

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 623**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6547 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.09.2013 PCT/EP2013/070200**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2014 WO14060202**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2013 E 13780084 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 2909219**

54 Título: **Procedimiento novedoso para la preparación de ceftarolina fosamil**

30 Prioridad:

19.10.2012 EP 12189300

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

02.08.2019

73 Titular/es:

**SANDOZ AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**STURM, HUBERT y
WIESER, JOSEF**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 721 623 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

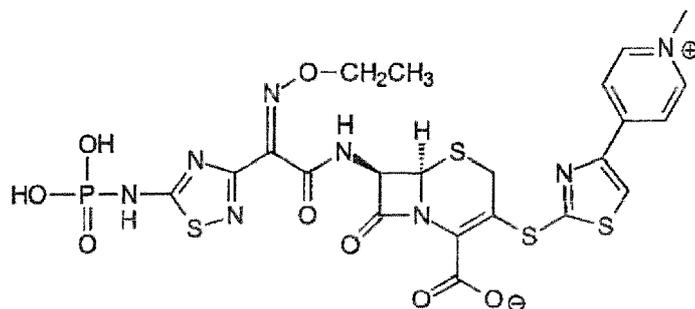
Procedimiento novedoso para la preparación de ceftarolina fosamil

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de ceftarolina fosamil, así como para productos intermedios de este procedimiento.

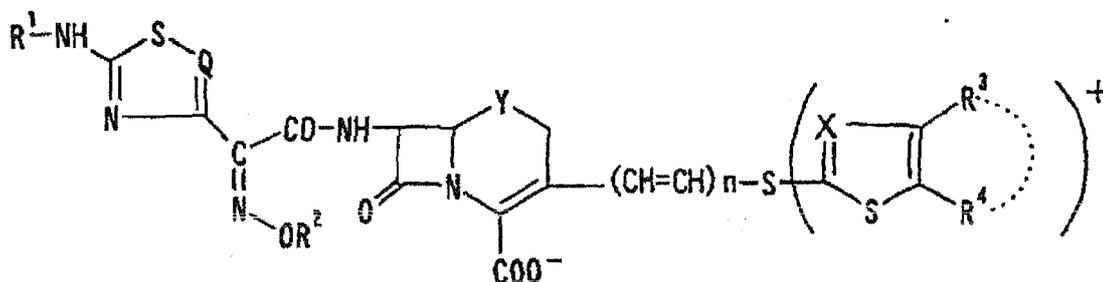
Antecedentes de la invención

10 Ceftarolina fosamil ((6R,7R)-7-[(2Z)-2-etoxiimino-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetil]amino]-3-[4-(1-metilpiridina-1-ium-4-il)-1,3-tiazol-2-il]sulfanil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxilato; Teflaro) es un antibiótico de cefalosporina que es activo contra *Staphylococcus aureus* y bacterias grampositivas resistentes a la meticilina. Tiene la fórmula general



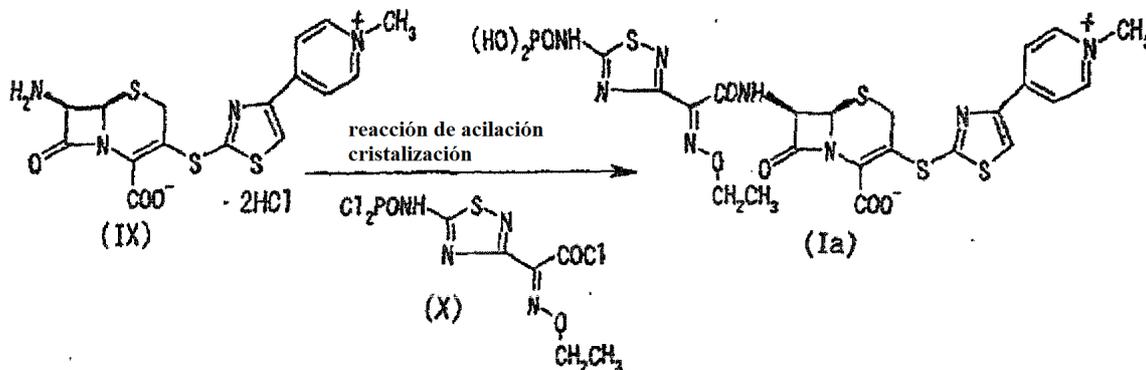
por lo cual el compuesto se proporciona generalmente en forma de su solvato ácido acético.

El documento EP-A-1 043 327 discute ciertos derivados de fosfonocefem:



15 También se dan a conocer sales de estos compuestos.

El documento EP-A-1 310 502 da a conocer un procedimiento para la preparación de ceftarolina fosamil que incluye la siguiente etapa de reacción.

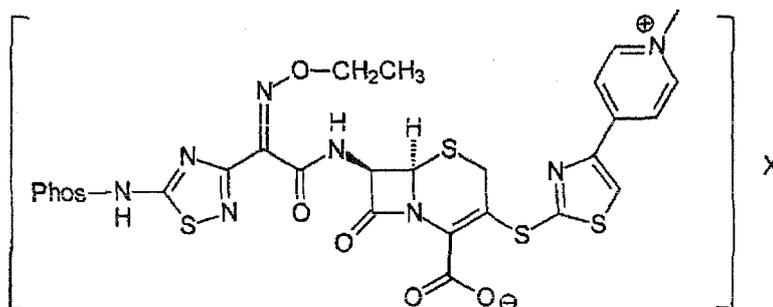


20 Eliminadores tales como ciertas sales metálicas de álcali, aminas terciarias, y óxidos de alqueno pueden estar presentes en esta etapa.

Era un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento mejorado para la producción de ceftarolina fosamil que requiere menos etapas de reacción. Era un objeto adicional de la presente invención proporcionar un procedimiento mejorado para la producción de ceftarolina fosamil que resultara en una menor formación de subproductos.

5 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (1)



(1)

en la que grupo como se define en la reivindicación 1;

Phos es un fosfato y

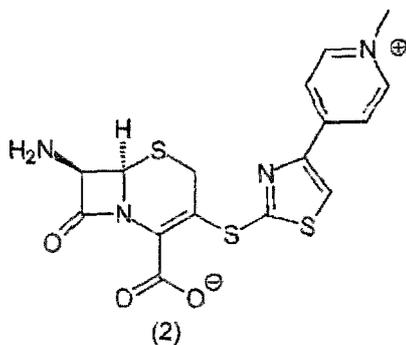
- 10 X es un catión seleccionado del grupo que consiste en un catión de imidazolio que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ y un catión de magnesio.

El compuesto puede proporcionarse en forma de un solvato farmacéuticamente aceptable.

Este compuesto puede emplearse para la preparación de ceftarolina fosamil.

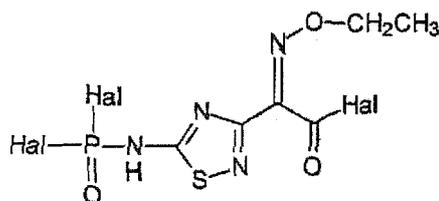
La presente invención también se refiere a un procedimiento que comprende las etapas de:

- 15 (i) reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (2) o una sal de la misma



(2)

3

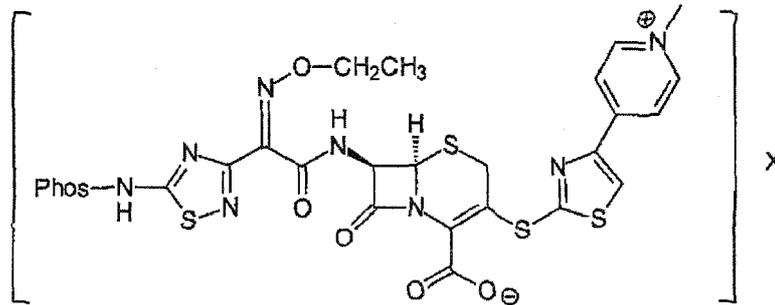


(3)

en la que Hal es un halógeno; y

- 20 (ii) añadir un reactivo seleccionado del grupo que consiste en una sal de magnesio, y un imidazol que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆;

para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (1)



(1)

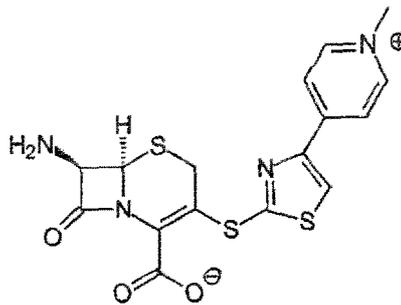
en la que

Phos es un grupo fosfato como se define en la reivindicación 1; y

- 5 X es un catión seleccionado del grupo que consiste en un catión de imidazolio que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ y un catión de magnesio.

La presente invención también se refiere a un procedimiento que comprende las etapas de:

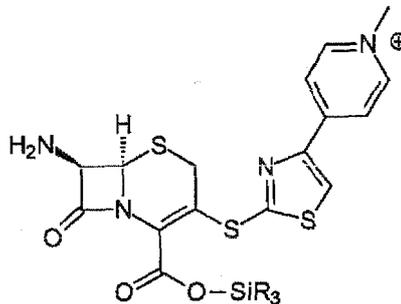
- (a) reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (2) o una sal de la misma



(2)

4

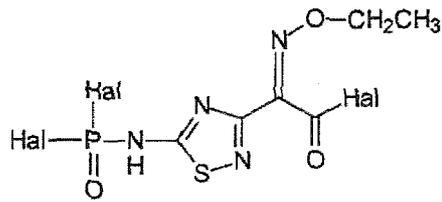
- 10 con un silano para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (5)



(5)

en la que R se selecciona independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆;

- (b) reaccionar el compuesto que tiene la fórmula (5) con un compuesto que tiene la fórmula (3)



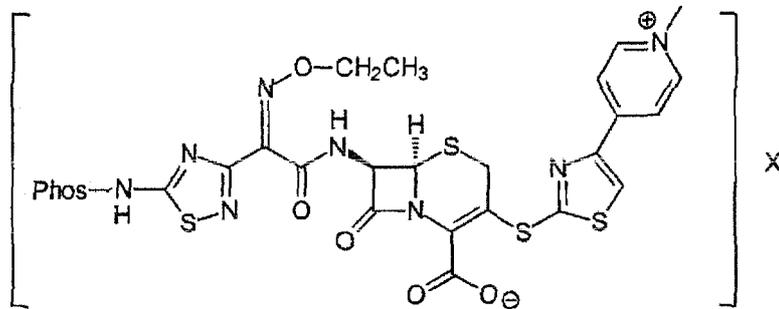
(3)

en la que Hal es un halógeno; y

(c) retirar el grupo sililo -SiR₃ del compuesto resultante; y

- 5 (d) añadir un reactivo seleccionado del grupo que consiste en una sal de magnesio, y un imidazol que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆;

para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (1)



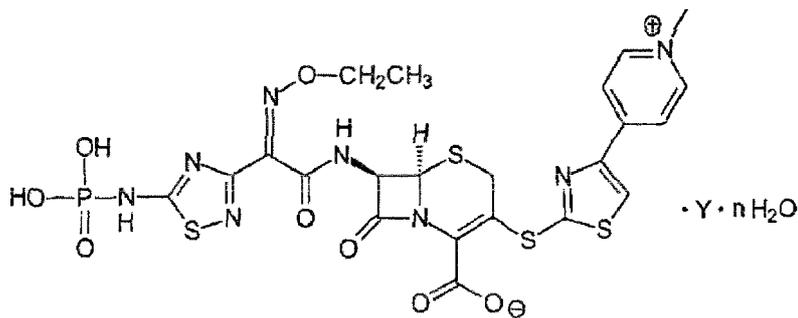
(1)

en la que

Phos es un grupo fosfato como se define en la reivindicación 1; y

- 10 X es un catión seleccionado del grupo que consiste en un catión de imidazolio que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ y un catión de magnesio.

El compuesto que tiene la fórmula (1) puede transformarse en un compuesto que tiene la fórmula (4)



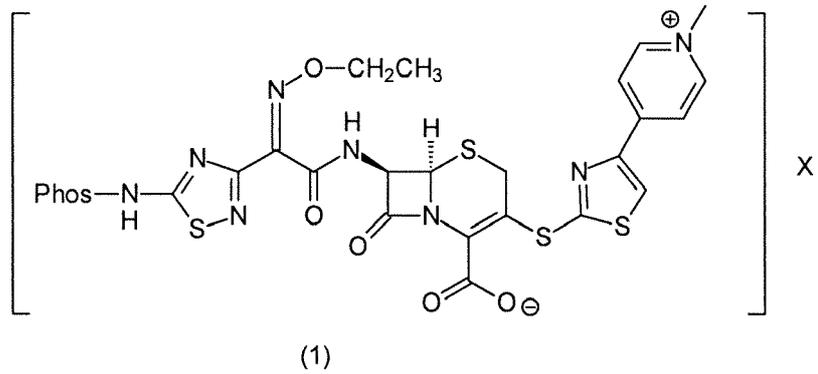
(4)

en la que Y es CH₃COOH, CH₃CH₂COOH o CH₃CN; y

- 15 n es 0 a 5.

Descripción detallada

En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (1)



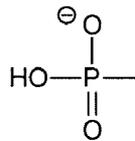
en la que

Phos es un grupo fosfato; y

5 X es un catión seleccionado del grupo que consiste en un catión de imidazolio que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ o un catión de magnesio;

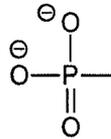
así como un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se entiende que la carga del catión y la carga del grupo fosfato se elegirán de forma que el compuesto que tiene la fórmula general (1) tendrá una carga neta neutral. A través de la presente especificación, si el catión es un catión de imidazolio, entonces el grupo fosfato será

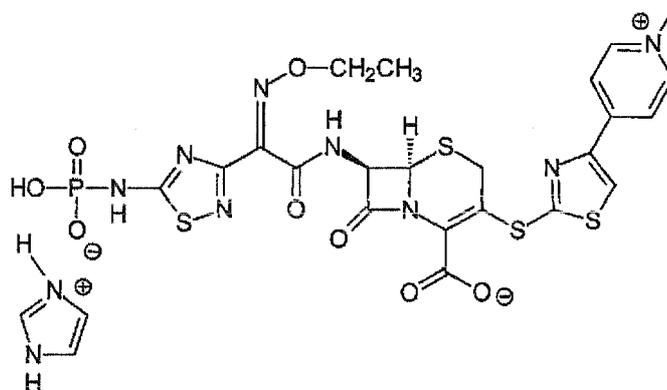


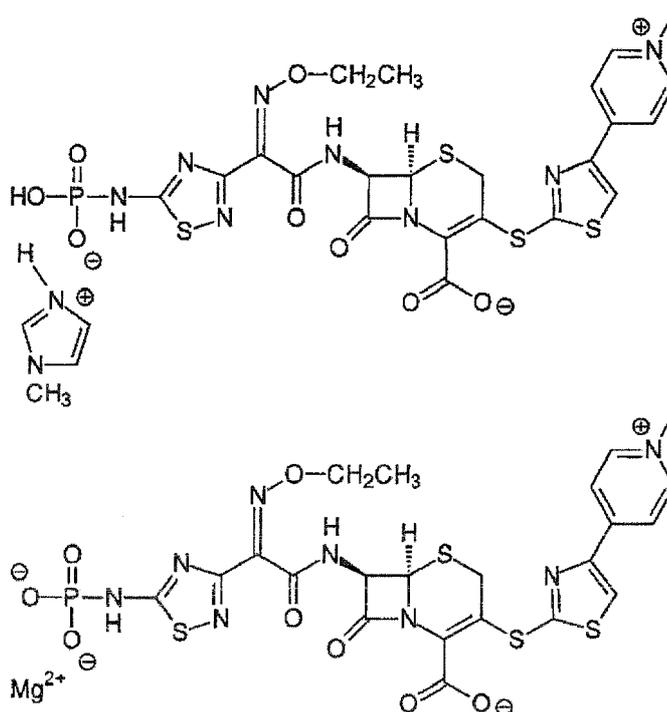
10

Mientras que, si el catión es un catión de magnesio, entonces el grupo fosfato será



Por tanto, compuestos preferidos según la presente invención incluyen



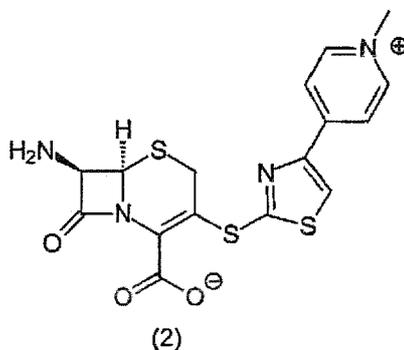


En la segunda fórmula se muestra solo uno de los cationes de imidazolio posibles que se sustituyen por uno o más grupos alquilo C₁₋₆. Se entiende que la presente invención no cubre solamente el catión de 1-metilimidazol que se muestra, sino también el catión de 2-metilimidazol, catión de 3-metilimidazol, catión de 4-metilimidazol y catión de 5-metilimidazol, así como los respectivos cationes de imidazol que tienen más de un grupo metilo. Además, la presente invención no está restringida al metilo como un grupo alquilo C₁₋₆, sino que cubre también los correspondientes cationes en los que el catión de imidazolio se sustituye por otros grupos alquilo C₁₋₆ lineales o ramificados incluyendo etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo. Son preferibles etilo y metilo y metilo es el más preferible. El número de sustituyentes no está particularmente limitado y puede ser, por ejemplo, 1 a 5, preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1 grupo alquilo C₁₋₆.

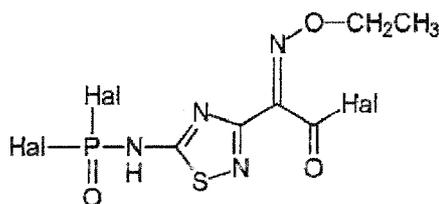
Los compuestos de la presente invención pueden proporcionarse en forma de un solvato farmacéuticamente aceptable. El alcance de la presente invención abarca los compuestos en cualquier forma solvatada, incluyendo, por ejemplo, solvatos con agua, por ejemplo, hidratos, o con disolventes orgánicos tales como metanol, etanol, isopropanol o acetonitrilo o con C₁₋₄ ácidos alcanoicos tales como ácido acético y ácido propiónico.

La presente invención se refiere a un procedimiento que comprende las etapas de:

(i) reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (2) o una sal de la misma



con un compuesto que tiene la fórmula (3)

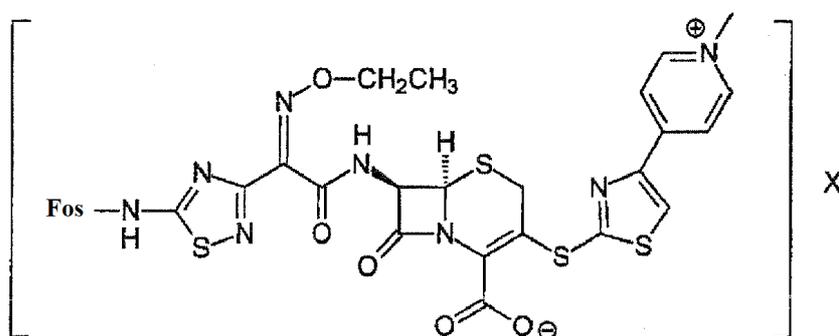


(3)

en la que Hal es un halógeno; y

(ii) añadir un reactivo seleccionado del grupo que consiste en una sal de magnesio, y un imidazol que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆; para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (1)

5



(1)

El compuesto que tiene la fórmula (2) y el compuesto que tiene la fórmula (3) son conocidos en la técnica y pueden prepararse, por ejemplo, como se describe en el documento EP-A-1 310 502 o PCT/EP2012/067550.

10 Las condiciones para reaccionar el compuesto que tiene la fórmula (2) y el compuesto que tiene la fórmula (3) no están particularmente restringidos y pueden elegirse cualesquiera condiciones de reacción conocidas. En una posible realización, el compuesto que tiene la fórmula (2) primero se siliza y después se aciliza. En una realización alternativa, el compuesto que tiene la fórmula (2) y el compuesto que tiene la fórmula (3) se acilizan directamente.

15 En una realización preferida la proporción del compuesto que tiene la fórmula (2) al compuesto que tiene la fórmula (3) se encuentra en el intervalo de aproximadamente (1 a 3 moles): aproximadamente (1 mol), preferiblemente aproximadamente (1 a 1.2 moles): aproximadamente (1 mol).

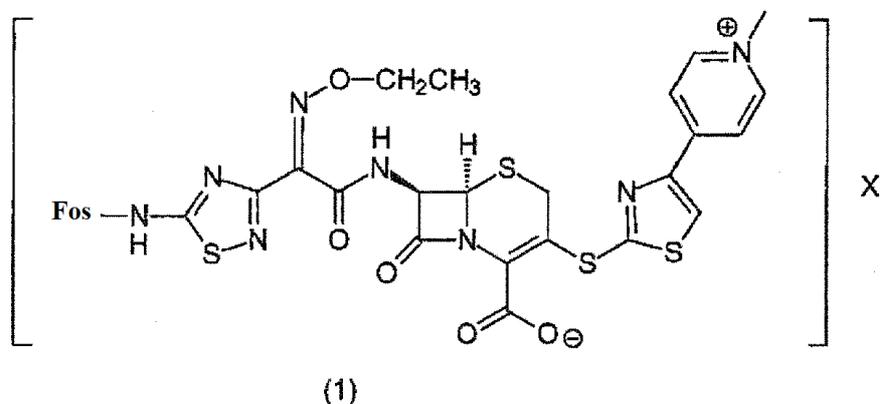
La reacción se realizará normalmente a aproximadamente -40 °C a aproximadamente 40 °C, preferiblemente aproximadamente -10 °C a aproximadamente 10 °C.

La duración de la reacción no está particularmente limitada y puede ser, por ejemplo, aproximadamente 5 min a aproximadamente 24 h, más preferiblemente aproximadamente 20 min a aproximadamente 2 h.

20 Si se elige la acilación directa, la reacción preferiblemente tiene lugar en presencia de un eliminador de ácido que captura el ácido que se genera durante la reacción. Ejemplos de eliminadores de ácido adecuados incluyen sales (por ejemplo, hidrógenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, y fosfato de sodio), aminas terciarias (por ejemplo, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, etildisopropilamina, piridina, lutidina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, y N-metilmorfolina),
 25 óxidos de alquileo (por ejemplo, óxido de propileno, y epíclorhidrina) y mezclas de los mismos. De estos, es preferible una combinación de hidrógenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, acetato de sodio, trietilamina o acetato de sodio con trietilamina, y es particularmente más preferible una combinación de hidrógenocarbonato de sodio, acetato de sodio, trietilamina o acetato de sodio con trietilamina. En esta realización el disolvente es, habitualmente, cualquier disolvente adecuado que no efectúe la reacción de forma perjudicial. Ejemplos de
 30 disolventes posibles incluyen disolventes tales como agua, dimetilformamida, sulfonalo, tetrahydrofran y pueden emplearse mezclas de los mismos.

En la realización alternativa en la que se lleva a cabo una sililación se emplea un silano. El silano no está particularmente restringido y puede, por ejemplo, ser un silano que tiene la fórmula HalSiR₃ (en la que Hal es un halógeno; preferiblemente Cl, Br, o I; más preferiblemente I; y R se selecciona independientemente de un grupo

- alquilo C₁₋₆; preferiblemente CH₃); un silazano que tiene la fórmula R₃Si-NH-SiR₃ (en la que R se selecciona independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆; preferiblemente CH₃), un compuesto de sililurea que tiene la fórmula R₃Si-NH-C(O)-NH-SiR₃ (en la que R se selecciona independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆; preferiblemente CH₃), una sililformamida que tiene la fórmula H-C(O)-N(SiR₃)₂ (en la que R se selecciona independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆; preferiblemente CH₃), o una sililacetamida que tiene la fórmula R₃Si-N=C(CH₃)-O-SiR₃ o R₃Si-N=C(CF₃)-O-SiR₃ (en la que R se selecciona independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆; preferiblemente CH₃). El silano siliza el grupo ácido carboxílico del compuesto que tiene la fórmula (2). Ejemplos de silanos posibles incluyen N,O-bis(trimetil)sililacetamida, trimetilsilil cetamida, bis(trimetil)sililformamida, bis(trimetil)-silil(trifluoro)acetamida, N,N'-bis(trimetil)sililurea, yoduro de trimetilsilil, hexametildisilazano y mezclas de los mismos.
- La reacción de sililación normalmente se lleva a cabo en un disolvente polar tal como un disolvente de nitrilo (que incluye acetonitrilo) o un disolvente de amida (que incluye dimetilacetamida). La temperatura de reacción no está particularmente limitada y puede encontrarse, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente -40 °C hasta aproximadamente 40 °C, preferiblemente aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 30 °C.
- El producto intermedio sililado que tiene la fórmula (5) puede entonces reaccionarse con el compuesto que tiene la fórmula (3). La reacción habitualmente se realiza en el mismo disolvente que se utilizó en la reacción de sililación. La temperatura de reacción no está particularmente limitada y puede elegirse, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 10 °C. Un eliminador de ácido normalmente no se requiere si un producto intermedio sililado se reacciona con el compuesto que tiene la fórmula (3). Tras esta reacción el grupo sililo -SiR₃ habitualmente se extrae mediante hidrólisis. La reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo con o sin la presencia de un eliminador de ácido. Ejemplos de eliminadores de ácidos adecuados incluyen sales (por ejemplo, hidrógenocarbonato de sodio, acetato de sodio, acetato de magnesio), aminas terciarias (por ejemplo, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, etildisopropilamina, piridina, lutidina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, y N-metilmorfolina), Amberlita LA 2 (N-dodecil-N-isododecilamina), óxidos de alquileo (por ejemplo, óxido de propileno, y epíclorhidrina) y mezclas de los mismos.
- Tras la acilación, un reactivo seleccionado del grupo que consiste en una sal de magnesio y un imidazol que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ se añade para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (1)



- En la realización en la que se va a preparar una sal de magnesio de los compuestos de la presente invención, también es posible utilizar una sal de magnesio como un eliminador de ácido y, por tanto, para preparar los compuestos de la presente invención *in situ*.

- La sal de magnesio no está particularmente restringida y puede, por ejemplo, seleccionarse del grupo que consiste en sales de magnesio de ácidos carboxílicos tales como acetato de magnesio, formiato de magnesio, lactato de magnesio, aspartato de magnesio y citrato de magnesio; sales de magnesio de ácidos sulfónicos tales como metasulfonato de magnesio que puede, por ejemplo, emplearse en combinación con una amina terciaria (por ejemplo, a C₁₋₄ alquilo amina como tributilamina); así como sales de magnesio inorgánicas tales como cloruro de magnesio que puede, por ejemplo, emplearse en combinación con una amina terciaria (por ejemplo, una C₁₋₄ alquilo amina como tributilamina). Hidratos de estas sales de magnesio también son posibles.

- La proporción de la sal de magnesio para el compuesto que tiene la fórmula (3) es preferiblemente aproximadamente (1 a 6 moles) : (1 mol), más preferiblemente aproximadamente (1.1 a 3 moles) : (1 mol).

La reacción puede llevarse a cabo en cualquier disolvente adecuado que no efectúe perjudicialmente la reacción. Ejemplos de disolventes posibles incluyen disolventes polares tales como alcoholes (tal como C₁₋₄ alcoholes), nitrilos (tal como acetonitrilo), alcoholes (tal como etanol, isopropanol), éteres (tal como tetrahidrofurano), amidas (tal como

dimetilformamida, dimetilacetamida), quetonas (tal como acetona) y ésteres (tal como acetato de etilo). También pueden emplearse mezclas de estos disolventes.

La reacción se realizará normalmente a aproximadamente -40 °C hasta aproximadamente 40 °C, preferiblemente aproximadamente -30 °C hasta aproximadamente -10 °C.

- 5 La duración de la reacción no está particularmente limitada y puede ser, por ejemplo, aproximadamente 30 min hasta aproximadamente 24 h, más preferiblemente aproximadamente 30 min hasta aproximadamente 4 h.

En una realización alternativa, el reactivo es un imidazol que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆. Ejemplos de los mismos incluyen imidazol y metil-imidazol.

- 10 La proporción del imidazol que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ para el compuesto que tiene la fórmula (3) es preferiblemente aproximadamente (1 hasta 10 mol) : (1 mol), más preferiblemente aproximadamente (1.5 hasta 8 mol) : (1 mol).

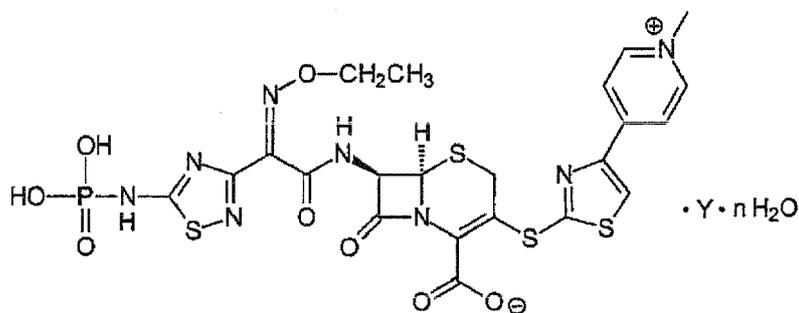
- 15 La reacción puede llevarse a cabo en cualquier disolvente adecuado que no efectúe perjudicialmente la reacción. Ejemplos de disolventes posibles incluyen disolventes polares tales como alcoholes (tal como C₁₋₄ alcoholes), nitrilos (tal como acetonitrilo), éteres (tal como tetrahidrofurano), amidas (tal como dimetilformamida, dimetilacetamida), quetonas (tal como acetona) y ésteres (tal como acetato de etilo). También pueden emplearse mezclas de estos disolventes.

La reacción se realizará normalmente a aproximadamente -40 °C hasta aproximadamente 40 °C, preferiblemente aproximadamente -10 °C hasta aproximadamente 10 °C.

- 20 La duración de la reacción no está particularmente limitada y puede ser, por ejemplo, aproximadamente 10 min hasta aproximadamente 24 h, más preferiblemente aproximadamente 30 min hasta aproximadamente 4 h.

El compuesto que tiene la fórmula (1) puede cristalizarse y aislarse de la mezcla de reacción. Si se desea, puede aislarse y, por ejemplo, lavarse y secarse antes de que se presente a procedimientos adicionales.

Si se desea, el compuesto que tiene la fórmula (1) puede transformarse en un compuesto que tiene la fórmula (4)



(4)

- 25 Y es preferiblemente CH₃COOH, CH₃CH₂COOH o CH₃CN, más preferiblemente CH₃COOH. n es 0 a 5.

- 30 Esta reacción de transformación no está particularmente limitada y cualquier reacción empleada previamente respecto a los correspondientes compuestos en los que X es un catión de sodio puede emplearse. En una realización, la reacción de transformación puede llevarse a cabo mediante la adición de un ácido. Ejemplos de ácidos incluyen ácidos inorgánicos (tal como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y ácido hidroclicóric) así como ácidos orgánicos (tal como 4-ácido toluenosulfónico, ácido metanesulfónico y ácido oxálico). El pH de la mezcla de reacción se encuentra, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 2 hasta aproximadamente 0.5, preferiblemente aproximadamente 0.8 hasta aproximadamente 0.6.

La transformación puede llevarse a cabo, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 40 °C, preferiblemente aproximadamente 0 °C hasta aproximadamente 30 °C.

- 35 El disolvente no está particularmente limitado y puede ser un disolvente polar tal como agua, ácidos carboxílicos (tal como ácido acético) y disolventes de nitrilo (tal como acetonitrilo). Así como mezclas de los mismos.

- 40 El producto deseado puede obtenerse extrayendo el disolvente. Los procedimientos para la extracción de disolvente se conocen bien en la técnica e incluyen evaporación, así como cristalización de la disolución. En una realización preferida el disolvente se extrae mediante cristalización en una mezcla de agua y ácido acético. El ácido que se forma en la reacción entre el compuesto que tiene la fórmula (1) y el compuesto que tiene la fórmula (2) puede neutralizarse, por ejemplo, mediante una base tal como un tri(C₁₋₄alquil)amina como trietilamina o

etilidipropilamina. Si se va a preparar una sal de imidazolio, es posible emplear el propio imidazol como una base para neutralizar el ácido. Si va a prepararse la sal de magnesio, es posible emplear un acetato de magnesio como una base para neutralizar el ácido. Los compuestos que tiene la fórmula (1) son solubles en agua. Si se emplea agua como un disolvente o para la hidrólisis, puede emplearse un antidisolvente, por ejemplo acetonitrilo, isopropanol o tetrahidrofurano, para mejorar la cristalización y aislamiento del compuesto que tiene la fórmula (1).

Previamente, por ejemplo, en los documentos EP-A-1 310 502 y EP-A-1 043 327, un compuesto que tiene la fórmula (1) en la que X era sodio se empleaba como un producto intermedio. Este compuesto de sodio era inestable y se degradaba durante el procedimiento, de modo que los subproductos que se formaban tenían que extraerse, por ejemplo, mediante cromatografía en columna. Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente, que el compuesto que tiene la fórmula (4) puede proporcionarse en el mismo nivel de pureza sin tener que realizar cromatografía en columna si X es un catión seleccionado del grupo que consiste en catión de imidazolio que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ y un catión de magnesio. Sin querer limitarse a la teoría, se asume que los compuestos de la presente invención, particularmente los compuestos de imidazolio, son más estables que la conocida sal de disodio de ceftarolina. Por tanto, el presente procedimiento puede realizarse sin tener que emplear cromatografía en columna, o preferiblemente otras etapas de purificación tales como cualquier tipo de cromatografía.

Normalmente, la pureza HPLC de la ceftarolina fosamil a través de sal de imidazolio es de hasta 97.6 área%.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1:

4-[2-[[[(6R,7R)-2-Carboxi-7-[[[(2Z)-2-(etoxiimino)-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, sal interna, sal de magnesio

En una mezcla de 300 ml acetonitrilo y 30 ml dimetilacetamida se añadieron 15.0 g de 4-[2-[[[(6R,7R)-7-amino 2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, cloruro, hidrocloreto (31.3mmol) y 22.8 g de N,O-bis(trimetil)ilacetamida (3.6 equi, 112mmol). Tras mezclar durante 45 minutos la disolución resultante se enfrió a 0°C. A esta temperatura se añadieron 11.25 g de 2-(5-(diclorofosfinil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]- 2(Z)-etoxiiminoacetilo cloruro (1.02 equi, 32.0mmol) y el mezclado continuó durante 30 minutos. Entonces la mezcla de reacción se vertió en 300 ml de agua helada y se mezcló durante 1 hora a 0°C. Se añadieron a la mezcla 300ml de tetrahidrofurano (THF). Tras mezclar durante 16 horas a 0°C, se añadieron 3.0 g de carbón y tras 5 minutos de mezclado, el carbón se extrajo mediante filtración. El pH del filtrado se ajustó a 3.0 mediante adición de aproximadamente 62 g de Amberlita LA 2 (N-dodecil- N-isododecilamina). A la mezcla se añadieron 300 ml de heptano. Tras 5 minutos de mezclado, las capas se separaron y la capa orgánica se descartó. La capa acuosa se extrajo una vez más con 150 ml de heptano. Se añadieron a la capa acuosa extraída 8.25g de acetato de magnesio tetrahidrato (1.2 equi, 38.5mmol) y 300 ml acetonitrilo. Tras mezclar durante 30 minutos a temperatura ambiente, la suspensión se enfrió a 0°C y se mezcló a esta temperatura durante 1 hora. Los cristales se aislaron mediante filtración, se lavaron con 90 ml de acetonitrilo acuoso (1/1) y 270 ml de acetonitrilo. Tras secarse en vacío a temperatura ambiente se obtuvieron 21.3 g de sal de magnesio de ceftarolina fosamil en forma de un polvo cristalino.

mp: 250°C (dec.)

Ejemplo 2:

4-[2-[[[(6R,7R)-2-Carboxi-7-[[[(2Z)-2-(etoxiimino)-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, sal interna, sal de imidazolio

En una mezcla de 300 ml acetonitrilo y 30 ml dimetilacetamida se añadieron 15.0 g de 4-[2-[[[(6R,7R)-7-amino 2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, cloruro, hidrocloreto (31.3mmol) y 22.8 g de N,O-bis(trimetil)ilacetamida (3.6 equi, 112mmol). Tras mezclar durante 45 minutos la disolución resultante se enfrió a 0°C. a esta temperatura se añadieron 11.25 g de 2-(5-(diclorofosfinil)amino)-1,2,4-thiadiazole-3-il]- 2(Z)-etoxiiminoacetilo cloruro (1.02 equi, 32.0mmol) y el mezclado continuó durante 30 minutos. Entonces la mezcla de reacción se vertió en 300 ml de agua helada. A la disolución se añadieron 150 ml de tetrahidrofurano. Tras mezclar durante 16 horas a 0°C se añadieron a la mezcla 3.0 g de carbón y tras 5 minutos de mezclado, el carbón se extrajo mediante filtración. Al filtrado se añadieron 15.0 g de imidazol (7.0 equi, 220 mmol) y entonces se añadieron 450 ml de etanol gota a gota durante 30 minutos. La suspensión resultante se mezcló durante 2 horas a 0°C. Los cristales se aislaron mediante filtración y se lavaron con 200 ml de etanol. Tras secarse en vacío a temperatura ambiente se obtuvieron 17.6 g (74.8%) de la sal de imidazolio en forma de un polvo cristalino.

mp: 184°C

Ejemplo 3:

4-[2-[[[6R,7R)-2-Carboxi-7-[[[2Z)-2-(etoxiimino)-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, sal interna, sal de 1-metilimidazolio

5 En una mezcla de 300 ml acetonitrilo y 30 ml dimetilacetamida se añadieron 15.0 g de 4-[2-[[[6R,7R)-7-amino-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, cloruro, hidrocloreto (31.3mmol) y 22.8 g de N,O-bis(trimetililil)acetamida (3.6 equi, 112mmol). Tras mezclar durante 45 minutos la disolución resultante se enfrió a 0°C. A esta temperatura se añadieron 11.25 g de 2-(5-(diclorofosfinil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-2(Z)-etoxiiminoacetilo cloruro (1.02 equi, 32.0mmol) y continuó el mezclado durante 30 minutos. Entonces la mezcla de reacción se vertió en 300 ml de agua helada y se mezcló durante 16 horas a 0°C. A la mezcla se añadieron 3.0 g de carbón y tras 5 minutos mezclando, se extrajo el carbón mediante filtración. Se añadieron al filtrado 18.0 g de 1-metilimidazol (7.0 equi, 219 mmol) y entonces se añadieron 900 ml de isopropanol gota a gota durante 30 minutos. La suspensión resultante se mezcló durante 2 horas a 0°C. Los cristales se aislaron mediante filtración y se lavaron con 300 ml de isopropanol. Tras secarse en vacío a temperatura ambiente se obtuvieron 16.8 g (70.1%) de la sal de 1-metilimidazolio en forma de un polvo cristalino.

mp: 199 °C

15 Ejemplo 4:

4-[2-[[[6R,7R)-2-Carboxi-7-[[[2Z)-2-(etoxiimino)-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, sal interna, sal de magnesio.

20 En 24 ml de agua desionizada se añadieron 4.0 g de 4-[2-[[[6R,7R)-7-amino-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, cloruro, hidrocloreto (8.3mmol). La suspensión se enfrió a 10°C. A esta temperatura se añadieron 5.5 ml de 3M acetato de sodio y el pH de la mezcla se ajustó a 8.5 mediante adición de aproximadamente 2.3 ml de trietilamina. La disolución resultante se enfrió a 0°C. A esta temperatura se añadieron a la misma inmediatamente 5 ml de trietilamina y una disolución (-40°C) fría de 3.5 g de 2-(5-(diclorofosfinil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-2(Z)-etoxiiminoacetilo cloruro (1.02 equi, 32.0mmol) en 9.5 ml de tetrahidrofurano. Entonces la mezcla de reacción se calentó a 22°C y se mezcló a esta temperatura durante 1 hora mientras se mantenía el pH a 5.0 mediante la adición de aproximadamente 1.1 ml de trietilamina. Tras mezclar durante 1 hora, se añadieron 1.78 g de acetato de magnesio tetrahidrato (1.0 equi, 8.3mmol). Se añadieron a la mezcla 92 ml de etanol. La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se mezcló a esta temperatura durante 1 hora. Los cristales se aislaron mediante filtración. La torta se lavó con 20 ml de etanol/ agua (2/1) enfriado, 40 ml de etanol enfriado y 40 ml de éter de metil t-butilo. El producto húmedo se secó a ≤ 20°C en vacío flexible 5.98 g de un polvo cristalino.

mp: 250°C (dec.)

Ejemplo 5:

4-[2-[[[6R,7R)-2-Carboxi-7-[[[2Z)-2-(etoxiimino)-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, sal interna, solvato ácido acético monohidrato

35 En una disolución de 2.6 g de D-mannitol en 36.7g de agua y 47.8 g de ácido acético se añadieron 16.0 g de 4-[2-[[[6R,7R)-2-carboxi-7-[[[2Z)-2-(etoxiimino)-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, sal interna, sal de magnesio (22.6 mmol). A la suspensión se añadieron 7.6 ml de 2.5M ácido sulfúrico y 0.8 g de carbón. Después de 5 minutos el carbón mezclado se extrajo mediante filtración. El carbón se lavó con 5 ml de ácido acético/agua (1/1). Se combinaron filtrado y líquido de lavado, se añadieron semillas y la mezcla se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se enfrió a 0°C y se mezcló durante 2 horas a esta temperatura. Entonces los cristales se aislaron mediante filtración, se lavaron con 25 ml de ácido acético/agua (1/1), 25 ml ácido acético/agua (1/4) y 25 ml de etanol/ácido acético (1/1), y se secaron en vacío para dar 7.5 g del compuesto del título.

45 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.24 (3H, t, J=7 Hz), 1.91 (3H, s), 3.58, 3.95 (2H, ABq, J=17 Hz), 4.17 (2H, q, J=7 Hz), 4.34 (3H, s), 5.32 (1H, d, J=5 Hz), 5.92 (1H, dd, J=5 Hz, 8 Hz), 8.51 (2H, d, J=6 Hz), 8.99 (3H, m), 9.30 (1H, m), 9.70 (1H, d, J=8 Hz)

Ejemplo 6:

4-[2-[[[6R,7R)-2-Carboxi-7-[[[2Z)-2-(etoxiimino)-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, sal interna, solvato de acetonitrilo

50 En 249 ml de agua y 270 ml de acetonitrilo se añadieron 36.5 g de 4-[2-[[[6R,7R)-2-carboxi-7-[[[2Z)-2-(etoxiimino)-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, sal interna, sal de magnesio (51.6 mmol). A la disolución se añadieron a temperatura ambiente 7.1 ml ácido acético, 21.6 ml de concentrado ácido hidrocloreto y 2.2 g de carbón. Después de 5 minutos mezclando el carbón, se extrajo mediante filtración. El carbón se lavó con 40 ml de acetonitrilo/agua (5/2). Se combinaron filtrado y líquido de lavado y se añadieron 274 ml de acetonitrilo gota a gota durante 30 minutos a temperatura ambiente. La suspensión

se enfrió a 0°C y se mezcló durante 1 hora a esta temperatura. Entonces los cristales se aislaron mediante filtración, se lavaron con 25 ml de acetonitrilo/agua (2/1) y 50 ml de acetonitrilo, y se secaron en vacío para dar 14.5 g del compuesto del título.

- 5 1H NMR (DMSO-d6): d 1.23 (3H, t, J=7 Hz), 2.07 (3H,s), 3.58, 3.95 (2H, ABq, J=17 Hz), 4.17 (2H, q, J=7 Hz), 4.33 (3H, s), 5.32 (1H, d, J=5 Hz), 5.91 (1H, dd, J=5 Hz, 8 Hz), 8.51 (2H, d, J=6 Hz), 8.99 (3H, m), 9.34 (1H, m), 9.71 (1H, d, J=8 Hz)

Ejemplo 7:

4-[2-[[[(6R,7R)-2-Carboxi-7-[[[(2Z)-2-(etoxiimino)-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, sal interna, solvato ácido acético monohidrato

- 10 En 88 ml de agua y 154 ml de ácido acético se añadieron 38.0 g de 4-[2-[[[(6R,7R)-2-carboxi-7-[[[(2Z)-2-(etoxiimino)-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, sal interna, sal de imidazolio. En la disolución resultante se añadieron 3 g de carbón. Después de 5 minutos mezclando carbón, se extrajo mediante filtración. El carbón se lavó con 20 ml de agua. Se combinaron filtrado y líquido de lavado y tras la adición de 15.7 ml de 2.5M ácido sulfúrico y semillas la mezcla se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se enfrió a 0°C y se mezcló durante 2 horas a esta temperatura. Entonces los cristales se aislaron mediante filtración, se lavaron con 290 ml de ácido acético/agua (1/1), 150 ml ácido acético/agua (1/4) y 150 ml de etanol/ácido acético (1/1), y se secaron en vacío para dar 24.3 g del compuesto del título.

- 20 1H NMR (DMSO-d6): d 1.24 (3H, t, J=7 Hz), 1.91 (3H,s), 3.58, 3.95 (2H, ABq, J=17 Hz), 4.17 (2H, q, J=7 Hz), 4.34 (3H, s), 5.32 (1H, d, J=5 Hz), 5.92 (1H, dd, J=5 Hz, 8 Hz), 8.51 (2H, d, J=6 Hz), 8.99 (3H, m), 9.30 (1H, m), 9.70 (1H, d, J=8 Hz)

Ejemplo comparativo 1:

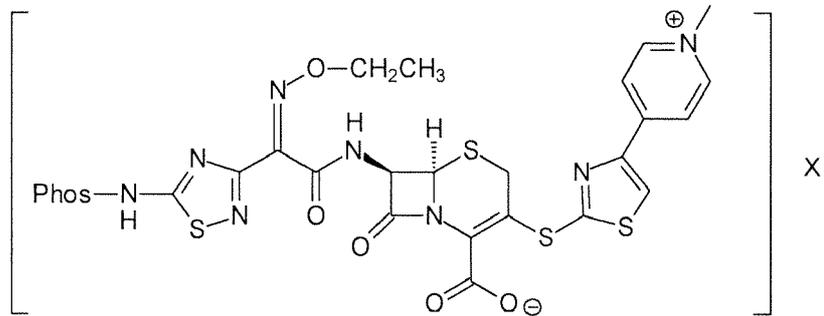
4-[2-[[[(6R,7R)-2-Carboxi-7-[[[(2Z)-2-(etoxiimino)-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, sal interna, sal de

- 25 Se preparó 4-[2-[[[(6R,7R)-2-Carboxi-7-[[[(2Z)-2-(etoxiimino)-2-[5-(fosfonoamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, sal interna, sal de disodio según el método descrito en el Ejemplo de realización 1 del documento EP 1 043 327 B1. El análisis HPLC de la sal de disodio aislada mostró formación de subproductos durante el procedimiento de secado y almacenaje a -20°C. Esto indica que la sal de disodio aislada era muy inestable.

- 30 Los materiales de partida 2-(5-(diclorofosfinil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il]-2(Z)-etoxiiminoacetilo cloruro y 4-[2-[[[(6R,7R)-7-amino-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-il]tio]-4-tiazolil]-1-metil-piridino, cloruro, hidrocloreto monohidrato se prepararon según los procedimientos descritos en el documento EP-A-1 310 502.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula (1)



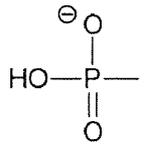
(1)

en la que

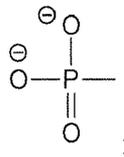
5 Phos es un grupo fosfato; y

X es un catión seleccionado del grupo que consiste en un catión de magnesio y un catión de imidazolio que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

en la que, si el catión es un catión de imidazolio, el grupo fosfato es



10 y si el catión es un catión de magnesio, entonces el grupo fosfato es



así como un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es un catión de imidazolio que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆.

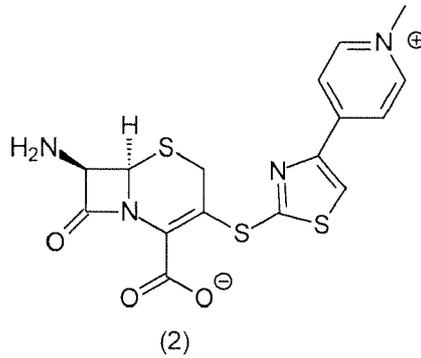
15 3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que X es un catión de imidazolio o un catión de metilimidazolio.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es un catión de magnesio.

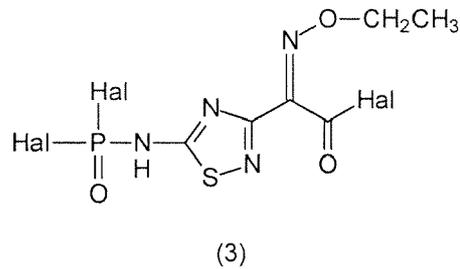
5. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de ceftarolina fosamil.

6. Procedimiento que comprende las etapas de:

(i) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (2) o una sal del mismo



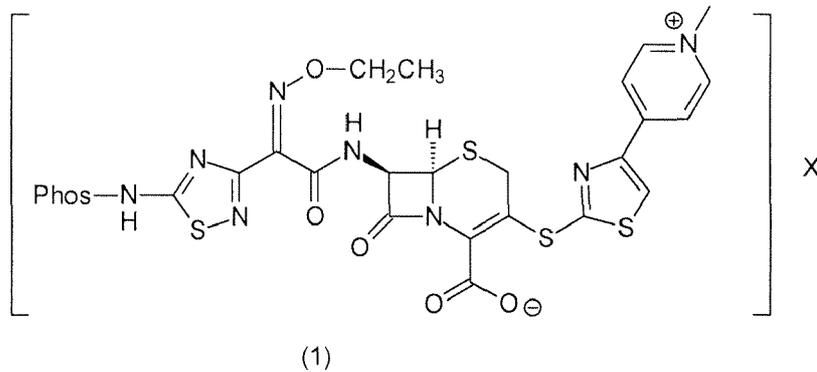
con un compuesto que tiene la fórmula (3)



en la que Hal es un halógeno; y

- 5 (ii) añadir un reactivo seleccionado del grupo que consiste en una sal de magnesio y un imidazol que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆;

para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (1)

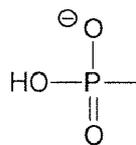


en la que

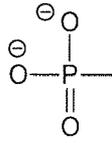
- 10 Phos es un grupo fosfato; y

X es un catión seleccionado del grupo que consiste en un catión de magnesio y un catión de imidazol que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

en el que, si el catión es un catión de imidazol, el grupo fosfato es

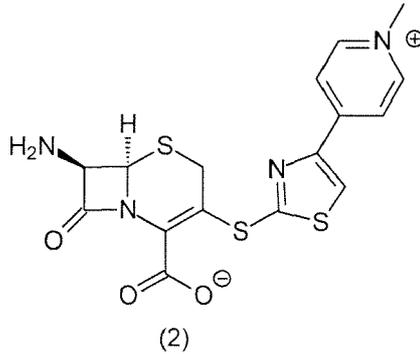


- 15 y si el catión es un catión de magnesio, entonces el grupo fosfato es

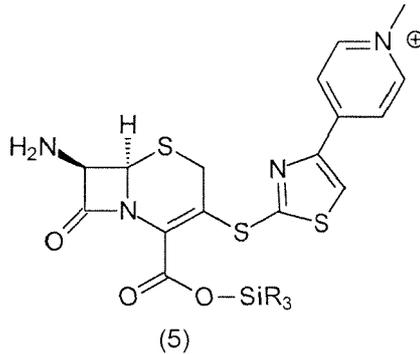


7. Procedimiento que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula (2) o una sal del mismo

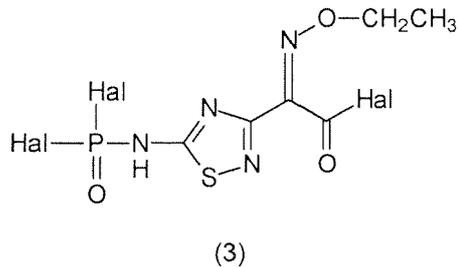


5 con un silano para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (5)



en la que R se selecciona independientemente de un grupo alquilo C₁₋₆;

(b) hacer reaccionar el compuesto que tiene la fórmula (5) con un compuesto que tiene la fórmula (3)

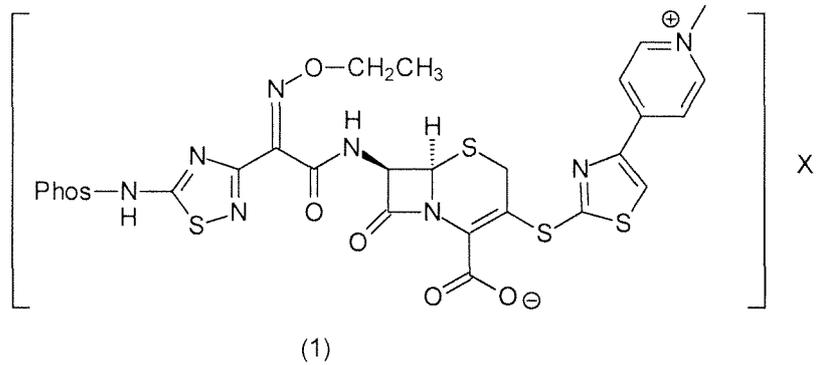


10 en la que Hal es un halógeno; y

(c) retirar el grupo sililo -SiR₃ del compuesto resultante; y

(d) añadir un reactivo seleccionado del grupo que consiste en una sal de magnesio y un imidazol que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆;

para proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (1)

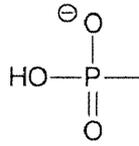


en la que

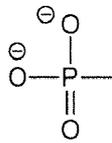
Phos es un grupo fosfato; y

5 X es un catión seleccionado del grupo que consiste en un catión de magnesio y un catión de imidazolio que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

en el que, si el catión es un catión de imidazolio, el grupo fosfato es

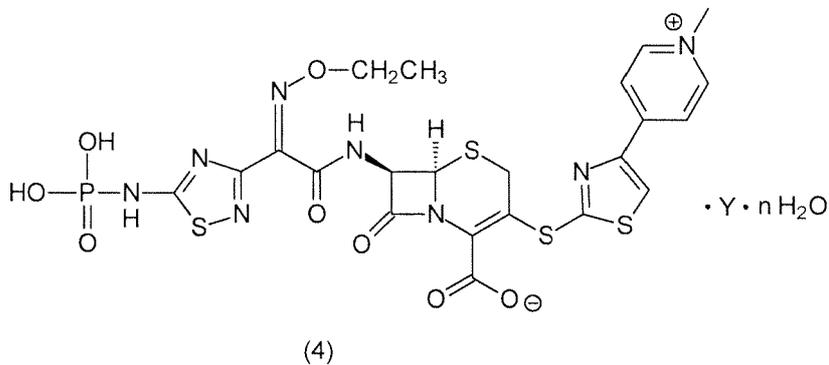


y si el catión es un catión de magnesio, entonces el grupo fosfato es



10 8. Procedimiento según la reivindicación 6 o 7, en el que la sal de magnesio se selecciona del grupo que consiste en acetato de magnesio, así como hidratos del mismo.

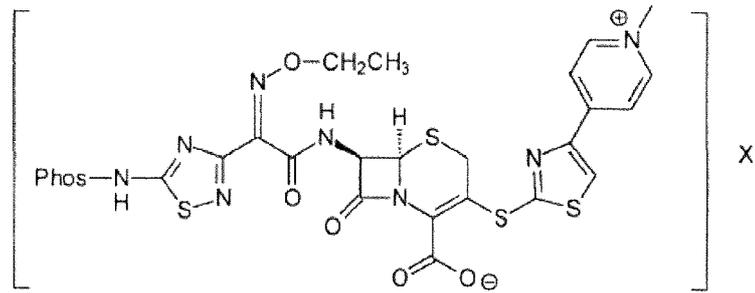
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que el compuesto que tiene la fórmula (1) se transforma en un compuesto que tiene la fórmula (4)



15 en la que Y es CH₃COOH, CH₃CH₂COOH o CH₃CN;

y n es de 0 a 5.

10. Procedimiento que comprende la etapa de transformar un compuesto que tiene la fórmula (1)



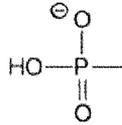
(1)

en la que

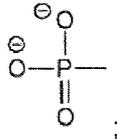
Phos es un grupo fosfato; y

5 X es un catión seleccionado del grupo que consiste en un catión de magnesio y un catión de imidazolio que puede sustituirse opcionalmente por uno o más grupos alquilo C₁₋₆,

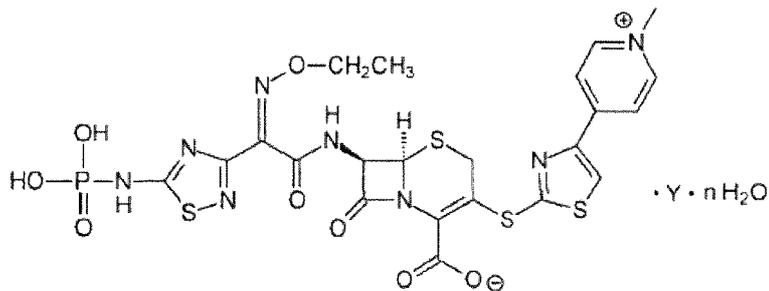
en el que, si el catión es un catión de imidazolio, el grupo fosfato es



y si el catión es un catión de magnesio, entonces el grupo fosfato es



10 en un compuesto que tiene la fórmula (4)



(4)

en la que Y es CH₃COOH, CH₃CH₂COOH o CH₃CN; y n es de 0 a 5.