

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	21	NUMERO	446907	10	A1
		22	FECHA DE PRESENTACION	10-Abril-1976		



PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	567.324		11-4-1976		ESTADOS UNIDOS.-

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
" UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA FORMA CRISTALINA Y DESHIDRATADA, NO SALVATADA, FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLE DEL 7-(D-ALFA-FORMILO XI-ALFA-FENIL-ACETAMIDO)-3-(1-METIL-1H-TETRAZOL-5-ILTIOMETIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICO DE SODIO "	

71	SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY	

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street, Indianapolis Indiana, U.S.A.	

72	INVENTOR (ES)
KUO SHANG YANG, de nacionalidad estadounidense.	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU	

CM.-



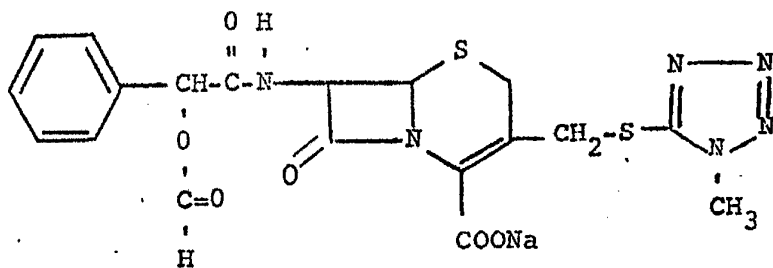
1 En la Patente de los Estados Unidos nº 3.874.041
concedida el 8 de febrero de 1972 a Ryan, se describe el -
ácido 7-D-mandelamido-3-(1-metil-1,2,3,4-tetrazol-5-tiome-
5 til)-3-cefem-4-carboxílico antibiótico, conocido como cefa-
mandol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
por ejemplo la sal de sodio. Este antibiótico es sumamente
efectivo para controlar el crecimiento de microorganismos
gram-positivos y gram-negativos y es útil en el tratamien-
to de enfermedades infecciosas producidas por patógenos --
10 gram-positivos y gram-negativos. Este antibiótico como el
ácido libre o en la forma de la sal de sodio ha sido difí-
cil de obtener en una forma seca, estable, adecuada para -
formulaciones farmacéuticas. Sin embargo, el derivado de -
éster de O-formilo de la forma de sal de sodio del antibió-
15 tico, denominado en la presente como O-formilcefamandol de
sodio, se obtiene en forma cristalina adecuada para formula-
ciones. Este derivado, el 7-(D-alfa-formiloxi-alfa-fenil-
acetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-
carboxilato de sodio, igualmente es mostrado por Ryan como
20 un producto intermedio útil en la preparación de cefamandol.
El derivado de éster de O-formilo en la prueba in vitro -
inhibe el crecimiento de microorganismos gram-positivos y
gram-negativos a niveles comparables con aquellos observa-
dos con el cefamandol original. Los estudios in vivo con el
25 O-formil-cefamandol demuestran que el éster experimenta hi-
drólisis en un grado significativo para proporcionar el ce-
famandol antibiótico original. En consecuencia, el éster -
de O-formilo proporciona una forma cristalina adecuada para
preparar formulaciones para uso terapéutico.

30

Esta invención se relaciona con un procedimiento

1 para preparar una nueva forma cristalina del 7-(D-alfa-
formiloxi-alfa-fenil-acetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-
iltiometil)-3-3 cefem-carboxilato de sodio. En particular,
esta invención se relaciona con la preparación de una for-
5 ma cristalina, estable, no solvatada y deshidratada de la
sal de sodio del O-formilcefamadol.

El 7-(D-alfa-formiloxi-alfa-fenilacetamido)-3-
(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3- cefem-4-4 carboxilato
de sodio, denominado en la presente como el O-formilcefa-
10 mandol de sodio, se representa por medio de la siguiente -
fórmula estructural:



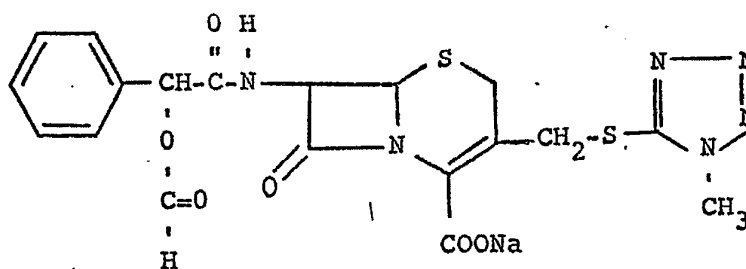
(I)

La sal de sodio del antibiótico ha sido obtenida
20 previamente en dos formas cristalinas identificables. La
primera de estas formas, la forma alfa, funde a una tempera-
tura de aproximadamente 184-5°C., y es una forma cristali-
na solvatada (acetona). La segunda forma cristalina, la for-
ma beta, funde a una temperatura de aproximadamante 165°C.,
y es una forma hidratada. Estas formas cristalinas son inde-
25 seables para usarse en las formulaciones farmacéuticas --
principalmente debido a que ambas tienen una afinidad rela-
tivamente elevada para la humedad atmosférica, lo que condu-
ce a inestabilidad en el estado sólido. Además de su afini-
dad hacia la humedad la forma alfa es solvatada con acetona
30

1 La acetona es un contaminante indeseable en cualquier prepa-
ración farmacéutica parenteral. No han tenido éxito los in-
tentos para separar la acetona con la retención de la cris-
talinidad.

5 La nueva forma cristalina del O-formilcefamandol
de sodio provista por el procedimiento de esta invención es
designada la forma γ (gamma). La forma γ se obtiene como un
sólido blanco incoloro que aparece como pequeñas agujas bi-
refringentes bajo el microscopio polarizador. Un procedi-
10 miento para preparar una forma γ -cristalina deshidratada,
no solvatada, farmacéuticamente aceptable, de 7-(D-alfa-for-
miloxi-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltio-
metil-3-cefem-4-carboxilato de sodio de la fórmula

15



20

que tiene un punto de fusión de $190 \pm 1^\circ\text{C}$. y el cual tiene
el siguiente patrón de difracción de polvo de rayos X que
se obtiene con una radiación de níquel-cobre filtrado - -
25 (Cu:Ni) a una longitud de onda de $\lambda 1.5405$ en donde d repre-
senta los espaciamientos interplanares y I/I_1 las intensi-
dades relativas:

30

d	I/I_1
17,80	0,30
11,76	0,30



	<u>a</u>	<u>I/I₁</u>
1	9,39	0,10
	7,49	0,70
	7,18	0,20
5	6,20	0,15
	5,52	0,40
	5,00	0,40
	4,74	0,20
	4,54	0,80
10	4,20	0,50
	3,98	0,10
	3,72	1,00
	3,51	0,05
	3,32	0,02
15	3,06	0,10
	2,91	0,15
	2,83	0,15
	2,75	0,10
	2,56	0,05
20	2,36	0,10
	2,17	0,10
	2,11	0,10

el cual está caracterizado por la conversión de una fuente de 7-(D-alfa-formiloxi-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de sodio con una mezcla de un disolvente orgánico polar y un antidisolvente miscible para provocar la cristalización de dicha forma γ bajo condiciones anhidras.

La forma γ , en contraste a las formas alfa y

1 beta, exhibe una baja afinidad hacia la humedad atmosférica. Debido a su baja tendencia a absorber la humedad la forma cristalina γ posee mayor estabilidad al estado sólido, lo cual es importante en el manejo y almacenamiento de
5 cantidades voluminosas de la sal de antibiótico. Además, la baja afinidad de la forma γ hacia la humedad proporciona una mayor duración en el estado sólido.

10 La baja afinidad a la humedad de la forma γ en comparación con las afinidades a la humedad de las formas alfa y beta se muestra gráficamente por las isotermas de absorción de agua en el dibujo que se acompaña. Como se muestra, la forma γ absorbe solamente alrededor de uno por ciento en peso de agua cuando se expone a una humedad relativa de hasta 60-70% a una temperatura de 25°C. En la misma escala de humedad relativa la forma alfa absorbe entre
15 el 8 y el 9% en peso de agua y la forma beta (hidratada) absorbe entre el 5 y el 5,5% en peso de agua.

20 Los disolventes adecuados que pueden utilizarse en la cristalización de la forma γ se seleccionan de los disolventes orgánicos relativamente polares en los cuales la sal de sodio de O-formilcefamandol es soluble en cantidades apreciables. Pueden utilizarse los disolventes alcohólicos así como los disolventes más polares, la formamida, la dimetilformamida, la dimetilacetamida y el sulfóxido de dimetilo.
25

30 El término "antidisolvente" como se utiliza en la presente, se refiere a disolventes orgánicos en los cuales la sal no es apreciablemente soluble y por lo general son de polaridad inferior a la del disolvente utilizado para efectuar la solución de la sal de sodio de O-formilcefa-



1 mandol. Los antidisolventes que pueden emplearse son, por
ejemplo, el isopropanol, el n-propanol, el acetonitrilo,
5 el propionitrilo, el butironitrilo, el éter dietílico, la
acetona, la metiletilcetona y la dietilcetona. Los antidi-
solventes empleados en la cristalización son miscibles con
los disolventes empleados para solubilizar la sal.

Las combinaciones de disolvente-antidisolvente -
deseables útiles para preparar la forma cristalina Y inclu-
yen, por ejemplo, metanol-isopropanol, dimetilacetamida-
10 acetonitrilo, dimetilformamida-isopropanol y metanol-n-pro-
panol.

Adicionalmente, como el disolvente es más polar
que el antidisolvente en cualquier combinación determinada
de disolvente-antidisolvente, es aparente para los entendi-
15 dos en la materia que cualquier disolvente dado puede ser
el disolvente o antidisolvente en cualquier combinación de
terminada dependiendo de su polaridad con relación al otro
disolvente. Por lo tanto, combinaciones de disolvente-anti-
disolvente adicionales incluyen dimetilformamida-acetona y
20 acetona-isopropanol.

Al llevar a cabo la cristalización de la forma Y
es preferible, aunque no necesario, emplear una solución
concentrada de O-formilcefamandol de sodio. Las soluciones
diluidas de la sal requieren volúmenes mayores del antidi-
25 solvente para inducir la cristalización. Los volúmenes gran-
des tanto de disolvente como del antidisolvente son indesea-
bles en las operaciones de preparación a gran escala.

También pueden utilizarse mezclas de disolventes
para preparar las soluciones de la sal de sodio de O-formil-
30 cefamandol. Las soluciones concentradas de la sal en disol-



1 ventes polares tales como dimetilformamida o dimetilaceta
mida requieren grandes volúmenes de antidisolvente para in
ducir la cristalización de la forma γ . En consecuencia -
es deseable usar mezclas de disolvente polar con disolven-
5 tes menos polares para preparar la solución de sal a fin de
evitar el empleo de una cantidad grande de antidisolvente.
Por ejemplo, una solución concentrada de la sal puede pre-
pararse en mezcla de dimetilformamida y acetonitrilo y la
forma γ puede precipitarse mediante dilución de la solu-
10 ción con el isopropanol antidisolvente.

La cristalización de la forma γ puede llevarse a
cabo a una temperatura entre 0 y 65°C., sin embargo se lle-
va a cabo en forma conveniente a una temperatura de 20 a
15 25°C.

La cristalización se lleva a cabo con disolventes
y antidisolventes que son sustancialmente secos. Se prefie-
ren los disolventes de grado reactivo aunque no se requie-
ren para las cristalizaciones satisfactorias de alto rendi-
miento. Pueden ser toleradas ciertas cantidades de agua en
20 la cristalización; sin embargo la cantidad de agua presente
se debe mantener en una cantidad mínima para evitar la for-
mación de la forma cristalina beta hidratada.

El O-formilcefamandol de sodio que se emplea en
la cristalización para obtener la forma γ puede estar en
25 cualquier estado sólido. Por ejemplo, pueden emplearse las
formas amorfa, semi-cristalina, o cristalina alfa o beta.
Alternativamente, la forma γ del O-formilcefamandol de so-
dio puede cristalizarse en una mezcla de la forma de ácido
libre del O-formilcefamandol y el 2-étilhexanoato de sodio
30 en una combinación de disolvente-antidisolvente tal como -



1 acetona-isopropanol (1.25:1 v:v). Por lo tanto, siempre -
que haya presente una fuente de O-formilcefamandol de so-
dio en la mezcla de disolvente-antidisolvente, ocurrirá la
conversión a la forma γ del O-formilcefamandol.

5 Como se mencionó anteriormente la forma cristali-
na γ está deshidratada y tiene una baja afinidad hacia la
humedad atmosférica bajo condiciones de humedad relativa -
elevada. Esta propiedad proporciona una estabilidad en el
estado sólido que es superior a la estabilidad de la forma
10 beta hidratada. El agua presente en la forma cristalina be-
ta puede favorecer la hidrólisis del éster de O-formilo en
el estado sólido conduciendo de esta manera a la inestabili-
dad aún a una humedad relativa baja.

15 En consecuencia la forma cristalina γ es especial-
mente útil en la preparación de formulaciones estables en
estado seco, útiles para administración parenteral. Por --
ejemplo , puede formularse en unidades de dosificación con
carbonato de sodio o con tris (hidroximetil) aminometano -
(tris-amortiguador), las cuales a la dilución con agua esté
20 ril proporcionan soluciones claras para inyección intramus-
cular o para administración intravenosa.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilus-
trar adicionalmente esta invención y no deben interpretarse
con limitaciones de la misma.

25 En el Ejemplo A se describe la síntesis del ácido
libre de O-formilcefamandol y su conversión a la forma cris-
talina alfa.

EJEMPLO A

30 A 21,6 Kg. (17,8 litros) de ácido fórmico al 98
por ciento se agregan 1,14 Kg. (7,5 M) de ácido D-(-) -man -



1 délico y la mezcla de reacción se calienta durante 4 horas
a temperatura de 70°C., con agitación. El exceso de ácido
fórmico se evapora al vacío y el jarabe residual se disuel
5 ve en 6 litros de benceno. La solución se lava dos veces -
con porciones de 6 litros de agua y se seca sobre sulfato
de magnesio. El agente secante se filtra y se lava con 1,5
litros de benceno, agregándose los lavados al filtrado. El
filtrado seco se evapora al vacío para obtener el éster de
10 formato del ácido D-(-)-mandélico en forma de un jarabe. El
producto puede cristalizarse en ciclohexano para dar un ma-
terial que funde a una temperatura de 55-58°C.

El éster de formato del ácido mandélico que se ob-
tiene como jarabe en la forma en que se describe anterior-
mente, se agita durante 2 horas con 2,9 kg. (aproximadamen-
15 te) 1,75 litros) de cloruro de tionilo a una temperatura de
70°C. El exceso de cloruro de tionilo se separa mediante eva-
poración y la solución verde residual se destila al vacío.
El producto, el cloruro de O-formilmandeloilo, se destila a
127-130°C. (15 mm.) o a 108-112°C. (7 mm.)

20 Rotación específica $[\alpha]_D^{25}$ - 175°

Análisis Elemental para $C_9 H_7 ClO_3$:

Calculado: C, 54,42; H, 3,55; Cl, 17,85

Encontrado: C, 54,17; H, 3,48; Cl, 17,95

25 A 13 litros de acetato de etilo se agregan 851,1
gramos (2,59 M) de ácido 7-amino-3- (1-metil-1H-tetrazol-5-
iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico y 1.361 gramos (10,37 M)
de monotrimetilsililacetamida, y la mezcla se agita a una -
temperatura de 50°C., hasta que se obtiene una solución cla-
ra. La solución se enfría a temperatura de 20°C., y se agre-
30 gan 514 gramos (2,59 M) de cloruro de O-formilmandeloilo a

1 un régimen tal que la temperatura de la solución de reacción
se mantenga entre 20-25°C., con enfriamiento con hielo. La
mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas a aproximada-
mente la temperatura ambiente después de que se completa la
5 adición del cloruro de mandelóilo. Luego se agregan cinco -
litros de agua a la mezcla de reacción y la mezcla diluida -
se agita durante 10 minutos. La capa orgánica se separa y
se lava dos veces con agua. Los lavados combinados se ex--
traen con 1,5 litros de acetato de etilo y tal extracto se
10 combina con la capa orgánica lavada. El total se seca so-
bre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora al vacío en
un baño María a 25°C., para dar 1,460 gramos de producto, -
el ácido 7-(D-2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-
tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-4carboxílico, en forma de
15 una espuma de color amarillo.

El producto se disuelve en 5 litros de acetona y
la solución se mezcla con una solución de 430 gramos (2,59 M)
de 2-etilhexanoato de sodio en 5,4 litros de acetona. Las
soluciones combinadas se siembran y se agitan en un baño de
20 hielo durante 1,5 horas. El precipitado cristalino del 7-
(D-2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-
iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de sodio se filtra y se la
va con 5 litros de acetona. La sal cristalina se seca duran
te la noche en un horno de vacío a temperatura de 40°C., pa
25 ra dar 1,060 gramos (80 por ciento) del producto que funde
a una temperatura de 182-184°C. Absorción U.V.: El $\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$ (eta-
nol) 208. Espectro de resonancia magnética nuclear: (D₂O) -
delta 3,40 (d, 2H), delta 3,94 (s, grupo 1-metilo de tetra-
zol); delta 4,15 (s, -CH₂- S); delta 4,94 (d, 6H) 5,63(d,
30 7H), delta 6,20 (s, H bencílico); delta 7,40 (m, C₆ H₅); del



1 ta 8,25 (s, CHO) y delta 8,87 (d, NH).

Los ejemplos 1 a 3 describen el procedimiento de conversión para obtener la forma γ del O-formilcefamandol de sodio.

5

EJEMPLO 1

Diez gramos de O-formilcefamandol de sodio se disuelven en 200 ml. de metanol anhidro y la solución se filtra para remover las partículas no disueltas. A la solución clara, se agrega lentamente alcohol isopropílico anhidro, con agitación, hasta que la solución se vuelve turbia. La solución turbia se deja reposar sin moverla durante 4 horas mientras prosigue la cristalización de la forma γ .

10

15

Los cristales se recogen mediante filtración y se lavan con una mezcla de metanol anhidro y alcohol isopropílico anhidro. El producto se seca a una temperatura de 40°C bajo vacío durante 4 horas. Los cristales secos se derriten a una temperatura de 190°C., y se obtienen en un rendimiento de 75%.

20

EJEMPLO 2

25

Una solución concentrada de O-formilcefamandol (forma beta) en dimetilformamida, se agita a una temperatura de 20°C., mientras se agrega gota a gota acetonitrilo seco hasta el punto de turbiedad. La solución se deja reposar sin moverla mientras prosigue la cristalización de la forma γ durante 4 horas. El precipitado se filtra y se lava con acetonitrilo y se seca al vacío a una temperatura de 45°C.

30

EJEMPLO 3

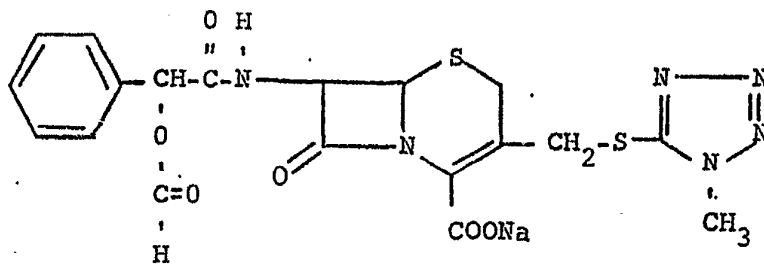
1
5
10
15
20
25
30

A una solución de 18,82 gramos de ácido libre de O-formilcefamandol en acetona-isopropanol (1:1, v:v) se --
agrega gota a gota con agitación a una temperatura de 24°C.,
una solución de 6,64 gramos de 2-etilhexanoato de sodio en
40 ml. de acetona-isopropanol, 1:1. La solución se agita du-
rante 2 horas y el precipitado blanco de la forma del O-
formilcefamandol de sodio se filtra. La sal se lava con 50
ml. de acetona-isopropanol, 1:1, y se seca durante la noche
al vacío a una temperatura de 45°C. El producto pesa 16,62
gramos (88,3% de rendimiento) después de secarse.

El resumen la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar una forma cris-
talina y deshidratada, no solvatada, farmacéuticamente acep-
table del 7-(D-alfa-formiloxi-alfa-fenilacetamido)-3-(1-me-
til-1H-tetrazol-5-iltiometil-3-cefem-4-carboxilato de sodio
de la fórmula:



S



que tiene un punto de fusión de $190 \pm 1^\circ\text{C}$., y la cual tiene el siguiente patrón de difracción de polvo de rayos X que se obtiene con radiación de níquel-cobre filtrado (Cu:Ni) a una longitud de onda de $\lambda 1.5405$ en donde d representa los espaciamientos interplanares y I/I_1 las intensidades relativas:

	<u>d</u>	<u>I/I₁</u>
	17,80	0,30
	17,76	0,30
10	9,39	0,10
	7,49	0,70
	7,18	0,20
	6,20	0,15
	5,52	0,40
15	5,00	0,40
	4,74	0,20
	4,54	0,80
	4,20	0,50
	3,98	0,10
20	3,72	1,00
	3,51	0,05
	3,32	0,02
	3,06	0,10
	2,91	0,15
25	2,83	0,15
	2,75	0,10
	2,56	0,05
	2,36	0,10
	2,17	0,10
30	2,11	0,10



1 el cual está caracterizado por la conversión de una fuente
de 7-(D-alfa-formiloxi-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-
tetrazol-5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxilato de sodio con
5 una mezcla de un disolvente orgánico polar y un antidisol-
vente miscible para provocar la cristalización de la forma
y bajo condiciones anhidras.

2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en
donde el disolvente orgánico polar es metanol y el antidi-
solvente miscible es isopropanol.

10 3.- El procedimiento de la reivindicación 1, el
cual está caracterizado por la conversión de ácido 7-(D-
alfa-formiloxi-alfa-fenilacetamido)-3-(1-metil-1H-tetrazol-
5-iltiometil)-3-cefem-4-carboxílico en la presencia de 2-
etilhexanoato de sodio con una mezcla de acetona e isopropa-
15 nol.

4.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

20 " UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA FORMA CRISTALINA Y DES
HIDRATADA, NO SALVATADA, FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLE DEL
7-(D-ALFA-FORMILOXI-ALFA-FENIL-ACETAMIDO)-3-(1-METIL-1H-
TETRAZOL-5-ILTIOMETIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICO DE SODIO "

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria Descriptiva que consta de quince páginas
mecanografiadas y dibujos que acompaña.

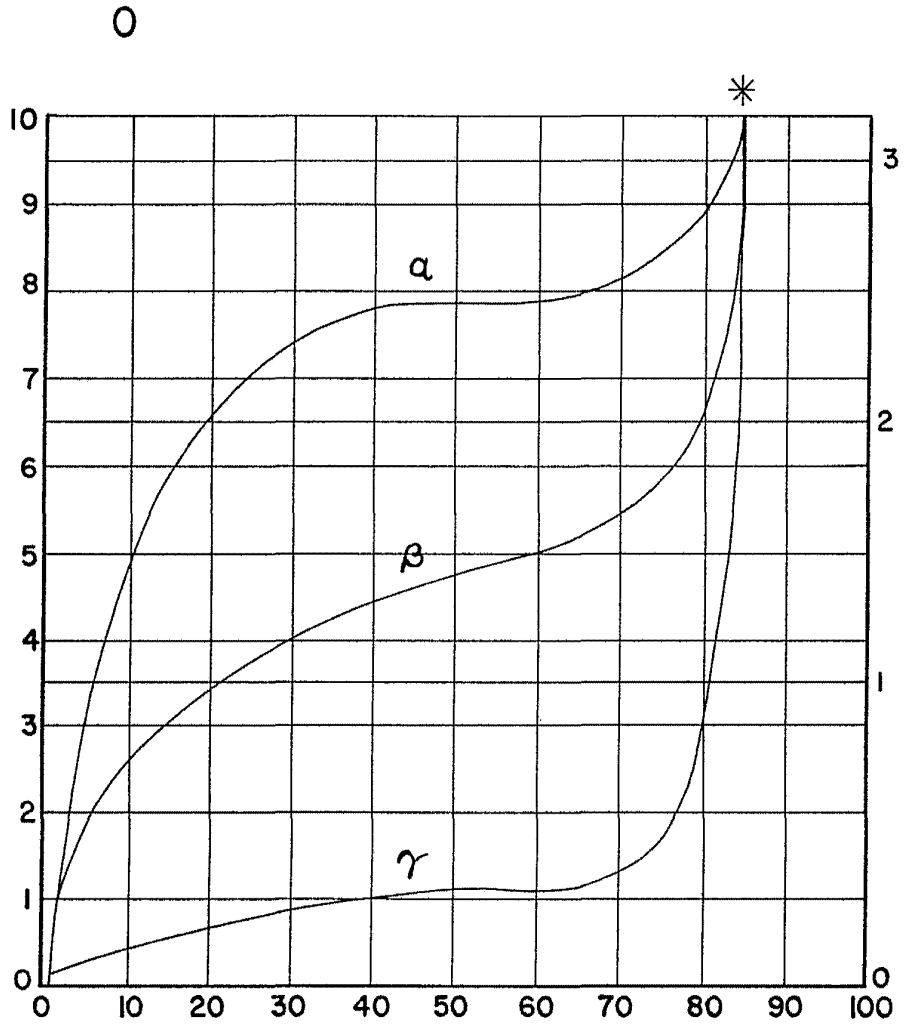
Madrid, 10 de Abril de 1976

BERNARDO UNGRIA

P. D.

25

30



ESCALA VARIABLE
Madrid, 10 de abril de 1976
BERNARDO UNGRIA
P.P.

*=