

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 228**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2010 E 17182561 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3269717**

54 Título: **Formas polimórficas y pseudopolimórficas del compuesto farmacéutico NXL104**

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:
29.07.2019

73 Titular/es:

PFIZER IRELAND PHARMACEUTICALS (100.0%)
Operations Support Group
RingaskiddyCork, 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 2 721 228 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 del compuesto farmacéutico NXL104

La presente invención se refiere a una forma polimórfica de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en forma cristalizada y procesos para la preparación de dicha forma cristalina, composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina sola o en combinación con un agente antibacteriano (por ejemplo, ceftazidima, ceftarolina fosamil) y dicha forma cristalina en combinación con un agente antibacteriano (por ejemplo, ceftazidima, ceftarolina fosamil) para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

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

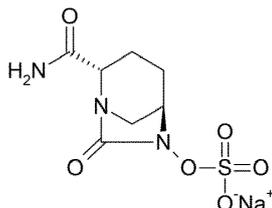
En el documento WO 02/10172 se describe la preparación de la sal sódica racémica de trans-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, que se obtiene indirectamente de un compuesto descrito en Ejemplo 33b del documento WO 02/10172, por intercambio del contraión de tetrabutilamonio con sodio, eluyendo una solución acuosa de la sal en resina de intercambio iónico, tratada previamente con hidróxido de sodio.

La sal de sodio se obtiene en forma sólida, después de la eliminación del agua. El producto racémico cristaliza como se menciona en el Ejemplo 33c del documento WO 02/10172 y se ha caracterizado por análisis de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de una muestra preparada a continuación en la sección experimental (véase Ejemplo 7 y Figura 6).

Se encontró que solo un enantiómero era activo y, por lo tanto, era necesario usar solo el enantiómero activo que es la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo [3.2.1] octano-2-carboxamida, (también conocido como NXL104). La concentración hasta sequedad se lleva a cabo en el laboratorio por evaporación. En la práctica, el agua se elimina por liofilización para obtener una forma sólida homogénea. Sin embargo, se encontró que la forma amorfa de NXL104 no era muy estable en presencia de agua y es higroscópica y de baja densidad, lo que dificulta su manipulación y almacenamiento, y por lo tanto dificulta la escalada de su procedimiento de preparación a un nivel industrial. En sí misma, la liofilización llevada a cabo en el laboratorio y a es una técnica que es difícil de escalar hasta el nivel industrial. Además, el procedimiento de intercambio iónico en resina como se describe para la preparación del material de partida para el racemato y como se describe en el Ejemplo 10 es costoso y de baja productividad debido a las grandes cantidades de resina, la dilución con agua que es necesaria para el intercambio cuantitativo de iones, la larga duración de la operación y los altos costes de energía requeridos, y por estas razones también, el procedimiento sería difícil de usar a escala industrial.

La sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida es un inhibidor de la beta-lactamasa, que reacciona con una proteína, formando un enlace covalente. Este inhibidor reactivo, una 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 forma de degradación de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida es por hidrólisis del anillo N-oxosulfoxiurea. Para minimizar la degradación, es ventajoso aislar esta molécula a temperatura ambiente o a baja temperatura y minimizar la duración de la exposición en solución acuosa. Estas condiciones se cumplen durante la cristalización o liofilización, pero son difíciles de cumplir durante la concentración de una solución acuosa hasta sequedad, como se describe en la solicitud WO 02/10172. En la práctica, la solución acuosa que contiene la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida solo puede concentrarse por liofilización, con el fin de obtener el producto limpiamente en forma amorfa.

La presente invención se relaciona con la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de fórmula (I)



(I)

en forma cristalizada, anhidra, caracterizada porque la sal está en su forma polimórfica "B", que tiene un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos característicos en $13,0 \pm 0,5$ grados 2θ y en $16,5 \pm 0,5$ grados 2θ .

En el presente documento se describen cuatro nuevas formas cristalinas de NXL104, a saber "A", "B", "D" y "E", cuyas formas son anhidras como son "B" y "D" o son hidratos como son "A" y "E".

Una quinta forma de NXL104, "Forma C" también se describe aquí, pero se ha observado solo como una mezcla con la forma A.

- 5 La presente invención se refiere además a procedimientos novedosos y mejorados de preparación de la forma B de la sal sódica del (1R,2S 5R) -7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2. El enantiómero de carboxamida permite obtener dicha sal en forma perfectamente cristalizada y estable, sin recurrir a la técnica de intercambio iónico ni a la liofilización en las condiciones no industriales descritas anteriormente. Los procedimientos de acuerdo con la invención, por lo tanto, ofrecen las ventajas duales de simplificar las técnicas y permitir su escala hasta el nivel industrial, al tiempo que proporcionan una forma reproducible de una forma cristalizada que es estable, fácil de aislar, manipular, almacenar y formular.

Una sal de sodio monohidratada cristalizada de fórmula (I), "Forma A", se puede definir porque tiene:

- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico de aproximadamente 8,5 +/- 0,5 grados 2θ; o
- 15 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 15,3 +/- 0,5 grados 2θ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 16,4 +/- 0,5 grados 2θ; o
- 20 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 17,0 +/- 0,5 grados 2θ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 24,3 +/- 0,5 grados 2θ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos característicos a aproximadamente 8,5 +/- 0,5 grados 2θ y a aproximadamente 15,3 +/- 0,5 grados 2θ; o
- 25 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos tres picos característicos en aproximadamente 8,5 +/- 0,5 grados 2θ, en aproximadamente 15,3 +/- 0,5 grados 2θ y en aproximadamente 16,4 +/- 0,5 grados 2θ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos cuatro picos característicos en aproximadamente 8,5 +/- 0,5 grados 2θ, en aproximadamente 15,3 +/- 0,5 grados 2θ, en aproximadamente 16,4 +/- 0,5 grados 2θ y en aproximadamente 17,0 +/- 0,5 grados 2θ; o
- 30 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos cinco picos característicos a aproximadamente 8,5 +/- 0,5 grados 2θ, a aproximadamente 15,3 +/- 0,5 grados 2θ, a aproximadamente 16,4 +/- 0,5 grados 2θ, a aproximadamente 17,0 +/- 0,5 grados 2θ y en aproximadamente 24,3 +/- 0,5 grados 2θ.
- un patrón de difracción de rayos X en polvo 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; o
- 35 un patrón de difracción de rayos X en polvo con cinco líneas características a 2θ (± 0,1°) 8,48, 15,34, 16,38, 17,04, 24,28 y una línea específica a 8,48; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico característico de aproximadamente 8,5; a aproximadamente de 15,3; a aproximadamente de 16,4; a aproximadamente el 17,0; o aproximadamente de 24,3 o una combinación de los mismos en el que cada valor puede ser +/- 0,5 grados 2θ.
- 40 Una sal de sodio dihidratada cristalizada de fórmula (I), "Forma E", se puede definir porque tiene:
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 13,7 +/- 0,5 grados 2θ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 15,0 +/- 0,5 grados 2θ; o
- 45 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 15,4 +/- 0,5 grados 2θ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 15,7 +/- 0,5 grados 2θ; o

ES 2 721 228 T3

- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 19,4 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 24,6 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- 5 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a aproximadamente 15,0 +/- 0,5 grados 2θ y 24,6 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos característicos en aproximadamente 13,7 +/- 0,5 grados 2θ y en aproximadamente 15,0 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- 10 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos tres picos característicos a aproximadamente 13,7 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 15,0 +/- 0,5 grados 2θ y a aproximadamente 15,4 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos cuatro picos característicos en aproximadamente 13,7 +/- 0,5 grados 2θ , en aproximadamente 15,0 +/- 0,5 grados 2θ , en aproximadamente 15,4 +/- 0,5 grados 2θ y en aproximadamente 15,7 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- 15 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos cinco picos característicos a aproximadamente 13,7 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 15,0 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 15,4 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 15,7 +/- 0,5 grados 2θ y aproximadamente 19,4 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- un patrón de difracción de rayos X de polvo con cinco líneas características a 2θ ($\pm 0,5^\circ$) 13,65, 15,01, 15,38, 15,72, 19,42 y dos líneas específicas a 15,01 y 24,57; o
- 20 un patrón de difracción de rayos X con cinco líneas características a 2θ ($\pm 0,1^\circ$) 13,65, 15,01, 15,38, 15,72, 19,42 y dos líneas específicas a 15,01 y 24,57; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico característico de aproximadamente 13,7; a aproximadamente 15,0; a aproximadamente 15,4; a aproximadamente 15,7; o aproximadamente 19,4; una combinación de los mismos en el que cada valor puede ser +/- 0,5 grados 2θ .
- Una sal de sodio anhidra cristalizada de fórmula (I), "Forma B", se puede definir porque tiene:
- 25 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 13,0 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 16,5 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- 30 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico en aproximadamente 17,2 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 17,5 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 22,3 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- 35 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 10,4 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a aproximadamente 10,4 +/- 0,5 grados 2θ y a aproximadamente 13,0 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- 40 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos característicos a aproximadamente 13,0 +/- 0,5 grados 2θ y a aproximadamente 16,5 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos tres picos característicos a aproximadamente 13,0 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 16,5 +/- 0,5 grados 2θ y a aproximadamente 17,2 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- 45 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos cuatro picos característicos a aproximadamente 13,0 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 16,5 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 17,2 +/- 0,5 grados 2θ y a aproximadamente 17,5 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos cinco picos característicos a aproximadamente 13,0 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 16,5 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 17,2 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 17,5 +/- 0,5 grados 2θ y aproximadamente 22,3 +/- 0,5 grados 2θ ; o

ES 2 721 228 T3

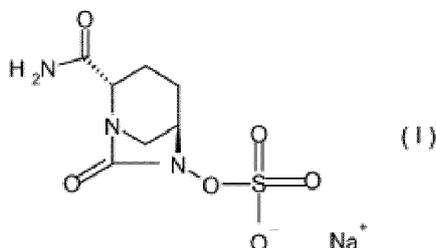
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos cinco picos característicos a aproximadamente 13,0 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 16,5 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 17,2 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 17,5 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 22,3 +/- 0,5 grados 2θ y dos picos específicos a aproximadamente 10,4 +/- 0,5 grados 2θ y a aproximadamente 13,0 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- 5 un patrón de difracción de rayos X de polvo con cinco líneas características a 2θ ($\pm 0,5^\circ$) 12,97, 16,45, 17,24, 17,45, 22,29 y dos líneas específicas a 10,36 y 12,97; o
- un patrón de difracción de rayos X de polvo con cinco líneas características a 2θ ($\pm 0,1^\circ$) 12,97, 16,45, 17,24, 17,45, 22,29 y dos líneas específicas a 10,36 y 12,97; o
- 10 un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico característico a aproximadamente 13,0; a aproximadamente 16,5; a aproximadamente 17,2; a aproximadamente 17,5; o aproximadamente 22,3 o una combinación de los mismos en los que cada valor puede ser +/- 0,5 grados 2θ .
- Una sal de sodio anhidra cristalizada de fórmula (I), "Forma D", se puede definir porque tiene:
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 16,2 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- 15 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 17,4 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 17,8 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- 20 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 18,5 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico característico a aproximadamente 22,2 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a aproximadamente 12,4 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- 25 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos característicos a aproximadamente 16,2 +/- 0,5 grados 2θ y a aproximadamente 17,4 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos tres picos característicos a aproximadamente 16,2 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 17,4 +/- 0,5 grados 2θ y a aproximadamente 17,8 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- 30 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos cuatro picos característicos a aproximadamente 16,2 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 17,4 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 17,8 +/- 0,5 grados 2θ y a aproximadamente 18,5 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos cinco picos característicos a aproximadamente 16,2 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 17,4 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 17,8 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 18,5 +/- 0,5 grados 2θ y aproximadamente 22,2 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- 35 un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos cinco picos característicos a aproximadamente 16,2 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 17,4 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 17,8 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 18,5 +/- 0,5 grados 2θ , a aproximadamente 22,2 +/- 0,5 grados 2θ y un pico específico a aproximadamente 12,4 +/- 0,5 grados 2θ ; o
- 40 un patrón de difracción de rayos X en polvo con cinco líneas características en 2θ ($\pm 0,5^\circ$) 16,23, 17,44, 17,75, 18,53, 22,22 y una línea específica en 12,43; o
- un patrón de difracción de rayos X de polvo con cinco líneas características a 2θ ($\pm 0,1^\circ$) 16,23, 17,44, 17,75, 18,53, 22,22 y una línea específica a 12,43; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico característico de aproximadamente 12,4; a aproximadamente 16,2; a aproximadamente 17,4; a aproximadamente 17,8; a aproximadamente 18,5; o aproximadamente 22,2; o una combinación de los mismos en el que cada valor puede ser +/- 0,5 grados 2θ .
- 45
- Una sal de sodio cristalizada de fórmula (I), "Forma C", no se aísla como una forma pura, sino que se obtiene en una mezcla con una o más formas, en particular la Forma A. Se obtuvo un patrón de difracción de rayos X en polvo para la mezcla de formas que incluye la Forma C y se muestra en la Figura 13. Tiene picos característicos en aproximadamente 6,5; a aproximadamente 8,5; a aproximadamente 13,4; a aproximadamente 14,4; a aproximadamente 15,4; a aproximadamente 15,5; a aproximadamente 16,4; a aproximadamente 17,1; a
- 50

aproximadamente 18,0; a aproximadamente 19,3; a aproximadamente 19,5; a aproximadamente 21,0; a aproximadamente 22,9; a aproximadamente 24,3; a aproximadamente 27,3 o aproximadamente 31,9 +/- 0,5 grados 2θ o una combinación de los mismos.

La mezcla de forma C se puede caracterizar por:

- 5 un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico característico de aproximadamente 6,5 +/- 0,5 grados 2θ;
- un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico característico de aproximadamente 18,0 +/- 0,5 grados 2θ; o
- 10 un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico característico de aproximadamente 19,3 +/- 0,5 grados 2θ; o
- un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico característico de aproximadamente 14,4; a aproximadamente 15,5; a aproximadamente 16,4; a aproximadamente 17,1 o aproximadamente 19,5 +/- 0,5 grados 2θ o una combinación de los mismos; o
- 15 un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico característico de aproximadamente 8,5; a aproximadamente 13,4; a aproximadamente 15,4; a aproximadamente 21,0; a aproximadamente 22,9; a aproximadamente 24,3; a aproximadamente 27,3 o aproximadamente 31,9 +/- 0,5 grados 2θ o una combinación de los mismos; o
- 20 un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos en aproximadamente 6,5; a aproximadamente 8,5; a aproximadamente 13,4; a aproximadamente 14,4; a aproximadamente 15,4; a aproximadamente 15,5; a aproximadamente 16,4; a aproximadamente 17,1; a aproximadamente 18,0; a aproximadamente 19,3; a aproximadamente 19,5; a aproximadamente 21,0; a aproximadamente 22,9; a aproximadamente 24,3; a aproximadamente 27,3 y aproximadamente 31,9 +/- 0,5 grados 2θ.

Un procedimiento para la preparación de la sal sódica del enantiómero (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de fórmula (I):



- 25 como se definió anteriormente, se caracteriza porque la sal de tetrabutilamonio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida se trata en un alcohol (1- 6 C) que contiene entre 0 y 50 % de agua, con una sal de sodio que es soluble en la mezcla de reacción, y luego se aíslan los cristales obtenidos.
- 30 La sal de sodio utilizada es en particular un acetato, un butirato, un hexanoato, un etilhexanoato o un dodecilsulfato, y muy preferiblemente 2-etilhexanoato.
- El proceso de la reacción es un equilibrio que se desplaza por la cristalización de la sal de sodio, que se puede aplicar ventajosamente a escala industrial, haciendo que el procedimiento sea particularmente útil.
- La solución alcohólica de 2-etilhexanoato de sodio se agrega a la solución alcohólica de la sal de tetrabutilamonio, o viceversa.
- 35 El alcohol (1-6 C) usado en el procedimiento de acuerdo con la invención es preferiblemente etanol, propanol o butanol lineal o ramificado, y muy preferiblemente etanol. La operación se lleva a cabo en presencia de 0 a 10 % de agua, a una temperatura entre 15 y 40 °C.
- 40 La invención en particular se refiere a un procedimiento como se define anteriormente, para la preparación de la sal sódica de fórmula (I), en la forma polimórfica anhidra, "Forma B", como se describe en el presente documento, caracterizada porque una solución de 2-etilhexanoato de sodio en etanol puro se agrega a una solución de la sal de tetrabutilamonio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en una mezcla de etanol/agua De tal manera que la proporción final de agua es de 0 a 5 % en peso del solvente, operando a una temperatura de 10 a 40 °C, en presencia de cristales semilla de la "Forma B" polimórfica o de la "Forma A" pseudopolimórfica como se describe en el presente documento.

- 5 Los parámetros, tales como la proporción de agua en la mezcla de reacción, la duración de la adición, la temperatura y la concentración son todos relevantes para determinar la forma cristalina que se obtiene. Para obtener la forma B pura, es preferible operar en presencia de cristales semilla de la "Forma B" polimórfica y de una proporción final de agua inferior al 2 %, introduciendo la solución de 2-etilhexanoato de sodio durante un período de 1 a 7 horas y operando a una temperatura de 10 a 40 °C, y muy preferiblemente de 30 a 35 °C.
- 10 La invención también se refiere en particular a un procedimiento como se define anteriormente, para la preparación de la sal sódica de fórmula (I), en la "Forma B" polimórfica anhidra, caracterizada porque una solución etanólica de la sal de tetrabutylamonio de (1R, 2S), 5R) -7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida se agrega a una mezcla de etanol/agua de 2-etilhexanoato de sodio, que además opera bajo las mismas condiciones de solvente y temperaturas como las descritas anteriormente.
- 15 Un procedimiento como el definido anteriormente, para la preparación de la sal sódica de fórmula (I), en su forma pseudopolimórfica monohidratada "Forma A" como se describe en el presente documento, se caracteriza porque una solución de 2-etilhexanoato de sodio en etanol puro se agrega a una solución de la sal de tetrabutylamonio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en una mezcla de etanol/agua de tal manera que la proporción final de agua es de 3 a 10 % en peso del solvente, operando a una temperatura de 10 a 40 °C. La cristalización se lleva a cabo en ausencia de cristales semilla o mediante la adición de cristales semilla de la "Forma A" pseudopolimórfica.
- 20 Los parámetros, tales como la proporción de agua en la mezcla de reacción, la duración de la adición, la temperatura y la concentración, actúan de manera interdependiente sobre la forma cristalina. Para obtener la forma A pura, es preferible operar a una temperatura de 20 a 35 °C y muy preferiblemente a temperatura ambiente, en presencia de cristales semilla de la "Forma A" pseudopolimórfica, una proporción final de agua mayor del 5 % en peso del solvente, e introduciendo la solución de 2-etilhexanoato de sodio durante un período de 30 minutos a 2 horas.
- 25 Otro procedimiento como el definido anteriormente, para la preparación de la sal sódica de fórmula (I), en la "Forma A" pseudopolimórfica monohidratada, se caracteriza porque una solución etanólica de la sal de tetrabutylamonio de (1R,2S 5R) -7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida se agrega a una mezcla de etanol/agua de 2-etilhexanoato de sodio, que opera bajo las mismas condiciones de solvente y temperaturas como las descritas anteriormente.
- 30 Un procedimiento como el definido anteriormente, para la preparación de la sal sódica de fórmula (I), en su forma polimórfica anhidra "Forma D" como se describe en el presente documento, se caracteriza porque se agrega una solución etanólica de 2-etilhexanoato de sodio a una solución etanólica de la sal de tetrabutylamonio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, que opera a temperatura ambiente. La cristalización se lleva a cabo en ausencia de cristales semilla o mediante la adición de cristales semilla de la "Forma D" polimórfica u opcionalmente, de la "Forma A" pseudopolimórfica.
- 35 Los parámetros tales como la proporción de agua en la mezcla de reacción, la duración de la adición, la temperatura y la concentración actúan de manera interdependiente sobre la forma cristalina. Para obtener la forma D pura, es preferible operar en ausencia de cristales semilla, introduciendo la solución de 2-etilhexanoato de sodio durante un período de 30 minutos o menos, y operando a temperatura ambiente.
- 40 Otro procedimiento como el definido anteriormente, para la preparación de la sal sódica de fórmula (I), en su "Forma D" polimórfica, se caracteriza porque una solución etanólica de la sal de tetrabutylamonio de (1R,2S 5R) -7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida se agrega a una solución etanólica de 2-etilhexanoato de sodio, que opera bajo las mismas condiciones de solvente y temperatura que las descritas anteriormente.
- 45 Otra forma pseudopolimórfica dihidratada llamada "Forma E", como se describe en el presente documento, se obtuvo mediante un procedimiento que se caracteriza porque los cristales de la "Forma A" se suspenden en agua, y luego se deja que la suspensión se evapore lentamente en una atmósfera húmeda. Los cristales también se han obtenido por trituración de 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" anhidra y la "Forma D" a la forma "monohidratada". A "y luego a la "Forma E" dihidratada. Esta "Forma E" es particularmente estable en humedades superiores a más del 70 % de humedad relativa. La forma C es anhidra y altamente higroscópica, ya que se convierte en "Forma A" monohidratada a una humedad relativa tan baja como el 5 %.
- 50 Las formas polimórficas y pseudopolimórficas "A", "B", "D" y "E" nunca se han observado durante la preparación de la sal sódica del compuesto racémico trans-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo. [3.2.1] octano-2-carboxamida descrita en la solicitud WO 02/10172. El análisis del monocristal de este material, según se prepara y describe en el Ejemplo 8 dado a continuación, muestra la presencia de enantiómeros y dos moléculas de agua dentro de la célula unitaria, característica de un compuesto racémico dihidratado. La mayor solubilidad en agua del enantiómero en comparación
- 55 con el racemato hace que sea altamente improbable que alguna de las formas enantioméricas pueda obtenerse por concentración y cristalización en agua. Tampoco pueden prepararse a escala industrial en las condiciones descritas en la solicitud WO 02/10172, como las soluciones acuosas excesivamente diluidas resultantes del intercambio iónico

y la estabilidad de la sal sódica de (1R,2S 5R) -7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida no permite su concentración y su cristalización por evaporación del agua.

5 Se obtuvieron cristales semilla de la "Forma A" pseudopolimórfica al agregar, durante cuarenta y cinco minutos, 19 volúmenes de etanol a una solución de la sal sódica amorfa de (1R,2S 5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en un volumen de agua, enfriando hasta 5 °C en una hora y luego manteniéndolo a esta temperatura, filtrando y finalmente secando.

10 Los cristales semilla de la "Forma B" polimórfica se obtuvieron disolviendo la sal amorfa en 33 volúmenes de metanol, agregando 10 volúmenes de etanol a 60 °C, la concentración de la solución a aproximadamente 10 volúmenes a temperatura ambiente y luego la destilación del metanol a volumen constante, todavía a temperatura ambiente, con etanol (se agregan 25 volúmenes). La "Forma B" polimórfica así obtenida se filtró y luego se secó.

Las formas polimórficas y pseudopolimórficas "A", "B", "D" y "E" son estables y homogéneas, lo que es particularmente importante para su preparación a escala industrial, así como para su almacenamiento y utilización en el proceso de formulación.

15 Se ha encontrado que los cristales de Forma D son muy pequeños, lo que hace que la filtración sea difícil y lenta y, por lo tanto, dificulta la preparación de la Forma D.

También se ha encontrado que la Forma E es algo menos estable porque tiende a perder agua e hidrolizarse durante el almacenamiento prolongado y a una temperatura más alta.

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

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

Así, la Forma B es la forma más preferida.

25 Sin embargo, la Forma B no es fácil de preparar porque, en ausencia de semilla, si el agua se excluye simplemente, o si se cristaliza rápidamente, se puede producir la Forma D cinética en lugar de la Forma B, por ejemplo, véase el Ejemplo 5 más adelante.

Sorprendentemente, se ha encontrado que es mejor usar un poco de agua en el procedimiento para preparar la Forma B anhidra. Si se usa demasiada agua, se producirá la Forma A, como en los ejemplos 3 y 4. El intervalo de agua que produce la forma B es relativamente estrecho.

30 En general, la forma obvia de "dirigir" la cristalización a una forma particular es sembrarla con esa forma, sin embargo, hemos encontrado que la siembra con la forma A puede generar las formas B, D y E, véanse los ejemplos 2,5 y 6. Por lo tanto, muy inusualmente en este caso, la siembra sola no es suficiente para lograr una forma cristalina particular.

35 Sorprendentemente, por lo tanto, de las formas cristalinas "A", "B", "D" y "E" (que son todas más estables que la forma amorfa de NXL104), la forma B es la forma más preferida. La forma B es anhidra, pero de nuevo, sorprendentemente, la presente invención describe un proceso robusto y reproducible para la preparación de la forma B, que puede ampliarse hasta un nivel industrial y, sin embargo, en lugar de ser completamente anhidro, dicho proceso utiliza algo de agua o un largo tiempo de adición para minimizar el riesgo de obtener la forma no deseable D.

40 La "Forma A" pseudopolimórfica es un monohidrato (contenido de agua teórico de 5,90 %) en peso y la "Forma E" pseudopolimórfica es un dihidrato. Al acoplar el análisis termogravimétrico (TGA) con el análisis térmico diferencial (SDTA) a 10 °C/min, la "Forma A" pseudopolimórfica muestra una pérdida de peso de 5,7 % a aproximadamente 110 °C, correspondiente a la deshidratación de la sal, seguida por una descomposición exotérmica con pérdida de peso entre 220 y 240 °C. Mediante la misma técnica, la "Forma E" pseudopolimórfica muestra una primera pérdida de peso del 5 % a aproximadamente 60 °C y luego una segunda pérdida de peso del 5 % a aproximadamente 100 °C antes de la descomposición entre 220 y 240 °C. Esta pérdida de agua en 2 etapas corresponde a una forma dihidratada con dos moléculas de agua no equivalentes en la red cristalina.

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

50 Las formas polimórficas y pseudopolimórficas "A", "B", "D" y "E" de acuerdo con la invención se caracterizan además por los espectros de rayos X ("patrón de difracción de XRPD") tal como se presentan a continuación y muy particularmente por líneas características específicas. Se muestra en las tablas dadas a continuación.

- Los patrones experimentales de difracción en polvo se obtuvieron por difracción de rayos X en polvo en un instrumento X'pert Pro Philips con la radiación $K\alpha$ de cobre ($\lambda = 1,5406\text{\AA}$). Las muestras, sin moler, se colocan en una placa de vidrio y se analizan a temperatura ambiente y humedad con un ángulo de 2θ de 5 a 50° . Los picos característicos de cada forma se determinaron a partir de las cinco líneas que generalmente son las más intensas.
- 5 Los picos específicos de cada forma solo se detectaron en las formas polimórficas de acuerdo con la invención. El valor medio de cada pico y su desviación estándar se calcularon a partir de los valores experimentales de muestras representativas de cada forma.
- Las estructuras cristalinas de los monocristales de E y las formas racémicas de dihidrato se obtuvieron a 296 K en un difractómetro de eje Rigaku Rapid R equipado con un ánodo de cobre giratorio ($I = 1,5406\text{\AA}$). Las estructuras de cristales de monocristal de la forma A se obtuvieron a 233 K en un difractómetro Bruker Nonius con la radiación $K\alpha$ de molibdeno ($I = 0,7093\text{\AA}$). Los patrones de difracción en polvo normalmente se miden usando radiación de cobre $K\alpha$. Para la comparación con los patrones de polvo experimentales, los patrones teóricos de difracción en polvo para las formas pseudopolimórficas A y E y del dihidrato racémico se calcularon a partir de los datos de estructura cristalina correspondientes usando el valor apropiado para la radiación de $K\alpha$ de cobre ($1,5406\text{\AA}$).
- 10 En los dibujos adjuntos, las Figuras 1 a 5 muestran los patrones experimentales de difracción XRPD de las formas polimórficas y pseudopolimórficas A, B, D y E, así como las líneas específicas de estas formas.
- La Figura 6 muestra el patrón de difracción de XRPD del compuesto racémico descrito en la solicitud WO 02/10172.
- La Figura 7 muestra el patrón teórico de difracción de XRPD de la forma dihidratada del compuesto racémico (monocristal preparado a continuación en el Ejemplo 8).
- 20 La Figura 8 muestra una comparación de los patrones de difracción de XRPD de la forma racémica frente a las formas cristalinas A, B, D, E.
- Las figuras 9 y 10 muestran una comparación de los patrones de difracción de XRPD de la forma racémica frente a la forma dihidratada del compuesto racémico (monocristal preparado a continuación en el Ejemplo 8).
- La figura 11 muestra una representación de la red cristalina del monocristal del racemato dihidrato.
- 25 La Figura 12 muestra una comparación de los patrones de difracción de XRPD de la forma dihidratada del compuesto racémico (monocristal preparado a continuación en el Ejemplo 8) frente a las formas cristalinas A, B, D, E.
- La Figura 13 muestra el patrón de difracción XRPD de la Forma C.
- Los datos característicos de estos patrones de difracción son los siguientes.
- 30 Los picos (o líneas) característicos son generalmente los de mayor intensidad. Los picos (o líneas) específicos son específicos de esa forma polimórfica o pseudopolimórfica en particular.

Forma A (XRPD teórico a 233K)			2 Theta (XRPD experimental a 293 K)
Picos característicos	Espaciamiento interplanar (Å)	2 Theta	
1	10,39	8,50	8,48
2	5,76	5,36	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	10,39	8,50	8,48

Forma B

ES 2 721 228 T3

Picos característicos	Espaciamiento interplanar (Å)	2 Theta (XRPD 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	12,91 ± 0,02

Forma D		
Picos característicos	Espaciamiento interplanar(Å)	2 Theta (XRPD 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 (XRPD teórico a 296K)			2 Theta (XRPD experimental a 293 K)
Picos característicos	Espaciamiento 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			

Forma E (XRPD teórico a 296K)			2 Theta (XRPD experimental a 293 K)
Picos característicos	Espaciamiento interplanar(Å)	2 Theta	
1	5,90	15,01	15,04
2	3,62	24,57	24,56

Picos específicos (a 293K)		
Forma	Espaciamiento 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	15,01
	3,62	24,57

Forma racémica del dihidrato (XRPD teórico a 296K)		
Picos característicos	Espaciamiento 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 Como se mencionó anteriormente, los compuestos azabicíclicos descritos en las solicitudes WO 02/10172 y WO 03/063864 son muy útiles en la terapéutica antibacteriana. Este es en particular el caso de la sal de sodio de 7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida descrita en estas solicitudes, debido a su notable acción inhibitoria sobre las beta-lactamasas en bacteria patogénica.

10 Debido a sus propiedades intrínsecas, la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, y en particular las formas cristalinas polimórficas y pseudopolimórficas "A", "B", "D" y "E" son particularmente adecuadas para su uso en terapias antibacterianas.

Por lo tanto, la invención también se refiere a dicha sal de sodio en su forma cristalina polimórfica "B" para su uso como medicamento, y en particular un medicamento que es un inhibidor de beta-lactamasas.

15 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona la forma cristalina polimórfica "B" de la sal sódica de (1R,2S 5R) -7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano -2-carboxamida como se describe en el presente documento en combinación con un agente antibacteriano para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Agentes antibacterianos para 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-sulfooxi-1, 6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida son

preferiblemente antibióticos del tipo β -lactamina. Los antibióticos del tipo de β -lactamina incluyen penams, penems, cepheems, carbacephems, oxacephems, cefamicinas, también penicilinas tales 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 tales como cefalotina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxil, cefamandole, cefazolin, cefalexin, cefradine, ceftizoxime, ceftoxitin, cefacetile, cefotiam, cefotaxime, cefsulodin, cefoperazone, ceftizoxime, cefmenoxime, cefmetazole, cefaloglicina, cefonicid, cefodizime, cefpirome, ceftazidime, ceftaroline o un profármaco de los mismos tales como ceftaroline fosamil, ceftriaxone, cefpiramide, cefbuperazone, ceftazopran, cefepime, cefoselis, ceftuprenam, cefuzonam, cefpimizole, cefclidin, cefixime, ceftibuten, cefdinir, cefpodoxime axetil, cefpodoxime proxetil, cefteteram pivoxil, cefetamet pivoxil, cefcapene pivoxil, o cefditoren, pivoxil, cefuroxime, cefuroxime axetil, loracarbef o latamoxef, también carbapenems tales como imipenem, meropenem, biapenem o panipenem y también monobactams tales como aztreonam y carumonam, así como sus sales.

Un agente antibacteriano particular es la ceftazidima.

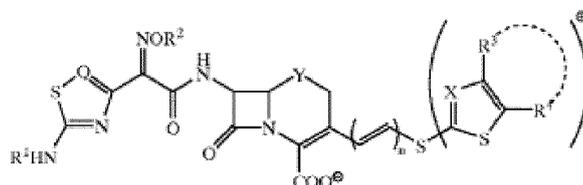
De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona la forma polimórfica "Forma B" de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida como se describe en el presente documento, en combinación con ceftazidima para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Un agente antibacteriano particular es ceftaroline fosamil.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona la forma polimórfica "Forma B", de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida como se describe en el presente documento, en combinación con ceftaroline fosamil para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Ceftaroline es una nueva cefalosporina parenteral con un amplio espectro de actividad contra patógenos gram-negativos y gram-positivos clínicamente adquiridos en la comunidad y adquiridos en hospital, entre ellos Staphylococcus aureus resistente a la meticilina y Streptococcus pneumoniae resistente a múltiples fármacos.

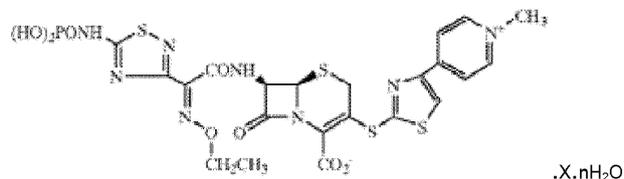
La Patente de Estados Unidos N° 6.417.175 describe compuestos que tienen excelentes actividades antibacterianas para un amplio intervalo de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Estos compuestos están representados por la fórmula general:



en donde R1-R4, Q, X, Y y n son como se definen en los mismos.

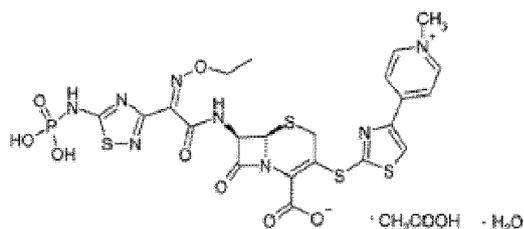
La Patente de Estados Unidos N° 6.417.175 divulga procedimientos para preparar los compuestos, y divulga genéricamente formulaciones de los compuestos, tales como soluciones acuosas y salinas para inyección. Uno de tales compuestos es 7 β - [2 (Z) -etoxiimino-2- (5-fosfonoamino-1,2,4-tiadiazol-3-il) acetamido] -3- [4- (1-metil-4-piridinio) -2-tiazolotio] -3-cefem-4-carboxilato.

La Patente de Estados Unidos N° 6.906.055 describe un género químico que incluye compuestos de fórmula:



Ceftaroline fosamil es un antibiótico cefalosporina profármaco estéril, sintético, parenteral. El profármaco soluble en agua de N-fosfonoamino se convierte rápidamente en la ceftarolina bioactiva, que se ha demostrado que exhibe actividad antibacteriana. Ceftaroline fosamil se conoce 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-eno-2-carboxilato.

Ceftaroline fosamil puede ser una forma hidratada de ácido acético.



La Patente de Estados Unidos N° 7.419.973 divulga composiciones que comprenden ceftarolina fosamil y un ajustador de pH, tal como, L-arginina.

5 Las infecciones bacterianas incluyen, pero no se limitan a, infecciones complicadas de la piel y la estructura y neumonía adquirida en la comunidad. En algunas realizaciones, la neumonía adquirida en la comunidad puede ser debida a un microorganismo, tal como *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Escherichia* y *Moraxella*. En realizaciones adicionales, la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad puede deberse a un microorganismo, que incluye, entre otros, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Moraxella catarrhalis*. En otras realizaciones, la neumonía adquirida en la comunidad puede deberse a *Enterobacter*, *Proteus* o *Serratia*. En realizaciones adicionales, la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad puede deberse a *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis* o *Serratia marcescens*.

15 En realizaciones de ejemplo, el microorganismo puede ser *Streptococcus pneumoniae*. La cepa de *Streptococcus pneumoniae* puede ser susceptible a la penicilina, resistente a la penicilina o resistente a múltiples fármacos. En realizaciones de ejemplo, el microorganismo puede ser *Streptococcus pneumoniae* serotipo 19A. En algunas realizaciones, la neumonía adquirida en la comunidad puede estar asociada con bacteriemia concurrente. En otras realizaciones de ejemplo, el microorganismo puede ser *Staphylococcus aureus*. La cepa o aislado de *Staphylococcus aureus* puede ser susceptible a la meticilina o resistente a la meticilina. En otras realizaciones de ejemplo, el microorganismo puede ser *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*. En realizaciones de ejemplo, el microorganismo puede ser una cepa de *Haemophilus influenzae* resistente a la ampicilina no productora de β -lactamasa (BLNAR).

Los medicamentos tal como se definieron anteriormente se utilizan en forma de composiciones farmacéuticas, si es necesario se mezclan con un excipiente orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable, adecuado para el procedimiento de administración buscado, y la invención también se refiere a dichas composiciones farmacéuticas.

25 Las formas cristalinas "B" de la presente invención se pueden presentar para la administración a pacientes solos o en combinación con un agente antibacteriano, tal como, por ejemplo, ceftazidima, ceftarolina o un profármaco de ceftarolina tal como ceftarolina fosamil. La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden la forma cristalina de la invención sola o en combinación con un agente antibacteriano, tal como, por ejemplo, ceftazidima, ceftarolina o un profármaco de ceftarolina tal como ceftarolina fosamil. Las composiciones pueden comprender además uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

30 Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y se presentan en las formas farmacéuticas comúnmente utilizadas en medicina humana tal como, por ejemplo, comprimidos simples o recubiertos, cápsulas, gránulos, supositorios, preparaciones inyectables, pomadas, cremas, geles; Se preparan por los procedimientos habituales. El ingrediente o ingredientes activos pueden incorporarse en ellos con excipientes utilizados habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no acuosos, grasas de origen animal o vegetal, derivados de parafina, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

35 Estas composiciones también pueden estar en forma de sal sódica según la invención, y en particular la forma polimórfica "B" como tal, destinada a disolverse de manera extemporánea en un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril apirogénica.

La invención finalmente se refiere a las composiciones farmacéuticas como se definieron anteriormente, caracterizadas por que contienen además, como ingrediente, un medicamento antibacteriano del tipo beta-lactamina.

45 La forma cristalina de la presente invención se puede usar para tratar a un paciente al mismo tiempo que la dosis de un agente antibacteriano, o por separado. En realizaciones de ejemplo, la forma cristalina se puede usar en combinación con el agente antibacteriano, por ejemplo ceftazidima o ceftarolina fosamil en una composición. En otras realizaciones, se puede usar una composición que comprende la forma cristalina para tratar a un paciente simultáneamente con una composición que comprende el agente antibacteriano (por ejemplo, ceftazidima o ceftarolina fosamil).

50 La dosis de la forma cristalina "B" puede variar de acuerdo con varios factores, incluidos, entre otros, el tipo de infección bacteriana y el microorganismo que causa la infección.

En algunas realizaciones, la dosis diaria de la forma cristalina puede oscilar desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 g. En realizaciones específicas, 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 realizaciones de ejemplo, 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 1 100 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 algunas realizaciones de ejemplo, la dosis diaria es de 800 mg. En otras realizaciones de ejemplo, la dosis diaria es de 1200 mg. En algunas realizaciones de ejemplo, la dosis diaria es de 800 mg. En otras realizaciones de ejemplo, la dosis diaria es de 500 mg.

Algunas realizaciones comprenden administrar la forma cristalina en combinación con entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 2400 mg de ceftazidima. En realizaciones adicionales, la ceftazidima se puede administrar en una cantidad entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1200 mg. En algunas realizaciones, la ceftazidima se puede administrar en una cantidad entre aproximadamente 200 mg y 1000 mg. En realizaciones de ejemplo, 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, 1 100 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.

Algunas realizaciones comprenden administrar la forma cristalina en combinación con entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 2400 mg de ceftarolina o un profármaco de la misma (por ejemplo, ceftarolina fosamil). En realizaciones adicionales, la ceftarolina o un profármaco de la misma se pueden administrar en una cantidad entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1200 mg. En algunas realizaciones, la ceftarolina o un profármaco de la misma se pueden administrar en una cantidad entre aproximadamente 200 mg y 1000 mg. En realizaciones de ejemplo, 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, 1 100 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 de fosamil de ceftarolina puede ser de aproximadamente 1200 mg.

La cantidad de la forma cristalina y el agente antibacteriano se pueden usar para proporcionar una dosis única o múltiples dosis divididas por día. Por ejemplo, la cantidad se puede utilizar como una dosis diaria única. En realizaciones de ejemplo, se pueden administrar diariamente aproximadamente 800 mg de la forma cristalina "B" con aproximadamente 800 mg de ceftarolina o un profármaco de la misma (por ejemplo, ceftaroline fosamil). En otras realizaciones de ejemplo, se pueden administrar diariamente aproximadamente 1200 mg de la forma cristalina "B" con aproximadamente 1200 mg de ceftarolina o un profármaco (por ejemplo, ceftarolina fosamil) de la misma. En algunas realizaciones, la cantidad se puede administrar en dos a ocho dosis por día. Por ejemplo, se pueden administrar aproximadamente 400 mg de la forma cristalina y aproximadamente 400 mg de ceftarolina o un profármaco de la misma (por ejemplo, ceftarolina fosamil) cada 12 horas (es decir, 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 (por ejemplo, ceftarolina fosamil) cada 12 horas (es decir, dos veces al día).

En algunas realizaciones, la relación de la forma cristalina al agente antibacteriano puede variar de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 10:1. La proporción puede variar según el tipo de infección y el agente antibacteriano. En realizaciones de ejemplo, la relación de forma cristalina a agente antibacteriano puede estar entre aproximadamente 1:10 a 5: 1.

En realizaciones específicas, los procedimientos comprenden administrar la forma cristalina en combinación con ceftarolina o un profármaco de ceftarolina, tal como, ceftarolina fosamil. En realizaciones de ejemplo, los procedimientos incluyen administrar la forma cristalina y la ceftarolina fosamil en una relación de aproximadamente 1: 1 a 5: 1, tal como, por ejemplo, 1: 1, 2: 1, 3: 1, 4: 1, 5: 1. Las realizaciones de ejemplo comprenden administrar la forma cristalina "B" y ceftaroline fosamil en una proporción de 1:1. Por ejemplo, se pueden administrar aproximadamente 400 mg de la Forma "B" en combinación con aproximadamente 400 mg de ceftazidima fosamil. En algunas realizaciones, se pueden administrar aproximadamente 600 mg de la Forma "B" con aproximadamente 600 mg de fosamil de ceftarolina.

En realizaciones de ejemplo, la forma cristalina y la ceftarolina o un profármaco de la misma pueden administrarse por vía parenteral. Los procedimientos adecuados para la administración parenteral incluyen, pero no se limitan a, administrar una preparación acuosa estéril de la forma cristalina sola o en combinación con un agente antibacteriano, que preferiblemente es isotónico con la sangre del receptor (por ejemplo, solución salina fisiológica). Tales preparaciones pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes y liposomas u otros sistemas de

micropartículas, que están diseñados para dirigir el compuesto a los componentes de la sangre o uno o más órganos. La preparación puede presentarse en forma de dosis unitaria o multidosis.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento generalmente tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

El término "profármaco" significa un compuesto que es un precursor de fármaco, que tras la administración a un sujeto experimenta una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto, que es una fracción activa. Los profármacos adecuados de ceftarolina incluyen, pero no se limitan a, derivados de fosfonocefem, tales como, por ejemplo, 7β- [2 (Z) -etoxiimino-2- (5-fosfonoamino-1,2,4-tiadiazol-3-il) acetamido] -3-[4- (1-metil-4-piridinio) -2-tiazoltio] -3-cefem-4-carboxilato.

El término "alrededor de" o "aproximadamente" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular determinado por un experto en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor, es decir, las limitaciones de sistema de medida. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 1 o más de 1 desviación estándar, según la práctica en la técnica. Alternativamente, "aproximadamente" con respecto a las composiciones puede significar más o menos un intervalo de hasta el 20 %, preferiblemente hasta el 10 %, más preferiblemente hasta el 5 %. Alternativamente, particularmente con respecto a los sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferiblemente dentro de 5 veces, y más preferiblemente dentro de 2 veces, de un valor. Cuando se describen valores particulares en la solicitud y las reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario, el término "aproximadamente" significa dentro de un rango de error aceptable para el valor particular. Por ejemplo, cuando se refiere a un período de tiempo, por ejemplo, las horas, los valores actuales ($\pm 20\%$) son más aplicables. Así, 6 horas pueden ser, por ejemplo, 4,8 horas, 5,5 horas, 6,5 horas, 7,2 horas, así como las 6 horas habituales.

Los términos "trato", "tratamiento" y "tratar" se refieren a uno o más de los siguientes: aliviar o aliviar al menos un síntoma de una infección bacteriana en un sujeto; aliviar o aliviar la intensidad y/o la duración de una manifestación de infección bacteriana experimentada por un sujeto; y detener, retrasar el inicio (es decir, el período anterior a la manifestación clínica de la infección) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar una infección bacteriana.

El término "neumonía adquirida en la comunidad" tal como se usa en el presente documento es equivalente y se ha usado indistintamente con el término "neumonía bacteriana adquirida en la comunidad".

El término "terapéuticamente eficaz" aplicado a una dosis o cantidad se refiere a la cantidad de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para dar como resultado una actividad deseada tras la administración a un mamífero que lo necesite. Una "cantidad efectiva" significa la cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que, cuando se administra a un paciente para tratar una infección o enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento. La "cantidad efectiva" variará dependiendo del ingrediente activo, el estado de la infección, la enfermedad o condición a tratar y su gravedad, y la edad, el peso, la condición física y la capacidad de respuesta del mamífero a tratar.

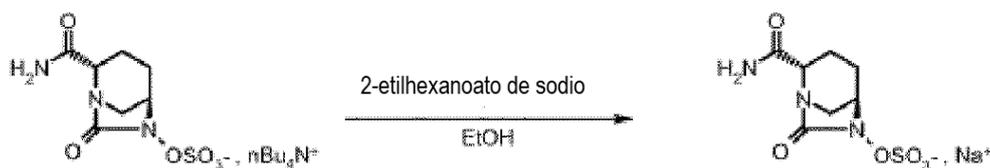
Se sabe que se puede obtener un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno o más errores de medición que dependen de las condiciones de medición (como el equipo o la máquina utilizada). En particular, generalmente se sabe que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición. Por lo tanto, debe entenderse que la forma cristalina B de la presente invención no se limita a los cristales que proporcionan un patrón de difracción de rayos X en polvo idéntico al patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 2 y cualquier cristal que proporcione difracción de rayos X en polvo los patrones sustancialmente iguales a los que se muestran en la Figura 2 se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Una persona experta en la técnica de difracción de rayos X en polvo es capaz de juzgar la identidad sustancial de los patrones de difracción de rayos X en polvo.

Los expertos en la técnica de la difracción de rayos X en polvo se darán cuenta de que la intensidad relativa de los picos puede verse afectada, por ejemplo, por granos de tamaño superior a 30 micrones y relaciones de aspecto no unitarias, que pueden afectar el análisis de las muestras. El experto en la materia también se dará cuenta de que la posición de los reflejos puede verse afectada por la altura precisa a la que se asienta la muestra en el difractómetro y la calibración a cero del difractómetro. La planaridad de la superficie de la muestra también puede tener un pequeño efecto. Por lo tanto, los datos del patrón de difracción presentados no deben tomarse 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, London; 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 rayos X en polvo es aproximadamente 5 % o menos, en particular más o menos $0,5^\circ$ 2-theta, y tal grado de error de medición se debe tener en cuenta al considerar los patrones de difracción de rayos X en polvo en las Figuras 1 a 10, 12 y 13. Además, debe entenderse que las intensidades pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales y la preparación de la muestra (orientación preferida).

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos:

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



"Sulfaturamida"

Forma B anhidra

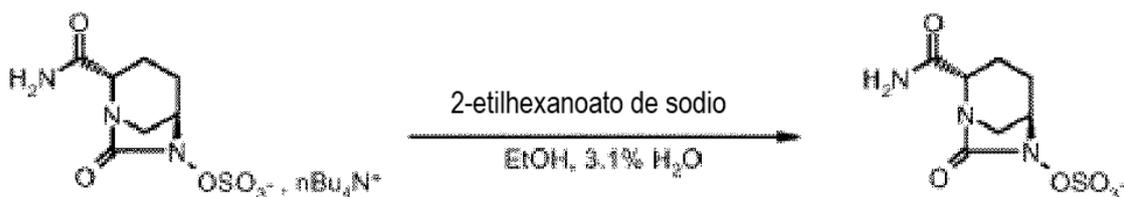
5

Una solución de 2-etilhexanoato de sodio (13,12 g, 79 mmol) en etanol (126 ml) se agrega durante cinco horas a una solución de sulfaturamida (20 g, 39,5 mmol) en etanol (126 ml) agitada a 30 °C y sembrada con unos pocos cristales de forma polimórfica "B". La suspensión se agita durante la noche. La suspensión se enfría a 0-5 °C durante 1 a 2 horas, se filtra y luego se lava con etanol a 5 °C (3x40 ml). Los cristales se secan a presión reducida de 20 mbar a 20 °C. Se obtiene la forma polimórfica "B" (10,79 g, 37,5 mmol, rendimiento del 95,1 %).

10

Se registró un espectro de rayos X ("patrón de difracción XRPD") y se muestra en la Figura 2.

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



"Sulfaturamida"

Forma B anhidra

15

Se añade una solución de sulfaturamida (10 g, 19,7 mmol) en etanol (100 ml) durante cuarenta y cinco minutos a una solución de sodio 2-etilhexanoato (3,80 g, 22,9 mmol) en etanol (95 ml) y agua (5 ml); 3,1 % del peso total del disolvente), se agitó a temperatura ambiente y se sembró con unos pocos cristales de forma pseudopolimórfica "A". La suspensión se agita durante la noche. La suspensión se enfría a 0-5 °C durante 1 a 2 horas, se filtra y luego se lava con etanol a 5 °C (3x30 ml). Los cristales se secan a presión reducida de 20 mbar a 20 °C. Se obtiene la forma polimórfica "B" (4,277 g, 14,9 mmol, rendimiento 75,4 %).

20

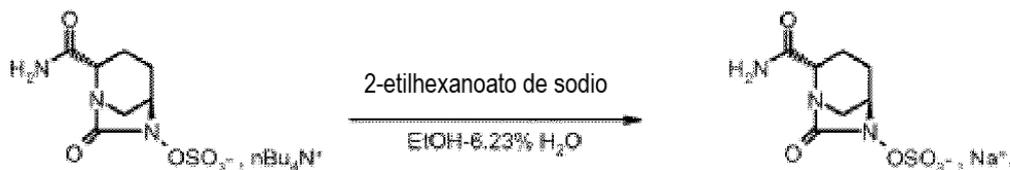
Agua (Karl Fischer): 0.2 %

DSC: pico exotérmico a 221,9 °C

El espectro de XRPD obtenido corresponde a la forma B

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

25



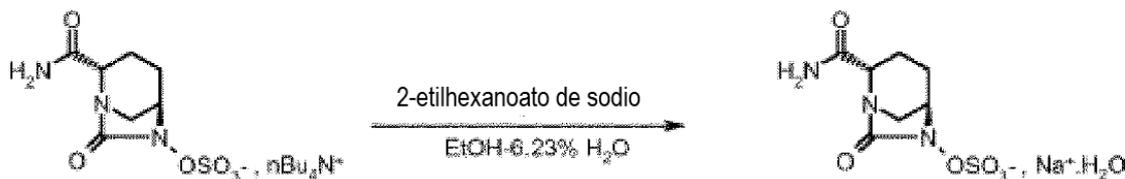
"Sulfaturamida"

Forma A monohidrato

5 Se agrega una solución de 2-etilhexanoato de sodio (6,56 g, 39,4 mmol) en etanol (70 ml) durante cuarenta y cinco minutos a una solución de sulfaturamida (10 g, 19,7 mmol) en una mezcla de etanol (63 ml) y agua (7 ml, 6,23 % del peso total del disolvente), se agitó a 20 °C y se sembró con la forma pseudopolimórfica "A". La suspensión se agita durante la noche. La suspensión se enfría a 0-5 °C durante 1 a 2 horas, se filtra y luego se lava con etanol acuoso (5 %)

Se registró un espectro de rayos X ("patrón de difracción XRPD") y se muestra en la Figura 1.

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



"Sulfaturamida"

Forma A monohidrato

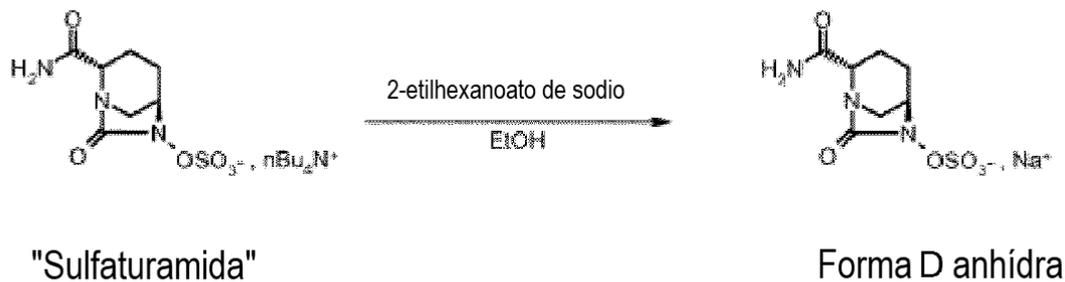
15 Se agrega una solución de sulfaturamida (1 g, 1,97 mmol) en etanol (9,5 ml) y agua (0,5 ml) durante treinta minutos a una solución de sodio 2-etilhexanoato (0,506 g, 3,04 mmol) en etanol (9,5 ml) y agua (0,5 ml). Se agita a temperatura ambiente. La solución (6,23 % del peso total de agua) se siembra con unos pocos cristales de forma pseudopolimórfica "A" para producir una suspensión, que se agita durante la noche. La suspensión se enfría a 0-5 °C durante 1 a 2 horas, se filtra y luego se lava con etanol a 5 °C (3x6 ml). Los cristales se secan a presión reducida de 20 mbar a 20 °C. Se obtiene la forma pseudopolimórfica "A" (0,378 g, 1,24 mmol, rendimiento 62,7 %).

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

20 DSC: pico exotérmico a 238,9 °C

El espectro de XRPD obtenido corresponde a la forma A

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



Se añade una solución de 2-etilhexanoato de sodio (3,28 g, 19,7 mmol) en etanol (25 ml) durante treinta minutos a una solución de sulfaturamida (4 g, 9,87 mmol) en etanol (25 ml), se agita a 20 °C y se siembra con la forma polimórfica "A". La suspensión se agita durante la noche. La suspensión se filtra y luego se lava con etanol a 5 °C (3x10 ml). El sólido se seca a presión reducida de 20 mbar a 20 °C. Se obtiene la forma polimórfica "D" (2,50 g, 8,70 mmol, rendimiento 88,2 %).

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

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

Una muestra de sal sódica del enantiómero de (1R,2S 5R) -7-oxo-6- (sulfooxi) -1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, monohidrato - forma pseudopolimórfica "A" (1 g) se suspende en agua (2 ml). La suspensión, sin agitar, se deja evaporar lentamente a temperatura, presión y humedad ambiente.

El sólido cristalizado se recupera después de la evaporación completa. Se obtiene la forma pseudopolimórfica "E" (1,056 g).

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

Ejemplo de referencia 7: sal sódica de trans-7-oxo-6- (sulfooxi) -1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida racémica

Una solución, en una mezcla de agua-acetona (1-1), de la sal sódica de la trans-7-oxo-6- (sulfooxi) -1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida racémica descrita en el Ejemplo 33c de la solicitud WO 02/10172 se evapora bajo presión reducida, en las condiciones de concentración descritas en dicho ejemplo. La sal se obtiene efectivamente en forma cristalizada como se indica en la solicitud.

Se registró un espectro de rayos X ("patrón de difracción XRPD") y se muestra en la Figura 6.

Se compararon los espectros de rayos X ("patrones de difracción de XRPD") 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 polimórficas y pseudopolimórficas del enantiómero descrito en el presente documento, como se ve claramente en la Figura 8 en los dibujos adjuntos. Las líneas características de las formas polimórficas y pseudopolimórficas "A", "B", "D" o "E" no aparecen en el patrón de difracción de XRPD del compuesto racémico de la técnica anterior.

El patrón de difracción de la forma racémica obtenida por la técnica anterior es una mezcla de varias formas que incluyen la forma racémica dihidratada.

Las figuras 9 y 10 en los dibujos adjuntos muestran los patrones de difracción de XRPD del compuesto racémico.

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

Una solución de la sal sódica de la trans-7-oxo-6- (sulfooxi) -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 arriba (50 mg) en una mezcla de agua (0,5 ml, 10 volúmenes) y acetona (0,5 ml, 10 volúmenes) se deposita sobre un vidrio de reloj debajo de un vaso de precipitados abierto invertido. Después de una evaporación lenta, los cristales se disuelven parcialmente en una mezcla de agua (1 ml, 20 volúmenes) y acetona (1 ml, 20 volúmenes). Después de la segunda evaporación, se obtiene un monocristal de tamaño suficiente para el análisis estructural.

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

5 Se calculó un espectro de XRPD teórico sobre la base del monocristal y se muestra en la Figura 7. Los espectros de rayos X ("patrones de difracción de XRPD") del monocristal y de las formas polimórficas y pseudopolimórficas A, B, D y E de los enantiómeros se compararon. El patrón de difracción del monocristal de la sal racémica es diferente de cada uno de los de las formas cristalizadas polimórficas y pseudopolimórficas del enantiómero descrito aquí, como se ve claramente en la Figura 12. Las líneas características de las formas polimórficas y pseudopolimórficas "A" "B", "D" o "E" no aparecen en el patrón de difracción XRPD del compuesto racémico dihidrato.

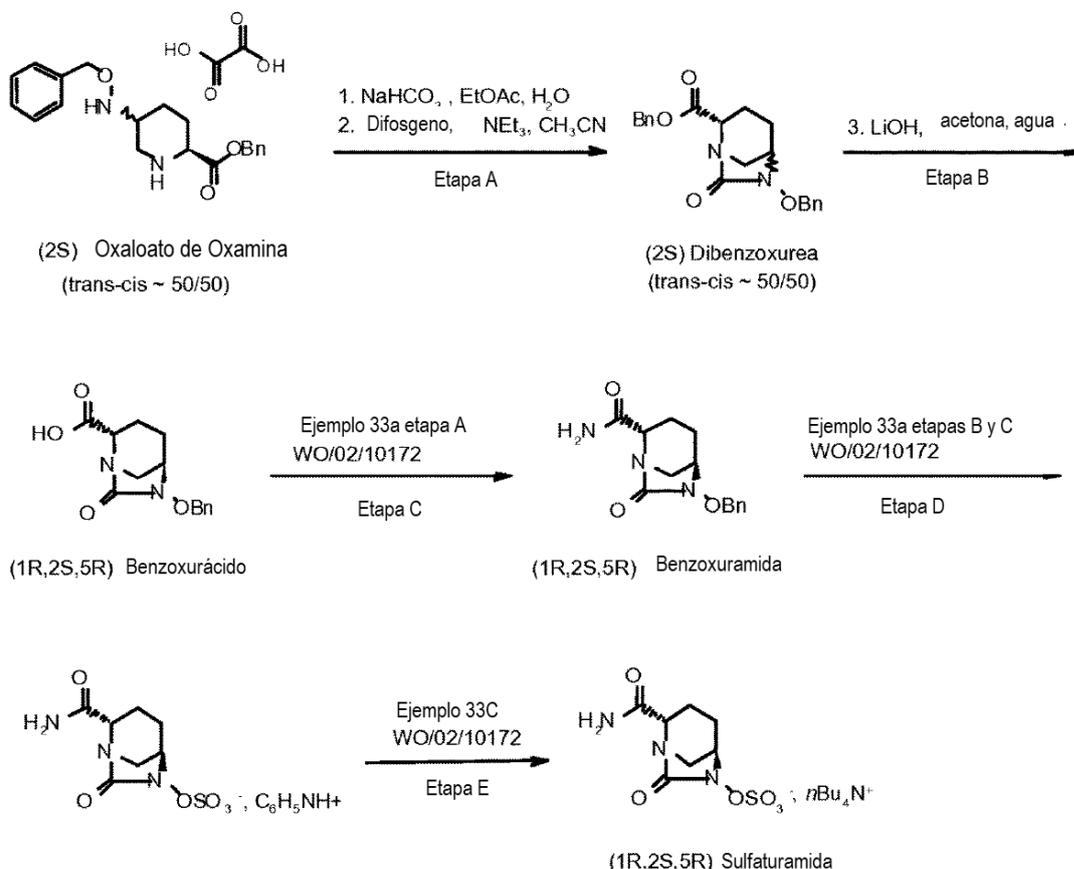
10 **Ejemplo 9: Preparación de "Sulfaturamida" o sal de tetrabutilamonio de (1R,2S 5R) -7-oxo-6- (sulfooxi) -1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida**

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

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

20 La sulfaturamida se obtiene luego por conversión de acuerdo con las condiciones descritas en el Ejemplo 33a, Etapa B, luego en la Etapa C y finalmente en el Ejemplo 33b de la Solicitud WO 02/10172.

Procedimiento B: La "sulfaturamida" también se puede preparar a partir de la mezcla de la sal de oxalato de ácido (2S) -5-benciloxiamino-piperidina-2-carboxílico, éster bencilico (mezcla (2S, 5R)/(2S, 5S) ~ 50/50) descrito en la solicitud FR2921060.



Etapa A: dibenzoxurea o (2S) -7-oxo-6- (2-fenilmetoxi) -1,6-diaza-biciclo [3.2.1] octano 2-bencil 2-carboxilato

Se añade una solución acuosa saturada al 10 % de bicarbonato de sodio (16 l) a una suspensión de la sal de oxalato de ácido (2S) -5-benciloxiamino-piperidina-2-carboxílico, éster bencilico (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). La fase acuosa se separa y luego se vuelve a extraer con acetato de etilo (8 l). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con agua (4 l) y luego se secan sobre sulfato de sodio (2 kg). La solución se filtra y luego se concentra para reemplazar el acetato de etilo con acetonitrilo (35 l). La solución se enfría a 0-5 °C antes de agregar trietilamina (1.25 L) y luego difosgeno (290 mL). La mezcla de reacción se agita a 0-5 °C durante una hora antes de agregar N, N-dimetilaminopiridina (270 g). Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra y luego se diluye con diclorometano (15 l). La solución se agrega a una solución acuosa al 20 % de cloruro de amonio (15 l). La fase orgánica está aislada. La fase acuosa se vuelve a extraer con diclorometano (4 l). Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad para producir el compuesto (1645 g, rendimiento 96 % tal como está, 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 de ciclohexilamina.

Se agrega una solución de hidróxido de litio (79,2 g, 3,3 mol) en agua (3.3 l) en 30 minutos a una solución agitada a 0-5 °C del compuesto obtenido en la Etapa A (1,028 kg, 2,80 mol) en agua (10,3 l) y tetrahydrofurano (1,5 l). La mezcla de reacción se agita durante 1,5 h antes de agregar una mezcla de éter isopropílico-acetato de etilo (8/2 vol/vol, 9,25 l). La fase acuosa se aísla a temperatura ambiente. La fase orgánica se extrae con agua (2x2,57 l). Las fases acuosas se combinan y luego se lavan con una mezcla de isopropil éter-acetato de etilo (8/2 vol/vol, 2 l). La solución acuosa se agita con acetato de etilo (10,3 l), se acidifica con ácido clorhídrico 2N (1,9 l) a pH 2 y luego se satura con cloruro de sodio (4,8 kg). La fase acuosa se aísla y se vuelve a extraer con acetato de etilo (5,14 l). Las fases orgánicas se combinan y se secan sobre sulfato de sodio (1 kg). La solución se concentra al vacío a 40 °C para producir el compuesto (473 g, 61 % de rendimiento como tal, peso/peso).

La sal de ciclohexilamina se prepara 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

Esta operación se lleva a cabo en las condiciones descritas en el Ejemplo 33a, Etapa A de la Solicitud WO 02/10172, comenzando con el compuesto obtenido en la Etapa B anterior para obtener el compuesto.

Etapas D y E: "Sulfaturamida"

Esta operación se lleva a cabo comenzando con el compuesto obtenido en la Etapa C anterior, en las condiciones descritas en la Etapa B del Ejemplo 33a y luego en la Etapa C y finalmente en el Ejemplo 33b de la Solicitud WO 02/10172. El compuesto se obtiene en forma sólida.

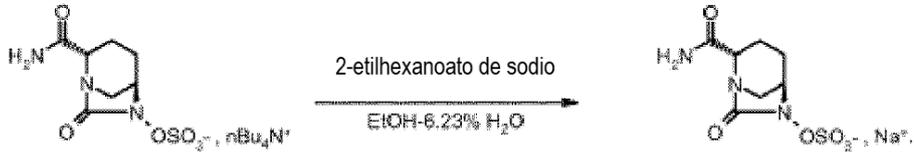
Ejemplo de referencia 10: sal sódica del enantiómero amorfo (1R,2S 5R) -7-oxo-6- (sulfooxi) -1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Una solución de sulfaturamida (6,92 kg, 13,66 mol) en agua (56 l) se eluye en una columna de resina Dowex 50WX8 (83 kg, malla 100-200) preacondicionada por elución de una solución acuosa de hidróxido de sodio y luego se lava con agua. Hasta alcanzar un pH neutro. Las fracciones que contienen el producto se combinan, se filtran, se pesan (76 kg netos) y luego se liofilizan para producir la sal de sodio en forma amorfa (3,72 kg, rendimiento del 94,8 %, pureza por HPLC > 99 %).

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

Una solución de los 10,134 g (20 mmoles) de la sal de tetrabutilamonio de (1R,2S 5R) -7-oxo-6- (sulfooxi) -1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en 48,1 ml de isobutanol y 2,53 ml de agua se filtraron a través de un filtro de 1,6 µm y se agregaron a un reactor con camisa de 500 ml equipado con un agitador superior y una sonda de temperatura interna. La solución se calentó a una temperatura interna de 35°C. Una solución de 6,65 g (40 mmoles) de 2-etilhexanoato de sodio en 49,5 ml de isobutanol y 0,5 ml de agua se filtró a través de un filtro de 1,6 µm y se añadió gota a gota al reactor. La cristalización se produjo durante la adición. La mezcla se agitó durante 1 h adicional a 35°C, seguido de 16 h a 25°C. La mezcla se enfrió a 0°C durante 2 h. Los cristales se aislaron por filtración y se lavaron con una mezcla helada de 19,5 ml de isobutanol y 0,5 ml de agua. Los cristales se secaron al vacío a 35°C durante 20 h. Se obtuvieron 5,48 g de la sal de sodio de trans-7-oxo-6- (sulfooxi) -1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida monohidrato (Forma A), que corresponde a un rendimiento del 90 %.

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



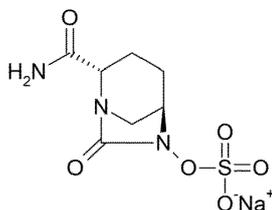
"Sulfaturamida"

Forma A monohidrato

- Se añade una fracción del 5 % de una solución de 2-etilhexanoato de sodio (6,56 g, 39,4 mmol) en etanol (63 ml) durante cinco minutos a una solución de sulfaturamida (10 g, 19,7 mmol) en una mezcla de etanol (63 %) y agua (7 ml, 6,55 % del peso total del solvente) agitada a 20 °C. La mezcla se agita durante 15 minutos. El ciclo de adición/agitación fraccional del 5 % se repite hasta que se produce una cristalización espontánea. La suspensión se calienta luego a 30°C, se agita durante una hora y luego se enfría a 20°C. La adición de la solución de sodio 2-etilhexanoato se reanuda y se completa durante cuarenta y cinco minutos. La suspensión se enfría a 0-5 °C durante 2 horas, se filtra y luego se lava con etanol acuoso (5 %) y se enfría a 5 °C (2x20 ml). Los cristales se secan a presión reducida de 20 mbar a 30 °C. Se obtiene la forma pseudopolimórfica A (5,15 g, 16,9 mmol, rendimiento 85,6 %).
- 5
- 10 Se registró un espectro de rayos X ("patrón de difracción XRPD") y se muestra en la Figura 1.
- Agua (Karl Fischer): 6 % (5,9 % teórico)

REIVINDICACIONES

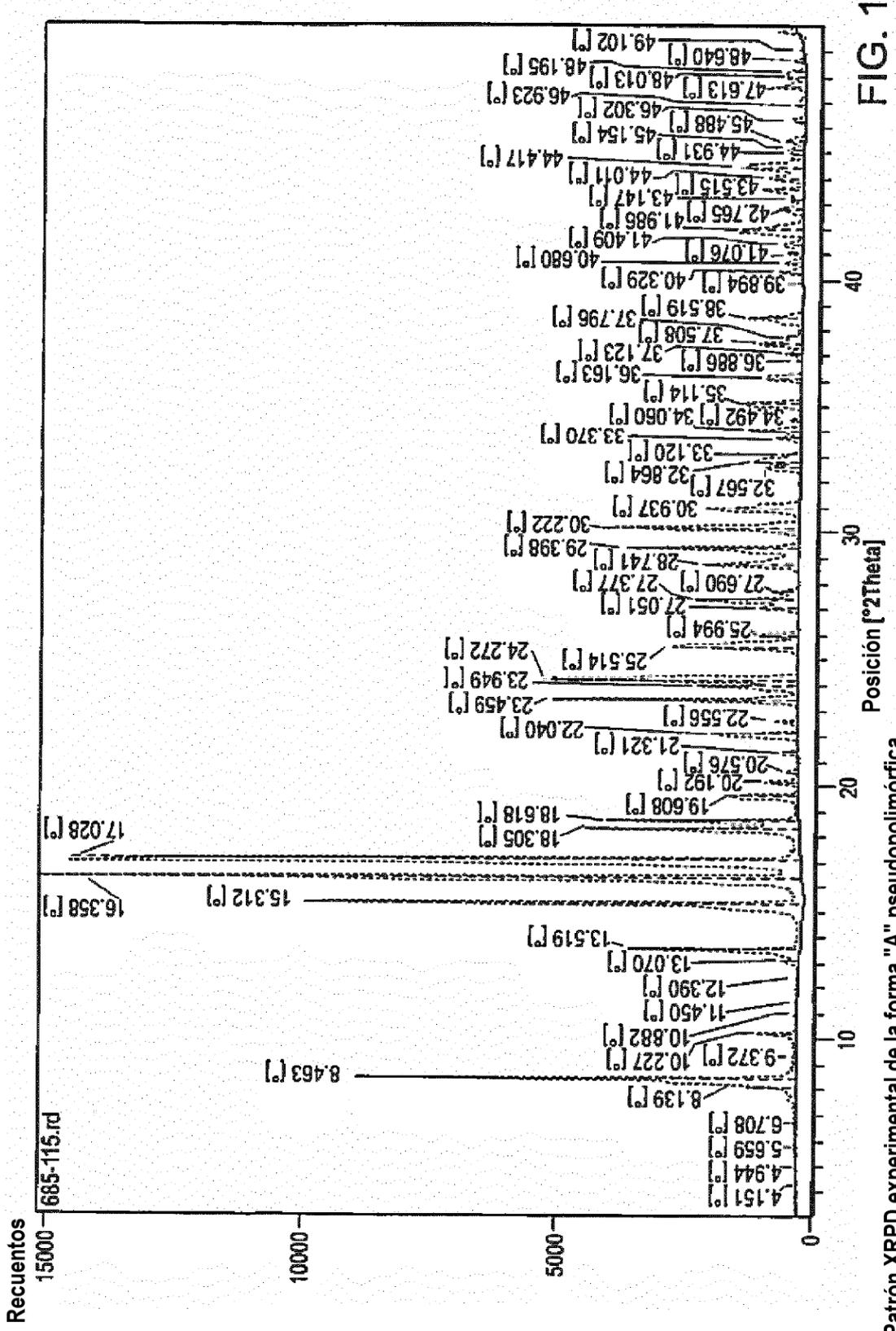
1. La sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de fórmula (I)

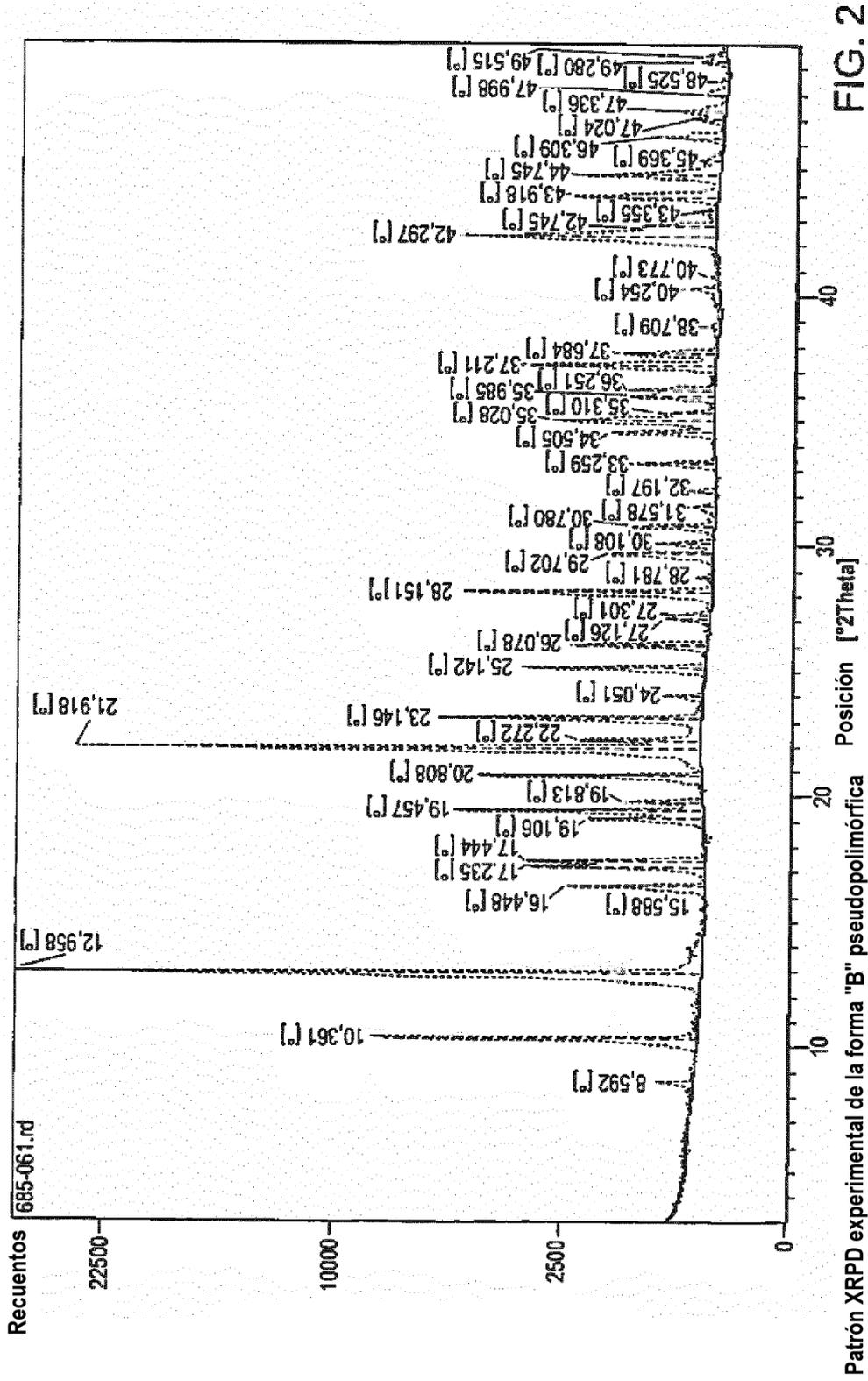


(I)

- 5 en forma cristalizada, anhidra, caracterizada porque la sal está en su forma polimórfica "B", que tiene un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos característicos en 13,0 +/- 0,5 grados 2θ y en 16,5 +/- 0,5 grados 2θ.
2. La sal de sodio de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X con al menos tres picos característicos a 13,0 +/- 0,5 grados 2θ, a 16,5 +/- 0,5 grados 2θ y a 17,2 +/- 0,5 grados 2θ.
- 10 3. La sal de sodio según la reivindicación 1, que tiene un patrón de difracción de rayos X con al menos cuatro picos característicos en 13,0 +/- 0,5 grados 2θ, en 16,5 +/- 0,5 grados 2θ, en 17,2 +/- 0,5 grados 2θ y en 17,5 +/- 0,5 grados 2θ.
4. La sal de sodio de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X con al menos cinco picos característicos en 13,0 +/- 0,5 grados 2θ, en 16,5 +/- 0,5 grados 2θ, en 17,2 +/- 0,5 grados 2θ, en 17,5 +/- 0,5 grados 2θ y a 22,3 +/- 0,5 grados 2θ.
- 15 5. La sal de sodio según la reivindicación 1 que tiene un patrón de difracción de rayos X con al menos cinco picos característicos en 13,0 +/- 0,5 grados 2θ, en 16,5 +/- 0,5 grados 2θ, en 17,2 +/- 0,5 grados 2θ, en 17,5 +/- 0,5 grados 2θ, a 22,3 +/- 0,5 grados 2θ y dos picos específicos a 10,4 +/- 0,5 grados 2θ y a 13,0 +/- 0,5 grados 2θ.
6. Una composición farmacéutica, **caracterizada porque** contiene, como ingrediente, la sal de sodio en forma cristalizada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y, si es apropiado, un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, **caracterizada porque** contiene además, como ingrediente, un medicamento antibacteriano del tipo beta-lactamina.
8. Procedimiento de preparación de la sal de sodio según la reivindicación 1, **caracterizado porque** se agrega una solución de 2-etilhexanoato de sodio en etanol puro a una solución de la sal de tetrabutilamonio de (1R,2S 5R) -7-oxo- 6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, en una mezcla de etanol/agua, de tal manera que la proporción final de agua sea de 0 a 5 % en peso del solvente, operando a una temperatura de 10 a 40 °C, en presencia de cristales semilla de la forma polimórfica "B" o de la forma pseudopolimórfica "A", y los cristales obtenidos se aíslan luego; en el que la forma pseudopolimórfica "A" tiene un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos característicos en 8,5 +/- 0,5 grados 2θ y en 15,3 +/- 0,5 grados 2θ.
- 25 9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado porque** se lleva a cabo en presencia de cristales semilla de la forma polimórfica "B" y una proporción final de agua inferior al 2 %, introduciendo la solución de 2-etilhexanoato de sodio en un período de 1 a 7 horas y operando a una temperatura de 30 a 35 °C.
- 30 10. Procedimiento de preparación de la sal de sodio según la reivindicación 1, **caracterizado porque** una solución de la sal de tetrabutilamonio de (1R,2S 5R) -7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octano-2-carboxamida en etanol puro se agrega a una mezcla de etanol/agua de 2-etilhexanoato de sodio, de tal manera que la proporción final de agua es de 0 a 5 % en peso del solvente, operando a una temperatura de 10 a 40 °C, en presencia de cristales semilla de la forma polimórfica "B" o de la forma pseudopolimórfica "A", y luego se aíslan los cristales obtenidos; en el que la forma pseudopolimórfica "A" tiene un patrón de difracción de rayos X con al menos dos picos característicos en 8,5 +/- 0,5 grados 2θ y en 15,3 +/- 0,5 grados 2θ.
- 35 11. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado porque** se lleva a cabo en presencia de cristales semilla de la forma polimórfica "B" y una proporción final de agua inferior al 2 %, introduciendo la solución de la sal de tetrabutilamonio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida durante un período de 1 a 7 horas y operando a una temperatura de 30 a 35 °C.
- 40

12. La forma polimórfica "B" de la sal sódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con ceftazidima para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.





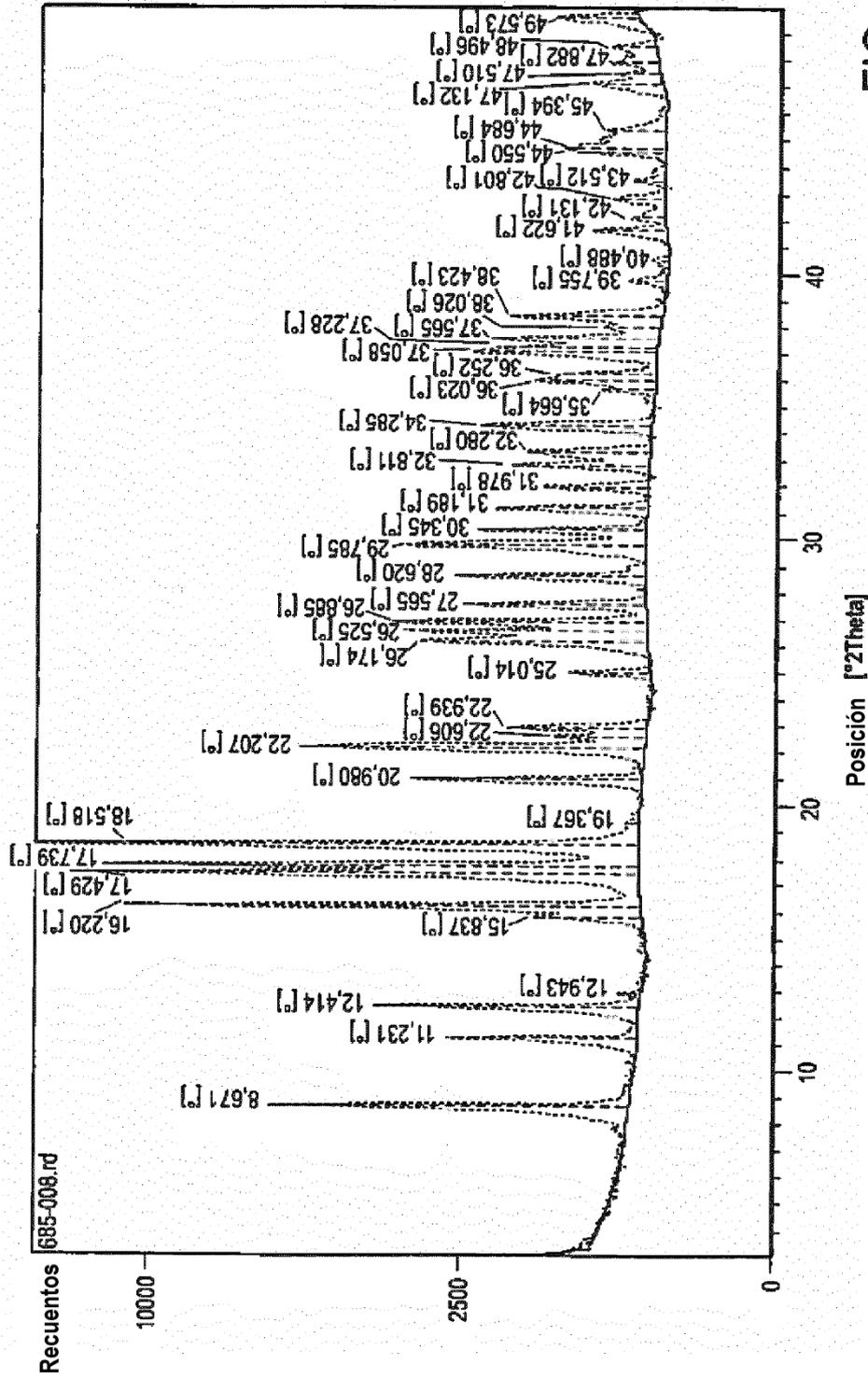


FIG. 3

Patrón XRPD experimental de la forma D pseudopolimórfica

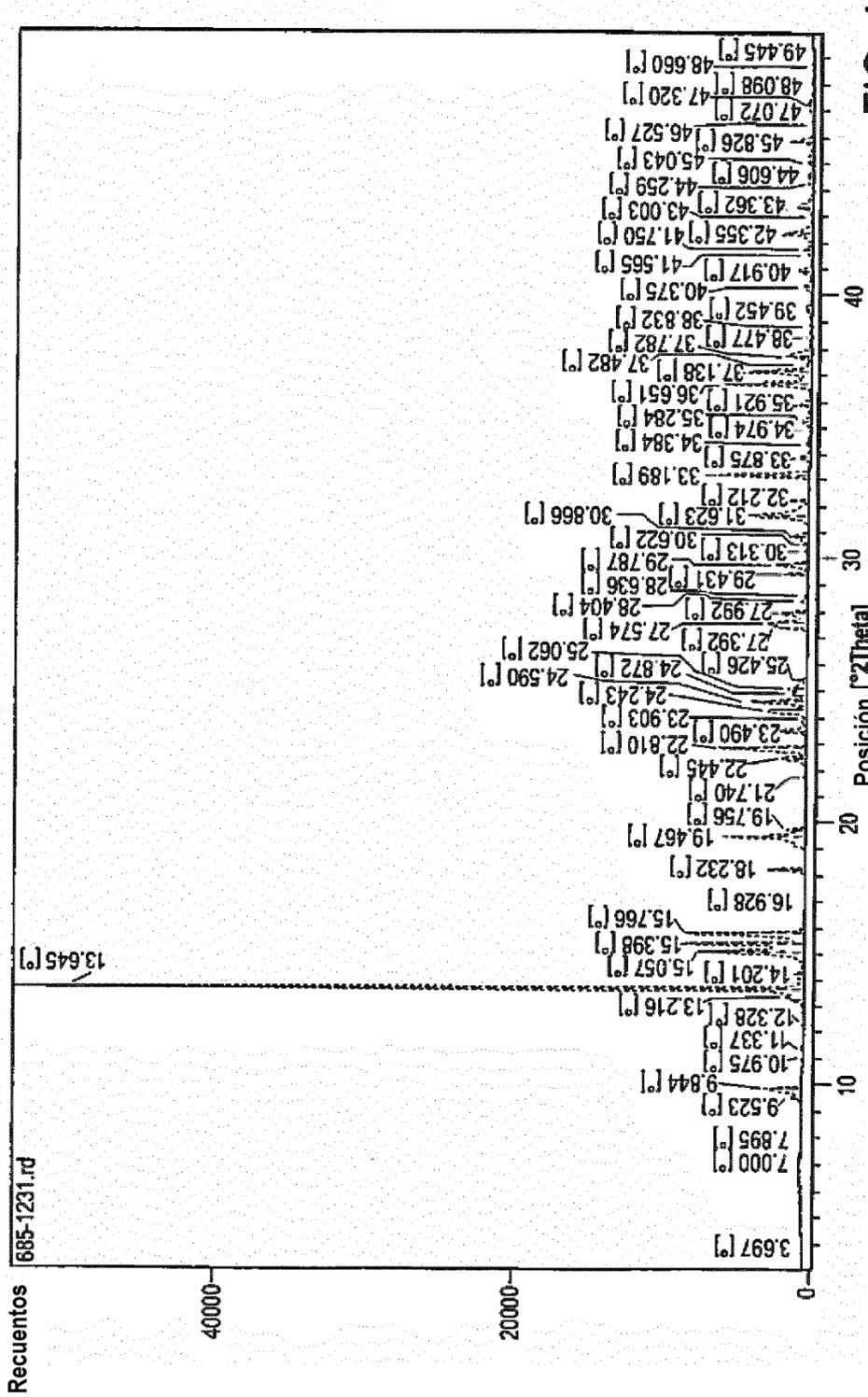


FIG. 4

Patrón XRPD experimental de la forma E pseudopolimórfica

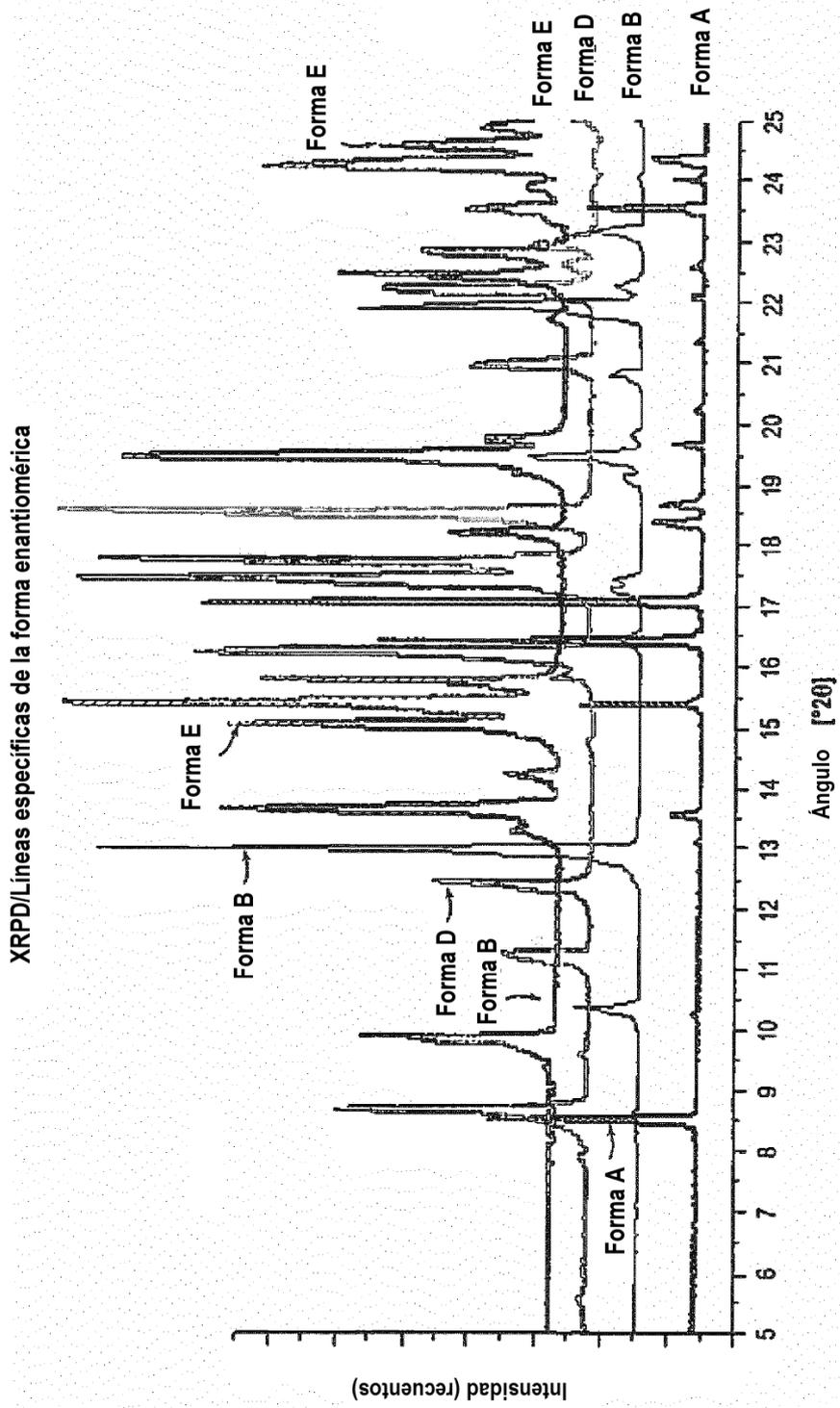


FIG. 5

Líneas específicas de las formas enantioméricas por XRPD

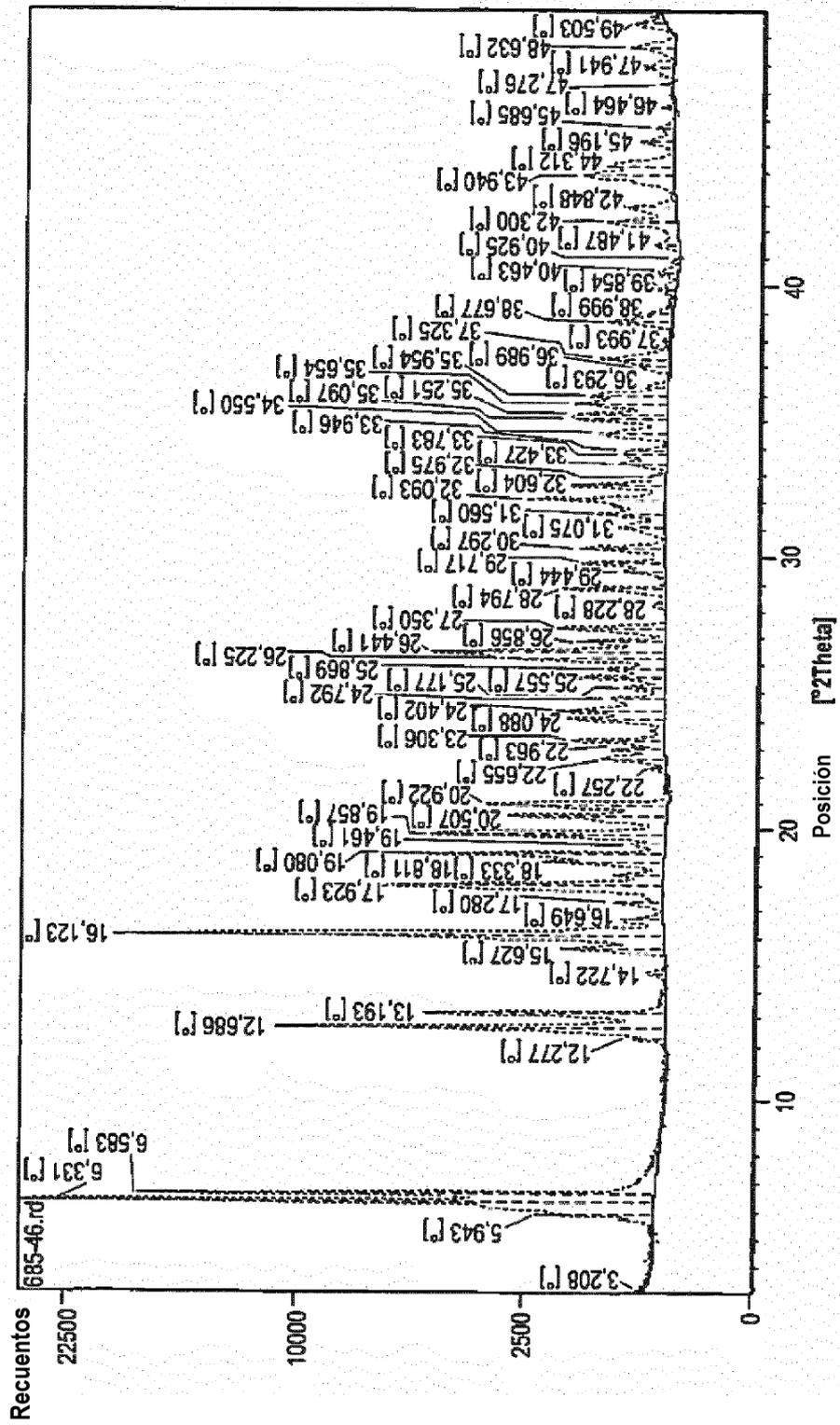


FIG. 6

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

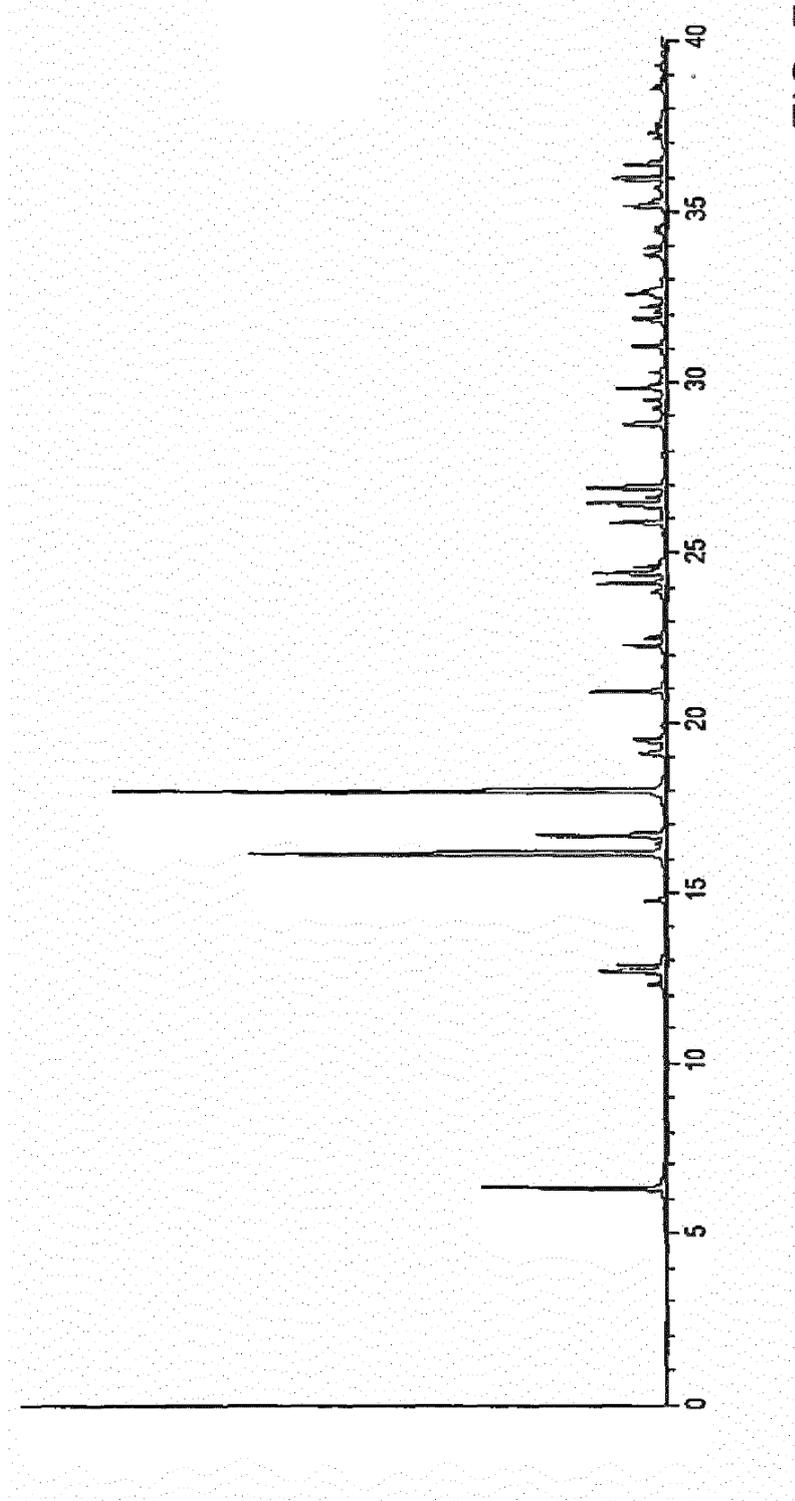


FIG. 7

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

XRPD/Racémica, técnica anterior/Comparación con formas enantioméricas

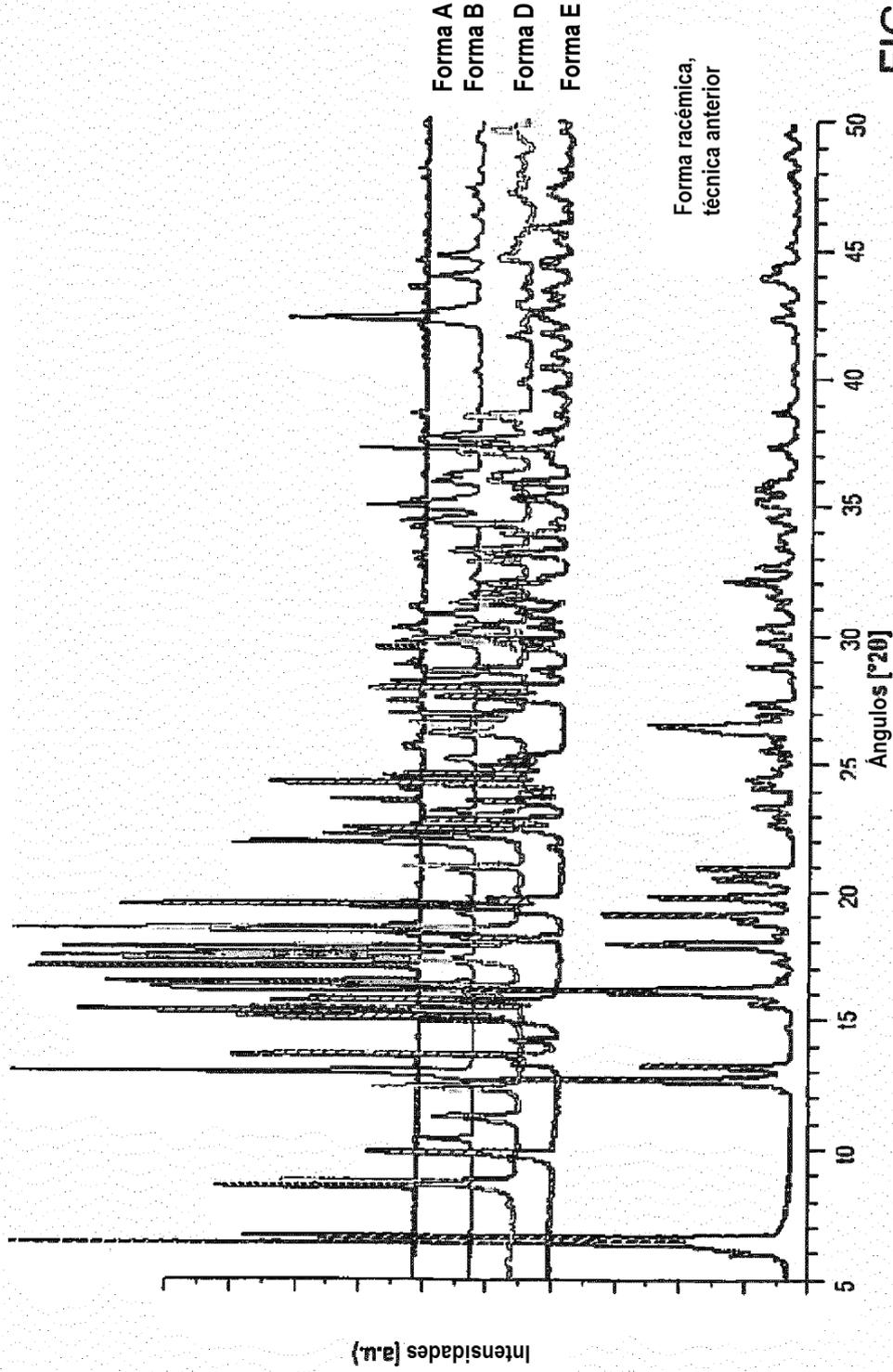
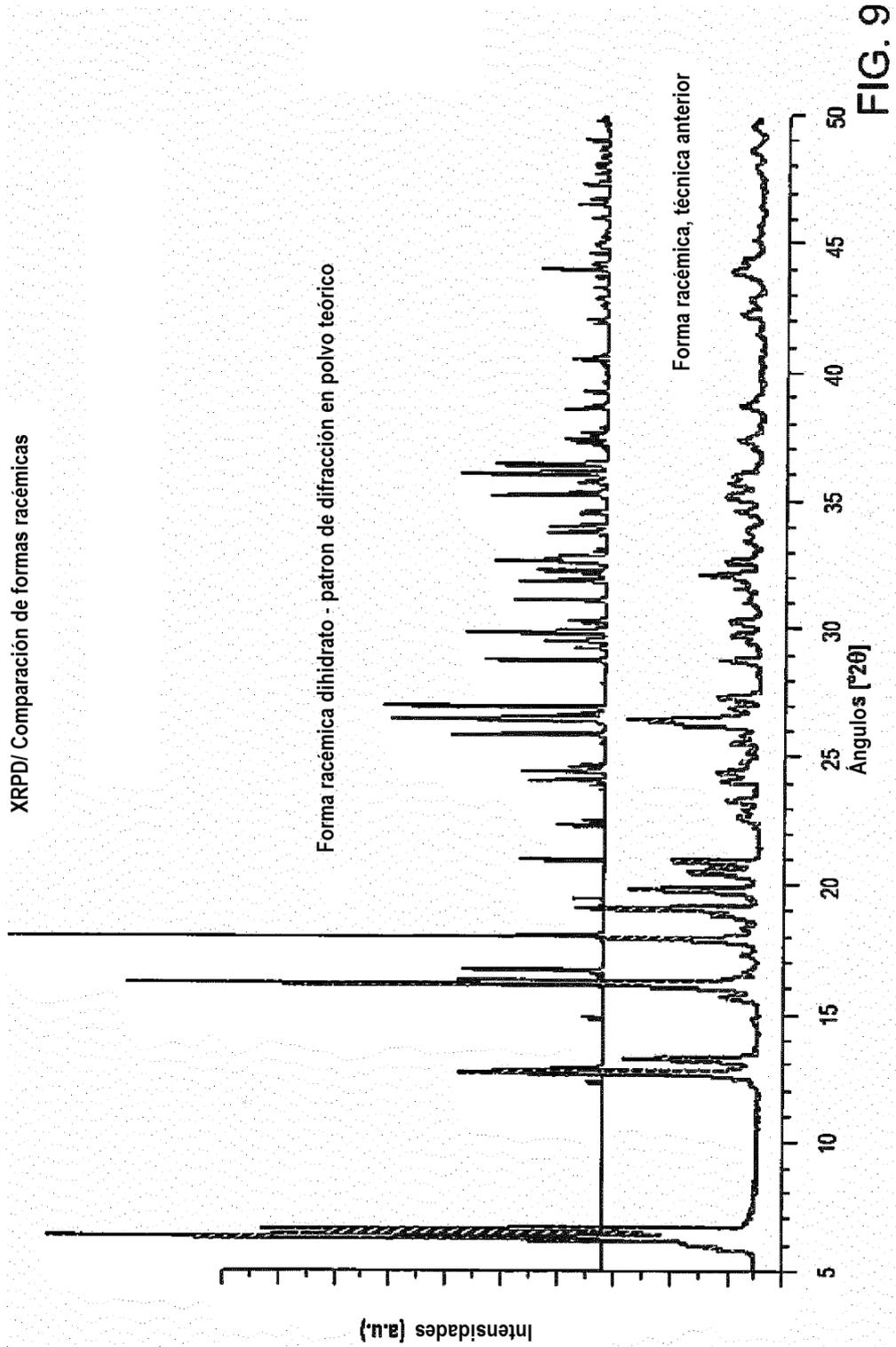


FIG. 8



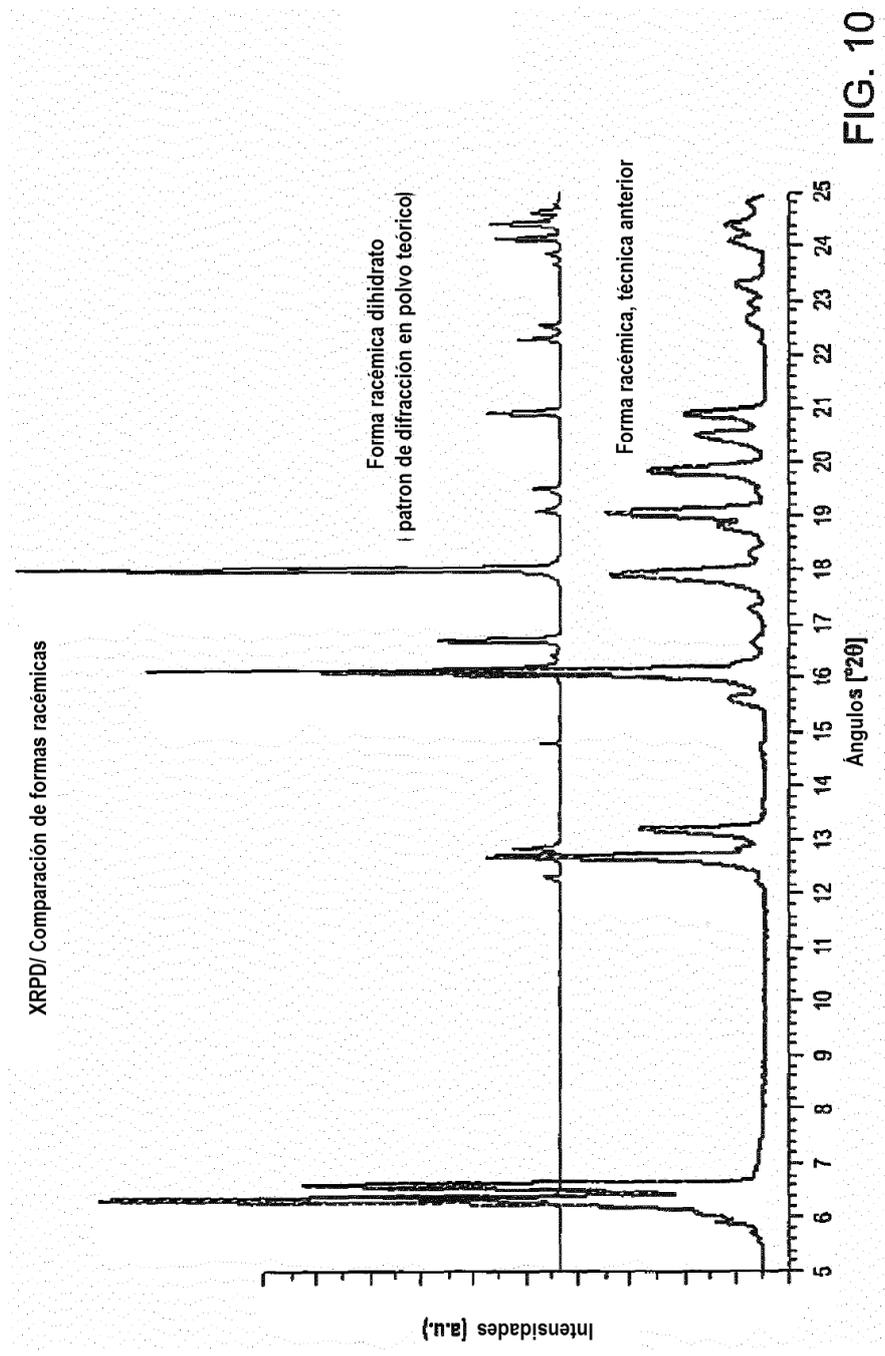


FIG. 10

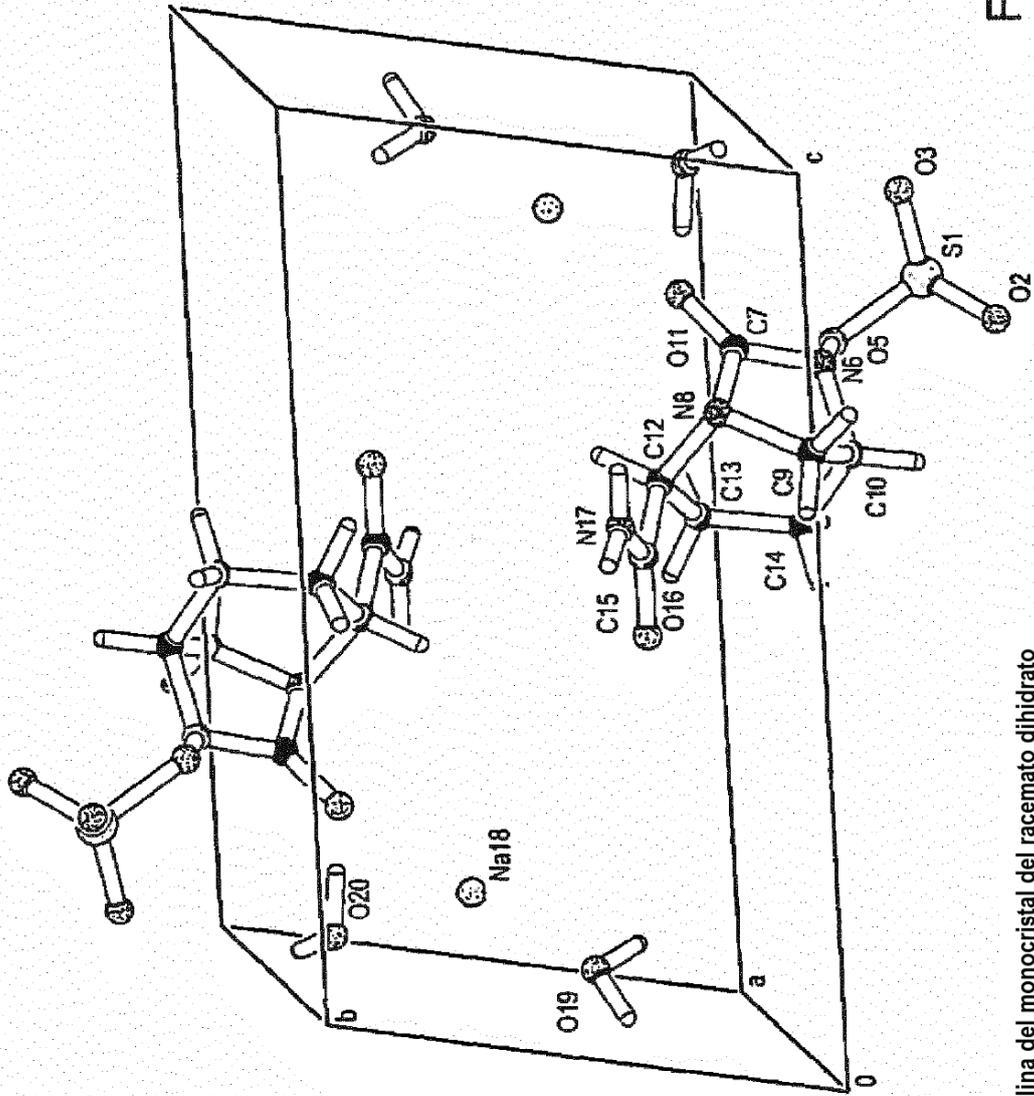


FIG. 11

Representación de la red cristalina del monocrystal del racemato dihidrato

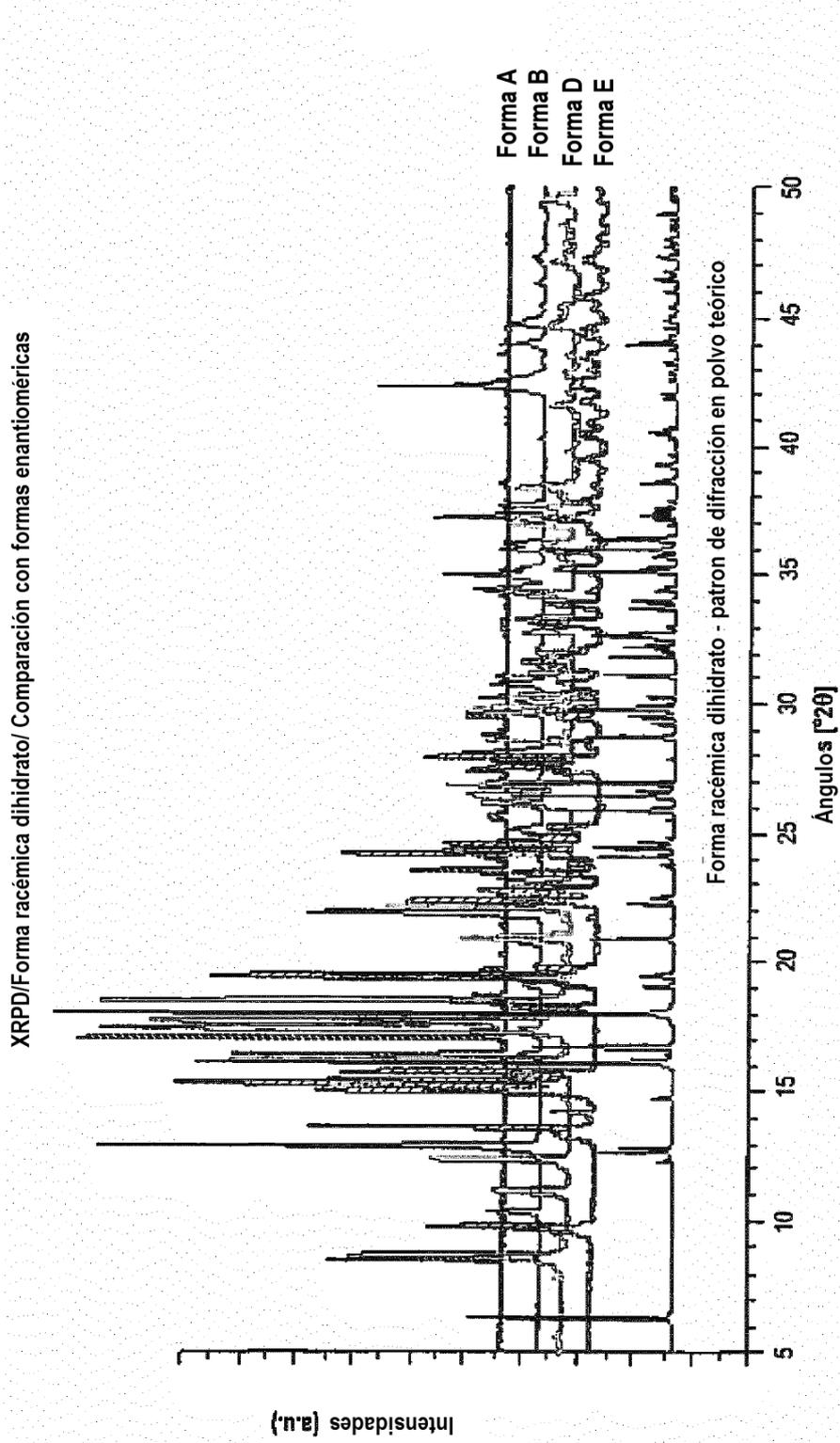
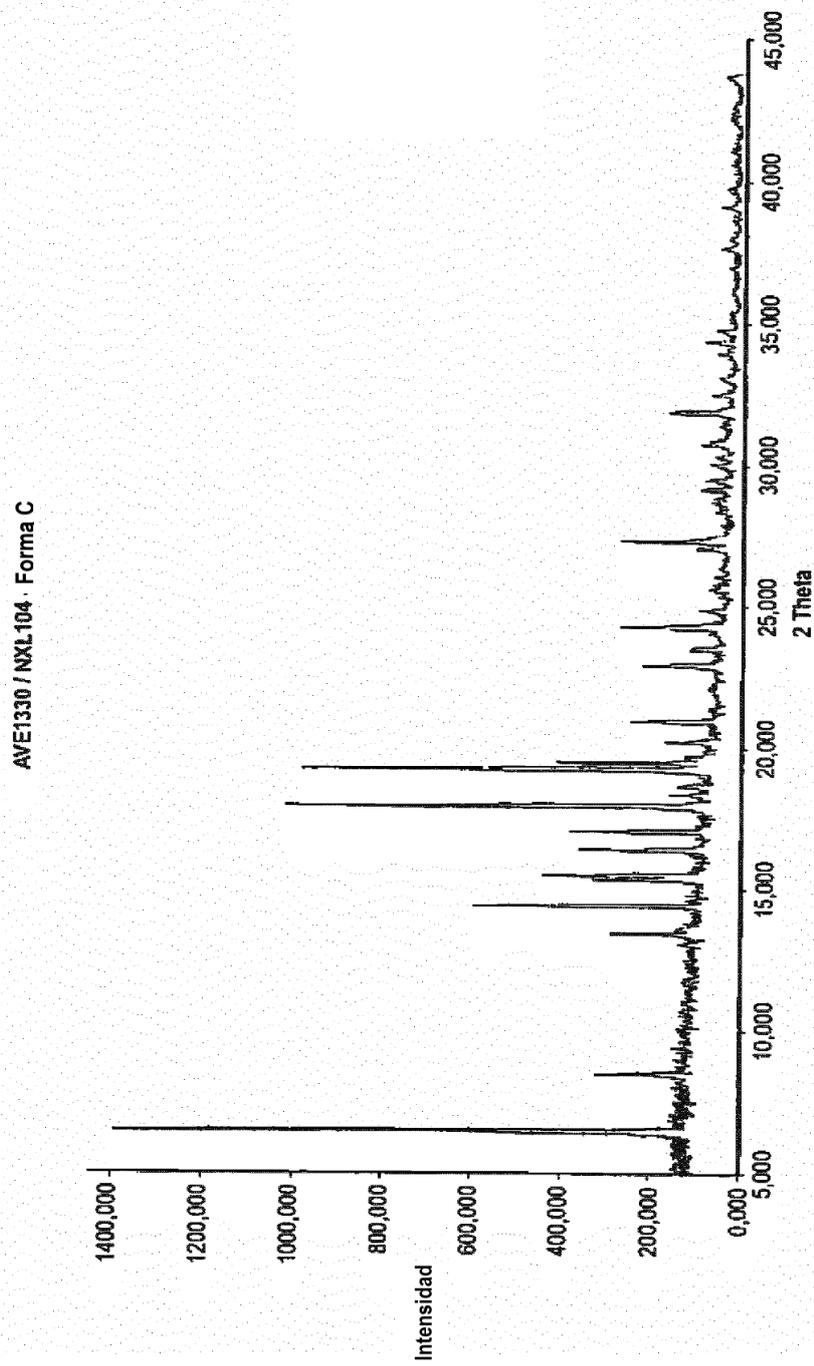


FIG. 12



Patrón de XRPD de la forma C pseudopolimórfica

FIG. 13