



ESPAÑA

19 ES	11 NÚMERO 446743	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION 6.4.76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NÚMERO 14674/75	32 FECHA 10.4.75	33 PAIS Britanica.
--	---------------------	-----------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SAL CRISTALINA Y ESTABLE DE CEFALOSPORINAS.

15 FEB. 1977

71 SOLICITANTE (ES)

LILLY INDUSTRIES LIMITED.-

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Henrietta House, Henrietta Place, London W.i., INGLATERRA.-

72 INVENTOR (ES)

WILLIAM BOFFEY JAMIESON, BRIAN PICTON SWANN, ambos de nacionalidad britanica.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

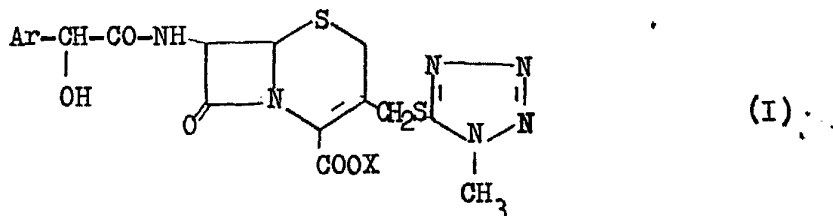
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Esta invención se refiere a nuevas sales cristalinas  
y estables de cefalosporinas sustituidas en la posición 3  
con un grupo { (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio}metilo, a méto-  
dos de preparación de estas sales cristalinas y a preparados  
5 farmacéuticos que contienen las sales cristalinas atóxicas  
como ingrediente activo.

Se sabe que las cefalosporinas del tipo antes descri-  
to presentan propiedades antibacterianas extraordinariamente  
interesantes - véase, por ejemplo, Antimicrobial Agents  
10 and Chemotherapy, 1, 221 (1972) y la memoria de la patente  
británica nº 1.283.811. Sin embargo, se ha encontrado que es-  
tas cefalosporinas, especialmente el ácido 7-D-mandelamido-  
3-[[ (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metil] -3-cefem-4-carboxíli-  
co y sus sales amorfas preparadas antes de ahora n.o. son es-  
15 pecialmente estables, es decir, no presentan "duraciones úti-  
les en almacenamiento" muy buenas.

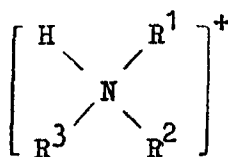
Los solicitantes han descubierto ahora que es posible  
formar nuevas sales cristalinas de las cefalosporinas antes  
descritas que poseen una estabilidad mucho mayor.

20 Por consiguiente, esta invención proporciona una sal  
cristalina y estable de fórmula:



30 donde Ar representa un grupo hidrocarbilo total o parcialmen-  
te insaturado, que contiene 6 átomos de carbono y donde X  
representa un radical litio o un grupo de fórmula:

1



(II)

5

donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y cada uno de ellos representa individualmente:

10

- (a) hidrógeno
- (b) alquilo C<sub>1-6</sub>
- (c) cicloalquilo C<sub>3-10</sub>
- (d) alqueno C<sub>2-6</sub>
- (e) aralquilo
- (f) fenilo opcionalmente sustituido o
- (g) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico de hasta 5 átomos de carbono.

15

El término "alquilo C<sub>1-6</sub>" en el sentido utilizado aquí significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-amilo, s-amilo, n-hexilo, 2-etilbutilo o 4-metilamilo.

20

El término "alqueno C<sub>2-6</sub>" se utiliza aquí para indicar los grupos hidrocarburo alicíclico de 2 a 6 átomos de carbono que contienen un grupo >C=C<.

25

"Cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" significa un anillo saturado de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo o adamantilo.

30

El término "fenilo opcionalmente sustituido", en el sentido utilizado aquí, significa un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más grupos, por ejemplo halógeno, trifluormetilo, metilo, metoxi o nitro.

1 El término "aralquilo" significa un grupo arilo tal como fenilo unido al átomo de nitrógeno a través de un ligando alquileno C<sub>1-4</sub>. El bencilo es el ejemplo preferido.

5 Las sales preferidas de esta invención son aquéllas que presentan una o más de las siguientes características:

1. Ar es fenilo.
2. Ar es ciclohexa-1,4-dienilo.
3. X es litio.
- 10 4. X es un grupo de fórmula II, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son hidrógeno.
5. X es un grupo de fórmula II donde, cuando uno o más de los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representa un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, dicho grupo contiene de 5 a 7 átomos de carbono.
- 15 6. X es un grupo de fórmula II donde R<sup>1</sup> representa hidrógeno, R<sup>2</sup> representa ciclohexilo y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o ciclohexilo.

20 Las sales actualmente más preferidas de la invención son aquéllas que presentan a la vez las características (1) y (3) o (1) y (4). En otras palabras, las sales actualmente más preferidas son las sales de litio y amonio del ácido 7-mandelamido-3{[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metil}-3-cefem-4-carboxílico. La sal amónica del compuesto de 7-mandelamido anterior es especialmente interesante.

25 En las sales de fórmula (I), se prefiere con mucho que el grupo Ar-CH-CO se encuentre en la configuración D.



El grupo 7-D-mandelamido es especialmente preferido.

30 La mayor estabilidad de las nuevas sales cristalinas de esta invención les confiere una utilidad doble. En pri-

1 mer lugar, los ácidos libres relativamente inestables, o sus  
sales amorfas, pueden ser convertidos en sales cristalinas  
estables de la invención para los fines de transporte, alma-  
cenamiento o purificación. En segundo lugar, pueden utilizar-  
5 se sales no tóxicas de la invención directamente en la qui-  
mioterapia humana o animal de las infecciones bacterianas.  
Estas sales no tóxicas presentan el mismo orden y espectro  
de actividad que los compuestos descritos en Antimicrobial  
Agents and Chemotherapy, 1, 221, (1972) y solicitud de paten-  
10 te británica número 1.283.811.

Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se  
proporciona un preparado farmacéutico que contiene como in-  
grediente activo una sal no tóxica de fórmula (I), preferi-  
blemente la sal amónica, del ácido 7-D-mandelamido-3-[[[(1-  
15 metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metil]-3-cefem-4-carboxílico jun-  
to con un vehículo farmacéuticamente aceptable de la misma.

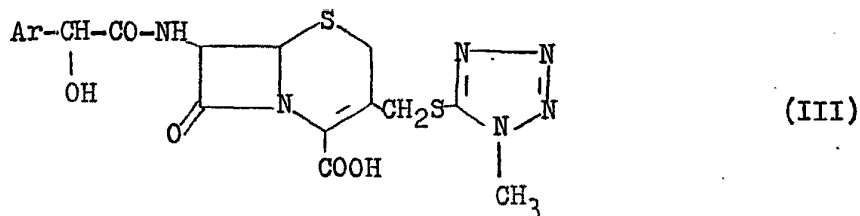
Todavía en otro aspecto de la invención, se proporcio-  
na un método de preparación de una sal cristalina de fórmu-  
la (I) como se ha descrito antes, que consiste en cristalizar  
20 de una solución la citada sal disuelta en un disolvente ade-  
cuado de la misma.

Si se desea, la sal de fórmula (I) puede ser formada  
in situ.

25 La cefalosporina se disuelve preferiblemente en un di-  
solvente orgánico adecuado tal como un éster alquílico C<sub>1-4</sub>  
de un ácido monocarboxílico C<sub>1-4</sub>. El acetato de etilo es un  
disolvente especialmente útil en este aspecto.

30 En una realización preferida, se proporciona un método  
de preparación de una sal de fórmula I que consiste en hacer  
reaccionar una solución de un ácido cefalosporánico de fór-

1 mula:



5

donde Ar es el definido anteriormente, con una solución de un derivado de fórmula:

10

XQ

donde X es un radical litio o un grupo de fórmula II como el definido anteriormente y Q es el anión derivado de un ácido de fórmula HQ con un valor del  $pK_a$  de 4 ó más; y después separar la sal por cristalización.

15

Los ácidos adecuados de fórmula HQ con un  $pK_a$  igual a 4 o más son conocidos por los expertos en la técnica. Sin embargo, pueden mencionarse los siguientes ejemplos de ácidos débiles adecuados para la práctica de la invención: ácido 2-etilhexanoico, ácido isobutírico, ácido benzoico, ácido acético, ácido carbónico, ácido tartárico y ácido salicílico.

20

Normalmente el ácido cefalosporánico de fórmula III se disuelve en un medio orgánico tal como formiato de metilo, acetato de etilo, acetato de metilo, formiato de etilo o cloruro de metileno/etanol (3:1 en volumen). El acetato de etilo es un disolvente especialmente útil para esta reacción. El compuesto de fórmula XQ es normalmente disuelto en agua.

25

La reacción del ácido cefalosporánico con el compuesto de fórmula XQ puede ser efectuada a la temperatura ambiente y a la presión normal.

30

1 A continuación describiremos los procedimientos median  
te los cuales pueden obtenerse las tres sales preferidas de  
la invención, a saber: las sales de amonio, litio y dicitclo-  
5 hexilamina del ácido 7-D-mandelamido-3-[[[1-metil-1H-tetra-  
zol-5-il)tio]metil]-3-cefem-4-carboxílico:

(I) Preparación de la sal amónica

Se disuelve el ácido 7-D-mandelamido-3-[[[1-metil-1H-  
10 tetrazol-5-il)tio]metil]-3-cefem-4-carboxílico en un disol-  
vente orgánico adecuado como acetato de etilo. Se disuelve  
en agua una sal amónica de fórmula  $NH_4Q$  para formar una so-  
lución acuosa muy concentrada (del orden de 1 parte en volu-  
men de la sal amónica por cada parte en volumen de agua).  
Después estas soluciones se combinan a la temperatura ambien-  
te con agitación.

15 Después se separa la solución acuosa concentrada de la  
cefalosporina amónica así formada y se agrega lentamente al  
extracto, hasta que persiste la turbidez, un disolvente mis-  
cible con agua como acetona, acetonitrilo, dioxano o 1,2-  
20 dimetoxietano, con lo que se forman cristales de la sal amó-  
nica. En todo momento la solución se mantiene agitada y en-  
friada. Los cristales de la sal amónica pueden ser aislados  
en la forma habitual.

(II) Preparación de la sal de litio

25 Como en (I), el ácido cefalosporánico se disuelve en  
un disolvente orgánico adecuado como acetato de etilo. Es-  
ta solución se agrega después lentamente a una solución orgá-  
nica saturada de una sal de litio de fórmula  $LiQ$ , siendo un  
disolvente orgánico adecuado del derivado de litio la acetona,  
30 la metil-etil-cetona o un alcohol  $C_{1-4}$ . En todo momento las  
soluciones son enfriadas y continuamente agitadas. Por combi-

1 nación de las dos soluciones se forma un precipitado de la  
sal de litio de la cefalosporina que puede ser separado por  
filtración y secado en la forma habitual.

(III) Preparación de la sal de dicitclohexilamina

5 Como en el caso anterior se disuelve la cefalosporina  
en un disolvente orgánico adecuado. La cantidad del ácido en  
solución se determina por valoración. Después se prepara una  
solución orgánica concentrada que contiene una cantidad equi-  
valente de dicitclohexilamina con respecto a la cantidad de  
10 ácido cefalosporánico determinado por valoración. Los disol-  
ventes orgánicos adecuados para disolver la dicitclohexilami-  
na son los alcoholes  $C_{1-4}$ , las alquil( $C_{1-4}$ )cetonas o los és-  
teres alquílicos  $C_{1-4}$  de los ácidos monocarboxílicos  $C_{1-4}$   
tal como acetato de etilo. La solución de la dicitclohexilami-  
15 na se agrega lentamente a la solución del ácido libre. Si el  
ácido cefalosporánico es de buena calidad, la cristalización  
se produce bastante rápidamente. Si la cefalosporina es lige-  
ramente impura, se observa un depósito inicial de una goma.  
Sin embargo, por decantación seguida de una nueva adición de  
20 dicitclohexilamina se obtiene una sal cristalina purificada.  
Por lo tanto, este procedimiento también constituye un valio-  
so método de obtención de cefalosporina purificada a partir  
de un material impuro. Como antes, la solución debe ser con-  
tinuamente agitada y enfriada.

25 Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

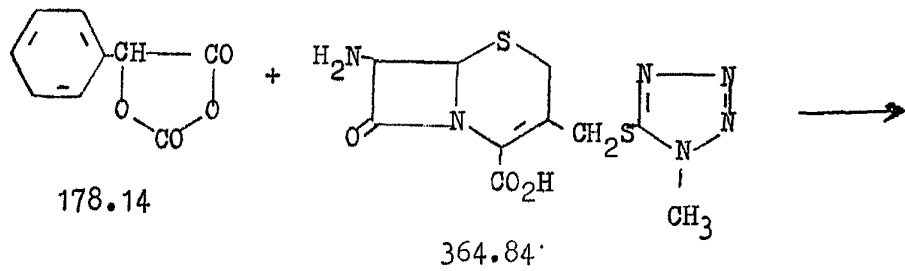
1

EJEMPLO 1

Sal de litio de ácido 7-D-mandelamido-3-[[[1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metil]-3-cefem-4-carboxílico (cristalina)

5

10



15

En una vasija de 50 litros, provista de un agitador eficaz, se introducen 25 litros de agua. Se mantiene a la temperatura ambiente.

20

El pH de la reacción se mantiene a 7,0 durante la reacción por adición de hidróxido sódico 5 N.

25

Se añaden poco a poco 5,0 kg (13,7 moles) del compuesto ácido 7-amino-3-[[[1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metil]-3-cefem-4-carboxílico (en 10 porciones de 0,5 kg), añadiendo el sólido a una velocidad media para evitar la aglomeración en grandes terrones y con objeto de permitir ajustar el pH entre sucesivas adiciones (se deja transcurrir un tiempo de unos 5 a 6 minutos entre adiciones).

30

Se disuelven 3,0 kg (16,8 moles) del D(-)anhídrido antes descrito en 3,0 litros de acetona ANALAR. Después esta solución se agrega a lo largo de unas 2 horas a la solución

1 acuosa de cefalosporina, a una velocidad determinada por el  
control del pH y por la necesidad de evitar la formación de  
espuma en la mezcla de reacción. Durante la última mitad de  
5 la adición, el control se altera a pH 6,5. Una vez completa-  
da la adición, la mezcla de reacción se agita durante 20 mi-  
nutos más.

Después se añaden 11 litros de acetato de etilo y la  
mezcla se agita durante 5 minutos, seguido de separación de  
fases. Se añaden con agitación 10 litros de acetato de etilo  
10 a la fase acuosa lavada y después se añaden lentamente 1,85  
litros de ácido clorhídrico concentrado a medida que se ex-  
trae el material. La mezcla se agita durante 5 minutos se-  
guido de separación de fases. El extracto en disolvente es  
la fase inferior de la primera extracción. Se observa que  
15 ocasionalmente es necesario filtrar para romper la emulsión.

La fase acuosa se extrae con otras dos porciones de  
10 litros de acetato de etilo. Al combinar los extractos pri-  
mero y segundo se separa algo de sólido alquitranoso.

Los extractos en disolvente combinados se lavan tres  
20 veces con 5,0 litros de solución saturada de cloruro sódico  
cada vez. En algunos casos aparecen pequeñas dificultades  
con formación de alquitrán y/o emulsificación.

Los extractos en disolvente lavados se tratan con car-  
bón activo (NORIT SX2, 150 g) y después, sin filtrar, se se-  
25 can por adición de 1,25 kg de sulfato magnésico anhidro.

Después de filtrar, se mide el volumen y se pipetea  
un volumen de 5 ml en un matraz cónico de 100 ml. Después se  
añaden 25 ml de etanol con dos gotas de solución de indicador  
(púrpura de bromocresol). Entonces se realiza la valoración  
30 con solución de hidróxido sódico 0,1 N.

1 Después se disuelve en 15 litros de metanol la canti-  
dad requerida de dihidrato de acetato de litio basada sobre  
las cifras obtenidas en la valoración. El extracto seco se  
vierte sobre esta solución con agitación durante 3 horas. Se  
5 continúa agitando durante 1 hora, se filtran los cristales,  
se lavan con 12,5 litros de acetato de etilo y se secan en  
estufa de vacío a 40°C. El producto seco es la sal de litio  
cristalina.

EJEMPLO 2

10 Sal de dicitclohexilamina de ácido 7-D-mandelamido-3-[[ (1-me-  
til-1H-tetrazol-5-il)tio]metil]-3-cefem-4-carboxílico  
(cristalina)

15 Se disuelve en etanol la cantidad apropiada de dicitclo-  
hexilamina (calculada sobre la valoración) y se agrega lenta-  
mente sobre una solución en acetato de etilo de ácido 7-D-  
mandelamido-3-[[ (1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metil]-3-cefem-  
4-carboxílico. La sal de dicitclohexilamina comienza a cris-  
talizar después de que se ha agregado alrededor de un tercio  
del volumen de la solución. Si se forma un sólido pegajoso  
20 se decantan las aguas madres y se continúa agregando solu-  
ción de dicitclohexilamina a las aguas madres. Una vez comple-  
tada la adición, la mezcla se agita durante 1 hora y los  
cristales así formados se lavan con 10 litros de acetato de  
etilo y se secan en una estufa de vacío a 40°C.

25 EJEMPLO 3

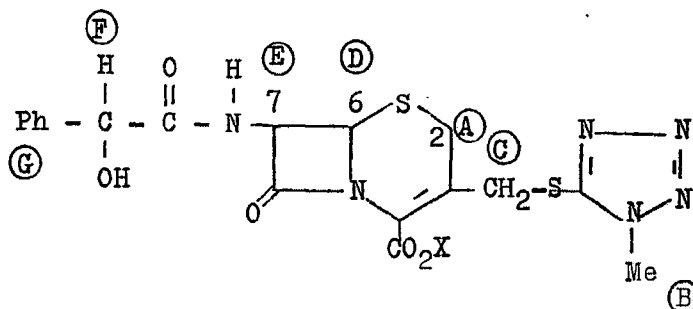
Sal amónica de ácido 7-D-mandelamido-3-[[ (1-metil-1H-tetrazol-  
5-il)tio]metil]-3-cefem-4-carboxílico (cristalina)

30 Se suspenden 590 g de la sal de dicitclohexilamina pre-  
parada en el Ejemplo 2 en 1,5 litros de agua y se extrae dos  
veces con 3 litros la primera vez y 1,5 litros la segunda

1 vez de acetato de etilo después de la adición de 350 ml de  
una solución 10 N de  $H_2SO_4$  a pH aproximadamente 2. Los ex-  
tractos combinados se lavan con 500 ml de solución 1 N de  
5  $H_2SO_4$ , dos veces con un litro de solución saturada de sulfato  
sódico y una vez con 1 litro de solución saturada de cloruro  
sódico y se secan sobre sulfato magnésico. Después de fil-  
trar, se mide el filtrado (4,3 litros) y una porción de 5 ml  
se valora con 9,6 ml de solución de NaOH N/10 como en el  
Ejemplo 1.

10 Sobre esta base, se prepara una solución de 118,9 g.  
de ácido 2-étilhexanoico y 44 ml de amoníaco 0,880 N en  
300 ml de agua y se agita durante 10 minutos con el extracto  
en acetato anterior. Después de separar las fases, la capa  
de acetato se extrae de nuevo con 50 ml de agua. A las fases  
15 acuosas combinadas se añaden con agitación 4 litros de ace-  
tona A.R. y la solución transparente resultante se agita du-  
rante 1 hora, (al cabo de unos 10 minutos se forma un mate-  
rial cristalino N.B.). Después se agregan 2,5 litros de ace-  
tona a lo largo de hora y media, seguidos de otros 5,5 li-  
tros de acetona a lo largo de 20 minutos. Después de agitar  
20 durante 1 hora más, el producto cristalino se separa por fil-  
tración, se lava con acetona y se seca a vacío hasta peso  
constante a  $35^\circ C$ . El rendimiento de la sal del título es de  
25 355 g.

Valores RMN para las sales de los Ejemplos 1 a 3



1 X = Li y X = NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, espectros idénticos en D<sub>2</sub>O; todos los protones reemplazables se pierden en este disolvente.

	<u>Protón</u>	<u>Desplazamiento químico,</u>	<u>Multiplicidad</u>
5	Ⓐ	3,37, 3,73	Diagrama "AB", 4 líneas
	Ⓑ	4,01	Singlete
	Ⓒ	4,08, 4,36	"AB" de 4 líneas no equivalente
	Ⓓ	5,08	Doblete, J <sub>DE</sub> = 5 Hz
10	Ⓔ	5,62	Doblete J <sub>DE</sub> = 5 Hz
	Ⓕ	5,30	Singlete
	Ⓖ	7,46	Singlete

X = radical dicitclohexilamina, realizado en el disolvente dimetilsulfóxido.

	<u>Protón</u>	<u>Desplazamiento químico</u>	<u>Multiplicidad</u>
15	Ⓐ	3,51	Sistema "AB" casi aplastado
	Ⓑ	3,96	Singlete
	Ⓒ	4,36	Sistema "AB" casi aplastado
	Ⓓ	4,98	Doblete
20	Ⓔ	5,58	Doble doblete
	Ⓕ	5,13	Singlete
	Ⓖ	7,2 - 7,6	Multiplete

Dicitclohexilamina = 1,0 - 2,18 (metilenos), 3,038 (metino), 8,388 (NH).

25 La cristalinidad de las sales de los Ejemplos 1 a 3 puede ser observada bajo un microscopio polarizante. Esta fue confirmada mediante subsiguiente difracción de rayos X en polvo.

30

1

EJEMPLOS 4 a 8

Las siguientes sales se prepararon utilizando esencialmente el mismo procedimiento descrito en los ejemplos anteriores.

5

4. sal de di-isopropilamina

5. sal de morfolina

6. sal de piperidina

7. sal de piperazina

8. sal de monociclohexilamina.

10

Estabilidad de las formas cristalinas y amorfas de las sales de litio, sodio y potasio del ácido 7-D-mandelamido-3-[[1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metil]-3-cefam-4-carboxílico y de la sal amónica cristalina del mismo

15

Sal	Forma	Porcentaje de pérdida de actividad al cabo de 3 meses de almacenamiento a			
		4°C	15°C	25°C	37°C
Litio	amorfa	0	0,7	1,5	6,7
Litio	cristalina	0	0	0	0
Potasio	amorfa	3,0	3,8	9,6	20,6
Sodio	amorfa	0	-	4,0	16,0
Amonio	cristalina	0	0	0	0

20

Los datos anteriores ponen claramente de manifiesto la mayor estabilidad de las sales cristalinas de litio y amonio.

25

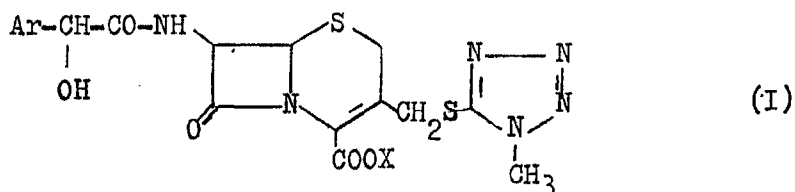
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

30

1. Un procedimiento para la preparación de una sal cristalina y estable de cefalosporinas, de fórmula:

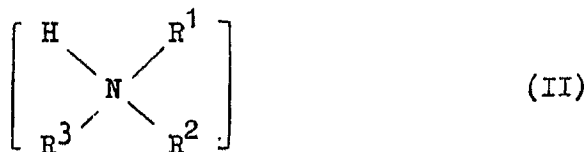
1



5

donde Ar representa un grupo hidrocarbilo total o parcialmente insaturado, conteniendo 6 átomos de carbono y donde X representa un radical litio o un grupo de fórmula:

10



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son iguales o diferentes y pueden representar individualmente:

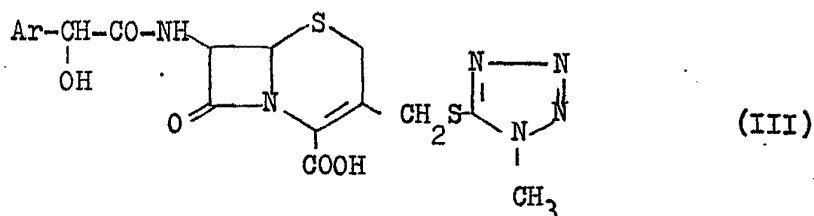
15

- (a) hidrógeno
- (b) alquilo C<sub>1-6</sub>
- (c) cicloalquilo C<sub>3-10</sub>
- (d) alqueno C<sub>2-6</sub>
- (e) aralquilo
- (f) fenilo opcionalmente sustituido o
- (g) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico de hasta 5 átomos de carbono, cuyo procedimiento consiste en formar una solución de dicha sal de fórmula (I) y hacer que la sal precipite de la solución.

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar una solución de un ácido cefalosporánico de fórmula:

30



donde Ar es el definido en la Reivindicación 1, con una solución de un derivado de fórmula:

XQ

10 donde X es un radical litio o un grupo de fórmula (II) como el definido en la Reivindicación 1 y Q es el anión derivado de un ácido de fórmula HQ con un valor  $pK_a$  igual a 4 ó más y después separar por cristalización la sal resultante.

15 3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, donde la sal resultante de fórmula (I) es la sal de litio o de amonio del ácido 7-D-mandelamido-3-((1-metil-1H-tetrazol-5-yl)tiometil)-3-cefem-4-carboxílico.

20 4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SAL CRISTALINA Y ESTABLE DE CEFALOSPORINAS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de dieciseis páginas mecanografiadas.

25 Madrid, 6 abril 1.976  
BERNARDO UNGRIA