

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 110**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2010 PCT/EP2010/065147**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2011 WO11042560**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2010 E 10762934 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2486038**

54 Título: **Formas polimórficas y pseudopolimórficas de un compuesto farmacéutico**

30 Prioridad:

09.10.2009 FR 0904864
23.11.2009 US 263663 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2017

73 Titular/es:

PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS (100.0%)
Operations Support Group, Ringaskiddy
Cork, IE

72 Inventor/es:

BHATTACHARYA, SISIR;
BONNET, ALAIN;
DEDHIYA, MAHENDRA, G.;
DUCANDAS, VÉRONIQUE;
GIULIANI, ALEXANDRE;
PRIOUR, ALAIN;
RAVAUX, VALÉRIE y
SPARGO, PETER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 645 110 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

Formas polimórficas y pseudopolimórficas de un compuesto farmacéutico

La siguiente descripción general se refiere a la sal sódica de (1R,2S,SR)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en la forma enantiómera cristalizada y nuevas formas polimórficas y pseudopolimórficas de dicha sal ("formas cristalinas"), procedimientos para la preparación de dichas formas cristalinas, composiciones farmacéuticas que comprenden las formas cristalinas en solitario o en combinación con un agente antibacteriano (*p.ej.* ceftazidima, ceftarolina fosamil), uso de dichas formas cristalinas en combinación con un agente antibacteriano (*p.ej.* ceftazidima, ceftarolina fosamil) para tratar infecciones bacterianas y procedimientos de tratamiento de infecciones bacterianas administrando las formas cristalinas en combinación con un agente antibacteriano (*p.ej.* ceftazidima, ceftarolina fosamil).

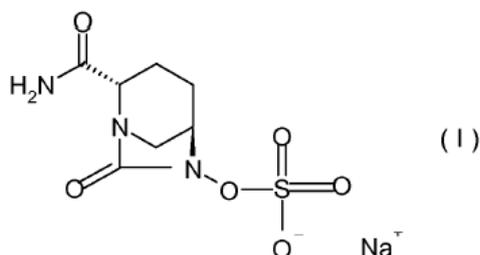
La solicitud WO 02/10172 describe la producción de compuestos azabicyclicos y sales de los mismos con ácidos y bases y, en particular, trans-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida y sus sales piridinio, tetrabutilamonio y sódicas. La solicitud WO 03/063864 describe el uso de compuestos incluyendo sal sódica trans-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, como inhibidores de β -lactamasa y el uso de dichos β -inhibidores de lactamasa en combinación con antibióticos β -lactamina como ceftazidima.

En el documento WO 02/10172, se describe la preparación de la sal sódica racémica de trans-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, que se obtiene directamente de un compuesto descrito en el Ejemplo 33b del documento WO 02/10172, por intercambio del contra ion tetrabutilamonio con sodio, eluyendo una solución acuosa de la sal sobre una resina de intercambio iónico tratada de antemano con hidróxido sódico. Se obtiene la sal sódica en forma sólida, tras la eliminación del agua. El producto racémico cristaliza, tal como se menciona en Ejemplo 33c del documento WO 02/10172 y, más adelante en la sección experimental (véase Ejemplo 7 y Figura 6), se caracteriza un análisis de difracción de rayos X de polvo (DRXP) de una muestra preparada.

Se observó que solamente un enantiómero era activo y, por tanto, hubo la necesidad de utilizar solamente el enantiómero activo, que es la sal sódica de (1R,2S,SR)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, (conocida también como NXL104). Se llevó a cabo la concentración a sequedad en el laboratorio por evaporación. Habitualmente, se elimina el agua por liofilización para obtener una forma sólida homogénea. Sin embargo, se observó que la forma amorfa de NXL 104 no era muy estable en presencia de agua y es higroscópica y de baja densidad, lo que hace difícil manejarla y almacenarla y, en consecuencia, dificulta aplicar a mayor escala su procedimiento de preparación a nivel industrial. Ya de por sí, la liofilización que se lleva a cabo en el laboratorio es una técnica difícil de aplicar a mayor escala a nivel industrial. Por otra parte, el procedimiento de intercambio aniónico sobre una resina, tal como se describe para la preparación del material de partida para el racemato y tal como se describe en el Ejemplo 10, resulta caro y tiene una baja productividad debido a la gran cantidad de resina, la dilución con agua que es necesaria para el intercambio iónico cuantitativo, la muy larga duración de la operación y los altos costes de energía requeridos y, también por estas razones, el procedimiento resultaría difícil de aplicar a escala industrial.

La sal sódica de (1R,2S,SR)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida es un inhibidor de beta-lactamasa, que reacciona con una proteína formando un enlace covalente. Este inhibidor reactivo, como consecuencia de la tensión interna del anillo N-oxosulfoxiurea, es intrínsecamente sensible a la humedad y al calor, al igual que las β -lactamas, aunque no es una β -lactama. La principal vía degradación de una sal sódica de (1R,2S,SR)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida es por hidrólisis del anillo de N-oxosulfoxiurea. Para reducir al mínimo la degradación, resulta ventajoso aislar esta molécula a temperatura ambiente o a una temperatura baja y reducir al mínimo la duración de la exposición en solución acuosa. Estas condiciones se cumplen durante la recristalización o la liofilización, pero resultan difíciles de cumplir durante la concentración de una solución acuosa a sequedad, tal como se describe en la solicitud WO 02/10172. En la práctica, la solución acuosa que contiene la sal sódica de (1R,2S,SR)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida solamente se puede concentrar por liofilización para obtener el producto limpiamente en la forma amorfa.

La presente invención se refiere más en particular a una nueva Forma A cristalina de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, (conocida también como NXL104), de fórmula (I)



En el presente documento se describen cuatro nuevas formas cristalinas de NXL 104, en concreto "A", "B", "D" y "E", formas que o bien son anhidras, como lo son "B" y "D" o bien son hidratos, como lo son "A" y "E".

Se describe también en el presente documento una quinta forma de NXL104, "Forma C", si bien se ha observado únicamente como una mezcla con la forma A. Se describen asimismo procedimientos nuevos y mejorados de preparación de la sal sódica del enantiómero de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida que hacen posible obtener dicha sal en formas perfectamente cristalizadas y estables, sin tener que recurrir a la técnica de intercambio iónico ni a la liofilización en condiciones no industriales, tal como se ha descrito anteriormente. Los procedimientos ofrecen por tanto la doble ventaja de simplificar las técnicas y permitir su aplicación a mayor escala a nivel industrial, al mismo tiempo que suministran de forma reproducible formas cristalizadas que son estables, fáciles de aislar, manejar, almacenar y formular.

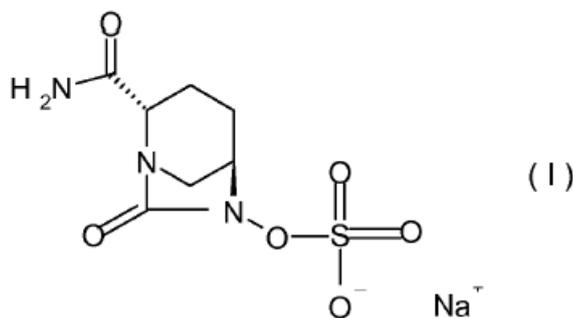
De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporciona una sal sódica monohidratada cristalizada de fórmula (I), caracterizada porque está en su forma pseudopolimórfica, "Forma A", en la que dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos dos picos característicos a $8,5 \pm 0,5$ grados 2θ y a $15,3 \pm 0,5$ grados 2θ .

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona una sal sódica monohidratada cristalizada de fórmula (I), caracterizada porque está en su forma pseudopolimórfica, "Forma A", en la que dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos tres picos característicos a $8,5 \pm 0,5$ grados 2θ , a $15,3 \pm 0,5$ grados 2θ y a $16,4 \pm 0,5$ grados 2θ .

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona una sal sódica monohidratada cristalizada de fórmula (I), caracterizada porque está en su forma pseudopolimórfica, "Forma A", en la que dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos cuatro picos característicos a $8,5 \pm 0,5$ grados 2θ , a $15,3 \pm 0,5$ grados 2θ , a $16,4 \pm 0,5$ grados 2θ y a $17,0 \pm 0,5$ grados 2θ .

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona una sal sódica monohidratada cristalizada de fórmula (I), caracterizada porque está en su forma pseudopolimórfica, "Forma A", en la que dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos cinco picos característicos a $8,5 \pm 0,5$ grados 2θ , a $15,3 \pm 0,5$ grados 2θ , a $16,4 \pm 0,5$ grados 2θ , a $17,0 \pm 0,5$ grados 2θ y a $24,3 \pm 0,5$ grados 2θ .

La invención se refiere más en particular a la sal sódica monohidratada cristalizada de fórmula (I), caracterizada porque está en una forma pseudopolimórfica denominada "A", que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con cinco líneas características en $2\theta (\pm 0,5^\circ)$ 8,48, 15,34, 16,38, 17,04, 24,28 y una línea específica a 8,48. Se describe asimismo una sal sódica dihidratada cristalizada de fórmula (I), caracterizada porque está en su forma pseudopolimórfica denominada "E", que tiene un patrón de difracción de rayos X con cinco líneas características en $2\theta (\pm 0,1^\circ)$ 13,65, 15,01, 15,38, 15,72, 19,42 y dos líneas específicas a 15,01 y 24,57. Una sal sódica cristalizada dihidratada de fórmula (I), caracterizada porque está en una forma pseudopolimórfica, "Forma E", en la que dicha Forma E tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende un pico característico a 13,7; 15,0; 15,4; 15,7; o 19,4; una combinación de los mismos, en los que cada valor puede ser $\pm 0,5$ grados 2θ . Una sal sódica cristalizada anhidra de fórmula (I), caracterizada porque está en su forma polimórfica denominada "B", que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con cinco líneas características en $2\theta (\pm 0,1^\circ)$ 12,97, 16,45, 17,24, 17,45, 22,29 y dos líneas características a 10,36 y 12,97. Una sal sódica cristalizada anhidra de fórmula (I), caracterizada porque está en una forma polimórfica, "Forma B", en la que dicha Forma B tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende a pico característico a 13,0; 16,5; 17,2; 17,5; o 22,3 o una combinación de los mismos, en los que cada valor puede ser $\pm 0,5$ grados 2θ . Una sal sódica cristalizada anhidra de fórmula (I), caracterizada porque está en su forma polimórfica denominada "D", que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo con cinco líneas características en $2\theta (\pm 0,1^\circ)$ 16,23, 17,44, 17,75, 18,53, 22,22 y una línea específica a 12,43. Una sal sódica cristalizada anhidra de fórmula (I), caracterizada porque está en una forma polimórfica, "Forma D", en la que dicha Forma D tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende a pico característico a 12,4; 16,2; 17,4; 17,8; 18,5; o 22,2; o una combinación de los mismos, en los que cada valor puede ser $\pm 0,5$ grados 2θ . Una sal sódica cristalizada de fórmula (I), caracterizada porque está en una forma "Forma C", en la que dicha Forma C no está aislada como una forma pura, sino que se obtiene como una mezcla con otra u otras formas, en particular Forma A. Se obtuvo un patrón de difracción de rayos X de polvo para la mezcla de formas que incluía la Forma C tal como se muestra en la Figura 13. Tiene picos característicos a 6,5; 8,5; 13,4; 14,4; 15,4; 15,5; 16,4; 17,1; 18,0; 19,3; 19,5; 21,0; 22,9; 24,3; 27,3 o $31,9 \pm 0,5$ grados 2θ o una combinación de los mismos. Un procedimiento para la preparación de la sal sódica del enantiómero (1R,2S,SR)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de fórmula (I):



tal como se ha definido, se caracteriza porque se trata la sal tetrabutilamonio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en un alcohol (C1-6) que contiene entre 0 y 50 % de agua, con una sal sódica que es soluble en la mezcla de reacción y, a continuación, se aíslan los cristales obtenidos.

- 5 La sal sólida utilizada es en particular un acetato, un butirato, un hexanoato un etil-hexanoato o un dodecilsulfato y, muy preferentemente, 2-etil-hexanoato.

El proceso de reacción consiste en un equilibrio que se desplaza por la cristalización de la sal sólida, que se puede aplicar ventajosamente a escala industrial, lo que hace que el procedimiento sea particularmente útil.

- 10 Se añade la solución alcohólica de 2-etilhexanoato sódico a la solución alcohólica de la sal tetrabutilamonio o al contrario.

El alcohol (C1-6) utilizado en el procedimiento es preferentemente etanol, propanol o butanol lineal o ramificado y muy preferentemente etanol. La operación se lleva a cabo en presencia de 0 a 10 % de agua, a una temperatura entre 15 y 40 °C.

- 15 La preparación de la sal sódica de fórmula (I), en la forma polimórfica anhidra, "Forma B", tal como se describe en el presente documento, se caracteriza porque se añade una solución de 2-etilhexanoato sódico en etanol puro a una solución de la sal tetrabutilamonio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en una mezcla etanol/agua de manera que la proporción final de agua es de 0 a 5 % en peso del disolvente, operando a una temperatura comprendida entre 10 y 40 °C, en presencia de cristales de siembra de la "Forma B" polimórfica o la "Forma A" pseudopolimórfica, tal como se describen en el presente documento.

- 20 Los parámetros como la proporción de agua en la mezcla de reacción, la duración de la adición, la temperatura y la concentración son todos ellos relevantes para determinar la forma cristalina que se obtiene. Para obtener la forma B pura, es preferente operar en presencia de cristales de siembra de la "Forma B" polimórfica y una proporción final de agua inferior a 2 %, introduciendo la solución de 2-etilhexanoato sódico durante un período de 1 a 7 horas y operando a una temperatura comprendida entre 10 y 40 °C y muy preferentemente entre 30 y 35 °C.

- 25 La preparación de la sal sódica de fórmula (I), en la "Forma B" anhidra polimórfica, se caracteriza también porque la se añade una solución etanólica de la sal tetrabutilamonio sal de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida a una mezcla etanol/agua de 2-etilhexanoato sódico, operando además en las mismas condiciones de disolventes y temperatura que se han descrito.

- 30 La invención se refiere en particular a un procedimiento tal como se ha definido, para la preparación de la sal sódica de fórmula (I), en su forma monohidratada pseudopolimórfica "Forma A" tal como se describe en el presente documento, caracterizada porque se añade una solución de 2-etilhexanoato sódico en etanol puro a una solución de la sal tetrabutilamonio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en una mezcla etanol/agua de manera que la proporción final de agua es de 3 a 10 % en peso del disolvente, operando a una temperatura comprendida entre 10 y 40°C. Se lleva a cabo la cristalización en ausencia de cristales de siembra o añadiendo cristales de siembra de la "Forma A" pseudopolimórfica.

- 35 Los parámetros, como la proporción de agua en la mezcla de reacción, la duración de adición, la temperatura y la concentración actúan interdependiente en la forma cristalina. Para obtener la forma A pura, es preferente operar a una temperatura comprendida entre 20 y 35 °C y muy preferentemente a temperatura ambiente, en presencia de cristales de siembra de la "Forma A" pseudopolimórfica, una proporción final de agua superior a 5 % en peso del disolvente y e introduciendo la solución de 2-etilhexanoato sódico durante un período de 30 minutos a 2 horas.

- 40 La invención se refiere también en particular a un procedimiento tal como se ha definido, para la preparación de la sal sódica de fórmula (I), en la "Forma A" monohidratada pseudopolimórfica, caracterizada porque se añade una solución etanólica de la sal tetrabutilamonio de (1R,2S,7R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida a una mezcla de etanol/agua de 2-etilhexanoato sódico, en las mismas condiciones de disolvente y temperatura que se han descrito anteriormente.

- 45

La preparación de la sal sódica de fórmula (I), en su forma polimórfica anhidra "Forma D" tal como se describe en el presente documento, se caracteriza porque se añade una solución etanólica de 2-etilhexanoato sódico a una solución etanólica de la sal tetrabutilamonio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, operando a temperatura ambiente. Se lleva a cabo la cristalización en ausencia de cristales de siembra o por adición de cristales de siembra de la "Forma D" polimórfica u, opcionalmente, la "Forma A" pseudopolimórfica.

Los parámetros como la proporción de agua en la mezcla de reacción, la duración de adición, la temperatura y la concentración actúan interdependientemente en la forma cristalina. Para obtener la forma D pura es preferente operar en ausencia de cristales de siembra, introduciendo la solución de 2-etilhexanoato sódico durante un período de 30 minutos o menos y operando a temperatura ambiente.

La preparación de la sal sódica de fórmula (I), en su "Forma D" polimórfica, se caracteriza también porque se añade una solución de la sal tetrabutilamonio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida a una solución etanólica de 2-etilhexanoato sódico, operando en las mismas condiciones de disolvente y temperatura que las descritas anteriormente.

Se obtuvo otra forma pseudopolimórfica dihidratada denominada "Forma E", tal como se describe en el presente documento, a través de un procedimiento que se caracteriza porque se suspenden cristales de la "Forma A" en agua y, a continuación, se deja evaporar la suspensión lentamente en una atmósfera húmeda. Los cristales se obtienen también por trituración de los cristales de la "Forma A" en agua o en una mezcla de alcohol-agua, o por conversión, en una atmósfera húmeda, de la "Forma B" y "Forma D" anhidra en la "Forma A" monohidratada y después en la "Forma E" dihidratada. Esta "Forma E" es particularmente estable a humedades superiores por encima de 70 % de humedad relativa. La Forma C es anhidra y altamente higroscópica ya que se convierte a la "Forma A" monohidratada a una humedad relativa de hasta 5 %. Las formas "A", "B", "D" y "E" son todas ellas preferentes frente a la "Forma C". Las formas "A" y "B" son preferentes frente a las formas "D" y "E".

La "Forma B" es preferente frente a la "Forma A".

La "Forma B" es sobre todo preferente.

Las formas "A", "B", "D" y "E" polimórficas y pseudopolimórficas no se han observado nunca durante la preparación de la sal sódica del compuesto racémico trans-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida descrito en la solicitud WO 02/10172. Los análisis del monocristal de este material, tal como se prepara y se describe en el Ejemplo 8, más adelante, muestra la presencia de ambos enantiómeros y dos moléculas de agua dentro de la célula unitaria, característica del compuesto racémico dihidratado. La hidrosolubilidad superior del enantiómero en comparación con el racemato hace que sea muy improbable que cualquiera de las formas enantiómeras se pueda obtener por concentración y cristalización en agua. Tampoco se pueden preparar a una escala industrial en las condiciones descritas en la solicitud WO 02/10172, ya que las soluciones acuosas excesivamente diluidas que resultan del intercambio iónico y la estabilidad de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida no permiten su concentración y su cristalización por evaporación del agua.

Se obtuvieron cristales de siembra de la "Forma A" pseudopolimórfica añadiendo durante 45 minutos 19 volúmenes de etanol a una solución de la sal sódica amorfa de (1R,2S,SR)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en un volumen de agua, enfriando a 5 °C en una hora y a continuación, manteniendo esta temperatura, filtración y finalmente secado.

Se obtuvieron cristales de siembra de la "Forma B" polimórfica por disolución de la sal amorfa en 33 volúmenes de metanol, añadiendo 10 volúmenes de etanol a 60 °C, concentración de la solución a aproximadamente 10 volúmenes a temperatura ambiente y, a continuación, destilación del metanol a un volumen constante, todavía a temperatura ambiente, con etanol (se añadieron 25 volúmenes). Se filtra y después se seca la Forma B" polimórfica " así obtenida.

Las formas polimórfica y pseudopolimórfica "A", "B", "D" y "E" son estables y homogéneas, hecho que es particularmente importante para su preparación a escala industrial, así como para su almacenamiento y su utilización en el procedimiento de formulación.

Se ha observado que los cristales de la Forma D son muy pequeños, de manera que la filtración se dificulta y es más lenta y por lo tanto, resulta difícil preparar la Forma D.

Se ha observado asimismo que la Forma E es en cierto modo menos estable, ya que tiende a perder agua y a hidrolizarse; durante el almacenamiento prolongado y a mayor temperatura.

Si la humedad relativa se controla a entre 0-70 % de humedad relativa y en ausencia de flujo de gas, la Forma A es una forma estable.

En condiciones anhidras o una baja humedad relativa por debajo de 60 % de humedad relativa, la Forma B es una forma estable.

Por tanto, la Forma B es la forma preferente sobre todo.

5 Sin embargo, la Forma B no es fácil de preparar, ya que, en ausencia de siembra, si meramente se excluye el agua, o en condiciones de cristalización rápida, entonces es posible que se produzca la forma D cinética en lugar de la Forma B, véase por ejemplo el Ejemplo 5 más adelante.

Sorprendente, los autores de la invención han observado que es mejor utilizar algo de agua en el procedimiento para preparar la Forma B anhidra. Si se utiliza demasiada agua, entonces se producirá la Forma A, como en los Ejemplos 3 y 4. El intervalo de agua que produce la Forma B es relativamente limitado.

10 EN general, la forma evidente de "dirigir" la cristalización hacia una forma en particular es sembrarla con esa forma, sin embargo, los autores de la invención han observado que la siembra con la Forma A puede generar las formas B, D y E, véase los Ejemplos 2, 5 y 6. Por lo tanto, de forma inhabitual, en este caso, únicamente la siembra no es suficiente para conseguir una forma cristalina en particular.

15 Sorprendentemente, por tanto, entre las formas cristalinas "A", "B", "D" y "E" (que son todas ellas más estables que la forma amorfa de NXL104), la Forma B es la forma más preferente. La Forma B es anhidra, pero una vez más de forma sorprendente, la presente memoria describe un proceso reproducible y sólido para la preparación de la Forma B, que se puede aplicar a mayor escala a nivel industrial y, a pesar de ello, en lugar de ser completamente anhidro, dicho procedimiento utiliza cierta cantidad de agua o un período de adición prolongado para reducir al mínimo el riesgo de que se obtenga la Forma D no deseada.

20 La "Forma A" pseudopolimórfica es un monohidrato (contenido en agua teórico 5,90 % en peso) y la "Forma E" pseudopolimórfica es un dihidrato. Según un análisis termogravimétrico (ATG) con acoplamiento con análisis térmico diferencial (ATD) a 10 °C/min, la "Forma A" pseudopolimórfica presenta una pérdida de peso de 5,7 % a aproximadamente 110°C, que corresponde a la deshidratación de la sal, seguido de una descomposición exotérmica con pérdida de peso a entre 220 y 240 °C. Según la misma técnica, la "Forma E" pseudopolimórfica presenta una
25 primera pérdida de peso de 5 % a aproximadamente 60 °C y después una segunda pérdida de peso de 5 % a aproximadamente 100 °C antes de la descomposición a entre 220 y 240 °C. Esta pérdida de agua en 2 etapas se corresponde con la forma deshidratada con dos moléculas de agua no equivalentes en la red cristalina.

30 Las formas polimórficas "B" y "D" son anhidras, habiéndose detectado una cantidad máxima de agua comprendida entre 0 y 0,6% según el análisis de Karl Fischer en un producto de "Forma B" preparado tal como se describe más adelante en la sección experimental. Las formas polimórficas "B" y "D" presentan un pico de descomposición exotérmica a entre 220 y 240 °C medido por CDB (calorimetría diferencial de barrido).

Las formas polimórficas y pseudopolimórficas "A", "B", "D" y "E" se caracterizan además por los espectros de rayos X ("Patrón de difracción DRXP") tal como se presentan a continuación y, con bastante particularidad, a través de las líneas características específicas que se presentan en las tablas más adelante.

35 Se obtuvieron los patrones de difracción de polvo experimentales por difracción de rayos X sobre polvo en un instrumento X'pert Pro Philips con la radiación $K\alpha$ de cobre ($\lambda=1.5406\text{\AA}$). Se colocan las muestras sin molienda sobre una placa de vidrio y se analizan a temperatura y humedad ambiente con un ángulo 2θ de 5 a 50°. Se determinan los picos características de cada forma a partir de cinco líneas que son las más intensas por lo general. En las formas polimórficas "A", "B", "D" y "E" se detectaron solamente los picos específicos de cada forma. Se
40 calcularon el valor medio de cada pico y su desviación típica a partir de los valores experimentales de muestras representativas de cada forma.

Se obtuvieron las estructuras cristalinas de los monocristales de las formas dihidrato racémica y E a 296 K en un difractor Rigaku Rapid R axis equipado con un ánodo de cobre rotatorio ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). Se obtuvieron las estructuras cristalinas del monocristal de la Forma A a 233 K sobre un difractor Bruker Nonius con una radiación $K\alpha$ de molibdeno ($\lambda = 0,7093 \text{ \AA}$). Los patrones de difracción de polvo se miden normalmente utilizando radiación $K\alpha$ de cobre. Para comparar con los patrones de polvo experimentales, se calcularon los patrones de difracción de polvo teóricos para las formas A y E pseudopolimórficas y del dihidrato racémico a partir de los datos de la estructura cristalina correspondiente utilizando un valor apropiado para la radiación $K\alpha$ de cobre (1,5406 Å).
45

En los dibujos adjuntos, las Figuras 1 a 5 presentan los patrones de difracción DRXP experimentales de las formas A, B, D y E polimórficas y pseudopolimórficas, así las líneas específicas de estas formas.
50

La Figura 6 presenta el patrón de difracción DRXP del compuesto racémico descrito en la solicitud WO 02/10172.

La Figura 7 presenta el patrón de difracción DRXP teórico de la forma dihidratada del compuesto racémico (monocristal preparado más adelante en el Ejemplo 8).

La Figura 8 presenta una comparación de los patrones de difracción DRXP de la forma racémica frente a las formas cristalinas A, B, D, E.

Las Figuras 9 y 10 presentan una comparación de los patrones de difracción DRXP de la forma racémica frente a la forma dihidratada del compuesto racémico (monocristal preparado más adelante en el Ejemplo 8).

5 La Figura 11 presenta una representación de una red cristalina del monocristal del racemato del dihidrato.

La Figura 12 presenta una comparación del patrón de difracción DRXP de la forma dihidratada del compuesto racémico (monocristal preparado más adelante en el Ejemplo 8) frente a las formas cristalinas A, B, D, E.

La Figura 13 presenta el patrón de difracción DRXP de la Forma C.

Los datos característicos de estos patrones de difracción son los siguientes.

10 Los picos (o líneas) característicos son por lo general los de máxima intensidad. Los picos (o líneas) específicos son específicos para esa forma polimórfica o pseudopolimórfica en particular.

Forma A (DRXP teórico a 233K)			2 Theta (experimental DRXP a 293 K)
Pico característicos	Distancia interplanar (Å)	2 Theta	
1	10,39	8,50	8,48
2	5,76	15,36	15,34
3	5,40	16,41	16,38
4	5,19	17,05	17,04
5	3,66	24,30	24,28
Pico específico			8,48

Forma B		
Pico característicos	Distancia interplanar (Å)	2 Theta (DRXP experimental a 293 K)
1	6,83	12,97 ± 0,02
2	5,39	16,45 ± 0,02
3	5,14	17,24 ± 0,01
4	5,08	17,45 ± 0,02
5	3,99	22,29 ± 0,02
Picos específicos		
1	8,54	10,36 ± 0,01
2	6,83	12,97 ± 0,02

Forma D		
Pico característicos	Distancia interplanar (Å)	2 Theta (DRXP experimental a 293 K)
1	5,46	16,23 ± 0,02
2	5,09	17,44 ± 0,01
3	5,00	17,75 ± 0,01
4	4,79	18,53 ± 0,01
5	4,00	22,22 ± 0,01
Pico específico		
	7,12	12,43 ± 0,01

Forma E (DRXP teórico a 296K)			2 Theta (DRXP experimental a 293 K)
Picos característicos	Distancia interplanar (Å)	2 Theta	
1	6,48	13,65	13,67
2	5,90	15,01	15,04
3	5,76	15,38	15,39
4	5,63	15,72	15,75
5	4,57	19,42	19,52
Picos específicos			
1	5,90	15,01	15,04
2	3,62	24,57	24,56

Picos específicos (a 293K)		
Forma F	Distancia interplanar (Å)	2 Theta
A	10,42	8,48
B	8,54 6,83	10,36 ± 0,01 12,97 ± 0,02
D	7,12	12,43 ± 0,01
E	5,90 3,62	15,01 24,57

Forma racémica dihidrato (DRXP teórico a 296K)		
Pico característicos	Distancia interplanar (Å)	2 Theta
1	13,92	6,34
2	5,48	16,15
3	5,30	16,70
4	4,92	18,01
5	3,31	26,90 ¹⁰

5 Tal como se ha mencionado, los compuestos azabíclicos, tal como se describen en las solicitudes WO 02/10172 y WO 03/063864 son útiles en tratamientos terapéuticos antibacterianos. Esto se aplica en particular a la sal sódica de 7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida descrita en dichas solicitudes, por su notable acción inhibidora sobre beta-lactamasas en bacterias patógenas.

10 Dadas sus propiedades intrínsecas, la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida y, en particular, las formas polimórficas y pseudopolimórficas cristalinas "A", "B", "D" y "E", son particularmente útiles en tratamientos terapéuticos antibacterianos. Por tanto, se describen también dicha sal sódica y dichas formas cristalinas polimórficas y pseudopolimórficas "A", "B", "D" y "E" para su uso como medicamentos y, en particular, medicamentos que son inhibidores de beta-lactamasas. Se proporciona el uso de las formas cristalinas polimórfica y pseudopolimórfica "A", "B", "D" y "E" de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, tal como se describe en el presente documento en combinación con un agente antibacteriano para tratar infecciones bacterianas.

15 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de la forma pseudopolimórfica "Forma A", de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, tal como se describe en el presente documento, en combinación con un agente antibacteriano para tratar infecciones bacterianas.

20 Los agentes antibacterianos para su uso en combinación con las formas cristalinas polimórficas y pseudopolimórficas "A", "B", "D" y "E" de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida son preferentemente antibióticos del tipo β-lactamina. Los antibióticos del tipo β-lactamina incluyen penams, penems, cefems, carbacefems, oxacefems, cefamicinas, también penicilinas como amoxicilina, ampicilina, azlocilina, mezlocilina, apalcilina, hetacilina, bacampicilina, carbenicilina, sulbenicilina, ticarcilina, piperacilina, mecillinam, pivmecillinam, meticilina, ciclacilina, talampicilina, aspoxicilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, nafcilina o pivampicilina, también cefalosporinas, como cefalotina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefadina, ceftizoxima, cefoxitina, cefacetil, cefotiam, cefotaxima, cefsulodina, cefoperazona, ceftizoxima, cefmenoxima, cefmetazol, cefaloglicina, cefonicid, cefodizima, cefpiroma, ceftazidima, ceftarolina o un profármaco de los mismos como ceftarolina fosamil, ceftriaxona, cefpiramida, cefbuperazona, cefozopran, cefepima, cefoselis, cefluprenam, cefuzonam, cefpimizol, cefclidina, cefixima, ceftibuteno, cefdinir, cefpodoxima axetil, cefpodoxima proxetil, ceftaram pivoxil, cefetamet pivoxil, cefcapeno pivoxil o cefditoren, pivoxil, cefuroxima, cefuroxima axetil, loracarbef o latamoxef, así como carbapenems como imipenem, meropenem, biapenem o panipenem y también monobactams como aztreonam y carumonam, así como sus sales.

Un agente antibacteriano en particular es ceftazidima.

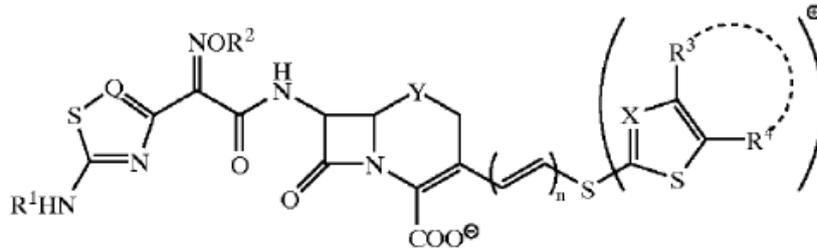
35 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de la forma pseudopolimórfica "Forma A", de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, tal como se describe en el presente documento, en combinación con ceftazidima para tratar infecciones bacterianas.

Un agente antibacteriano en particular es ceftarolina fosamil.

40 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona el uso de la forma pseudopolimórfica "Forma A", de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, tal como se describe en presente documento, en combinación con ceftarolina fosamil para tratar infecciones bacterianas.

Ceftarolina es una nueva cefalosporina parenteral con un amplio espectro de actividad contra patógenos Gram-negativos y Gram-positivos adquiridos en el hospital y en el entorno comunitario clínicamente importantes, entre los que se incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Streptococcus pneumoniae* resistente a multifármacos.

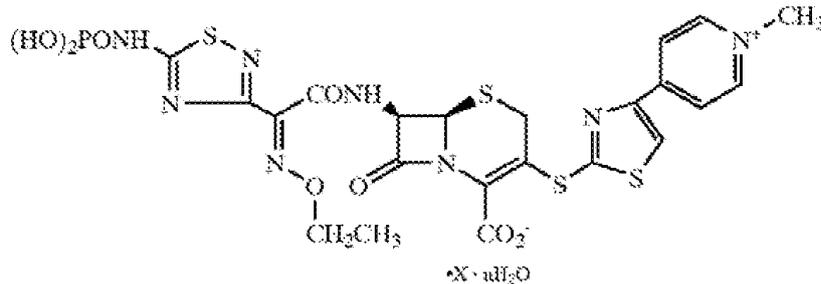
- 5 La patente estadounidense No. 6.417.175 desvela compuestos que tienen excelentes actividades antibacterianas para un amplio espectro de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Estos compuestos están representados por la siguiente fórmula general:



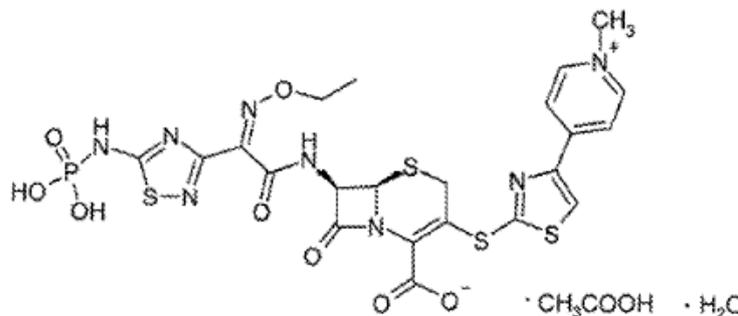
en la que R1-R4, Q, X, Y y n son como se han definido en dicho documento.

- 10 La patente estadounidense No. 6.417.175 desvela procedimientos para preparar los compuestos y se desvelan genéricamente formulaciones de los compuestos, como soluciones acuosas y salinas para inyección. Uno de dichos compuestos es 7β-[2(Z)-etoxiimino-2-(5-fosfonoamino-1,2,4-tiadiazol-3-il)acetamido]-3-[4-(1-metil-4-piridinio)-2-tiazolitio]-3-cefem-4-carboxilato.

La patente estadounidense No. 6.906.055 desvela un género químico que incluye compuestos de fórmula:



- 15 Ceftarolina fosamil es un antibiótico cefalosporina profármaco parenteral sintético, estéril. El profármaco hidrosoluble N-fosfonoamino se convierte rápidamente a la ceftarolina bioactiva, que, según se ha demostrado, presenta actividad antibacteriana. Ceftarolina fosamil es conocida como (6R,7R)-7-[(2Z)-2-(etoxiimino)-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetamido]-3-[[4-(1-metilpiridin-1-ilo-4-il)-1,3-tiazol-2-il]sulfanil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato. Ceftarolina fosamil puede ser una forma hidratada de ácido acético.
- 20



- La patente estadounidense No. 7.419.973 desvela composiciones que comprenden ceftarolina fosamil y un ajustador del pH, como L-arginina. Se describen procedimientos de tratamiento de infecciones bacterianas que comprenden la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina polimórfica o pseudopolimórfica "A", "B", "D" o "E" de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, tal como se describe en el presente documento, en combinación con un agente antibacteriano, como ceftazidima. Procedimientos de tratamiento de infecciones bacterianas que comprenden la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina polimórfica o pseudopolimórfica "A", "B", "D" o "E" de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-
- 25

diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, tal como se describe en el presente documento, en combinación con un agente antibacteriano, como ceftarolina o un profármaco de ceftarolina como ceftarolina fosamil.

5 En un aspecto, la presente invención proporciona procedimientos de tratamiento de infecciones bacterianas que comprenden la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina pseudopolimórfica, "Forma A" de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, tal como se describe en el presente documento, en combinación con un agente antibacteriano, como ceftazidima.

10 En un aspecto, la presente invención proporciona procedimientos de tratamiento de infecciones bacterianas que comprenden la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina pseudopolimórfica, "Forma A" de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, tal como se describe en el presente documento, en combinación con un agente antibacteriano, como ceftarolina o un profármaco de ceftarolina como ceftarolina fosamil.

15 Las infecciones bacterianas incluyen, pero sin limitarse a ellas, neumonía adquirida en el entorno comunitario e infección estructural y con complicaciones en la piel. En algunas realizaciones la neumonía adquirida en el entorno comunitario puede deberse a microorganismos como *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Escherichia* y *Moraxella*. En otras realizaciones más, la neumonía bacteriana adquirida en el entorno comunitario puede estar causada por un microorganismo como, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Moraxella catarrhalis*. En otras realizaciones, la neumonía adquirida en el entorno comunitario puede deberse a *Enterobacter*, *Proteus* o *Serratia*. En otras realizaciones más, la neumonía adquirida en el entorno comunitario puede deberse a *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis* o *Serratia marcescens*.

20 En ejemplos de las realizaciones, el microorganismo puede ser *Streptococcus pneumoniae*. La cepa de *Streptococcus pneumoniae* puede ser susceptible a penicilina, resistente a penicilina o resistente a multifármacos. En ejemplos de realizaciones, el microorganismo puede ser serotipo 19A de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas realizaciones, la neumonía adquirida en el entorno comunitario puede estar asociada con bacteremia concurrente. En otros ejemplos de realizaciones, el microorganismo puede ser *Staphylococcus aureus*. La cepa o aislado de *Staphylococcus aureus* puede ser susceptible a meticilina o resistente a meticilina. En otros ejemplos de realizaciones, el microorganismo puede ser *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*. En ejemplos de realizaciones, el microorganismo puede ser una cepa resistente a ampicilina que no produce β -
30 (BLNAR) de *Haemophilus influenzae*.

Los medicamentos, tal como se han definido, se utilizan en forma de composiciones farmacéuticas, si es necesario mezclado con un excipiente orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable, adecuado para el procedimiento de administración pretendido. Las formas cristalinas "A", "B", "D" y "E" se pueden presentar para su administración a
35 pacientes en solitario o en combinación con un agente antibacteriano, como por ejemplo ceftazidima, ceftarolina o un profármaco de ceftarolina como ceftarolina fosamil. Las composiciones farmacéuticas comprenden las formas cristalinas en solitario o en combinación con un agente antibacteriano, como por ejemplo ceftazidima, ceftarolina o un profármaco de ceftarolina como ceftarolina fosamil. Las composiciones pueden comprender además uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

40 Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y se pueden presentar como formas farmacéuticas habitualmente utilizadas en la medicina para seres humanos como, por ejemplo, comprimidos planos o revestidos, cápsulas, gránulos, supositorios, preparaciones inyectables, pomadas, cremas, geles; se preparan a través de los procedimientos habituales. El principio o principios activos se pueden incorporar con los excipientes habitualmente utilizados en estas composiciones farmacéuticas, como talco, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos y no acuosos, grasas de origen animal o vegetal, derivados de
45 parafina, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

Estas composiciones también pueden presentarse en forma distinta a las formas polimórfica o pseudopolimórfica "A" o "B" o "D" o "E" como tales, para su disolución extemporánea en un vehículo adecuado, como por ejemplo agua estéril sin pirógenos.

50 Las composiciones farmacéuticas tal como se han definido, se caracterizan finalmente por contener además como principio un medicamento antibacteriano de tipo beta-lactamina.

Las formas cristalinas se pueden utilizar para tratar a un paciente al mismo que se utiliza la dosis de un agente antibacteriano o por separado. En los ejemplos de realizaciones, se puede utilizar la forma cristalina en combinación con un agente antibacteriano, p.ej., ceftazidima o ceftarolina fosamil en una composición. En otras realizaciones, se puede utilizar una composición que comprende la forma cristalina para tratar a un paciente de forma simultánea con
55 una composición que comprende el agente antibacteriano (p.ej. ceftazidima o ceftarolina fosamil).

Las dosis de las de las formas cristalinas "A", "B", "D" y "E" pueden variar de acuerdo con diversos factores, entre los que se incluyen, pero sin limitarse a ellos, el tipo de infección bacteriana y el microorganismo causante de la infección.

En algunas realizaciones, la dosis diaria de la forma cristalina puede oscilar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 g. En realizaciones concretas, la dosis diaria de la forma cristalina puede ser de aproximadamente 100 mg a 10 g. En otras realizaciones, la dosis diaria de la forma cristalina puede ser de aproximadamente 200 mg a 5 g. En otras realizaciones más, la dosis diaria de la forma cristalina puede ser de aproximadamente 200 mg a 2000 mg. En ejemplos de realizaciones, la dosis diaria de la forma cristalina puede ser de aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1900 mg y aproximadamente 2000 mg. En algunos ejemplos de realizaciones, la dosis diaria es 800 mg. En otros ejemplos de realizaciones, la dosis diaria es 1200 mg. En algunos ejemplos de realizaciones, la dosis diaria es 800 mg. En otros ejemplos de realizaciones, la dosis diaria es 500 mg.

En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden la administración de la forma cristalina en combinación con entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 2400 mg de ceftazidima. En otras realizaciones, se puede administrar ceftazidima en una cantidad comprendida entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1200 mg. En algunas realizaciones, se puede administrar ceftazidima en una cantidad comprendida entre aproximadamente 200 mg y 1000 mg. En ejemplos de realizaciones, la cantidad puede ser de aproximadamente 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, 1000 mg, 1100 mg o 1200 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad puede ser de aproximadamente 400 mg. En otras realizaciones, la cantidad puede ser de aproximadamente 600 mg. En otras realizaciones más, la cantidad puede ser de aproximadamente 800 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad puede ser de aproximadamente 1200 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad de ceftazidima puede ser aproximadamente 2000 mg.

En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden la administración de la forma cristalina en combinación con entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 2400 mg de ceftarolina o un profármaco de la misma (*p.ej.* ceftarolina fosamil). En otras realizaciones más, ceftarolina o un profármaco de la misma se puede administrar en una cantidad comprendida entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1200 mg. En algunas realizaciones, ceftarolina o un profármaco de la misma se puede administrar en una cantidad comprendida entre aproximadamente 200 mg y 1000 mg. En ejemplos de realizaciones, la cantidad puede ser aproximadamente 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, 1000 mg, 1100 mg o 1200 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad puede ser aproximadamente 400 mg. En otras realizaciones, la cantidad puede ser aproximadamente 600 mg. En otras realizaciones aún más, la cantidad puede ser aproximadamente 800 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad de ceftarolina fosamil puede ser aproximadamente 1200 mg.

La cantidad de la forma cristalina y el agente antibacteriano se puede utilizar para proporcionar una única dosis o una dosis múltiple dividida al día. Por ejemplo, se puede utilizar la cantidad como una única dosis diaria. En ejemplos de realizaciones, se pueden administrar aproximadamente 800 mg de una de las formas cristalinas "A", "B", "D" y "E" diariamente con aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de la misma (*p.ej.*, ceftarolina fosamil). En otros ejemplos de realizaciones, se puede administrar aproximadamente 1200 mg de una de las formas cristalinas "A", "B", "D" y "E" diariamente con aproximadamente 1200 mg de ceftarolina o un profármaco (*p.ej.*, ceftarolina fosamil) de la misma. En algunas realizaciones, se puede administrar la cantidad en dos a ocho dosis al día. Por ejemplo, se puede administrar aproximadamente 400 mg de la forma cristalina y aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de la misma (*p.ej.*, ceftarolina fosamil) cada 12 horas (*i.e.* dos veces al día). En algunos ejemplos, se pueden administrar aproximadamente 600 mg de la forma cristalina y aproximadamente 600 mg de ceftarolina o un profármaco de la misma (*p.ej.*, ceftarolina fosamil) cada 12 horas (*i.e.* dos veces al día).

En algunas realizaciones, la relación entre la forma cristalina y el agente antibacteriano puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 10:1. La relación puede variar de acuerdo con el tipo de infección y el agente antibacteriano. En ejemplos de realizaciones, la relación entre la forma cristalina y el agente antibacteriano puede ser entre aproximadamente 1:10 y 5:1.

En realizaciones específicas, los procedimientos comprenden la administración de la forma cristalina en combinación con ceftarolina o un profármaco de ceftarolina, como ceftarolina fosamil. En ejemplos de realizaciones, los procedimientos incluyen la administración de la forma cristalina y ceftarolina fosamil en una relación de aproximadamente 1:1 a 5:1, como por ejemplo, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1. En ejemplos de realizaciones, los procedimientos comprenden la administración de una o más formas cristalinas "A", "B", "D" y "E" y ceftarolina fosamil en una relación de 1:1. Por ejemplo, se pueden administrar aproximadamente 400 mg de la Forma I en combinación con aproximadamente 400 mg de ceftarolina fosamil. En algunas realizaciones, se pueden administrar aproximadamente 600 mg de la Forma I con aproximadamente 600 mg de ceftarolina fosamil.

En ejemplos de realizaciones, se pueden administrar la forma cristalina y la ceftarolina o un profármaco de la misma por vía parenteral. Entre los procedimientos de administración parenteral adecuados se incluyen, sin limitarse a ellos, la administración acuosa estéril de la forma cristalina en solitario o en combinación con un agente antibacteriano, que es preferentemente isotónico con respecto a la sangre del receptor (*p.ej.*, solución salina fisiológica). Dichas preparaciones pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes y liposomas u otros sistemas de micropartículas que tienen por objeto dirigir el compuesto a los componentes de la sangre y uno o más

órganos. La preparación se puede presentar en dosis unitarias o en formas de dosis múltiples.

A no ser que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen por lo general el mismo significado que entienden habitualmente las personas especializadas en la técnica a la que pertenece la invención.

- 5 El término "profármaco" significa un compuesto que es un precursor de fármaco que, tras su administración al paciente, experimenta una conversión química a través de procesos químicos o metabólicos para producir un compuesto que es una fracción activa. Entre los profármacos adecuados de ceftarolina se incluyen, sin limitarse a ellos derivados de fosfonocefem, como *p.ej.* 7β-[2(Z)-etoxiimino-2-(5-fosfonoamino-1,2,4-tiadiazol-3-il)acetamido]-3-[4-(1-metil-4-piridinio)-2-tiazolotio]-3-cefem-4-carboxilato.
- 10 El término "aproximadamente" o "en torno a" significa dentro de un margen de error aceptable para un valor en particular tal como lo determina la persona especializada en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mide o se determina el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de una desviación típica de 1 o más de 1, según la práctica en la técnica. Alternativamente, "aproximadamente" en lo que se refiere a las composiciones puede significar más o menos un intervalo de hasta un 20 %, preferentemente hasta un 10 %, más preferentemente hasta un 5 %. Alternativamente, en particular en lo que respecta a los sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferentemente dentro de 5 veces más y más preferentemente dentro de 2 veces más del valor. Cuando se describen valores en particular en la solicitud y en las reivindicaciones, a no ser que se señale de otra forma, el término "aproximadamente" significa dentro de un margen de error aceptable para el valor en particular. Por ejemplo, al referirse a un periodo de tiempo, *p.ej.*, horas, son más aplicables los valores presentes ($\pm 20\%$). Por tanto, 6 horas pueden ser, *p.ej.*, 4,8 horas, 5,5 horas, 6,5 horas, 7,2 horas, así como las 6 horas habituales.

Los términos "tratar," "tratamiento" "de tratamiento" se refieren a uno o más de los siguientes: aliviar o mitigar al menos un síntoma de una infección bacteriana en un sujeto; aliviar o mitigar la intensidad y/o duración de una manifestación de infección bacteriana que experimenta un paciente; detener, retrasar el inicio (es decir el periodo antes de la manifestación clínica de la infección) y/o reducir el riesgo de que se desarrolle o empeore una infección bacteriana.

La expresión "neumonía adquirida en el entorno comunitario" tal como se utiliza en el presente documento es equivalente y se utiliza indistintamente con el término "neumonía bacteriana adquirida en el entorno bacteriano."

La expresión "terapéuticamente eficaz" aplicado a una dosis o una cantidad se refiere a la cantidad de compuesto o composición farmacéutica suficiente para dar como resultado la actividad deseada tras su administración a un mamífero que lo necesita. Una "cantidad eficaz" significa la cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que, al administrarse a un paciente para tratar una infección o enfermedad, es suficiente para que tenga efecto dicho tratamiento. La "cantidad eficaz" variará dependiendo del principio activo, el estado de infección, la enfermedad o la afección que se va a tratar y su gravedad, así como la edad, el peso, el estado físico y la capacidad de respuesta del mamífero en tratamiento.

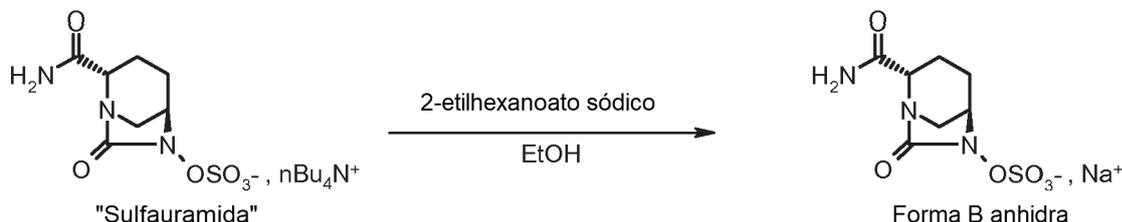
Se sabe que es posible obtener un patrón de difracción de rayos X de polvo con uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de la medición (como puedan ser el equipo o la máquina utilizados). En particular, se sabe generalmente que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X de polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de la medición. Por lo tanto, debe entenderse que las cristalinidades A, B, D, E no se limitan a los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X de polvo idénticos a los patrones de difracción de rayos X de polvo que se muestran en las Figuras 1, 2, 3 y 4 y siendo posible considerar cualquier cristal que proporcione patrones de difracción de rayos X de polvo sustancialmente iguales a los que se muestran en las Figuras 1, 2, 3 y 4. Las personas especializadas en la técnica de difracción de rayos X de polvo podrán juzgar la identidad sustancial de los patrones de difracción de rayos de polvo.

Las personas especializadas en la técnica de difracción de rayos X de polvo podrán darse cuenta de que la intensidad relativa de los picos puede resultar afectada por ejemplo por granos por encima de 30 micrómetros de tamaño y relaciones de aspecto no unitarias, que pueden afectar al análisis de las muestras. Las personas especializadas en la técnica se darán cuenta asimismo de que la posición de las reflexiones puede resultar afectada por la altura precisa a la que se asienta la muestra en el difractómetro y la calibración cero del difractómetro. La calidad plana de la superficie de la muestra puede tener cierto efecto. Por tanto, los datos del patrón de difracción presentados no se toman como valores absolutos (Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), Chemical Crystallography, Clarendon Press, Londres; Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-Ray Diffraction Procedures).

Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de polvo de rayos X es aproximadamente 5 % o menos, en particular más o menos $0,5^\circ$ 2-theta y dicho grado de un error de medición debería tomarse en cuenta a la hora de considerar los patrones de difracción de rayos X de polvo en las Figuras 1 a 10, 12 y 13. Asimismo, debe entenderse que las intensidades pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y la preparación de la muestra (orientación preferente).

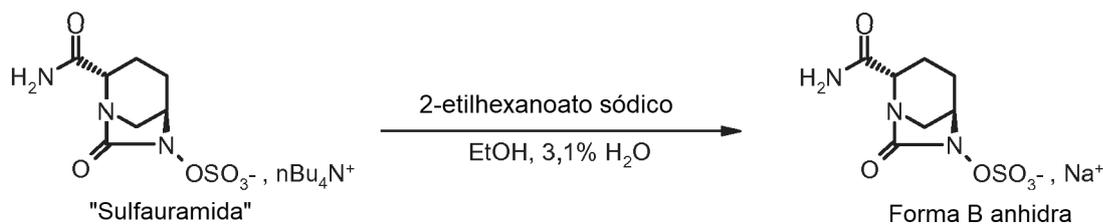
Ejemplos (únicamente la Forma "A" se refiere a la presente invención):

Ejemplo 1: Sal sódica del enantiómero de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida - forma polimórfica "B"



- 5 Se añade una solución de 2-etilhexanoato sódico (13,12 g, 79 mmoles) en etanol (126 ml) durante cinco horas a una solución de sulfaturamida (20 g, 39,5 mmoles) en etanol (126 ml) se agita a 30 °C y se siembra con algunos cristales de la forma polimórfica "B". Se agita la suspensión durante toda la noche. Se enfría la suspensión a 0-5 °C durante 1 a 2 horas, se filtra y después se lava con etanol a 5 °C (3 x 40 ml). Se secan los cristales a una presión reducida de 20 mbar a 20 °C. Se obtiene la forma polimórfica "B" (10,79 g, 37,5 mmoles, rendimiento 95,1 %). Se registra el espectro de rayos X ("patrón de difracción DRXP"), que se muestra en la Figura 2.
- 10

Ejemplo 2: Sal sódica del enantiómero de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida - forma polimórfica "B"

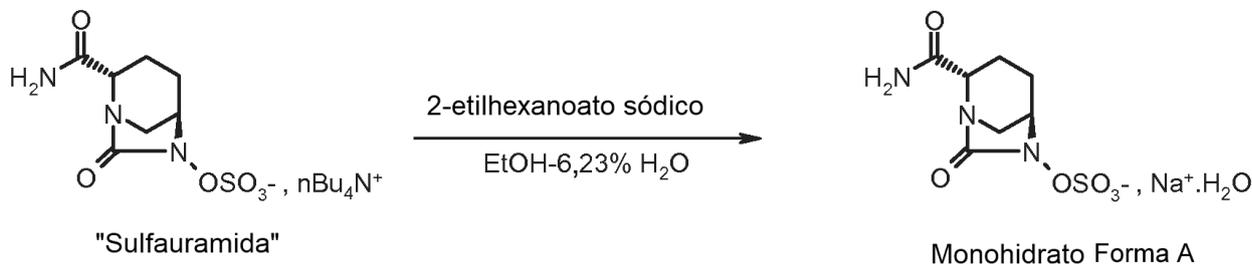


- 15 Se añade una solución de sulfauramida (10 g, 19,7 mmoles) en etanol (100 ml) durante 45 minutos a una solución de 2-etilhexanoato sódico (3,80 g, 22,9 mmoles) en etanol (95 ml) y agua (5 ml; 3,1 % del peso total del disolvente), se agita a temperatura ambiente y se siembra con algunos cristales de la forma pseudopolimórfica "A". Se agita la suspensión durante toda la noche. Se enfría la suspensión hasta 0-5 °C durante 1 a 2 horas, se filtra y después se lava con etanol a 5 °C (3 x 30 ml). Se secan los cristales a una presión reducida de 20 mbar a 20°C. Se obtiene la forma polimórfica "B" (4,277 g, 14,9 mmoles, rendimiento 75,4 %).

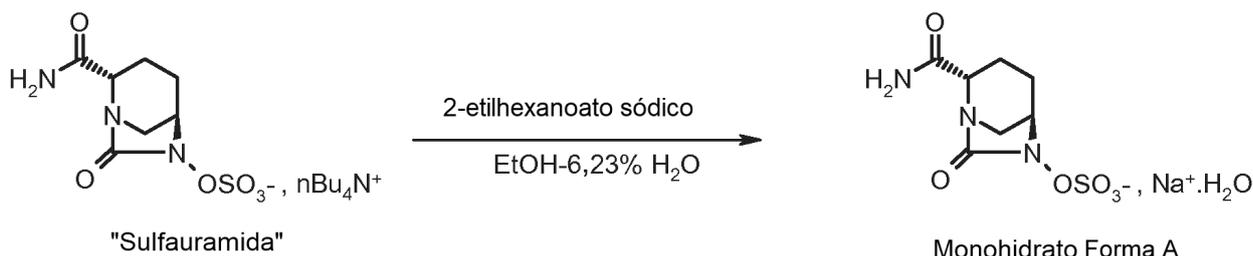
- 20 Agua (Karl Fischer): 0,2 %
DSC: pico exotérmico a 221,9 °C

El espectro de DRXP obtenido corresponde a la Forma B

Ejemplo 3: Sal sódica del enantiómero de monohidrato de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, - forma pseudopolimórfica "A"



- 25 Se añade a una solución de 2-etilhexanoato sódico (6,56 g, 39,4 mmoles) en etanol (70 ml) durante 45 minutos a una solución de sulfauramida (10 g, 19,7 mmoles) en una mezcla de etanol (63 ml) y agua (7 ml, 6,23 % del peso total del disolvente), se agita a 20 °C y se siembra con la forma pseudopolimórfica "A". Se agita la suspensión durante toda la noche. Se enfría la suspensión hasta 0-5 °C durante 1 a 2 horas, se filtra y después se lava con etanol acuoso (5 %) hasta 5 °C (3 x 20 ml). Se secan los cristales a una presión reducida de 20 mbar a 20 °C. Se obtiene la forma pseudopolimórfica A (5,35 g, 17,5 mmoles, rendimiento 88,8%).
- 30 Se registró un espectro de rayos X ("patrón de difracción DRXP") que se muestra en la Figura 1.

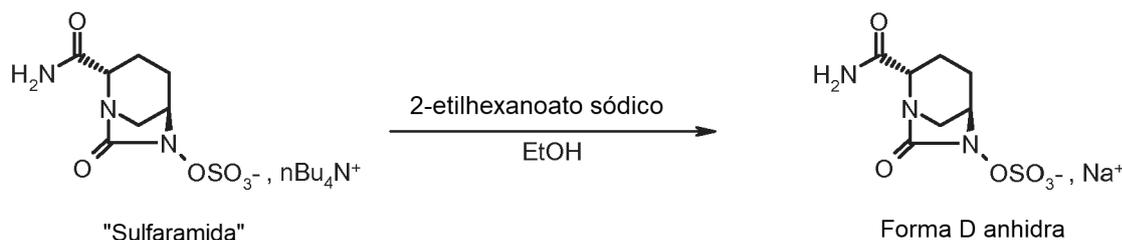
Ejemplo 4: Sal sódica del enantiómero del monohidrato de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, - forma pseudopolimórfica "A"

5 Se añade a una solución de sulfauramida (1 g, 1,97 mmoles) en etanol (9,5 ml) y agua (0,5 ml) durante 30 minutos a una solución de 2-etilhexanoato sódico (0,506 g, 3,04 mmoles) en etanol (9,5 ml) y agua (0,5 ml). Se agita a temperatura ambiente. Se siembra la solución (6,23 % del peso total de agua) con algunos cristales de la forma pseudopolimórfica "A" para producir una suspensión, que se agita durante toda la noche. Se enfría la suspensión hasta 0-5 °C durante 1 a 2 horas, se filtra y después se lava con etanol a 5 °C (3 x 36 ml). Se secan los cristales a una presión reducida de 20 mbar a 20 °C. Se obtiene la forma pseudopolimórfica "A" (0,378 g, 1,24 mmoles, 10 rendimiento 62,7 %).

Agua (Karl Fischer): 5,72% (teórico 5,9 %)

DSC: pico exotérmico a 238,9 °C

El espectro DRXP obtenido corresponde a la Forma A

Ejemplo 5: Sal sódica del enantiómero de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida - forma polimórfica "D"

20 Se añade una solución de 2-etilhexanoato sódico (3,28 g, 19,7 mmoles) en etanol (25 ml) durante 30 minutos a una solución de sulfauramida (4 g, 9,87 mmoles) en etanol (25 ml), se agita a 20 °C y se siembra con la forma polimórfica "A". Se agita la suspensión durante toda la noche. Se filtra la suspensión y después se lava con etanol a 5 °C (3 x 10 ml). Se seca el sólido a una presión reducida de 20 mbar a 20 °C. Se obtiene la forma polimórfica "D" (2,50 g, 8,70 mmoles, rendimiento 88,2%).

Se registró un espectro de rayos X ("patrón de difracción DRXP") que se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 6: Sal sódica del enantiómero de dihidrato de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, forma pseudopolimórfica "E"

25 Se suspende una muestra de la sal sódica del enantiómero de monohidrato de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida - forma pseudopolimórfica "A" (1 g) en agua (2 ml). Se deja evaporar lentamente la suspensión, sin agitar, a temperatura, presión y humedad ambiente. Se recupera el sólido cristalizado una vez completada la evaporación. Se obtiene la forma pseudopolimórfica "E" (1,056 g).

Se registró un espectro de rayos X ("patrón de difracción DRXP") que se muestra en la Figura 4.

Ejemplo 7: Sal sódica de trans-7-oxo-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1] octano-2-carboxamida racémica

Se evapora una solución, en una mezcla de agua-acetona (1-1), de la sal sódica de la trans-7-oxo-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida racémica descrita en el Ejemplo 33c de la solicitud WO 02/10172 a presión reducida en las condiciones de concentración descritas en dicho ejemplo. De hecho se obtiene la sal en forma cristalizada, tal como se señala en la solicitud.

35 Se registró un espectro de rayos X ("patrón de difracción DRXP") que se muestra en la Figura 6.

Se compararon los espectros de rayos X ("patrón de difracción DRXPs") de las formas polimórficas y pseudopolimórficas A, B, D y E del enantiómero. El patrón de difracción de la forma racémica obtenida de acuerdo con la técnica anterior es diferente de cada una de las formas cristalizadas polimórfica y pseudopolimórfica del

enantiómero, tal como queda de manifiesto claramente en la Figura 8 en los dibujos adjuntos. Las líneas características de las formas polimórfica y pseudopolimórfica "A", "B", "D" o "E" no se producen en el patrón de difracción DRXP del compuesto racémico de la técnica anterior.

5 El patrón de difracción de la forma racémica obtenida en la técnica anterior es una mezcla de varias formas incluyendo la forma racémica dihidrato.

Las Figs. 9 y 10 en los dibujos adjuntos presentan el patrón de difracción DRXP del compuesto racémico.

Ejemplo 8: Preparación de un monocristal de la sal sódica de racémica trans-7-oxo-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida para análisis estructural

10 Se deposita una solución de la sal sódica de la trans-7-oxo-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida racémica descrita en el Ejemplo 33c de la solicitud WO 02/10172 y obtenida en el Ejemplo 7 anterior (50 mg) en una mezcla de agua (0,5 ml, 10 volúmenes) y acetona (0,5 ml, 10 volúmenes) sobre un vidrio de reloj bajo un vaso de precipitados abierto invertido. Tras la lenta evaporación, se disuelven parcialmente los cristales en una mezcla de agua (1 ml, 20 volúmenes) y acetona (1 ml, 20 volúmenes). Tras la segunda evaporación, se obtiene un monocristal de tamaño suficiente para el análisis estructural.

15 El análisis del monocristal de este material presentado en la Figura 11 muestra la presencia de ambos enantiómeros y dos moléculas de agua dentro de la célula unitaria, característica del compuesto racémico dihidratado.

20 Se calculó un espectro DRXP teórico sobre la base del monocristal, que se muestra en la Figura 7. Se compararon espectros de rayos X ("patrón de difracción DRXP") del monocristal y de las formas polimórficas y pseudopolimórficas A, B, D y E del enantiómero. El patrón de difracción del monocristal de la sal racémica diferente de la de las formas cristalizadas polimórficas y pseudopolimórficas del enantiómero tal como se pone claramente de manifiesto en la Figura 12. Las líneas características de las formas polimórfica pseudopolimórfica "A", "B", "D" o "E" no se producen en el patrón de difracción DRXP del compuesto racémico dihidrato.

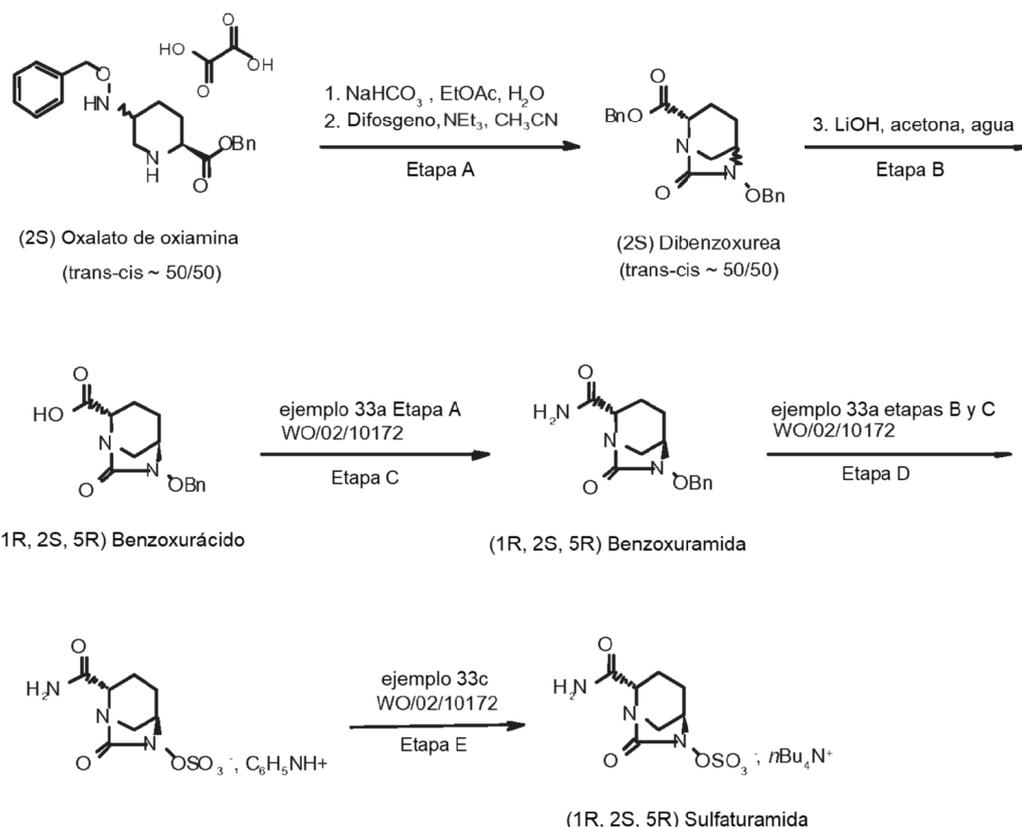
Ejemplo 9: Preparación de "sulfauramida" o sal tetrabutilamonio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

25 Procedimiento A: El compuesto "sulfauramida" se puede preparar por resolución quiral de su precursor trans-7-oxo-6-(fenilmetoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida racémica, cuya preparación se describe en el Ejemplo 33a Etapa A en la solicitud WO 02/10172.

30 La inyección de 20 µl de una muestra de 0,4 mg/ml de trans-7-oxo-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, eluida sobre una columna Chiralpak ADH (5 µm, 25 cm x 4,6 mm) con una fase móvil heptano-etanol-dietilamina 650/350/0,05 vol. a 1 ml/min hace posible separar los enantiómeros (1R,2S,5R) y (1S,2R,5S) enantiómeros con tiempos de retención de 17,4 minutos y 10,8 minutos respectivamente.

A continuación, se obtiene la sulfauramida por conversión de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 33a Etapa B a continuación la Etapa C y finalmente en el Ejemplo 33b de la solicitud WO 02/10172.

35 Procedimiento B: Se puede preparar también la "sulfauramida" a partir de la mezcla de la sal oxalato de éster bencílico de ácido (2S)-5-benziloxiamino-piperidine-2-carboxílico, (mezcla (2S,5R)/(2S,5S) ~ 50/50) descrita en la solicitud FR2921060.



Etapa A: Dibenzoxurea o (2S)-7-oxo-6-(2-fenilmetoxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1] octano 2-benzil 2-carboxilato. Se añade una solución acuosa saturada al 10% de bicarbonato sódico (16 l) a una suspensión de la sal oxalato de éster bencílico de ácido (2S)-5-benziloxiamino-piperidino-2-carboxílico (mezcla (2S,5R)/(2S,5S) ~ 50/50) descrito en la solicitud FR2921060 (2 kg, 4,65 mol) en agua (12 l) y acetato de etilo (10 l). Se separa la fase acuosa y después se vuelve a extraer con acetato de etilo (8 l). Se combinan las fases orgánicas, se lavan con agua (4 l) y después se secan sobre sulfato sódico (2 kg). Se filtra la solución y después se concentra para reemplazar el acetato de etilo con acetonitrilo (35 l). Se enfría la solución a 0-5 °C antes de añadir trietilamina (1,25 l) y después difosgeno (290 ml). Se agita la mezcla de reacción a 0-5 °C durante una hora antes de añadir *N,N*-dimetilaminopiridina (270 g). Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción y después se diluye con diclorometano (15 l). Se añade la solución a una solución acuosa al 20 % de cloruro de amonio (15 l). Se aísla la fase orgánica. Se vuelve a extraer la fase acuosa con diclorometanol (4 l). Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad para producir el compuesto (1645 g, rendimiento 96 % como tal, peso/peso).

Etapa B: Benzoxurácido o ácido (1R,2S,5R)-7-oxo-6-(fenilmetoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico y su sal ciclohexilamina. Se añade una solución de hidróxido de litio (79,2 g, 3,3 mol) en agua (3,3 l) durante 30 minutos a una solución en agitación a 0-5 °C del compuesto obtenido en la Etapa A (1,028 kg, 2,80 moles) en agua (10,3 l) y tetrahidrofurano (1,5 l). Se agita la mezcla de reacción durante 1,5 h antes de añadir una mezcla de éter isopropílico-acetato de etilo (8/2 vol/vol, 9,25 l). Se aísla la fase acuosa a temperatura ambiente. Se extrae la fase orgánica con agua (2 x 2,57 l). Se combinan las fases acuosas y después se lavan con una mezcla de éter isopropílico-acetato de etilo (8/2 vol/vol, 2 l). Se agita la solución acuosa con acetato de etilo (10,3 l), se acidula con ácido clorhídrico 2N (1,9 l) a un pH 2 y después se satura con cloruro sódico (4,8 kg). Se aísla la fase acuosa y se vuelve a extraer con acetato de etilo (5,14 l). Se combinan las fases orgánicas y se secan sobre sulfato sódico (1 kg). Se concentra la solución al vacío a 40 °C para producir el compuesto (473 g, 61 % rendimiento como tal, peso/peso). Se prepara la sal ciclohexilamina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32b de la solicitud WO 02/10172.

Etapa C: Benzoxuramida o (1R,2S,5R)-7-oxo-6-(fenilmetoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Se lleva a cabo esta operación en las condiciones descritas en el Ejemplo 33a Etapa A de la solicitud WO 02/10172 partiendo del compuesto obtenido en la Etapa B anterior para obtener el compuesto.

Etapas D y E: "Sulfaturamida"

Se lleva a cabo esta operación partiendo del compuesto obtenido en la Etapa C anterior, en las condiciones descritas en el Ejemplo 33a Etapa B y después la etapa C y finalmente en el Ejemplo 33b de la solicitud WO

02/10172. Se obtiene el compuesto en forma sólida.

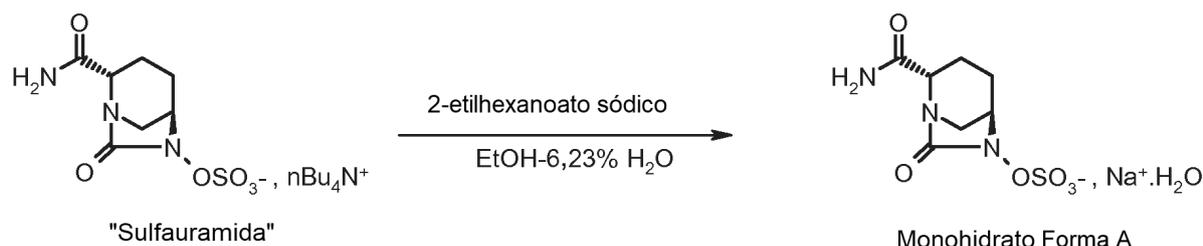
Ejemplo 10: Sal sódica del enantiómero de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida amorfa

5 Se eluye una solución de sulfauramida (6,92 kg, 13,66 moles) en agua (56 l) en una columna de resina Dowex 50WX8 (83 kg, malla 100-200) acondicionada previamente por elución de una solución acuosa de hidróxido sódico y a continuación lavado con agua hasta alcanzar un pH neutro. Se combinan las fracciones que contienen el producto, se filtran, se pesan (76 kg neto) y a continuación, se liofiliza para producir la sal sódica en forma amorfa (3,72 kg, rendimiento 94,8 %, HPLC pureza >99 %).

10 **Ejemplo 11: Sal sódica del enantiómero de monohidrato de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida - forma pseudopolimórfica "A"**

Se filtró una solución de 10,134g (20 mmoles) de la sal tetrabutilamonio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en 48,1 ml de isobutanol y 2,53 ml agua a través de un filtro de 1,6 µm y se añadió a un reactor enchaquetado de 500 ml equipado con un agitador y una sonda de temperatura interna. Se templó la solución a una temperatura interna de 35 °C. Se filtró una solución de 6,65 g (40 mmoles) de 2-etilhexanoato sódico en 49,5 ml de isobutanol y 0,5 ml de agua a través de un filtro de 1,6 µm y se añadió gota a gota al reactor. Tuvo lugar la cristalización durante la adición. Se agitó la mezcla durante 1 h más a 35 °C seguido de 15 16 h a 25 °C. Se enfrió la mezcla a 0 °C durante 2 h. Se aislaron los cristales por filtración y se lavaron con una mezcla enfriada con hielo de 19,5 ml de isobutanol y 0,5 ml de agua. Se secaron los cristales al vacío a 35 °C durante 20 h. Se obtuvieron 5,48 g de la sal sódica de monohidrato de trans-7-oxo-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida (Forma A) que correspondió a un rendimiento de 90 %.

Ejemplo 12: Sal sódica del enantiómero del monohidrato de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, - forma pseudopolimórfica "A"



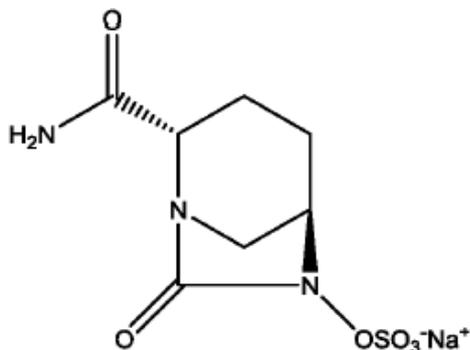
25 Se añade una fracción 5 % de una solución de 2-etil hexanoato sódico (6,56 g, 39,4 mmoles) en etanol (63 ml) durante cinco minutos a una solución de sulfauramida (10 g, 19,7 mmoles) en una mezcla de etanol (63 ml) y agua (7 ml, 6,55 % del peso total del disolvente), con agitación, a 20°C. Se agita la mezcla durante 15 minutos. Se repite el ciclo de adición de fracción 5% /agitación hasta que se produce la cristalización espontánea. A continuación, se templó la suspensión a 30°C, se agita durante una hora y después se enfría a 20°C. Se retoma la adición de solución de 2-etil hexanoato sódico y se completa durante 45 minutos. Se enfría la suspensión hasta 0-5 °C durante 30 2 horas, se filtra y después se lava con etanol acuoso (5 %) se enfría hasta 5 °C (2 x 20 ml). Se secan los cristales a presión reducida de 20 mbar a 30 °C. Se obtiene la forma pseudopolimórfica A (5,15 g, 16,9 mmoles, rendimiento 85,6%).

Se registró un espectro de rayos X ("patrón de difracción DRXP"), que se muestra en la Figura 1. Agua (Karl Fischer): 6 % (teórico 5,9 %)

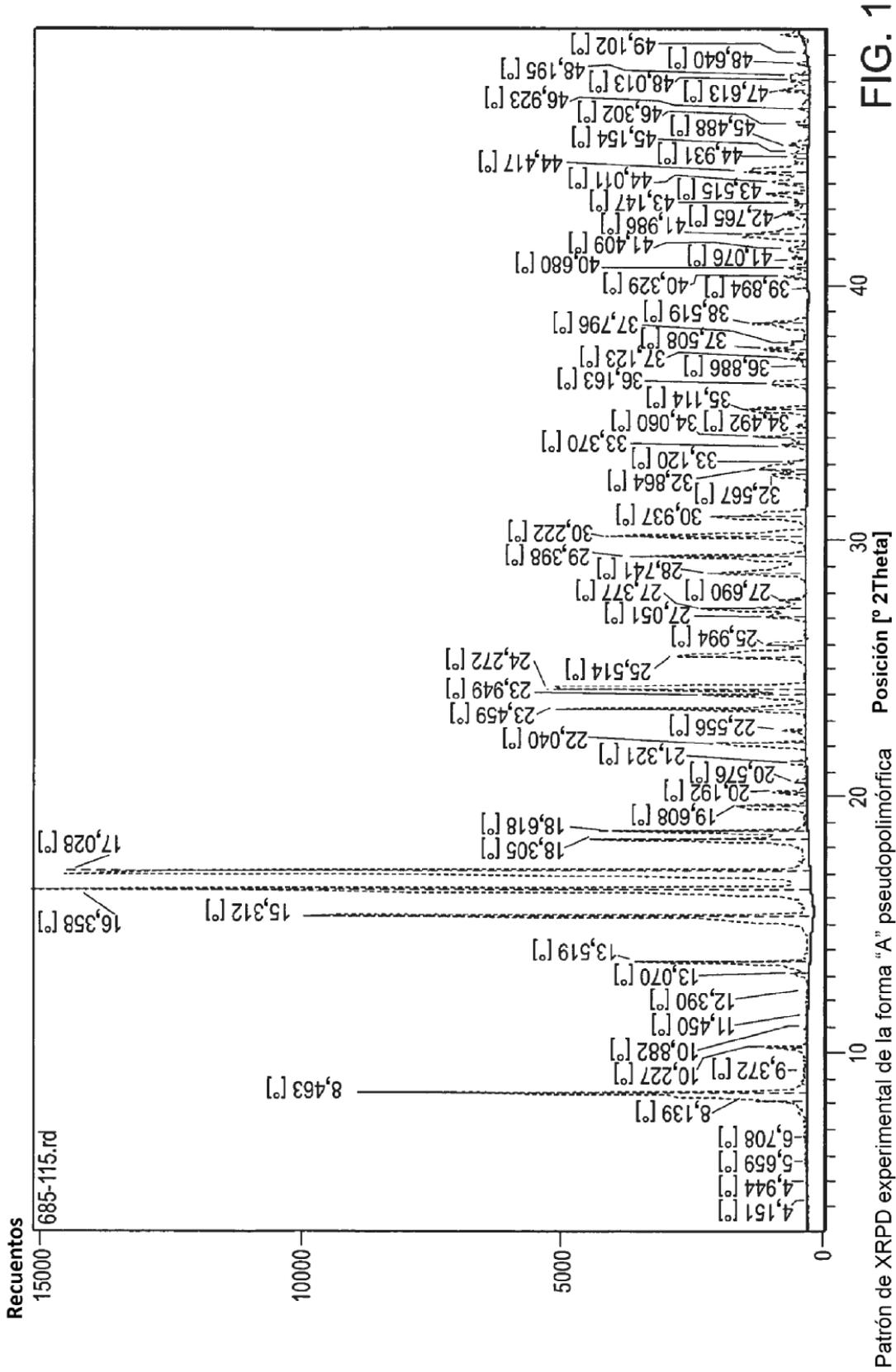
35

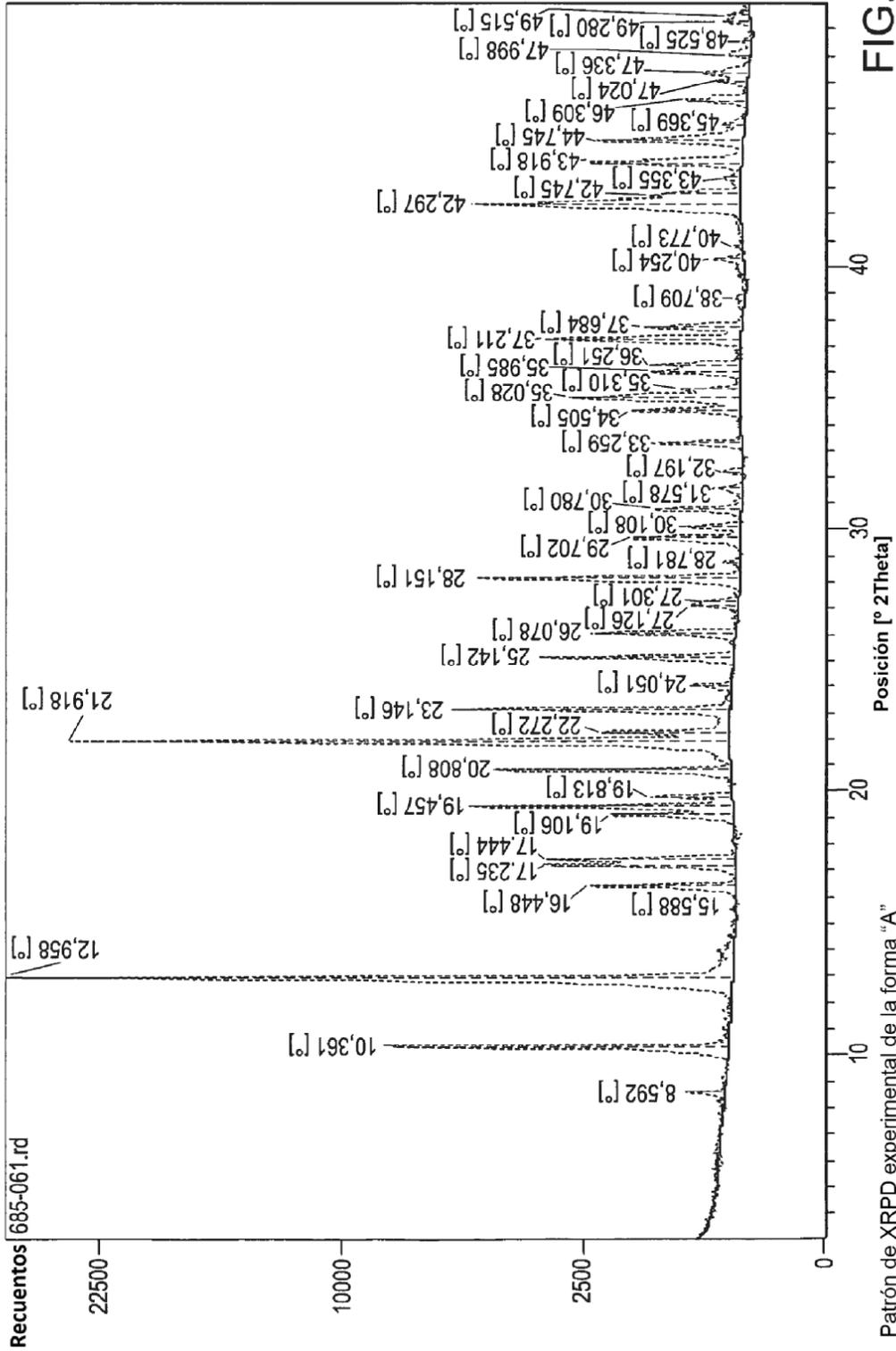
REIVINDICACIONES

1. Un cristal de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfo-oxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de fórmula (I):



- 5 en su forma pseudopolimórfica monohidrato "A" **caracterizado porque** tiene un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos característicos a 8,5 +/- 0,5 grados 2θ y a 15,3 +/- 0,5 grados 2θ.
2. El cristal de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X con al menos tres picos característicos a 8,5 +/- 0,5 grados 2θ, a 15,3 +/- 0,5 grados 2θ y a 16,4 +/- 0,5 grados 2θ.
- 10 3. El cristal de acuerdo con reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X con al menos cuatro picos característicos a 8,5 +/- 0,5 grados 2θ, a 15,3 +/- 0,5 grados 2θ, a 16,4 +/- 0,5 grados 2θ y a 17,0 +/- 0,5 grados 2θ.
4. El cristal de acuerdo con reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X con al menos cinco picos característicos a 8,5 +/- 0,5 grados 2θ, a 15,3 +/- 0,5 grados 2θ, a 16,4 +/- 0,5 grados 2θ, a 17,0 +/- 0,5 grados 2θ y a 24,3 +/- 0,5 grados 2θ.
- 15 5. El cristal de acuerdo con reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X con cinco líneas características a 2θ (± 0,5°) 8,48, 15,34, 16,38, 17,04, 24,28 y una línea específica a 8,48.
6. Una composición farmacéutica, **caracterizada porque** contiene, como principio, el cristal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y, si es apropiado, un excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con reivindicación 6, **caracterizada porque** contiene además, como principio, un medicamento antibacteriano del tipo beta-lactamina.
- 20 8. Una combinación de un cristal de la reivindicación 1 y ceftazidima, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.
9. Una combinación de un cristal de la reivindicación 1 y ceftarolina fosamil para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.





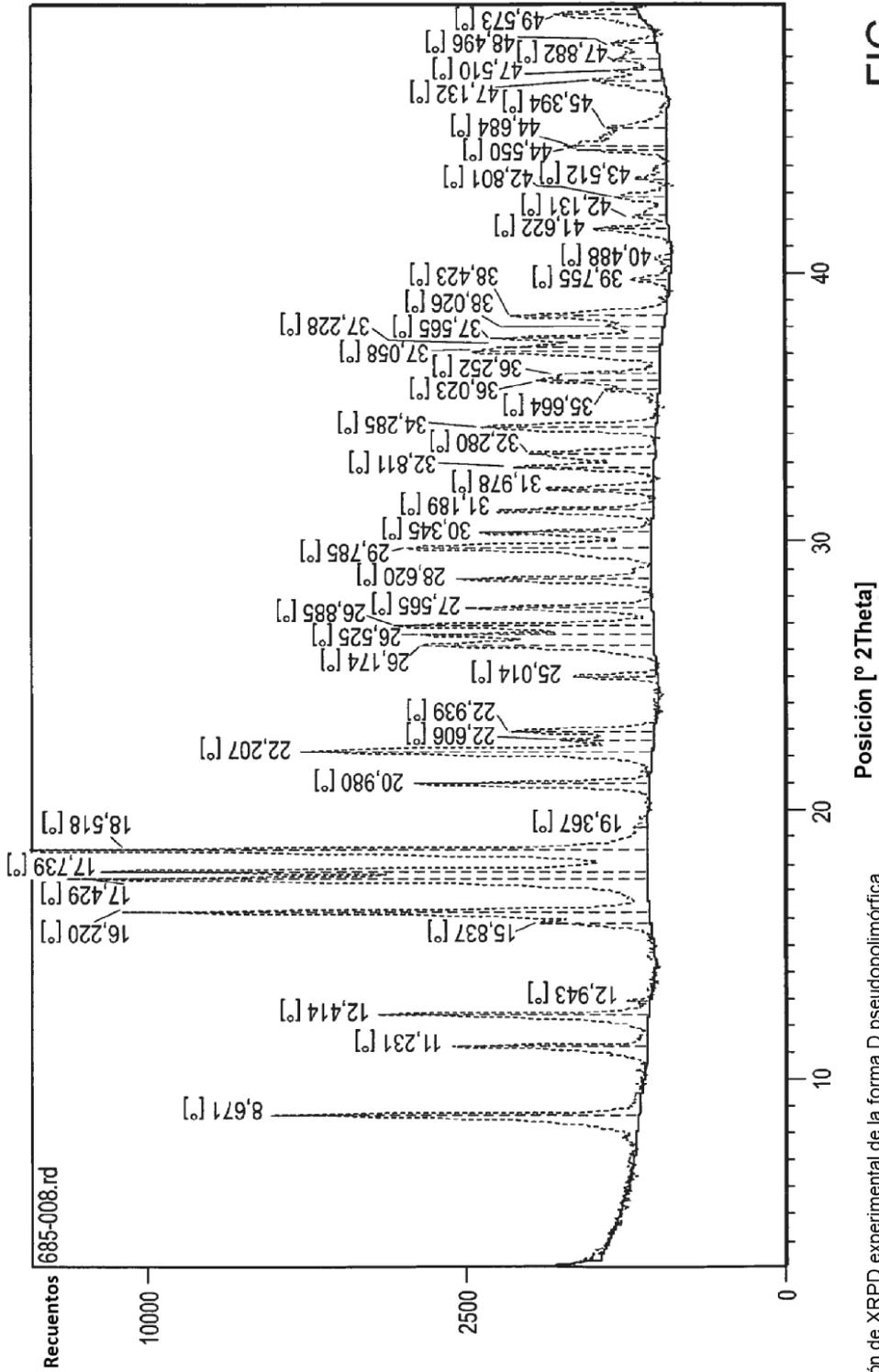


FIG. 3

Patrón de XRPD experimental de la forma D pseudopolimórfica

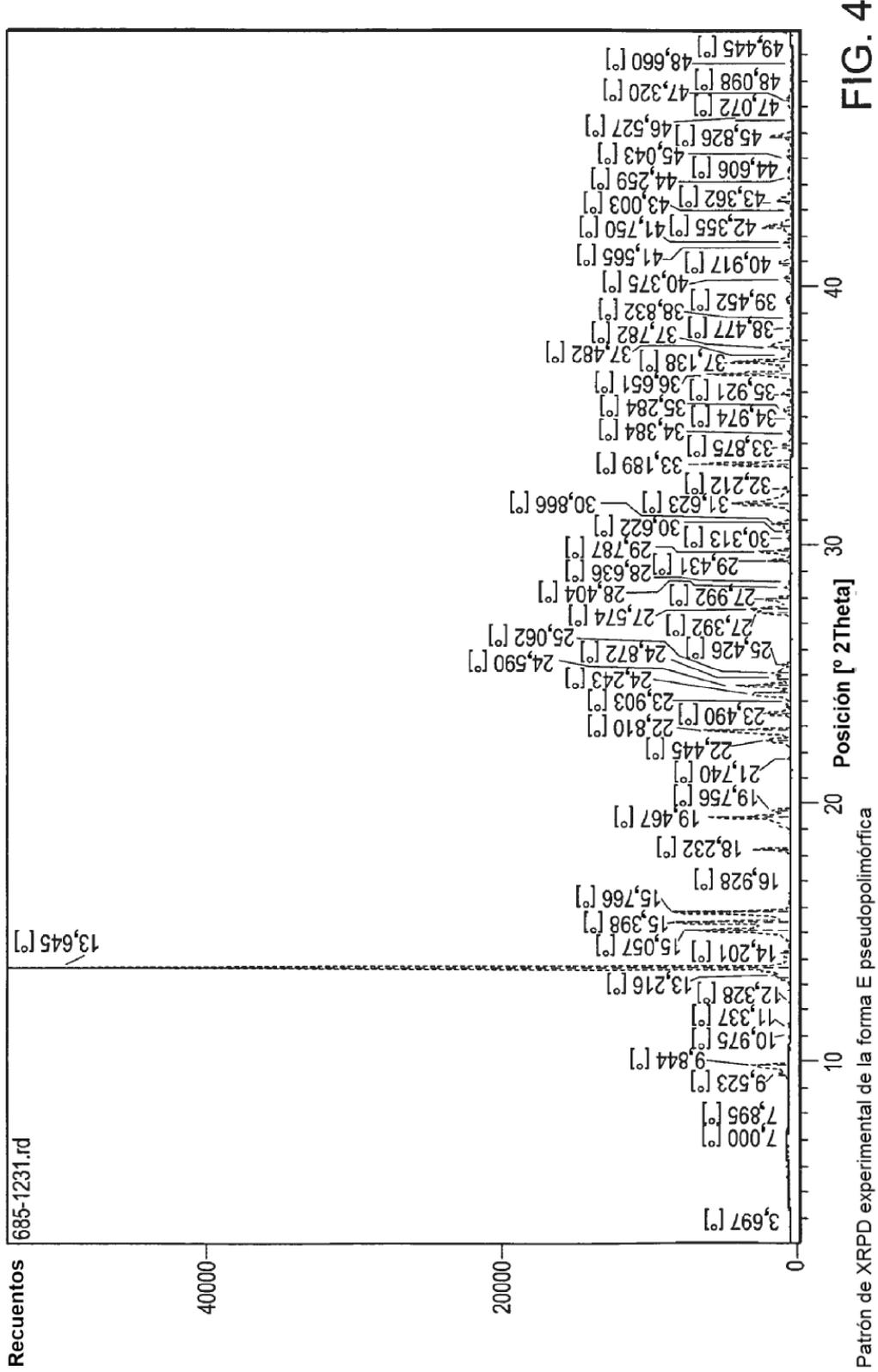


FIG. 4

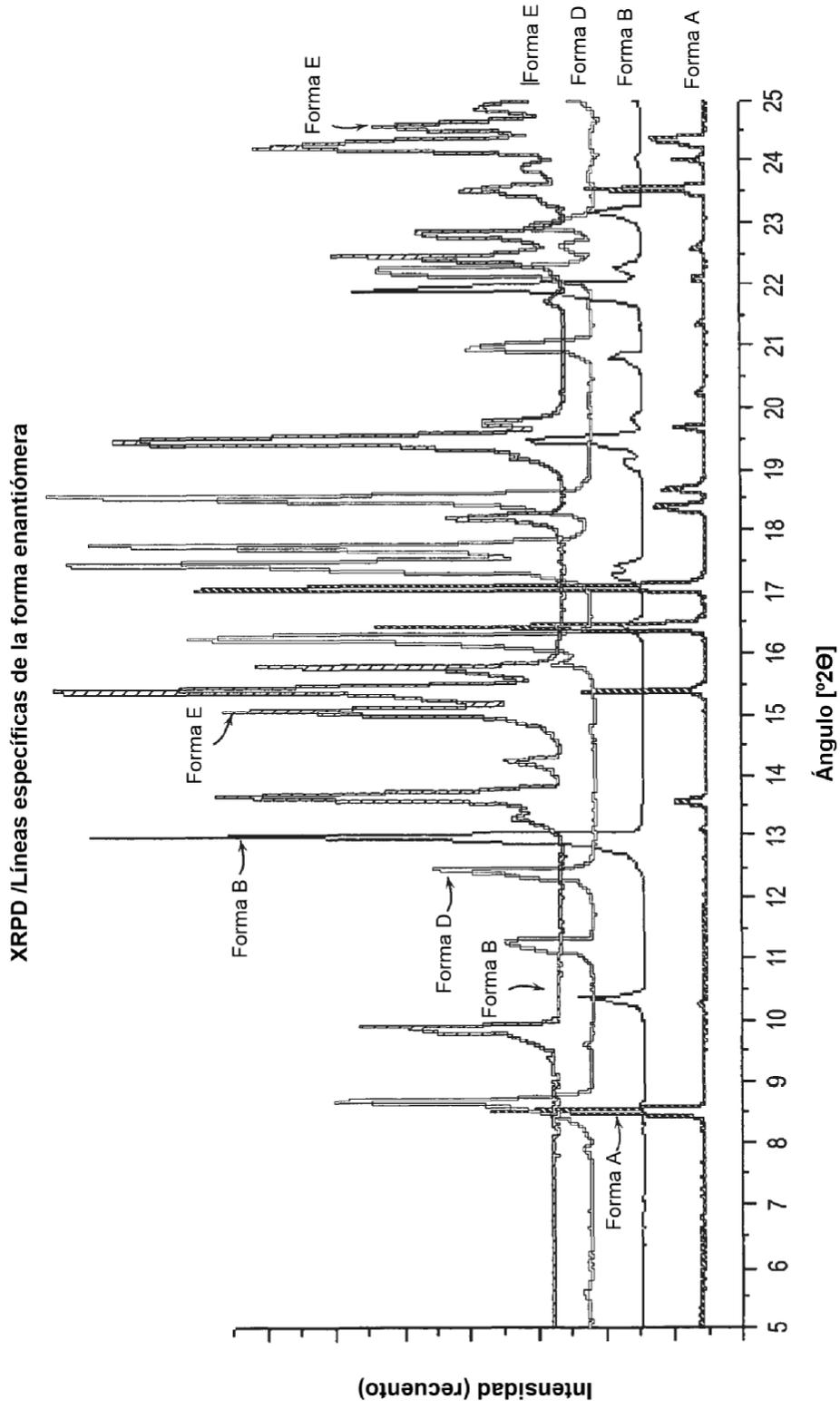


FIG. 5

Líneas específicas de las formas enantiómeras por XRPD

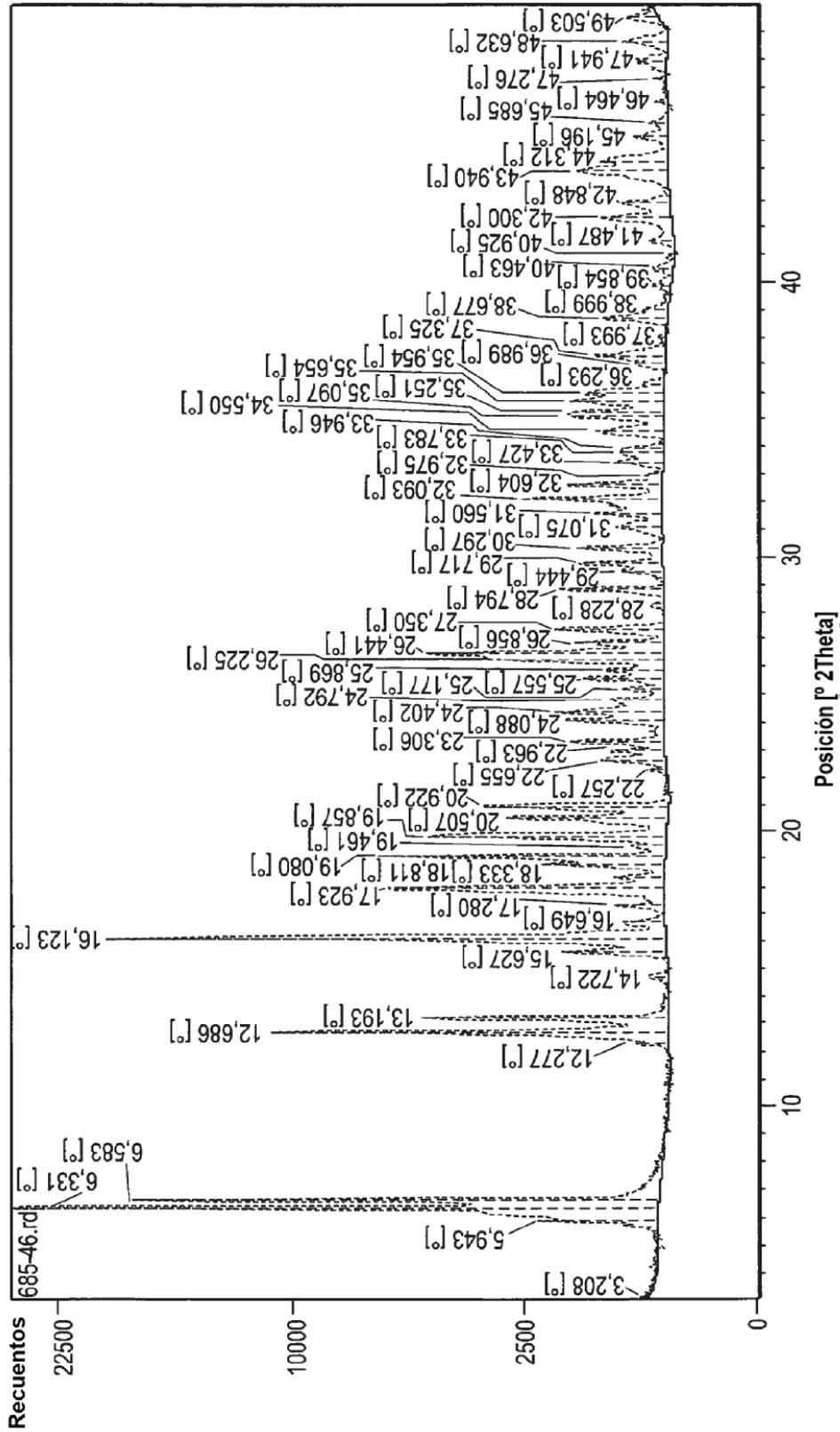


FIG. 6

Patrón XRPD del compuesto racémico obtenido de acuerdo con la técnica anterior descrita en WO 02/10172

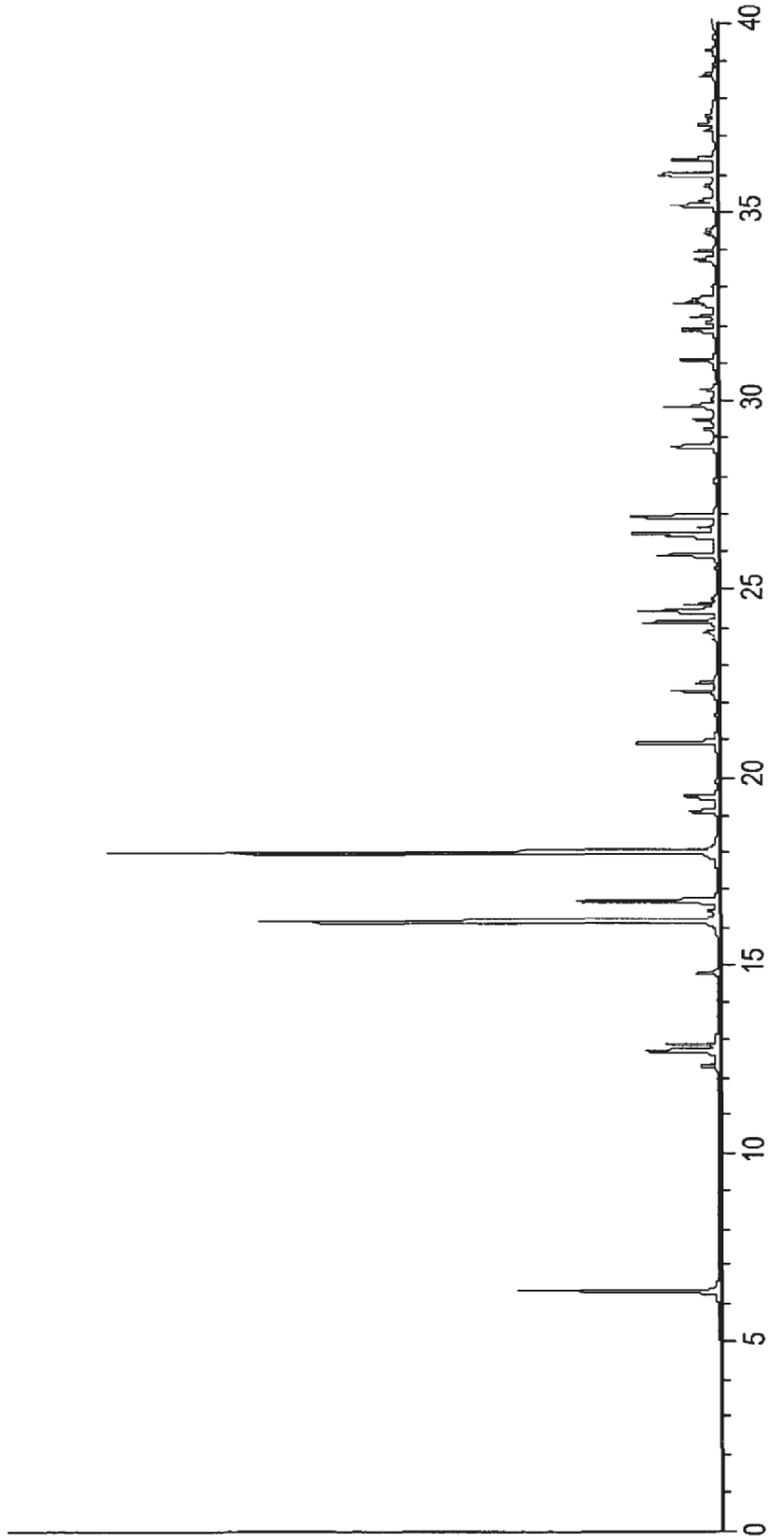


FIG. 7

Patrón XRPD teórico de la forma dihidratada del compuesto racémico (monocristal Ejemplo 8)

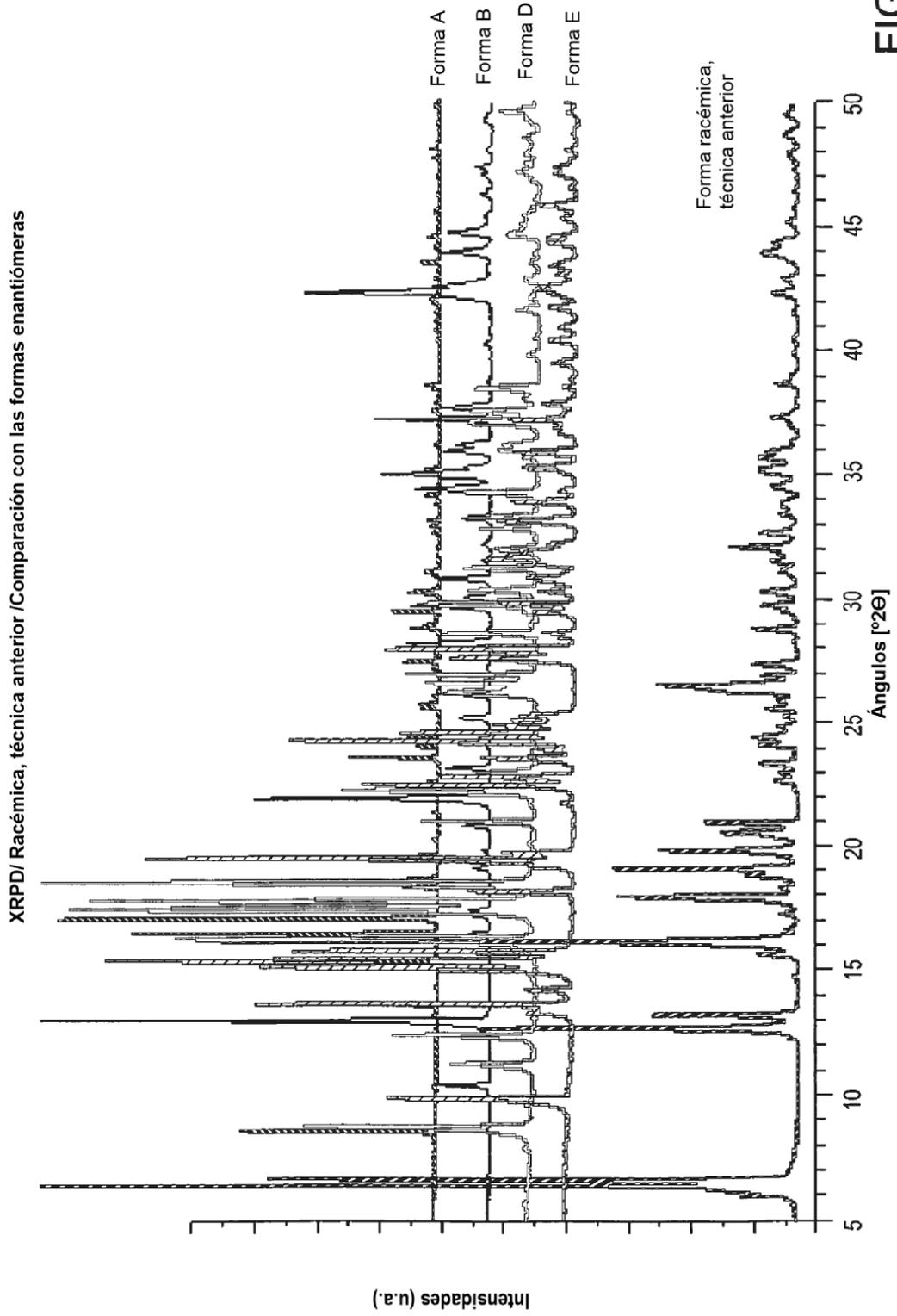


FIG. 8

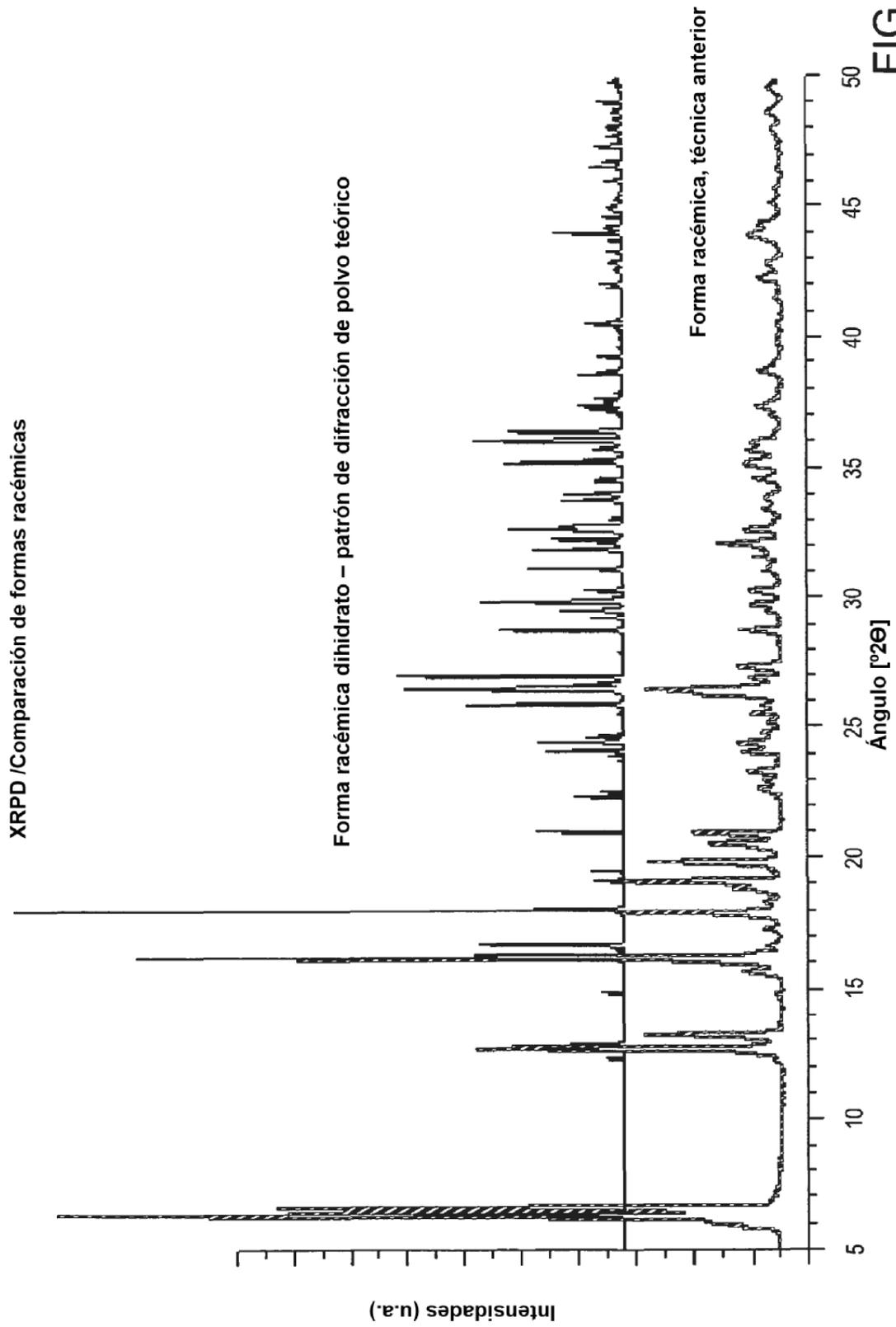


FIG. 9

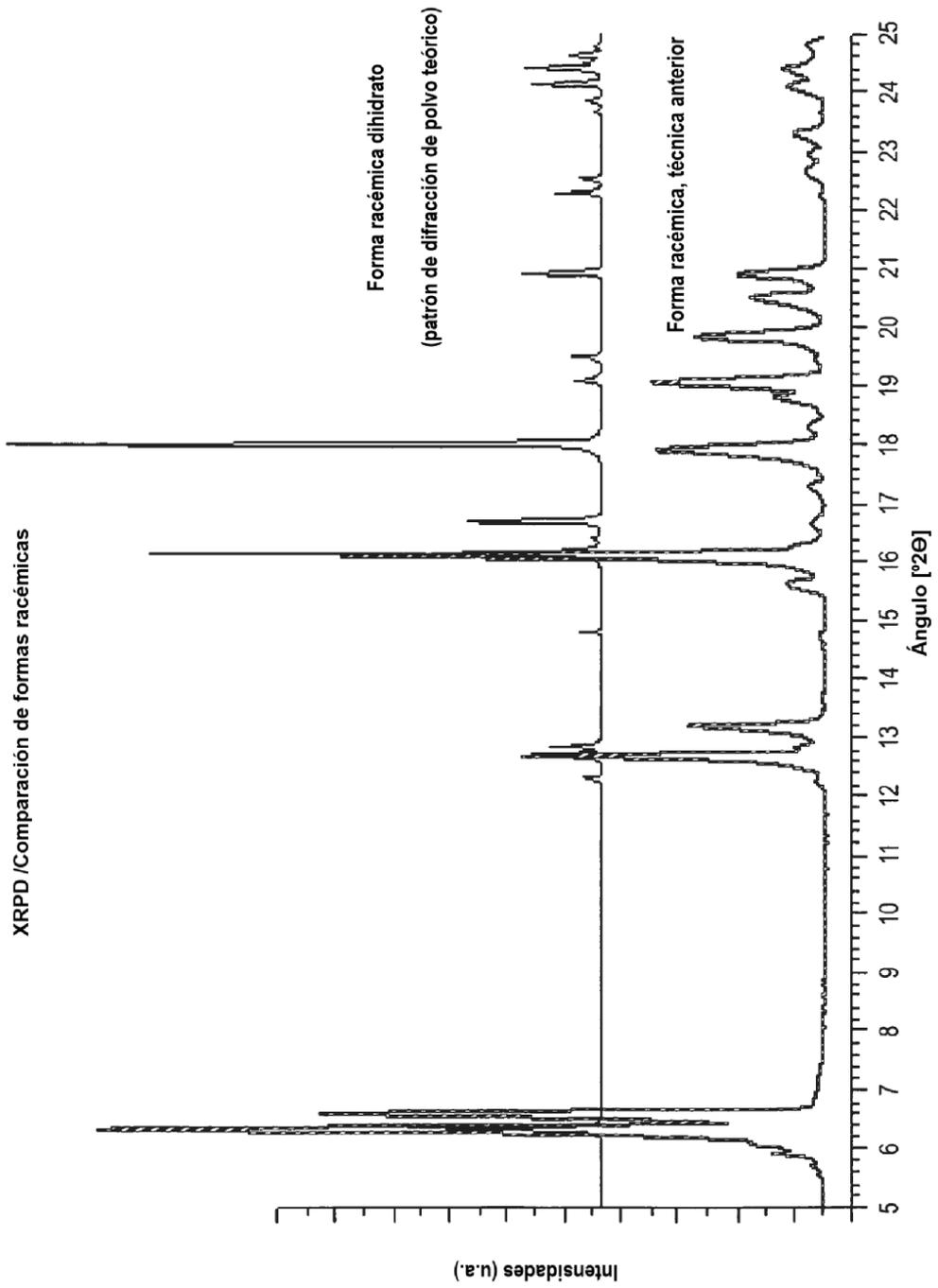


FIG. 10

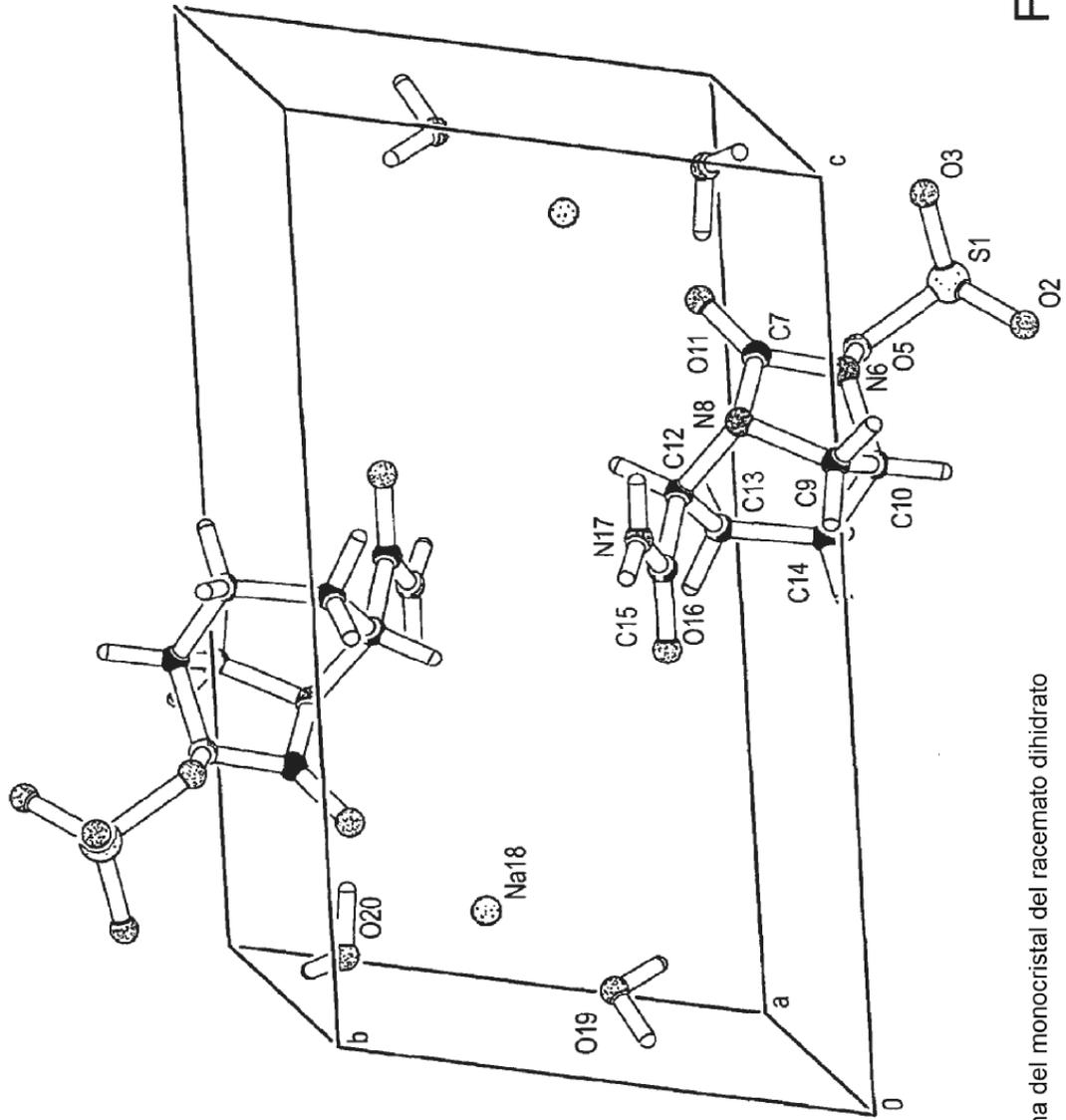


FIG. 11

Representación de red cristalina del monocrystal del racemato dihidrato

XRPD /Forma racémica dihidrato /Comparación con formas enantiómeras

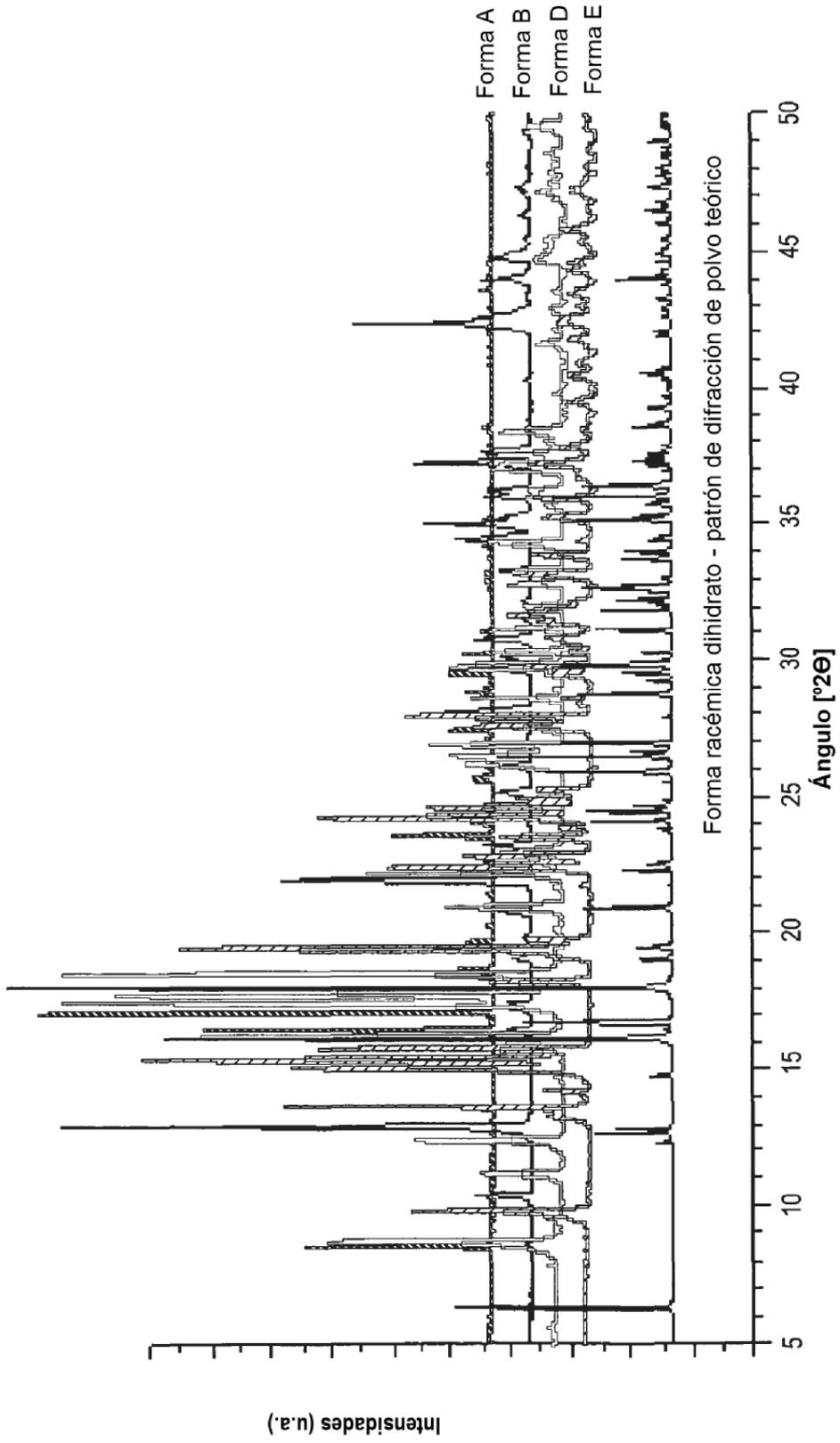
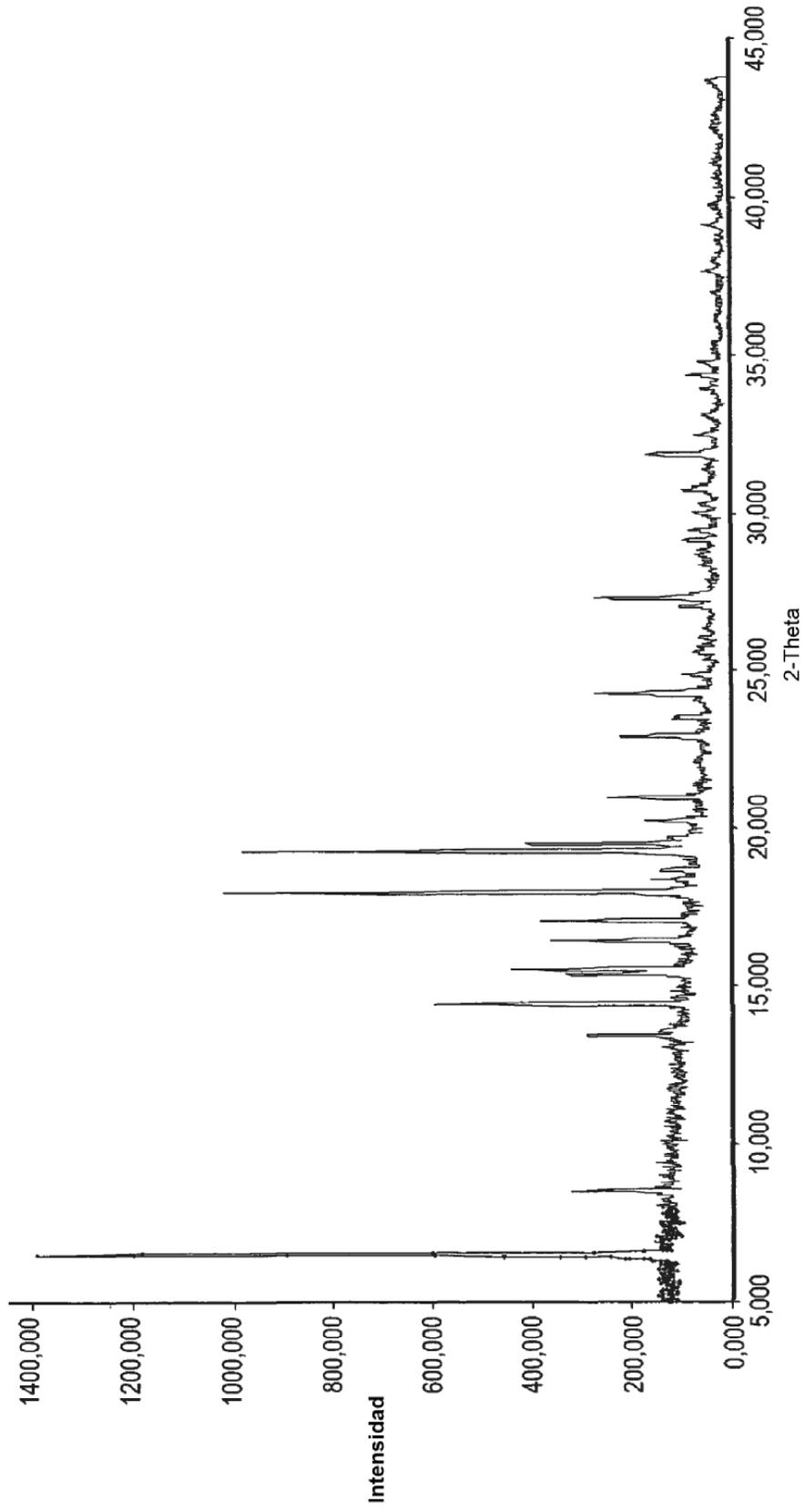


FIG. 12

AVE1330 / NXL104 - Form C



Patrón XRPD de la forma C pseudopolimórfica

FIG. 13