



Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 21	NUMERO 458.241	10 AI
	22	FECHA DE PRESENTACION 27-4-77	

5 OCT. 1977

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 17028/76 17028/76	27-4-76 7-3-77	GRAN BRETAÑA

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

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL ACIDO 7-{D-d-AMINO-d-(P-HIDROXIFENIL)ACETAMIDO}-3-METIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICO.

71 SOLICITANTE (ES)

BRISTOL-MYERS COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

345 Park Avenue - New York - New York 10022 - Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)

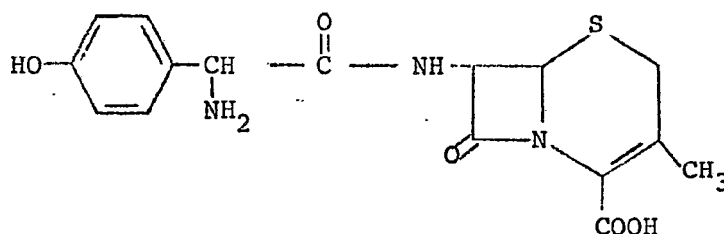
DANIEL BOUZARD, ABRAHAM WEBER y JAQUES STENER, los tres de nacionalidad francesa.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Esta invención se refiere a un procedimiento mejo-
rado para la preparación del compuesto de cefalosporina áci-
do 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido}-3-metil-3-ce-
fem-4-carboxílico que está descrito y reivindicado en la pa-
5 tente británica 1.240.687. El compuesto citado ha recibido
el nombre genérico de cefadroxil y responde a la fórmula es-
tructural:



15 Esta invención también proporciona un nuevo monohi-
drato cristalino de cefadroxil y procedimientos para la pre-
paración de dicho monohidrato.

20 El cefadroxil (incluidas sus sales farmacéuticamente
aceptables y especialmente la nueva forma cristalina monohi-
dratada) es activo como antibiótico de amplio espectro, efi-
caz en el control de enfermedades causadas por una amplia va-
riedad de microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos. Es
de especial interés como antibiótico cefalosporínico oral.

25 En la patente británica 1.240.687 se describe la
preparación del cefadroxil por acilación del ácido 7-aminode-
sacetoxicefalosporánico (7-ADCA) con un derivado protegido en
el grupo amino del ácido D(-)- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acé-
tico. De los diversos agentes acilantes protegidos en el gru-
po amino descritos, el ácido D-(-)- α -(p-hidroxifenil)- α -(t-bu-
toxicarbonilamino)acético produce los máximos rendimientos
30 mediante el método denominado del t-BOC. Sin embargo, los ren-
dimientos en este procedimiento no son tan altos como se desea

1 ría para la producción comercial y el reactivo utilizado en
el proceso con t-BOC es muy caro.

5 La patente estadounidense 3,985.741 describe la pre-
paración de cefadroxil por acilación de 7-ADCA con el anhídri-
do mixto de la D-(-)- α -(p-hidroxifenil)glicina cuando el gru-
po α -amino de esta última ha sido bloqueado con un compuesto
 β -ceto tal como acetoacetato de metilo. Este procedimiento,
que presenta ciertas ventajas claras sobre el procedimiento
con t-BOC, todavía no es tan eficaz como sería de desear pa-
10 ra un proceso de producción comercialmente factible.

La producción de cefadroxil por hidrólisis enzimática
de su derivado O-acetilado está descrita en la patente belga
829.758.

15 A la vista de las numerosas e importantes ventajas
del cefadroxil, es conveniente disponer de un procedimiento
comercialmente útil para la preparación de este antibiótico
con rendimientos más altos y menores costes de producción que
los conseguidos mediante los procedimientos de la técnica
anterior.

20 En consecuencia, esta invención proporciona un pro-
cedimiento mejorado para la preparación de cefadroxil, o una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo procedimien-
to consiste en:

25 (a) sililar el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporá-
nico en un disolvente aprótico inerte sustancialmente anhidro;

30 (b) acilar el producto ácido 7-aminodesacetoxicefa-
losporánico sililado de la etapa (a) con hidrocioruro de clo-
ruro de D-(-)- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetilo en un disol-
vente aprótico inerte sustancialmente anhidro, en presencia
de un aceptor de ácido;

1 (c) separar cualquier grupo sililo del producto de
acilación de la etapa (b) por hidrólisis o alcoholisis y
(d) recuperar el ácido cefalosporánico deseado o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

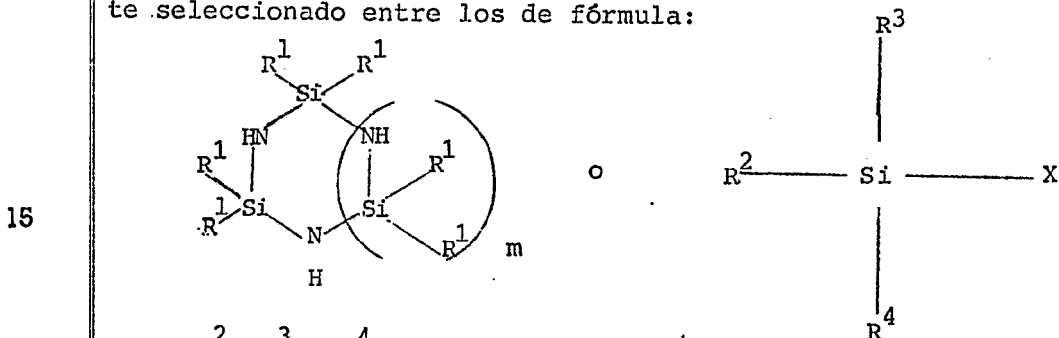
5 Las sales farmacéuticamente aceptables citadas son,
por ejemplo, (1) sales no tóxicas y farmacéuticamente acep-
tables del grupo ácido carboxílico ácido tales como las sa-
les de sodio, potasio, calcio, aluminio y amonio y las sales
de amonio sustituido no tóxicas como aminos tales como tri-
10 alquil(inferior)aminas, procaína, dibencilamina, N-bencil-
fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletildiamina, deshi-
droabietilamina, N,N'-bis-deshidroabietiletildiamina, N-al-
quíl(inferior)piperidinas como N-etilpiperidina y otras ami-
nas que han sido utilizadas para formar sales con la bencilpe-
15 nicilina y (2) sales de adición de ácido no tóxicas y farma-
céuticamente aceptables (es decir, sales del nitrógeno bási-
co) tales como: (a) las sales de adición de ácidos minerales
como hidroclozuros, hidrobromuros, hidroyoduros, sulfatos,
sulfamatos, sulfonatos, fosfatos, etc y (b) las sales de adi-
20 ción de ácidos orgánicos como maleatos, acetatos, citratos,
tartratos, oxalatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, mala-
tos, mandelatos, ascorbatos, β -naftalensulfonatos y p-toluen-
sulfonatos. En el sentido utilizado aquí, el término "alqui-
lo(inferior)" incluye los radicales hidrocarbonados saturados,
25 de cadena lineal o ramificada, conteniendo de 1 a 10 átomos de
carbono inclusive.

En el procedimiento anterior, primero es sililado el
7-ADCA por reacción con un agente sililante en un disolvente
aprótico inerte, sustancialmente anhidro.

30 Los disolventes adecuados para la reacción de silila-

1 ción son los disolventes orgánicos inertes sustancialmente
anhidros como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, cloro-
formo, tetracloroetano, nitrometano, benceno y éter dietí-
lico. Un disolvente preferido es el cloruro de metileno.

5 Los agentes sililantes útiles en el procedimiento
anterior son conocidos en este campo (véanse, por ejemplo,
las patentes estadounidenses 3.654.266, 3.575.970, 3.499.909,
3.349.622, 3.595.855 y 3.249.622 y las patentes británicas
1.339.605, 959.853 y 1.008.468). Aunque puede emplearse cual-
10 quier agente sililante conocido, se prefiere utilizar un agen-
te seleccionado entre los de fórmula:



20 donde R², R³ y R⁴ son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior,
haloalquilo inferior, fenilo, bencilo, toliilo o dimetilamino-
fenilo, siendo por lo menos uno de los grupos R², R³ y R⁴ dis-
tinto de halógeno o hidrógeno; R¹ es alquilo inferior; m es
un número entero de 1 a 2 y X es halógeno o $-N \begin{matrix} R^5 \\ R^6 \end{matrix}$, donde
25 R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁶ es alquilo inferior o

$R^2 - \begin{matrix} R^3 \\ | \\ Si \\ | \\ R^4 \end{matrix} -$, donde R², R³ y R⁴ son los definidos anteriormente.

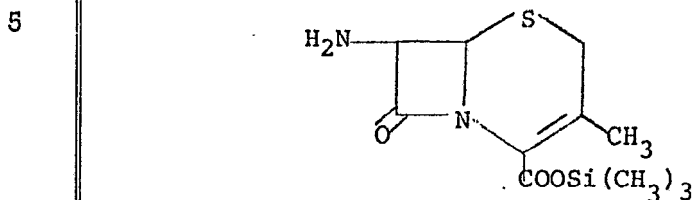
30 Son ejemplos de agentes sililantes adecuados el trime-
tilclorosilano, hexametildisilazano, trietilclorosilano, metil-
triclorosilano, dimetildiclorosilano, trietilbromosilano, tri-
n-propilclorosilano, bromometildimetilclorosilano, tri-n-butil-

1 clorosilano, metildietilclorosilano, dimetiletetilclorosilano,
fenildimetilbromosilano, bencilmetilclorosilano, fenilet
metilclorosilano, trifenilclorosilano, trifenilfluorsilano,
tri-o-tolilclorosilano, tri-p-dimetilaminofenilclorosilano,
5 N-etiltrietilsililamina, hexaetildisilazano, trifenilsililami-
na, tri-n-propilsililamina, tetraetildimetildisilazano, tetrame-
tildietildisilazano, tetrametildifenildisilazano, hexafenil-
disilazano y hexa-p-tolildisilazano. Otros agentes sililantes
adecuados son los hexa-alquilciclotrisilazanos u octa-alquil-
10 ciclotetrasilazanos y sililamidas y sililureidos tales como
trialquilsililacetamida y una bis-trialquilsililacetamida. Los
agentes sililantes más preferidos son el trimetilclorosilano
y el hexametildisilazano.

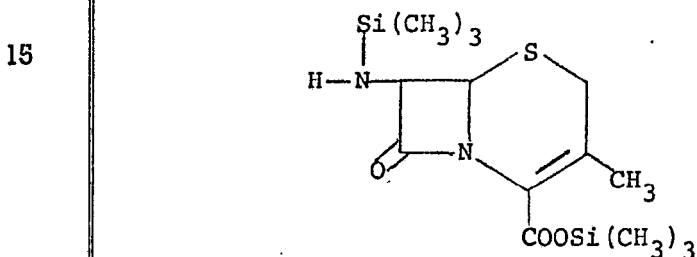
15 Cuando se emplea como agente sililante un haluro de
sililo, v.g. trimetilclorosilano, la etapa de sililación se
lleva a cabo en un disolvente aprótico inerte, sustancialmen-
te anhidro, en presencia de un aceptor de ácido (haluro de
hidrógeno), preferiblemente una base nitrogenada como trietil-
20 amina, dimetilamina, dimetilanilina, quinolefina, lutidina o
piridina. Los aceptores de ácido preferidos son la trietilami-
na o una mezcla de trietilamina y dimetilanilina. Cuando se
emplea un silazano, v.g. hexametildisilazano, la etapa de si-
lilación se efectúa convenientemente calentando el silazano y
7-ADCA, de manera que el amoniaco o los derivados amínicos
25 formados como subproductos de la reacción sean destilados.

30 En la preparación del 7-ADCA sililado en el proceso
anterior, teóricamente pueden emplearse de 1 a 2 equivalen-
tes molares de agente sililante por mol de 7-ADCA para dar
7-ADCA monosililado o disililado o mezclas de ambos. Así, cuan-
do se hace reaccionar 7-ADCA con alrededor de un equivalente

1 de agente sililante, se forma el 7-ADCA monosililado. Cuando
se utilizan trimetilclorosilano o hexametildisilazano, por
ejemplo, el producto responde a la fórmula:



10 El derivado disilílico del 7-ADCA puede prepararse
empleando en la etapa de sililación por lo menos dos equiva-
lentes de agente sililante por mol de 7-ADCA. Cuando se uti-
lizan el trimetilclorosilano o el hexametildisilazano pre-
feridos, se forma 7-ADCA disililado de fórmula:



20 La etapa de sililación puede efectuarse dentro de
amplios límites de temperatura, v.g. desde la temperatura
ambiente hasta la temperatura de reflujo del sistema disol-
vente. Generalmente se obtienen resultados ventajosos a la tem-
peratura ambiente con los haluros de sililo (20-30°C) y a
temperaturas elevadas, v.g. la temperatura de reflujo, en el
25 caso de los silazanos que en general son menos activos.

30 El 7-ADCA monosililado o disililado o una mezcla de
ambos puede ser después acilado con hidrocloreuro de cloruro
de D(-)- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetilo (más preferiblemen-
te en forma del solvato de hemidioxano descrito en la patente
estadounidense 3.925.418) para formar in situ un intermediario

1 de cefadroxil sililado. A continuación, cualquier grupo si-
lilo presente después de la acilación se separa por hidrólisis
o alcoholisis y el producto final cefadroxil deseado se
recupera del medio de reacción, v.g. por neutralización al
5 punto isoeléctrico, con lo que precipita de la solución el
cefadroxil.

Los disolventes empleados en la acilación del 7-ADCA
sililado han sido definidos anteriormente en relación con la
etapa de sililación (a).

10 Un intervalo de temperatura preferido para la etapa
de acilación es alrededor de -20°C a $+70^{\circ}\text{C}$. Sin embargo, la
temperatura no es crítica y pueden utilizarse temperaturas
más altas o más bajas que las establecidas dentro de los lími-
tes preferidos. La temperatura de acilación más preferida es-
15 tá comprendida entre -10 y $+10^{\circ}\text{C}$ aproximadamente.

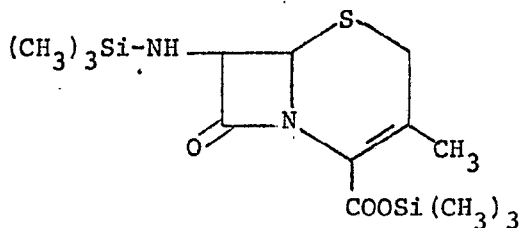
El proceso de acilación se realiza preferiblemente
en presencia de un aceptor de ácido que puede ser el mismo o
diferente del empleado en la preparación del 7-ADCA sililado.
Los mejores resultados se obtienen si se utiliza una base
20 amínica terciaria más débil (es decir, $\text{pK}_{\text{a}} < 7$) tal como dime-
tilanilina, piridina o quinoleína. Preferiblemente también se
incorpora una sal de ácido mineral de una amina terciaria
débil, v.g. el hidrocloreuro de dimetilanilina, con objeto de
inactivar cualquier exceso de amina (véase, por ejemplo, la
25 patente estadounidense 3.678.037).

Aunque se produce cierta reacción independientemente
de la proporción molar de reactivos utilizada, es preferible
para obtener los máximos rendimientos en la etapa de acilación
utilizar alrededor de un mol de agente acilante o un ligero
30 exceso molar del mismo por mol de 7-ADCA sililado.

1 El producto de acilación de cefadroxil sililado se
trata por hidrólisis o alcoholisis para separar los grupos
sililo protectores. Así, el intermediario sililado puede ser
hidrolizado por adición de agua o, preferiblemente, alcoholi-
5 zado por adición de un alcohol adecuado, preferiblemente un
alcohol C₁-C₄ como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol,
n-butanol, etc. También puede emplearse en la etapa de sepa-
ración del grupo sililo una mezcla de agua y un alcohol in-
ferior (C₁-C₄).

10 El cefadroxil puede ser recuperado de la solución
reaccionante por los métodos habitualmente empleados para
el aislamiento de cefalosporinas similares. Así, el produc-
to puede ser recuperado como molécula neutra ajustando hacia
arriba el pH de la mezcla de reacción hasta que el ácido de-
15 seado precipita de la solución. Preferiblemente se emplea una
base amínica no acuosa como trietilamina. El cefadroxil en
forma de ácido libre puede convertirse en una sal de ácido
carboxílico o de adición de ácido farmacéuticamente aceptable,
por reacción con una base apropiada o un ácido.

20 De acuerdo con una realización preferida de la inven-
ción, el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico es sililado
con hexametildisilazano en un disolvente aprótico sustancial-
mente anhidro, preferiblemente cloruro de metileno, con cale-
facción externa, preferiblemente a la temperatura de reflujo
25 del disolvente, para formar in situ 7-ADCA disililado de
fórmula:



1 El 7-ADCA disililado es acilado después directamen-
te en la misma solución (preferiblemente entre -10 y +10°C)
con el hidrocloreto de cloruro de D(-)- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetilo, preferiblemente en forma del solvato de hemidioxano, en presencia de un aceptor de ácido, preferiblemente una base amínica terciaria con un $pK_a \leq 7$ tal como dimetil-anilina, piridina o quinoleína. Después de la acilación, el
5 producto de acilación del cefadroxil sililado se trata con un alcohol C_1-C_4 , preferiblemente metanol o n-butanol, para separar cualquier grupo sililo y el producto se recupera (des-
10 pués de una etapa de filtración opcional) por neutralización al punto isoeléctrico con una base amínica terciaria, preferiblemente trietilamina, para efectuar la precipitación.

15 El uso de hexametildisilazano como agente sililante en lugar de los haluros de sililo habituales como trimetilclorosilano elimina la formación de un haluro de ácido sub-
producto y, por consiguiente, la necesidad de emplear un aceptor de ácido en la etapa de sililación. Sin la presencia en
20 el medio de reacción de este aceptor de ácido, hay menos sal insoluble, v.g. hidrocloreto de trietilamina, que interfiera con las últimas etapas de recuperación. Por lo tanto, mediante el uso de hexametildisilazano se consiguen rendimientos más
altos de cefadroxil que con la sililación convencional con
25 trimetilclorosilano.

En otro aspecto, esta invención proporciona un nuevo monohidrato cristalino de cefadroxil que se ha encontrado que es una útil forma estable del antibiótico cefalosporínico, especialmente adecuada para las formulaciones farmacéuticas.

30 El monohidrato de cefadroxil cristalino de esta invención presenta esencialmente las siguientes propiedades de

1 difracción de rayos X en polvo:

	<u>Línea</u>	<u>Distancia d (Å)</u>	<u>Intensidad relativa</u>
	1	8,84	100
5	2	7,88	40
	3	7,27	42
	4	6,89	15
	5	6,08	70
	6	5,56	25
10	7	5,35	63
	8	4,98	38
	9	4,73	26
	10	4,43	18
	11	4,10	61
15	12	3,95	5
	13	3,79	70
	14	3,66	5
	15	3,55	12
	16	3,45	74
20	17	3,30	11
	18	3,18	14
	19	3,09	16
	20	3,03	29
	21	2,93	8
25	22	2,85	26
	23	2,76	19
	24	2,67	9
	25	2,59	28
	26	2,51	12
30	27	2,46	13

1	Línea	Distancia d (Å)	Intensidad relativa
	28	2,41	2
	29	2,35	12
5	30	2,30	2
	31	2,20	15
	32	2,17	11
	33	2,12	7
	34	2,05	4
10	35	1,99	4
	36	1,95	14
	37	1,90	10

Los detalles para esta determinación de las propiedades de difracción de rayos X son los siguientes:

15 En un tubo capilar de vidrio poco dispersante, de 0,2 o de 0,5 mm de diámetro, se introduce y se cierra herméticamente una pequeña cantidad de cada muestra y después el tubo se monta para su exposición en una cámara de difracción en polvo Debye-Scherrer de 114,6 mm de diámetro. El tiempo de

20 exposición es de 3 horas en un generador de rayos X Norelco operado a 35 KV - 20 mA, utilizando un tubo de rayos X de blanco de cobre de foco normal (Cu K_{α} pesado, longitud de onda $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Se utilizó película de rayos X sin pantalla Kodak y se reveló durante 3 minutos a 20°C en el revelador líquido Kodak para rayos X.

25

Se mezcló una cantidad muy pequeña de fluoruro sódico cristalino con algunas muestras para obtener un calibrado interno. Además, durante todo el proceso se utilizó una muestra de NaF puro con el mismo fin.

30 Las películas se leyeron en un lector de películas Norel-

1 co Debye-Scherrer, registrando las posiciones de los anillos
de difracción con una precisión de 0,05 mm. Se corrigieron
los datos teniendo en cuenta la contracción de la película
5 y se calcularon las distancias interplanares (distancias d)
a partir de los datos corregidos. Para todos los cálculos
se utilizó un programa de ordenador (XRAY, por P. Zugenmaier).
La precisión de los valores de las distancias d resultantes
fué aproximadamente del 1 %.

10 Se obtuvo un registro de la intensidad de todas las pe-
lículas utilizando un microdensitómetro registrador Joyce-
Loeble Mark IIIC (relación de exploración 5:1, prisma de
0,1 D.O.). Se asignaron unas intensidades relativas sobre
una escala de 1-100 a todos los anillos de difracción recono-
cibles, utilizando intensidades de picos corregidas por la
15 lectura de fondo.

Una muestra del producto monohidrato cristalino se so-
metió a análisis infrarrojo, encontrándose el espectro de la
muestra (como disco de KBr) en la Figura 1.

20 Otro objeto de esta invención es un procedimiento para
la preparación del monohidrato de cefadroxil cristalino antes
descrito, que consiste en:

(a) sililar el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico
en un disolvente aprótico inerte sustancialmente anhidro;

25 (b) acilar el producto ácido 7-aminodesacetoxicefalospo-
ránico sililado de la etapa (a) con hidrocloreuro de cloruro
de D(-)- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetilo, en un disolvente
aprótico inerte sustancialmente anhidro, en presencia de un
aceptor de ácido;

30 (c) separar cualquier grupo sililo del producto de aci-
lación de la etapa (b) por hidrólisis o alcoholisis y

1 (d) formar el producto monohidrato deseado mediante un método seleccionado entre:

5 (1) ajustar hacia arriba el pH de la solución de la etapa (c) en presencia de un exceso de dimetilformamida para formar el solvato de dimetilformamida del ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico; disolver dicho solvato de dimetilformamida en agua acidulada o en una mezcla de agua acidulada y acetonitrilo y ajustar hacia arriba el pH de dicha solución acidulada para precipitar el monohidrato cristalino deseado;

10 (2) ajustar hacia arriba el pH de la solución de la etapa (c) en presencia de un exceso de dimetilformamida para formar el solvato de dimetilformamida del ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico y poner en contacto dicho solvato de dimetilformamida con agua o con un medio parcialmente acuoso para precipitar el monohidrato cristalino deseado o

15 (3) ajustar hacia arriba el pH de la solución de la etapa (c) para formar el ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico y poner en contacto dicho ácido con agua o con un medio parcialmente acuoso para efectuar la cristalización del monohidrato deseado.

20 En la preparación del monohidrato de cefadroxil cristalino de acuerdo con el procedimiento anterior, las etapas de sililación, acilación y separación del grupo sililo se realizan como se ha descrito anteriormente en relación con el procedimiento de acilación mejorado para la preparación de cefadroxil.

25 Después el monohidrato cristalino deseado puede prepararse por una cualquiera de las diversas vías alternativas.

30

1 En un método, la solución de cefadroxil después de la
etapa de solvólisis se neutraliza con una sustancia básica,
v.g. una base amínica terciaria como trietilamina, en presen
5 cia de un exceso de dimetilformamida, hasta que precipita de
la solución el solvato de dimetilformamida de cefadroxil. El
solvato puede ser después recogido y lavado (preferiblemente
no secado) para dar un material cristalino idéntico al des-
crito en la patente estadounidense 3.985.741 (Ejemplo 6A).
El solvato de dimetilformamida de cefadroxil puede ser conver-
10 tido en el monohidrato de cefadroxil deseado por disolución
del solvato en agua acidulada o en una mezcla de agua acidu-
lada y acetonitrilo y después neutralización de la solución
acidulada para precipitar el producto monohidrato.

15 La disolución del solvato de dimetilformamida de cefa-
droxil se produce a un pH de 2-2,4 aproximadamente, que puede
alcanzarse por adición de un ácido mineral, v.g. HCl, a una
mezcla del solvato en agua o en una mezcla de acetonitrilo-
agua. Las impurezas sólidas pueden ser separadas en esta fa-
se del proceso por filtración de la solución acidulada después
20 del tratamiento con carbón activo y/o con un auxiliar de fil-
tración.

25 A continuación la solución acidulada se neutraliza, pre-
feriblemente agitando y calentando a unos 35-60°C, por adición
de una base adecuada, v.g. una amina terciaria alifática como
trietilamina, para llevar el pH de la solución al punto donde
el monohidrato de cefadroxil cristaliza de la solución.

30 Es preferible agregar acetonitrilo a la solución como
antidisolvente (agente precipitante) durante la neutralización
para conseguir una recuperación máxima del producto deseado.
También se mejoran los rendimientos sembrando la solución con

1 cristales de siembra del monohidrato deseado antes de la etapa final de neutralización o durante ésta.

5 Otro método de preparación del monohidrato de cefadroxil cristalino en el procedimiento anterior implica la preparación del solvato de dimetilformamida de cefadroxil como se ha descrito antes y el contacto de dicho solvato con agua o con un medio parcialmente acuoso hasta que el monohidrato deseado cristaliza del sistema disolvente.

10 El solvato de dimetilformamida de cefadroxil se disuelve en agua o en una mezcla de agua y un disolvente orgánico como acetonitrilo, acetona, un alcohol C₁-C₅ (metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, alcohol amílico, etc) o una mezcla de los mismos. Se prefiere el uso de sistemas disolventes orgánicos parcialmente acuosos ya que los disolventes orgánicos recogen muchas de las impurezas y dan lugar a un producto final más puro.

15 Cuando se emplean mezclas de agua y disolventes orgánicos, las relaciones de los componentes del disolvente pueden variar dentro de amplios límites sin graves efectos adversos. Las relaciones de disolventes preferidas han sido determinadas para varios sistemas disolventes parcialmente acuosos y son las siguientes:

20 agua/acetona (1:3 en volumen)
25 agua/isopropanol (1:3 en volumen)
agua/acetonitrilo (1:3 en volumen)
agua/n-butanol (1:1 en volumen).

30 Con el sistema agua-acetonitrilo, es preferible agregar n-butanol (preferiblemente después de la solubilización del solvato) para asegurarse de que el sistema disolvente se mantiene como fase homogénea única durante la cristalización. De

1 preferencia, se agrega a este sistema de cristalización n-butanol suficiente para conseguir una relación final en el disolvente de agua/acetonitrilo/n-butanol igual a 1:2:1 en volumen).

5 La concentración de solvato en el medio de cristalización acuoso o parcialmente acuoso no es crítica. Sin embargo, los mejores resultados se han obtenido cuando se emplean concentraciones comprendidas aproximadamente entre 400 y 800 g/litro de solución. El solvato es preferiblemente agregado al sistema disolvente por incrementos y agitando durante un periodo de tiempo que depende de la cantidad de solvato utilizada, es decir, desde algunos minutos hasta varias horas.

10 Las cristalización puede llevarse a cabo dentro de amplios límites de temperatura, es decir, desde la temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del sistema disolvente. Se obtienen buenos resultados a temperaturas de 35 a 60°C aproximadamente y todavía mejor a 40-45°C.

15 Los rendimientos de monohidrato aumentan sembrando la solución de solvato de dimetilformamida con cristales de siembra de monohidrato de cefadroxil.

20 Otro método de preparación del monohidrato deseado en el procedimiento anterior consiste en: (1) preparar el cefadroxil sililado y separar los grupos sililo protectores por hidrólisis o alcoholisis como se ha descrito antes, (2) neutralizar la solución de la etapa de separación al punto isoeléctrico de cefadroxil (pH aproximadamente 5,7-5,8) con una base adecuada, preferiblemente una amina terciaria alifática como trietilamina, para precipitar el cefadroxil impuro o de calidad primaria y (3) poner en contacto dicho cefadroxil impuro con agua o con una mezcla de agua y un disolvente orgánico

25

30

1 preferiblemente acetonitrilo, acetona, un alcanol C₁-C₅ (v.g. metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, alcohol amílico, etc) o una mezcla de los mismos, hasta que cristaliza de la solución el monohidrato de cefadroxil.

5 La neutralización de la solución de cefadroxil para formar cefadroxil impuro o de calidad primaria (amorfa) puede realizarse convenientemente a la temperatura ambiente mediante la adición gradual de la base a la solución agitada. Después el cefadroxil impuro puede ser cristalizado en la forma
10 antes descrita para el solvato de dimetilformamida de cefadroxil. Como en el caso del procedimiento de cristalización del solvato de dimetilformamida, el sistema disolvente más preferido es agua/acetonitrilo/n-butanol (1:2:1 en volumen).

15 La realización más preferida de esta invención es el procedimiento de preparación de monohidrato de cefadroxil cristalino a partir del solvato de dimetilformamida de cefadroxil o del cefadroxil impuro (calidad primaria) mediante las siguientes operaciones:

20 (a) disolver el solvato de dimetilformamida del ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en agua acidulada o en una mezcla de agua acidulada y acetonitrilo y ajustar hacia arriba el pH de dicha solución acidulada hasta que cristaliza de la solución el monohidrato deseado o

25 (b) poner en contacto el ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico o el solvato de dimetilformamida del mismo con agua o con un medio parcialmente acuoso hasta que cristaliza de la solución el monohidrato deseado.

30 El solvato de dimetilformamida y el cefadroxil de parti-

1 da utilizados en el procedimiento anterior pueden ser prepara-
dos por los procedimientos descritos en esta memoria o por
otros procedimientos conocidos, v.g. los descritos en la pa-
tente británica 1.240.687, la patente estadounidense 3.985.741
5 y la patente belga 829.758.

Las condiciones preferidas para formar el monohidrato
de cefadroxil en el procedimiento anterior son las descritas
anteriormente en relación con el esquema de reacción global
previamente descrito, es decir, las etapas combinadas de sili-
10 lación, acilación y producción del monohidrato.

Empleando las condiciones de reacción preferidas antes
descritas, esta invención hace posible la producción de cefa-
droxil de calidad primaria con rendimientos de hasta alrededor
del 90 % (rendimiento de actividad) y la conversión subsiguie-
15 te de dicho cefadroxil o de su solvato de dimetilformamida en
monohidrato de cefadroxil con unos rendimientos de actividad
de hasta el 83 % aproximadamente. Los rendimientos totales de
monohidrato de cefadroxil a partir de 7-ADCA llegan hasta el
20 75 % aproximadamente sin tener en cuenta el rendimiento adi-
cional del 5 % aproximadamente que es posible obtener si se
recupera una segunda masa de cristales de monohidrato de las
aguas madres de cristalización, como se describe más adelante
en el Ejemplo 5.

El monohidrato cristalino preparado de acuerdo con cual-
25 quiera de los procedimientos anteriores puede ser recuperado
por métodos convencionales, v.g. filtración, y después lavado,
secado y preparado en formulaciones farmacéuticas para uso en
la terapia antibiótica para combatir diversas enfermedades bac-
terianas. Son ejemplos de estas formulaciones (v.g. cápsulas
30 o tabletas), dosis y formas de administración del monohidrato

1 de cefadroxil y sus composiciones farmacéuticas los descritos
en las patentes estadounidenses 3.489.752 y 3.985.741 para
la forma amorfa del cefadroxil.

5 Por lo tanto, esta invención comprende una composición
farmacéutica, preferiblemente una composición farmacéutica
adecuada para administración oral, que contiene monohidrato
de cefadroxil cristalino con un vehículo o diluyente inerte
y farmacéuticamente aceptable adecuado.

10 La invención se refiere además a un método de tratamien-
to del hombre o de otras especies de animales (v.g. mamíferos)
para las enfermedades causadas por bacterias Gram-positivas
o Gram-negativas, cuyo método consiste en administrar al
huésped una dosis efectiva de monohidrato de cefadroxil cris-
talino como el definido aquí o una composición farmacéutica
15 de las aquí definidas.

Los siguientes ejemplos se dan a título ilustrativo de
esta invención. Todas las temperaturas son en grados centí-
grados. El ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico se designa
con la abreviatura 7-ADCA, la trietilamina con la abreviatura
20 TEA, la dimetilanilina con la abreviatura DMA y la dimetilfor-
mamida con la abreviatura DMF.

EJEMPLO 1

Preparación de monohidrato de cefadroxil cristalino

25 A. Solvato de dimetilformamida de cefadroxil

En un matraz de tres bocas provisto de agitador y ter-
mómetro se introducen 2250 ml de cloruro de metileno (K.F.
0,05 %), 100 g de 7-ADCA, 80,5 g de dimetilanilina y 105 g
de trimetilclorosilano. Después se añaden a esta mezcla de
reacción 18,1 g de trietilamina con agitación durante un pe-
30 ríodo de unos 20-30 minutos. La temperatura se mantiene entre

1 25 y 27° durante la adición de la TEA. La mezcla de reacción
se agita durante 60 minutos a 25-27° y después se añaden 67 g
de una solución de cloruro de metileno conteniendo 33 % en
5 peso/peso de DMA.HCl (K.F. ≤ 0,1 %). La solución se lleva a
4-6° y se añaden en 5 partes alícuotas iguales 128,5 g de hi-
drocloruro de cloruro de D(-)-(p-hidroxifenil)glicilo, agre-
gándose una parte alícuota cada 10 minutos. Después de la
adición del agente acilante, la mezcla de reacción se agita
durante 60 minutos más a 4-6°. Después se añaden a la mezcla
10 de acilación 500 ml de agua y la solución se agita durante
20 minutos. Se filtra la mezcla de reacción sobre una preca-
pa de Dicalite (Great Lakes Carbon Corporation) y se lava con
150 ml de agua y 300 ml de cloruro de metileno. Se conserva
la fase acuosa y a la misma a 20° se añaden 1100 ml de isopro-
15 panol y trietilamina suficiente para llevar el pH de la solu-
ción a 4,4-4,5. Se calienta la solución a 24-26° y se añaden
2250 ml de dimetilformamida agitando lentamente, durante un
periodo de 20 minutos. Al cabo de 60 minutos, se enfría la
mezcla de reacción a 3° y se agita durante 120 minutos más.
20 El solvato de dimetilformamida de cefadroxil cristaliza de la
solución y se recoge por filtración y se lava con 400 ml de
dimetilformamida.

B. Conversión de solvato de DMF de cefadroxil en monohidrato
de cefadroxil

25 En un vaso de precipitados de 2000 ml se introducen con
agitación, a 20-25°, 225 ml de agua, 700 ml de acetonitrilo,
la torta húmeda del solvato de dimetilformamida de cefadroxil
(obtenida en la parte A), 10 g de carbón activo (Darco KB fa-
bricado por Atlas Chemical Industries, Inc.), 30 g de Dicalite
30 y HCl 6N suficiente para disolver la mezcla de reacción (pH

1 2,0-2,4). La solución se agita durante 15 minutos y se fil-
tra sobre Dicalite. La precapa se lava con 460 ml de una
mezcla que contiene 110 ml de agua y 350 ml de acetonitrilo.
Después de calentar la solución y las aguas de lavado a 35-
5 37°, se añade con agitación, durante un periodo de 10 minu-
tos, trietilamina suficiente para llevar el pH a 2,2-2,3 y
600 ml de acetonitrilo. La solución se agita a 35-37° duran-
te 30-40 minutos. Al final de este periodo, se añaden 600 ml
de acetonitrilo a lo largo de 10 minutos y después (con agi-
10 tación) a lo largo de 40 minutos, trietilamina suficiente pa-
ra llevar el pH a 4,4-4,5. La mezcla de reacción se agita du-
rante 30 minutos (35-37°), seguido de adición con agitación
de 900 ml de acetonitrilo durante un periodo de 25 minutos,
mientras se mantiene la temperatura a 35-37°. Al cabo de 90
15 minutos se enfría la mezcla a 20° y se agita durante 120 minu-
tos. Los cristales de monohidrato de cefadroxil se recogen
por filtración, se lavan con 400 ml de una mezcla de 100 ml
de agua y 300 ml de acetonitrilo y se secan en una estufa de
aire durante 16 horas. Se obtienen 94,7 g de monohidrato de
20 cefadroxil cristalino con las siguientes características:

Descripción: polvo blanco amarillento cristalino

Infrarrojo : como en la Figura 1

Humedad (K.F.): 5,1 %

pH: 4,5

Rotación específica: +158°

Análisis químico (yodométrico): 952 mcg/mg

Análisis biológico: 922 mcg/mg.

1

EJEMPLO 2

Preparación de monohidrato de cefadroxil cristalino

A. Solvato de dimetilformamida de cefadroxil

5

10

15

20

25

30

En un reactor de 6 litros se introducen con agitación 3,5 litros de cloruro de metileno anhidro, 149,8 g (0,693 moles) de 7-ADCA, 189 ml (1,5 moles) de trimetilclorosilano y 87 g (0,717 moles) de dimetilanilina. Después se añaden a lo largo de 20 minutos 196 ml (1,40 moles) de trietilamina, agitando a una temperatura inferior a 25°. La mezcla se agita durante una hora a 20-25° y después se enfría a 0-5°. A la solución se añaden 91 ml de DMA.HCl (al 30 % en peso/peso en cloruro de metileno) (0,717 moles), seguido de 177,6 g (0,64 moles) de hidrocloreto de cloruro de D(-)-(p-hidroxifenil)glicilo en cinco veces, agitando durante una hora. La mezcla se agita durante 2 horas a 0-5°C y después se añaden 70 ml de metanol a lo largo de 15 minutos, seguido de 800 ml de agua. Después de 15 minutos de agitación, el pH se ajusta a 2,3 con 120 ml de TEA. Se separa la solución acuosa, se filtra sobre Celite (nombre comercial de la tierra de diatomeas fabricada por Johns-Manville Products Corporation) (aguas de lavado = 200 ml) y se ajusta a pH 4,5 con TEA. Después se añaden 1,7 litros de isopropanol seguidos de 3,4 litros de dimetilformamida. El solvato de dimetilformamida de cefadroxil cristaliza al cabo de algunos minutos y después la suspensión se agita durante 3 horas y se deja en reposo durante la noche. Se recoge el sólido, se lava una vez con dimetilformamida y dos veces con acetona y se seca durante 24 horas a 50° para dar 267 g.

Datos analíticos

Rotación específica: $\alpha_D (1 \% H_2O) = +124^\circ$

1 Humedad (K.F.): 1,83 %

Análisis químico (yodométrico): 765 mcg/mg

Rendimiento de actividad: 80 %

5 Espectro infrarrojo: idéntico al descrito en el Ejemplo 6A de la patente estadounidense 3.925.418.

B. Monohidrato de cefadroxil

10 Se disuelven 50 g (aproximadamente 0,105 moles) del solvato de dimetilformamida de cefadroxil en 150 ml de agua y 8,8 ml de HCl (36 %). Después se añaden 2,7 g de carbón activo y 1,35 g de Celite. Al cabo de 30 minutos de agitación, la mezcla se filtra a través de una capa de Celite y se lava con agua. La solución filtrada se calienta a 40° y el pH se ajusta a 2,5 con trietilamina. Después la mezcla se siembra con cristales de monohidrato de cefadroxil y el pH se ajusta
15 a 4,5 con trietilamina. La suspensión se agita durante una hora a 50° y se enfría progresivamente a la temperatura ambiente y después se mantiene durante una hora a 0-5°. Se recoge el monohidrato de cefadroxil cristalino, se lava dos veces
20 con agua fría y se seca a 40° para dar 30,8 g (rendimiento aproximadamente 76-77 %) de un producto con las mismas características físicas que en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 3

Preparación de cefadroxil

25 (Este ejemplo ilustra el procedimiento más preferido de siliación, acilación y recuperación).

30 A una suspensión de 1,0 kg (4,6 moles) de 7-ADCA (pureza 98,2 %; K.F. = 0,1 %) en 3,5 litros de cloruro de metileno seco (K.F. \leq 0,01 %) se añaden con agitación moderada 770 ml (3,7 moles) de hexametildisilazano. La suspensión se calienta a reflujo durante 8 horas para efectuar la disolución y des-

1 pués se refluje durante 16 horas más en atmósfera de nitró-
geno seco. Se agrega cloruro de metileno seco a la mezcla de
reacción para llevar el volumen total a unos 8,5 litros. Des-
pués de enfriar a unos 20-25°C, se añaden 605 ml (4,7 moles)
5 de N,N'-dimetilanilina (DMA), seguidos de la adición de 467
ml (0,95 moles) de una solución al 32 % en peso/volumen de
DMA.HCl, con agitación moderada. La mezcla de reacción se
enfriá entre -5 y -7°C. A intervalos de 10 minutos se añaden
10 1310 g (4,65 moles) del solvato de hemidioxano de hidroclo-
ro de cloruro de D(-)-p-hidroxifenilglicilo, en cinco veces
de 262 g cada vez, mientras se mantiene la temperatura a
-5°C. El reactor se cubre con una capa de nitrógeno gaseoso
seco y se continúa agitando moderadamente durante hora y me-
dia aproximadamente a -5°C. Después la mezcla de reacción se
15 calienta a 0-3°C y se prosigue la reacción durante 2-3 horas
o hasta que se obtiene una disolución completa. Después la
solución se calienta a 20°C y se mantiene a esta temperatura
durante 30-45 minutos. Después de la acilación, se añaden
20 3,75 litros de metanol seco lo más rápidamente posible, mien-
tras se mantiene la temperatura a 25-30°C. Después de agitar
durante 10 minutos para asegurar una disolución completa, se
filtra la solución y se lava el reactor con 930 ml de metanol
seco y 1860 ml de cloruro de metileno seco. Las aguas de lava-
do se agregan al filtrado para dar un volumen de 17,5 litros
25 aproximadamente. Después se valora el filtrado con trietilami-
na hasta pH aproximadamente 2,8 (alrededor de 450 ml de trietil-
amina, seguido de la adición lenta y continua de trietilamina
a lo largo de 30 minutos para precipitar el cefadroxil como
producto amorfo floculento. El pH se ajusta con trietilamina
30 hasta que se lleva a un pH de 5,7-5,8 aproximadamente (TEA to-

1 tal utilizada, alrededor de 1500-1520 ml). La suspensión se
agita y enfría a 20-22°C a medida que se agrega lentamente
cloruro de metileno adicional para obtener un volumen de 28
litros. Se agita la suspensión durante 30 minutos y se fil-
5 tra, se lava con una mezcla 4:1 de cloruro de metileno/meta-
nol y con cloruro de metileno y se seca a 45-50°C para dar
cefadroxil de calidad primaria. El producto se obtiene con
rendimientos de unos 1640 g por kg de 7-ADCA de partida y
tiene una biopotencia de 900 mcg/mg aproximadamente. El análi-
10 sis indica la presencia de menos de 2 ppm de dimetilanilina.
El producto es muy soluble en agua.

Puede recuperarse una cantidad adicional de cefadroxil
(alrededor de 125 g) de las aguas madres y de las aguas de
lavado producidas anteriormente mediante las etapas de (1)
15 reducir el volumen del filtrado hasta una papilla (2) agregar
28 litros de cloruro de metileno y calentar la suspensión a
reflujo, (3) mantener la suspensión a reflujo durante unos
25-30 minutos para formar el producto amorfo, (4) filtrar la
suspensión, (5) lavar la torta sólida con cloruro de metileno
20 y (6) secar la torta a 45-50°C.

EJEMPLO 4

Preparación de cefadroxil

(Este ejemplo ilustra la sililación con trimetilcloro-
silano).

25 A una suspensión de 21,4 g de 7-ADCA (pureza 97,4 %),
250 ml de cloruro de metileno seco, 18 ml de dimetilanilina
y 26,1 ml de trimetilclorosilano, se añaden 27 ml de trietil-
amina a lo largo de un periodo de 20 minutos mientras se man-
tiene la temperatura a 25-30°C. La temperatura se mantiene a
30 25-30°C durante 1,5 horas y después la mezcla de reacción se

1 enfría entre -5 y -7°C. Se añaden 11,0 ml de una solución de
DMA.HCl al 32 % en peso/volumen en cloruro de metileno, se-
5 guida de la adición de 28,3 g del solvato de hemidioxano del
hidrocloruro de cloruro de D(-)-p-hidroxifenilglicilo, en
siete veces a razón de 4 g aproximadamente cada vez, a lo lar-
go de un periodo de 40 minutos, mientras se mantiene la tem-
peratura entre -2° y +5°C. Se añade 1 ml de dimetilformamida
seguido de 100 ml de metanol seco. La mezcla de reacción se
10 agita y se filtra y el filtrado se ajusta a pH 5,9 con 35 ml
de trietilamina, durante un periodo de 30 minutos. A esta
suspensión se agregan con agitación 150 ml de cloruro de me-
tileno. Se filtra la suspensión y la torta del filtro se la-
va después con 200 ml de una mezcla 4:1 de cloruro de metile-
no y metanol y 260 ml de cloruro de metileno y se seca para
15 dar 34,75 g de cefadroxil de calidad primaria. Biopotencia =
965 mcg/mg. Biorrendimiento = 94,6 %.

EJEMPLO 5

Preparación de monohidrato de cefadroxil

20 (Este ejemplo ilustra el procedimiento de cristalización
más preferido utilizando agua/acetonitrilo/n-butanol 1:2:1).

A una solución agitada de 370 ml de agua desionizada
y 370 ml de acetonitrilo a 40-45°C, se añaden lentamente 50-
60 g de cefadroxil de calidad primaria (bioactividad = 840
25 mcg/mg), durante un periodo de 10 minutos. La solución trans-
parente resultante se siembra con cristales de monohidrato de
cefadroxil. Después de agitar durante unos 10 minutos, se
forma una suspensión cristalina que se agita durante 5 minutos
más. Se añaden lentamente alrededor de 40-50 g adicionales
30 de cefadroxil de calidad primaria (a lo largo de 5-6 minutos),
hasta que se ha agregado un total de 1000 g de cefadroxil. Des

1 pués la suspensión se agita a 40-45°C durante unos 30 minu-
tos. Se añaden lentamente 370 ml de acetonitrilo a lo largo
de 15 minutos sobre la suspensión cristalina y se agita la
suspensión durante 5 minutos más. Se añaden lentamente a la
5 suspensión 370 ml de n-butanol, a lo largo de un periodo de
15 minutos, después de lo cual la suspensión se agita y en-
fría lentamente durante un periodo de una hora hasta 25°C.
Después la suspensión se enfría a 0-3°C durante un periodo
de una hora y se mantiene a esta temperatura durante 30 mi-
10 nutos. Las relaciones de disolvente finales de agua/acetonitri-
trilo/n-butanol son de 1:2:1. Se filtra la suspensión y la
torta del filtro se lava con unos 1150 ml de agua/acetonitri-
lo 1:3 en volumen y se seca a 50°C durante unas 12 horas en
una estufa de corriente de aire.

15 Se obtienen 745 g de monohidrato de cefadroxil crista-
lino blanco. Biopotencia = 940 mcg/mg. K.F. = 4,6 %.

La actividad contenida en el filtrado anterior puede
ser recuperada rápidamente como solvato de dimetilformamida
de cefadroxil de buena calidad que puede ser convertido en
20 monohidrato de cefadroxil adicional repitiendo el procedimien-
to anterior después de sustituir el cefadroxil de partida
allí utilizado por un peso equivalente de solvato de dimetil-
formamida de cefadroxil. Este proceso de recuperación de una
segunda masa cristalina está indicado a continuación:

- 25
1. Bajo vacío por debajo de 50°C, concentrar el filtrado has-
ta formar un jarabe espeso.
 2. Añadir 430 ml de dimetilformamida al jarabe y calentar a
45°C. La mezcla se agita para obtener una total homogenei-
dad. Sembrar con cristales de solvato de dimetilformamida
30 de cefadroxil y agregar 145 ml de isopropanol. Agitar y

1 enfriar a 25°C durante 2 horas. La suspensión se agita a
20-25°C durante 3 horas y después se enfría a 0-3°C y se
mantiene durante 3 horas a esa temperatura.

5 3. Filtrar la suspensión y lavar la torta con unos 200 ml de
dimetilformamida.

4. Lavar la torta con 500 ml de acetona.

5. Secar la torta a 45-50°C en una estufa de corriente de
aire durante unas 12 horas.

10 6. Debe obtenerse un rendimiento de 91 g de solvato de dime-
tilformamida. Biopotencia = ~ 750 mcg/mg.

15 7. El solvato de dimetilformamida, si se utiliza como material
de partida en el procedimiento del Ejemplo 5, puede conver-
tirse en el monohidrato de cefadroxil con un rendimiento
de 86,7 % calculado sobre la biopotencia. Biopotencia = 925.
K.F. = 5,0 %. Por lo tanto, pueden obtenerse unos 64 g adi-
cionales del monohidrato lo que da un rendimiento total
del 90 % aproximadamente del monohidrato a partir del ce-
fadroxil de calidad primaria.

20 EJEMPLO 6

Monhidrato de cefadroxil

(Sistema agua/acetonitrilo/n-butanol).

25 Se cristalizan 27,0 g de cefadroxil de calidad primaria
(preparado de acuerdo con el Ejemplo 4) en un sistema disol-
vente de agua/acetonitrilo/n-butanol, de acuerdo con el si-
guiente perfil:

30

1	Incrementos de cefadro- xil añadidos (en gramos)	Tiempo (en minutos)	Temperatu- ra (°C)	
5	2	0	50	sistema disolvente ini- cial constituido por 10 ml de agua y 4 ml de ace- tonitrilo
	2	6	50	sembrado con cristales de cefadroxil.H ₂ O
	2	12	50	se añaden 6 ml de aceto- nitrilo
	2	17	50	
10	2	23	45	
	2	29	47	
	2	36	50	
	2	42	51	
15	2	47	52	se añaden 3 ml de aceto- nitrilo
	2	58	51	
	2	63	50	
	2	69	47	se añaden 2 ml de aceto- nitrilo
20	2	79	47	
	1	83	49	se añade 1 ml de aceto- nitrilo
		98	47	se añaden 4 ml de aceto- nitrilo
		118	42	se añaden 10 ml de n-bu- tanol - se apaga la placa caliente
25		178	27	
		198	15	
		218	12	
		278	3	se filtra.

30 Se utiliza un total de 20 ml de acetonitrilo y 10 ml de n-butanol. Se filtra la suspensión de cristales y la torta de

1 filtro se lava con 30 ml de acetonitrilo/agua 3:1 en volumen y se seca para dar 22,0 g (81,3 %) del producto monohidrato. Biopotencia = 960 mcg/mg.

EJEMPLO 7

5

Monohidrato de cefadroxil

(Cristalización de agua).

Se añaden poco a poco 28 g de cefadroxil (calidad primaria) sobre agua caliente (55°C) y se cristaliza de acuerdo con el siguiente perfil:

10

Incrementos de cefadroxil añadidos (en gramos)

Tiempo (en minutos)

Temperatura (°C)

15

20

25

30

2	0	55	inicialmente se emplean 25 ml de agua
2	6	55	sembrado con cristales de cefadroxil.H ₂ O
1	9	55	
1	14	55	
3	29	52	
4	39	52	
2	44	52	
2	46	52	
1	49	52	se añaden 10 ml de agua
3	54	52	
1	59	52	
2	64	52	
1	69	52	se añaden 10 ml de agua
2	74	52	
1	79	52	se añaden 5 ml de agua. Se interrumpe la calefacción. Se deja enfriar a la temperatura ambiente. Se coloca en un baño de hielo y se agita durante alrededor de 1 hora más.

1 Se utiliza un total de 50 ml de agua. La suspensión
cristalina se filtra y la torta del filtro se lava con 35 ml
de agua de hielo y se seca para dar 20,65 g (79 %) del pro-
ducto del título. Biopotencia = 960 mcg/mg. DMA < 2 ppm. K.F. =
5 4,6 %. Color Klett = 375 (solución al 10 %). Potencia química
ca = 963 mcg/mg.

EJEMPLO 8

Monohidrato de cefadroxil

(Cristalización de agua-acetonitrilo)

10 Se agregan 8,0 g de cefadroxil de calidad primaria en
porciones de 1 g a una mezcla de 5 ml de agua y 5 ml de aceto-
nitrilo a 40°C, a lo largo de un periodo de 45 minutos. La
solución se siembra inicialmente por adición de cristales de
cefadroxil.H₂O. La mezcla de reacción se agita durante 15
15 minutos seguido de la adición de 10 ml de acetonitrilo a lo
largo de 15 minutos. La suspensión de cristales se deja en-
fríar a la temperatura ambiente (aproximadamente 3 horas) y
después se filtra. La torta del filtro se lava con 7 ml de
acetonitrilo/agua 3:1 y se seca para dar 6,25 g (81,5 %) del
20 producto del título. Biopotencia = 950 mcg/mg. K.F. = 4,7 %.
Potencia química = 965 mcg/mg.

EJEMPLO 9

Monohidrato de cefadroxil

(Cristalización de butanol-agua)

25 Se añaden 11,7 g de cefadroxil de calidad primaria a
una mezcla a 48°C de 8,35 ml de agua y 7,0 ml de n-butanol
en porciones de 1 g, a lo largo de un periodo de 2 horas. La
mezcla de reacción se siembra inicialmente con cristales de
cefadroxil.H₂O y se agita durante las 2 horas de la etapa de
30 adición. Se deja enfriar a la temperatura ambiente la suspen-

1 sión de cristales (aproximadamente 2 horas) y se filtra. La
torta del filtro se lava con n-butanol, agua e isopropanol
y se seca para dar 9,4 g (82,7 %) del producto del título.
Biopotencia = 940 mcg/mg. K.F. = 5,3 %. Potencia química =
5 966 mcg/mg.

EJEMPLO 10

Monohidrato de cefadroxil

(A partir de solvato de dimetilformamida de cefadro-
xil, empleando una cristalización en agua/acetonitrilo/n-bu-
10 tanol).

Se añaden poco a poco 27,0 g del solvato de dimetil-
formamida de cefadroxil a un sistema disolvente agitado cons-
tituído inicialmente por 10 ml de agua y 3 ml de acetonitri-
lo y se cristaliza de acuerdo con el siguiente perfil:

15

Incremento
de cefadro
xil.DMF agre
gado, en g. Tiempo (en
 minutos) Tempera
 tura (°C)

20

2	0	25	
2	4	45	sembrado con cefadroxil. H ₂ O, agregados 2 ml de ace tónitrilo
2	13	42	
2	23	45	agregados 5 ml de acetoni- trilo

25

2	33	43	
2	39	42	
2	44	42	
2	50	42	
2	57	42	
2	65	42	

30

2	71	43	
2	83	43	

	<u>Incremento de cefadroxil.DMF agregado, en g.</u>	<u>Tiempo (en minutos)</u>	<u>Temperatura(°C)</u>	
1	2	90	42	
5	1	98	42	
		128	42	agregados 10 ml de acetonitrilo
		156	39	agregados 10 ml de n-butanol
		198	27	refrigeración en un baño de hielo
		263		filtrado.

10 Se utiliza un total de 20 ml de acetonitrilo y 10 ml de n-butanol. Se filtra la suspensión de cristales y la torta del filtro se lava con 30 ml de acetonitrilo/agua 4:1. Al secar la torta del filtro, se obtienen 18,85 (86,7 %) del producto monohidrato. Biopotencia = 925 mcg/mg. K.F. = 5,0 %.

15 DMF = 0,1 %; acetonitrilo = 0,2 %; n-butanol = 0,1 %. Color Klett = 98 (solución al 10 %). Potencia química = 963 mcg/mg.

EJEMPLO 11

Monohidrato de cefadroxil

(Cristalización de agua-isopropanol)

20 Se añaden poco a poco 700 g de cefadroxil de calidad primaria a un sistema disolvente agitado constituido inicialmente por 260 ml de agua y 260 ml de isopropanol y se cristaliza de acuerdo con el siguiente perfil:

	<u>Incremento de cefadroxil agregado (en gramos)</u>	<u>Tiempo (en minutos)</u>	<u>Temperatura (°C)</u>	
25	56,26	0	45	sembrado con cefadroxil. H ₂ O
	57,87	4	50	
30	56,00	11	45	
	69,62	20	55	

	Incremento de cefadroxil agregado (en gramos)	Tiempo (en minutos)	Temperatura (°C)	
1	67,95	28	57	
5	64,93	39	54	
	70,82	55	48	
	64,11	65	44	
	17,00	70	42	
	72,41	110	47	
10	52,87	120	50	
	28,90	128	50	
	21,08	135	49	
		155	42	
15		160	42	agregados 260 ml de isopropanol
		177	41	agregados 260 ml de isopropanol
		290		baño de hielo.
		325	17	filtrado.

Se utiliza un total de 780 ml de isopropanol. Se filtra la solución de cristales y la torta del filtro se lava con 800 ml de isopropanol/agua 3:1. Como la torta del filtro aparece de color oscuro, se suspende de nuevo dos veces en 800 ml de isopropanol/agua 3:1, se filtra, se lava con isopropanol/agua 3:1 y se seca para dar 520,95 g del producto del título. Biopotencia = 955 mcg/mg. K.F. = 5,0 %. Color Klett = 226 (solución al 10 %). Isopropanol = 1,2 %. Potencia química = 917 mcg/mg.

EJEMPLO 12

Monohidrato de cefadroxil

30 (Cristalización de agua/acetónitrilo/n-butanol).

1 Se añaden poco a poco 700 g de cefadroxil de calidad primaria a un sistema disolvente agitado constituido inicialmente por 260 ml de agua y 260 ml de acetonitrilo, de acuerdo con el siguiente perfil:

5	Incremento de cefadroxil añã (en g.)	Tiempo (en minutos)	Temperatura (°C)	
	17,72	0	25	
	15,67	5	25	
	30,01	10	45	sembrado con cefadroxil.
10				H ₂ O
	23,94	17	45	
	26,06	25	45	
	33,67	29	44	
	35,28	37	43	
15	34,66	43	41	
	41,80	49	40	
	43,22	59	37	
	55,00	68	35	
	55,70	77	35	
20	54,70			
	52,94			
	54,94	108	35	
	55,71	228	30	
	46,00	253	30	
25		323		agregados 260 ml de acetonitrilo
		333		agregados 260 ml de n-butanol
		413	26	baño de hielo
		473	3	filtrado.

30 Se utiliza un total de 520 ml de acetonitrilo y 260 ml de n-butanol. Se filtra la suspensión de cristales y la

1

torta del filtro se lava con 100 ml de acetonitrilo/agua 3:1 y 700 ml de acetonitrilo/agua 4:1. Al secar, la torta del filtro da 521,5 g (83,5 %) del producto monohidrato. Biopotencia = 905 mcg/mg. K.F. = 4,6 %. Color Klett = 97 (solución al 10 %). Acetonitrilo = 0,5 %. n-butanol = 0,1 %. Potencia química = 940 mcg/mg.

5

EJEMPLO 13

10

Monohidrato de cefadroxil

(Cristalización de agua-acetona)

Se añaden poco a poco 700 g de cefadroxil de calidad primaria a un sistema disolvente agitado constituido inicialmente por 260 ml de agua y 260 ml de acetona y se cristaliza de acuerdo con el siguiente perfil:

15

Incremento
de cefadro
xil añadi-
do (en gra
mos)

Tiempo (en
minutos)

Temperatu
ra (°C)

20

79,84

0

55

sembrado con cefadroxil.
H₂O

54,99

10

49

54,43

18

47

58,62

28

44

25

61,60

39

44

54,25

50

43

58,39

62

43

30

50,63

75

43

1

Incremento
de cefadro
xil añadi-
do (en gra-
mos) Tiempo (en minutos) Temperatura (°C)

5

53,11 89 43

53,37 101 43

50,59 113 43

10

44,45 127 43

27,07 137 42

154 42

agregados 260 ml de acetona.

15

169 39

agregados 260 ml de acetona

274 26

enfriado a 10-12° y mantenido durante hora y media antes de filtrar.

20

Se utiliza un total de 780 ml de acetona. Se filtra la suspensión de cristales y la torta del filtro se lava después con 900 ml de acetona/agua 3:1 y se seca para dar 507,21 g del producto del título. Biopotencia = 945 mcg/mg. K.F. =

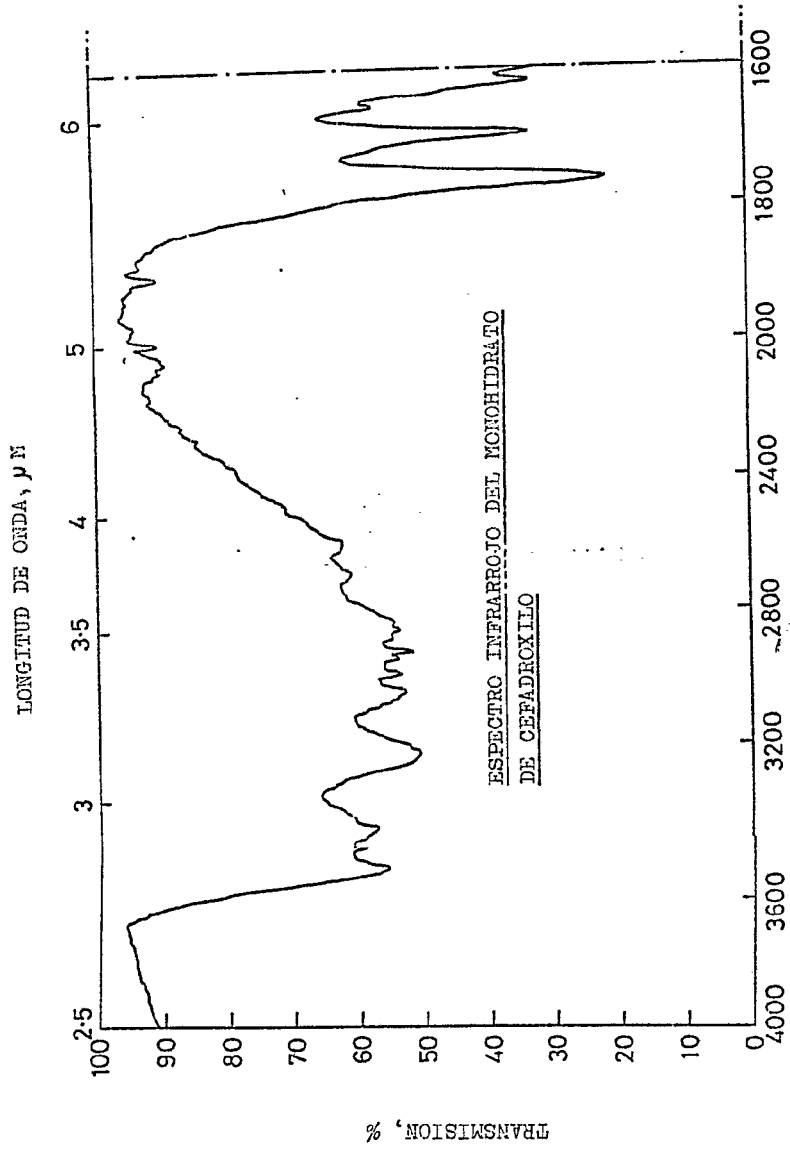
25

5,2 %. Color Klett = 190 (solución al 10 %). Acetona = 1,47 %.

Potencia química = 928 mcg/mg.

30





FRECUENCIA, cm⁻¹
GRAFICO 1A

1

5

10

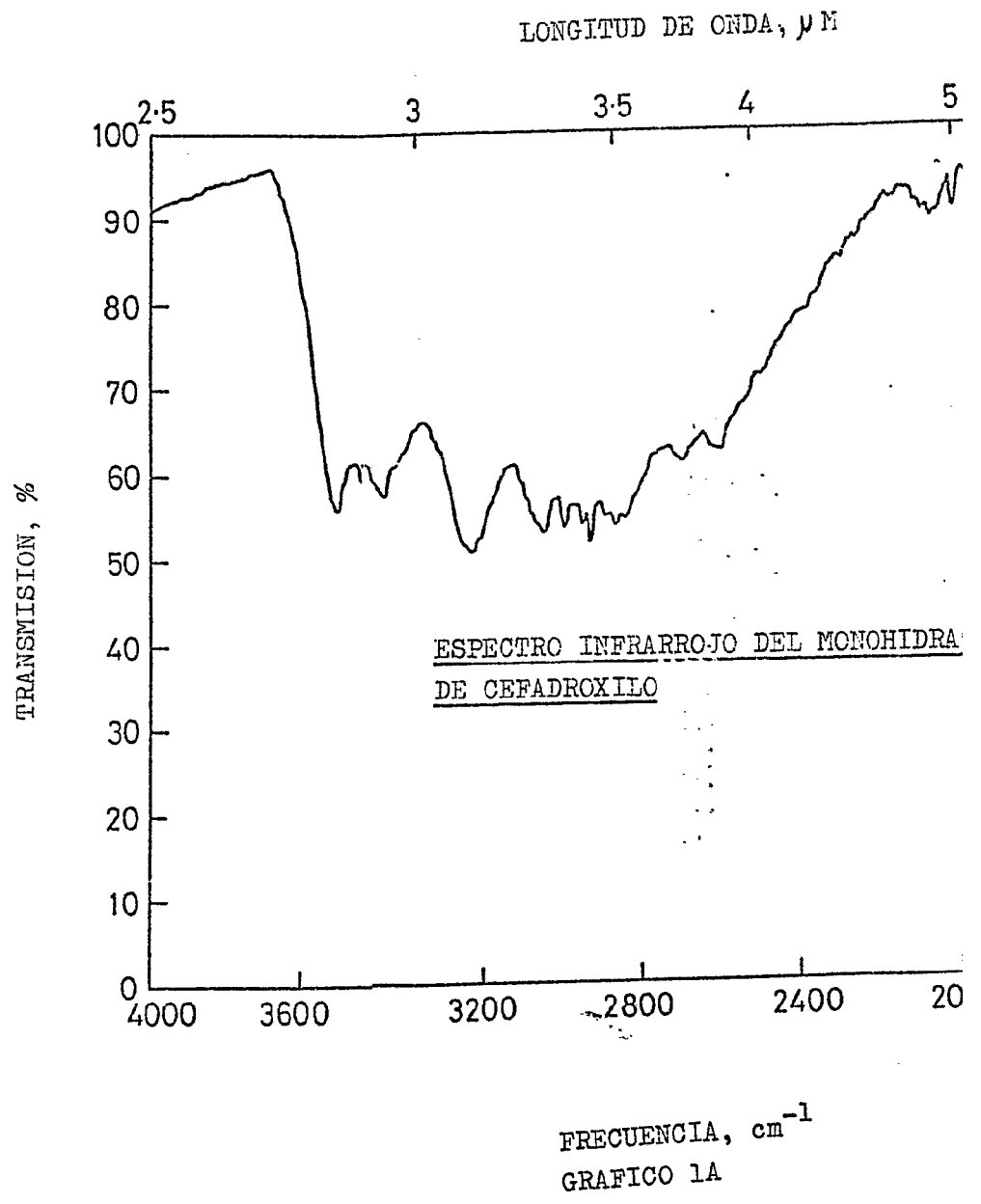
15

20

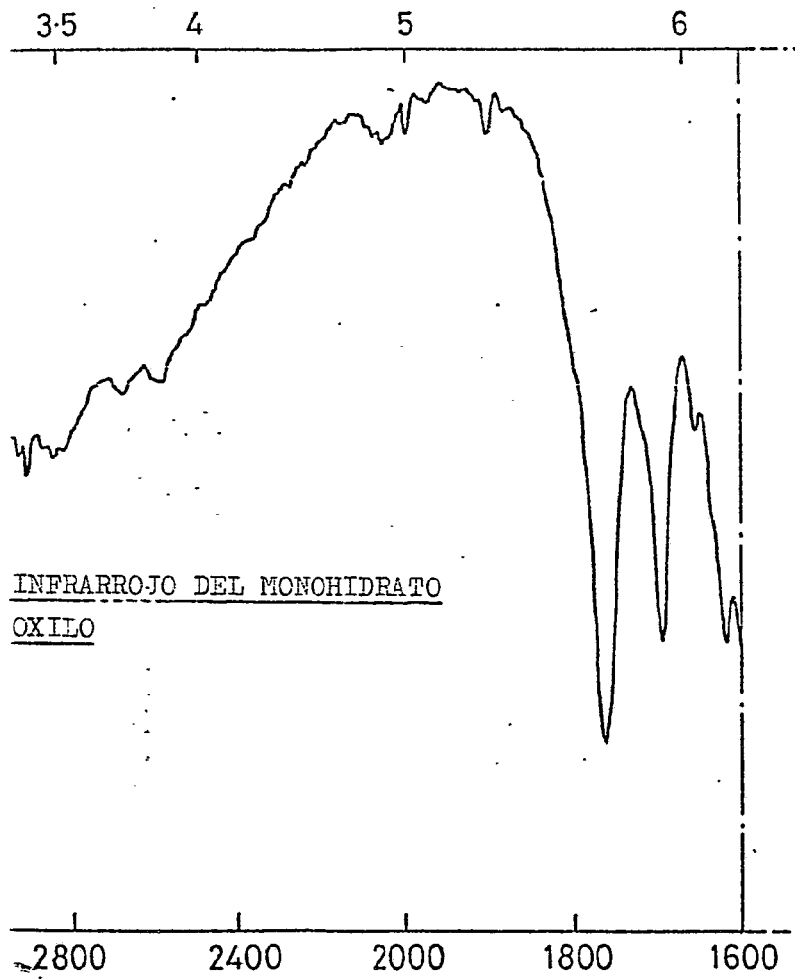
25

30

1
5
10
15
20
25
30

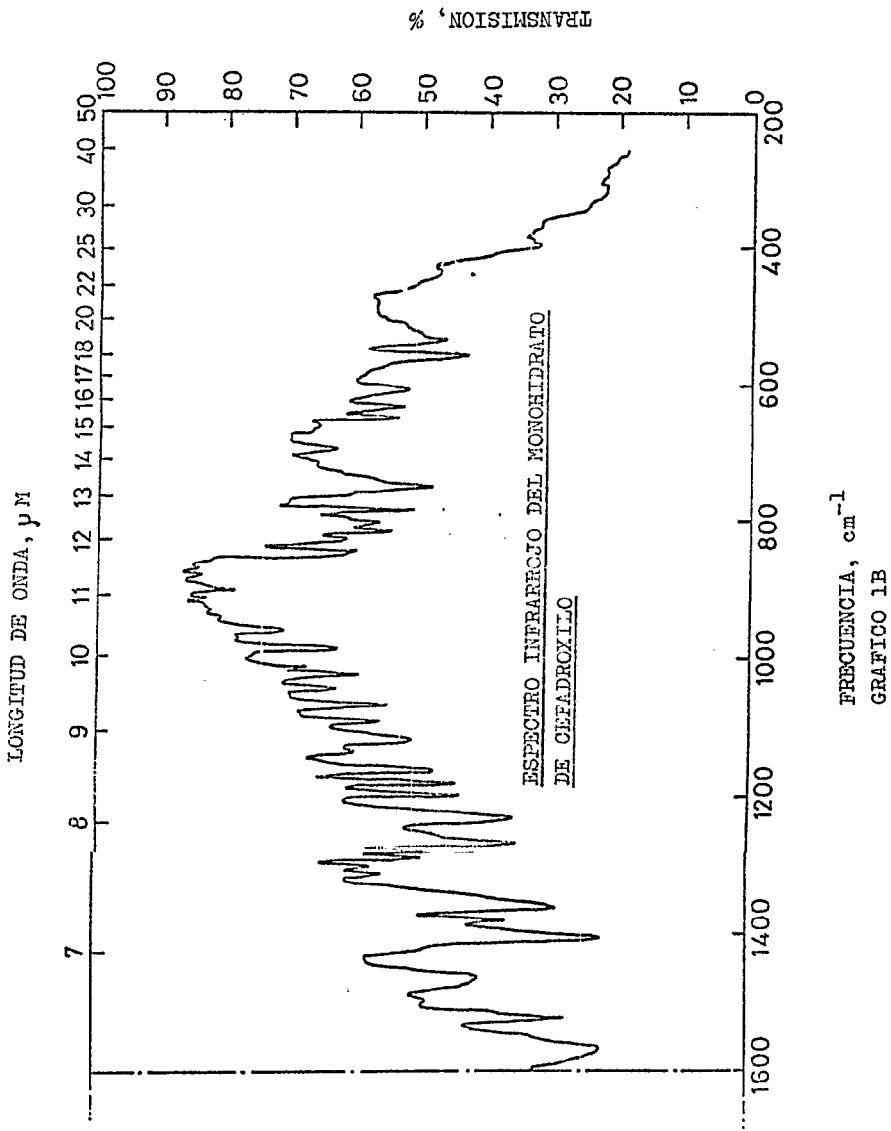


GITUD DE ONDA, μM



INFRARROJO DEL MONOHIDRATO
OXILO

RECUCENCIA, cm^{-1}
GRAFICO 1A



1

5

10

15

20

25

30

1
5
10
15
20
25
30

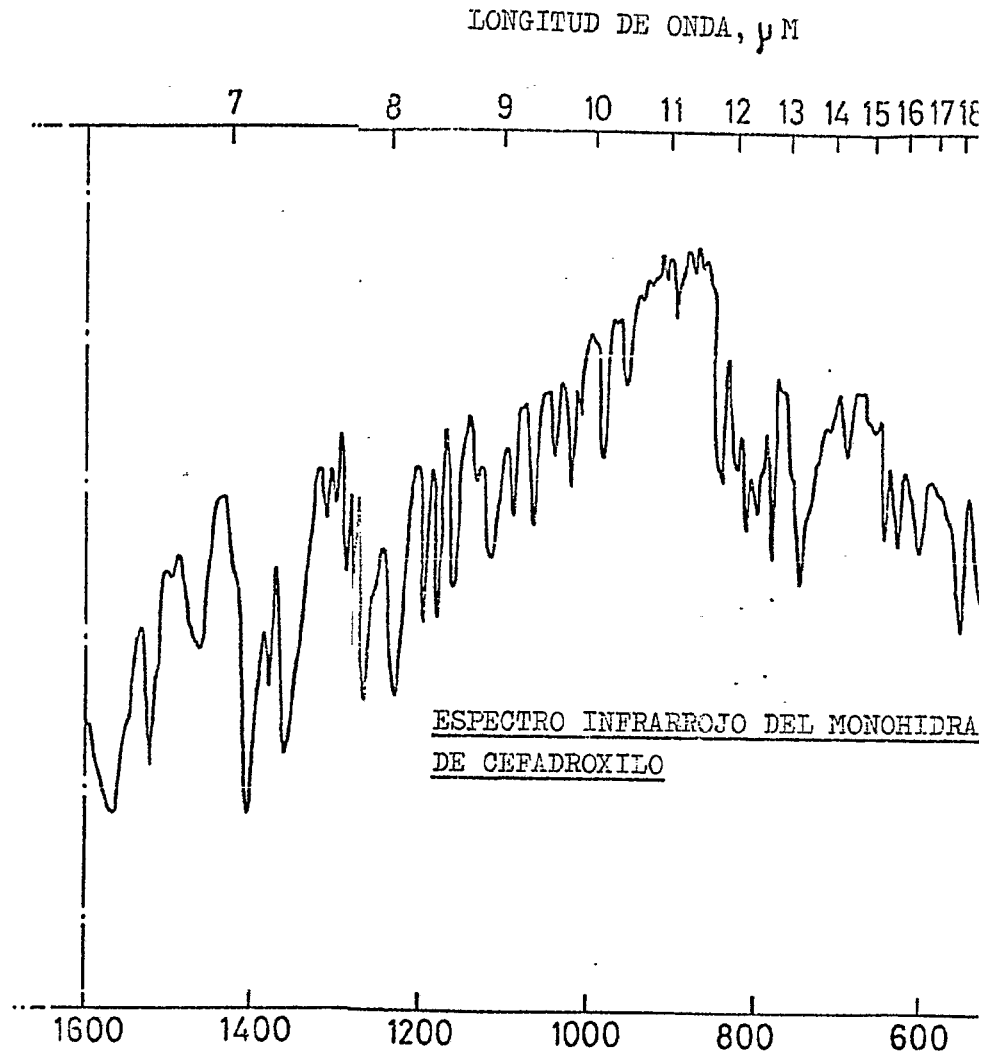
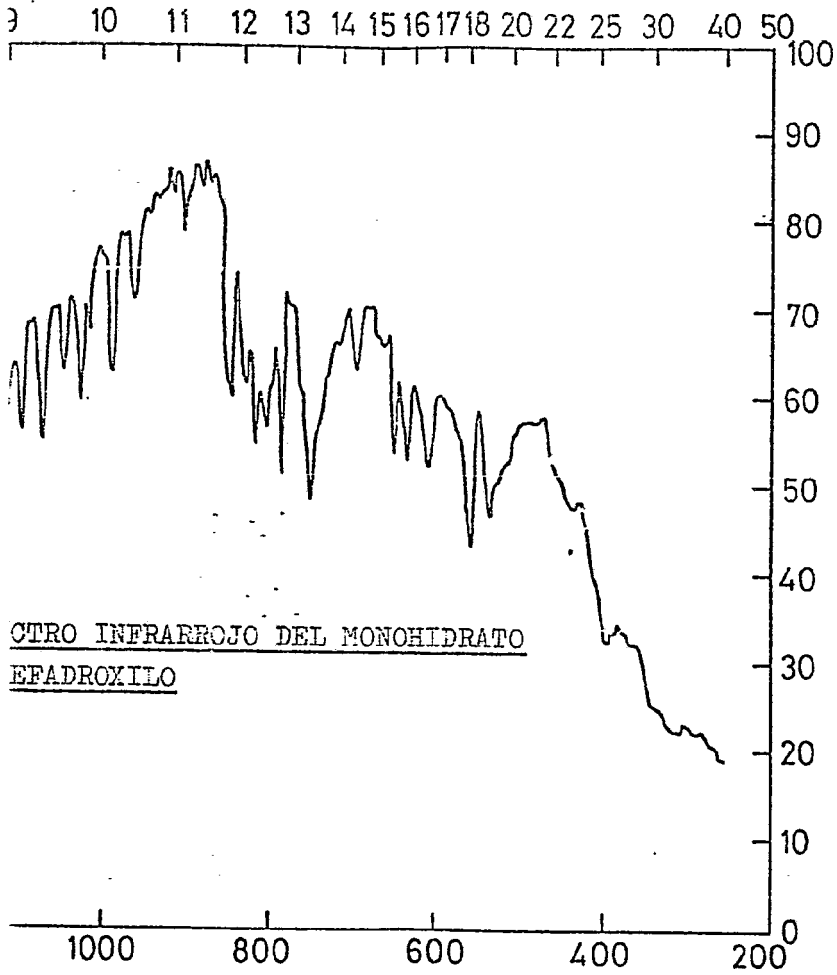


GRAFICO 1B

LONGITUD DE ONDA, μM



ESPECTRO INFRARROJO DEL MONOHIDRATO
EFADROXILO

FRECUENCIA, cm^{-1}

GRAFICO 1B

1 En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación del ácido
7- {D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido} -3-metil-3-cefem-4-
carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
cuyo procedimiento comprende:

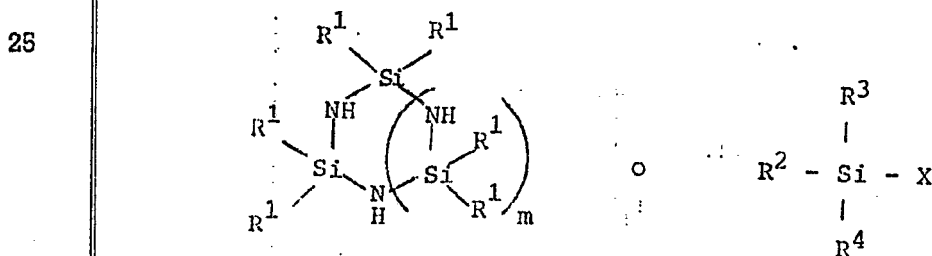
10 (a) hacer el ácido 7-aminodesacetonicefalosporánico con un
agente sililante, en un disolvente aprótico inerte, sustan-
cialmente anhidro, opcionalmente, en presencia de un aceptor
de ácido, para obtener el correspondiente compuesto sililado;

15 (b) hacer reaccionar el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporáni-
co sililado producido en la etapa anterior con un hidroclo-
ruro de cloruro de D(-)- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetilo,
en un disolvente aprótico inerte, sustancialmente anhidro,
en presencia de un aceptor de ácido para obtener el corres-
pondiente compuesto acilado;

20 (c) escindir cualquier grupo sililo del producto de acila-
ción de la etapa (b) por hidrólisis o alcoholisis y

(d) recuperar el ácido cefalosporánico deseado o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-
de el agente sililante se selecciona entre los de fórmulas:



30 donde R², R³ y R⁴ son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior,

1 haloalquilo inferior, fenilo, bencilo, toliilo o dimetilami-
nofenilo, siendo por lo menos uno de los grupos R^2 , R^3 y R^4
distinto de halógeno o hidrógeno; R^1 es alquilo inferior; m
es un número entero seleccionado entre 1 y 2 y X es halóge-
5 no o $-N \begin{matrix} \text{R}^5 \\ \text{R}^6 \end{matrix}$ donde R^5 es hidrógeno o alquilo inferior y R^6
es alquilo inferior o $R^2 \begin{matrix} \text{R}^3 \\ | \\ \text{Si} \\ | \\ \text{R}^4 \end{matrix}$, donde R^2 , R^3 y R^4 son los de-
finidos anteriormente.

10 3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1
o 2 donde el agente sililante en la etapa (a) es trimetil-
clorosilano o hexametildisilazano.

15 4. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações 1 a 3, donde en la etapa (a) se utilizan como
mínimo dos equivalentes de agente sililante por mol de áci-
do 7-aminodesacetoxicefalosporánico.

20 5. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações 1 a 4, donde la etapa (a) se lleva a cabo si-
lilando el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico con tri-
metilclorosilano en un disolvente aprótico sustancialmente
anhidro, en presencia de un aceptor de ácido.

25 6. Un procedimiento según la reivindicación 5,
donde la etapa de sililación se lleva a cabo en un sistema
disolvente de cloruro de metileno sustancialmente anhidro,
en presencia de un aceptor de ácido constituido por trieti-
lamina o una mezcla de trietilamina y dimetilanilina y a una
temperatura de unos 20-30°C.

30 7. Un procedimiento según cualquiera de las reivi-
dicaciones 1 a 4, donde la etapa (a) se lleva a cabo sililar-
do el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico con hexametil-
disilazano en un disolvente aprótico sustancialmente anhidro

1 y con calefacción externa.

5 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, donde la etapa de sililación se lleva a cabo en cloruro de metileno sustancialmente anhidro como disolvente, a la temperatura de reflujo.

10 9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la acilación de la etapa (b) se lleva a cabo en un sistema disolvente de cloruro de metileno sustancialmente anhidro, a una temperatura comprendida aproximadamente entre -10°C y $+10^{\circ}\text{C}$, en presencia de un aceptor de ácido seleccionado entre una base amínica terciaria con un $\text{pK}_{\text{a}} \leq 7$.

15 10. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde el aceptor de ácido es dimetilánilina.

11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde en la etapa (c) los grupos sili-
lo son escindidos por tratamiento con agua o un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_4$ o una mezcla de los mismos.

20 12. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde en la etapa (c) los grupos sili-
lo son escindidos por tratamiento con un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_4$.

25 13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde en la etapa (d) el ácido 7-{D-
α-amino-α-(p-hidroxifenil)acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico es recuperado ajustando hacia arriba el pH de la masa de reacción hasta que el ácido deseado precipita de la solución.

30 14. Un procedimiento según la reivindicación 13, donde el ajuste del pH se realiza con trietilamina.

15. Un procedimiento según cualquiera de las rei-

1 vindicaciones 1 a 14, donde se obtiene el ácido 7-{D- α -
amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carbo-
xílico y se convierte en una sal farmacéuticamente acepta-
ble del mismo.

5 16. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde la etapa (d) de separación del monohidrato comprende
un método seleccionado entre

10 (1) ajustar hacia arriba el pH de la solución de
la etapa (c) en presencia de un exceso de di-
metilformamida para formar el solvato de dime-
tilformamida del ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidro-
xifenil)acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxíli-
co; disolver dicho solvato de dimetilformamida
en agua acidulada o en una mezcla de agua aci-
dulada y acetonitrilo y ajustar hacia arriba el
15 pH de dicha solución acidulada para precipitar
el monohidrato cristalino deseado;

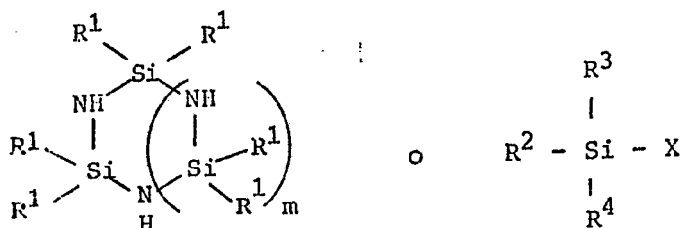
20 (2) ajustar hacia arriba el pH de la solución de
la etapa (c) en presencia de un exceso de di-
metilformamida para formar el solvato de dime-
tilformamida del ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidro-
xifenil)acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico
y poner en contacto dicho solvato de dimetil-
formamida con agua o con un medio parcialmente
acuoso para precipitar el monohidrato cristali-
no deseado o

25 (3) ajustar hacia arriba el pH de la solución de la
etapa (c) para formar el ácido 7-{D- α -amino- α -
(p-hidroxifenil)acetamido}-3-metil-3-cefem-4-
30 carboxílico y poner en contacto dicho ácido con

1 agua o con un medio parcialmente acuoso para
efectuar la cristalización de monohidrato deseado

5 para la obtención del monohidrato de ácido 7- $\{D-\alpha$ -amino- α -
(p-hidroxifenil)acetamido $\}$ -3-metil-3-cefem-4-carboxílico.

17. Un procedimiento según la reivindicación 16,
donde el agente sililante se selecciona entre los de fórmu-
las:



15 donde R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno, halógeno, alquilo inferior,
halcalquilo inferior, fenilo, bencilo, tolilo o dimetilami-
nofenilo, siendo por lo menos uno de los grupos R^2 , R^3 y R^4
distinto de halógeno o hidrógeno; R^1 es alquilo inferior; m
es un número entero que representa 1 o 2 y X es halogeno o

20 $-N \begin{array}{l} / R^5 \\ \backslash R^6 \end{array}$ donde R^5 es hidrógeno o alquilo inferior y R^6 es al-
quilo inferior o $R^2-Si \begin{array}{l} | R^3 \\ | R^4 \end{array}$, donde R^2 , R^3 y R^4 son los definidos

anteriormente.

25 18. Un procedimiento según las reivindicaciones 16
o 17, donde el agente sililante en la etapa (a) es trimetil-
clorosilano o hexametildisilazano.

30 19. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 16 a 18, donde en la etapa (a) se produce el áci-
do 7-aminodesacetoxicefalosporánico disililado utilizando

1 por lo menos dos equivalentes de agente sililante por mol de ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico.

5 20. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, donde la etapa (a) se lleva a cabo sililando el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico con trimetilclorosilano en un disolvente aprótico sustancialmente anhidro, en presencia de un aceptor de ácido.

10 21. Un procedimiento según la reivindicación 20, donde la etapa de sililación se lleva a cabo en un sistema disolvente de cloruro de metileno sustancialmente anhidro, en presencia de un aceptor de ácido constituido por trietilamina o una mezcla de trietilamina y dimetilanilina, a una temperatura de unos 20-30°C.

15 22. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, donde la etapa (a) se lleva a cabo sililando el ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico con hexametildisilazano, en un disolvente aprótico sustancialmente anhidro, con calefacción externa.

20 23. Un procedimiento según la reivindicación 22, donde la etapa de sililación se lleva a cabo en cloruro de metileno sustancialmente anhidro como disolvente, a la temperatura de reflujo.

25 24. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 23, donde la etapa de acilación (b) se lleva a cabo en un sistema disolvente de cloruro de metileno sustancialmente anhidro, a una temperatura comprendida aproximadamente entre -10°C y +10°C, en presencia de un aceptor de ácido seleccionado entre una base amínica terciaria con un $pK_a < 7$.

30 25. Un procedimiento según la reivindicación 24,

1 donde el aceptor de ácido es dimetilanilina.

26. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 25, donde en la etapa (c) los grupos sililo son escindidos por tratamiento con agua o un alcohol C_1-C_4 o con una mezcla de los mismos.

27. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 26, donde en la etapa (c) los grupos sililo son escindidos por tratamiento con un alcohol C_1-C_4 .

28. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 27, donde la etapa (d) consiste en:

- (1) ajustar hacia arriba el pH de la solución de la etapa (c) con trietilamina, en presencia de un exceso de dimetilformamida, hasta que el solvato de dimetilformamida del ácido 7-(D-d-amino-d-(p-hidroxifenil)acetamido)-3-metil-3-cetofem-4-carboxílico precipita de la solución;
- (2) disolver dicho solvato de dimetilformamida en agua acidulada y
- (3) ajustar hacia arriba el pH de dicha solución por adición de trietilamina para precipitar el monohidrato cristalino deseado.

29. Un procedimiento según la reivindicación 28, donde la etapa de ajuste del pH final para producir el monohidrato cristalino deseado se lleva a cabo a una temperatura de unos 35-60°C.

30. Un procedimiento según las reivindicaciones 28 o 29, donde se agrega acetonitrilo como antidisolvente durante la etapa final de ajuste del pH.

31. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, donde se añaden cristales de siembra

1 del monohidrato de ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)
acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, como el definido en
la reivindicación 16, antes de la etapa final de ajuste del
pH o durante la misma.

5 32. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações 16 a 27, donde la etapa (d) consiste en:

(1) ajustar hacia arriba el pH de la solución de
la etapa (c) con trietilamina, en presencia de
un exceso de dimetilformamida hasta que precipita de la solución el solvato de dimetilfor-
10 mamida del ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxife-
nil)acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico y

(2) poner en contacto dicho solvato de dimetilfor-
mamida con un sistema disolvente constituido
15 por agua o una mezcla de agua con uno o más
disolventes orgánicos seleccionados entre aceto-
nitrilo, acetona o un alcohol C₁-C₅ hasta que
el monohidrato deseado cristaliza de la solu-
ción.

20 33. Un procedimiento según la reivindicación 32,
donde la etapa (2) de cristalización del monohidrato se lle-
va a cabo a una temperatura comprendida entre 35 y 60°C
aproximadamente.

25 34. Un procedimiento según las reivindicaciones 32
o 33, donde el sistema disolvente de la cristalización de
la etapa (2) está constituido por agua/acetonitrilo/n-buta-
nol en una relación en volumen de 1:2:1.

30 35. Un procedimiento según las reivindicaciones 32
o 33, donde el sistema disolvente de cristalización de la
etapa (2) está constituido por agua/acetona 1:3 en volumen,

1 agua/isopropanol 1:3 en volúmen, agua/acetonitrilo 1:3 en volúmen o agua/n-butanol 1:1 en volúmen.

5 36. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 35, donde se añaden cristales de siembra del monohidrato de ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)-acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, como el definido en la reivindicación 16, durante la etapa de cristalización final.

10 37. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 27, donde la etapa (d) consiste en:

- 15 (1) ajustar hacia arriba el pH de la solución de la etapa (c) por adición de trietilamina para formar ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico y
- 20 (2) poner en contacto dicho ácido cefalosporánico con un sistema disolvente constituido por agua o una mezcla de agua con uno o más disolventes orgánicos seleccionados entre acetonitrilo, acetona o un alcohol C₁-C₅ hasta que el monohidrato deseado cristaliza de la solución y
- (3) recuperar el monohidrato deseado.

25 38. Un procedimiento según la reivindicación 37, donde la etapa (2) de cristalización del monohidrato se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 35 y 60°C aproximadamente.

30 39. Un procedimiento según las reivindicaciones 37 o 38, donde el sistema disolvente de cristalización de la etapa (2) está constituido por agua/acetonitrilo/n-butanol en una relación de volúmen de 1:2:1.

40. Un procedimiento según las reivindicaciones 37 o 38, donde el sistema disolvente de cristalización de la

1 etapa (2) está constituido por agua/acetona 1:3 en volumen,
agua/isopropanol 1:3 en volumen, agua/acetonitrilo 1:3 en
volumen o agua/n-butanol 1:1 en volumen.

5 41. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações 27 a 40, donde se añaden cristales de siembra
del monohidrato de ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)ace-
tamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, como el definido en
la reivindicación 16, durante la etapa final de cristaliza-
ción.

10 42. Un procedimiento según la reivindicación 16,
donde la etapa (d) comprende un método seleccionado entre

15 (a) disolver el solvato de dimetilformamida del
ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido}-3-metil-3-
cefem-4-carboxílico en agua acidulada o en una mezcla de
agua acidulada y acetonitrilo y ajustar hacia arriba el pH
de dicha solución acidulada hasta que el monohidrato desea-
do cristaliza de la solución o

20 (b) poner en contacto el ácido 7-{D- α -amino- α -(p-
hidroxifenil)acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico o el
solvato de dimetilformamida del mismo con agua o con un me-
dio parcialmente acuoso hasta que el monohidrato deseado
cristaliza de la solución.

25 43. Un procedimiento según la reivindicación 42,
donde la etapa (d) consiste en:

(1) disolución del solvato de dimetilformamida del
30 ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido
3-metil-3-cefem-4-carboxílico en agua acidulada
y

(2) ajuste hacia arriba del pH de dicha solución
por adición de trietilamina para precipitar el

1 producto monohidratado.

44. Un procedimiento según la reivindicación 43, donde la etapa final de ajuste del pH para producir el monohidrato cristalino deseado se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 35 y 60°C aproximadamente.

45. Un procedimiento según las reivindicaciones 43 o 44, donde se agrega acetonitrilo como antidisolvente durante la etapa final de ajuste del pH.

46. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 43 a 45, donde se añaden cristales de siembra del monohidrato de ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, como el definido en la reivindicación 16, antes de la etapa final de ajuste del pH o durante la misma.

47. Un procedimiento según la reivindicación 42, donde la etapa (d) consiste en:

(1) contacto del ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico o el solvato de dimetilformamida del mismo con un sistema disolvente constituido por agua o una mezcla de agua con uno o más disolventes orgánicos seleccionados entre acetonitrilo, acetona o un alcohol C₁-C₅, hasta que cristaliza el monohidrato deseado de la solución.

48. Un procedimiento según la reivindicación 47, donde la etapa de cristalización del monohidrato se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 35 y 60°C aproximadamente.

49. Un procedimiento según las reivindicaciones 47 o 48, donde el sistema disolvente de cristalización del mo-

1 nohidrato está constituido por agua/acetonitrilo/n-butanol
en una relación en volumen de 1:2:1.

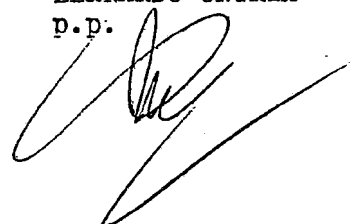
5 50. Un procedimiento según las reivindicaciones 47
o 48, donde el sistema disolvente de cristalización del mo-
nohidrato está constituido por agua/acetona 1:3 en volumen,
agua/isopropanol 1:3 en volumen, agua/acetonitrilo 1:3 en
volumen o agua/n-butanol 1:1 en volumen.

10 51. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações 47 a 50, donde se añaden cristales de siembra
del monohidrato del ácido 7-{D- α -amino- α -(p-hidroxifenil)
acetamido}-3-metil-3-cefem-4-carboxílico, como el definido
en la reivindicación 16, durante la etapa final de cristali-
zación.

15 52. 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 ACIDO 7-{D- α -AMINO-
 α -(P-HIDROXIFENIL)ACETAMIDO}-3-METIL-3-CEFEM-4-CARBOXILICO.

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

Madrid 27 de abril de 1977
BERNARDO UNGRIA
p.p.



25

30