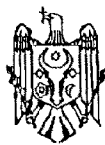




MD 4719 C1 2021.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4719** (13) **C1**
(51) Int.Cl.: *C07D 277/593* (2006.01)

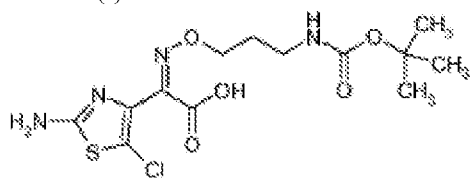
(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2015 0099 (22) Data depozit: 2014.03.06</p> <p>(31) Nr.: 61/779091 (32) Data: 2013.03.13 (33) Țara: US (41) Data publicării cererii: 2016.02.29, BOPI nr. 2/2016</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2020.10.31, BOPI nr. 10/2020</p> <p>(85) 2015.10.12 (86) PCT/US2014/021080, 2014.03.06 (87) WO 2014/164187 A1, 2014.10.09</p>
<p>(71) Solicitant: THERAVANCE BIOPHARMA ANTIBIOTICS IP, LLC, US (72) Inventatori: ZHANG Weijiang, US; TRACEY Michael R., US; LEE Junning, US (73) Titular: THERAVANCE BIOPHARMA ANTIBIOTICS IP, LLC, US (74) Mandatar autorizat: ANDRIEȘ Ludmila</p>	

(54) Formă cristalină a sării de trietilamină a acidului tiazolilacetic substituit

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la o formă cristalină a unei sări de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acetic cu formula (I):



I

2
Invenția se mai referă la procedee și compuși intermediari pentru prepararea formei cristaline menționate. Forma cristalină este utilă în calitate de compus intermediar pentru prepararea antibioticelor glicopeptid-cefalosporinice cu o legătură intermoleculară reticulată.

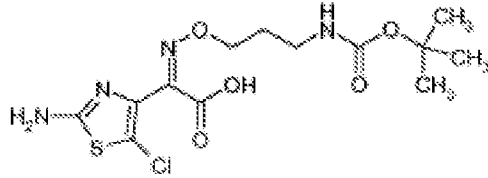
Revendicări: 14

Figuri: 5

MD 4719 C1 2021.05.31

(54) Crystalline form of a substituted thiazolylacetic acid triethylamine salt**(57) Abstract:**

1
The invention relates to a crystalline form of a triethylamine salt of (2Z)-2-(2-amino-5-chlorothiazol-4-yl)-2-(3-N-tert-butoxycarbonylamino)propoxyimino)acetic acid of Formula (I):



I

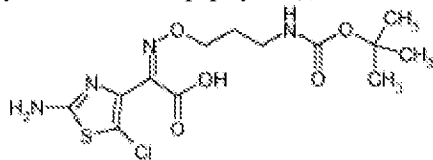
2
The invention also relates to processes and intermediates for preparing the said crystalline form. The crystalline form is useful as an intermediate for preparing cross-linked glycopeptide-cephalosporin antibiotics.

Claims: 14

Fig.: 5

(54) Кристаллическая форма триэтиламинной соли замещенной тиазолилуксусной кислоты**(57) Реферат:**

1
Изобретение относится к кристаллической форме триэтиламинной соли (2Z)-2-(2-амино-5-хлортиазол-4-ил)-2-(3-N-трет-бутоксикарбониламинопропоксиимино)уксусной кислоты формулы (I):



I

2
Изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения указанной кристаллической формы. Кристаллическая форма пригодна как промежуточное соединение для получения антибиотиков гликопептид-цефалоспоринового ряда с поперечной межмолекулярной связью.

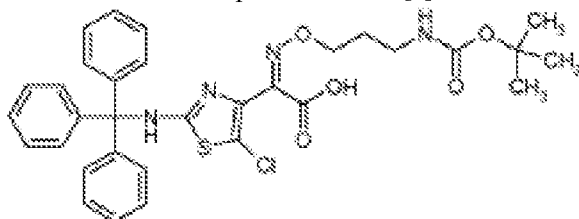
П. формулы: 14

Фиг.: 5

Descriere:**(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

5 Prezentă invenție se referă la o nouă formă cristalină a unei sări de trietilamină a unui compus de acid tiazolilacetic substituit, care este utilă în calitate de compus intermediar pentru prepararea antibioticelor glicopeptid-cefalosporinice cu o legătură intermoleculară reticulată. Prezentă invenție se referă, de asemenea, la metode și la compuși intermediari pentru prepararea formei cristaline.

Este cunoscut un compus cu formula [1]:

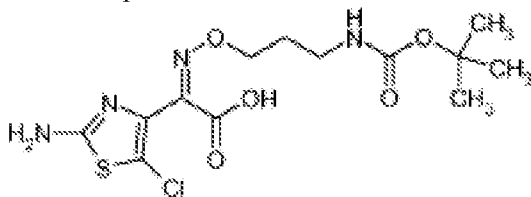


10 Acest compus reprezintă un compus intermediar de sinteză, utilizat în prepararea antibioticelor glicopeptid-cefalosporinice cu legătură intermoleculară reticulată. Compusul este descris ca o substanță solidă cafenie, care poate fi purificată prin extracție pentru a elimina succinimida reziduală (exemplul A, Etapa 4; Coloana 29, liniile 07-37). Acest compus nu este descris ca fiind cristalin.

15 Deși acest compus intermediar este util pentru prepararea antibioticelor glicopeptid-cefalosporinice cu legătură intermoleculară reticulată, ar fi avantajoasă crearea unui compus intermediar care are formă cristalină. Compușii intermediari cristalini sunt avantajoși, deoarece în procesul de cristalizare, de obicei, sunt eliminate impuritățile sau conținutul lor se reduce semnificativ, prin aceasta rezultând un compus intermediar de o puritate sporită. Mai mult decât atât, materialele cristaline deseori au o stabilitate crescută la depozitare și mai bine suportă livrarea și manipulările de încărcare-descărcare, comparativ cu materialele necristaline. Prin urmare, este necesară crearea unui compus intermediar util pentru prepararea antibioticelor glicopeptid-cefalosporinice cu legătură intermoleculară reticulată, care au formă cristalină.

25 Prezentă invenție se referă la o formă cristalină a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic.

Acidul (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilamino-propoxiimino) acetic este un compus având formula I:



I.

30 Acest compus și sarea sa de trietilamină cristalină sunt utili în calitate de compuși intermediari pentru prepararea antibioticelor glicopeptid-cefalosporinice cu legătură intermoleculară reticulată.

35 Astfel, într-un aspect prezenta invenție se referă la o formă cristalină a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic; totodată forma cristalină se caracterizează prin, cel puțin, una din câteva proprietăți definite.

40 Într-o variantă de realizare a prezentei invenții forma cristalină se caracterizează printr-o difractogramă cu raze X în pulbere, care cuprinde vârfuri de difracție la valori 2θ de 5.00 ± 0.20 , 12.92 ± 0.20 , 15.00 ± 0.20 , 16.92 ± 0.20 , 22.36 ± 0.20 , 23.36 ± 0.20 și 24.54 ± 0.20 . Într-o altă variantă de realizare forma cristalină se caracterizează adițional printr-o difractogramă cu raze X în pulbere, în esență, conform fig. 1.

45 Într-o altă variantă de realizare forma cristalină se caracterizează printr-o temperatură de începere a topirii de aproximativ 139°C . Într-o altă variantă de realizare a invenției forma cristalină în continuare se caracterizează printr-o curbă a calorimetriei de scanare diferențială, în esență, conform fig. 2.

Intr-o altă variantă de realizare forma cristalină se caracterizează prin parametrii cristalelor la 293K conținând (i) un sistem de cristal monoclinic, (ii) o grupă spațială $P2_1/c$ și (iii) dimensiunile celulei elementare, în esență, egale: $a = 8.587$ (4) Å, $b = 35.594$ (12) Å, $c = 8.308$ (3) Å și $\beta = 100.63$ (4)° (determinat prin analiza cristalografică cu raze X a monocristalului).

5 Intr-un alt aspect prezenta invenție se referă la acidul (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acetic (adică la compusul cu formula I) sau o sare a acestuia, compus util în calitate de compus intermediar pentru prepararea sării de trietilamină cristalină, conform prezentei invenții, și în calitate de compus intermediar pentru prepararea antibioticelor glicopeptid-cefalosporinice cu legătură intermoleculară reticulată.

10 Intr-un alt aspect prezenta invenție asigură un procedeu de preparare a unei forme cristaline a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic. Intr-o realizare metoda prevede etapele de:

(a) interacțiune a acidului (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic sau a unei sări a acestuia cu un agent de clorurare pentru a forma acidul (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic sau a sării acestuia; și

(b) punere în contact a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic sau a unei sări a acestuia cu trietilamină pentru a forma o formă cristalină a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic.

Intr-un alt aspect prezenta invenție asigură un procedeu de formare a unei forme cristaline a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic. Intr-o realizare, metoda cuprinde etapele de:

(a) furnizare a unei soluții de sare de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic în metanol; și

(b) contactare a soluției din etapa (a) cu acetat de izopropil pentru a forma o formă cristalină de sare de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic.

Alte aspecte și variante de realizare a prezentei invenții sunt descrise în acest document.

30 Prezenta invenție se explică prin desenele din fig. 1 - fig. 5, care reprezintă:

fig. 1, difractograma cu raze X în pulbere (PXRD) pentru forma cristalină a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic;

35 fig. 2, curba calorimetriei cu scanare diferențială (DSC) pentru forma cristalină a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic;

fig. 3, curba analizei termogravimetrice (TGA) pentru forma cristalină a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic;

40 fig. 4, curba sorbției dinamice a umidității (DMS) pentru forma cristalină a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic;

fig. 5, compararea curbei difractogramei cu raze X în pulbere (PXRD) pentru forma cristalină a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic cu curba PXRD, calculată în baza datelor analizei cu raze X a monocristalului.

Printre diferitele aspecte și variante de realizare, prezenta invenție asigură o formă cristalină a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic, precum și metode și compuși intermediari pentru prepararea formei cristaline.

50 Forma cristalină, conform prezentei invenții, conține, în general, între aproximativ 0,90 și aproximativ 1,10 echivalenți molari de trietilamină la un echivalent molar de compus cu formula I; inclusiv între aproximativ 0,95 și aproximativ 1,05 echivalenți molari de trietilamină la un echivalent molar de compus cu formula I. Intr-o variantă concretă de realizare sarea de trietilamină, conform prezentei invenții, conține aproximativ 1 echivalent molar de trietilamină la un echivalent molar de compus cu formula I. Raportul molar se determină folosind metode uzuale, cum ar fi rezonanța magneto-nucleară cu izotop ^{13}C (^{13}C RMN), analiza cristalografică cu raze X a monocristalelor, analiza elementară, analiză ionilor sau cromatografia de lichide de înaltă performanță (CLÎP).

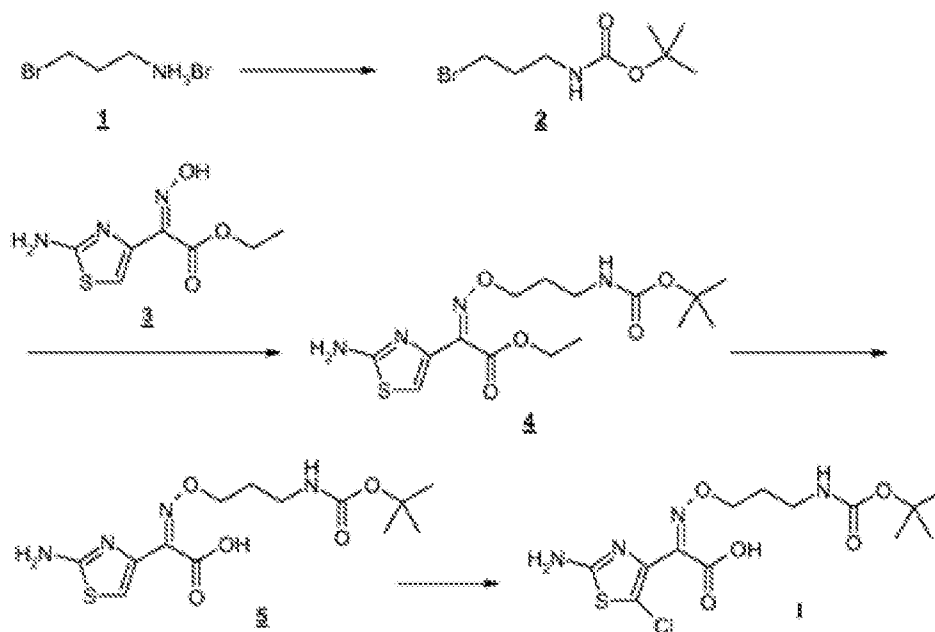
Metodele de preparare a formei cristaline, conform prezentei invenții, sunt descrise în exemple. De obicei, acidul (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic sau o sare a acestuia este acționată cu un exces de trietilamină într-un diluant. De exemplu, cantitatea de trietilamină utilizată variază de la aproximativ 1,1 până la aproximativ 5,0 echivalenți molari de substanță; inclusiv de la circa 2,0 până la circa 4,0 echivalenți molari de substanță, cum ar fi aproximativ 4,0 echivalenți molari de substanță la mol de compus cu formula I. De obicei această reacție este condusă la o temperatură cuprinsă între aproximativ -10°C până la aproximativ 10°C; inclusiv de la aproximativ -5°C până la aproximativ 5°C, de exemplu, de aproximativ 0°C. Diluanții potriviți pentru această reacție sunt acei, în care sarea de trietilamină are o solubilitate limitată, cum ar fi acetonitril, acetat de izopropil etc. Sarea de trietilamină cristalină de obicei se precipită din soluție și se colectează prin metode uzuale, cum ar fi prin filtrare.

Sarea de trietilamină cristalină, conform prezentei invenții, poate fi, de asemenea, preparată sau recristalizată prin formarea mai întâi a unei soluții de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic în metanol și apoi contactând soluția în metanol cu acetat de izopropil. De obicei sarea de trietilamină se dizolvă în circa 2,5 ml/g până la aproximativ 3,5 ml/g de metanol, de exemplu, în aproximativ 3 ml/g. Soluția în metanol este apoi adusă în contact cu acetat de izopropil sau prin adăugarea soluției în metanol la acetat de izopropil, sau prin adăugarea acetatului de izopropil la soluția în metanol. În general, cantitatea de acetat de izopropil utilizat variază de la aproximativ 5 ml până la aproximativ 15 ml la gram de sare de trietilamină, de exemplu, aproximativ 10 ml/g. Acest proces este condus de obicei la o temperatură de la aproximativ -10°C până la aproximativ 25°C, de exemplu, la aproximativ 0°C, timp de aproximativ 1 până la aproximativ 24 ore, sau până când sarea de trietilamină cristalină practic se precipită substanțial din diluant. Sarea de trietilamină cristalină este de obicei colectată prin metode uzuale, cum ar fi prin filtrare. Surprinzător, în cazul în care etanolul este folosit în loc de metanol, se formează un material rășinos, care nu poate fi filtrat.

Trietilamina, utilizată în prezenta invenție, este comercial disponibilă, de exemplu, de la Sigma-Aldrich, St. Louis, MO.

Acidul (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilamino-propoxiimino) acetic, utilizat în prezenta invenție, poate fi ușor preparat din materiile prime și reactivile comercial disponibile, folosind metodele descrise în exemple.

De exemplu, acidul (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic poate fi preparat conform Schemei A:



Conform Schemei A, bromhidratul de 3-brompropilamină (1) este acilat pentru a forma terț-butil 3-brompropilcarbamat (2). Această reacție este condusă de obicei prin reacția substanței 1 cu bicarbonat de di-terț-butil în cantitate de la aproximativ 0.9 până la aproximativ 1.1 echivalenți molari în prezența unei baze, cum ar fi un hidroxid de metal alcalin, de exemplu, de hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu, etc. Reacția este condusă de obicei într-un diluant la o temperatură în intervalul de la aproximativ 0°C până la aproximativ 20°C timp de aproximativ 1 până la aproximativ 6 ore sau practic până la finalizarea reacției. Într-o realizare reacția se efectuează într-un diluant bifazic, cum ar fi un amestec de heptan și apă. Produsul 2 de reacție poate fi izolat prin metode uzuale, cum ar fi extracția, filtrarea, cristalizarea sau cromatografia.

Compusul 2 apoi reacționează cu etil 2-amino- α -(hidroxiimino)-4-tiazolacetat (3), formând etil (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetat (4). Această reacție este condusă de obicei prin reacția 3 cu circa 1,1 până la circa 1,5 echivalenți molari de 2 în prezența unei baze, cum ar fi carbonat de metal alcalin, de exemplu, carbonat de potasiu, carbonat de sodiu, etc. Reacția este în general condusă într-un solvent la o temperatură în intervalul de la aproximativ 10°C până la aproximativ 40°C, de exemplu, 30°C, timp de aproximativ 6 până la aproximativ 24 ore sau până când reacția este substanțial completă. Într-o realizare, diluantul reprezintă N,N-dimetilformamidă (DMF) conținând opțional apă. Produsul de reacție 4 poate fi izolat prin metode uzuale, cum ar fi extracția, filtrarea, cristalizarea sau cromatografia.

Într-o realizare compusul (4) este purificat prin, de exemplu, recristalizare în scopul îndepărtării tuturor anionilor de bromură reziduali din produs până la realizarea reacției următoare. Dacă anionii de bromură reziduali nu sunt eliminați din (4), produsele de bromurare adverse pot apărea în timpul reacției de clorurare ulterioară.

Etil 2-amino- α -(hidroxiimino)-4-tiazolacetatul (3), utilizat în această reacție, este disponibil comercial de la, de exemplu, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO 63103. Dacă se dorește, în această reacție pot fi, de asemenea, utilizați alți esteri ai acidului 2-amino- α -(hidroxiimino)-4-tiazoleacetic, cum ar fi esterul metilic, n-propilic, izopropilic, n-butilic sau benzilic, etc.

Compusul 4 este apoi saponificat pentru a forma acidul (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic (5). Această reacție este condusă de obicei prin reacția compusului 4 cu aproximativ 1.1 până la aproximativ 1.3 echivalenți molari de hidroxid de metal alcalin, cum ar fi hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu, etc. Reacția este în general condusă într-un solvent la o temperatură în intervalul de la aproximativ 10°C până la aproximativ 40°C timp de aproximativ 2 până la aproximativ 24 ore sau până când reacția este practic completă. Într-o realizare diluantul este un amestec de etanol și apă. Produsul de reacție 5 sau o sare a acestuia pot fi izolate prin metode uzuale, cum ar fi extracția, filtrarea, cristalizarea sau cromatografia.

Compusul 5 sau o sare a acestuia este apoi clorurată pentru a forma acidul (2Z)-2-(5-clortiazol-4-il-2-amino)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic (compusul cu formula I). Această reacție este condusă de obicei prin reacția compusului 5 cu circa 1,1 până la circa 1,4 echivalenți molari de un agent de clorurare, cum ar fi N-clorsuccinimidă, N-clorftalimidă, N-clorsaharină, etc. Reacția este, în general, condusă într-un solvent la o temperatură în intervalul de la aproximativ 10°C până la aproximativ 30°C timp de aproximativ 1 până la aproximativ 6 ore, sau până când reacția este practic completă. Într-o variantă de realizare diluantul este acetat de etil conținând opțional metanol, de exemplu un amestec de 90:10 v/v de acetat de etil și metanol. Dacă agentul de clorurare este insolubil în amestecul de reacție, amestecul de reacție este de obicei agitat puternic pentru a contacta reactanții. Într-o realizare pentru a accelera reacția agentului de clorurare cu 5, jumătate din cantitatea de acetat de etil necesară se adaugă la o soluție de 5 în metanol, urmată de adăugarea agentului de clorurare (cum ar fi N-clorsuccinimida) și apoi se adaugă cantitatea rămasă de acetat de etil. Compusul cu formula I poate fi izolat prin metode uzuale, cum ar fi extracția, filtrarea, cristalizarea sau cromatografia.

EXEMPLE

Următoarele exemple sunt prezentate pentru a ilustra diferite realizări reprezentative și aspecte ale prezentei invenții, neintenționând a limita scopul prezentei invenții, cu excepția cazurilor specificate.

Toți reagenții, toate materiile prime și solvenții, utilizați în exemplele care urmează, au fost achiziționați de la furnizori comerciali (cum ar fi Sigma-Aldrich Chemical Company, St. Louis, MO) și au fost utilizați fără purificare suplimentară, dacă nu este indicat

altfel. Următoarele abrevieri sunt folosite pentru diluanți: DCM = diclormetan; DMF = N,N-dimetilformamidă; DMSO = dimetil sulfoxid; EtOAc = acetat de etil; MeOH = metanol și THF = tetrahidrofuran.

- 5 Caracteristicile spectrale ^1H RMN au fost înregistrate cu spectrometrul 400 MHz Varian AS400, dacă nu este indicat altfel. Deplasările chimice sunt raportate ca valori δ în ppm față de tetrametilsilan (TMS) ca standard intern. Constantele de interacțiune (valorile J) sunt date în Hertz (Hz) și multiplicitățile sunt raportate folosind următoarele abrevieri: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = cvartet, m = multiplu, br = larg, nd = nedeterminat .

Exemplul 1

- 10 Prepararea terț-butil 3-brompropilcarbamatului

La o soluție de hidroxid de sodiu (105 g, 2.625 mol) în apă (1,15 l), menținut la o temperatură la sau puțin sub 10°C , s-a adăugat o soluție de bicarbonat de di-terț-butil (229 g, 1,05 mol) în heptan (1.03 l). Vasul, care conține soluția de bicarbonat de di-terț-butil, a fost clătit cu heptan (125 ml) și soluția de clătire s-a adăugat la amestecul de reacție. Amestecul rezultat a fost răcit la o temperatură la sau puțin sub 10°C și o soluție de bromhidrat de 3-brompropilamină (251 g, 1,15 mol) în apă (250 ml) s-a adăugat în picături la o rată, care a permis menținerea temperaturii reacției interne sub circa 20°C . Vasul, care conține soluția de bromhidrat de 3-brompropilamină, a fost clătit cu apă (20 ml) și soluția de clătire s-a adăugat la amestecul de reacție. După finalizarea adității, amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească lent la temperatura camerei (aproximativ 22°C) și se continua agitarea timp de aproximativ 2 ore la temperatura camerei. Agitarea a fost întreruptă și amestecul a fost lăsat să stea timp de 30 minute. Stratul apos inferior a fost separat de stratul organic și s-a eliminat. La stratul organic se adaugă o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (250 ml) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 5 min. Amestecul a fost lăsat să stea timp de 30 minute și stratul apos inferior s-a separat și s-a eliminat. Stratul organic a fost concentrat până la un volum de aproximativ 350 ml și această soluție concentrată s-a răcit până la 5°C și s-a agitat timp de 4 ore la 5°C . Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare sub vid pentru a obține compusul din titlu sub formă de o substanță solidă cristalină albă (211 g, randamentul 84%). Filtratul a fost concentrat și soluția concentrată a fost răcită până la 5°C și s-a agitat timp de 4 ore la 5°C . Precipitatul suplimentar format a fost colectat prin filtrare sub vid cu obținerea unei cantități suplimentare de compus din titlu (17 g, randamentul 6,8%).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.50 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,03 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,91 (m, J = 6,8 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

Exemplul 2

- 35 Prepararea etil (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilamino-propoxiimino) acetatului

La un amestec de etil 2-amino- α -(hidroxiiimino)-4-tiazolacetat (139.9 g, 650 mmol), terț-butil 3-brompropilcarbamat (209.0 g, 877.5 mmol) și carbonat de potasiu în formă de pulbere (157,2 g, 1137.5 mmol) s-a adăugat DMF (550 ml) și apă (24,4 ml). Amestecul format s-a agitat la 30°C timp de aproximativ 11 ore. Amestecul de reacție a fost răcit până la temperatura camerei și s-a adăugat acetat de etil (2.3 l) și apă (1.7 l) și amestecul format s-a agitat timp de 5 min. Amestecul a fost lăsat să stea timp de 60 min și stratul inferior (stratul apos) a fost separat și eliminat. S-a adăugat o soluție de bicarbonat de sodiu apos (10% mas., 600 ml) și amestecul rezultat s-a agitat timp de 5 min. Amestecul a fost lăsat să stea timp de 60 min și stratul inferior (stratul apos) a fost separat și eliminat. S-a adăugat o soluție apoasă de clorură de sodiu (10% mas., 600 ml) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 5 min. Amestecul a fost lăsat să stea timp de 60 min și stratul inferior (stratul apos) a fost separat și eliminat. Stratul organic a fost concentrat până la un volum de aproximativ 600 ml. La concentrat prin picurare s-au adăugat hexani (250 ml), fiind agitat ușor la 0°C timp de 1 oră pentru formarea unui precipitat. Precipitatul a fost colectat prin filtrare sub vid, s-a obținut compusul din titlu (232 g, randament 96%) sub formă de o substanță solidă cristalină albă.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,25 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,82 (brs, 1H), 4,26 (q, J = 8 Hz, 2H), 4,08 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,97 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 1,72 (m, J = 6,4 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,26 (t, J = 8 Hz, 3H).

- 55 Dacă se dorește produsul poate fi recristalizat. Materialul brut din câteva șarje (1,0 kg, puritate 91,2%) s-a dizolvat în acetat de etil (2 l) la 60°C și s-a adăugat lent heptan (1l). Soluția formată s-a încălzit până la 60°C timp de 1 oră cu agitare, timp în care s-a format un precipitat. Amestecul a fost apoi lăsat să se răcească lent până la temperatura

camerei. Precipitatul a fost colectat prin filtrare sub vid sub azot uscat, s-a spălat cu un amestec de heptan și acetat de etil (11, 3:1) și s-a uscat sub vid peste noapte, s-a obținut compusul din titlu (770 g, puritate 98.3%).

Exemplul 3

5 Prepararea acidului (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilamino-propoxiimino) acetic

La o soluție de etil (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetat (232.0 g, 622.9 mmol) în etanol absolut (1,63 l) s-a adăugat prin picurare o soluție de hidroxid de sodiu (29.9 g, 747.4 mmol) în apă (748 ml). Amestecul format a fost încălzit la 35°C timp de aproximativ 8 ore. Amestecul a fost apoi răcit până la circa -5°C și prin picurare s-a adăugat acid trifluoracetic (circa 10 ml) până când pH amestecului a atins nivelul de aproximativ 6,0. Amestecul a fost apoi concentrat sub vid pentru a îndepărta majoritatea componentelor volatile și s-a adăugat etanolul absolut (500 ml). Amestecul format a fost concentrat din nou pentru a îndepărta apa cu un amestec azeotrop. Această procedură a fost repetată din nou, adăugând etanol absolut (500 ml) cu concentrare ulterioară pentru obținerea compusului din titlu, care a fost utilizat în reacția ulterioară fără eliminare sau purificare ulterioară.

Exemplul 4

20 Prepararea sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic

Acetatul de etil (2.0 l) s-a adăugat la un amestec de acid (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic (aproximativ 213 g, 627 mmol) în metanol (200 ml) pentru a forma o suspensie. S-a adăugat N-clorsuccinimidă (108.0 g, 815 mmol) și amestecul format a fost agitat la temperatura camerei timp de 3 ore. S-a adăugat apă (2.5 l), clorură de sodiu (514 g) și acid trifluoracetic (93 ml, 1,254 mmol) și amestecul rezultat s-a agitat timp de 15 min. Amestecul a fost lăsat să stea timp de 1 oră și apoi stratul apos inferior s-a separat și s-a îndepărtat. Stratul organic a fost concentrat sub vid până la un volum de aproximativ 500 ml. S-a adăugat acetonitril (1.0 l) și amestecul a fost concentrat sub vid. Această procedură s-a repetat, adăugând acetonitril (1.0 l) și concentrând amestecului sub vid până la un volum de aproximativ 600 ml. Amestecul a fost apoi filtrat prin pământ de diatomit (Celite). S-a adăugat trietilamină (350 ml, 2,508 mmol) și amestecul a fost răcit până la 0°C, moment în care se formează un precipitat. Precipitatul a fost colectat prin filtrare în vid, clătit cu acetonitril (165 ml) și uscat la temperatura camerei sub vacuum, s-a obținut compusul din titlu (224 g, randamentul 79%) sub formă de substanță solidă cristalină de culoare cafeniu deschisă.

35 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, MeOH- *d*₄) δ 4.15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,18 (m, 8H), 1,86 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,30 (t, J = 7,9Hz, 9H).

O procedură similară cu utilizarea etanolului în loc de metanol a condus la formarea unui produs rășinos, care nu a putut fi filtrat.

Exemplul 5

40 Recristalizarea sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic

Sarea de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic (100,0 g) s-a dizolvat în metanol (300 ml) și s-a adăugat în picături acetat de izopropil (3,0 l). Amestecul format s-a răcit peste noapte la 0°C și apoi precipitatul s-a colectat prin filtrare sub vid într-o atmosferă de azot uscat. Precipitatul s-a clătit cu acetat de izopropil (600 ml; s-a răcit până la 0°C) și apoi s-a uscat peste noapte în vid cu obținerea compusului din titlu sub forma unei substanțe solide cristaline.

Exemplul 6

Difracția cu raze X în pulbere

50 Analiza difracției cu raze X în pulbere a fost realizată utilizând un difractometru cu raze X Thermo ARL X'TRA. Sursa de raze X a fost radiația Cu-K α ($\lambda = 1.54051 \text{ \AA}$) cu tensiunea de ieșire de 40 kV și de curent de 45 mA. Instrumentul a fost operat în geometria Bragg-Brentano cu incidențe, divergență și fante de împrăștiere setate pentru a maximiza intensitatea în probă. O cantitate mică de pulbere (5-25 mg) pentru măsurare a fost ușor presată pe suportul probei, pentru a forma o suprafață netedă, și a fost expusă iradierii cu raze X. Probele au fost scanate în regimul 2 θ -2 θ de la 2° până la 40° în 2 θ cu mărimea pasului de 0,02° și o viteză de scanare care corespunde 1 sec de expunere la fiecare pas. Acumularea datelor a fost controlată cu software Thermo ARL Measurement (versiunea 1.2.0.0) și analizate cu software Jade (versiunea 7.5.1).

- Un model de difractogramă cu raze X în pulbere neprocesată este prezentat în fig. 1. Două poziții teta de vârf și distanțele interatomare, observate pe difractograma în pulbere, sunt prezentate în tabelul 1 (sunt enumerate numai vârfurile cu o înălțime de vârf relativă (H%) de la aproximativ 10% sau mai mare). În ceea ce privește datele, specialiștii în domeniu vor recunoaște, că geometria Bragg-Brentano este predispusă spre o orientare preponderentă și este posibil ca intensitățile relative ale vârfurilor de difracție pot să nu reprezinte adevăratele intensități relative, obținute dintr-o distribuție teoretică a particulelor sferice sau dintr-un model de difracție simulat din elemente monocristaline. De asemenea, posibil că unele vârfuri nu sunt observate pe difractograme datorită orientării preponderent extensive.

Tabelul 1

Datele PXRD				
Nr. varfului	2-teta	D (Å)	Înălțimea ¹	H% ²
1	5,00	17,65	605	45,7
2	11,66	7,59	332	25,1
3	12,92	6,85	980	74,1
4	13,20	6,70	210	15,9
5	14,52	6,10	141	10,7
6	15,00	5,90	565	42,8
7	16,56	5,35	213	16,1
8	16,92	5,24	653	49,4
9	19,26	4,61	375	28,4
10	19,98	4,44	341	25,8
11	20,32	4,37	133	10,1
12	21,08	4,21	223	16,9
13	21,76	4,08	322	24,3
14	22,36	3,97	1323	100,0
15	23,36	3,81	541	40,9
16	24,08	3,69	133	10,1
17	24,54	3,62	558	42,2
18	25,04	3,55	263	19,9
19	26,46	3,37	185	14,0
20	27,42	3,25	163	12,3
21	28,52	3,13	206	15,6
22	29,64	3,01	218	16,4
23	30,10	2,97	154	11,7
24	36,48	2,46	146	11,0

¹ Înălțimea vârfului de la linia de bază.

² % din înălțimea vârfului, comparativ cu vârful maximal

10

Exemplul 7

Calorimetria cu scanare diferențială

- Calorimetria cu scanare diferențială (DSC) a fost realizată utilizând un modul TA Instruments Model Q-100 cu un controler Thermal Analyst. Datele au fost colectate și analizate cu software TA Instruments Thermal Solutions. O probă de sare de trietilamină cristalină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic (aproximativ 2 mg) a fost cântărită cu precizie într-o chiuvetă de aluminiu cu capac. Proba a fost evaluată utilizând o rampă cu încălzire liniară de 10°C/min de la temperatura ambiantă până la aproximativ 250°C. În timpul utilizării celula DSC a fost purjată cu azot lichid. O curbă DSC reprezentativă este arătată în fig. 2.

- Curba DSC atestă, că forma cristalină a avut un debut de topire la aproximativ 139°C; cu toate acestea, temperatura de topire de varf nu a putut fi determinată deoarece exoterma de descompunere s-a suprapus pe endoterma de topire. Se relevă o endotermă superficială în intervalul de la aproximativ 10°C până la aproximativ 60°C, care poate corespunde pierderii solventului adsorbit de suprafață sau a apei. În plus, topirea a fost urmată de o endotermă de descompunere semnificativă.

25

Exemplul 8

Analiza termogravimetrică

Analiza termogravimetrică (TGA) s-a efectuat cu ajutorul unui modul TA Instruments Model Q-500 cu un echipament cu o capacitate înaltă de rezoluție. Datele au fost colectate și analizate cu software TA Instruments Thermal Solutions. O probă de sare de trietilamină cristalină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic (aproximativ 10 mg) a fost plasată într-o chiuvetă de platină și scanată cu o capacitate înaltă de rezoluție-termică de la temperatura ambiantă până la 300°C. Camerele de echilibru și de focar au fost purjate cu flux de azot pe tot timpul utilizării. Curba TGA reprezentativă este arătată în fig. 3.

Curba TGA atestă, că a existat o pierdere în greutate neglijabilă (mai puțin de 0,25%) în intervalul de temperatură de la 20°C până la 120°C, ceea ce indică faptul că proba a fost în esență anhidră și nu un solvat. Mai sus de 120°C proba a pierdut aproximativ 50% din greutatea sa, ceea ce datorează, probabil, evaporării în urma topirii trietilaminei și descompunerii probei.

Exemplul 9

Evaluarea curbei sorbției dinamice a umidității

Analiza curbei sorbției dinamice a umidității (DMS) (de asemenea, cunoscută ca profilul de sorbție-desorbție) a fost realizată utilizând un sistem VTI Atmospheric Microbalance SGA-100 (VTI Corp., Hialeah, FL 33016). S-a folosit o probă de sare de trietilamină cristalină a acidului (2Z)-2-(5-clortiazol-4-il-2-amino)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino) acetic (aproximativ 10 mg) și umiditatea a fost stabilită la valoarea ambiantă la începutul analizei. Analiza tipică DMS a constatat din trei scanări: de la umiditatea mediului ambiant până la 5% umiditate relativă (RH), de la 5% RH până la 90% RH, de la 90% RH până la 5% RH la o viteză de scanare de 5% RH/etapă. Masa a fost măsurată la fiecare două minute și RH a fost schimbat la valoarea următoare (+/- 5% RH) atunci când masa eșantionului a fost stabilă în intervalul de la 0.01% timp de 5 puncte consecutive. O curbă tipică DMS este prezentată în fig. 4.

Curba DMS arată, că uscarea inițială a formei cristaline a produs o pierdere de umiditate nesemnificativă de 0,56% din greutate. Forma cristalină a avut o creștere în greutate nesemnificativă (de absorbție a umidității) în intervalul de umiditate de la 5% RH până la 60% RH și apoi o creștere în greutate de aproximativ 5.56% în intervalul de umiditate de la 60% RH până la 90% RH. Profilul reversibil de sorbție/desorbție a umidității demonstrează, că forma cristalină are higroscopicitate potrivită și nu manifestă histerezis.

Exemplul 10

Analiza cu raze X a monocristalului

Măsurările monocristalului au fost efectuate cu un difractometru Nonius Kappa-CCD echipat cu Oxford Cryostream Liquid Nitrogen Cooler, folosind radiația Mo $K\alpha$. Datele au fost colectate la 293K și 120K; parametrii celulei elementare, prezentate în continuare, sunt luate din datele la 293K. Structura a rămas aceeași în acest interval de temperatură. Datele complete au fost colectate până la $\theta=26^\circ$ (14370 reflectări) la 120K și $\theta=20^\circ$ la 293K (2148 reflectări), respectiv. Prelucrarea datelor a fost realizată folosind HKL SCALEPACK și parametrii celulelor au fost obținuți utilizând DENZO și Scalepak din 7446 reflectări la θ , aflat în diapazonul de la 1 până la 26° . Structura a fost descifrată folosind metode directe cu SHELXS-97. Structura a fost precizată în aproximație cu matrice completă cu medie pătrată, folosind SHELXL97. Toți atomii H, uniți cu atomi de carbon au fost completați din geometrie și nu erau precizați, ceilalți atomi de H au fost găsiți pe harta diferențelor finale Fourier și nu au fost precizați izotrop.

Următorii parametri ai celulei elementare au fost determinați la 293 K:

- (i) un sistem de cristal monoclinic,
- (ii) grupul spațial $P2_{1/c}$, și
- (iii) dimensiunile celulei elementare, în esență, egale cu: $a = 8.587(4) \text{ \AA}$, $b = 35.594(12) \text{ \AA}$, $c = 8.308(3) \text{ \AA}$ și $\beta = 100.63(4)^\circ$.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. US 6974797 B2 2005.12.13

(57) Revendicări:

1. Formă cristalină a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acetic, caracterizată prin, cel puțin, una dintre următoarele proprietăți:

(a) o difractogramă cu raze X în pulbere, care cuprinde vârfuri de difracție la valorile 2θ de 5.00 ± 0.20 , 12.92 ± 0.20 , 15.00 ± 0.20 , 16.92 ± 0.20 , 22.36 ± 0.20 , 23.36 ± 0.20 și 24.54 ± 0.20 ;

(b) o temperatură de începere a topirii de aproximativ 139°C ; sau

(c) parametri cristalini la 293 K cuprinzând (i) un sistem de cristal monoclinic, (ii) o grupă spațială $P2_{1/c}$ și (iii) dimensiunile celulei elementare în esență egale cu: $a = 8.587$ (4) Å, $b = 35.594$ (12) Å, $c = 8.308$ (3) Å și $\beta = 100.63$ (4) $^\circ$.

2. Formă cristalină, conform revendicării 1, caracterizată printr-o difractogramă cu raze X în pulbere, care conține vârfuri de difracție la valori 2θ de 5.00 ± 0.20 , 12.92 ± 0.20 , 15.00 ± 0.20 , 16.92 ± 0.20 , 22.36 ± 0.20 , 23.36 ± 0.20 și 24.54 ± 0.20 .

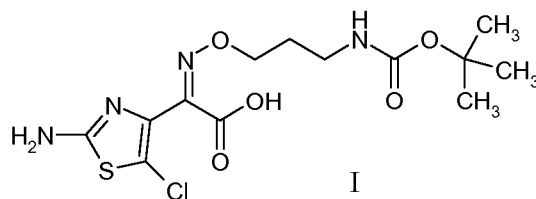
3. Formă cristalină, conform revendicării 2, caracterizată adițional printr-o difractogramă cu raze X în pulbere, în care pozițiile vârfurilor practic coincid cu pozițiile vârfurilor arătate în fig. 1.

4. Formă cristalină, conform revendicării 1, caracterizată printr-o temperatură de începere a topirii de aproximativ 139°C .

5. Formă cristalină, conform revendicării 4, caracterizată adițional printr-o curbă calorimetrică de scanare diferențială în esență în conformitate cu cea din fig. 2.

6. Formă cristalină, conform revendicării 1, caracterizată prin parametri cristalini la 293 K cuprinzând (i) un sistem de cristal monoclinic, (ii) o grupă spațială $P2_{1/c}$ și (iii) dimensiunile celulei elementare în esență egale cu: $a = 8.587$ (4) Å, $b = 35.594$ (12) Å, $c = 8.308$ (3) Å și $\beta = 100.63$ (4) $^\circ$.

7. Acid (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acetic având formula I:



sau o sare a acestuia.

8. Procedeu de preparare a unei forme cristaline a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acetic, care prevede etapele de:

(a) interacțiune a acidului (2Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acetic sau a unei sări a acestuia cu un agent de clorurare pentru a forma acidul (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acetic sau o sare a acestuia; și

(b) punere în contact a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acetic sau unei sări a acestuia cu trietilamină pentru a forma o formă cristalină a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acetic.

9. Procedeu, conform revendicării 8, în care agentul de clorurare este N-clorsuccinimidă.

10. Procedeu, conform revendicării 8, în care etapa (a) se realizează într-un diluant conținând acetat de etil.

11. Procedeu, conform revendicării 10, în care diluantul reprezintă un amestec de acetat de etil și metanol în raport de 90:10 v/v.

12. Procedeu, conform revendicării 8, în care etapa (b) se realizează într-un diluant cuprinzând acetonitril.

13. Procedeu, conform revendicării 8, în care în etapa (b) acidul (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acetic sau o sare a acestuia este pus în contact cu aproximativ 1.1 până la aproximativ 5.0 echivalenți molari de trietilamină.

14. Procedeu de formare a unei forme cristaline a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acetic, care prevede etapele de:

(a) furnizare a unei soluții de sare de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acetic în metanol; și

(b) contactare a soluției din etapa (a) cu acetat de izopropil pentru a forma o formă cristalină a sării de trietilamină a acidului (2Z)-2-(2-amino-5-clortiazol-4-il)-2-(3-N-terț-butoxicarbonilaminopropoxiimino)acetic.

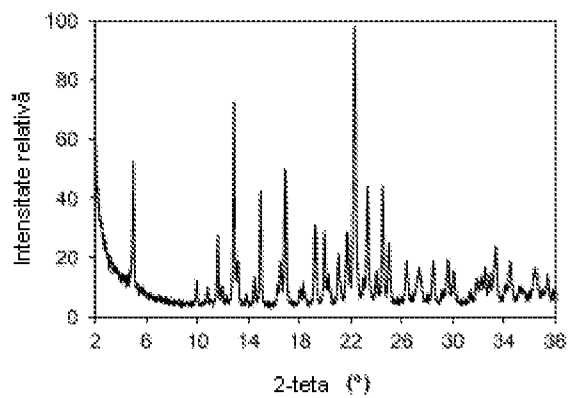


Fig. 1

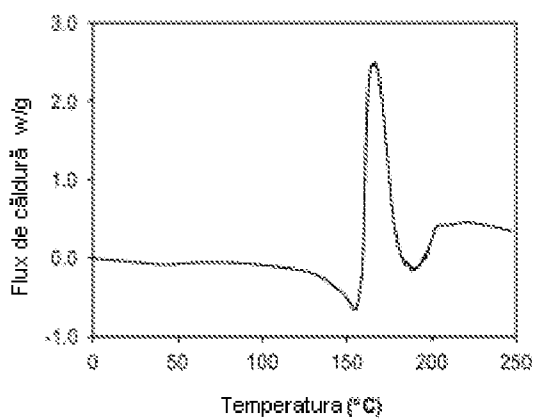


Fig. 2

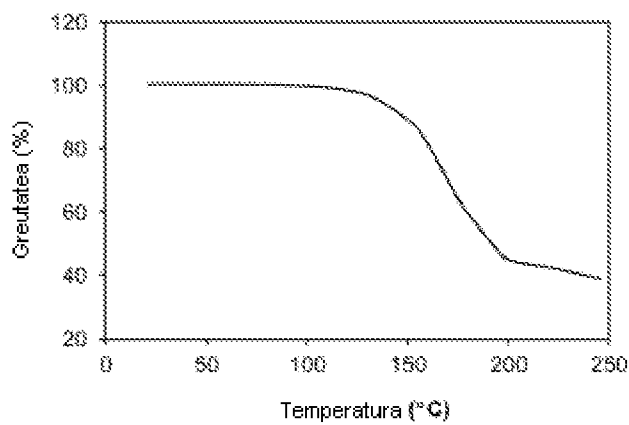


Fig. 3

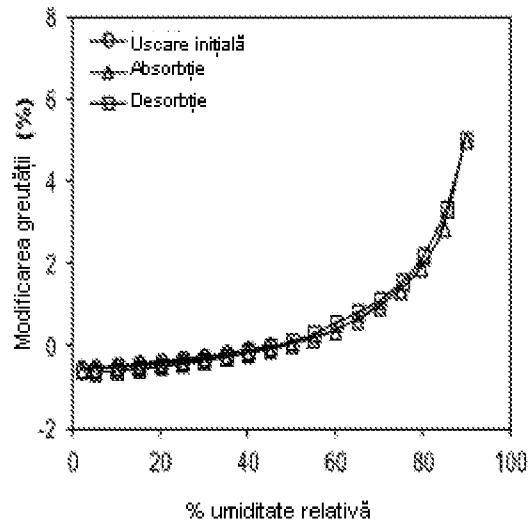


Fig. 4

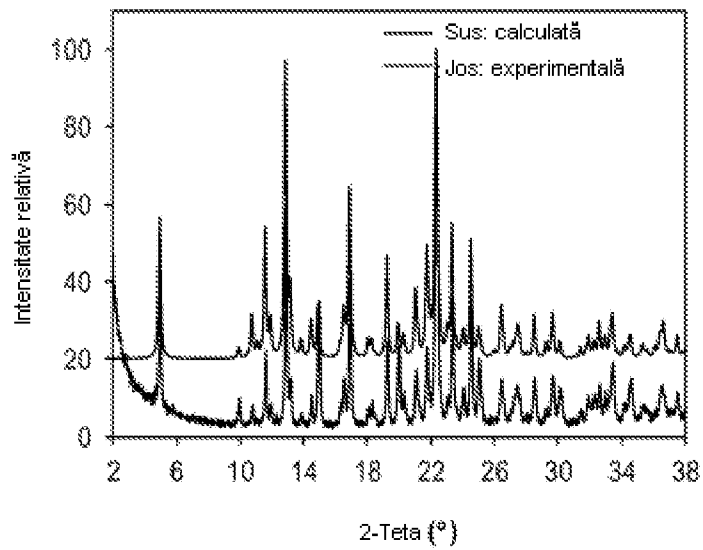


Fig. 5

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2015 0099 (32) Data de prioritate recunoscută: 2013.03.13
 (22) Data depozit: 2014.03.06 Raport de documentare internațională: da
 (85) Data deschiderii fazei naționale: 2015.10.12
 (86) Cerere internațională: PCT/US2014/021080, 2014.03.06
 (87) Publicarea cererii internaționale: WO 2014/164187 A1, 2014.10.09
 (71) Solicitant: **THERAVANCE BIOPHARMA ANTIBIOTICS IP, LLC, US**
 (54) **Titlul: Formă cristalină a sării de trietilamină a acidului tiazolilacetic substituit**

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl: C07D 277/593** (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta):

C07D 277/593

Sare trietilamină, acid tiazolilacetic, cristalin

"Worldwide" - Espacenet, PatSearch:

C07D 277/593

Crystalline form, triethylamine salt, thiazolylacetic acid, chlorothiazolyl butoxycarbonylaminopropoxyimino acetic acid

EA, CIS (Eapatis), FIPS:

C07D 277/593

Кристаллическая форма, триэтиламинная соль, тиазолилуксусная кислота

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D, C	US 6974797 B2 2005.12.13	1-14

* **categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri
Data finalizării documentării 2020.05.27	
Examinator LEVIȚCHI Svetlana	