivalente molar de trietilamina por equivalente molar del compuesto de fórmula I. La relación molar se determina usando métodos convencionales, tales como ^{13}C RMN, un análisis cristalográfico por rayos X de un solo cristal, análisis elemental, análisis iónico o HPLC.

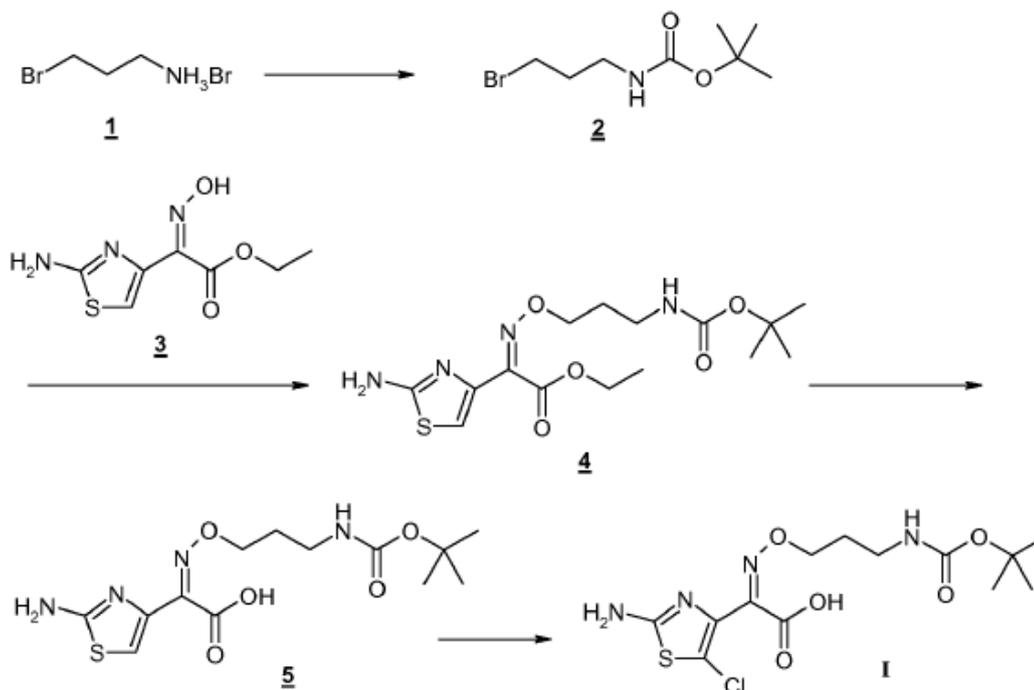
Los métodos para preparar la forma cristalina de esta invención se proporcionan en los ejemplos. Por lo general, el ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético o una sal del mismo se pone en contacto con un exceso de trietilamina en un diluyente. Por ejemplo, la cantidad de trietilamina empleada por lo general oscila desde aproximadamente 1.1 a aproximadamente 5.0 equivalentes molares; incluyendo aproximadamente 2.0 a aproximadamente 4.0 equivalentes molares, tales como aproximadamente 4.0 equivalentes molares por mol del compuesto de fórmula I. Generalmente, esta reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila desde aproximadamente -10°C a aproximadamente 10°C ; incluyendo aproximadamente -5°C a aproximadamente 5°C , tal como aproximadamente 0°C . Los diluyentes apropiados para esta reacción son aquellos en los que la sal de trietilamina tiene una solubilidad limitada, tal como acetonitrilo, acetato de isopropilo y similares. La sal de trietilamina cristalina por lo general precipita de la solución y se recoge por medios convencionales, tales como filtración.

La sal de trietilamina cristalina de esta invención también se puede formar o recrystalizar formando primero una solución de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético en metanol y después poner en contacto la disolución de metanol con acetato de isopropilo. Por lo general, la sal de trietilamina se disuelve en aproximadamente 2.5 mL/g a aproximadamente 3.5 mL/g de metanol, tal como aproximadamente 3 mL/g. La solución de metanol se pone entonces en contacto con acetato de isopropilo ya sea adicionando la solución de metanol a acetato de isopropilo o adicionando acetato de isopropilo a la solución de metanol. Generalmente, la cantidad de acetato de isopropilo empleada oscila desde aproximadamente 5 mL a aproximadamente 15 mL por gramo de sal de trietilamina, tal como aproximadamente 10 mL/g. Este procedimiento por lo general se realiza a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 25°C , tal como aproximadamente 0°C , durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas, o hasta que la sal de trietilamina cristalina ha precipitado sustancialmente del diluyente. La sal de trietilamina cristalina se recoge por lo general por medios convencionales, tales como filtración. Sorprendentemente, cuando se usa etanol en lugar de metanol, se forma un material gomoso que no se puede filtrar.

La trietilamina empleada en esta invención está comercialmente disponible, por ejemplo, de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO.

El ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético empleado en esta invención se puede preparar fácilmente a partir de materiales de partida y reactivos comercialmente disponibles utilizando los procedimientos descritos en los ejemplos.

Por ejemplo, el ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético se puede preparar como se muestra en el esquema A:

Esquema A

Como se muestra en el esquema A, el bromhidrato de 3-bromopropilamina (1) se acila para formar 3-bromopropilcarbamato de tert-butilo (2). Por lo general, esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar 1 con aproximadamente 0.9 a aproximadamente 1.1 equivalentes molares de dicarbonato de di-tert-butilo en presencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares. Generalmente, la reacción se realiza en un diluyente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. En una realización, la reacción se lleva a cabo en un diluyente de dos fases, tal como una mezcla de heptano y agua. El producto de reacción 2 se puede aislar por métodos convencionales, tales como extracción, filtración, cristalización o cromatografía.

El compuesto 2 se hace reaccionar luego con 2-amino- α -(hidroxiimino)-4-tiazolacetato de etilo (3) para formar el (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acetato (4). Por lo general, esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar 3 con aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.5 equivalentes molares de 2 en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio y similares. La reacción se lleva a cabo generalmente en un diluyente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 10°C a aproximadamente 40°C, tal como 30°C, durante aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. En una realización, el diluyente es N, N-dimetilformamida (DMF) que contiene opcionalmente agua. El producto de reacción 4 se puede aislar por métodos convencionales, tales como extracción, filtración, cristalización o cromatografía.

En una realización, el compuesto (4) se purifica, por ejemplo, mediante recrystalización para eliminar sustancialmente todos los aniones de bromuro residual del producto antes de llevar a cabo la siguiente reacción. Si los aniones de bromuro residual no se eliminan de (4), pueden ocurrir productos de bromación no deseados durante la reacción de cloración posterior.

El 2-amino- α -(hidroxiimino)-4-tiazolacetato de etilo (3) empleado en esta reacción está comercialmente disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO 63103. Si se desea se pueden usar otros ésteres de ácido 2-amino- α -(hidroxiimino)-4-tiazolacético en esta reacción, tal como el grupo metilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o bencil éster y similares.

A continuación, el compuesto 4 se saponifica para formar el ácido (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético (5). Por lo general, esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar 4 con aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.3 equivalentes molares de un hidróxido de metal alcalino, tal como

hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares. La reacción se lleva a cabo generalmente en un diluyente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 10°C a aproximadamente 40°C, durante aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. En una realización, el diluyente es una mezcla de etanol y agua. El producto de reacción 5 o una sal del mismo se puede aislar por métodos convencionales, tales como extracción, filtración, cristalización o cromatografía.

A continuación, el compuesto 5 o una sal del mismo se clora para formar el ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético (compuesto de fórmula I). Por lo general, esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar 5 con aproximadamente 1.1 a aproximadamente 1.4 equivalentes molares de un agente de cloración, tal como N-clorosuccinimida, N-clorofalimida, N-clorosacarina y similares. La reacción se lleva a cabo generalmente en un diluyente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas, o hasta que la reacción esté sustancialmente completa. En una realización, el diluyente es acetato de etilo que contiene opcionalmente metanol, tal como una mezcla 90:10 v/v de acetato de etilo y metanol. Si el agente de cloración no es soluble en la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agita por lo general vigorosamente para ponerse en contacto con los reactivos. En una realización, para promover la reacción del agente de cloración con 5, se adiciona la mitad de la cantidad requerida de acetato de etilo a una solución de 5 en metanol, seguido por el agente de cloración (tal como N-clorosuccinimida) y luego se adiciona la cantidad restante de acetato de etilo. El compuesto de fórmula I se puede aislar por métodos convencionales, tales como extracción, filtración, cristalización o cromatografía.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar diversas realizaciones representativas y aspectos de esta invención y no pretenden limitar el alcance de esta invención a menos que se indique específicamente.

Todos los reactivos, materiales de partida y solventes utilizados en los siguientes ejemplos fueron adquiridos a proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich Chemical Company, St. Louis, MO) y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Para los diluyentes se utilizan las siguientes abreviaturas: DCM = diclorometano; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; EtOAc = acetato de etilo; MeOH = metanol; y THF = tetrahidrofurano.

Los espectros de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Varian AS 400 de 400 MHz, a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos se reportan como valores δ en ppm respecto al tetrametilsilano (TMS) como un patrón interno. Las constantes de acoplamiento (valores J) se dan en hertz (Hz) y las multiplicidades se informan usando las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, br = ancho, nd = no determinado.

Ejemplo 1

Preparación de 3-Bromopropilcarbamato de tert-butilo

A una solución de hidróxido de sodio (105 g, 2.625 mol) en agua (1.15 L) mantenida a una temperatura de o ligeramente por debajo de 10°C se le adicionó una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (229 g, 1.05 mol) en heptano (1.03 L). El matraz que contiene la solución de dicarbonato de di-tert-butilo se aclaró con heptano (125 mL) y se adicionó el aclarado a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se enfrió a una temperatura de o ligeramente por debajo de 10°C y se adicionó gota a gota una solución de bromhidrato de 3-bromopropilamina (251 g, 1.15 mol) en agua (250 mL) a una velocidad que permitió que la temperatura de reacción interna se mantuviera por debajo de aproximadamente 20°C. El matraz que contiene la solución de bromhidrato de 3-bromopropilamina se aclaró con agua (20 mL) y se adicionó el aclarado a la mezcla de reacción. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente (aproximadamente 22°C) y la agitación se continuó durante aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente. Se suspendió la agitación y se dejó reposar la mezcla durante 30 minutos. La capa acuosa inferior se separó de la capa orgánica y se desechó. A la capa orgánica se adicionó una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (250 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 5 min. La mezcla se dejó reposar durante 30 minutos y la capa acuosa inferior se separó y se desechó. La capa orgánica se concentró hasta un volumen de aproximadamente 350 mL y esta solución concentrada se enfrió a 5°C y se agitó durante 4 horas a 5°C. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío para proporcionar el compuesto base en forma de un sólido cristalino de color blanco (211 g, rendimiento 84%). El filtrado se concentró y la solución concentrada se enfrió a 5°C y se agitó durante 4 horas a 5°C. El precipitado adicional resultante se recogió por filtración al vacío para proporcionar una cantidad adicional del compuesto base (17 g, rendimiento del 6.8%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.50 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.91 (m, J = 6.8 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

Ejemplo 2

Preparación de (2Z)-2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetato de etilo

5 A una mezcla de 2-amino- α -(hidroxiimino)-4-tiazolacetato de etilo (139.9 g, 650 mmol), 3-bromopropilcarbarnato de tert-butilo (209.0 g, 877.5 mmol) y carbonato de potasio en polvo (157.2 g, 1137.5 mmol) se le adicionó DMF (550 mL) y agua (24.4 mL). La mezcla resultante se agitó a 30°C, durante aproximadamente 11 horas. La mezcla de
10 reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionaron acetato de etilo (2.3 L) y agua (1,7 L) y la mezcla resultante se agitó durante 5 min. La mezcla se dejó reposar durante 60 min. y la capa inferior (capa acuosa) se separó y se desechó. Se adicionó una solución acuosa de bicarbonato de sodio (10% en peso, 600 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 5 min. La mezcla se dejó reposar, durante 60 min. y la capa inferior (capa acuosa) se separó y se desechó. Se adicionó una solución acuosa de cloruro de sodio (10% en peso, 600 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 5 min. La mezcla se dejó reposar durante 60 min. y la capa inferior (capa acuosa) se separó y se desechó. La capa orgánica se concentró hasta un volumen de aproximadamente 600 mL. Se
15 adicionaron gota a gota hexanos (250 mL) al concentrado con agitación suave a 0°C, durante 1 hora para formar un precipitado. El precipitado se recogió por filtración a vacío para dar el compuesto base (232 g, 96% de rendimiento) en forma de un sólido cristalino de color blanco crema. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (brs, 1H), 4.26 (q, J = 8 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.72 (m, J = 6.4 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.26 (t, J = 8 Hz, 3H).

20 Si se desea, el producto se puede recrystalizar. El material en bruto de varios lotes (1.0 kg, 91.2% de pureza) se disolvió en acetato de etilo (2 L) a 60°C y se adicionó lentamente heptano (1 L). La solución resultante se calentó a 60°C, durante 1 hora con agitación, tiempo durante el cual se formó un precipitado. La mezcla se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración a vacío bajo nitrógeno seco, se lavó con
25 una mezcla de heptano y EtOAc (1 L, 3:1) y se secó al vacío durante una noche para dar el compuesto base (770 g, 98.3% de pureza).

Ejemplo 3

30 Preparación del ácido (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético

A una solución de (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acetato de etilo (232.0 g, 622.9 mmol) en etanol absoluto (1.63 L) se adicionó gota a gota una solución de hidróxido de sodio (29.9 g, 747.4 mmol) en agua (748 mL). La mezcla resultante se calentó a 35°C, durante aproximadamente 8 horas. A
35 continuación, la mezcla se enfrió a aproximadamente -5°C y se adicionó gota a gota ácido trifluoroacético (aproximadamente 10 mL) hasta que el pH de la mezcla fue aproximadamente 6.0. A continuación, la mezcla se concentró a vacío para eliminar la mayor parte de los componentes volátiles y se adicionó etanol absoluto (500 mL). La mezcla resultante se concentró de nuevo para eliminar el agua a través de un azeótropo. Este procedimiento se repitió de nuevo adicionando etanol absoluto (500 mL) seguido de concentración para dar el compuesto base que se usó en la siguiente reacción sin ningún aislamiento o purificación adicional.
40

Ejemplo 4

45 Preparación de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético

Se adicionó acetato de etilo (2.0 L) a una mezcla de ácido (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético (aproximadamente 213 g, 627 mmol) en metanol (200 mL) para formar una lechada. Se adicionó N-clorosuccinimida (108.0 g, 815 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se adicionaron agua (2.5 L), cloruro de sodio (514 g) y ácido trifluoroacético (93 mL, 1254 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. La mezcla se dejó reposar durante 1 hora y luego la capa acuosa inferior se separó y se desechó. La capa orgánica se concentró a vacío hasta un volumen de aproximadamente 500 mL. Se adicionó acetonitrilo (1.0 L) y la mezcla se concentró a vacío. Esto se repitió adicionando de nuevo acetonitrilo (1.0 L) y concentrando la mezcla a vacío hasta un volumen de aproximadamente 600 mL. A
50 continuación, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite). Se adicionó trietilamina (350 mL, 2508 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C, momento en el que se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración a vacío, se aclaró con acetonitrilo (165 mL) y se secó a temperatura ambiente bajo vacío para dar el compuesto base (224 g, 79% de rendimiento) en forma de un sólido cristalino marrón claro. ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (m, 8H), 1.86 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.30 (t, J = 7.9Hz, 9H).

60 Un procedimiento similar usando etanol en lugar de metanol dio como resultado un producto gomoso que no se puede filtrar.

Ejemplo 5

Recristalización de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-Amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético.

Se disolvió la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-Amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético (100.0 g) en metanol (300 mL) y se adiciona gota a gota acetato de isopropilo (3.0 L). La mezcla resultante se enfría durante la noche a 0°C y luego el precipitado se recoge por filtración a vacío bajo una atmósfera de nitrógeno seco. El precipitado se aclara con acetato de isopropilo (600 mL, se enfría a 0°C) y después se seca en vacío durante la noche para dar el compuesto base como un sólido cristalino.

Ejemplo 6

Difracción de rayos X en polvo

El análisis de difracción de rayos X en polvo se realizó usando un difractómetro de rayos X Thermo ARL X'TRA. La fuente de rayos X era la radiación Cu-K α ($\lambda = 1.54051$ Å) con una tensión de salida de 40 kV y una corriente de 45 mA. El instrumento fue operado en geometría de Bragg-Brentano con incidencia, divergencia, y ranuras de dispersión establecidas para maximizar la intensidad en la muestra. Para la medición, se presionó suavemente una pequeña cantidad de polvo (5-25 mg) sobre el soporte de la muestra para formar una superficie lisa y se sometió a exposición a los rayos X. Las muestras se escanearon en el modo 2 θ -2 θ de 2° a 40° en 2 θ con un paso de 0.02° y una velocidad de barrido correspondiente a 1 seg de exposición en cada paso. La adquisición de datos fue controlada por el software Thermo ARL Measurement (Versión 1.2.0.0) y analizada por el software Jade (versión 7.5.1).

En la figura 1 se muestra un patrón PXRD sin procesar crudo representativo. Las posiciones pico dos-teta de PXRD observadas y los espaciamentos d se muestran en la tabla 1 (sólo se enumeran los picos que tienen una altura de pico relativa (H%) de aproximadamente 10% o mayor). Con respecto a los datos, los expertos en el arte reconocerán que la geometría de Bragg-Brentano es propensa a la orientación preferida y es posible que las intensidades relativas de los picos de difracción no representen las verdaderas intensidades relativas que se obtendrían a partir de una distribución idealizada de partículas esféricas o de un patrón de difracción simulado a partir de datos de un solo cristal. También es posible que algunos picos no se vean en algunos patrones de difracción debido a la amplia orientación preferida.

Tabla 1 - Datos de PXRD

Pico No.	2-Theta	d (Å)	Altura ¹	H% ²
1	5.00	17.65	605	45.7
2	11.66	7.59	332	25.1
3	12.92	6.85	980	74.1
4	13.20	6.70	210	15.9
5	14.52	6.10	141	10.7
6	15.00	5.90	565	42.8
7	16.56	5.35	213	16.1
8	16.92	5.24	653	49.4
9	19.26	4.61	375	28.4
10	19.98	4.44	341	25.8
11	20.32	4.37	133	10.1
12	21.08	4.21	223	16.9
13	21.76	4.08	322	24.3
14	22.36	3.97	1323	100.0
15	23.36	3.81	541	40.9
16	24.08	3.69	133	10.1
17	24.54	3.62	558	42.2

Pico No.	2-Theta	d (Å)	Altura ¹	H% ²
18	25.04	3.55	263	19.9
19	26.46	3.37	185	14.0
20	27.42	3.25	163	12.3
21	28.52	3.13	206	15.6
22	29.64	3.01	218	16.4
23	30.10	2.97	154	11.7
24	36.48	2.46	146	11.0

¹ Altura de pico desde la línea de base.

² Porcentaje de altura de pico comparado con el pico más alto.

Ejemplo 7

5 Calorimetría diferencial de barrido

La calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizó utilizando un módulo TA Instruments Model Q-100 con un controlador Thermal Analyst. Los datos se recogieron y analizaron utilizando el software TA Instruments Thermal Solutions. Una muestra de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético cristalina (aproximadamente 2 mg) se pesó con precisión en una bandeja de aluminio con tapa. La muestra se evaluó utilizando una rampa de calentamiento lineal de 10°C/min de la temperatura ambiente a aproximadamente 250°C. La celda DSC se purgó con nitrógeno seco durante el uso. En la figura 2 se muestra una huella de DSC representativa.

15 La huella de DSC muestra que la forma cristalina tenía un inicio de fusión a aproximadamente 139°C; sin embargo, no se pudo determinar la temperatura máxima de fusión porque la exotermia de descomposición se solapaba con la endotermia de fusión. Existe una endotermia superficial en el intervalo de aproximadamente 10°C a aproximadamente 60°C que puede corresponder a la pérdida de solvente o agua adsorbida en la superficie. Adicionalmente, la fusión fue seguida por una endotermia de descomposición significativa.

20

Ejemplo 8

Análisis termogravimétrico

25 El análisis termogravimétrico (TGA) se realizó utilizando un módulo TA Instruments Model Q-500 equipado con alta capacidad de resolución. Los datos se recogieron y analizaron utilizando el software TA Instruments Thermal Solutions. Una muestra de sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético cristalina (aproximadamente 10 mg) se colocó sobre una bandeja de platino y se realizó el barrido con una velocidad de calentamiento de alta resolución de la temperatura ambiente a 300°C. El equilibrio y las cámaras del horno se purgaron con flujos de nitrógeno durante el uso. En la figura 3 se muestra una huella de TGA representativa.

30

35 La huella de TGA muestra que hubo una pérdida de peso insignificante (menos del 0.25%) en el intervalo de temperaturas desde 20°C a 120°C, lo que indica que la muestra era esencialmente anhidra y no un solvato. Por encima de 120°C, la muestra perdió aproximadamente el 50% de su peso, lo que es probablemente debido a la evaporación después de la fusión de trietilamina y la descomposición de la muestra.

Ejemplo 9

40 Valoración de la absorción de humedad dinámica

45 Se realizó una valoración de sorción dinámica de humedad (DMS) (también conocida como perfil de sorción-desorción de humedad) usando una microbalanza atmosférica VTI, sistema SGA-100 (VTI Corp., Hialeah, FL 33016). Se utilizó una muestra de sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tertbutoxicarbonilaminopropoxiimino)acético cristalino (aproximadamente 10 mg) y la humedad se ajustó al valor ambiente al comienzo del análisis. Un análisis DMS típico consistió en tres barridos: ambiente a 5% de humedad relativa (HR), 5% de HR a 90% de HR, 90% de HR a 5% de HR a una velocidad de barrido de 5% de HR/paso. La masa se midió cada dos minutos y la HR se cambió al siguiente valor (+/- 5% de HR) cuando la masa de la muestra

se mantuvo estable hasta 0.01% para 5 puntos consecutivos. En la figura 4 se muestra una huella de DMS representativa.

5 La huella de DMS muestra que el secado inicial de la forma cristalina produjo una pérdida de humedad insignificante de 0.56 % por peso. La forma cristalina tenía una ganancia de peso insignificante (sorción de humedad) en el intervalo de humedad de 5% de HR a 60% de HR y luego una ganancia de peso de aproximadamente 5.56% en el intervalo de humedad de 60% de HR a 90% de HR. El perfil de sorción/desorción de humedad reversible demuestra que la forma cristalina tiene higroscopicidad aceptable y que no muestra histéresis.

10 Ejemplo 10

Análisis de rayos X de cristal único

15 Las mediciones de cristal único se realizaron en un difractómetro Nonius Kappa-CCD equipado con refrigerador de nitrógeno líquido Oxford Cryostream usando radiación Mo K α . Los datos se recogieron a 293 K y 120 K; los parámetros de celda unitaria dados a continuación se toman de datos de 293 K. La estructura permaneció igual en este intervalo de temperatura. Los datos de la esfera completa se recogieron hasta $\theta = 26^\circ$ (14370 reflexiones) a 120 K y $\theta = 20^\circ$ a 293 K (2148 reflexiones), respectivamente. La reducción de datos se llevó a cabo utilizando HKL Scalepack y los parámetros de celda se obtuvieron utilizando Denzo and Scalepak de 7446 reflexiones dentro del
20 intervalo θ 1 a 26° . La estructura se resolvió utilizando métodos directos de SHELXS-97. La estructura se refinó por refinamiento de matriz completa de mínimos cuadrados utilizando SHELXL97. Todos los átomos de H conectados a los átomos de C se implementaron a partir de la geometría y no refinado, los otros átomos de H se encontraron en el mapa de diferencia de Fourier y refinado isotrópicamente.

25 Se determinaron los siguientes parámetros celulares unitarios a 293 K:

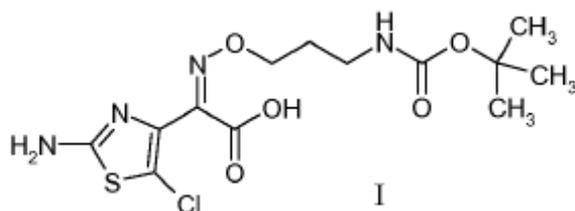
(i) un sistema cristalino monoclinico,

30 (ii) un grupo espacial P2₁/c, y

(iii) dimensiones de celda unitaria sustancialmente iguales a: $a = 8.587(4) \text{ \AA}$, $b = 35.594(12) \text{ \AA}$, $c = 8.308(3) \text{ \AA}$ y $\beta = 100.63(4)^\circ$.

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético; en la que la forma cristalina se caracteriza por al menos una de las siguientes propiedades:
- (a) un patrón de difracción de rayos X que comprende picos de difracción a valores 2θ de 5.00 ± 0.20 , 12.92 ± 0.20 , 15.00 ± 0.20 , 16.92 ± 0.20 , 22.36 ± 0.20 , 23.36 ± 0.20 y 24.54 ± 0.20 ;
- (b) una temperatura de inicio de fusión de aproximadamente 139°C ; o
- (c) parámetros cristalinos a 293 K que comprenden (i) un sistema cristalino monoclinico, (ii) un grupo espacial $P2_1/c$, y (iii) dimensiones unitarias de la celda sustancialmente igual a: $a = 8.587(4)$ Å, $b = 35.594(12)$ Å, $c = 8.308(3)$ Å y $\beta = 100.63(4)^\circ$.
2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de 5.00 ± 0.20 , 12.92 ± 0.20 , 15.00 ± 0.20 , 16.92 ± 0.20 , 22.36 ± 0.20 , 23.36 ± 0.20 y 24.54 ± 0.20 .
3. La forma cristalina de la reivindicación 2, en la que la forma cristalina se caracteriza además por un patrón de difracción de rayos X de polvo en el que las posiciones pico están sustancialmente de acuerdo con las posiciones pico mostradas en la figura 1.
4. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que la forma cristalina se caracteriza por una temperatura de inicio de fusión de aproximadamente 139°C .
5. La forma cristalina de la reivindicación 4, en la que la forma cristalina se caracteriza además por una huella de calorimetría diferencial de barrido, sustancialmente de acuerdo con la figura 2.
6. La forma cristalina de la reivindicación 1, en la que la forma cristalina se caracteriza por parámetros cristalinos a 293 K que comprenden (i) un sistema cristalino monoclinico, (ii) un grupo espacial $P2_1/c$, y (iii) dimensiones de celda unitaria sustancialmente iguales a: $a = 8.587(4)$ Å, $b = 35.594(12)$ Å, $c = 8.308(3)$ Å y $\beta = 100.63(4)^\circ$.
7. Ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético que tiene la fórmula I:



o una sal del mismo.

8. Un procedimiento para preparar una forma cristalina de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético, el procedimiento que comprende las etapas de:
- (a) hacer reaccionar el ácido (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético o una sal del mismo con un agente de cloración para formar el ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético o una sal del mismo; y
- (b) poner en contacto el ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético o una sal del mismo con trietilamina para formar una forma cristalina de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el agente de cloración es N-clorosuccinimida.
10. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la etapa (a) se lleva a cabo en un diluyente que comprende acetato de etilo.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el diluyente es una mezcla de 90:10 v/v de acetato de etilo y metanol.

12. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que la etapa (b) se lleva a cabo en un diluyente que comprende acetonitrilo.

5 13. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que en la etapa (b), el ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético o una sal del mismo se pone en contacto con aproximadamente 1.1 a aproximadamente 5.0 equivalentes molares con trietilamina.

10 14. Un método para formar una forma cristalina de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético, el método que comprende las etapas de:

(a) proporcionar una solución de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético en metanol; y

15 (b) poner en contacto la solución de la etapa (a) con acetato de isopropilo para formar una forma cristalina de la sal de trietilamina del ácido (2Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(3-N-tert-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acético.

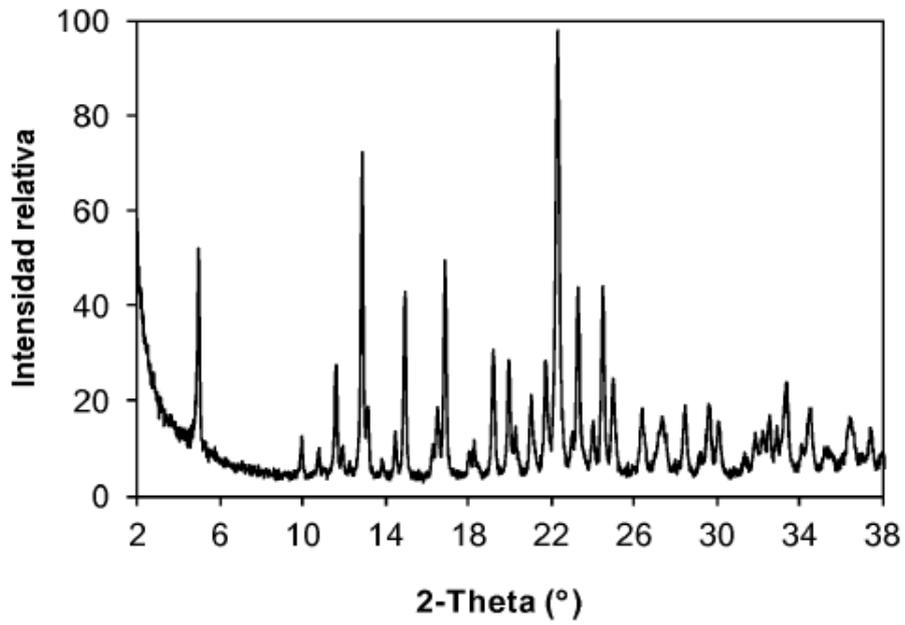


FIG. 1

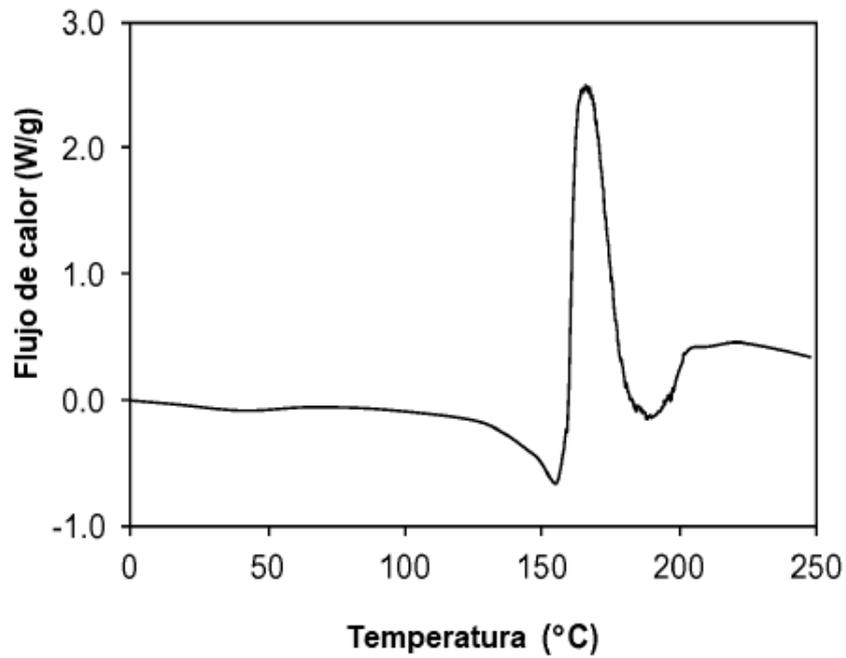


FIG. 2

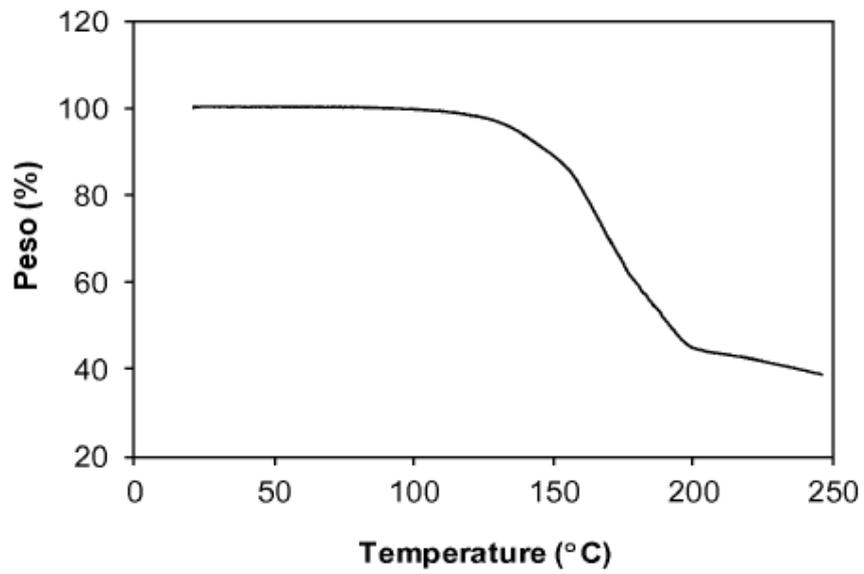


FIG. 3

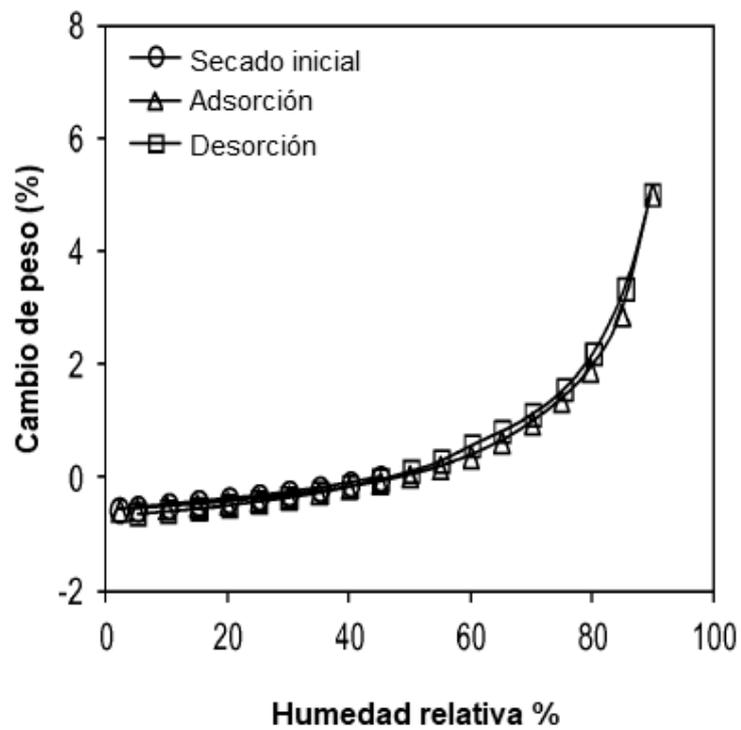


FIG. 4

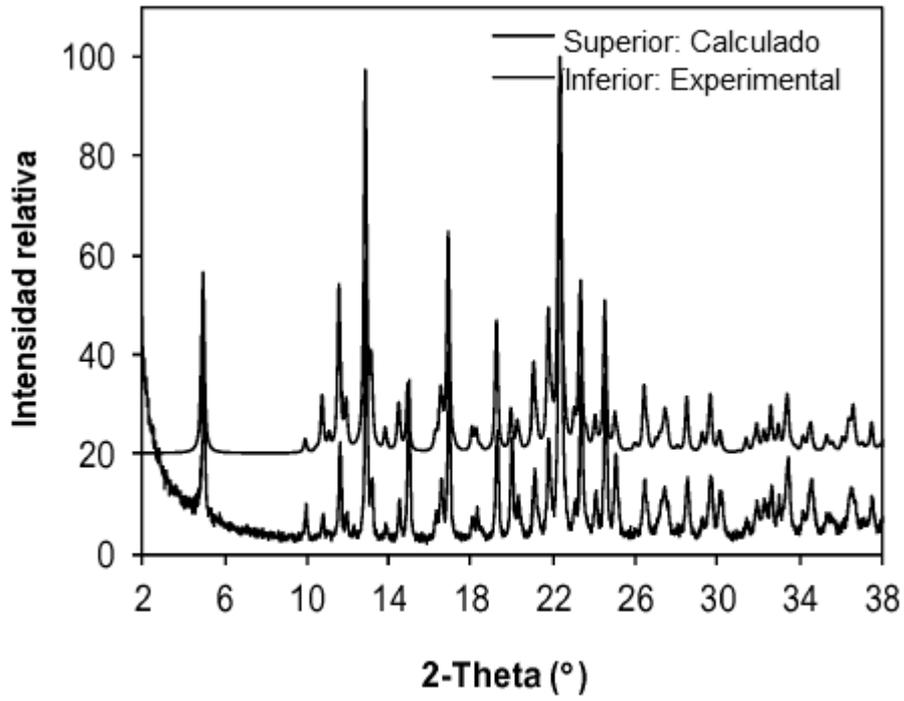


FIG. 5